

**Kun Imre Zoltán**

**Klinikai endocrinologia**



**Erdélyi Múzeum Egyesület**  
**Kolozsvár**

**A könyv a Művelődési és Közoktatási Minisztérium és  
az Illyés Közalapítvány támogatásával készült.**

# TARTALOMJEGYZÉK

## Előszó

### 1. Általános endocrinologia

#### 1.1. Az endocrinologia tárgya és alapfogalmai

#### 1.2. A hormonok

- 1.2.1. A hormonok osztályozása
- 1.2.2. A hormonok synthesise és sorsa a szervezetben
- 1.2.3. A hormon-secretio mennyiségi vonatkozásai, mérési módszerei és bioritmusa
- 1.2.4. A hormon-secretio szabályozása
- 1.2.5. A hormonok hatásmechanizmusa

#### 1.3. A diffus endocrin rendszer

- 1.3.1. A peptidek – mint neurotransmitterek, neuromodulatorok és a sejtműködés univerzális koordonátorai
- 1.3.2. Zsírsav-származékok
- 1.3.3. Biogen aminok

#### 1.4. Endocrin betegségek etiopathogenesis

- 1.4.1. Etiológia
- 1.4.2. Pathogenesis

### 2. Részletes endocrinologia

#### 2.1. A hypothalamo-hypophysealis rendszer

- 2.1.1. A hypothalamus
- 2.1.2. Az adenohypophysis
- 2.1.3. A neurohypophysis

#### 2.2. A pajzsmirigy

- 2.2.1. Anatómiai, embriológiai és élettani alapfogalmak
- 2.2.2. Pajzsmirigy-működés vizsgálati módszerei
- 2.2.3. A pajzsmirigy betegségei

#### 2.3. A mellékpajzsmirigyek. A calcium- és foszfor-háztartás

- 2.3.1. Hypoparathyreosis
- 2.3.2. Pseudohypoparathyreosis
- 2.3.3. Spasmophilia (constitutionalis idült tetania)
- 2.3.4. Egyéb hypocalcaemiás állapotok – a hypocalcaemiák elkülönítő kórisméje
- 2.3.5. A hypoparathyreosis és más hypocalcaemiás állapotok megelőzése és kezelése
- 2.3.6. Hyperparathyreosis
- 2.3.7. Hypercalcaemiás állapotok – a hypercalcaemiák differentialdiagnosisa
- 2.3.8. A primaer hyperparathyreosis és más hypercalcaemiás állapotok kezelése
- 2.3.9. Osteoporosis

#### 2.4. A mellékvesék

- 2.4.1. A mellékvesekéreg
- 2.4.2. A mellékvese-velőállomány

## **2.5. A gonádok endocrinológiája**

- 2.5.1. A nemi differenciálódás és zavarai
- 2.5.2. Normális és kóros pubertás
- 2.5.3. A gonádok normális működése és functio-zavarai
- 2.5.4. A nemi működések élettani alkonya: a menopausa és andropausa

## **2.6. Az endocrin pancreas**

- 2.6.1. A vércukorszint szabályozása (hyperglycaemisáló és hypoglycaemisáló rendszer)
- 2.6.2. Diabetes mellitus
- 2.6.5. Metabolicus syndroma (X-syndroma, insulin-resistentia syndroma, cardiovascularis metabolicus syndroma)

## **2.7. Polyglandularis endocrin megbetegedések**

- 2.7.1. Multiplex endocrin neoplasia (MEN, MEA)
- 2.7.2. Polyglandularis hiánysyndromák

## **2.8. Endocrin paraneoplasiás syndromák**

## **Irodalom**

## Előszó

Előljáróban néhány eligazító szempontot szeretnék az olvasó figyelmébe ajánlani. A könyv elődje V. éves orvostanhallgatóknak készült, 1997 végén megjelent előadási jegyzet, amely az endocrinológiai ismeretek lényegét igyekszik tömöríteni. E könyv célja az említett jegyzetben található ismeretek közreadása, lényegesen bővített és aktualizált formában.

1984 óta nem jelent meg magyar nyelven ilyen tárgyú egyetemi jegyzet nálunk, s 1981 óta – magyar szerzőktől – felnőttek endocrinológiáját tárgyaló kézikönyv sem. Ezt a hiányt szeretné e munka pótolni. Az orvoskollégák közül elsősorban az endocrinologia és a belgyógyászat, valamint ezek határterületeinek művelői számára nyújthat tájékozódást. Nem utolsó sorban, a családorvosok munkáját kívánja megkönnyíteni, vezérfonalat biztosítva számukra az endocrin betegségek kórismézése és kezelése terén.

Hangsúlyt fektet a kórképek megértésére, s ennek érdekében igyekszik endocrin vonatkozású élettani és kórtani ismereteket is nyújtani. Ugyanakkor célul tűzi ki, hogy a hazai viszonyok figyelembevételével közelítse meg a problémákat, tudatosan mellőzve olykor a gyakorlat számára kevésbé fontos elméleti fejtegetéseket, vagy egyes komplex laboratóriumi és paraklinikai vizsgálatokat.

Végezetül köszönetet szeretnék mondani mindazoknak, akik áldozatos munkájukkal, megértő segítségükkel és támogatásukkal hozzájárultak e könyv megjelenéséhez. Külön köszönet illeti a kiadót, az Erdélyi Múzeum-Egyesületet, és a kolozsvári Misztótfalusi Sajtóközpont nyomdáját.

Marosvásárhely, 1998 októbere.

A szerző

# 1. Általános endocrinologia

## 1.1. Az endocrinologia tárgya és alapfogalmai

**Tárgya:** Etimológiai értelemben: endon – belül, krinein – elválasztani, logos – tudomány. Az endocrinologia így – általános értelemben véve – *a belső elválasztású mirigyekkel foglalkozó tudomány*. Ez a meghatározás ma már, mint látni fogjuk, nem állja meg maradéktalanul a helyét.

A modern meghatározások inkább a messenger, hírvivő anyagokra helyezik a hangsúlyt. Eszerint az endocrinologia a sejtek közötti és a sejten belüli kapcsolatteremtést és szabályozást szolgáló *kémiai hírvivő (messenger)* anyagokkal, *a hormonokkal* foglalkozik, melyek az egész szervezetben vagy annak bizonyos struktúráiban termelődnek (Becker, 1995, módosítva).

Az *endocrin rendszer*, a vele szoros kapcsolatban álló idegrendszer mellett, a szervezet alapvető integráló rendszere. Legfontosabb *feladatai*: a szervezet homeostasisának biztosítása, az adaptáció (stressz-reakciók), a növekedés és a fajfenntartás szolgálata.

Milcu (1975) definíciója részletesebben kifejti az endocrinologia helyét és érdeklődési területeit: az endocrinologia az *orvostan* és a *biológia* ága, mely a *belső elválasztású szervek és szövetek szerkezetét és működését* tanulmányozza, *ontogenetikai* és *filogenetikai* vonatkozásban, *emberen* és *állaton*, *normális* és *kóros* körülmények között.

Megkülönböztethető egy *elméleti* (experimentális) s egy *gyakorlati* jellegű, ún. *klinikai* endocrinologia, melyek között természetesen szoros, kölcsönös kapcsolat van. Az utóbbi – mint önálló tudományág – a *belgyógyászatból* vált le.

A *klinikai endocrinologia* az *endocrin betegségek* etiológiáját, pathogenesisét, kórbonctanát, klinikai megnyilvánulásait (tünettanát), szövödményeit, diagnosisát, kezelését, lefolyását, prognosist, a betegek rehabilitációját tanulmányozza. Ugyanakkor a *korrelációs* pathológia (szív-ér rendszeri, gyomor-bél traktusi stb. betegségek), valamint a *határesetek* (belgyógyászat, nőgyógyászat, ideggyógyászat területéről) szintén érdeklik.

Szoros kapcsolatai vannak más tudományágakkal: *elméleti* (biológia, patofiziológia, farmakológia) és *gyakorlati* (l. előbb) vonatkozásban egyaránt.

**Alapfogalmai:** E fejezet tárgyát az alapfogalmak tisztázása képezi: endocrin mirigy, diffus endocrin rendszer, hormonok (helyük a többi messenger között, osztályozásuk, synthésisük és sorsuk a szervezetben, hatásaik a receptorokra), feedback mechanizmusok a hormonelválasztásban, endocrin bioritmusok.

### Az endocrin mirigy és a diffus endocrin rendszer

A hormonképzésre specializálódott *endocrin sejtek* endocrin mirigyekké társulva, vagy különböző szervekben, szövetekben diffus módon találhatók a szervezetben.

Az *endocrin mirigyek* – klasszikus meghatározás szerint – nem rendelkeznek kivezető csővel, s termékeiket közvetlenül a belső környezetbe (a vérbe vagy az intercellularis térbe) öntik.

Azok az endocrin sejtek, melyek elszórtan találhatók a szervekben, szövetekben (idegrendszer, gyomor-bél traktus, vesék, chromaffin-rendszer stb.) a *diffus endocrin rendszert* képezik.

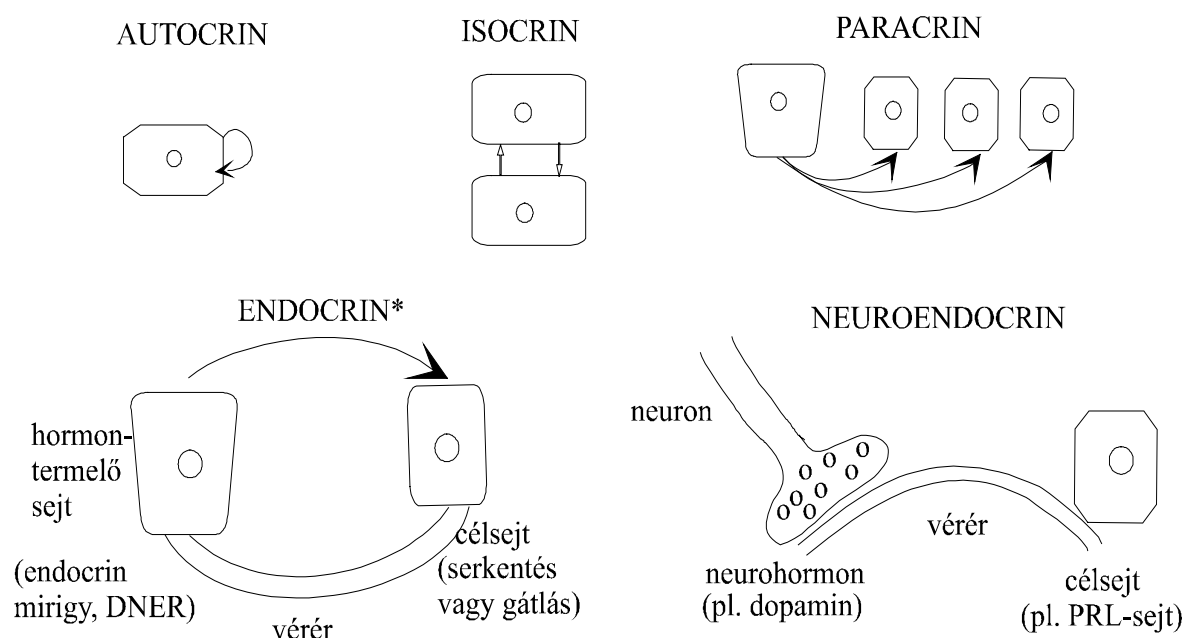
## 1.2. A hormonok

Az elnevezés a görög *horman* - serkentek, izgatok – szóból ered. *Hardy* javasolta ezt a nevet a *Bayliss* és *Starling* által 1902-ben felfedezett secretin bekezeorizálására, s e javaslatot *Starling* el is fogadta (1905). Feltételezték, hogy a secretint a patkóbél nyálkahártyája termeli, s a vér útján jut el a pancreasba, *serkentve* annak secretióját. Tudománytörténeti érdekesség, hogy *Schäfer* nem értett egyet az elnevezéssel, s a „chalone” terminust javasolta, hiszen már akkor is ismertek voltak gátló jellegű endocrin mirigy-eredetű anyagok is.

Ezután hormonnak neveztek minden olyan vegyi anyagot, melyet adott szövet szintetizál, a vérbe elválaszt (**haemocrin**), s vér útján jut el távoli célsejtekhez, melyeket befolyásol. Az ilyen anyagok elnevezésére *Schäfer* az „autacoid” terminust ajánlotta, de sem az előző, sem ezt a javaslatát nem fogadták el; az idő később bebizonyította felfogásának helyességét. Ma az autacoid elnevezés divatba jött, de ezt a terminust a szöveti hormonok kategóriájára alkalmazzák.

A hormon fogalmának *mai értelmezése* jelentősen módosult: ennek oka nemcsak a gátló jellegű hormonok léte (pl. PIF, somatostatin), hanem a *localis hormonok* megismerése is. Hormon ugyanis nemcsak **endocrin** elválasztás eredménye lehet, hanem más módon is termelődhet:

- **autocrin** (egyetlen sejt termelte hormon, amely visszahat a termelő sejtjére);
- **isocrin** (az előzőnél filogenetikailag fejlettebb forma: nem specializált sejt termel hormont, mely a mellette lévő sejtire hat);
- **paracrin** (specializált sejt secretálja a körülötte lévő sejtekre ható hormont, például a pancreas Langerhans-szigeteinek különböző sejtípusai egymás működését így befolyásolják.)



1. ábra: Autocrin, isocrin, paracrin, endocrin és neuroendocrin secretio

\* : klasszikus értelemben vett endocrin (haemocrin)

Ugyanakkor jól ismert a **neuroendocrin** secretio is (neuron termel hormont, azaz neurohormont, például a hypothalamus parvo- és magnocellularis neuronjai), valamint a

*neuromodulatorok* szerepe, amelyek neuronok által termelt localis hormonok (például endorphinok); ez utóbbiak csupán az idegsejtek ingerlékenységét befolyásolják, de nem váltanak ki akciós potenciált.

Mindebből következik, hogy a hormon fogalmának mai meghatározása sokkal tágabb, átfogóbb, mint a régebbi volt. **Hormonon ma a sejtek közötti és a sejten belüli kapcsolatteremtést és szabályozást szolgáló messenger anyagokat értjük** (l. előbb). Ennek ellenére a hormon fogalma világosan elkülönül az *idegingerületátvivő* (*neurotransmitter* vagy *neuro-mediator*) anyagok fogalmától, melyek csak az idegi végfácskákból szabadulnak fel, s az ingerületátvitelt szolgálják egy másik neuronra vagy végrehajtószervre.

A szabályozó mechanizmusok egységes eredetére utal az a tény, hogy *ugyanaz* a kémiai anyag bizonyos helyeken és funktiókban *neurotransmitterként*, más esetekben *neurohormonként* (például a dopamin, mint PIF), illetve *hormonként* (például adrenalin a mellékvesék velőállományában) viselkedik. Ez azt jelenti, hogy az endocrin rendszer s az idegrendszer hasonló elemeket tartalmaz, egymással rokon, de a kettő semmiképpen sem azonos, sőt lényegesen különbözik, főleg működési vonatkozásokban.

Az idegrendszer működése (neurotransmitterei révén) gyors, precíz, előretervező, domináns jellegű; az endocrin ellenőrzés (hormonok útján) lassú, diffúz (humorális), retroreaktív jellegű; a neuroendocrin szabályozás pedig (neurohormonok és neuromodulatorok részvételével) lassú, diffúz, de előretervező és domináns jellegű.

### 1.2.1. A hormonok osztályozása

**Vegyí szerkezetük** alapján 4 csoportra oszthatók:

a) *aminok és aminosav-származékok*: catecholaminok – noradrenalin, adrenalin, dopamin; trijodthyronin (T<sub>3</sub>) és thyroxin (T<sub>4</sub>) – mindezek a tyrosinból képződnek; 5-HT (serotonin) és melatonin – ezek a tryptophanból keletkeznek;  $\gamma$ -aminovajsav (GABA) – az l-glutaminsav származéka; histamin – a histidinből decarboxileződik. Ezek mellett ma már számos más, ún. excitáló aminosav szerepét is ismerjük (pl. glycín, l-asparaginsav, l-glutaminsav, kainsav), melyek főleg az ion-csatornák működését befolyásolják.

b) *peptidek és polypeptidek*: pl. TRH, STH, TSH, PRL, insulin, glucagon.

c) *steroidok*: oestrogenek, progesteron, androgenek, glucocorticoidok, mineralocorticoidok, D-vitamin és származékai.

d) *zsírsav-származékok*: prostaglandinok, prostacyclin, thromboxánok, leucotrienek.

**Keletkezési helyük** szerint:

a) *hypothalamicus hormonok*: tulajdonképpen neurosecretumok:

– *magnocellularis* neuronok termelik az adiuretint (vasopressin, ADH), s az oxytocint – ezek a neurohypophysisben raktározódnak.

– *parvocellularis* neuronok: az adenohypophysis működését szabályozó releasing- és inhibiting-factorokat termelik – ma nagy részük szerkezetileg ismert: *releasing és inhibiting hormonoknak* nevezzük őket – más néven *liberinek és statinok* – a hypophysis porta-rendszerén át jutnak az eminentia medianából (EM) az adenohypophysisbe (pl. thyroliberin – TRH, corticoliberin – CRH, gonadoliberin – GnRH, melyek a TSH-, az ACTH-, illetve az FSH- és LH-secretiót serkentik);

– *n. arcuatus DA-erg neuronjai*: ezek dopamint (DA) termelnek, amely a legfontosabb – egyes vélemények szerint az egyetlen – PRIH (prolactin release-inhibiting hormone) vagy PIF

(prolactin-inhibiting factor). Ennek révén valósul meg a hypothalamus intermittáló gátló hatása az adenohypophysisben folyó PRL-secretióra. A n. arcuatusban található a GHRH-neuronok sejttestei is.

*b) hypophysis hormonok: 2 csoportra oszthatók:*

– közvetlen a *szövetekre* ható hormonok: a növekedési hormon (GH – growth hormone vagy STH – somatotrop hormon), a prolactin (PRL), a melanotrop hormon vagy melanocyta stimuláló hormon ( $\alpha$ - és  $\beta$ -MSH);

– a *peripheriás endocrin mirigyekre* ható, glandulotrop-hormonok: az adrenocorticotrop hormon (ACTH), a thyreotrop hormon vagy thyreoidea stimuláló hormon (TSH), a gonadotrop hormonok, azaz a folliculus stimuláló hormon (FSH), s a luteinizáló hormon (LH) – utóbbi férfiben az interstitialis sejteket stimuláló hormonnak (ICSH) felel meg.

*c) peripheriás endocrin mirigyek hormonjai:*

– egyesek secretióját a hypophysis szabályozza (pajzsmirigy, mellékvesekéreg, gonádok), másoké *független* a hypophysistől: így a mellékvesevelő hormonjai (adrenalin, noradrenalin), a hasnyálmirigy hormonjai (insulin, glucagon), a parathormon, a thyrocalcitonin, a melatonin, s a mineralocorticoidok (részben).

*d) diffus neuroendocrin rendszer (DNER) hormonjai:* ide számos hormon és hormonszerű anyag sorolható be, osztályozásuk sokszor bizonytalan és ellentmondásos, s az újabb felfedezések során nemegyszer módosul.

A DNER hormonjainak jelentős hányadát az utóbbi évek során fedezték fel; nemcsak endocrinologiai szempontból jelentősek, hanem általános biológiai vonatkozásokban is.

Fontosabb *szöveti hormonok* és hormonszerű anyagok:

a) – *peptidek és polypeptidek:*

– *endorphinok, enkephalinok:*  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -endorphin, leu- és met-enkephalin stb.;

– *gastrointestinalis hormonok:* gastrin, secretin, cholecystokinin, VIP (vasoactive intestinal polypeptide), enteroglucagon, pancreas-polypeptid (PP), motilin, neurotensin, bombesin-szerű anyagok, somatostatin, galanin stb.;

– *endothelium-eredetű mediátorok:* renin-angiotensin rendszer, atrialis natriureticus peptid, endothelinek;

– *P-anyag és más tachykininek;*

– *kinin-rendszerek:* a kallikrein aktiválta kallidin, illetve a bradykinin;

– *növekedési factorok és cytokinek:*

1. – *növekedési factorok:* IGF-I és -II (insulin-like growth factor I és II), valamint hám-, ideg-, fibroblast-növekedési factor-családok

2. – *cytokinek:* interleukinek: IL-1-től IL-14-ig, TNF (tumor necrosis factorok), colónia-stimuláló factorok, interferonok, erythropoietin, leucaemia-gátló factor stb.

b) – *zsírsav-származékok:* eicosanoidok: prostaglandinok, prostacyclin, thromboxánok, leucotriének; PAF (platelet activating factor)

c) – *biogen aminok:* sokan idesorolják a chromaffin-rendszerben termelődő *catechol-aminokat* is, valamint a *serotonint* és a *histamint*;



d) – végül meg kell jegyeznünk azt, hogy a DNER-ben termelődnek olyan hormonok, melyek az endocrin mirigyeket alkotó sejtek, ill. a neuroendocrin sejtek *szokványos* termékei (hypothalamicus és hypophysis-hormonok stb.)

Mint a fenti – korántsem teljes – felsorolásból kiderül, az egyes anyagok nem lokalizálhatók általában egy bizonyos szervre, szervrendszerre vagy sejttípusra, hiszen több helyen termelődnek, sőt localisatiójuk függvényében a funkciójuk is változhat. Filogenetikailag ősből szabályozást jelentenek, s bizonyítják, hogy szoros kapcsolat van egyrészt az idegrendszer s az endocrin rendszer, másrészt a központi, s a peripheriás szabályozási mechanizmusok között (főleg a gastrointestinalis s a központi idegrendszeri regulációk mediátorai vonalán).

Kapcsolatban állnak ezek az anyagok a szervezet szinte minden más életműködésével is: stressz-reakciók, fájdalomérzés, növekedés, szaporodás, szív- és érrendszeri működések, vérképzés, gyulladásos és immunfolyamatok, oncogenesis – hogy csak a fontosabbakat említsük.

### 1.2.2. A hormonok synthesise és sorsa a szervezetben

(a hormonok anyagcseréje)

#### a) A hormonok biosynthesise:

1. A *polypeptid- és fehérje-természetű* hormonok a fehérje-synthesis szokott módján jönnek létre: a DNS-ben tárolt információk az m-RNS-nek adódnak át (transscriptio útján), s a hormonok a ribosomák felszínén keletkeznek (translatio során). A hormonok synthesist a génekben kódolt információk határozzák meg. A gének *expressióját* serkentő tényezők fokozzák ezt a folyamatot, míg a gének szerkezeti és működési zavarai megváltoztathatják a szintetizált hormon struktúráját.

A szintetizált polypeptidek a Golgi-készülékbe szállítódnak, és ott *secretiós granulumokat* alkotnak. Az aktív secretio során e granulumok falai összeolvadnak a sejthártyával, és tartalmuk a perivascularis terekbe ürül – ez az *exocytosis* (emiocytosis). Ha a granulumok száma megnő (secretiós szünetekben), egy részük a lysosomákkal fusionál és lebontódik (*crinophagia*). Így jön létre a hormonraktárak bizonyos egyensúlyi állapota. Az exocytosis rendszerint két szakaszos:

a) korai: – a kész, raktározott hormon felszabadulása

b) késői és tartós: – a „de novo” szintetizált hormon secretiója.

A peptid-hormonok gyakran nagy molekulájú *előanyagok* (pre- vagy preprohormonok, vagy big illetve big-big struktúrák) formájában szintetizálódnak, s csak átalakulásuk során válnak aktív hormonná (pl. insulin, glucagon, PRL, STH, parathormon). E ténynek a keringő hormonszintek meghatározásánál lehet jelentősége, ugyanis e nagy molekulájú precursorok épp úgy reagálhatnak a meghatározásra használt antitestekkel, mint az aktív hormonok, noha biológiai aktivitásuk nincs, vagy csak csekély. Más esetekben egy *nagy molekula hasadása* során számos kisebb aktív molekula keletkezik: pl. a proopiomelanocortinból ACTH, MSH, LPH, endorphinok, enkephalinok. Klinikai jelentőségű az a tény, hogy endocrin daganatokból nagy mennyiségű precursor kerülhet a keringésbe (pl. insulinomából proinsulin).

Nem-endocrin rosszindulatú daganatok is termelhetnek a polypeptid-hormonokhoz hasonló szerkezetű vegyületeket (ectopiás hormonogenesis, a *paraneoplasiás syndromák* alapja), melyek azonban nem mindig rendelkeznek biológiai hatással.

2. A *catecholaminok* synthesise egyszerűbb folyamat; tyrosinból keletkeznek, a sympathicus postganglionaris neuronokban, a központi idegrendszerben, valamint a chromaffin-rendszerben (utóbbi két szinten főleg adrenalin).

3. A *pajzsmirigyhormonok* synthesise jódból és aminosavakból történik, utóbbiak a thyreoglobulinhoz kötöttek. Az acinusok kolloidjában raktározott thyreoglobulinból szabadul fel (a kolloid phagocytosis, ill. pinocytosis után) – proteolysis során – a  $T_3$  és  $T_4$ , majd bekerülnek a vérkeringésbe (részleteket l. a pajzsmirigy fejezetében).

4. A *steroid-hormonok* (progestagenek, gluco- és mineralocorticoidok, androgenek és oestrogenek) cholesterolból keletkeznek, specifikus enzim-rendszerek katalizálta reakciósorozatok során, a microsomákban s a mitochondriumokban. A cholesterolból pregnenolon keletkezik, mely fontos köztitermék a steroidhormonok synthesisében. Ebben a folyamatban nem szerepel DNS transscriptio (az actinomycin-D nem gátolja), de a fehérjeszintézis fontos (a cycloheximid gátolja a steroidogenesis). A kész hormonok csak rövid ideig maradnak a sejtekben, hamar a keringésbe kerülnek, s így többnyire synthesisük üteme határozza meg secretiójuk mértékét.

### **b) Hormon-transport**

Az endocrin sejtekből felszabaduló hormonok el kell jussanak a célsejtekhez, hatásuk helyére. Ha ez egy közeli sejt (paracrin hatás), az eljutás egyszerű diffusio útján történik. Ha a hormonok a vérbe jutnak, bonyolultabb mechanizmusokkal kell számolnunk. Sok hormon, főleg a steroid- és aminosav-szerkezetűek, specifikus plasmafehérjékhez kötődnek. Ezek főleg globulinok (elsősorban  $\alpha_2$ -frakció), kisebb mértékben albuminok. A hormon a transport-fehérjével komplexet képez, s ez védelmet nyújt számára a lebontással szemben, megnövelve felezési idejét; ugyanakkor raktárt is jelent, melyből (reverzibilis reakcióról lévén szó) – újratermelődik a szabad, aktív frakció.

Így, a cortisol – majdnem teljes egészében – a *CBG*-hez (corticosteroid-binding globulin vagy transcortin), míg a  $T_4$  főleg a *TBG*-hez (thyroxine-binding globulin) kötött, tehát nagyobb-részt inaktív formában keringenek, míg a nemi hormonok az *SHBG*-hez (sex steroid hormone-binding globulin) kötődnek, kivéve a progesteront, mely a CBG iránt affinis. Az említettek gyakorlati jelentősége abból is adódik, hogy a hormon-meghatározások nagy része össz-mennyiséget (szabad + kötött frakció) mér, mert az alacsony szintű szabad frakció kimutatása nehezebb. Így a steroid- s a pajzsmirigy összhormonszint-meghatározások nem tükrözik megfelelő módon e hormonok biológiai aktivitását.

Ezek a szállító fehérjék a májban szintetizálódnak, s *oestrogenek* hatására nő a CBG-, a TBG-, az SHBG-synthesis, így ezek vérszintje is. Ha a kötőfehérjék szintje megnő, emelkedni fog a totalis hormon-szint (pl. a  $TT_4$ -é, oestrogen-tartalmú contraceptivum szedésekor), noha a szabad, aktív frakció szintje (a feedback mechanizmusok miatt) nem változik.

A kötőfehérjék szintjét egyéb tényezők is befolyásolják, így androgenek, pajzsmirigy-hormonok, májbetegségek. Egyes öröklött betegségekben a szervezet nem képes kötőfehérjéket termelni.

### c) Hormonok átalakulása és kiürülése

A hormonok metabolizációja során rendszerint *lebontás*, így inaktiválódás következik be. E folyamatok legfontosabb szerve a máj, mely microsomalis enzimrendszerei révén, változatos folyamatok (oxydatio, reductio, hydroxylatio, gyűrű-záródás és -bontás, sulpho- és glucurono-conjugatio) során metabolizálja a különböző hormonokat. E folyamatok, irányukat tekintve, két típusra oszthatók: bontási reakciók (ilyen a felsorolt első négy) és synthesisek (conjugatiók).

Néha *aktiválás* jön létre – pl. az 5- $\alpha$ -reductase aktiválja a testosteront dihydrotestosteronná a szövetek szintjén; más példa: a mellékvesekéregben képződő dehydroepiandrosteron (DHEA) átalakulása testosteronná. Ismertek minőségi hormon-*átalakulások* is, pl. az androgen-oestrogen transzformáció, vagy a hibridmolekulák keletkezése, pl. catecholaminok és oestrogenek kapcsolódásából az ún. catecholoestrogenek keletkeznek. (A tyrosin-hydroxylaset gátolva, ezek képesek csökkenteni a catecholamin-synthesist, ill. a COMT gátlásával a noradrenalin extraneuronális bontását; ugyanakkor a hypothalamus, s a hypophysis szintjén antioestrogenként viselkednek.)

*Kiürülésük* a veséken keresztül történik (pl. a steroidok nagyobbbrészt conjugált metabolitokként ürülnek), valamint az epével (ezek enterohepaticus körfolyamatot szenvedhetnek, pl. a steroidok, s a thyroxin). Kis részük a széklettel, verejtékkel s a nyállal ürül. Az emlőmirigyeken át az anyatejbe kerülhetnek.

#### 1.2.3. A hormon-secretio mennyiségi vonatkozásai, mérési módszerei és bioritmus

1. A hormontermelést **mennyiségileg** 2 paraméter jellemzi:

a) A **vérbe jutó hormon hozama (production rate – PR)**: a vérbe de novo bekerülő hormonmennyiség: az illető hormon *metabolicus clearance*-e (MCR) és a vérbeli töménység szorzata. MCR alatt értjük azt a vérmennyiséget, mely időegység alatt irreversibilis módon megtisztul az illető hormontól.

b) **Secretiós ráta (hozam) – SR**: az a hormonmennyiség, amelyet az adott endocrin mirigy időegység alatt a vérbe secretál.

A kettő nem mindig azonos; pl. a pajzsmirigyhormonok esetében az előbbi nagyobb az utóbbinál, ugyanis a keringő  $T_3$  80%-a a peripheriás  $T_4 \rightarrow T_3$  conversióból származik.

A különböző szinteken termelődő hormonok *nagyságrendjét* illetően ki kell emelnünk, hogy a peripheriás endocrin mirigyek hormonjai  $\mu\text{g/mL}$  nagyságrendben, a hypophysis hormonjai  $\text{ng/mL}$ , a hypothalamus releasing-hormonjai pedig  $\text{pg/mL}$  töménységben keringenek a vérben (magyarázat: a secretiók *cascade-szerű* viselkedése, l. a továbbiakban).

2. A hormonok **biológiai, kémiai és immunológiai módszerekkel mérhetők** a vérben és más testnedvekben (pl. liquorban), valamint az excretumokban (vizelet, nyál stb.).

Kezdetben főleg *biológiai* módszereket alkalmaztak, amelyek ugyan nagyon érzékenyek, de nem specifikusak.

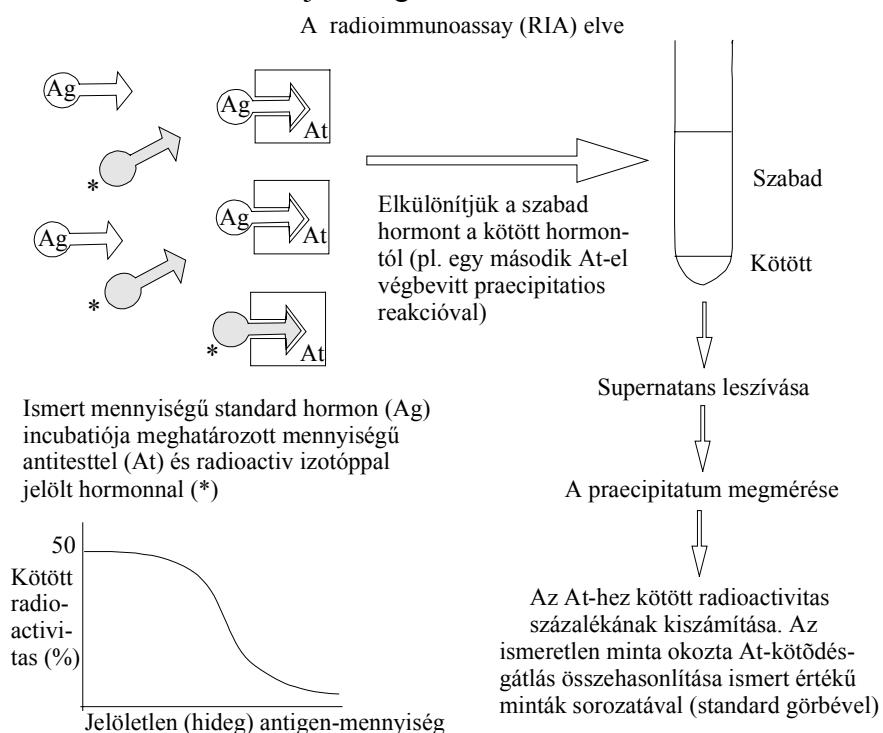
A legtöbb *kémiai* módszer hátránya, hogy kevésbé érzékeny a szokványos hormon-töménységek meghatározására.

A modern *immunológiai* módszerek nagyon érzékenyek és specifikusak (noha ez utóbbi vonatkozásban nagy különbségek vannak az egyes módszerek között). Ide tartozik a RIA (radioimmunassay), IRMA (immunoradiometria) – monoclonalis antitestek felhasználásával, FIA (fluoroimmunometriás módszer), ELISA (enzyme-linked immunoabsorbent assay,

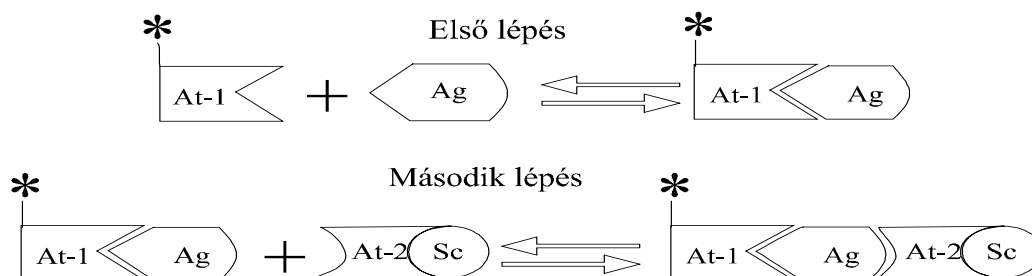
enzymaticus immunometria), s a chemoluminescentíás immunometria. Közös alapelvük, hogy megjelölik valamivel a hormont (a RIA esetében pl. radioaktív izotóppal), s annak fix mennyiségét meghatározott mennyiségű antitesttel reagáltatják, jelöletlen antigén (hormon) növekvő töménységeivel incubálva (antitestek helyett kötőfehérje, fluorescens anyag vagy enzim alkalmazható). A szabad antigént elválasztva az antitesthez kötöttől, kiderül, hogy utóbbi fordítottan arányos a jelöletlen antigénnel, azaz a vizsgált biológiai próba hormon-koncentrációjával.

Arról van tehát szó, hogy a jelöletlen antigén (a vizsgált termék hormonmennyisége) leszorítja a jelölt hormont a meghatározott mennyiségű antitestről (l. 2. ábra).

Komoly nehézséget jelent a meghatározásoknál az a tény, hogy az említett módszerek nagy része összhormonszintet mér, márpedig az aktív, *szabad frakció* meghatározása a fontos adat az endocrin mirigy működésének megítélésére. Ennek értékét az összhormonszint alapján különböző számításokkal határozhatjuk meg.



### Immunoradiometriás hormon-meghatározás (IRMA) elve



**2. ábra: A RIA (radioimmunoassay) és az IRMA (immunoradiometria) elve**

Az IRMA-nál az első lépésben a radioactív anyaggal jelölt monoclonális antitest (At-1) specifikus antigénnel (Ag) reagál. A második lépésben egy második monoclonális antitest (AT-2) reagál az antigen egy másik kötőhelyével. Az At-2 szilárd fázisú carrier-hez (Sc) kötött, amelyet később kimosnak, hogy eltávolítsák a reakcióból a radioactív anyaggal jelölt, meg nem kötött At-t. Ezután a solid fázishoz kötött komplexet  $\gamma$ -

spectrometerrel mérik, és meghatározzák az antigen koncentrációját, összehasonlítva az eredményeket egy simultan készített standard görbével.

A hormonok *alap*-secretiójának meghatározásánál figyelembe kell venni a nictemeralis (nappali-éji) bioritmusokat (l. a továbbiakban). Nemcsak az alapsecretio (basalis hormon-meghatározás), hanem a *dinamikus* (*stimuláló* és *gátló*) próbák is fontos diagnosztikai adatokat szolgáltathatnak. Alkalmazásuk a feedback mechanizmusok kiváltásán alapszik: hyperproductiós kórképekben főleg gátló, hypofunctiós esetekben stimuláló próbákat használunk. A megfelelő gátló, ill. stimuláló anyagok (gyakran hormonok) sok esetben az illető kórkép kezelésére is alkalmazhatók.

### 3. A hormon-secretio bioritmusa

Veleszületetten meghatározott, valamint külső, környezeti tényezők függvénye (pl. fény, hőmérséklet).

Vannak **ultradián** bioritmusok (óra-perc nagyságrendű, pl. **circhorális** változásokkal; ultradián ritmusú a gonadotropinok pulsatilis secretiója, 90–120 percenként).

A **circadián** (nictemeralis) ritmusok napi, azaz 24 h leforgása alatt ismétlődő hormon-ingadozások. Ilyen az ACTH – cortisol napi ritmusa, amely éjjel 0–4 h közt a legalacsonyabb, ezután nő, és a maximumot reggel 4–8 h közt éri el (erre kell tekintettel lenni glucocorticoid-kezeléseknél). A renin-aldosteron secretio szintén 4–8 h között maximális. A PRL és az STH, valamint az LH secretiója alvás idején fokozódik. A TSH-elválasztás hideg hatására nő.

A circadian ritmusokért a **nucleus suprachiasmaticus** felelős. Precíz működése nem ismert, de kimutatták, hogy legalább két oscillatorhoz kötött. Ez utóbbiak hozzák létre az agyi mono-aminok, a plasmabeli aminosavak, ACTH és cortisol, STH, PRL, vasopressin, aldosteron, insulin, vércukor és sexualsteroidok, valamint az *epiphysis*, a testhőmérséklet, s a vegetatív működések circadian ingadozásait. A *retino-hypothalamicus* projectio épsége – mely a supra-chiasmaticus magban végződik – lényeges a fénnel kapcsolatos circadian ritmusok fenn-tartásában.

Léteznek több nap vagy hét leforgása alatt ismétlődő bioritmusok – pl. *circatrigintalis* (kb. 30 nap alatt zajlik le a menstruációs ciklus, a GnRH, ill. a gonadotropinok periodicus secretiója folytán), vagy évenkénti (*circumannualis*) folyamatok.

#### 1.2.4. A hormon-secretio szabályozása

Három szabályozási forma különböztethető meg: negatív és pozitív visszacsatolás (feedback), valamint a neurogén szabályozás. A kibernetikai elveken alapuló *feedback szabályozás* zárt rendszerekre érvényes. Megkülönböztethető *negatív* (gátló) és *pozitív* (serkentő), ill. direkt és indirekt feedback mechanizmus.

##### 1) Negatív feedback szabályozás.

Kétféle lehet: direkt (egyszerű) és indirekt forma.

a) **Direkt negatív feedback** valósítja meg a kapcsolatot a keringő hormonszint, s a hormon secretiós rátája közt. Egyszerű mechanizmuson alapszik, az információt az endocrin mirigyen átfolyó vér paraméterei szolgáltatják. Így, a vércukorszint emelkedése kiváltja a pancreas insulin-secretiójának fokozódását, ami a vércukorszintet csökkenti; vagy a  $\text{Ca}^{2+}$ -szint emelkedése a parathormon elválasztását gátolja, s így a magas  $\text{Ca}^{2+}$ -szint csökkenni fog.

Mint az említett példákban is kiderül, a direkt negatív feedback iránya nem a hormon-secretió-ra vonatkozik, hanem a *metabolicus paraméterekre*, vagyis a vércukorszintre a pancreas

esetében, a  $\text{Ca}^{2+}$ -szintre a mellékpajzsmirigy secretiónál: ezek vérszintjének emelkedése kiváltja – a megfelelő hormon secretiójának megváltoztatásával – későbbi csökkenésüket.

b) Gyakori az **indirekt negatív feedback** mechanizmus.

Megkülönböztethető:

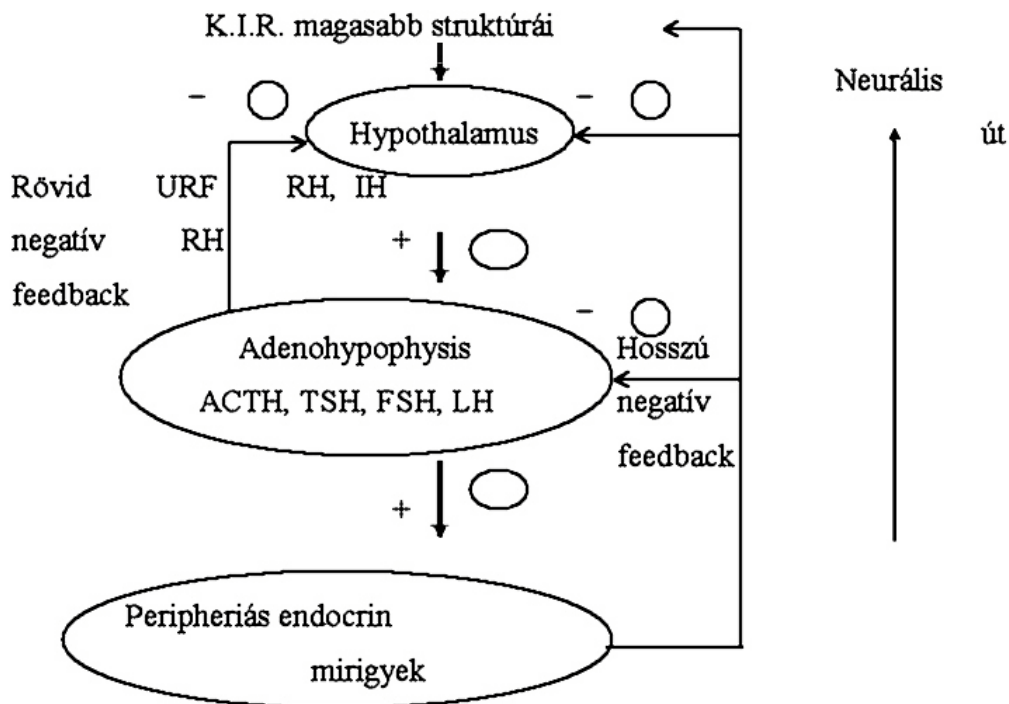
- **hosszú feedback**, amikor a peripheriás endocrin mirigy hormonszintjének emelkedése a vérben az őt serkentő hypophysealis trophormon, ill. hypothalamicus RH secretióját gátolja (pl. a  $\text{T}_3$ ,  $\text{T}_4$  emelkedése gátolja a TSH, ill. a TRH elválasztását, vagy a cortisol-szint emelkedése az ACTH, ill. a CRH secretióját);
- **rövid feedback**: az adenohypophysealis trophormon (TSH, FSH, LH, ACTH) secretiójának fokozódása gátolja a megfelelő hypothalamicus RH-elválasztását;
- **ultrarövid feedback**: a hypothalamus szintjén valósul meg; az RH-secretiók emelkedése saját felszabadulásukat gátolja.

2) **Pozitív feedback**: egy hormon secretiójának fokozódása (vérszintjének emelkedése) egy másik hormon elválasztását serkenti. Pl. így váltja ki az oestrogen-szint emelkedése (bizonyos kritikus értékre) az LH ovulációs csúcs-secretióját. Az is jól ismert tény, hogy az oestrogenek fokozzák a hypophysis PRL-secretióját, direkt (a PRL-sejtekre hatva) és indirekt módon (a hypothalamicus DA-erg mechanizmusok gátlásával).

### 3) Neurogen szabályozás

A neurogen szabályozás nyílt rendszerű, lehet anticipatív is, és erősebb, mint a feedback-szabályozás (pl. *stressz* esetén egyes hormonok secretiója függetlenné és dominánssá válik a feedback mechanizmusokkal szemben).

A környezet ingerei (agresszió, stressz stb.) a KIR-re hatva, idegi impulzusokat váltanak ki. Az idegi információt hormonális (biokémiai) jelekké neuroendocrin transducerek alakítják át. Több ilyen *transducert* ismerünk: a hypothalamus, a tobozmirigy, a mellékvesevelő, s a pancreas sorolható ide. A legfontosabb a *hypothalamus*, melynek neurohormonjai a porta-rendszeren át az adenohypophysisbe jutnak, s ott a direkt szöveti hatású (STH, PRL, MSH), valamint a glandulotrop-hormonok (TSH, ACTH, FSH, LH) secretióját fokozzák. Utóbbiak a peripheriás endocrin mirigyek hormon-termelését serkentik.



**3. ábra: Indirect negatív feedback mechanizmusok**

K.I.R.: központi idegrendszer

URF : ultrarövid negatív feedback (az RH-k emelkedése gátolja saját termelődésüket)

Ez a rendszer *cascade-szerűen* felerősödik: míg az agyi neuromodulatorok töménysége csupán femtogramm/mL ( $10^{-15}$ ) nagyságrendű, a hypothalamicus releasing-hormonoké pg/mL ( $10^{-12}$ ), addig a hypophysisae trophormonoké ng/mL ( $10^{-9}$ ), a peripheriás endocrin mirigyek hormonjaié pedig  $\mu\text{g/mL}$  ( $10^{-6}$ ) nagyságrendű.

### 1.2.5. A hormonok hatásmechanizmusa

A hormonok specifikus *receptorok* útján hatnak a *célsejtek*re. E receptorok struktúrájára és működésére nézve lényegében érvényes mindaz, amit a farmakoreceptorról tudunk, ill. a különböző neurotransmitterek hatásáról megismertünk

A receptorokon kifejtett hatás szempontjából a hormonokat két csoportra oszthatjuk:

I.– **vízben oldódók**: – ilyenek a peptidek, s a catecholaminok. Ezek nem tudnak áthatolni a phospholipid-szerkezetű sejthártyán, így az ennek *felületén* levő receptorokhoz kapcsolódnak.

II.– **zsírban oldódók**: – steroidok, pajzsmirigyhormonok, calcitriol ( $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ ). Ezek könnyen átjutnak a sejthártyán, s a *sejt belsejében* levő receptorokhoz kötődnek.

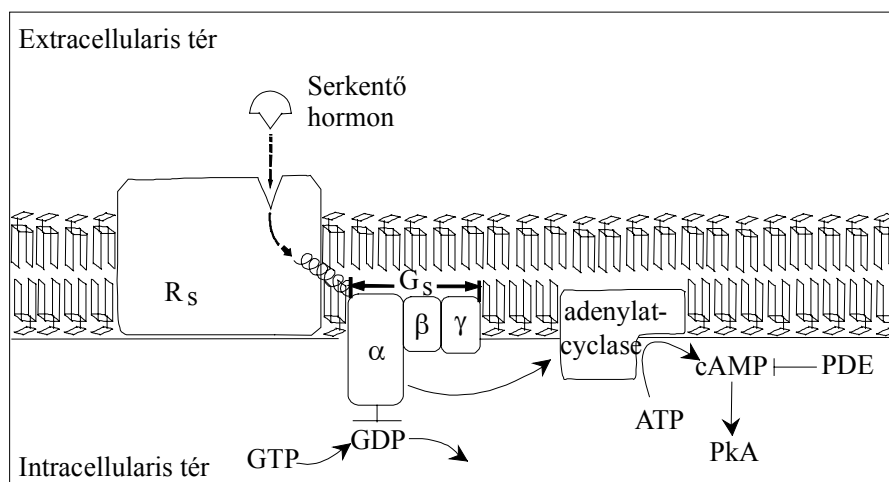
I. A **sejtmembrán-receptoroknak** három típusa van:

A. Az egyik legelterjedtebb típus az ún. **G-proteinhez kötött**, szerpentin formájú receptor.

Ennél három rész különböztethető meg:

1. – az extracellularis tér felé tekintő **receptorfehérje** ( $R_s$ ) – ehhez kapcsolódik a hormon (mint *első hírvivő* - I. típusú *messenger*). A *receptorfehérje* 7-szer járja át a sejthártyát: 3 extracellularis, 3 intracellularis hurkot képez, és 6 intramembránális része van (a hurkok között). Terminális  $\text{NH}_2$ -csoportja extra-, míg terminális  $\text{COOH}$ -csoportja intracellularisan

helyezkedik el. A receptorfehérje a következő, szabályozó fehérjéhez a harmadik intracellularis hurok és a C-terminális rész szintjén kapcsolódik.



4. ábra: G-proteinhez kötött receptor vázlata

G<sub>s</sub>: G-protein,  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -alegységgel; PkA: a cAMP aktiválta proteinkinase-A, amely beindítja a további sejtválaszokat; PDE: phosphodiesterase, amely a cAMP inaktiválásával megszünteti az izgalmi folyamatot. Magyarázat a szövegben.

2. – egy szabályozó funkciójú **kapcsoló** fehérje (**G-protein**). A szabályozó fehérjék a G-protein családjába tartoznak, elnevezésük a guanin-nucleotidok megkötéséből származik.  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -alegységekből állnak, az  $\alpha$ -hoz kötődik a GTP. Az  $\alpha$ -alegységek közötti különbségek alapján 6 G-protein osztály különíthető el. Ezek közül a G<sub>s</sub> (serkentő) és a G<sub>i</sub> (gátló) ismerete fontos a továbbiak megértéséhez. A G<sub>s</sub> aktiválódik olyankor, amikor inger (hormon) hatására stimuláló válasz következik be: a receptorfehérje ingerületbe jön, és GTP kötődik a G-protein  $\alpha$ -alegységéhez (a GDP helyére). A G-proteinek tehát aktiválják (G<sub>s</sub>) vagy gátolják (G<sub>i</sub>) a következő, vagyis a végrehajtó rendszer működését.

3. – a sejt belseje felé orientált **végrehajtó rendszer** (vagy *katalitikus egység*), amely enzim vagy ioncsatorna (Ca<sup>2+</sup>- vagy K<sup>+</sup>-csatorna). Legfontosabb ilyen *enzimek*: az adenylyl-cyclase, guanylyl-cyclase, phospholipase C, phospholipase A<sub>2</sub>. Ezek hozzák létre az ún. *második hírvívő* (*second-messenger*) molekulákat, melyek a sejtválaszt, azaz a sejtműködés megváltozását váltják ki:

– Legismertebb az **adenylyl-cyclase**, mely ATP-ből *cAMP-t* (ciklikus AMP) hoz létre második messengerként (1958-ban fedezte fel *Earl Sutherland* és 1965-ben állította fel a second-messenger hypothesis). A cAMP aktiválja a proteinkinázokat, melyek számos enzim működését fokozzák a sejtek belsejében (pl. phosphorylase, lipase stb.).

Nagyon sok hormon és neurotransmitter hat cAMP-en keresztül, nagy részük stimulálja az adenylyl-cyclaset. Így hat több polypeptid, pl. az adenohypophysis trophormonjai (ACTH, TSH, FSH, LH, MSH), CRH, LPH, hCG, ADH, parathormon, calcitonin, glucagon, valamint a catecholaminok az  $\alpha_2$ - és a  $\beta_2$ -receptorokon. Hatásának kifejtése után, a cAMP-t lebontja a phosphodiesterase (5'AMP-re). Egyes hormonok gátolják az adenylyl-cyclaset (a G<sub>i</sub> aktiválása révén), így a somatostatin, az angiotensin II, az opioidok, az  $\alpha_2$ -receptor stimulálók, valamint az acetylcholin (M<sub>2</sub>-receptorok közvetítésével). A cAMP-képződés egyes esetekben elégtelen, vagy hiányzik, *pathológiás receptorok* léte miatt. Így pl. a pseudohypoparathyreosis I. típusában a parathormon nem képes aktiválni az adenylyl-cyclaset, vagy a nephrogen diabetes insipidusban a vasopressin nem képes hatni a kóros szerkezetű adenylyl-cyclase-rendszerre.



– Léteznek olyan hormonok is, amelyek **guanylat-cyclaset** serkentenek, s cGMP-t használnak második messengerként (pl. atriopeptidek, nitrogén-oxid – NO). A guanylat-cyclase serkentése a phospholipase A<sub>2</sub> aktiválása kapcsán is felléphet (melynek során eicosanoidok keletkeznek). A cGMP – a cAMP-hez hasonlóan – proteinkinázok aktiválódását eredményezi. A cGMP hatásai azonban sok tekintetben ellentétesek a cAMP-ivel: az előzők inkább anabolikus, utóbbiak inkább katabolikus jellegűek.

– A **phospholipase-C** a sejtmembrán egyik phospholipidjét, a *phosphatidylinositol-diphosphatot* (PIP<sub>2</sub>) bontja *inositol-triphosphatra* (IP<sub>3</sub>) és *diacylglycerinre* (DAG), mint második messengerekre. A G<sub>i</sub> fehérje, amellyel, hogy csökkenti a cAMP-t, stimulálhatja a phospholipase-C-t is.

Az IP<sub>3</sub> serkenti a Ca<sup>2+</sup>-felszabadulást a sejt raktáraiból. Ez, egy specifikus fehérjével, a *calmodulinnal* együtt, számos *proteinkináz*t aktivál. A foszforilált fehérjék váltják ki, direkt vagy indirekt módon, a sejtválaszokat.

A DAG, Ca<sup>2+</sup> jelenlétében, a sejtmembrán proteinkináz-C-jét aktiválja, mely olyan fehérjéket foszforilál, melyek meghosszabbítják a sejthatást. Az aktív proteinkináz-C működését a sejthártyán áthatoló Ca<sup>2+</sup> ellenőrzi.

Ilyen mechanizmus útján hatnak a *catecholaminok* az  $\alpha_1$  receptorokra, az acetylcholin (a muszkarin-receptorokra), a serotonin, míg a peptidek közül a GnRH, a TRH, a vasopressin, az angiotensin II, a bradykinin, a P-anyag, EGF (epidermal growth factor).

– Ugyancsak az intracelluláris *Ca-concentratio függvényében* aktiválódik a **phospho-lipase-A<sub>2</sub>** és más phospholipase-ok, melyek az arachidonsav hydrolysis révén prostaglandinokat, leucotriéneket és PAF-ot (platelet activating factor) eredményeznek.

– Egyre több adat szól amellett, hogy maga a **calcium** is fontos második messenger szerepet tölt be számos hormon hatásában. Így az angiotensin II (simaizom-contractio, aldosteron-secretio), adrenalin (gluconeogenesis fokozása a májban), insulin (glucose-transport fokozása izom- és zsírszövetben), ACTH (a mellékvesekéreg steroidogenesisét részben így, részben cAMP útján fokozza), a hypothalamus releasing-hormonjai (az adenohipophysis hormonjainak secretióját így serkentik). Ezek a hormonok gyorsan növelik az intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-ot. Ez a hatás létrejöhet úgy, hogy a hormon *Ca-csatornához* kötött membrán-receptort serkent, ami e csatornához kinyílásához s az extracelluláris Ca<sup>2+</sup> beáramlásához vezet. Másik lehetőség, hogy a receptor izgatása a mitochondriális Ca-ot szabadítja fel valamiképpen. A szabad Ca<sup>2+</sup>-ionok aktiválják a Ca-dependens enzimeket, melyek közül sok *calmodulin*-függő (ez egy, minden emlőssejtben előforduló, Ca-receptor).

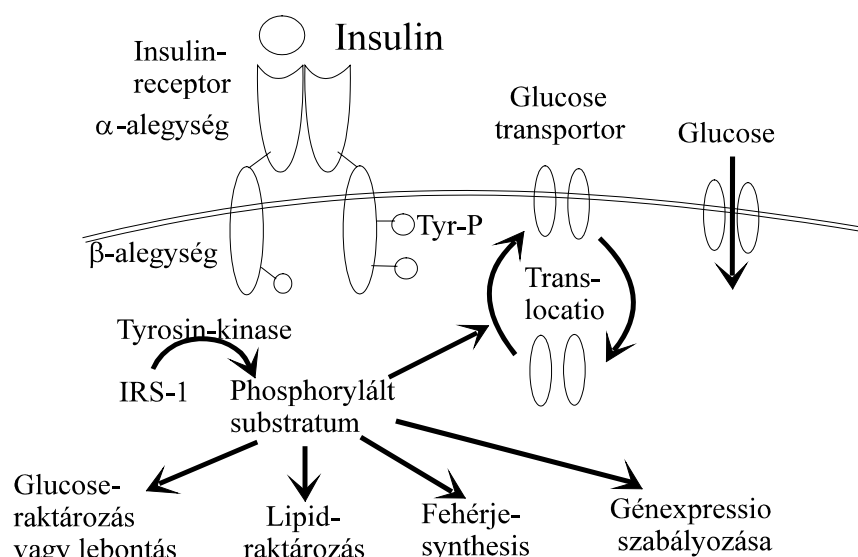
Mint láttuk, Ca-dependens (Ca-calmodulin, vagy csak Ca<sup>2+</sup> útján) mechanizmusok szerepelnek az *előző* enzimekhez kötött receptorfolyamatok bizonyos (korábbi vagy későbbi) szakaszaiban is (pl. cAMP-, cGMP-, arachidonsavhoz kötött reakciókban), befolyásolván azok funkciót.

Megjegyzendő, hogy bármennyire változatosak és heterogének a receptor-mechanizmusok, mégis a legtöbb sejt két irányú kontrollal, azaz legalább két receptor-típussal rendelkezik: cAMP-vel, ill. a membrán-phospholipid turnover fokozó és Ca<sup>2+</sup>-ot mobilizáló receptorokkal. Ez utóbbi receptor-típus aktiválása arachidonsav-felszabaduláshoz is vezet, és gyakran emeli a cGMP-t is. Ilyen sejtekben tehát a két említett rendszer antagonista módon viselkedik. Az egyirányú kontrollal rendelkező sejtekben a két receptor-típus egymástól függetlenül működik.

**B.** A sejtmembrán-receptorok másik típusa egyszerűbb szerkezetű: egy, a **sejthártyán áthatoló fehérje**-molekulából áll, ennek extracelluláris részéhez kötődik a hormon, pl. az

**insulin**, a cytoplasma felőli részén pedig *enzimhatással* rendelkezik: az insulin és a növekedési factorok (EGF, IGF-I) esetében tyrosin-kinázzal, míg az *atrialis natriureticus peptid* esetében guanylat-ciklázsal. Ezek intracellularis fehérjék foszforilációját váltják ki. Más hormonok, pl. az STH, a PRL, az erythropoietin és a cytokinek, hatásuk kezdetén ugyancsak tyrosin-kinázt aktiválnak, de ez nem része a hormon-receptoroknak.

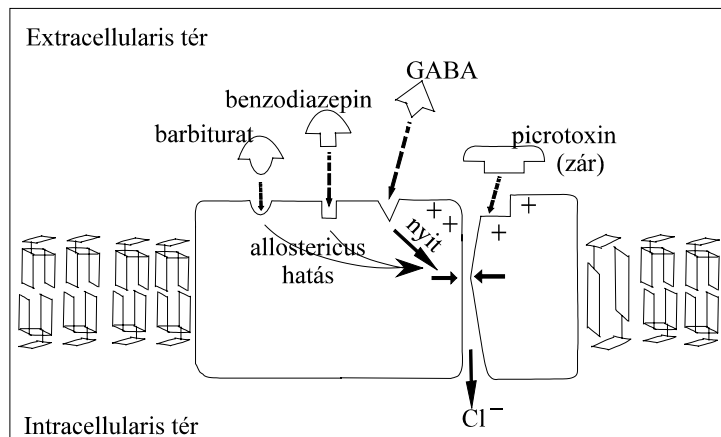
C. A harmadik típusú membrán-receptor olyan **fehérjéből** áll, mely egy **sejtmembrán-csatornát** foglal magában. Ilyenek a nikotin-érzékeny *kolinerg* receptorok, s a neurotransmitter *aminosavak* (glycin, glutaminsav, asparaginsav, GABA) receptorai. Az allostericus fehérjét 4 vagy 5 alegység alkotja. Mindenik alegység olyan láncból áll, amely a sejthártyán 4-szer hatol át, s terminális-NH<sub>2</sub> és -COOH-csoportjai extracellularisan találhatók. A *nikotin*-receptor esetén az 5 alegység Na<sup>+</sup>- és K<sup>+</sup>-csatornát határol; acetylcholin vagy más agonista hatására a csatorna kinyílik, a Na<sup>+</sup> ionok behatolnak, depolarisatio és izgalom jön létre. A *glutamát*-receptor-rendszert az N-methyl-D-aspartat (NMDA), a kainát s a quisqualát izgatja – ilyenkor, depolarisatio során, Na<sup>+</sup> és Ca<sup>2+</sup> hatol be a sejtbe, míg a K<sup>+</sup> távozik. A glycin fokozza a glutamát s az NMDA csatorna-nyitó hatását, feltehetőleg allostericus módon. A Mg<sup>2+</sup> blokája a csatornát nyugalmi állapotban.



**5. ábra: Insulin-receptor: tyrosin-kinázhoz kötött membrán-receptor**

Az α-alegységhez kötődő insulin aktiválja a β-alegység tyrosin-maradékainak autophosphorylációját, ami a receptor cytoplasma felőli részén található *tyrosin-kinázt* serkenti. Utóbbi beindítja az *IRS-1* (insulin reactiv substratum) phosphorylációját. Ez számos reakciót vált ki, többek közt a glucose transportor-molekula translocációját a sejtfelszínre, ami fokozza a glucose transportját a sejthártyán keresztül. Az IRS-1 phosphorylációjának tulajdoníthatók az insulin többi, jól ismert intracellularis hatásai is.

Ide tartozik az A-típusú *GABA-erg* receptor is.

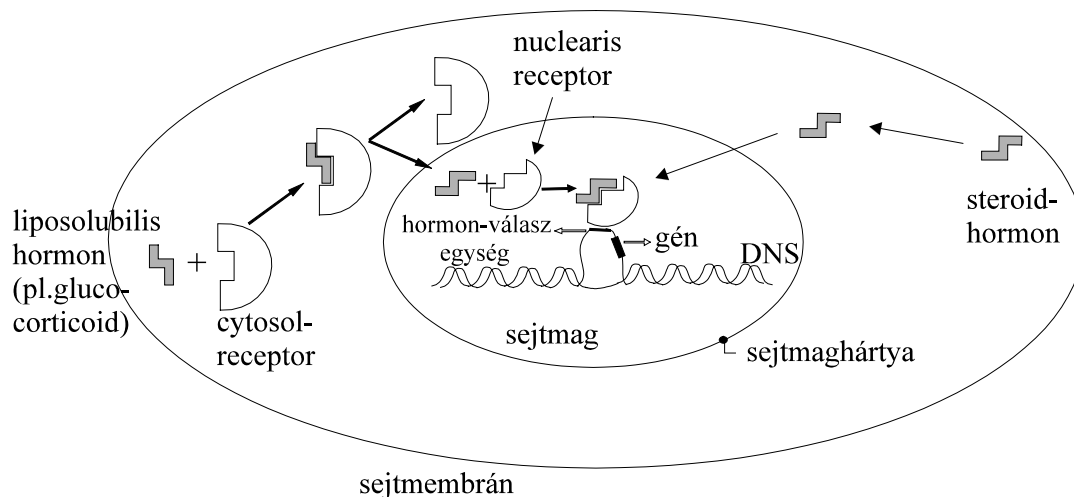


6. ábra. A-típusú GABA-receptor.

A GABA és agonistái a  $\text{Cl}^-$ -csatornát nyitják, s ezzel gátló hatást (membrán-hyperpolarisációt) idéznek elő. A benzodiazepinek és a barbiturátok – a receptor más részeihez kötődve allostericus úton – fokozzák a GABA csatorna-nyitó hatását, s így a gátlást. A picrotoxin viszont zárja a csatornát, s ezzel izgalmat (pl. izomgörcsöket) vált ki.

A *GABA-erg receptor* egy *klór-csatornát* foglal magában, ennek izgatása a csatorna kinyílását,  $\text{Cl}^-$ -influxus révén hyperpolarisációt és gátlást vált ki. A GABA-A-receptorhoz, allostericus módon, benzodiazepinek és barbiturátok is kötődhetnek, fokozván a csatorna nyitását, míg a picrotoxin – nem-competitiv módon – zárja a csatornát, izgalmat (pl. izomgörcsöket) okozva.

II.A liposolubilis hormonok áthatolnak a sejthártyán és **intracellularis receptorokhoz** kötődnek. A steroid- és a pajzsmirigyhormonok receptorai egy családba sorolhatók és két alcsoportot alkotnak. Az A-alcsoportba tartozik a glucocorticoid-, mineralocorticoid-, oestrogen-, progesteron-, androgenreceptor, míg a B-alcsoportba a  $\text{T}_3$ -, a D-vitamin-, a retinasav-, a 9-cisz-retinasav-receptor, valamint az árva- („orphan“-) receptorok, amelyeknek ligandjai még ismeretlenek.



7. ábra. Intracellularis receptorokhoz kötődő hormonok hatásmechanizmusa

A hormon cytoplasmaticus receptorokhoz, vagy direct a sejtmaghoz kötődik. Ezután a hormon-receptor-complexum a DNS egy specifikus régiójához, a hormonválasz-egységhez (hormone-responsive elements, HRE) kötődik. Ez a reakció bizonyos számú gén aktiválódásához (derepressio) vagy repressziójához vezet.

A *glucocorticoidok* a sejtplasma cytosol-receptoraihoz kötődve, komplex formában jutnak a magba (*translocatio révén*), ahol e receptorokról leválva, nuclearis acceptorhoz kapcsolódnak. Ahhoz, hogy bejusson a sejtmagba és a chromatinhoz kötődhessen, a komplexnek aktiválódnia kell, ami a hőmérséklettől és a só jelenlététől függ. *Más steroidok* valószínűleg egyenesen a magba jutnak, cytosol-receptorhoz kötődés nélkül.

A steroidreceptorok teljes hossza 595-984 aminosav között változhat. *Ligandkötő alegységét* több domain (A-E) építi fel. A domainek szerkezetét és egyes szerkezeti elemeinek funkcióját ma már megközelítőleg tisztázták. Az N-terminalis *A/B domain* hossz és aminosav-seqencia tekintetében igen változatos. Valószínűleg a steroid-, ill. pajzsmirigyhormon által regulált gének aktiválásában van szerepe.

A szomszédos *C-domain* (l. 9. ábra) két erősen konzervált szerkezetet, ún. *Zn-ujjakat* tartalmaz, melyek a DNS megfelelő zonáihoz, a hormonválasz-egységhez (*hormone-responsive elements, HRE*) kötődnek. A *Zn-ujjaknak* a receptor-dimerizációban is szerepe van. A *C-domain* körülbelül 70 aminosavat tartalmaz, és kifejezetten konzervált, ami abból látható, hogy az egyes receptorfehérjék C-régióinak aminosav-összetétele igen hasonlít. A *D-domain* – „hinge” (zsanér) – változékony, s ez lehet felelős az agonista hatóanyag (ligand) megkötése után bekövetkező receptorkonformáció-változásért (különben, ez a receptor-részlet tartalmazhat a magbéli lokalizációért felelős sequentiákat is). Az utolsó, *E*-vel jelölt *domain* a fehérjemolekula C-terminális felében helyezkedik el, ehhez kötődik a hatóanyag. Az *E-domain* részt vesz még az oligomer fehérjét összetartó alegység-kölcsönhatásokban (a receptor inaktív állapotában), az aktivált receptor dimerizációjában, valamint a nukleáris lokalizációban.

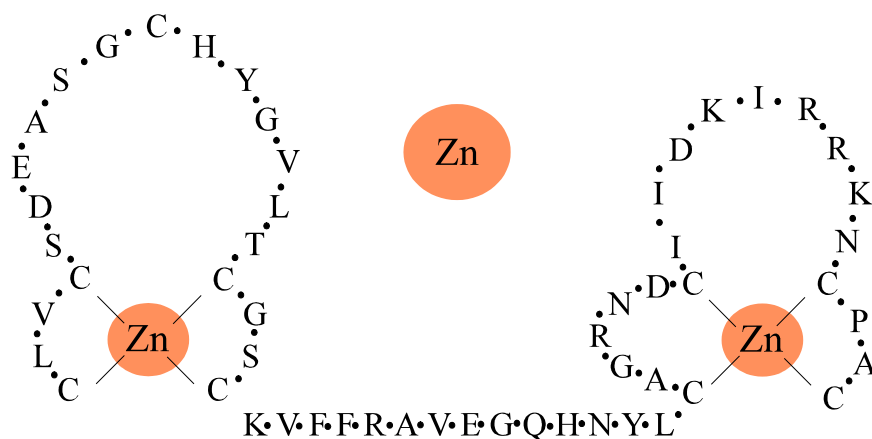
A *pajzsmirigyhormonok* cytosol-receptorhoz is kötődnek – ezek azonban nem juttatják be őket a magba, oda csak a szabad forma jut be. A mitochondriumok szintén tartalmaznak pajzsmirigyhormon-receptorokat – valószínűleg így jönnek létre az  $O_2$ -fogyasztásra kifejlesztett hatásaik. Maghoz való kötődésük hasonló a steroidokéhoz, de ehhez még egy DNS-rész és egy coregulátor molekula (*retinoid X-receptor*) is szükséges. A  $T_3$  affinitása a maghoz kb. 10-szer nagyobb, mint a  $T_4$ -é, s ez összhangban áll biológiai hatásaikkal. A pajzsmirigyhormonok fokozzák a fehérje-synthesist.

A  $T_3$  növeli a növekedési hormon transscriptióját s így synthesisét – ennek szerepe lehet az említett anabolicus hatásban. Az STH viszont növeli a májban az IGF-I (somatomedin-C) termelődését, ez fokozza a somatostatin secretióját, ami gátolja a TSH, s így a  $T_3$ ,  $T_4$  képződését. Somatostatin-secretio beindulhat  $T_3$ -,  $T_4$ -szint emelkedése révén is.

Receptor-domain	Jelleg	Szerep	Aminosavsorszám
A/B	igen változatos	regulált genek aktiválása	230-620
C	erősen konzervált* Zn-ujjak	DNS hormonválasz egységéhez (HRE) kötődés Zn-ujjakkal, receptor-dimerizáció,	70
D	változékony (zsanér)	receptorkonformáció-változás, nukleáris lokalizáció,	40
E	több ligandkötő helye lehet	ligandkötés, dimerizáció, nukleáris lokalizáció,	250

**8. ábra. A steroidreceptorok ligand- (hatóanyag-)kötő alegységének domain-szerkezete**

\* az egyes steroid-, ill. pajzsmirigyhormon receptorfehérjék C-régióinak aminosav-összetétele nagyon hasonló. HRE: hormone-responsive elements.



**9. ábra. A C-domain Zn-ujjakat tartalmazó konzervált szerkezete (az aminosavak egybetűs feltüntetésével)**

A *calcitriol* az extracelluláris folyadék ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -szintjének szabályozásában szerepel, fokozza a Ca felszívódását a bélfalon keresztül. Úgy viselkedik, mint a többi steroid.

Mindezek a hormonok a DNS-hez kötődve fokozzák az m-RNS synthesisét. Végző soron *derepresszió*ról van szó, azáltal, hogy a hormon megköti a represszort (a regulátorgént), felszabadul az operatorgén, mely a struktúrgénekre hat, beindítván a gén-transcriptiót. A DNS despiralizációja után m-RNS keletkezik, s a benne kódolt információk alapján kezdődik meg a specifikus fehérjeszintézis a riboszómák felületén.

Összefoglalva, megállapítható, hogy *sejtmag-szinten* a hormonális információk a következőképpen jelentkeznek:

– A membránreceptorokhoz kötött *peptid* hormonok is bekerülhetnek a magba, ún. *internalisatio* során. Ennek lényege, hogy a hormon-receptor-komplex leszakad a sejthártyáról (utóbbinak egy részletével), s *endocytosis* révén, hólyagocskák formájában (coated vesicles) behatol a sejt belsejébe. E hólyagocskák összeolvadhatnak a lysoszómákkal, s ennek enzimjei mind a hormont, mind a receptort lebontják. Egyes polypeptid hormonok – internalisatio után

– megkötődnek a sejtben. Insulin esetén az intracellularis receptorok hasonló specificitással rendelkeznek, mint a membrán-receptorok, de egyelőre nem ismert, van-e szerepük a hormon intracellularis hatásában. Az internalisatio különben általános jelenség, a sejt más vegyületeket is internalizálhat – antigéneket, immunglobulinokat stb. A peptidek a magban egyes *gén-sequentiákat stimulálnak*, új RNS-molekulák synthesisét indítva be.

– A **steroid** hormonok **chromatin-acceptor**hoz kötődnek.

– A **pajzsmirigy hormonok**, főleg a  $T_3$ , **nuclearis receptor**hoz kapcsolódnak.

– A **calcitriol** (melyet steroidszerű hormonnak tekintenek jelenleg) direkt, **gén-szinten** hat.

A hormon-receptor-komplex – általában – a *gén-expressiót* befolyásolja, beindítja a DNS egy specifikus részének transscriptióját. Ez meghatározza specifikus m-RNS keletkezését, míg utóbbi a kódolt információknak megfelelő fehérje-synthesist indítja be (ezt blokája az RNS-synthesist gátló actinomycin D).

A hormon-receptor interakcióról ismertetteket nem szabad leegyszerűsítve elképzelni. Egy sejtnek rendszerint több fajta hormonreceptora van, s egy bizonyos hormon sokféle sejtre hat, és a különféle sejteken más-más hatást hozhat létre. Ugyanakkor, az egymás közelében található hormontermelő sejtek is kölcsönösen befolyásolhatják egymás működését paracrin módon (gondoljunk pl. a pancreas különböző endocrin-sejttípusaira).

Az **összehangolt sejtműködés** biztosításában fontos szerepük van a hormonoknak – több hormonnak lehet minőségileg hasonló, de különböző latenciáidővel jelentkező hatása – pl. hypoglycaemia esetén előbb a catecholaminok, majd a glucagon, a glucocorticoidok, s az STH secretálódik.

Adott hormon többféle sejt működését gátolja, pl. a *somatostatin* a hypophysisben nemcsak az STH-secretiót, hanem a TSH-t is, míg a pancreasban az insulin s a glucagon-secretiót, valamint az exocrin functiót, a gyomor-bél traktusban a gastrin, a secretin, a cholecystokinin, a VIP secretióját, s a gyomor sósav-pepsin termelését is gátolja. Szintetikus analógját, az *octreotidot* (Sandostatin<sup>R</sup>) nemcsak acromegália kezelésére, hanem különböző gyomor-bél traktusi neuroendocrin daganatokban is alkalmazzák, több-kevesebb therapiás eredménnyel (insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, VIP-oma, carcinoid syndroma kezelésére, s vannak próbálkozások más irányokba is, pl. egyéb hypophysis adenomák, emlődaganatok kezelése érdekében).

Hasonló módon, a *TRH* nemcsak a TSH-t, hanem az STH-, a PRL-, sőt – adott körülmények között – az ACTH-, s az FSH/LH-secretiót is serkenti.

A *hormonsecretio* lehet *összehangolt*, egyenesen teleologikus, bizonyos célsejt-működés megvalósítása érdekében. Pl. a petefészektüsző selectiója egy ciklus során, vagy az STH-hatások egy részének létrejötte a somatomedineken keresztül (ezek STH hatására a májban, valamint az STH cél-szerveiben termelődnek). Így az STH s a somatomedinek együtt fejtik ki hatásukat a növekedési porcokra.

Más példa az összehangolt hormonsecretióra a súlyos betegek pajzsmirigyhormon metabolizációjának megváltozása (ún. „*euthyroid sick syndrome*”). Leromlással járó hypercatabolicus állapotokban a  $T_4$  nem alakul aktív  $T_3$ -má (amely fokozná a catabolicus folyamatokat), hanem  $rT_3$ -má (revers  $T_3$ ), amely inaktív (l. a pajzsmirigy fejezetét).

Az említett receptor-mechanizmusoknak szerepe lehet a **tartós sejtválaszok** létrejöttében is. Így a DAG s a  $Ca^{2+}$  fontos szerepet játszhat a *sejtproliferációban*, a proteinkináz-C enzim közvetítésével. Egyes protooncogenek, valamint daganatkeltő vegyületek (pl. a forbol-észterek) szintén a proteinkináz-C aktiválása útján hatnak

A tárgyalt peptidek és aminosavak nem kizárólag hormonális funkciókat töltenek be, hanem adott körülmények között *neurotransmitter*ként viselkednek (pl. a TRH vagy a vasopressin a központi idegrendszer bizonyos területein), vagy *cotransmitter*ként (pl. a noradrenerg idegvégződéseken az Y-neuropeptid, a somatostatin, az enkephalinok, vagy a kolinerg végződéseken a VIP). *Neuromodulator* funkciójuk szintén jelentős. Pl. az endorphinok presynapticus gátló hatást fejtenek ki a hypothalamus catecholaminerg neuronjaira, így gátolva az összes adenohypophysealis hormon secretióját, kivéve a PRL- és az STH-secretiót, amit fokoznak. Szerepük van a synapsisok *automodulációs* folyamataiban is. Erre is több példa említhető: az ATP a presynapticus purinerg receptorok izgatásával gátolja saját, valamint a noradrenalin felszabadulását az catecholaminerg idegvégződésekből; hasonlóan hat az Y-neuropeptid vagy az enkephalinok (utóbbiak a presynapticus opioid receptorok izgatása révén). Stressz reakcióban a mellékvesevelőből felszabaduló adrenalin szintén moduláló hatású: elősegíti a mediátor-felszabadulást a catecholaminerg synapsisokban. A noradrenerg idegvégződéseken leírtak ún. *heteroreceptorokat*, melyek révén a közelben felszabaduló transzmitterek, hormonok vagy hormonszerű anyagok (pl. acetylcholin, dopamin, adenosin, prostaglandinok, opioidok, angiotensin, 5-HT, GABA) képesek befolyásolni a noradrenalin felszabadulását a synapticus résbe.

### A receptor-működés szabályozása

A receptorok genetikailag determinált képződmények. Ha alkotó molekuláik biosynthesisébe zavart szenved, megváltozhat érzékenységük, akár a receptivitás teljes hiányáig menően. Testicularis feminisatio esetén pl. az androgen-receptorok hiánya miatt női fenotípus alakul ki, noha a genetikai nem férfi jellegű (XY), s a betegnek heréi vannak. A pajzsmirigyhormonok receptorainak érzéketlensége folytán hypothyreosis jöhet létre.

Nemcsak a sejthártyát, hanem a receptorokat is állandó *átépülés* (keletkezés és lebomlás) jellemzi.

A receptorok nem fix, merev képződmények, hanem alkalmazkodni képesek a változásokhoz. Így, érzékenységük csökkenhet, vagy növekedhet, a szükségleteknek megfelelően. Desensitizatio végbemehet a receptorok számának és affinitásának csökkenése (ún. „**down-regulation**”) következtében, vagy a receptor foszforilációja révén (covalens kötéssel), ha az agonista (hormon) nagy mennyiségben és tartósan hat a receptorok felszínén (tk. ellenregulációs mechanizmus). Pl.: a gonadoliberint (GnRH) kis adagban és intermittáló módon alkalmazva, ovulatio kiváltására használhatjuk. Ha azonban tartós hatású superagonistákat használunk, az adenohypophysis gonadotrophormon-termelő sejtjei elveszítik GnRH-receptoraikat, s így leáll hormontermelésük: ez ovulatio-gátlást és a nemi hormonok secretiójának felfüggesztését eredményezi. Ezért alkalmazhatók előrehaladott emlőrák, prosztatarák vagy endometriosis kezelésére.

A jelenség ellenkezője is előfordul: nő a receptorok száma és affinitása a hormonmennyiség csökkenése esetén („**up-regulation**”) – pl. a prolactin vagy angiotestin II receptorai viselkedhetnek így. Bizonyos esetekben a növekvő hormonmennyiség emelheti saját receptorainak a számát (pl. az oestrogen az emlőmirigyek oestrogen-receptorait).

**Heteroreguláció:** egyik hormon növelheti egy másik hormon receptorainak számát és/vagy affinitását. Pl. az oestrogenek növelik az LH-receptorok számát (a petefészekben), ill. a progesteron-receptorokét; a pajzsmirigyhormonok növelik a  $\beta$ -receptorok számát a szív-ér rendszerben, a glucocorticoidok szintén (régebben az ilyen típusú hatást „permisszív hatás”-nak nevezték), fokozván ezáltal az említett rendszer érzékenységét catecholaminok iránt.

Általánosan ismert tény, hogy *hyperfunctió*s körülmények közt fokozódik az érzékenység gátló szerek iránt, hypofunctio során pedig izgató szerekre. Ezt nemcsak a receptor-érzékenység változásának fenti mechanizmusai hozzák létre, hanem számos más biokémiai folyamat is közrejátsszik benne. Gyakorlati következménye az, hogy hyperfunctió s kórképek laboratóriumi kivizsgálásakor hasznosabb a suppressió s, míg hypofunctió s esetekben a stimulációs próbák elvégzése. Hyperfunctio esetén a heteroreguláció is megváltozhat: elképzelhető, hogy ilyen mechanizmus magyarázza az adenohipophysis hormontermelő sejtjeinek fokozott válaszát TRH-ra hyperfunctió s kórképekben: így a fokozott STH- (acromegáliában), ACTH- (Nelson-szindrómában), LH- (polycysticus ovarium szindrómában), vagy PRL- (pl. hypothyreosis okozta hyperprolactinaemiában) válaszokat.

*Daganatos* betegségekben megváltozhat a receptorok minősége is. Klasszikus példa erre a dopamin-agonisták (bromocriptin stb.) hatása az STH-secretióra: normális körülmények közt serkentik, acromegáliában (nagy adagokban) gátolják.

### A hormonok együtthatása a receptorokon

A hatás létrehozásához, mint minden hatóanyag (neurotransmitter, gyógyszer), így a hormonok is két tulajdonsággal kell rendelkezzenek: affinitással (azzal a képességgel, hogy kötődjenek a receptorokhoz), és intrinsec (specifikus) aktivitással (vagyis azzal a tulajdonsággal, hogy a receptorokon konformációváltozást, s ezzel aktiválást idézzenek elő).

Ha a hormonnak mindkét tulajdonsága megvan, **agonista** hatást fejt ki, ha csak az első, akkor **antagonista** lesz. *Átmenetek* (parciális agonista és antagonista) léteznek, éppúgy, mint a gyógyszereknél általában.

Az *oestrogen-antagonistáknak* ma már jelentős therapiás alkalmazása van. A clomiphent s a cyclophenylt ovulatio-inductióra, a tamoxiphent, s a toremiphent emlőrák kezelésére, az oestriolt, s a conjugalt oestrogeneket (equilin, equilenin) klimaxos panaszok enyhítésére használják.

Az *antiandrogeneket*, amilyen a cyproteronacetát, a flutamid, a nilutamid, – prosztatarák, s egyeseket prostata-adenoma, valamint férfi hypersexualitás kezelésére javallják.

*Progesteron-antagonisták* közül a *mifepristont* (RU 486) alkalmazzák a therapiában (pl. metastaticus emlőrákban); nem szelektív, ugyanis antiglucocorticoid hatása is van.

Az *LHRH-antagonisták* azonnali gátló hatása potenciális előnyt jelenthet az agonistákkal szemben emlőrák és prosztatarák kezelésében, spermatogenesis gátlásában (anticoncipiensként férfiaknál).

Adott molekulaszervezet sok esetben *többféle hormonhatással* is rendelkezik. Különösen gyakori ez az egyre növekvő számú szintetikus *progestageneknél*. Ezek – progestagen hatásai mellett – gyakran *antioestrogen*, androgen-anabolikus, egyesek még gyenge oestrogen hatással is rendelkeznek.

Ez a széles hatásspektrum változatos együtthatások alapját képezheti.

Együtthatások a *neuromodulatorok* szintjén is felléphetnek, s ez olykor klinikai jelentőségű lehet – az *opioid-antagonisták* (naloxon, naltrexon) alkalmazási kísérletei (bulimia valamint erectió s zavarok kezelésére) erre a lehetőségre utalnak.



### 1.3. A diffus endocrin rendszer

A diffus endocrin rendszer elnevezést 1938-ban javasolta *Feyrter* a peripheriás endocrin (paracrin) mirigyekre vonatkoztatva. Később *Pearse* és *mtsai* (1966), hasonló citokémiai és funkcionális sajátásaik alapján, a szervezetben szétszórtnál található endocrin sejteket az **APUD** (amine precursor uptake and subsequent decarboxylation) rendszerbe osztályozták. Ők közös embriológiai, ectodermális eredetet (velőlemez) tételeztek fel, később azonban bebizonyosodott, hogy számos hormon (pl. a gyomor-bél traktus hormonjai) endodermális eredetű sejtekben képződnek.

Ma inkább **diffus neuroendocrin rendszerről (DNER)** beszélnek (*Nylen és Becker, 1995*), melynek keretében megkülönböztetnek egy *központi* részt, mely a hypothalamo-hypophysaer rendszer s a tobozmirigy neuroendocrin sejtjeit, valamint egy *peripheriás* részt, mely a pajzsmirigy C-sejtjeit, a gyomor-bél traktus, mellékpajzsmirigy, mellékvesevelő, illetve a sympathicus dúcok, a tüdő, a bőr, a vese, a különböző hámszövetek neuroendocrin sejtjeit foglalja magában. Hasonló sejteket találtak a nemi mirigyekben és szervekben (here, prosztata, endometrium, húgycső), az emlőkben, sőt a szívben is. Ahogy már *Feyrter* feltételezte, a DNER sejtjei – paracrin secretio révén – localis szabályozó tevékenységet fejtenek ki. Ezek *peptideket* és *aminokat* termelnek, melyek secretiós granulák formájában raktározódnak.

#### 1.3.1. A peptidek – mint neurotransmitterek, neuromodulatorok és a sejtműködés univerzális koordonátorai

A peptidek kutatása az utóbbi évtizedekben – főleg most, az agykutatás évtizedében – igen sok új adatot, nem várt összefüggéseket tárt fel.

Az eddig csak *hormonnak* vagy *neurohormonnak* vélt peptidek egy részéről kiderült, hogy az agy bizonyos régióiban *neurotransmitterként* vagy *neuromodulatorként* viselkednek.

Ugyanakkor ezek a peptidek nemcsak a központi idegrendszer területén, hanem – sok esetben – a *peripheriás szövetekben* is kimutathatók (pancreas, gyomor-bél traktus stb.). Sőt, secretiójuk helyén, paracrin módon, közvetlen környezetük sejtjeit befolyásolják (pancreas), egyesek pedig exocrin elválasztás (bőr, emlőmirigyek) módosítása útján fejtik ki hatásaikat. Vannak köztük tartós hatású növekedési factorok, és nemcsak neuronok vagy neuroendocrin sejtek termelik őket, hanem különböző más sejtípusok is. Mindezekből levonható a következtetés: a peptidek a *sejtműködés univerzális koordonátorainak* tekinthetők.

Közös jellemzőiknek tartják az alábbi 5 tulajdonságot (*Rehfeld, 1995*):

1. – a peptidek *homolog* jellegét: ennek alapján próbálják őket családokba rendezni;
2. – molekuláris *heterogenitásukat*: preprohormonból alakulnak ki különböző segmentumok lehasadásával, vagy más vegyfolyamatok útján – posttranscriptiós és posttranslatiós folyamatok során;
3. – *expressiójuk általános jellegét*: minden sejt rendelkezik – kivéve a haploid germinális sejteket – mindenik peptid hormon génjével, vagyis elvileg minden hormont képes szintetizálni; a daganatok *ectopiás hormontermelésének* ez az alapja;
4. – a *sejt-specifikus előállítás*: azonos gén-expressio mellett a különböző sejtekben a posttranscriptiós és a posttranslatiós folyamatok eltérőek, így más és más hormon termelődik – ez gén-megtakarítást jelent; hormontermelő daganatoknál e folyamatok felborulnak, s a hormon-gének expressiója többféle peptid synthesisét eredményezi;

5. – *a cosynthesist*: egy bizonyos hormont vagy transmittert szintetizáló sejt ugyanakkor más hormont vagy transmittert (peptidet vagy amint) is szintetizál; pl. az opioid peptideket termelő neuronok gyakran tartalmazznak gastrin-cholecystokinin családhoz tartozó peptideket; a catecholaminerg és kolinerg neuronok hasonló vonatkozásairól már történt említés.

A peptidek kutatása ma már annyira kiterjedt és szerteágazó, hogy vázlatos ismertetésükre sincsen itt lehetőség, csupán néhány fontosabb vonatkozásuk megemlítésére.

Nem alakultak ki még megbízható *osztályozási* szempontok jellemzésükre: a csaknem ubiquitár jelenlét, s a számos tisztázatlan kérdés élettani és kórtani vonatkozásaik terén nem teszi lehetővé még megbízható kategorizálásukat. Különböző *peptid hormon-családokba* próbálják besorolni őket, több-kevesebb sikerrel. Így, a főleg centrálisan előforduló peptid hormonok közül fontosabbak: a TSH-család (TSH, FSH, LH, human choriogonadotropin – hCG), a somatotropin-család (STH, PRL, somatomammotropin), az oxytocin-család (oxytocin, vasopressin), az opioid peptidek (a proopiomelanocortin, proenkephalin, prodynorphin), míg az elsősorban peripheriás localisatiójú peptidek közül a gastrointestinalis hormonok, így a gastrin-család (gastrin, cholecystokinin, caerulein), a secretin-család (secretin, glucagon, VIP stb.), a proinsulin-család (proinsulin, IGF-I, IGF-II), a tachykininek (P- és K-anyag stb.) és mások.

#### 1.3.1.1. Hypothalamicus és hypophysealis peptidek

A *hypothalamicus releasing- és inhibiting* hormonok közül, az agy más régióiban neurotransmitterként szereplő *TRH*-ról feltételezik, hogy szerepe lehet a testhőmérséklet és az étvágy szabályozásában (utóbbit csökkenti). Több adat szól más hasonló neurohormon (*LHRH*, *CRH*, *GHRH*, somatostatin) lehetséges transmitter, ill. modulátor szerepéről. Így, az *LHRH* valószínűleg szerepet játszik a nemi viselkedés szabályozásában: a hypothalamusba fecskendezve, növeli a nőstények nemi válaszkészségét hypophysis-irtott állatoknál is, melyeknél a gonadotropin-secretio szerepe nem jöhet számításba. A *somatostatin*ról kimutatták, hogy elsősorban gátló jellegű neurotransmitter: nyugtató, hypothermizáló hatása van. Paracrin mechanizmus útján gátolja az insulin és a glucagon-secretiót a pancreasban. Gátolja az ún. gastrointestinalis hormonok felszabadulását (gastrin, secretin, VIP, CCK stb.). Ugyanakkor gátolja a nyál-, a gyomor-, a pancreas- és a renin-secretiót is. Részletezésére még visszatérünk a hypothalamus és a hypophysis fejezetében.

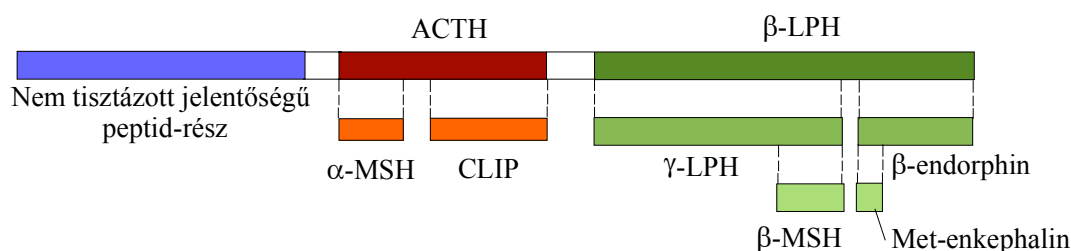
Az *oxytocin*-családot illetően több adat szól amellest, hogy a *vasopressin* a memória, a figyelem, az agyi koncentráció folyamataiban szerepelne, hiánya elősegítené a bipoláris depressziót. Anorexia nervosában viszont az agyi vasopressin-szint emelkedett, s a kórkép javulásakor normalizálódik. Ma már háromféle vasopressin-receptort különböztetünk meg. Az *oxytocin*nak jelentős szerepe van a sexualis viselkedésben, s az ezt serkentő nemi hormonok az agy oxytocinerg rendszerét is befolyásolják.

Az *adenohypophysis hormonjai* közül feltehetően az *ACTH*, s a  $\beta$ -*MSH* rendelkezik – az idegrendszer más területein – neurotransmitter, ill. -modulátor funkciókkal. A *prolactin*ról feltételezik, hogy szerepet játszik a vándormadarak vándorlási ciklusának beindításában, valamint az anyai viselkedés kialakításában.

#### 1.3.1.2. Az opioid peptidek

Az egyik legintenzívebben vizsgált peptid-csoport, 3 alcsoportra osztható: endorfinok, enkephalinok és dynorphinok. Mindhárom nagy molekulájú precursorokból származik. Ilyen a:

1. **proopiomelanocortin**, mely 265 aminosavból álló polypeptid, tartalmaz egy molekula ACTH-t,  $\alpha$ -,  $\beta$ - és  $\gamma$ -MSH-t,  $\beta$ - és  $\gamma$ -lipotropint,  $\beta$ -endorphint és met-enkephalint. Ilyen anyagokat találtak a hypophysisben (elülső és közti lebeny), a nucleus arcuatusban (limbikus-rendszeri és agykérgi projectiókkal), a tractus solitarius magjában és a comissurális magban.



10. ábra A proopiomelanocortin vázlatos szerkezete

$\beta$ -LPH:  $\beta$ -lipotropin;  $\alpha$ -MSH:  $\alpha$ -melanocyt-stimuláló hormon; CLIP: corticotropin-like intermediate lobe peptide;

2. **proenkephalin**, mely 267 aminosavból áll, s magában foglal met-enkephalint és leu-enkephalint. Kimutatták a gerincvelőben, a periaqueductalis szürkeállományban, a nyúltvelőben, a locus coeruleusban, az eminentia medianában, az amygdalában, a hippocampusban; a mellékvesék velőállományában, a glomus caroticumban, a nyálmirigyekben, és a gyomor-bél traktus idegi és mirigy-állományában szintén előfordul.

3. **prodynorphin**, mely 256 aminosavból áll, magában foglal kétféle dynorphint,  $\gamma$ -neo-endorphint és leu-enkephalint. Ezeket a hypothalamusban lokalizálták.

Mindhárom alcsoport neurotransmitter és neuromodulátor szerepet játszik, elsősorban presynapticus gátlás révén (hyperpolarisatiót okozva, fokozott  $K^+$ -kiáramlás és csökkent  $Ca^{2+}$ -beáramlás miatt); a cAMP-t is csökkentik.

Az opioid peptidek *specifikus receptorok* útján hatnak, melyek G-proteinhez kötöttek és adenylat-cyclaset vagy ioncsatornákat befolyásolnak. Háromféle receptort ismerünk:  $\mu$  (mü),  $\kappa$  (kappa), és  $\delta$  (delta) típusút. A  $\beta$ -endorphin mindhárom receptortípushoz kötődik, a dynorphin elsősorban a  $\kappa$ -receptorokhoz, az enkephalinok főleg a  $\delta$ -receptorokhoz (a  $\kappa$ -receptorokat nem befolyásolják). Hasonló receptorok útján hatnak az exogen opioidok (opiátok) is, de ezek hatásaiban főleg a  $\mu$ -receptorok fontosak. Ezen receptorok stimulációja felelős a supraspinalis fájdalomcsillapító hatásért, eufóriáért és dependenciáért, valamint (részben) a légzés gátlásáért. A  $\kappa$ -receptorokon keresztül valósul meg a gerincvelői fájdalomcsillapító hatás, nyugtatás, gyenge légzés-deprimálás, myosis. Az endocrin rendszer szabályozásában *mindhárom* receptortípusnak szerepe van (pl. a  $\beta$ -endorphin  $\mu$ -receptorok útján gátolja a pulsatilis GnRH-secretiót).

A fellépő toleranciát (morphin és más opioidok ismételt adagolása során) a receptor-protein leválásával magyarázzák a G-proteinről. Egy másik feltételezés az opioid receptorok és más neurotransmitterek közös G-proteinje érzékenységeinek csökkenésével (down-regulation) magyarázza a tolerancia fellépését.

Az endogen opioid peptidek elsősorban az élettani *fájdalomcsillapítás*ban játszanak fontos szerepet (az enkephalinok presynapticusan gátolják a P-anyag és talán egyes neuromediatorok felszabadulását, és serotoninerg-gátló mechanizmusokat indítanak be). Ugyanakkor befolyásolják az *emocionális* folyamatokat (szorongás, félelem), feltehetőleg  $\alpha$ -adrenerg gátló mechanizmusokat serkentve a locus coeruleus szintjén. A  $\beta$ -endorphinok a hypothalamus hőközpontjára is hatnak.

A *hypothalamus*ban mindhárom endogen opioid-csoport génje és mindhárom opioid receptortípus kimutatható.

Nagyon lényeges a *hypophysis hormonok secretiójának* megváltoztatása: az opioidok csökkentik az összes releasing-hormonok stimulálta adenohypophysealis hormon-secretiót (FSH/LH, TSH, ACTH), illetve növelik az inhibiting factorok gátolta hormon-elválasztást (PRL, STH). E hatások valószínűleg presynapticus gátlás eredményei a *hypothalamus*ban, s a serkentő jellegű *noradrenerg/adrenerg*, illetve a gátló jellegű *dopaminerg* mechanizmusok felfüggesztésével magyarázhatók. *Stressz* hatására a *hypothalamus*ból CRH szabadul fel, opioidok közvetítésével.

Az opioid-antagonisták bizonyos fokú hatékonysága impotencia kezelésében, a helyi értágító hatásokon kívül, bizonyára centrális mechanizmusokat is magában foglal. Bulimia kezelésére szintén történtek próbálkozások naloxonnal, s egyes esetekben hatásosnak bizonyult.

### 1.3.1.3. Gastrointestinalis hormonok

A jelen kutatások homlokterében állnak. Elsősorban a gyomor-bél traktus neuroendocrin elemeiben találhatók meg, de kimutatták őket a központi idegrendszer területén, valamint a szervezet más sejtjeiben is. Több családra oszthatók:

**a) Gastrin-család:** magában foglalja a gastrint, a cholecystokinint (CCK) és a caeruleint.

A **gastrin** az antrum és a duodenum nyálkahártyájának G-sejtjeiben termelődik, serkenti a gyomorsósav produkcióját. A fokozott savsecretio, valamint a somatostatin gátolja a gastrin termelődését. Gastrin-termelő daganat esetén *Zollinger-Ellison syndroma* jön létre, pepticus fekélyvel és vizes hasmenéssel.

A **CCK** szerkezetileg hasonlít a család másik két tagjához. Kimutatható az egész *gyomor-bél traktus* területén, főleg a patkóbélben, de a *központi idegrendszerben*, sőt a pajzsmirigyben és a herékben is. A KIR-ben gyakran más peptidekkel és aminokkal colocalisálva található. Számos malignus tumorban is kimutatták. Két fajta receptorát ismerjük (A és B), mindkettő G-proteinhez kötött, és az első receptortípusba tartozik; homolog a  $\beta$ -adrenerg receptorokkal. A B-receptor nagyon hasonlít a gastrin-receptorhoz, sőt a gyomorban azonos vele.

A CCK a *pancreas* exocrin secretiójára hat, az *epehólyag* contractióját, a gyomorsav termelését és a gyomor telődését, a gyomor-bél traktus motilitását, valamint a táplálékfelvételt befolyásolja. Az említett hatások közül egyesek más neurotransmitter-mechanizmusok útján közvetítődnek.

A központi idegrendszerben valószínűleg neurotransmitterként és/vagy neuromodulátorként szerepel. Fokozza a vasopressin, az oxytocin és az ACTH secretióját. Szerepelhet a *jóllakottság*, a *memória*, a *fájdalomcsillapítás* és a *szorongás* folyamataiban.

A **caerulein** aminosav-sequentiája hasonlít a gastrin C-terminalis részén lévő hexapeptidhez és a CCK-8-éhoz. A béka bőréből izolált decapeptid. Az *epehólyag* összehúzódását váltja ki, ezért cholecystographiára használják. A duodenum motilitását csökkenti, a jejunumét és a colonét fokozza. A *pancreas* exogen secretióját, sőt insulin-termelését is serkenti. Éhezéskor növeli a gyomorsósav secretióját. Hypotensiót, hányingert, izzadást válthat ki.

**b) Secretin-családba** tartozik: secretin, enteroglucagon, VIP (vasoactive intestinal polypeptide), GIP (gastric inhibitory peptide vagy glucose-dependent insulinotropic peptide), PHI (peptide histidyl isoleucine).

A **secretin** szerkezetileg és több hatásában is hasonló az előzőleg felsoroltakhoz; feltehetőleg egyetlen precursor-peptid származékai. Legfontosabb hatása azonban a *pancreas exocrin*

(vizes és alcalicus jellegű) secretiójának fokozása. Csak akkor kerül a vérkeringésbe, ha a duodenalis pH 4 alá esik. Éhezéskor éri el a legmagasabb szintjét (fontos védőszerepe lehet a patkóbél nyálkahártyájára a fekélyképződés megelőzésében).

Az **enteroglucagon** és a **glucagonszerű peptidek** (GLP-1 és -2) a pancreas glucagonjától terciális (tér-) szerkezetükben különböznek, de synthesisük azonos preprohormonból indul ki. A GLP-2 a II. típusú diabetes mellitusban csökkenti a vércukorszintet. Az enteroglucagon-rendszer valószínűleg csökkenti a sósav-secretiót az étkezést követő későbbi időszakban. *Glucagonoma* esetén a legfontosabb tünet a *migráló necrolyticus bőrrerythema*, mely migrálás után gyakran permanens hiperpigmentációt hagy hátra.

A **VIP** és a **PHI** 28, ill. 27 aminosavból álló peptidek szerkezetileg egymáshoz hasonlítanak, azonos prohormonból cosynthesizálódnak és sok neuronban colocalizáltak fordulnak elő. A gyomor-bél traktusban a myentericus és a submucosus plexusok neuronjaiban termelődnek. A VIP gátolja a gyomorsósav secretióját, serkenti a *pancreas* bicarbonat- (exocrin secretio) és insulin-termelését. Ellazítja az ereket és a gyomor-bél traktus simaizomzatát, non-adrenerg, non-kolinerg mechanizmusok révén. Értágító és a corpus cavernosumot ellazító hatása folytán jó eredményeket adott *potenzia-zavarok* kezelésében. Éhezés esetén plasma-szintje nő, *csökkenti az étvágyat*.

Az utóbbi években kimutatták, hogy a *központi és peripheriás idegrendszerben* széles körben előforduló neuropeptid; feltehetőleg neurotransmitter és neuromodulator szereppel rendelkezik. A legnagyobb töménységben az agykéregben, a nucleus suprachiasmaticusban, az amygdalában, a striatumban, a hypothalamusban, valamint a sympathicus dúcokban, a vagusban, a motoros idegekben, az erekben, a simaizomokban található. Jelentős mennyiségű VIP mutatható ki a hypophysisben, az epiphysisben, a pajzsmirigyben, és különböző szervekben is (a gyomor-bél traktuson kívül a szívben, tüdőben, szemben, bőrben, nemi szervekben stb.). Endocrin functiói közül kiemeljük *PRL*-, *STH*- és *LH-fel szabadító* hatását, valamint a somatostatin felszabadulására kifejtett gátló hatását. A mellékvesekéregben serkenti a steroidogenezist. Serkenti az insulin és a glucagon felszabadulását is. Hatásmechanizmusában fontos együtthatása a különböző neurotransmitterekkel, neuromodulátorokkal és hormonokkal.

*VIP-omák* esetén (melyek rendszerint a pancreas Langerhans-szigetsejtjeiből vagy idegi sejtekből fejlődnek ki) az esetek többségében *pancreatogen diarrhoea* lép fel. *Achalasiában* és *Hirschprung-betegségben* hiányoznak a VIP-tartalmú neuronok, ami arra utal, hogy a *VIP-hiálynak* pathogenetikai szerepe van ezekben a kórképekben.

Terápiás felhasználhatósága – potencia-zavarok mellett – sokat ígérő peripheriás végtag-keringési zavarokban, asztmában, s a myocardium keringési zavaraiiban.

A hypophysis adenylat-cyclase aktiváló polypeptidje (*PACAP*) szintén a VIP-receptorokon hat, de hatása erőteljesebb.

**GIP** (gastric inhibitory peptide vagy glucose-dependent insulinotropic peptide): előbb *gyomorsecretiót gátló* peptidként fedezték fel, később erősebbnek találták *insulin-fel szabadító* hatását, így kapta a második nevét. A duodenum nyálkahártyájának k-sejtjei termelik. Táplálkozás (főleg szénhidrátok és hosszú láncú zsírsavak) fogyasztása után kerül a keringésbe. Az entero-insularis tengely fő, de nem egyedüli tényezőjének látszik.

**c) Bombesin-szerű peptidek.** Ide tartoznak a gastrin-releasing peptid, bombesin, neuromedin B, ranatensin-litorin peptidek, phyllolitorin.

A **gastrin-releasing peptid (GRP)** a központi idegrendszer (főleg a hypothalamus paraventricularis magjának parvocellularis régiójában), valamint a peripheriás neuronok bizonyos

csoportjaiban található. A GRP serkenti a mirigysecretiót, egyes neurohormonok secretióját és simaizom-contractiót vált ki. **Bombesin**-receptorokat a bulbus és tuberculum olfactoriumban, bizonyos hypothalamicus magvakban, a hippocampusban és más helyeken találtak. A GRP és a bombesin csökkentik az STH-, TSH- és PRL-secretiót. A GRP a hypothalamicus dopaminerg neuronok presynapticus receptoraira hatva ezek működését modulálni képes.

A GRP serkenti a gyomor-bél traktus motilitását, más hormonok felszabadítása útján (a gátló jellegű somatostatinnal ellentétes hatást fejt ki). Mind a GRP-t, mind a bombesint kimutatták a nemi szervekben és az emlőmirigyekben is (bizonyos emlőrák-sejtvonalakban növekedési factorok). GRP-t észleltek még a pajzsmirigyben, tüdőben, annak kissejtes carcinomájában, sőt utóbbi más bombesin-szerű peptideket is tartalmaz. A cigarettázás kiválthatja ezek felszabadulását, mely elősegítheti a tüdő neuroendocrin sejtjeinek hyperplasiáját, majd daganatos átalakulását.

**d) Más gastrointestinalis peptidek:** pancreas polypeptid (PP), peptide tyrosin tyrosin (PYY), neuropeptide tyrosin (NPY), motilin, neurotensin, galanin; a gyomor-bél traktusban előfordul számos olyan polypeptid is, melyek fő localisatiója az idegrendszerben vagy más szervekben található, pl. a calcitonin gene-related peptide (CGRP), somatostatin, GHRH.

**Pancreas polypeptid** (pancreatic polypeptide) 36 aminosavból álló polypeptid, szerkezete hasonló a PYY- és az NPY-hoz. A Langerhans-szigetek endocrin sejtjei termelik és az exocrin pancreasban oszlik szét. Gátolja az epehólyag összehúzódását, a pancreas enzym-secretióját és a gyomorsósav termelését. Ezen hatásai azonban gyengék, valószínűleg nem jelentősek élettani szempontból. Fő hatása ismeretlen. Étkezés után plasma-szintje gyorsan emelkedik.

**Peptide tyrosin tyrosin** (PTT) eloszlása hasonlít az enteroglucagonéhoz: a vékonybél alsó szakaszán és a vastagbélben, főleg a végbél nyálkahártyájában termelődik. Gátolja a pancreas exocrin secretióját, a bélnedv termelését és a vastagbél motilitását. Szintje étkezés után fokozatosan emelkedik.

**Neuropeptide tyrosin** (NPY, *Y-neuropeptid*): a bélcsatornában kifejtett hatásai az előzőéhez hasonlítanak. A hypothalamus paraventricularis magvába fecskendezve, mindkettő drámaian fokozza az étvágyat és a táplálékfelvételt. Gátolja a bélnedv termelését. Erős érszűkítő, és el-lazítja a simaizmot (pl. az urogenitalis szervekben). A 6-OH-dopamin, mely elpusztítja a catecholaminerg-tartalmú neuronokat, teljesen kiüríti az NPY-t a bélcsatornából. A catecholaminerg neuronokban a mediátorokkal colocalisáltan található.

**Motilin:** a patkóbél és a jejunum nyálkahártyájának endocrin sejtjei termelik. A gyomor-bél traktus (gyomor, vastagbél) motilitását fokozza, éhezés esetén jelentős mértékben szabadul fel.

**Neurotensin-család.** Legfontosabb képviselője a **neurotensin**. Elsősorban a vékonybél jejuno-ilealis szakaszában (nyálkahártya és N-sejtek) mutatták ki, de neurotransmitter, -modulátor és paracrin szerepe is van. Nagy zsírtartalmú étkezések után fokozódik a secretiója, csökkentvén a gyomor ürülését és motilitását, hogy elősegítse a zsíremésztést. Csökkenti a gyomorsav- és pepsin-secretiót, növeli a pancreas bicarbonat és amylase termelését, a bélnedv termelését és a bélmotilitást.

Mint feltételezett központi neuromediátor, -modulátor, hypothermiát, izomellazulást, csökkent motoros aktivitást, catalepsiát, nyugtató hatást vált ki. Ezek a tünetek nagyon hasonlítanak a neurolepticumok hatásaihoz (l. neurolepticus syndroma), így feltételezték, hogy a neurotensin „**endogen neurolepticumként**” viselkedik. Emellett szól az a tény is, hogy

neurotensin-receptorokat mutattak ki dopaminerg neuronokon, és a neurotensin gátolja a dopamin synthesisét. Ugyanakkor a haloperidol növeli a neurotensin-gén expressióját a nucleus accumbensben, s ez lenne felelős az antipsychoticus hatásért. A mesolimbikus dopaminerg rendszer túlműködésének szerepe lehet a schizophreniában, s ezt a csökkent neurotensin-működés okozná. A neurotensin említett hatásai antagonistázálhatók *TRH*-val. Nem ismert ugyan együtt hatásuk természete, de azt kimutatták, hogy a hypophysis neurotensin-tartalma a kísérleti állat pajzsmirigy-függésétől függ.

A neurotensin az egyik legerősebb ismert *fájdalomcsillapító*, de ez a hatása nincs kapcsolatban sem a dopaminnal, sem az endogen opioidokkal.

Feltehetőleg a központi idegrendszer több szintjén is befolyásolja a nociceptiót (amygdaloid magvak, periaqueductalis szürkeállomány, gerincvelő). Szerepel a vérnyomás és a vértér fogat szabályozásában. Elősegíti a gyulladást, degranulálván a mastocytákat, fokozván a histamin és serotonin felszabadulását, a leucocyták chemotaxisát, a monocyták phagocytosisát. Trophicus hatása van a gyomor-antrum, a pancreas és a bélnyálkahártya sejteire. Autocrin módon szabályozza a sejtproliferációt colon-, prostata-, kissejtes tüdő- és májrákokban.

Számos endocrin funkciót befolyásol, így *növeli a prolactin- és a TSH-secretiót* (direkt módon), és az *LH*-felszabadulást (utóbbit a hypothalamuson keresztül). A preopticus area neurotensin-mRNS expressiója változik az oestrus ciklus folyamán és párhuzamos az oestradiol-szinttel, arra utalva, hogy a neurotensinnek szerepe van a *GnRH* preovulatoricus secretiójában. Hyperglycaemiát is kivált, de a vércukorszint szabályozásában betöltött szerepe nem teljesen tisztázott. A chromaffin-sejtek noradrenalin-tartalmú neuronjainak egyik csoportjában is kimutatták, így befolyásolhatja a stressz-reakciókat.

**Galanin:** nevét onnan kapta, hogy a molekula egyik végén glycine, a másikon alanine található. A bél plexus submucosus- és dúcsejtjei termelik. A bélcsatorna simaizmára serkentőleg hat, feltehetőleg ellensúlyozza a P-anyag és a CGRP simaizom-ellazító hatásait. A *GnRH pubertáskori* secretiójának beindításában szerepelne.

**Calcitonin gene-related peptide (CGRP):** 37 aminosavból álló peptid, nem hasonlít a calcitoninhoz. Localisatioja a szervezetben a P-anyagéhoz hasonlít (gerincvelői lamina II és a csigolyaközi dúcok). Éppúgy mint ez, a CGRP az érző működésekben szerepelhet, a capsaicin jelentős mértékben üríti. A gyomor-bél traktusban főleg a vérerek szintjén található. Erős értágító (feltehetőleg fontos az étkezés okozta értágulatban), ellazítja a simaizmot, és gátolja a gyomorsav secretióját.

Elsősorban neuropeptid, az agy különböző régióiban található meg, valamint agyidegekben, dúcokban, gerincvelőben és peripheriás idegekben. Endocrin mirigyekben is kimutatták (hypophysis, mellékvesevelő, Langerhans-szigetek). *Medulláris pajzsmirigyrák*ok 50%-ában vérszintje kórosan emelkedett. A P-anyaggal colocalisált, és synergista a gyulladás kiváltásában. Erős értágító hatását részben a cAMP közvetíti; szerepe lehet a vérnyomás szabályozásában. A T-lymphocyták működésében és idült tüdőbetegségekben (asthma) ugyancsak jelentősége lehet.

#### 1.3.1.4. Renin-angiotensin rendszer, és az atrialis natriureticus peptid (ANP)

**a) Renin-angiotensin-aldosteron rendszer (RAA).** Alapvető szerepe van a vérnyomás, a keringő vérmennyiség szabályozásában, valamint a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -egyensúly biztosításában.

A **renin** a vesék juxtaglomeruláris apparátusában termelődik, preprorenin – prorenin – renin átalakulás során. A keringésbe már a prorenin bekerül, a human plasma renin-aktivitásának 50-90%-át képezi. A renin-felszabadulást serkenti az *arteriola afferens* baroreceptorainak izgatása (a vese perfúziós nyomásának csökkenése révén), a *macula densa* (a distalis

tubulusok sóconcentrációjának csökkenésekor) – mindkét hatást prostaglandinok mediálják. A  $\beta$ -receptorok izgalma szintén növeli a renin-secretiót. Az angiotensin II – negatív feedback hatás során – csökkenti a renin-felszabadulást,  $\text{Ca}^{2+}$  közvetítésével (a  $\text{Ca}^{2+}$ -csatorna-blokkolók növelik a renin-secretiót). A  $\text{K}^+$ , az arginin-vasopressin és az  $\alpha$ -adrenerg stimuláció csökkenti a renin felszabadulását. A renin substrátuma a májban szintetizálódó **angiotensinogen**. Ezt alakítja át a renin angiotensin I-gyé, mely egy inaktív decapeptid. Az **angiotensin I** angiotensin convertáló enzim (ACE) hatására alakul át aktív **angiotensin II**-vé (octapeptid).

Az ACE, az említett hatása mellett, inaktiválja az értágító kinineket is, és így az ACE- gátlók nemcsak az angiotensin II képződését gátolják, hanem a kallikrein-kinin rendszer hatásait is meghosszabbítják. Az angiotensin II-t az angiotensinázok néhány másodperc alatt inaktiválják: angiotensin III heptapeptid keletkezik.

Az angiotensin II legfontosabb biológiai hatásai: az *erős érszűkítő* hatáson alapuló vérnyomás-emelkedés (főleg a splanchnicus erek, a bőrerek és a veseerek szűkülnek; ez a hatás hatszor erősebb a noradrenalinénál), valamint az *aldosteron-secretio* fokozása a mellékvesekéregben. Centrális hatása révén fokozza a folyadékfogyasztást, a vasopressin felszabadulását, valamint az ACTH és a PRL, néha az oxytocin és az LH felszabadulását is.

Az **angiotensin III** gyengébb vasoconstrictor mint az előző, de az aldosteron-secretiót az angiotensin II-höz hasonló mértékben serkenti.

Az **aldosteront** a zona glomerularis termeli, és a másodlagos kanyarulatcsatornák szintjén fokozza a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  cserét, így secretiójának fokozódása  *$\text{Na}^+$ -retentiót és fokozott  $\text{K}^+$ -ürítést* eredményez. A  $\text{Na}^+$ -retentio vízvisszatartást is jelent, vagyis *nő a plasma-volumen*, és ugyanakkor az erek falában visszatartott  $\text{Na}^+$  fokozza ezek érzékenységét az *érszűkítő* catecholaminok iránt. Az említettek értelmében, az aldosteron is *emeli a vérnyomást*. Az aldosteron-secretiót az angiotensin II-n kívül serkenti a  $\text{K}^+$ , a POMC-származékok, így az ACTH, a  $\beta$ -lipotropin, az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -MSH, valamint a serotonin. Az aldosteron-secretiót gátolják a dopamin és az atrialis natriureticus peptid (ANP).

**b) Atrialis natriureticus peptid (ANP vagy factor: ANF vagy hormon: ANH).** 1956-ban kutyákon végzett kísérletek mutatták ki, hogy a bal pitvar tágulata fokozott diuresisre vezet. Bebizonyosodott, hogy ez a szívben (de nem csak ott) termelődő hormon hatásának eredménye, amely a vesék szintjén akut körülmények között natriuresist és diuresist okoz. A renin-angiotensin rendszert befolyásolva, chronicus körülmények között szintén fokozza a natriuresist. Érhatai révén is csökkenti a vérnyomást, míg a központi idegrendszerben modulálja a szív-ér rendszeri működéseket. Neurotransmitterként a peripheriás térfogat-szabályozásban szerepelhet.

Az ANH elsősorban a *jobb pitvarban*, de a bal pitvarban és a kamrákban is termelődhet. Kimutatták a nyálmirigyekben, a hypothalamus, a híd, a hypophysis mindkét lebenye szintjén. Receptorait elsősorban a veseglomerulusokban, a mellékvesekéreg zona glomerulosájában, az agyban (pl. eminentia mediana), a szívüregekben, erekben, tüdőben, belekben, szemben észlelték.

*Hatásmechanizmusa:* gátolja az adenylat-cyclaset, vagy serkent egy sajátos guanylat-cyclaset. Feltételezik, hogy a *natriuresis* fokozásában a *vesekeringés shuntölése* szerepelhet nagyobb sóvesztő nephronok irányába, vagy a belső velőállomány keringésének fokozása. *Értágító* hatása van; vérnyomáscsökkentő hatásában a *perctérfogat csökkentése* az elsődleges, de hipertensio esetén a peripheriás resistenciát is csökkenti. Mind a *renin*, mind az *aldosteron* termelését gátolja, különböző mechanizmusok révén.

Egyes hypertensív betegeknél magas ANP-szintet találtak; szívelégtelenségben szintje nőhet.



### 1.3.1.5. Endothelium-eredetű mediátorok

Igen változatos szerkezetűek: csak részben **peptidek** (endothelinek, angiotensinek), részben **lipidek** (prostaglandinok, prostacyclin), vagy **más** szerkezetű vegyületek (pl. NO – nitrogen-oxyd).

Az endothelium a vér s az erek simaizomsejtjei közt képez barriert. Fontos szerepe van az érfal homeostasisának megőrzésében, olyan anyagok képzésével, melyek az értónust és -növekedést, a véralvadást, a vérlemezék működését, és a keringő hormonok felszabadulását modulálják. Számos szív-ér rendszeri megbetegedésben érintett az endothelium is. Pl. kóros a NO-szintje magasvérnyomásban, atherosclerosisban, diabetesben, microvascularis anginában; emelkedett az *endothelin*-szint atherosclerosisban, heveny myocardium infarctusban, agyi- és myocardialis érszpaszmban, congestív szívelégtelenségben, magasvérnyomásban, pulmonális hypertensióban, endotoxin-shockban, Raynaud-kórban.

Az erek endotheliuma képes számos vasoactiv anyag synthesisére, melyek paracrin, autocrin vagy haemocrin módon hathatnak. Endothelium-eredetű *simaizomellazító anyagok*: NO (nitrogen-monooxyd), hyperpolarisációs factorok, prostacyclin, prostaglandinok.

Ezek közül az utóbbi években a **NO** keltett feltűnést, mint gázhalmazállapotú, igen rövid (pár másodpercnyi) felezési idejű mediátor. Hatásának fennmaradását így állandó termelődése biztosítja. Hatása *guanylat-cyclase-cGMP*-hez kötött (a metilénké, mely blokája az enzimet, megszünteti az okozott simaizom-ellazulást). Guanylat-cyclase a vérlemezékben is van, s a NO ezt is aktiválja, melynek eredményeként csökken adesivitásuk és összecsapzódásuk. Vagyis a NO – értágulat és a vérlemezék aktiválásának gátlása révén – az endothelium jelentős *antispasticus* és *antithromboticus* tényezője. A corpus cavernosum ereinek tágításával jelentős szerepe van az *erectio* mechanizmusában is.

L-argininből keletkezik, *NO-synthetase* hatására (utóbbi működése calmodulin,  $Ca^{2+}$  és NADPH függvénye). Ezt a folyamatot képes gátolni egy endogen inhibitor, az ún. asszimetriás dimetilarginin, mely szintén az endotheliális sejtekben termelődik. Ennek fokozott termelése vagy eliminációja a szív-ér rendszert jelentősen befolyásolhatja.

Az *endothelium-eredetű hyperpolarisációs factor* természete még vitatott. A **prostacyclin**ről viszont jól ismert, hogy cAMP közvetítésével simaizom-ellazulást okoz és gátolja a vérlemezék összecsapzódását.

### 1.3.1.6. A P-anyag és más tachykininek

A legfontosabb a P-anyag, amely 11 aminosavból álló peptid; ide tartozik még a neurokinin A és B, a K- és  $\gamma$ -neuropeptid, az eledoisin és a physalaemin, utóbbiaknak azonban sokkal kisebb jelentősége van.

A **P-anyag** a központi és peripheriás idegrendszerben, a gyomor-bél traktusban és számos endocrin mirigyben található meg. Elsősorban neurotransmitter és -modulator, de paracrin működést is kifejt. Fő szerepe a *fájdalom- és hőérzés* létrejöttében van: nagy mennyiségben mutatták ki a C-rostokban s a gerincvelő hátsó gyökerében. Ugyanakkor az elülső gyökérben a Renshaw-sejteket gátolja. A híd magvaiban colocalisált acetylcholin, a raphe-magvakban serotonin. A fájdalomérző idegvégződésekből felszabadítva (pl. a csípőspaprikában található capsaicinnel), helyi értágulatot és oedemát vált ki. Szerepet játszhat az axonreflexek okozta értágulat létrejöttében is (így a Lewis-féle hármass-reakcióban); értágító hatását az ellazító endotheliális factoron keresztül fejtené ki. A gyomor-bél traktusban szintén *értágító* és *simaizom-ellazító* hatása van (főleg a bélcsatorna intrinsic idegelemeiben termelődik). Az endocrin rendszerben *paracrin* hatást fejt ki. Mérhető töménységben kimutatható az *adenohypophysisben*; synthesisét a pajzsmirigyhormonok s a nemi hormonok szabályozzák.

Az exogen P-anyag növeli a *prolactin*-secretiót, de a többi hypophysis hormonra ellentmondásos hatásai vannak, melyeket elsősorban beviteli útja (iv, icv, in vitro) határoz meg. A mellékvese velőállományában – egyesek szerint – moduláló szerepe lenne a catecholamin-felszabadulásra. Feltételezték, hogy a cortisol-secretio szabályozásában is részt vesz. A nemi mirigyekben szintén kimutatták (gátolja az androstendion és a progesteron felszabadulását, növeli az oestradiolét), de élettani jelentősége ezek funkciójában még kérdéses.

Klinikai vonatkozásban szerepe lehet a *carcinoid* tumorok localisatiójának diagnózisában, bizonyos *gyulladásos* folyamatokban (pl. rheumatoid arthritisben). Fontos lehet *diabetesesek* szenzoros jellegű peripheriás *neuropathiájának* felismerésében (csökken a P-anyag által kiváltott Lewis-féle hármass-reakció intenzitása), valamint kezelésében (hígított capsaicin-oldattal az esetek felében javulást észleltek).

#### 1.3.1.7. Kinin-rendszerek

Ilyen a kallidinogen – kallidin, ill. bradykinin rendszer. A többi peptidtől eltérőleg ezek a vérben képződnek, előanyagokból (*kininogenek*), biológiai aktivátorok (**kallikreinek**) hatására. A kallikreinek a májban, az exocrin mirigyekben és a vesékben termelődnek, s ezek is előanyagokként, prekallikreineként találhatók a vérben és a szövetekben. A szöveti kallikreinek a kis- és nagy molekulású kininogénekből **kallidint**, míg a plazma-kallikreinek a nagy molekulású kininogénekből **bradykinint** képeznek. A plazma-kallikrein szerepel a véralvadás mechanizmusában is, ezt a Hageman (XII) factor aktiválja, később pedig ez aktiválja a Hageman factort. A kininek erős *értágító* hatású peptidek, hamar inaktiválódnak a plasmában, s a szövetekben jelenlevő proteolyticus enzimek hatására (a legfontosabb a kininase-II, azaz az ACE). Értágító hatásuk valószínűleg endotheliális ellazító tényező felszabadításának eredménye, s a peripheriás vérrellátás fokozódását és a *vérnyomás csökkenését* eredményezi. A kininek fokozzák a capillaris permeabilitást, és *elősegítik a gyulladást*, hozzájárulva a heveny gyulladás klasszikus, Celsus által leírt jeleihez. *Algogen* hatásukért az éröidegvégződés, a gerincvelői éröiducok izgatása, valamint a prostaglandinok felszabadítása lehet felelős.

Az *arachidonsav lebontásának* legerősebb aktivátorai közé tartoznak, fokozván a prostaglandinok, a prostacyclin és egyéb származékok felszabadulását. Hatásaik nagy többsége az ún. B<sub>3</sub>-receptorokon át jön létre.

Ugyanakkor elősegítik a histamin, s talán az 5-HT felszabadulását is a mastocytákból. Serkentik a T-lymphocyták proliferációját, valamint a fehérje-synthesist és a sejtszaporodást a tüdő fibroblastjaiban, vagyis a szöveti regenerációban is szerepet játszanak. Az idült gyulladásos folyamatok mechanizmusában szintén részt vesznek, sőt a köszvényes gyulladásokban, valamint az endotoxin-shock létrejöttében is. Újabban feltételezik, hogy a *magasvérnyomás* bizonyos formáiban csökkent a kallikrein-termelődés.

#### 1.3.1.8. Növekedési factorok és cytokinek

##### a) Növekedési factorok

A legismertebb az IGF-rendszer (IGF-I, IGF-II, s az insulin – a fejlődés kezdetén), de a vérlemezkékből származó növekedési factorok (PDGF, platelet-derived growth factors), az EGF-család (epidermal growth factor family), a TGF- $\beta$  család (transforming growth factor- $\beta$  family), az NGF-család (nerve growth factor family), az FGF-család (fibroblast growth factor family), s az érendothel növekedési factor (VEGF, vascular endothelial growth factor) is ide tartozik.

**1. Az IGF-rendszer.** Az **IGF-I** és **IGF-II** kb. 70 aminosavból álló, szerkezetileg az insulinhoz (s a proinsulinhoz) hasonló peptidek. Termelődésüket sok szövetben (pl. máj, vese, tüdő, gonádok szintjén) kimutatták, de valószínűleg elsősorban a *máj* képezi a keringésbe jutó IGF-eket.

*Termelődésük szabályozása.* Szintézisüket a GH hatékonyan fokozza, de az IGF-I szintje nagyobb mértékben korrelál a GH-éval, mint az IGF-II-é. Pubertáskor, a GH-szint emelkedésével párhuzamosan nő az IGF-I vérkoncentrációja is. Az *insulin* szintén serkenti az IGF-szintézist és ennek hiányában a GH nem képes stimulálni az IGF-termelődést. Kimutatták, hogy a GH, a kísérletes diabetes, a PGE<sub>2</sub>, s az angiotensin-II befolyásolja az IGF-I-gén expresszióját. Számos más tényező is hat az IGF-termelődésre, így a PTH s az *oestradiol* serkenti az IGF-I szintézist az osteoblastokban. A Tgyengén fokozza ugyan az IGF-I-termelődést, s így hypothyreosisban ennek szintje enyhén csökkenhet, azonban az ilyenkor kialakuló nanosomiát és a csontkor jelentős elmaradását nem a GHRH-GH-IGF-I rendszer működészavara okozza, hanem más növekedési factorok anomáliái.

A táplálkozási tényezőknek szintén szerepe van az IGF-secretio szabályozásában. Ha bőséges táplálékfogyasztás kapcsán emelkedik az *aminosavak* szintje a plasmában, ez a GH- és insulin-secretio fokozódását okozza, míg a magas vércukorszint csak az insulin termelődését növeli. Az első esetben tehát a magas GH-, insulin- és tápanyag-szint az IGF-termelődést fokozza, s mindez a növekedést serkenti. Ha viszont a táplálék aminosavakban szegény és csak szénhidrátokban dús, a GH- s az IGF-termelődés gátlódik, s a növekedés leáll (csupán az insulin-secretio fog fokozódni). Az *éhezés* kifejezetten csökkenti az IGF-secretiót, s annak ellenére, hogy a GH-szintet emeli, a növekedés gátlására vezet; a fellépő hypoglykaemia miatt az insulin-secretio is csökken. Ilyenkor a GH-szint emelkedése előnyös, mobilizálja ugyanis a zsírokat, minimalizálva ezáltal a szöveti fehérjevesztést. Az insulin-hiány miatt csökken a perifériás cukorfelhasználás, megőrizve a glucoset az életfontos szövetek (pl. az agy) számára.

Az IGF-II-nek *foetalis* növekedési faktor szerepe van, termelődését pl. a PRL s a hPL (humán Placentalis Lactogen) fokozza. Az IGF-II prohormonjának szerepet tulajdonítanak a daganatos hypoglykaemiák létrejöttében, elősegítve a daganat, az izomszövet s a zsírszövet cukorfelvételét.

*Szállításuk a vérplasmában.* Az IGF-ek *specifikus fehérjékhez* (ún. IGF-BP-ekhez) kötődnek. Eddig hat szállítófehérjét írtak le, melyek hosszú (akár 12 órát elérő) felezési időt biztosítanak számukra, s hatásukat is modulálják (fokozzák vagy csökkentik). Az említett kötőfehérjék osztályozhatók a molekulatömeg, aminosav-szerkezet, immunreaktivitás, képződési hely szerint. A gyakorlat számára az IGF-BP-3 a legfontosabb, mivel ez GH-dependens és vérszintje az IGF-I változásaihoz hasonló. Sőt, sokak véleménye szerint az endogen GH bioaktivitása jobban tükröződik az IGF-I és az IGF-BP-3 szintjében, mint a jelenleg alkalmazott GH-meghatározások számértékeiben (lásd a hypophysis fejezetében).

*Az IGF-ek hatásai.* Direkt *anyagcserehatásaik* közül ki kell emelnünk, hogy az IGF-I serkenti a glucose- és aminosav-felvételt, a fehérje- és a DNS-synthesist. Pozitív nitrogén-mérleget, P-retenciót, hypoglykaemiát, hypercalciuriát okoz. E növekedési factoroknak fontos szerepe van a sejtszaporodásban (mitogének), a pre- és postnatalis *növekedésben* és *fejlődésben*, valamint a sejtanyagcserében is. A plasma IGF-I szintje jól korrelál a gyermekek növekedésével. Serkentik a *porc*-, a *csont*-, s a *lágyszövetek* növekedését. A porcszövetben az IGF-I (azaz somatomedin-C) a prechondrocyták s a korai chondrocyták differenciálódását segíti elő, hiánya esetén *Laron*-típusú törpenövés következik be. Az IGF-ek serkentik az osteoblastok szaporodását, a csont alapállományának s a kollagének szintézisét. Szükségesek az ideg-, immun-, és reprodukív rendszer normális kifejlődéséhez is. Klasszikus hormonhatásaik mellett *paracrin* és *autocrin* hatásokat ugyancsak kifejtenek, pl. a porcképződést és a petefészek-tüszők fejlődését az IGF-I paracrin mechanizmus útján serkenti.

Az IGF-I-nek szerepe van az endocrin *feedback-mechanizmusokban*, gátolva a termelődését serkentő GH-secretiót mind direkt a hypophysis, mind a hypothalamus szintjén (a GHRH-t csökkentve, s a somatostatin termelődését fokozva).

*Hatásmechanizmus.* Az IGF-ek s az insulin egymás *receptoraival* keresztreakciót adnak, de az IGF-ek szokványos körülmények között az insulin-receptorokon minimális hatást fejtenek ki (talán azért, mert nagy részük szállítófehérjéhez kötötten, azaz inaktív állapotban található). Fokozott töménységben azonban, e növekedési faktorok az insulin anyagserehatásait utánozzák. Feltételezik, hogy adott körülmények között hibrid-receptorok is képződnek, melyek iránt nagyobb affinitással rendelkeznek.

Mindkét IGF-typus az *IGF-I-receptoron* hat (ez tyrosin-kinase aktivitással rendelkezik), mely szerkezetileg hasonlít az insulin- s az EGF-receptorokhoz, de az IGF-II kötődik még az IGF-II/mannose-6-phosphat-receptorokhoz is, melyeknek szerkezete eltér az előzőkétől (ezeknek nincsen intrinsic tyrosine-kinase aktivitásuk sem). Kötődése ez utóbbi receptorokhoz valószínűleg internalizációját és lebontását segíti elő.

*Pathologiai jelentőségük.* Már volt szó arról, hogy az IGF-I hiánya az ún. *Laron-féle törpenövés*t okozza. IGF-pathologia a *diabetes* több *szövődményének* létrejöttében is szerepelhet, így a *pubertalis növekedés késésében*, amikor – kiegyensúlyozatlan esetekben – feltehetőleg IGF-hatásokat gátló peptid-természetű anyagok keletkeznek. Feltételezik, azt is, hogy IGF-túlsúly szerepel a *micro- és macroangiopathiák* kialakulásában, az érproliferatio elősegítése révén. Az *insulin-resistentia* létrejöttében betöltött lehetséges szerepükre utal az a tény, hogy a recombinans human IGF-I időlegesen csökkenti ezt az állapotot. Az *IGF-I-receptorok* serkentése fokozza a sejtproliferációt – így az IGF-rendszernek szerepe lehet a *malignus* daganatok kialakulásában; ilyenkor receptoraik száma és kötőfehérjéik szintje is megnő.

*Klinikai felhasználásuk.* A recombinans human IGF-I klinikailag felhasználható Laron-típusú törpenövésben, hypercatabolicus állapotokban, valamint diabetesben, az insulin-resistentia csökkentésére. Immunstimuláló hatása jótékony lehet AIDS-ben. Tartós alkalmazásának lehetséges mellékhatásai a daganatkeletkezés és az angiopathia kialakulása.

Az IGF-ekkel kapcsolatos egyéb problémák a hypophysis élettana, illetve kórtana (acromegalia, gyermekkori hypophysis-elégtelenség) keretében kerülnek részletes tárgyalásra.

## 2. Egyéb növekedési factorok:

– Vérlemezke-eredetű növekedési factorok (PDGF): expressiójuk meglepően magas az agy bizonyos régióiban, receptoraik ( $\alpha$  és  $\beta$ ) az erek simaizmában, fibroblastokban, gliasejtekben exprimáltak és tyrosin-kinasehoz kötöttek.

A *mesenchymalis* sejtek (fibroblast, osteoblast, gliasejt, arterialis simaizom-sejt) proliferációját indukálják (e sejtek  $G_0/G_1$  fázisba való belépését), s így szerepet játszanak a sebgyógyulásban, a csontképzésben, de az atherosclerosis bizonyos formáiban, a fibroticus folyamatokban, sőt egyes daganatok növekedésében is.

– Epidermális növekedési factor-család (EGF-család).

Ezek közül az EGF erősen fokozza a *sejt-proliferációt* és *-differentiálódást* és a szemhéjak kinyílásában, a fogzásban, a tüdő és a bőr fejlődésében játszik szerepet. Csökkenti a sósav elválasztását. Fokozott expressiója egyes daganatok (emlő-, tüdő-, hólyagrák) fejlődésében játszhat szerepet.

A TGF- $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$ ) szerkezet és működés szempontjából az előzőhöz hasonlít, s az EGF-receptoron át hat (ez is tyrosin-kinasehoz kötött). Fontos már az implantatio előtti embrionális fejlődésben, majd a foetusban is.

Számos szervben (pl. hypophysis) és szövetben exprimált, a sebgyógyulásban, gyulladásban, angiogenesisben, csontfelszívódásban játszik szerepet. Erős mitogén, fokozott expressiója többféle rák kialakulásában szerepelhet.

– **TGF- $\beta$ -család** (transforming growth factor- $\beta$  family). Ide tartozik a TGF- $\beta$ , az aktivin-inhibin család, s a Müller-cső gátló hormon.

A **TGF- $\beta$**  latens formában keletkezik, majd - különböző tényezők hatására – aktiválódik. In vitro a sejtproliferációt mindkét irányba befolyásolhatja. Szerepel a seb- és csontgyógyulásban, valamint a gyulladásos folyamatokban, a szöveti regenerációban s az angiogenesisben. Egyes betegségek (mesangiális proliferatív glomerulosclerosis, tüdőfibrosis, májcirrhosis) pathogenesisében is jelentősége lehet. A T- és B-lymphocyták proliferációját gátolva *immun-suppressiót* vált ki. A lymphocytákban észlelt fokozott expressiója lehet egyik oka az *AIDS*-vírus okozta általános immunsuppressiónak, tekintetbe véve, hogy ilyenkor valójában csak kis számú lymphocytá fertőzött. A TGF- $\beta$  vagy receptorának hiánya (mint a sejtproliferáció gátlójának hiánya) elősegítheti a rákos elfajulást (pl. retinoblastomában).

Az **inhibin** és **activin**. Az *inhibinek* gátolják az *FSH*-secretiót a hypophysisben, a nemi hormonokét a gonádokban, valamint több placenta-hormon termelését. Az **activeinek** mindezt serkentik, s kiváltják az erythroleukemia-sejtek differenciálódását is.

– NGF-család (nerve growth factor family). Legfontosabb képviselője maga az NGF, a többi ehhez hasonló tertiaer szerkezettel rendelkezik. Számos *neuron*-típus túlélését és differenciálódását biztosítják (azokét, amelyek megfelelő célsejthez kapcsolódtak; amelyek nem, azok automatikusan elpusztulnak). Az NGF-fel történtek próbálkozások Alzheimer-dementia kezelésére, valamint Parkinson-kórban, a transzplantált mellékvesevelőszövet működésének elősegítésére.

– **FGF-család** (fibroblast growth factor family). Hét tagja van; elősegítik a *neuronok* túlélését és számos sejttípus proliferációját serkentik, így a *fibroblastok*, endotheliális sejtek, simaizomsejtek, májsejtek, vázizomsejtek, mesoderma-sejtek szaporodását. Proteoglykán- és tyrosin-kinase-típusú receptorokhoz kötődnek.

– **VEGF** (vascular endothelial growth factor). Az endotheliális sejtek nemrég felfedezett, specifikus, erős mitogénje, az angiogenesiset serkenti. Receptorai csak e sejtekben fordulnak elő és tyrosin-kinasehoz kötöttek. A tumor-progresszióban is szerepet játszhat.

## b) Cytokinek

Az *immun-* és *gyulladásos* folyamatokban, a sejt differenciálódásban (pl. *vérképzés*) vesznek részt. Ide tartoznak az *interleukinek* (IL), a *tumor necrosis factorok* (TNF- $\alpha$  és - $\beta$ ), az *interferonok* (INF- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ ), a *macrophag-* és *granulocytacoloniasztimuláló factorok*, a *leukémia-gátló factor* (LIF), az ún. *stem cell factor* (SCF), *B-sejt növekedési factor* (BCGF), az *erythropoietin* (EPO), valamint a *SIS-fehérje család*.

A cytokinek szoros kapcsolatban állnak a növekedési factorokkal, sok esetben többféle sejttípus termeli őket. Adott cytokin több fajta célsejtre hathat, s az adott hatást többféle cytokin is kiválthatja.

– Interleukinek (IL): eddig 14-et ismerünk közülük, arab számokkal jelölik őket.

Az IL-1 számos sejtben termelődik, a bevezetőben említett folyamatokban szerepel; synergista a TNF-fel, melyhez hasonló hatásai vannak. Része lehet a diabetes autoimmun folyamatainak létrejöttében. Az IL-2-nek is az immunfolyamatokban van fontos szerepe, főleg a T-sejtek, B-sejtek, NK-sejtek, lymphokin-aktivált killer (LAK) sejtek működésére hat.

Utóbbira kifejtett hatása folytán veserák és melanoma malignum kezelésében bizonyult hatékonynak.

Az IL-3-t főleg az aktivált T-lymphocyták termelik, s a vérképzésben fontos. Összekötő factor az immunrendszer s a haemopoiesis között. Az IL-1 és IL-3 a vérképzés serkentésére használható CSF-kal, ill. EPO-nel együtt.

Az IL-4, -5, és -7 a B-lymphocyták növekedésében és differenciálódásában szerepelnek, de a csontvelő sejtjeihez is kapcsolódnak, az IL-3-hoz hasonló összekötő szerepet játszva az immunrendszer s a vérképzés közt.

Az IL-6 szintén fontos a B-sejtek differenciálódásában, a vérképzésben, az akut fázisú reakcióban, az immunfolyamatok szabályozásában (pl. a Basedow–Graves-kór pathogenesisében is). Képes hatékonyan stimulálni a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyt s a vasopressin-secretiót.

Az IL-8 a SIS-család tagja, többfajta sejt termeli, főleg a gyulladásos reakcióban szerepel (neutrophil aktiváció és chemotaxis).

Az IL-9 a helper T-sejtek növekedési factora, az IL-10 a B-sejteket differenciálja immunoglobulin-termelő sejtekké; más cytokinekkal szemben synergista vagy antagonista módon viselkedik. Az IL-11, -12, -13, -14 frissen felfedezett cytokinek, hatásaik kevésbé ismertek.

– Tumor necrosis factorok (TNF- $\alpha$  és - $\beta$ , azaz cachectin és lymphotoxin). Elnevezésük onnan ered, hogy a transzplantált tumor vérzéses elhalását váltják ki; cytotoxicus hatásuk van, modulálják a gyulladásos, immun, proliferatív és antivirális válaszreakciókat. A TNF- $\alpha$  angiogeneticus hatású, főleg monocyták és aktivált macrophagok termelik, a TNF- $\beta$ -t pedig mitogén-aktivált lymphocyták szintetizálják. Daganatellenes alkalmazásukat mellékhatásaik (pl. angiogenesis) gátolják; mutáns TNF-ek kevésbé toxicusak (használhatók pl. ascites csökkentésére petefészekrákban)

– Colonia-stimuláló factorok (colony-stimulating factors: M-CSF, G-CSF). Kezdetben egyetlen anyagnak gondolták, melyet embrionális fibroblast-tenyészetből nyertek, s egércsontvelő sejtek colonia-képzését indította be. A macrophagok, a granulocyták vagy mindkettő növekedését serkentik a csontvelőben. Hasonló hatású az előbb ismertetett IL-3 is. Az M-CSFs a vérképzésen kívül a gyulladásban, s a méhlepény kifejlődésében is szerepelnek. A G-CSFs szükségesek a normális neutrophil granulocyták-képzéshez, s a granulocyták válaszkészségének biztosításához különböző betegségeken (pl. fertőzésben). Az M-CSFs a petefészek és az endometriális rák, valamint a lympho-haemopoeticus malignus daganatok keringő markere. Az M-CSFs-t a vérképzés serkentésére próbálják alkalmazni más CSF-okkal együtt. A G-CSFs és a GM-CSFs fontosak a rák, valamint a *thyreostaticumok okozta neutropenia*, s a fertőző betegségek kezelésében.

– Interferonok (IFNs): Kezdetben a sejtet vírusfertőzés ellen védő anyagként jellemezték az interferont. Az IFN- $\alpha$ -t a fibroblastok, az IFN- $\beta$ -t a fehérvérsejtek, az IFN- $\gamma$ -t pedig az antigen- vagy mitogen-stimulált lymphocyták termelik. Az első két típust, vírus-stimulatio hatására, többféle sejt termeli (lép, máj, vese, peripheriás nyiroksejtek). Az interferonok a vírus-fertőzésre adott azonnali válasz mediátorai; az első két típus emellett antiproliferatív hatást is kifejt, a növekedési factor-receptorok érzékenységének csökkentésével (down-regulation).

Az IFN- $\gamma$ -t csak a T-sejtek termelik. Serkenti az IL-4 és -5 termelődését, cytotoxicus hatást fejt ki az NK-sejtek révén, növeli az antitestek képződését a B-sejtekben, valamint a macrophagok microba- és daganat-pusztító hatásait (fokozza NO-termelésüket is).

Az interferonok therapiás felhasználása ma már elég széleskörű: az *IFN- $\alpha$ -t idült B-virus okozta májgyulladásban*, hajassejtes leukaemiában, Kaposi-sarcomában alkalmazzák. Az *IFN- $\beta$ -t az előzőnél felsorolt rosszindulatú daganatokon kívül – potentialis antivirális szerként*, míg az *IFN- $\gamma$ -t szintén potentialis széles spectrumú antivirális és rákellenes szerként*, valamint idült granulomás betegségekben javallják.

– Erythropoietin (EPO). A vese proximális tubulussejtjei termelik. Termelését a keringő vörösvértestek száma és O<sub>2</sub>-szállító kapacitása szabályozza. A keringésen keresztül eljut a foetus mája, a felnőtt lépe és csontveleje sejtjeibe is, ahol specifikus receptorokat stimulál. Klasszikus hormonnak működik, de más cytokinekhez hasonlít, szerkezeti és funkcionális szempontból. A vörösvérsejtek termelését serkenti; a recombinans human EPO ma már klinikai forgalomban van, veselégtelenség okozta anaemiában, orthostaticus hypotensióban alkalmazható.

– Leukaemia gátló factor (LIF) különböző leukemiás sejtvonalakat képes gátolni. Méhre kifejtett hatása révén elengedhetetlen az implantációhoz. Serkenti az akut fázisú proteinek synthesisét, s modulálja a vér alakos elemeinek számát (egér-kísérletben). Potenciálisan felhasználható myeloid leukémiában, G-CSF- vagy GM-CSF-kal kombinálva; a vérlemezkék képzésének serkentésére szintén alkalmazható.

– Össejt factor (stem cell factor, SCF vagy mast cell growth factor). Csontvelő stroma-sejt vonalak, emberi fibroblastok termelik. A mastocyták hatékony stimulátora, de a lymphoid őssejteket is serkenti; a CSFs-kal synergista. Potenciálisan felhasználható HIV és aplasticus anaemia kezelésére.

*Összefoglalva*, a növekedési factorok s a cytokinek 4 féle receptort képesek aktiválni: a *tyrosin-kinase receptor-családot* (EGF-, IGF-I-, insulin- és insulin-receptor related-receptorok); az *immunglobulin szuper-családot* (PDGF-A és -B, M-CSF- és SCF-receptorok, valamint az IL-1 receptor); a *haemopoieticus receptor-családot* (ez a legnépesebb; IL 2-7, 9 és 12, G-CSF, GM-CSF, EPO, IFN mindhárom formája, LIF, oncostatin M, azaz OSM, a ciliaris neurotrop factor, vagyis a CNTF, az STH s a PRL receptorai tartoznak ide), valamint a *40-aminosavat ismétlő receptor-családot* (TNF-s és NGF-receptorok).

A növekedési factorok s az oncogenek közt kapcsolat van több vonatkozásban is. Az *oncogeneket* kezdetben úgy írták le, mint daganatvírus-régiókat, melyek szükségesek az infectált sejtek tumoros átalakulásához. Később azt észlelték, hogy több virális oncogénnek megtalálható a normális ellenpárja a sejtben, melyeket *protooncogeneknek* neveztek el.

Egyes oncogenek kapcsolatban vannak a növekedési factorokkal, s azok receptoraival pl. a v-ros termék az insulin-receptorral, s ez megmagyarázhatja a fokozott expressziójú IGF-I receptor daganatkeltő hatását. A *növekedési factorok aktivitását antioncogenek* (más néven *tumor suppressorgének*) szabályozzák (pl. a Wilms-tumor suppressorgén-termék, a WT1, képes gátolni az IGF-I-, IGF-II-receptor, s a PDGF-A és az M-CSF génjeinek transscriptióját). Ugyanígy, az APC (adenomatosis polyposus coli) tumor suppressorgén-termék előzőkhöz hasonló hatását – részben – növekedési factor-hatás modulálása útján váltja ki.

### 1.3.2. Zsírsav-származékok

#### a) Eicosanoidok

Elsősorban a plasmamembrán phospholipidjeiből származó arachidonsav lebontása során jönnek létre (11. ábra). Az eicosanoidok 20 szénatomos telítetlen zsírsavak származékai.

Az arachidonsav a membránok glycerophospholipidjeiből a *phospholipase-A<sub>2</sub>* és a phospholipase-C hatására szabadul fel. Ebből cyclooxygenase hatására ciklikus endoperoxydok (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>), míg lipooxygenase hatására hydroperoxydok (HPETE) keletkeznek.

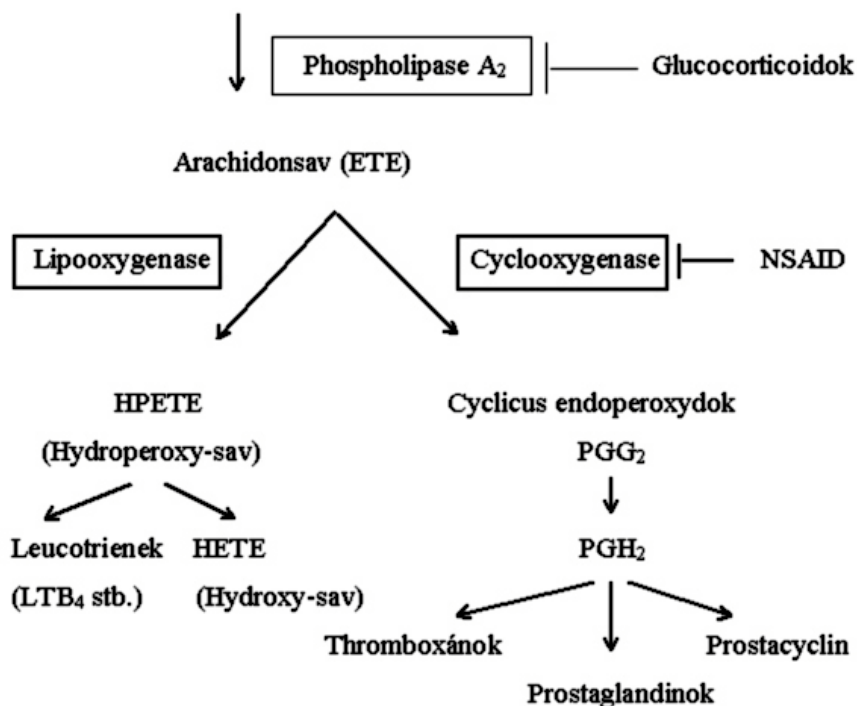
Az instabil cyclicus endoperoxydokból jönnek létre a *prostaglandinok* (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> stb.), a *prostacyclin* (PGI<sub>2</sub>), valamint a *thromboxánok* (TXA<sub>2</sub>). A hydroperoxydokból származnak a *leucotrienek* (LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> stb.), valamint a hydroxydok (HETE).

A phospholipase A<sub>2</sub>-t a glucocorticoidok gátolják, míg a cyclooxygenaset a nem-steroid gyulladásgátlók (NSAID), pl. az acidum acetylsalicylicum. Az eicosanoidok hamar (néhány másodperc alatt) inaktiválódnak, elsősorban a tüdők szintjén.

A prostaglandinok, thromboxánok, a prostacyclin és a leucotrienek nem klasszikus értelemben vett hormonok. Inkább *paracrin hormonoknak* vagy *autacoidoknak* nevezhetők, amelyek azokban a szövetekben szintetizálódnak, ahol hatnak, modulálván a sejtműködést.

Hatásspectrumuk széles és változatos. A prostaglandinok többsége és a prostacyclin értágító, a thromboxán-A<sub>2</sub> viszont szűkíti az ereket. A leucotrienek (LTC<sub>4</sub> és LTD<sub>4</sub>) csökkentik a vérnyomást, valószínűleg a szív deprimálása (coronaria-szűkítés) és volaemia-csökkentés (plasma-exsudatio) következtében; nagy adagban szűkítik a kicsi ereket és csökkentik a plasma-exsudatiót.

#### Phospholipidek (sejtmembránban)



11. ábra. Az arachidonsav-cascade

NSAID : nem-steroid gyulladáscsökkentők, — gátló hatás.

A thromboxán A<sub>2</sub> *thrombocyt*a-aggregációt vált ki, a prostacyclin ezt gátolja. Az F-prostaglandinok összehúzzák a *bronchusok simaizmát* és a terhes *méhet*; utóbbi hatást a PGE<sub>2</sub> kis koncentrációi is létrehozzák. Az E-prostaglandinok és a prostacyclin bronchodilatációt, a PGE<sub>2</sub> nagy adagban és a prostacyclin méhellazulást vált ki. Az E-prostaglandinok és a



prostacyclin *gátolja* a gyomorsav-secretiót, növelik a nyáktermelést, védik a gyomor nyálkahártyáját agressziókkal szemben, és elősegítik a fekély gyógyulását; a belek simaizmat általában összehúzzák. A PGE<sub>2</sub> növeli a vese vérátáramlását, saluresist okoz, és serkenti a renin-secretiót. Az E-prostaglandin, a prostacyclin és az LTB<sub>4</sub> *algogen* hatásúak, a fájdalomérző idegvégződések reaktivitását fokozzák.

Az eicosanoidok *specifikus receptorokon* keresztül hatnak, amelyek G-proteinhez és adenylat-cyclasehoz vagy phospholipase-C-hez kötöttek (az első mechanizmus alapján gátolja pl. a prostacyclin a vérlemezkék összecsapzódását, s a második alapján váltanak ki egyes prostaglandinok simaizom-összehúzódnást, és így hatnak a leucotrienek is).

Az eicosanoidok szükség szerint szintetizálódnak, és nem raktározódnak a sejtekben. Egyes leucotrienek, a PGE<sub>2</sub> és a prostacyclin a *gyulladás* pathogenesisében szerepelnek (értágulat, exsudatio, fehérvérsejt-felszaporodás). Az asthmás betegek bronchusgörcsét helyi leucotrien-képződésnek tulajdonítják. A PGE<sub>2</sub> és a prostacyclin – értágító hatásuk révén – elősegíti a létfontosságú szervek vérellátását általános érszűkület esetén (pl. a vese vérellátását keringési zavarok fellétekor).

A *Bartter-syndroma* (hyperreninaemia, hyperaldosteronismus K-vesztéssel, csökkent reaktivitás angiotensin II iránt) fokozott prostaglandin-synthesis eredménye a vesék szintjén. A vérlemezke-érendothelium együtthatást, a vérlemezke thrombus-képződését a thromboxán-prostacyclin rendszer ellenőrzi. Feltehetőleg a PEI<sub>2</sub> és a TXA<sub>2</sub> egyensúlya modulálja a vérlemezke-összecsapzódását, utóbbi fokozván, előbbi gátolva ezt a folyamatot. Az endothelialis laesio és a PGI<sub>2</sub>-szint csökkenése lehetővé teszi a trombocyták aggregációját az érfa sérülése helyén, s így elősegítheti az *atherosclerosist* is. A PGE<sub>2</sub> és a prostacyclin fokozott termelődése – értágító hatásaik révén – *ductus Botalli persistens*re vezethet újszülötteknél. Az arachidonsav-metabolitok az insulin-secretiót gátolni és serkenteni egyaránt képesek. A PGE<sub>2</sub> csökkenti a lipolysist, és serkenti a csontfelszívódást, hypercalcaemiát okozva (pl. a daganatos kísérleti állatokban fokozott a PGE<sub>2</sub>-synthesis, amit a corticosteroidok és az NSAID csökkentenek). A daganatos esetekben észlelt *hypercalcaemiák* kisebb hányadát az emelkedett PGE<sub>2</sub>-szint okozza (ezek válaszolhatnak a NSAID-re), míg nagyobb részükért a parathyroid hormone-related protein a felelős. A vesék szintjén kifejtett hatásaikat l. előbb (renin-angiotensin rendszerrel).

A PGF<sub>2α</sub> szerepelhet a *luteolysis*ben. Az E- és F-prostaglandinok az endometriumban is képződhetnek méhcontractiókat okozva, így a *dysmenorrhoea* kiváltásában játszhatnak szerepet. Egyes eicosanoidok *serkentik a prolactin és az STH* (PGE<sub>1</sub>), valamint az *LH* és a *TSH* (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> ill. PGA<sub>1</sub>, PGB<sub>1</sub>) secretióját. A PGE<sub>2</sub> csökkenti, a PGF<sub>2α</sub> növeli a *parathormon*-secretiót.

Az előbbieket alapján egyes prostaglandinokat (pl. PGF<sub>2</sub> és PGE<sub>2</sub>) abortívumként használnak, míg a PGE<sub>1</sub>-et és a prostacyclint súlyos peripheriás *ischaemiás syndromákban* javallják, értágító hatásaik miatt. A PGE<sub>1</sub> elősegíti az erectiót, az *impotencia* bizonyos formáiban alkalmazható. Egyes prostaglandin-analógokat (misoprostol, enprostil) *fekélybetegség* megelőzésére használnak NSAID-ok tartós adagolásakor, vagy a már meglévő fekély kezelésére. A prostacyclin hasznos lehet, *thrombocyta-aggregáció gátlására* extracorporalis keringési rendszerekben.

A *prostaglandin synthesis-gátlóknak* (NSAID) kiterjedt terápiás alkalmazása van: gyulladás-, fájdalom-, lázcsillapítóként, valamint thrombocyta-aggregációt gátlóként.

### **b) Thrombocytá aktiváló factor (PAF, platelet activating factor)**

Szintén biológiailag aktív lipid. Phosphatidylcolinból képződik – arachidonsav hydrolysisével – neutrophil és basophil leucocytákban, macrophagokban, thrombocytákban, az erek endotheliumában és egyes vesesejtekben. Értágító hatása van (a coronariák és tüdőerek kivételével, melyeket szűkít), fokozza a capillaris permeabilitást, vérlemezke összecsapzódást vált ki thromboxán felszabadulásával. Kiváltja a neutrophil granulocyták és mononuclearis sejtek felhalmozódását, fokozza az eicosanoid-képzést, a lysosomalis enzimek felszabadulását. A bronchusok, a bél és a méh szintjén spasmogen hatása van, nagyobb töménységben algogen is. Specifikus membránreceptorokhoz kötődik, a phospholipase C-t és A<sub>2</sub>-t aktiválja, és beindítja az arachidonsav bomlását.

Fontos szerepe van a *thrombocytá-aggregációban* (s így az arterialis thrombus képződésében), a *gyulladásos* és *allergiás* jelenségekben, pl. az asthmában, de az *ovulatio*ban, az *implantatio*ban és a *szülés*ben is szerepet tulajdonítanak neki. A cromoglycat kedvező hatását allergiás asthmában, valamint a glucocorticoidok jótékony befolyását súlyos asthmában a PAF és egyes eicosanoidok termelődésének gátlása magyarázza, legalábbis részben.

### **1.3.3. Biogen aminok**

A chromaffin-rendszerben termelődő *catecholaminok* a mellékvesévelő fejezetében kerülnek részletes megtárgyalásra. Az *5-HT* és a *histamin* számos lényeges vonatkozása a farmakológia tárgyköréhez tartozik.

A DNER témaköréhez tartozó localisatiók (egyes szervek, szövetek, pl. szív, tüdő, vese, húgyivar-szervek, bőr, endothelium, mastocyták) részletes tárgyalására nincsen lehetőség. A kapcsolódó legfontosabb problémákba az eddigiek során nyertünk betekintést.

## **1.4. Endocrin betegségek etiopathogenesis**

### **1.4.1. Etiológia**

Az endocrin kórképek lehetnek veleszületettek vagy szerzettek. A **veleszületett** megbetegedések lehetnek **genetikai** ártalmak eredményei. Ilyenek pl.: chromosoma-rendellenességek, amilyen a Turner-syndroma (45X0), a Klinefelter-syndroma (47XXY vagy különféle mozaicizmusok), a Prader–Willi–Labhart-syndroma (15-ös chromosoma-rendellenessége) stb.

Más esetekben a hormonszintézisben szereplő enzimek működési elégtelenségét örökli a beteg (pl. adrenogenitális syndromában a steroid-hormonok synthesis-zavarát, vagy Pendred-syndromában a pajzsmirigyhormonok synthesisének elégtelenségét). Vannak esetek, amikor a receptorok működése zavart, pl. nephrogen diabetes insipidusban és pseudohypoparathyreosisban a cAMP, McCune–Albright-syndromában a G<sub>s</sub>-receptor-protein  $\alpha$ -alegysége, Laron típusú nanizmusban az STH- és IGF-I-receptor, a Del Castillo-syndromában az FSH/LH-receptor, peripheriás pajzsmirigyhormon-resistentiában a nuclearis T<sub>3</sub>-receptor, acanthosis nigricanshoz társuló insulin-resistentiában az insulin-receptor, testicularis feminisatioiban az androgen-receptor, II.-típusú rachitisben a D<sub>3</sub> vitamin-receptor.

A veleszületett megbetegedések másik csoportja az **intrauterin** fejlődés **zavarai** miatt jön létre. Okozhatja az anya megbetegedése, toxicus ártalmak, gyógyszerek (pl. androgen és anabolicus steroidok virilizálhatják a leánymagzatot), besugárzás stb.

Az endocrin betegségek többnyire **szerzettek**. Kiválthatja őket **fertőzés**, pl. vírus-fertőzések (parotiditis epidemica orchitist vagy oophoritist okozhat, amely hypogonadismushoz vezet, ill. pancreatitist, mely diabetest vált ki), felső légúti vírusfertőzések (subacut thyroiditist válthatnak ki), bakteriális fertőzések (heveny thyroiditist, orchitist okozhatnak), specifikus fertőzések (pl. a tbc Addison-kórt, orchiepididymidist okozhat, vagy specifikus meningitis révén hypothalamo-hypophysealis elváltozásokat). Trauma, sérülés, műtét – hypophysis-, pajzsmirigy-, mellékvesekéreg-elégtelenségek etiológiájában szerepelhet.

**Ionizáló sugarak** szintén működési elégtelenséget váltanak ki. Pl. a hyperthyreosis vagy pajzsmirigyrák kezelésében használt radioaktív jód a hypothyreosisok egyre gyakoribb oka; a hypophysis adenomák besugárzása panhypopituitarismust eredményezhet. Emlőrák esetén nemegyszer röntgen-castratiót végeznek. A radioaktív sugárzásnak fontos szerepet tulajdonítanak a pajzsmirigyrákok etiopathogenesisében is (l. Csernobil-i katasztrófa, amikor nagy mennyiségű radioaktív jód került a környezetbe).

**Toxicus ártalmak:** az alloxán diabetest válthat ki, a nikotin – ismert károsító hatásai mellett – súlyosbítja a Basedow-kórosok exophthalmusát, az alkohol, a különböző drogok (ópiátok pl. morphin, heroin, kokain stb.) előbb-utóbb a gonádműködések károsodásához vezetnek.

A **daganatos megbetegedések** hypofunciós kórképeket okozhatnak (elpusztítva az endocrin mirigy működő állományát), vagy hyperfunctiós elváltozásokat (hormontermelő daganatok), olykor paraneoplasias syndromákat (ectopiás hormontermelés révén, pl. bronchuscarcinoma ACTH-szerű anyagot termelve Cushing-syndromát okoz). Itt csak megjegyezzük, hogy számos daganat hormonérzékeny, így a hormonok ezek kezelésében felhasználhatók (pl. emlő- és prosztatatarákban).

Fontosak a **szociális viszonyok** is. Ismeretes az ún. pszichoszociális törpenövés, amelyet még az anyai szeretet hiánya miatt fellépő törpenövésnek is mondanak, és a családon kívül került (bölcsődékben, árvaházakban élő) gyermekeknél léphet fel. Ezeknél nyilvánvalóan nemcsak az anyai szeretet, de a megfelelő gondozás, a fehérjehiány, a normális higiénés viszonyok hiánya is szerepet játszik a törpenövés etiológiájában. A negatív stresszhatások lényegesek a hyperthyreosis különböző formáinak (pl. Basedow–Graves kór) kiváltásában. A **psyches** traumák, **stressz**-helyzetek hypothalamo-hypophysealis dereglatio révén menstruációs-zavarokat (raromenorrhoea, amenorrhoea stb.), potencia-zavarokat, elhízást, reaktív Cushing-syndromát okozhatnak.

Az elhízás az arra hajlamosaknál gyakran vált ki II-típusú diabetes mellitust, amely a népesség jelentős csoportját érinti.

Különböző **táplálkozási** tényezők szintén fontosak lehetnek. Pl. a jódhiány pajzsmirigy-elégtelenség kiváltásában, a  $\text{Ca}^{2+}$ -hiány hypocalcaemiás állapotban, a fehérjehiány pedig általában csökkenti a hormon-secretiókat stb.

A **gyógyszerek** ugyancsak okozhatnak endocrin zavarokat. Pl. az antidopaminerg vegyületek (neurolepticumok stb.) hyperprolactinaemiát idéznek elő, annak minden következményével, vagy a jódtartalmú szerek (pl. aminodaron) hyper- vagy hypothyreosist.

#### 1.4.2. Pathogenesis

Az említett etiológiai tényezők különféle pathogenetikai láncszemek útján hatnak.

1) Előidézhetnek **mennyiségi** változásokat: így *hyperfunctiós* vagy *hypofunctiós* kórképek jönnek létre. Ezek lehetnek *primaer*, *secundaer* vagy *tertiar* formák, attól függően, hogy a peripheriás endocrin mirigy, az azt serkentő hypophyseális trophormon, vagy a megfelelő

hypothalamicus RH szintjén található a kiváltó laesio. Meg kell jegyeznünk, hogy elégtelen működés esetén a *centrális* (secundaer vagy tertiaer) formák kevésbé súlyosak a *peripheriás* (primaer) elváltozásoknál, ugyanis utóbbi esetben az endocrin mirigy alapsecretiója megmarad. Említésre méltó az is, hogy különböző etiológiai tényezőknek lehet hasonló végeredménye a hyper- vagy hypofunctio (pl. pajzsmirigy-elégtelenség jöhet létre jóddhiány, besugárzás, gyulladás vagy hypophysis adenoma kapcsán).

2) Máskor **minőségi** változások következnek be. Pl. adrenogenitális syndromában a mellékvesekéreg steroid-synthesise zavart, különböző enzymdefectusok (rendszerint 21 $\beta$ -hydroxylase csökkent működése) miatt – ezért a precursorokból nem cortisol, hanem androgenek szintetizálódnak, különböző virilizációs syndromákat okozva.

Máskor az endogen hormonokhoz hasonló szerkezetű anyagok felelősek az endocrin kórképek létrejöttéért – pl. TSH-szerű immunglobulinok a Basedow–Graves-kór kialakulásáért, vagy ACTH-szerű anyagok a paraneoplasias Cushing-syndromáért.

3) Felborulhat a hormon-secretio normális **bioritmusa**: pl. a Cushing-kór az ACTH- *cortisol* circadian ritmusának megszűnésével kezdődik. A hypothalamo-hypophysealis eredetű *mens-truációs zavarokban* a GnRH pulsatilis és ciklikus felszabadulása zavart. Egy peripheriás hormon csökkent vagy fokozott secretiója rendszerint nemcsak a megfelelő trophormon s az azt ellenőrző RH elválasztását befolyásolja, hanem – bizonyos fokig – kihat a többiekre is. Pl. a cortisol nemcsak az ACTH-t s a CRH-t gátolja, hanem a TSH-secretiót is.

4) Egyes etiológiai tényezők a hormonok **anyagcseréjét** befolyásolják. Megzavarják *biosynthesisüket*: a jóddhiány vagy a túlzott jódbevitel egyaránt a pajzsmirigyhormonok synthesisének csökkenésére vezet, ugyanígy a strumigén anyagok is; a már említett enzymopathiák bizonyos hormonok (mellékvesekéreg, pajzsmirigy) synthesis-zavaraiért felelősek. *Autoimmun* mechanizmusok is befolyásolhatják a hormonszintézis mértékét: a stimuláló pajzsmirigyellenes antitestek serkentik (pl. Basedow–Graves-kórban), ill. a gátló jellegűek csökkentik (pl. chronicus thyreoiditisekben) a hormon-secretiót. Ezek a folyamatok olykor több endocrin mirigyet vagy egyéb szervet is egyidőben érinthetnek.

A hormonok transportját számos tényező befolyásolhatja – így főleg azok, amelyek a *transport-fehérjék* synthesisét megváltoztathatják. Így, oestrogének hatására (a TBG-synthesis növelése révén), megnő az össz-T<sub>4</sub>-szint, de az aktív, szabad frakció nem változik. Az androgének hatására, valamint májcirrrosisban viszont csökken a TBG-szintézis. Különböző gyógyszerek, amelyek szintén jelentős mértékben kötődnek a plasmafehérjékhez, így a phenytoin, a salicylatok, versengenek a pajzsmirigyhormonokkal a TBG-hez való kötődésért. Ugyanakkor, ellenanyagok is keringhetnek a vérben, melyek képesek a hormonokkal reagálni, csökkentve hatékonyságukat (pl. insulin-ellenes antitestek).

Zavart szenvedhet a hormonok *átalakulása és kiürülése*: pl. cirrhosisban, májelégtelenségben csökkent az oestrogenek lebontása, ami gynaecomastiát eredményezhet.

5) A **célszervek érzékenysége** is megváltozhat, a *receptorok pathológiás* elváltozásai kapcsán: pl. idiopathiás hirsutismusban a testosteron-szint normális, de a szőrtüszők fokozott androgen-érzékenysége folytán a szőrzet mégis erősebben nő. Az egyoldali gynaecomastia vagy endocrin ophthalmopathia szintén a receptivitás különbözőségére hívja fel a figyelmet, hiszen mindkét oldalon ugyanaz a keringő hormonmennyiség hat. Az etiológiai rész számos más példát szolgáltat a receptor-pathologia jelentőségére.

6) **Evolúciós pathogenesis**: Az endocrin kórképek nagyon gyakran progresszív jellegűek: kezdetben reverzibilisek, tartós fennállás után viszont irreverzibilisekké válnak, ugyanis olyan szöveti elváltozások keletkeznek, melyek már nem visszafordíthatók. Pl. a hyperthyreosis

endocrin fázisát – kezeletlen esetekben – a viscerális, majd a cachexiás stádium követi. Az acromegalia visceromegaliát, többek közt cardiomegaliát, gyakran magasvérnyomást eredményez. A diabetes insipidus idővel chronicus veseelégtelenségre vezethet. Nem hormonális mechanizmusok is társulhatnak, pl. a tbc általános jelei Addison-kórban, vagy látási zavarok hypophysis adenoma okozta chiasma-compressio esetében.

## 2. Részletes endocrinologia

### 2.1. A hypothalamo-hypophysealis rendszer

#### 2.1.1. A hypothalamus

A hypothalamus egyrészt magasabb idegi központ, amely számos neurovegetatív működés felsőfokú összerendezéséért felel, másrészt a neuroendocrin rendszer koordonátora. Ez utóbbi főleg a hypophysissel megvalósuló szoros anatómiai egység és funkcionális együttműködés eredménye.

##### A) A hypothalamus, mint idegi központ

Számos fontos központi idegrendszeri működés központja, így a **hőszabályozásé**. Laesiója esetén hyper- vagy hypothermia, kísérleti körülmények közt pedig akár poikilothermia is létrejöhet. A láz a hőközpont izgalmának tulajdonítható. Hyperthyreosis hőemelkedésre, hypothyreosis hypothermiára hajlamosít. Az is rég ismert tény, hogy a progesteron-szint emelkedése – ovulatio után – izgatja a hőközpontot és hőmérséklet-emelkedést vált ki.

Az **étvágy** szabályozása. Megkülönböztetünk éhség- és jóllakottság-központot, melyek normális körülmények közt egyensúlyban vannak. Ha az éhségközpont (ami a lateralis hypothalamusban található) dominál, fokozódik az étvágy, egészen a **bulimiáig**, amely kóros elhízást eredményez. Ha a jóllakottsági központ (ami a ventromedialis hypothalamusban van) működése kerül előtérbe, étvágycsökkenés következik be, egészen az **anorexiáig**, mely komoly fogyáshoz vezet. A limbikus rendszernek is fontos szerepe van az étvágy szabályozásában.

Kísérletileg a következő anyagokról mutatták ki, hogy csökkentik az étvágyat: noradrenalin, 5-HT, CCK, neurotensin, bombesin, TRH, naloxon, somatostatin és VIP. Növelik viszont az étvágyat: dopamin, GABA,  $\beta$ -endorphin, enkephalin, Y-neuropeptid.

Az utóbbi időben több, étvágyat szabályozó hormont is véltek felfedezni pl. *satiétint*, vagy újabban a *leptint*. A hypothalamus daganatai hyperphagiát, agresszív viselkedést és jelentős elhízást okoznak. Besugárzás vagy encephalitis hasonló tüneteket vált ki. Az anorexia és bulimia nervosát pár éve többen tisztán pszichiatriai kórképeknek tekintik. Anorexia nervosában azonban csökkent a liquor noradrenalin tartalma, és fokozott a CCK-8-S tartalma míg bulimia nervosában a liquor serotonin-szintje csökkent.

Az **emotio** és a **libido** szabályozása. Az emotionális folyamatok nem köthetők egy bizonyos agyterülethez; a homlok- és a halántéklebeny, a limbikus rendszer és a hypothalamus egyaránt szerepelnek bennük, utóbbi az emóciók integrációjában és kifejezésében fontos. Így, az anxiétás, a düh, az agresszivitás, rettegés és borzalom, bizonyos viselkedési zavarok és sexualis megnyilvánulások kötődtek ezekhez a struktúrákhoz. A gyermekeknél fellépő dienecephalicus syndroma súlyos fogyáshoz, hypoglycaemiához, növekedési zavarhoz, nystagmushoz vezet.

Hypothalamicus laesiók csökkentik a GnRH-secretiót és a *libidót*. Hypersexualitást ritkán észleltek ilyenkor, de temporalis epilepsiában vagy tumorban annál gyakrabban. Ebben az esetben erőszakos viselkedés is felléphet, de ez igen ritka.

A hypothalamus a **vegetatív functiók felsőfokú összerendezésében** alapvetően fontos. Így a *keringés, légzés, gyomor-bél traktus* működését hangolja össze a kérgi működésekkel, a külső ingerekre adott reakciókkal (vérnyomás- és pulzus-ingadozások, a vércukorszint változásai, a gyomor-bél traktus secretiójának és motilitásának megváltozása, l. pl. „felment a cukrom”, „elakadt a lélegzetem”, „megemelkedett a vérnyomásom” kifejezéseket). Szerepe van a **vízháztartásban** is, főleg a magnocellularis magcsoportok (n. supraopticus és paraventricularis) működése révén (részletesebben l. a neurohypophysis fejezetében).

A **biológiai ritmusokat**, köztük az endocrin ritmusokat, a hypothalamus szabályozza (pl. menstruációs ciklus, különböző circadian ritmusok – l. előbb). Az *alvás-ébrenlét* szabályozásában ugyancsak fontos szerepe van. Hypothalamicus laesiókban aluszékonyság vagy álmatlanság léphet fel. Az alvás-ébrenlét ciklicitásának biztosításához hozzájárul az ascendáló formatio reticularis (FR) is.

A hypothalamus szoros kapcsolatban van azokkal az agyterületekkel, amelyek az **emlékezést** szolgálják (FR, hippocampus, más limbikus struktúrák). Izolált hypothalamicus laesióban is észleltek memóriazavart, főleg a rövid távú memóriát illetően.

### **Hypothalamicus syndromák**

A hypothalamus és a harmadik agykamra tumoraiban vegetatív hyperaktivitás léphet fel. Régebben ezt diencephalicus epilepsiának tartották. Az elülső hypothalamus gliómája súlyos fogyást válthat ki, normális vagy fokozott táplálkozás mellett, túlzott energia-demonstrációk és eufória megnyilvánulások kíséretében (ez a gyermekek már említett **diencephalicus syndromája**).

**Kleine-Levin-syndroma:** jellemző rá a hyperaktivitás, irritabilitás és fokozott étvágy változása aluszékonysággal. Általában fiatal fiúknál jelentkezik, 3-6 havonként, napokat-heteket tartva. Oka ismeretlen, specifikus hypothalamicus pathológiája sem tisztázott.

### **B) A hypothalamus, mint az endocrin rendszer koordinatora**

A hypothalamus a hypophysis mindkét lebenyével szoros anatómiai és funkcionális egységet képez. Ez biztosítja egyrészt az idegrendszer ellenőrző szerepét az endocrin működések java része felett, másrészt a humorális factorok, s elsősorban a hormonok befolyását a központi idegrendszeri működésekre (az agy a hormonok „óceánjában” működik).

#### **2.1.1.1. Hypothalamo-adenohypophysealis rendszer**

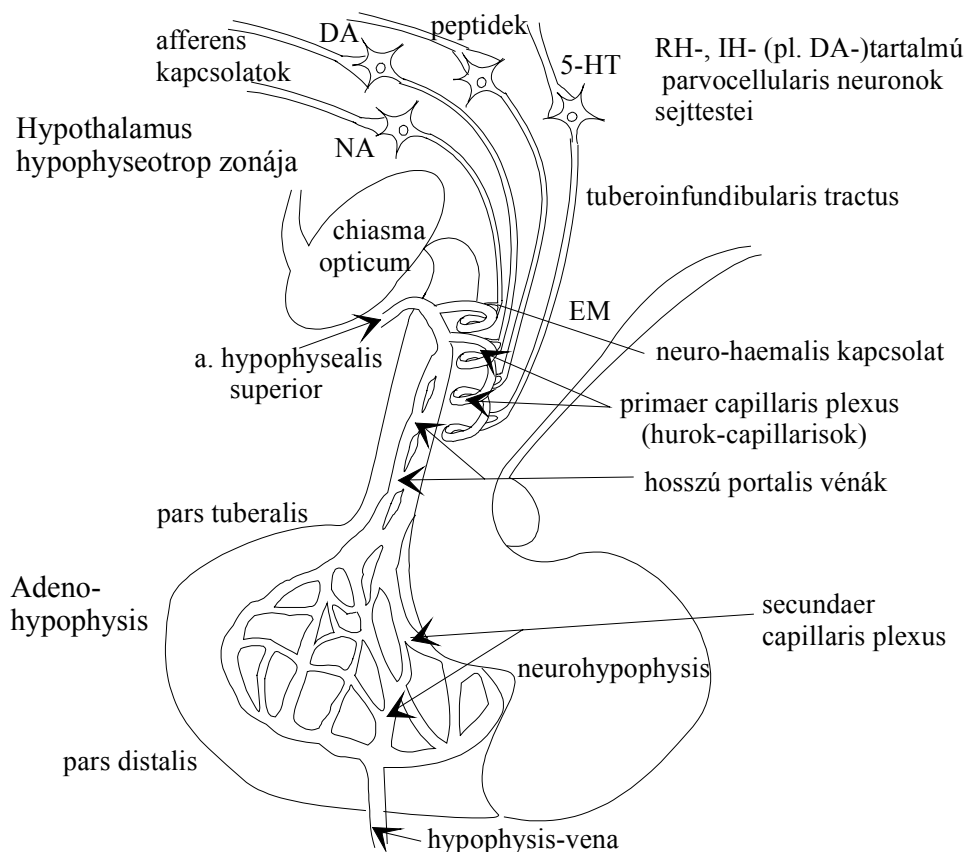
Annak ellenére, hogy a hypothalamus magvai jól meghatározottak (négy részt: medialis, lateralis, elülső és hátsó magvakat különböztetnek meg), ezeknek nincs precíz élettani vetülete, sem a neurohormonok termelése, sem az idegi működések területén.

*Halász Béla* és munkatársai kimutatták, hogy a hypothalamus alapi részén elkülöníthető egy ún. **hypophyseotrop area**, amelyben a beültetett adenohypophysis-implantumok megőrzik funkciójukat, ami azt jelenti, hogy itt termelődnek a működésüket serkentő neurosecretumok. Az említett félhold alakú terület a hypothalamus elülső mediobasalis részében van, s magában foglalja a supra- és retrochiasmaticus zónák medialis részét, a nucleus arcuatust és a ventromedialis mag felét. Itt találhatók azok a magcsoportok, melyek a **parvocellularis** neuronok sejttesteit tartalmazzák. Bennük szintetizálódnak a hypophyseotrop hormonok (releasing és inhibiting factorok, ill. hormonok), amelyek az említett neuronok axonjai mentén lejutnak az eminentia medianáig. Itt létesül a neurohaemalis kapcsolat a hypophysis portarendszerének primaer capillaris plexusával, ebbe jutnak be a hypophyseotrop hormonok. A parvocellularis neuronok axonjai képezik a **tuberoinfundibularis traktust**, melynek jelentős része

dopaminerg neuron, ugyanis e neuronokban a DA nem neurotransmitterként, hanem neurohormonként szerepel, mint prolactin inhibiting factor (PIF).

A tuberoinfundibularis és tuberohypophyseális traktusban az LHRH, TRH, CRH és egyéb RH-ok jelenlétét is kimutatták.

A hypophyseotrop zona csak a hypophysis hormonok alapsecretióját biztosítja. Föléje rendelt az ún. **release-regulating system**, vagyis a neurohormonok felszabadulását szabályozó rendszer, melyhez a hypothalamus más részei, a *limbikus rendszer* (így a hippocampus, amygdala), és *egyéb* központi idegrendszeri zónák tartoznak. Ez a rendszer afferens impulzusokat kap az agykéregtől, az agytörzstől, sőt a gerincvelőtől is. Ilyen pl. a locus coeruleusból felszálló **noradrenerg** pálya, melynek – többek között – a GnRH ovulációs secretiójának kiváltásában van szerepe. A **dopaminerg** rostok a substantia nigrából, a **serotoninergek**, az agytörzsi nucleus rapheból erednek. Mint látni fogjuk, az említett monoaminerg rostokon kívül, GABA-erg, valamint peptiderg neuronok is végződnek a parvocellularis neuronok sejttestjein, illetve dendritjein. A release-regulating rendszer biztosítja a hypophysis hormonok periodikus, fázikus secretióját.



**12. ábra: Hypothalamo-adenohypophyseális kapcsolatok**

EM: eminentia mediana

A *release-regulating rendszerből* érkező afferens rostok axo-somatic vagy axo-dendritic synapsisokat képeznek a hypophyseotrop zona parvocellularis neuronjaival. E synapsisok ingerületátvivő anyagai főleg klasszikus neurotransmitterek (monoaminok: noradrenalin, adrenalin, dopamin, 5-HT, melatonin; aminosavak: pl. glutaminsav, GABA; acetylcholin stb.), így érthető, hogy a fenti mediátorokra ható gyógyszerek számos neuroendocrin funkciót befolyásolnak. A klasszikus neurotransmittereken kívül e synapsisok működését jelentős mértékben modulálja számos, a DNER keretében említett peptid (pl. opioid peptidek, neurotensin, galanin, Y-neuropeptid, P-anyag stb.), ill. klasszikus értelemben vett hormon

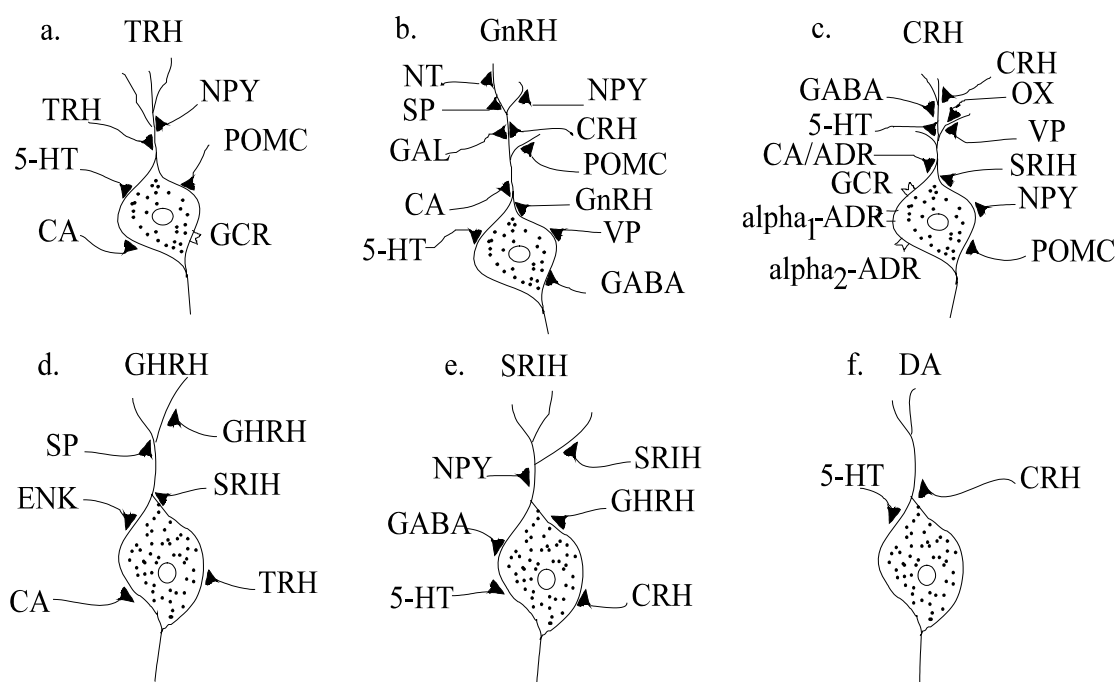


vagy RH (pl. vasopressin, CRH, glucocorticoidok, GHRH, TRH, somatostatin stb.). E szynapsisokban kimutattak olyan receptorokat is, melyek az illető neurosecretiós neuron saját hormonális terméke iránt érzékenyek – ezek feltehetően az ultrarövid negatív feedback szabályozást szolgálják. Az immuncytochemiai (fény- és electronmicroscópos) módszerekkel nyert ide vonatkozó adatok összefoglalását a 13. ábra szemlélteti.

Mint az ábrán látható, a hypophyseotrop neuronokon peptiderg, monoaminerg és GABA-erg afferens rostok végződnek. *Catecholaminerg* axonvégződéseket kimutattak a *GnRH*-, *CRH*-, *GHRH*- és *TRH*-neuronokon. A *5-HT*-erg rostoknak szinte mindenik hypophyseotrop hormont termelő neuronon szynapsisuk van. Ezek a tények azt mutatják, hogy a monoaminok az összes adenohipophysealis hormon secretióját befolyásolhatják, direkt hatva a hypothalamicus neurohormonokat termelő neuronokra.

Ugyanakkor a *CRH*-axonok szinaptizálnak *GnRH*-, *DA*-erg, és *somatostatin*-neuronokkal, arra utalva, hogy a *CRH*-nak direkt moduláló hatása van ezen neurohormonok felszabadulására. A serkentő és gátló aminosavak közül a glutaminsav, ill. a GABA hat elsősorban a hypophyseotrop neuronokra.

A hypophyseotrop peptiderg neuronok működését befolyásolhatják afferens rostok az EM szintjén is, axo-axonális kapcsolatok révén (módosítva így az R- és IH bejutását a portarendszerbe).



**13. ábra: A releasing és inhibiting hormonokat termelő parvocellularis neuronok afferens kapcsolatai**

Az eminentia medianához projectiós rostokat küldő TRH- (a.), GnRH- (b.), CRH- (c.), GHRH- (d.), SRIH- (e.) és DA- (f.) neuronok immuocytochemiai módszerekkel bizonyított afferens kapcsolatai (Halász, 1993).

ADR: adrenalin;  $\alpha_1$ -ADR:  $\alpha_1$ -adrenoceptor;  $\alpha_2$ -ADR:  $\alpha_2$ -adrenoceptor; CA: catecholamin; CRH: corticotropin-releasing hormon; DA: dopamin; ENK: enkephalin; GABA:  $\gamma$ -aminovajsav; GAL: galanin; GCR: glucocorticoid-receptor; GHRH: növekedési hormon-releasing hormon; GnRH: gonadotropin-releasing hormon; 5-HT: serotonin; NPY: Y-neuropeptid; NT: neurotensin; OX: oxytocin; POMC: proopiomelanocortin; SP: P-anyag; SRIH: somatostatin; TRH: thyrotropin-releasing hormon; VP: vasopressin.

A hypothalamus és az adenohipophysis közti kapcsolatot vérérhálózat, az ún. **porta-rendszer** biztosítja, amelyet *Grigore Popa* és *Fielding* írtak le 1930-ban. Ez az arteria hypo-

physealis superiorból származik (mely a circulus arteriosus Willisiből ered). Ennek elülső ága az eminentia mediana szintjén hurok-capillarisokra oszlik, képezve a már említett primaer capillaris plexust, amelybe a neurosecretumok ömlenek. Ezután ez a plexus összeszedődik az ún. portalis vénákba, majd az utóbbiak újra kapillarizálódnak az adenohypophysis sejtjei körül, sinusoid-típusú capillarisokra („rete mirabile” – kettős capillarizatio).

A porta-rendszerben a keringés két irányú, de döntő a hypothalamusból a hypophysisbe irányuló vérkeringés. *Popa* és *Fielding* kezdetben fordított irányúnak vélték, de *Wislocki, King*, majd *Harris* bizonyították, hogy a keringés fentről lefele történik. Később (1954) *Török* kimutatta, hogy subependymalis erek révén fordított irányú keringés is létezik. *Halász* (1962), majd *Szentágothai* (1964) minden kétséget kizáróan bizonyították a keringés kétirányúságát, de azt is, hogy ez elsősorban fentről lefele történik. A hypophysisből a hypothalamusba irányuló keringés biztosítja a rövid feedback mechanizmusok létrejöttét.

#### 2.1.1.1.1. Hypophyseotrop hormonok

Ezek a parvocellularis neuronok által termelt hypothalamicus neurohormonok, amelyek az adenohypophysis hormon-secretióját fokozzák (releasing factorok, RF, ill. – hormonok, RH, más néven *liberinek*), vagy gátolják (inhibiting factorok, IF, ill. – hormonok, IH, azaz *statinok*). Amint azt az általános részben is láttuk, egyesek szerkezete még nem, vagy nem teljesen tisztázott, ezeket nevezzük factoroknak, míg az ismert szerkezetűeket hormonoknak.

A legfontosabb releasing hormonok: a thyrotropin-releasing hormone (TRH), a gonadotropin-releasing hormone (GnRH, LHRH), a corticotropin-releasing hormone (CRH), a growth hormone-releasing hormone (GHRH), s a prolactin-releasing factor (PRF).

A legfontosabb inhibiting hormonok: a prolactin-inhibiting factor (PIF) és a somatostatin (growth hormone-release inhibiting hormone, GHRH, vagy somatotropin-release inhibiting factor, SRIF). A melanotrop hormon secretiójának szabályozása nem teljesen tisztázott.

Mint a fentiekből kiderül, kizárólag a közvetlen szöveti hatású hypophysis hormonok (STH, PRL) rendelkeznek releasing és inhibiting hormonokkal egyaránt (kettős hypothalamicus kontroll). Az adenohypophysis trophormonjainak csupán releasing hormonjai vannak a hypothalamusban, ugyanis secretiójuk gátlását a stimulált peripheriás endocrin mirigy hormonjai valósítják meg elsősorban, feedback mechanizmus útján. Ez azonban nem jelenti azt, hogy a trophormonok secretióját ne gátolnák más hypothalamicus tényezők (pl. opioid peptidek vagy egyéb paracrin módon ható anyagok, l. az általános részben és a továbbiakban).

Azt is le kell szögeznünk ugyanakkor, hogy a hypophyseotrop hormonok hatása *nem szigorúan specifikus*. Szó volt már az általános részben arról, hogy pl. a TRH nemcsak a TSH secretióját serkenti, hanem a prolactinét is, sőt adott körülmények között az STH, az FSH/LH vagy az ACTH elválasztását is stimulálhatja. A GnRH mindkét gonadotropin (FSH és LH) elválasztását fokozza. A somatostatin nemcsak az STH, hanem a TSH és számos más hormon (pl. gastrointestinális hormonok) secretióját is képes csökkenteni. A dopamin elsősorban a PRL- secretiót gátolja, de csökkenti a TSH-ét, valamint a gonadotropinokét is.

**TRH.** A legegyszerűbb szerkezetű RH, csak három aminosavból áll. A TSH serkentése mellett erősen fokozza a PRL-secretiót is. Primaer hypothyreosisban, amikor termelődése feedback mechanizmus révén fokozódik, gyakran észlelünk hyperprolactinaemiát. Ez galactorrhoeát (férfiben esetleg gynaecomastiát), valamint ciklus-, ill. potenciazavarokat okoz. Utóbbiak úgy jönnek létre, hogy a hyperprolactinaemia gátolja a GnRH-secretiót, és csökkenti az ovariumok gonadotropin-érzékenységét. A TRH-secretiót a pajzsmirigyhormonok gátolják, és csökkentik receptorainak számát is az adenohypophysis

TSH-sejtjein. A TRH más hypophysis hormonok elválasztását is fokozhatja, sajátos körülmények közepette (l. előbb).

Hatásait az adenohypophysis sejtjeire a cAMP és a PIP<sub>2</sub> közvetíti. A klinikumban a TRH-t diagnosztikai célra alkalmazzák (l. az adenohypophysis hormonjai és a pajzsmirigy fejezetében).

**LHRH (GnRH):** Decapeptid, feltehetőleg közös RH mindkét gonadotropin számára, s a pulsatiós secretio frekvenciája dönti el, mikor válaszol rá az FSH-, ill. az LH-elválasztás. Egyetlen iv. injekció beadására ezek szintje hirtelen emelkedik, de előbb az LH-peak következik be. Pulsatilis (a ciklus első felében kb. 90'-es) és fázikus (periodikus, a menstruációs ciklusnak megfelelő) jellegű secretiója van. Ha a pulsatilis ritmust respektálva alkalmazzuk, *ovulatiót indukálhatunk* vele (pl. *Lutrelaf<sup>R</sup>*, *Relefact<sup>R</sup>* néven), vagy superagonista analógjaival (pl. triptorelin, azaz *Decapeptyl<sup>R</sup>*). Hosszabb kúra formájában *rejtettherápiás* kezelésére használható (*Kryptocur<sup>R</sup>*).

Ha viszont *superagonistáit* (*buserellin*, azaz *Suprefact<sup>R</sup>*, *goserellin*, vagyis *Zoladex<sup>R</sup>*, *nafarellin*, *deslorellin*, *leuprorellin*, *triptorelin*) tartósan adagoljuk, a hypophysis FSH/LH receptorai érzékenységének csökkenése (*down-regulation*) folytán a nemi hormonok secretióját gátoljuk meg, therapiás hatást biztosítva hormonérzékeny emlőrák vagy prosztatarák, valamint endometriosis, fibromyoma előrehaladott formáiban, ill. pubertas praecoxban (*kémiai castratio*).

Contraceptív célra és a méh leiomyomájának kezelésére elegendő a hypophysis részleges desensitizációja LHRH-analógokkal.

Az LHRH (100 µg adagban, iv.) *diagnosztikus célra* is alkalmazható *hypothalamicus* eredetű *hypogonadismus*ban (normálisan az LH-szintet kb. 30 perc múlva 3-5-szörösére emeli). Ilyenkor viszont a hypophysis válaszkészsége csökkent, súlyos esetekben hiányzik. Négy-hét napos intermittáló (2 óránkénti) LHRH-adagolás, az atrophias gonadotropsejtek működését helyreállítja, s így a hypothalamicus hypogonadismus elkülöníthető a nem válaszoló hypophyseális formától.

Az LHRH-teszt gyors, egyszeri sc. adagolású formája, és a standard, többszöri adagolású iv. forma egyaránt felhasználható centrális pubertas praecox kórismézésére.

Az oestrogenek növelik, míg az androgenek csökkentik a gonadotropintermelő sejtek LHRH-receptorainak számát.

**CRH (corticotropin-releasing hormon).** 41 aminosavból áll, az ACTH azonnali emelkedését váltja ki a vérben, melyet bizonyos késéssel a cortisol-szint is követ. A *serotonin* és az *acetylcholin* serkenti, míg a *GABA* gátolja a CRH termelését. A *noradrenalin* egyes adatok szerint fokozza, mások szerint csökkenti a CRH secretióját a portalis erekbe. A glucocorticoidok hosszú negatív feedback révén gátolják mind a CRH, mind az ACTH emelkedését. A CRH növeli az adenohypophysis corticotrop sejtjeiben a cAMP-képzést és fokozza az mRNS-transcriptiót.

*Diagnosztikai célra* használható, az ACTH-reserv kimutatására. 100 µg (vagy 1 µg/ttkg) CRH-t adagolunk iv. (30 másodperc alatt) majd 15, 45 és 60 perc után meghatározzuk az ACTH- és a cortisol-szinteket. Normális körülmények között az ACTH-szintje 10-60 pg/mL-ről ennek másfélszeresére nő; csökkent a válasz, ha ez az emelkedés nem jön létre. Élettani viszonyok közt a cortisolaemia a normális (65-135 ng/mL) alapértékről ugyancsak másfélszeresére kell nőjön. A próba felhasználható tertiaer és secundaer mellékvesekéreg-elégtelenség elkülönítésére, ectopiás Cushing-syndroma diagnosisára (mely nem válaszol CRH-ra). Az ACTH-válasz csökken depressióban is, míg a cortisol-termelés hozama változatlan marad.

GHRH (somatoliberin vagy somatocrinin). Három aktív (37, 40 és 44 aminosavból álló) formája van. Nagyobb molekulájú prohormonból képződik, más hypothalamicus neurohormonokhoz hasonlóan. Erre is a pulsatilis secretio jellemző, ami gyors STH-felszabadulásra vezet (a tartós, infúziós adagolás viszont gátló hatású). Néha ectopiásan termelődik különböző daganatokban, paraneoplasziás szindrómákat okozva. Ismételt adagolása növeli a somatomedin-C (IGF-I) termelődését a májban. Az életkor előrehaladtával az STH-felszabadító hatása erősen csökken.

Az izolált „hypophysaer nanizmus” gyakran a hypothalamicus GHRH-hiány következménye, ugyanis jelentős részük jól reagál GHRH-készítményekre.

Hatásait a cAMP-n, PIP<sub>2</sub>-on keresztül fejti ki, de specifikus mRNS-képződés révén is. Somatostatin gátolja, glucocorticoidok fokozzák hatásait.

Felhasználható *diagnosztikus* célra, a GH-hiány etiológiájának tisztázására. Gyermekeknél 1 µg/ttkg adagban (vagy normális súlyú felnőtteknél 100 µg-ban), éhgyomorral adva iv. (30 másodperc alatt), 15 vagy 30 (ritkábban csak 60 vagy 90 perc) leforgása után a GH-szintet – normális körülmények között – 10 ng/mL fölé emeli. Ha csak 5-9,9 ng/mL közti értékeket mérünk, az részleges GH-hiányt, ha 5 alatti értéket kapunk, az súlyos GH-hiányt jelent. Ezt a stimulációs tesztet argininnel (0,5 g/ttkg adagban infundálva) is kombinálhatjuk.

A *galanin*, mely egy 29 aminosavból álló polipeptid, a GHRH-secretiót fokozva serkenti a GH-termelést.

**GRP:** egy újabban leírt, kifejezett GH-stimuláló hatású hexapeptid, melynek szerkezete a GHRH-étől teljesen különbözik, s az enkephalinokéhoz hasonlít. Ez is erősen serkenti a GH-secretiót. Jelenleg klinikai vizsgálati fázisban található (l. a hypophysaer nanizmusnál is).

**GHRH (somatostatin, SMS, SRIF):** 14 és 28 aminosavból álló ciklikus peptid (mindkettő aktív), a somatostatin-család tagja (l. az általános részben).

Hypothalamicus neurohormonként legfontosabb szerepe az STH gátlása, de a TSH-secretiót is csökkenti. Az idegrendszer más területein neurotransmitter és -modulátor funkciói vannak, a DNER-ben paracrin működése, de szabályozza a mirigy-secretiót, a simaizom-kontraktilitást, s a sejtszaporodást is.

SMS-termelő sejtek nemcsak a hypothalamusban (az elülső hypothalamus periventricularis magjában), hanem a neocortexben (főleg az agykéregben), a limbikus rendszerben, a striatumban, a sensoros mezőkben is nagy számban találhatók. Ugyancsak jelentős számú SMS-sejt fordul elő a gastrointestinalis rendszerben, a pancreasban (D-sejtek), de más szervekben is. Nemcsak a plasmában (ennek fő forrása a gyomor-bél traktus), hanem más testnedvekben (pl. a liquorban) is kimutatható a somatostatin.

Felszabadulását serkentik: glucagon, GHRH, CRH, neurotensin, CGRP s a bombesin; a GH s a pajzsmirigyhormonok a hypothalamicus somatostatin felszabadulását fokozzák. A cholinerg ingerületátvitel (pl. a pyridostigmin), az opiátok s a GABA általában gátló hatásúak; a glucocorticoidok hatása bifázikus (kis adag serkent, nagy gátol). Az insulin stimulálja a somatostatin felszabadulást a hypothalamusból, de gátolja a gyomor-bél traktusból s a pancreasból. Az IGF-I, az IL-1 és a TNF $\alpha$  serkentik felszabadulását az agysejtekből. A fentiek közül számos anyag képes befolyásolni az SMS gén-expressióját is.

*Hatásai* leginkább úgy jellemezhetők, hogy gátol minden ismert endocrin és exocrin secretiót és számos neurotransmittert; centrálisan adva a viselkedést befolyásolja és neurovegetatív működésekre hat; a gyomor-bél traktusra, s az erek működésére szintén hatással van.

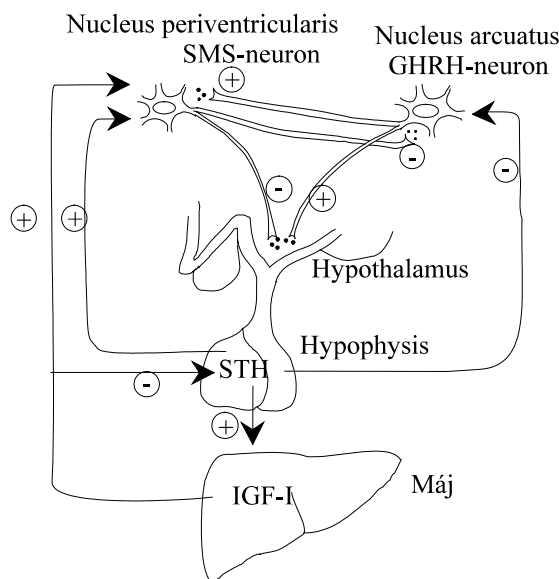
Specifikus, de heterogén, G-proteinhez kötött receptorokat befolyásol, melyeken át gátló hatásokat fejt ki (csökkenti a cAMP-t, a  $\text{Ca}^{2+}$  iránti membrán-permeabilitást és fokozza a  $\text{K}^{+}$ -kiáramlást a sejtekből).

A *hypothalamo-hypophyseális szabályozásokban* betöltött szerepét részletezve, az SMS **gátolja** a **GH (STH) alap-** és a hypothalamus által **stimulált** secretióját, direkt, hypophyseális és indirekt, hypothalamicus úton egyaránt. SMS szerepel a GH pulsatilis secretiójának létrejöttében és a stresszre, éhezésre, glucose-adagolásra létrejövő GH-válaszokban. A normális ACTH-secretiót nem befolyásolja, de az emelkedett szintet (pl. Addison-kór, ACTH-termelő daganat esetén) csökkenti. Gátolja a basalis és a TRH stimulálta PRL-secretiót, valamint az acromegáliásoknál fellépő hyperprolactinaemiát.

A GH-secretio fokozódása negatív feedback hatást indít be, egyrészt a somatoliberin gátlása, másrészt a somatostatin serkentése révén, s ugyanakkor potenciálja az IGF-I-secretiót a májban. Az IGF-I viszont tovább serkenti a somatostatin-felszabadulást és gátolja az STH-secretiót direct hypophyseális hatás útján.

Az SMS ugyanakkor **csökkenti** a TSH stimulálta  $\text{T}_4$ - és  $\text{T}_3$ -felszabadulást, valamint az angiotensin II okozta aldosteron-secretiót és az acetylcholin stimulálta catecholamin felszabadulást a mellékvesevelőből. A vesék szintjén a hypovolaemia okozta renin-felszabadulást és az ADH-mediálta vízviasszívódást gátolja.

A következő ábra az SMS-nek az STH-secretio szabályozásában betöltött szerepét illusztrálja.



**14. ábra. A GH- (STH-) secretio szabályozása**

A GH-secretiót fokozza a nucleus arcuatusban termelődő GHRH és gátolja a nucleus periventricularisban képződő SMS.

A magyarázatot l. a szövegben. GHRH : growth hormone-releasing hormon; SMS : somatostatin; IGF-I : insulin-like growth factor-I.

A pancreasban a D-sejtek termelik (főleg a 14 szénatomos formáját), s ez paracrin hatás révén gátolja elsősorban a glucagon-, kisebb mértékben az insulin-secretiót. Feltételezik, hogy a 28 szénatomos forma a gyomor-bél traktusból táplálék elfogyasztása után kerül a keringésbe, s ez modulálhatja a fokozott insulin-secretiót.

A gyomor-bél traktus minden hormonjának secretióját gátolja, ugyanígy az exocrin-secretiókat is (gyomorsav, pepsin, epe, pancreas-, vastagbélnedv), valamint a motilitást.



használjuk, vagy olyankor, ha relapsus következik be (reziduális tumor vagy metastasis); alkalmazható heveny krízis, pl. carcinoid krízis megelőzésére. Kezdeti adag: 50-100 µg naponta 2-szer sc. (fokozatosan 3x500 µg/nap adagra emelhető). Insulinomában az octreotidon kívül diazoxid is adható, míg gastrinomában omeprazol és H<sub>2</sub>-antagonisták.

Más *gyomor-bél traktusi zavarokban* is alkalmazható. A splanchnicus ereket szűkítve *oesophagus-varix* vérzésekben hatékony (octreotid 25 µg/óra, 5 napon át). Pancreas-fistula, különböző hasmenések, dumping-syndroma kezelésében szintén javallják. Postprandialis és orthostaticus hypotensióban már kicsi adagban hat. Diabetesben az *éjszakai STH-emelkedés okozta* korareggeli *hyperglycaemia* („dawn-phenomenon”) *kivédésére* is alkalmazzák. Az I-es típusú diabetesben elősegíti az insulinhatást.

Nagy előnye, hogy mellékhatásai (steatorrhoea, diabetes, epekő, illetve a kezelés első hetében helyi irritáció, hasi görcsök) igen ritkák.

**PIF (Prolactin-inhibiting factor).** Jelenleg a dopamint (DA) tartják az egyetlen vagy a legfontosabb prolactin-secretiót gátló hypothalamicus neurohormonnak (újabban patkányokban kimutattak egy hasonló hatású peptid, a GAP – gonadoliberin associated peptide – létezését is, de ezt embernél nem igazolták). Minden dopamin-agonista gyógyszer (pl. bromocriptin, l-dopa, cabergolin, lisurid) csökkenti a PRL-secretiót, míg az antagonisták (neuroleptikumok, egyes antidepresszív szerek, metoclopramid) serkentik.

A dopamin PRL-gátló mechanizmusában szerepet játszik a cAMP és a PIP<sub>2</sub> synthesisének gátlása, valamint a PRL-sejtek DNS-képzésének és szaporodásának csökkentése. A GABA szintén fékezi a PRL-secretiót.

**PRF (Prolactin-releasing factor).** Szerepe kisebb az előzőénél, ugyanis a PRL-secretio a hypophysis intrinsec tulajdonsága (in vitro: spontán secretio), s szinte állandóan PIF-hatás alatt van. Mégis, adott körülmények között (szoptatás, stressz) a PRF-nek is szerepe lehet, amelyről annyi bizonyos, hogy serotoninerger mechanizmusok stimulálják. Több jelölt is volt már erre a funkcióra, pl. a TRH, a VIP, amelyek szintén serkentik a PRL-secretiót.

**Kombinált diagnosztikus tesztek neurohormonokkal.** Egyelőre nem sikerült teljes biztonsággal elkülöníteni klinikai tesztek alkalmazásával a hypothalamicus és a hypophysealis syndromákat (idiopathiás formákban).

Az adenohypophysis hormonális tartalékait (*rezerv kapacitásait*) lehet inkább kombinált próbával felbecsülni. Szimultán beadnak intravénásan 0,1 NE/ttkg insulint, 100 µg LHRH-t, 200 µg TRH-t, 50 µg CRH-t és 80 µg GHRH-t, és 0, 30, 60, 90, 120 percre meghatározzák az STH és a cortisol vér-szintjét (melyeket a hypoglycaemia a hypothalamuson keresztül növel, ill. a cortisolaemiát még a CRH is emeli, ACTH-közvetítéssel), az LH- és FSH-szintet (melyeket az LHRH emel), valamint a TSH- és PRL-szintet (ezeket a TRH növeli). A kombinált teszt megbízhatósága az egyes egyedi tesztekéhez hasonló (l. a felnőttkori hypophysis-elégtelenség fejezetében), ugyanakkor az eredmények hamarabb elkészülnek, s a próba a beteg számára könnyebben elviselhető. Organicus laesiók nélküli hypophysis-elégtelenségben minden említett hormon szintje emelkedni fog. A próba egyetlen komoly veszélye a hypophysis-apoplexia, ami szerencsére rendkívül ritka (ilyet a TRH-adás önmagában is kiválthat).

Újabban kimutattak (Arimura) egy **PACAP**-nak (*pituitary adenylat cyclase activating polypeptide*) elnevezett hypothalamicus neurohormont, amely általában serkenti az adenohypophysealis sejtek adenylat-ciklázát, s melynek szerepe egyelőre tisztázásra vár. Ismert pl., hogy serkenti az LH-secretiót; a PRL-felszabadulást in vivo szintén fokozza, de in vitro csökkenti.

### 2.1.1.1.2. Hypothalamo-adenohypophysealis syndromák

Az esetek többségében a hypophyseotrop hormonok secretio-zavarai okozzák. Etiopathogenesisük változatos: általában *functionális* zavarok, néha azonban *organicus* laesiók miatt alakulnak ki. Utóbbiak lehetnek *daganatok* (pl. craniopharyngeoma, meningeoma, glioma, pinealoma, germinoma, vagy hypophysis daganat suprasellaris expansiója), infiltratív folyamatok (sarcoidosis, eozinofil granuloma, hisztiocitózis X), fertőzés és gyulladás (TBC, syphilis, encephalitis, meningitis), trauma, műtét, besugárzás, vérzés, ischemia stb.

A tárgyalt régió daganatait két csoportra oszthatjuk:

– *extraparenchimális csoport*: meningeoma, chordoma, carcinoma-metastasisok. Ezek compressió tüneteket váltanak ki, nem infiltrálnak. Kezdetben enyhe hormon-hypersecretiót, majd -hyposecretiót okoznak.

– *intraparenchimás daganatok*: gliomák (a hypothalamus állományából vagy a látópálya astrocytáiból indulnak ki) – ezek infiltrálják a hypothalamust, benignus esetekben lassan progrediálnak, egyetlen tünetük a hormonális dysfunctio; nagyméretű benignus és gyors progressziójú malignus esetekben nyomásfokozódáshoz is vezetnek, s így halált okozhatnak.

A daganatok egy része embrionális eredetű (craniopharyngeoma, Rathke-tasak cysta, lipoma), s így a gyermekkor daganatai. Suprasellarisan vagy intrasellarisan helyezkednek el, infiltrálhatják a környezetet, hypofunctiós tünetekhez vezetnek. A craniopharyngeomák hormont is termelhetnek.

A germinális sejtekből germinoma, benignus vagy malignus teratoma, embrionális carcinoma alakulhat ki – a hypophysis-nyélben, a III. agykamrában, vagy intrasellarisan; ezek hypofunctiós tünetekkel járnak, a malignomák hormont is termelhetnek (pl. gonadotropint).

A felsorolt daganatok károsíthatják mind a hypothalamus idegi functióit (táplálkozás-szabályozás, vegetatív működések stb.), mind neuroendocrin működéseit (növekedés, nemi működések stb.). Compressio folytán látási zavarokat és intracraniális nyomásfokozódást idézhetnek elő.

#### 1) GnRH-secretio zavarai

a) A hypothalamus **hyperfunctiója** következtében **valódi pubertas praecox** jöhet létre, melyet a gonadotrop hormonok normális pubertást megelőző (hyper)secretiója okoz. Ez rendszert sporadicus, ritkán családi jellegű.

Előidézhetsi hypothalamicus *hamartoma* (leggyakrabban), veleszületett fejlődési rendellenességek (pl. hydrocephalus, arachnoidealis cysta stb.), egyéb daganatok (opticus glioma, astrocytoma, ependymoma, craniopharyngeoma), trauma, gyulladás, besugárzás, KIR-i fertőzések, és ritkábban Russell–Silver- vagy Pallister–Hall-syndromák.

El kell különíteni egyéb okokból fellépő pubertas praecox verától. (A kórkép további részleteit lásd a gonad-dysfunctiók tárgyalásánál.)

Ugyancsak GnRH-hypersecretio áll fenn **pseudocyesisben**, amely jellemző példája annak, hogy a psychés működések mennyire képesek befolyásolni az endocrin functiókat. Psychoneurosis, amelynek oka rendkívül erős gyermek utáni vágy, vagy kóros félelem a terhességtől. Terhességre jellemző tünetek jelentkeznek: amenorrhoea, emlőduzzanat, lactatio, hányinger, hányás, súlygyarapodás, a has előredomborodása – s ezek ellenére nem áll fenn valódi terhesség. Psychogen amenorrhoea tulajdonképpen, de fokozott LH-secretióval, amely az endometrium secretoros transzformációját váltja ki.



b) Sokkal gyakoribb a GnRH-secretio **csökkenése**, amely centrális **hypogonadismusokhoz** vezet.

A hypothalamus funkcionális zavarai, súlyos általános betegségek és genetikai tényezők egyaránt kiválthatják.

A funkcionális zavarok közül a **psychogen amenorrhoea** súlyos stressz körülményei között léphet föl, reaktív módon, pl. koncentrációs táborok, háborús körülmények, börtön stb. közepette. Más psychés traumák, depresszió, abortusz, sexualis problémák szintén kiválthatják.

Az egyszerű *testsúlycsökkenés*, anorexia nervosa hiányában is kiválthat amenorrhoeát, főleg fiatal nők túlzott diétája során (ez hasonlít, bizonyos mértékig, az anorexia nervosásoknál felépő formához).

Az anorexia nervosa lehet a funkcionális amenorrhoea legsúlyosabb formája, vagy különböző psychopathológiai tényezők válthatják ki (stressz, beteges félelem az elhízástól). A serdülőkor és a fiatal felnőttkor körüli években kezdődik, a betegek több mint 95%-a nő, akik leggyakrabban a közép vagy felső társadalmi rétegekből származnak, rendszerint olyan családból, melynek tagjai erősen cél- és sikerorientáltak. A betegek gyakran maximalisták és kényszeres személyiségi jellegeket mutatnak. A személyes kapcsolatok elégtelenek vagy rombolóak lehetnek, kifejezett depresszió vagy anxietás állhat fenn. Jellemző rá, hogy az amenorrhoea gyakran megelőzi a súlycsökkenést (ami legalább 25%-os), s a fiatal hölgy bizarr és deformált képet alakít ki magának saját testéről, a helyes étkezésről, a táplálkozásról, a testsúlyról.

Különböző egyéb elváltozások jelenléte – a psychés háttér mellett – hypothalamicus laesiókra utal, pl. enyhe diabetes insipidus, hőszabályozási zavarok. Hypothyreosisra utaló tünetek (alacsony hőmérséklet és vérnyomás, csökkent hidegtűrőképesség, bradycardia) is fennállhatnak, noha nem jár hypothyreosisal; a T3 csökkent, az rT3 emelkedett, a TSH normális, vagyis „euthyroid sick syndrome” áll fenn. A cortisolaemia emelkedett, de napi bioritmusa normális. A magas cortisol-szint (amely valószínűleg csökkent metabolicus clearance-ének tulajdonítható), meghaladja a CBG cortisol-kötő kapacitását, s ugyanakkor csökkent a cortisol affinitása is a CBG iránt. Így, a szabad cortisol-szint emelkedik, ennek ellenére az ACTH nem csökken. A dexamethason-próba és a CRH-ra adott ACTH-válasz egyaránt csökkent (magas cortisolaemia melletti normális negatív feedback miatt). A CRH szintje a liquorban emelkedett; a CRH képes elnyomni az LH-pulsatiókat és fokozni a GnRH dopaminergiás és opioiderg gátlását.

Egyéb laboratóriumi eredmények: a plasma FSH és LH, valamint a nemi hormonok szintje alacsony, de LHRH-adásra emelkedik, clomiphenre viszont nem. Anaemia, leucopaenia, trombocytopaenia, alacsony vörösvértest-süllyedési sebesség, közepes hypercholesterinaemia, emelkedett  $\beta$ -carotin-szint lehetséges.

Noha pontos tanulmányok nincsenek *bulimiás* nőknél, feltehetőleg náluk is hasonló endocrin zavarok lépnek föl, mint az anorexia nervosában szenvedőknél.

Súlyos általános betegségekben (szív, vese, máj, tüdő stb.) jelentkező amenorrhoeák szintén ebbe a csoportba sorolhatók, ugyanis a GnRH csökken, legalábbis az esetek bizonyos részében.

Számos *veleszületett* vagy *öröklött* megbetegedésben tapasztalunk hypothalamicus **hypogonadismust**, amelyet centrális **obezitás** és **alacsonynövés** kísér. Ilyen a következőkben tárgyalandó első öt syndrome.

**Dystrophia adiposo-genitalis, Babinsky–Fröhlich-syndroma.** A hypothalamus *organicus* zavara (pl. daganat, gyulladás, granuloma vagy trauma) váltja ki, s már gyermekkorban, akár újszülöttkorban is nyilvánvaló. Fiúknál gyakrabban jelentkezik; alacsonynövéssel, sokszor

rejtettheréjűséggel, hypogonadismussal jár (nemi szervek csökevényesek, herék kicsik, herezacskó kisméretű, nem redőzött, nem pigmentált). Az elhízás kifejezett, főleg a csípőre és a combokra lokalizálódik. Az arc kerek (babaarchoz hasonlít), gyakori a genu valgum is. Lányoknál a primaer amenorrhoea jellemző. A szokványos tünetek közé tartozik az infantilis psyche, érdektelenség. Az alapbetegség (pl. tumor) idegrendszeri tünetei is jelen lehetnek.

Laboratórium: az FSH, LH, s a nemi hormonok szintje alacsony, a 17-KS szintén.

A **pseudo-Fröhlich-syndroma** mindenben hasonlít az előzőhöz, de ezt a hypothalamus functionalis zavarai okozzák.

Elkülönítő kórisméjükben nagyban segít a pajzsmirigy- vagy a mellékvesekéreg-elégtelenség fennállta, ami sokkal inkább organicus laesióra utal (ez különben ritka), mint a szokványos, funkcionális alapú pseudo-Fröhlich-syndroma.

A fenti két syndroma kezelése:

- organicus laesio esetén (daganat vagy encephalitis) ennek oki kezelése;
- fogyókúra, sok testmozgás, sport;
- a hypogonadismus kezelése choriogonadotropin (Pregnyl<sup>R</sup>, Choriogonin<sup>R</sup>, Primogonyl<sup>R</sup>) adagolásával (az életkortól függően 500-1500 NE hetente kétszer, intramuscularisan, 6 hétig; négy-hat hét szünet után szükség esetén megismételhető; rendszerint két kúra elegendő). Rejtettheréjűség esetén a kezelés kezdhető GnRH-val vagy -analógokkal (Kryptocur<sup>R</sup>, ill. Suprefact<sup>R</sup>), ugyancsak kúraszerűen, vagy kezdettől a fenti, choriogonadotropin-kezeléseket alkalmazzuk. Nemi hormonok adagolása általában tilos az epiphysis porcok teljes elcsontosodása előtt, de rövid időre néha adhatók, az LH iránti érzékenység fokozására.

A **Laurence–Moon–Bardet–Biedl-syndroma**. Ritka, *genetikai* meghatározottságú (feltehetően autosomalis recessiv öröklődésű) betegség mely a hypothalamo-hypophysealis rendszert érinti. Főleg fiúknál jelentkezik. Adiposo-genitalis dystrophia, mentális retardáció, retinitis pigmentosa, látóideg-atrophia és következményes vakság, polydactylia vagy syndactylia, spasticus paraparesis, családi előfordulás jellemzi. Ez is rendszerint alacsonynövésű társul, de a testmagasság lehet normális is. Jellemző a centrális hypogonadismus, csökkent gonadotropin-secretióval. Prognosisa: rossz, a beteg fiatal korában meghalhat. Társulhat diabetes insipidus-szal.

Kezelés: mint a Fröhlich-syndrománál.

A **Prader–Willi–Labhart-syndroma**. Ez is *genetikai* betegség, melyben a hypothalamo-hypophysealis tengely zavara nincs eléggé tisztázva, de itt is mint a többinél, a hypothalamus elváltozása a döntő. Mindkét nemet egyenlő mértékben érinti. Jellemző a bulimia, gyermekkori izomhypotonia, rövid kezek és lábak, mentális retardatio, strabismus, elődomborodó homlok, nyitott száj, háromszögletű felső ajak, micrognathia, submentális zsírszövet (toka). Az alacsonynövés, az elhízás és a hypogonadismus az előző kórképekkel közös vonások. Az utóbbi megnyilvánul a nemi szervek csökevényes voltában, bilaterális rejtettheréjűségben vagy anorchiaiban fiúknál, a nagyajkak és a clitoris hypoplasiájában leányoknál, és gyakori a primaer amenorrhoea vagy a későn jelentkező havivérzés. Adott idő után diabetes mellitus is felléphet. Genetikai zavarként az apai eredetű 15-ös chromosoma deletióját észlelték (60%-ban), a többinél pedig az anyai 15-ös chromosoma (15q11-13) hasonló elváltozását teszik felelőssé. Az utóbbi esetben **Angelman-syndromáról** (synonyma: “boldog baba”-syndroma) beszélnek, melyet dőcögős mozgás, motiválatlan nevetés, mentális retardatio, izomhypotonia jellemez. A Prader-Willi-Labhart-syndroma kezelésében a GH-készítmények hatékonynak bizonyultak.

**Morgagni–Stewart–Morell-syndroma:** Rendszerint jelentős mértékű hypothalamicus típusú elhízás, hyperostosis frontalis interna (vagy az egész koponyatető megvastagodása), hirsutismus jellemzi. Ezek mellett cikluszavarok, csökkent glucose-tolerantia vagy cukorbetegség és hypertonia állhatnak fenn. Psychés zavarok (agresszivitás, hypochondria) társulhatnak. A kórkép létezése vitatott. Kezelése tüneti: fogyókúra, vérnyomás-csökkentők, s a cukorbetegség kezelése.

Az eddig ismertetett és – az előző kórkép kivételével – rendszerint alacsonynövésű és elhízással járó hypogonadotrop hypogonadismusoktól eltérően, a **Kallmann-syndroma** (*olfacto-genitalis syndroma*) klasszikus hypogonadotrop *eunuchoidismus* formájában jelentkezik. A syndromát jellemző izolált gonadotropin-hiány, melyet a GnRH-termelő struktúrák fejlődési zavara okoz, anosmiával vagy szaglászökkenéssel társul, melyet a bulbus olfactorius agenesise vált ki. Normális körülmények között a szaglógumók indukáló hatására jön létre a hypothalamus GnRH-neuronjainak kialakulása. Az esetek többségében dominánsan öröklődő genetikai ártalom, de recesszív, vagy X-chromoszómához kötött forma is lehet. Egyéb idegrendszeri tünetek és színvakság előfordulhat.

A betegség inkább férfiaknál jelentkezik, tipikus eunuchoid aspektussal: magas termet, elsősorban az alsó végtagok megnyúlása miatt (nemi hormonok hiányában nem zárulnak az epiphysis-fugák), micropenis, kisméretű (prepubertális nagyságú) herék, gyakran rejtettheréjűség, a pubertás késése vagy teljes hiánya, a másodlagos nemi jelek fejletlensége (csökkent vagy hiányzó szőrzet, fejletlen izomzat, az arcbőrön finom ráncok). Nőknél rendszerint primaer amenorrhoea, nemi infantilismus áll fenn. Mindkét nemre jellemző a már említett anosmia vagy szaglászavar. Előfordulhat még palatoschisis (farkastorok), nyúlajak, veleszületett sükettség, rövid negyedik metacarpus és szívfejlődési zavarok.

Laboratóriumi leletek: az FSH és LH szintje alacsony, a nemi hormonoké szintén, a 17-KS-ürítés a vizeletben csökkent. LHRH emeli a gonadotropin-szinteket, a clomiphen hatástalan.

Kezelés: gyermekeknél choriogonadotropin adása (l. dystrophia adiposo-genitalis kezelésénél). Felnőtteknél a gonadotropin-terápiát testosterone-észterekkel lehet elősegíteni.

A legfiziológiásabb út azonban: LHRH intermittens adagolása, ami a gyakorlatban egyelőre a jövő kérdése.

Az **izolált congenitalis hypogonadotrop hypogonadismus** egy heterogén betegségcsoport, előfordulási aránya: 1/10000. A betegség döntő módon (90%-ban) a fiúkat érinti. *Eunuchoid* testalkattal jár ez is, a herék általában kicsik, a nemi szőrzet gyérebb, gynecomastia áll fenn. Az LH-szint alacsony és nincsen éjszakai kiugrása, a testosterone-szint ugyancsak csekély értékű. A pulsatoricusan alkalmazott GnRH-kezelés beindíthatja és teljessé teheti a pubertást. Ez arra utal, hogy e kórképben részlegesen hiányzik az endogén GnRH-stimulatio. A gonadotropin-secretio kivételével a többi hypophysealis hormon secretiója nem érintett.

Megemlítünk még három ritka, ugyancsak *hypogonadismussal és idegrendszeri zavarokkal* járó syndromát:

**Carpenter-syndroma**, melyet hypogonadismus, obezitás, craniosynostosis és kéz vagy láb agenesia jellemez.

**Rud-syndroma:** hypogonadismus, ichthyosis és epilepsia tünetegyüttese.

**Lowe-syndroma** (oculocerebralo-renalis syndroma) tünetei: szemlencse-homály, hypotonia, mentális retardatio, renalis tubuláris acidosis és hypogonadismus. A betegség oka ismeretlen. X-hez kötött öröklődést feltételeznek.

A centralis hypogonadismus többi formái a *gonádok fejezetében* kerülnek ismertetésre.

Az LHRH ismertetett hyper- és hyposecretiós kórképei mellett léteznek olyan esetek is, amikor a nőknél a menstruációs ciklus fennáll ugyan, de hypothalamicus dysfunctio miatt a gonadotropin-secretio időbeli vagy mennyiségi zavarai következnek be, és monofázisos ciklusok jönnek létre. Leggyakrabban (pl. stressz hatására) **relatív hyperoestrogenismus** alakul ki, amely anovulációval, s így sterilitással járhat. A hyperoestrogenismus – az oestrogenek pozitív feedback hatása folytán – hyperprolactinaemiára vezet. A dereglatio fordítva is bekövetkezhet: stressz-hatás iránt érzékenyeknél könnyen kialakulhat hyperprolactinaemia, ami kezdetben csak az LH- (s így a progesteron-) secretiót gátolja, s ezáltal ugyan-csak anovulációt, ill. relatív hyperoestrogenismust eredményez.

**2) A PRL-elválasztás zavara.** Az LHRH-secretio dereglatiója mellett, ez is gyakran előforduló dysfunctio. Ennek oka lehet a PIF gátlása (antidopaminerg neurolepticumok és más, előbb ismertetett gyógyszerek révén), hypothyreosis, hyperoestrogenismus stb., vagy a PRF serkentése (l. az előzőeket). A létrejövő **hyperprolactinaemia** azután *amenorrhoea*- (vagy raromenorrhoea)  $\pm$  *galactorrhoea* szindrómákra vezet. Ezek lehetnek hypophysealis eredetűek is, ezért részletesebben a hypophysis fejezetében kerülnek tárgyalásra.

**3) A psychosocialis nanizmus** (más néven az anyai szeretet hiánya okozta törpenövés) szintén hypothalamicus eredetű. A családon kívül (pl. árvaházakban) nevelkedő gyermekeknél észlelt törpenövés, melynek etiopathogenesise komplex: nemcsak a *GnRH* psychogen gátlásáról van szó, hanem a mostoha életkörülmények egészének hatásáról, pl. csökkent kalóriabevitel, elégtelen alvás, fehérjehiány stb. ugyancsak hozzájárulhatnak. Az emberhez méltó életkörülmények biztosítása a növekedés normalizálódását eredményezi.

**4) Irodalmi ritkaságként ismert a CRH hypersecretiós kórképe** is, ami a Cushing-kór tüneteit hozza létre, de nem hypophysealis, hanem hypothalamicus eredetű. Leírójáról **Icenko–Cushing-kór**nak hívják.

**5) A TRH hyposecretiója** ritka, **tertialis hypothyreosis**t eredményez.

#### **2.1.1.2. A hypothalamo-neurohypophysealis rendszer és ennek betegségei**

A neurohypophysis az előagy diencephalicus részének lenövéséből alakul ki, s megőrzi ennek neuronális jellegzetességeit. Hozzá tartozik az infundibulum (nyél + nyúlvány) és az eminencia mediana (vagy tuber cinereum) is. A hypophysis hátsó lebenye tulajdonképpen a két magnocellularis mag, a *nucleus supraopticus* (SO) és *paraventricularis* (PV) végkészüléke: az említett hypothalamicus magvakban termelődő hormonok (a vasopressin s az oxytocin) – a tractus supraoptico-, ill. paraventriculo-hypophyseos útján – a neurohypophysisbe jut és itt tárolódik. Szövettanilag a neurohypophysis myelinhüvely nélküli axonterminálisokból áll, melyeket gazdag capillarishálózat vesz körül. E fenestrált capillarisok sinusoid-rendszert alkotnak.

A fentiek alapján indokolt a hypothalamo-neurohypophysealis rendszert és ennek betegségeit a hypothalamus fejezetében tárgyalni.

##### **2.1.1.2.1. Élettana**

A **vasopressin** (azaz arginin-8 vasopressin, AVP) kis mennyiségben csak antidiureticus hatást fejt ki, így *antidiureticus hormonnak* (ADH) nevezzük. Nagyobb mennyiségben érszűkítő hatása is van

A főemlősök legtöbbje arginin-vasopressint szintetizál, a disznót kivéve, mely lysin-vasopressint termel.

Az oxytocin, mely csak 2 aminosavban különbözik az AVP-től, az emlő myoepitheliális sejtjeit, s a méh simaizomzatát húzza össze (kis adagban a méhizomzat ritmikus, nagy adagban tónikus

contractióját váltja ki). Újabban kimutatták, hogy fontos szerepet játszik a férfi nemi működésekben is (erectio, ejaculatio stb.). Kémiai szempontból mindkettő nonapeptid.

**Synthesis, szállítás, secretio.** A vasopressint mindkét **magnocellularis** (SO, PV) magcsoport termeli, az oxytocint csak a PV; más vélemények szerint: mindkét hormon mindkét magcsoportban termelődik, de az oxytocin főleg a PV-magvakban. Egy adott neuron viszont mindig csak az egyik fajta hormont szintetizálja. A kész hormonok, a velük együtt termelődő és közös precursorból származó szállítófehérjékhez, az ún. **neurophysinek**hez kapcsolódnak: a vasopressin a neurophysin II-höz (más néven NSN – nicotine-stimulated neurophysin), az oxytocin a neurophysin I-hez (ESN – oestrogen-stimulated neurophysin). A hormon-neurophysin komplex secretoros granulumok formájában szállítódik az axonok mentén a neurohypophysisbe (vándorlási sebességük 20 cm/nap), ahol raktározódik. A sejttestből kiindul, s az axonon végighaladó akciós potenciál hatására a hormonok innen szabadulnak fel exocytosis révén, s kerülnek a véráramba (nincsenek akadályoztatva, ugyanis a neurohypophysis kívül van az agy-vér gáton). Keringésbe jutásukkor a hormonok már nincsenek neurophysinekhez kötve.

A *PV-magvakban* (mások szerint a *SO-magvakban* is) – a magnocellularis neuronok mellett – **parvocellularis** neuronok is találhatók, melyek *AVP*-t és *CRH*-t egyaránt szintetizálnak. Ezek a hypophysis porta-rendszerének capillarisainál végződnek, s a két említett hormont ide juttatják. Ilyen alapon már régebben feltételezték hogy az *AVP*, a *CRH*-val synergismusban, részt vesz a *stressz* okozta *ACTH*-felszabadulásban (közvetlenül serkenti az *ACTH*-secretiót és sensibilizálja a corticotrop-sejteket *CRH* iránt). Ma már az is körvonalazódik (legalábbis állatkísérletekben), hogy e mechanizmusnak az idült stressz-reakciókban van szerepe, s ez magyarázza azt a tényt, hogy a chronicus stressz során fellépő újabb acut stressz az *ACTH*- és cortisol-secretio további fokozódásához vezet. A *CRH*-val együtt elválasztott *AVP*-secretio ugyanis kevésbé érzékeny a glucocorticoidok negatív feedback hatása iránt mint a *CRH*, s így újabb stressz fellépésekor, magas cortisol-szint mellett is lehetővé válik az utóbbi hormon további emelkedése.

Az általános részben már volt szó arról, hogy mind az *AVP*, mind az oxytocin a KIR más területein is fellelhetők, neurotransmitter, ill. -modulator működést fejtve ki. Szerepelnek a vérnyomás, a testhőmérséklet szabályozásában és a magasabb idegi functiókban (pl. memória) is.

### **Az arginin-vasopressin (AVP)**

#### **Az AVP -secretio szabályozása**

**Az AVP-elválasztás legfontosabb ingerei** a plasma-osmolalitás emelkedése és a plasma-térfogat csökkenése. A fő szerepet a hypothalamus *osmoreceptorai* játsszák, melyek szoros kapcsolatban vannak a magnocellularis neuronokkal. Ha az extracellularis tér osmolalitása emelkedik, az osmoreceptor-sejtekből kiáramlik a folyadék, s a dehydratio izgalmi állapotot vált ki bennük. Az osmoreceptorok hatékony stimulátorai olyan anyagok, amelyek nem képesek könnyen behatolni e sejtekbe, így a *nátrium*, a *glucose* és a *mannitol*, míg a pl. a karbamid, mely képes részlegesen áthatolni membránjukon, a nátrium hatékonyságának csak kb. egyharmadával rendelkezik. Az osmoreceptorok izgalmi állapota serkenti a magnocellularis neuronokat, ami *AVP*-felszabadulást eredményez.

Ki kell emelnünk, hogy *AVP*-elválasztás minimális szinten állandóan folyik, s ez a plasma-osmolalitást legalább 280 mOsm/kg érték felett tartja. A rendszer érzékenysége a normális, kb. 280-295 mOsm/kg határok között evidens – ebben az intervallumban a plasma *osmolalitásának* 1%-os emelkedése már 1 pg/mL *AVP*-szint-emelkedést okoz (normális értékek: 1,3-6,0

pg/mL), míg 2%-os emelkedés kiváltja a maximális ADH-választ. Ezzel szemben a hyperhydratio erősen csökkenti az AVP-szintet, s így intensív diuresis következik be. Az osmoreceptorok osmoticus küszöbe (éppúgy, mint a szomjúságközpont osmoticus küszöbe is) adott körülmények közt megváltozhat, pl. öregeknél, terheseknél emelkedhet. Ez azt jelenti, hogy adott plasma-osmolalitás-növekedéshez nagyobb mennyiségű AVP-re lesz szükség, mint más körülmények között..

A **plasma-térfogat csökkenése** kevésbé hatékony az AVP-elválasztás beindításában, ezért a csökkenés *legalább 8-10%-os* kell legyen. Ez azt jelenti, hogy élettani körülmények között a szabályozásban elsősorban az osmoreceptorok szerepelnek, s csak súlyos térfogat-csökkenéskor (pl. vérzés során) kerül előtérbe a baroreceptorok szerepe.

A vértérfogat csökkenését jelző pitvari nyomásesés váltja ki az AVP-secretiót, a keringési rendszer *alacsonynyomású szakaszából* (főleg a *bal pitvarból*, de a jobb pitvarból, s a nagy vénák centrális részéből) származó baroreceptor-ingerületek révén. Ehhez hozzájárul a RAS aktiválódása is, egyrészt a hypotonia, másrészt a következményes sympaticotonia okozta *renin-secretio* útján.

Az AVP-elválasztást **serkenti még** az *acetylcholin*, az *angiotensin II*, és erős stimuláló hatása van a *hányingernek* (a hányásnak nincs), ami hányásgátlókkal (pl. antidopaminerg neuroleptikumokkal) megelőzhető. A heveny hypoglycaemia relatíve gyenge serkentést vált ki. A *meleg* környezet is fokozza az AVP secretióját.

**Gátolja az AVP-secretiót** – az előzőekkel szemben – a *plasma-osmolalitás csökkenése*, a *vértérfogat növekedése* (így a vénás telődés fokozódása), vagy az *artériás nyomás emelkedése*. Utóbbi a keringési rendszer *magasnyomású szakaszában* (*carotis-sinus*, *aortaív*) található baroreceptorok izgalmát hozza létre, s ez gátolja az AVP-elválasztást. Ugyancsak gátló hatású a *noradrenalin*, a  *$\beta$ -endorphin*, az *ANP* (atriopeptin), illetve a *hideg*. A többi serkentő, ill. gátló tényezőt illetően utalunk az 1. táblázat adataira.

**1. táblázat. Az AVP-elválasztást szabályozó és befolyásoló tényezők**

Fokozók	Gátlók
plasma-osmolalitas emelkedése (legfontosabb inger)	plasma-osmolalitas csökkenése
plasma-volumen csökkenése (főleg bal pitvari baroreceptorok és a RAS útján)	plasma-volumen növekedése (főleg bal pitvari baroreceptorok és az ANP közvetítésével)
stressz (pl. fájdalom, emotio, fizikai munka), hypoglykaemia	artériás nyomás emelkedése (carotissinus, aortaív, azaz a magasnyomású rész baroreceptorai révén)
hányinger és hányingert okozó gyógyszerek (pl. apomorphin) vagy pathológiás körülmények	DA-antagonisták, valószínűleg a hányás-központ gátlásával
$\beta$ -adrenerg agonisták	$\alpha$ -adrenerg agonisták (noradrenalin)
angiotensin II (RAS -án keresztül)	atriopeptin (ANP) – gátolja az AVP-neuronokat
acetylcholin, nicotin, histamin, prostaglandinok	alkohol (endogen opioidok révén?)
hypoxia, CO <sub>2</sub> -koncentráció emelkedése, acidosis	glucocorticoidok
carbamazepin*, chlorpropamid, clofibrat (?)	morphin (kis adagban)
5-HT-reuptake-gátlók (főleg időseken)	fenitoin (?)

\* egyesek szerint a carbamazepin gátolja az AVP-secretiót

Az osmoregulatio és a volumenregulatio viszonylatában – mint láttuk – az **osmoregulatio dominál**. A plasma-volumen csökkenése viszont fokozza az osmolalitás változásai iránti érzékenységet, míg a volumen-növekedés csökkenti ezt. Normális körülmények között az AVP a szervezet osmoticus és volumen-egyensúlyát egyaránt biztosítja.

Súlyosabb izoosmoticus folyadékvesztéskor azonban (pl. testen belüli folyadékgyülem keletkezésekor) – annak ellenére, hogy csak volumen-hiány áll fenn – a fokozott AVP-secretio vízretenciót okozva nemcsak a volumen-hiányt szünteti meg, hanem az osmolalitás csökkenéséhez, hypoosmoticus állapothoz is vezet, ami nem kívánatos következmény.

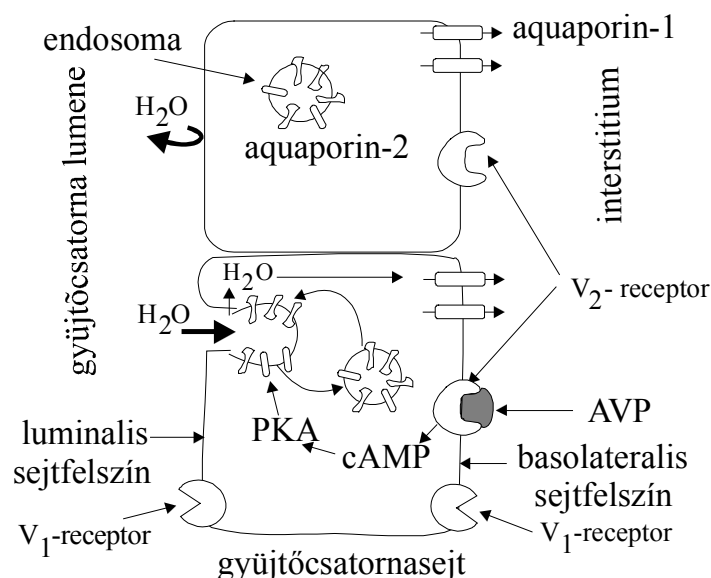
**A szomjúságérzet szabályozása.** Az AVP-elválasztást szabályozó számos tényező szerepel benne. A plasma-osmolalitás fokozódása, a plasma-volumen csökkenése, s az AVP-secretio hatékonyan serkenti a szomjúságérzést. A plasma hyperosmolalitása esetén az AVP-elválasztás okozta vízretentio azonban sokkal a szomjúságérzet jelentkezése előtt beindul, ami azt mutatja, hogy a vízmegőrzési folyamatok a vízpótlási mechanizmusoknál érzékenyebbek.

Az *elülső medialis hypothalamusban* található, szomjúságérzetet kiváltó osmoreceptorok elhelyezkedése nagyjából megfelel az AVP-szabályozásban szereplő osmoreceptorok localizációjának. Az angiotensin-II-nek ugyancsak fontos szerepe van ebben a funkcióban. A szájnyálkahártyából, a garatból, s a gyomor-bél tractus más részeiből kiinduló vegyi és egyéb ingerületeknek, s a szociális tényezőknek szintén szerepe van a szomjúságérzés szabályozásában.

**Az AVP sorsa a szervezetben.** A plasmában szabad állapotban kering, felezési ideje rövid, kb.15–20 perc. Főleg proteolysis útján a vesékben és a májban bomlik le.

## Az AVP hatásai.

Az **AVP** legfontosabb hatása a *diuresis csökkentése*, fokozván a *szabad víz* felszívódását (már a Henle-kacs felszálló szárától kezdődőleg) a *distalis tubulusokban* és a *gyűjtőcsatornácskáknak*. E hatás lényege abban áll, hogy permeabilizálja az említett csatornácskák falát a víz iránt, ami nagyobb mértékben felszívódik, s így az elsődleges vizelet bekonzentrálódik. A gyűjtőcsatornasejtek basolateralis membránjában *V<sub>2</sub>-receptorok* találhatók, amelyek *G<sub>s</sub>*-proteinhez és adenylat-cyclase – cAMP-hez kötöttek, s aktiválódásuk az endosoma vízcsatorna-fehérjéit (*aquaporin-2* molekulákat) beépíti a luminalis membránba (PKA közvetítésével), ami a vízpermeabilitást jelentősen megnöveli. A víz felszívódik a sejt belsejébe (az osmoticus gradiens irányába), ahonnan a basolateralis membrán alkotásában szereplő aquaporin-1 molekulákon keresztül az interstitiumba jut (l. a 16. ábrát). Az AVP hatásának megszüntével az aquaporin-2 a luminalis membránból recirkulál az endosomába (*membránkörforgás*). A gyűjtőcsatornáknak ugyanakkor *V<sub>1</sub>-típusú* receptorok is vannak, mind a luminalis membránban (itt kizárólag ilyenek találhatók), mind a basolateralis sejtfelszínen. E receptoroknak az a szerepe, hogy meggátolják a *V<sub>2</sub>-receptoron* létrejövő túlzott antidiuresist. Hatásuk valószínűleg *PGE<sub>2</sub>* közvetítésével jön létre. Ennek növelésével okoz diureticus hatást pl. a bradykinin.



**16. ábra. Az AVP (ADH) hatásai a vesegyűjtőcsatorna sejteire**

A felső sejt inaktív állapotban található: az aquaporin-2 típusú víztranszporter-molekulák az endosomákba (intracellularis tubulovesicularis membránrendszerbe) zárva helyezkednek el, a víz a gyűjtőcsatorna lumenéből csak kis mértékben szívódik fel.

Az alsó sejtben AVP hatására a *V<sub>2</sub>-receptorok* aktiválódnak, az aquaporin-2 molekulák – adenylat-cyclase – cAMP – PKA közvetítésével – az endosomákból a luminalis sejtfelszínbe helyeződnek ki. Így, a gyűjtőcsatorna lumenéből (az elsődleges vizeletből) a víz bejut a sejtbe, onnan pedig – a basolateralis membrán alkotásában szereplő aquaporin-1 molekulák közvetítésével – átjut az interstitiumba (itt hyperosmolaris folyadék található). A vizelet bekonzentrálódik, így jön létre az AVP- (ADH)-okozta *antidiuresis*. Az AVP hatásának megszüntekor az aquaporin-2 molekulák visszajutnak az endosomákba. Mint az előzőkből kitűnik, AVP hatására *membrán-körforgás* áll fenn az endosomák és a luminalis sejtfelszín között.

Ugyanakkor, a *V<sub>1</sub>-receptorokon* át (amelyek a luminalis és basolateralis sejtfelszínen egyaránt megtalálhatók), az AVP gátolja a *V<sub>2</sub>-receptorok* működését, megakadályozva a túlzott antidiuresist.



Az előbbi mechanizmusokon kívül azt is feltételezik, hogy az AVP (ADH) növeli a NaCl-felszívódást a Henle-kacs vastag, felszálló ágában. Kimutatták, hogy csökkenti a glomerularis filtrációs rátát, a mesangialis sejtek kontrakciója következtében. Gátolja a renin-felszabadulást is, a juxtaglomerularis sejtek szintjén. Újabb adatok szerint az ADH elősegíti a vízfelszívódást a bélből és csökkenti a vízleadást a bőrön keresztül. Legfontosabb hatásai tehát a *víz-megőrzésre* irányulnak Legtöbbször *diabetes insipidus* kezelésére alkalmazzák.

Az AVP-nek nagyobb mennyiségben *érszűkítő* hatása van, s ez vérnyomásemelkedésre vezet. Ez a hatás a  $V_{1a}$ -típusú receptorokon jön létre (második messenger az  $IP_3$ , DAG és  $Ca^{2+}$ ), s az érfal simaizmainak kontrakciója okozza. Az AVP érszűkítő hatása elősegíti a vérnyomás fenntartását hypovolaemia esetén, de szívelégtelenségben növeli a perifériás rezisztenciát. Coronaria-szűkítő hatása koszorúér-elégtelenség esetén súlyos *anginát* okozhat. Ugyancsak  $V_{1a}$  típusú receptorok közvetítik a májsejtek szintjén okozott glikogenolysist, a vérlemezkék fokozott összehúzóerőjét, az agyi hatásokat (a vérnyomás, a testhőmérséklet, s a magatartás szabályozásában betöltött szerepet). Az érszűkítő, a thrombocyta-aggregációt fokozó, s a VIII. véralvadási factor szintjét emelő hatását lehet kihasználni pl. *oesophagus varix-vérzés* csillapítására (iv. infusio formájában 5-10 NE Pitressin).

## 2. táblázat. Az AVP hatásai a célszervekre s a különböző receptor-típusokra

Célszerv	Receptor-típus	Hatás
Vese: gyűjtőcsatorna	$V_2$ (cAMP, PKA)	Víz-permeabilitás fokozódása, antidiuresis
	$V_1$ ( $IP_3$ , DAG )	Az antidiuresis mérséklése (gátlása)
Vese: glomerulus	$V_1$	Mesangialis sejtkontrakció révén ↓ a GFR*-et
Vese: juxtaglomerularis sejt	$V_1$	Renin-felszabadulás gátlása
Arteriolák	$V_{1a}$	Érszűkület (izom, bőr, coronaria, tüdő)
Érendothelium	$V_{1a}$	NO- (értágulat !) és VII factor felszabadulása
Májsejtek	$V_{1a}$	Glykogenolysis ↑
Thrombocyták	$V_{1a}$	Aggregatio ↑
Agy	$V_{1a}$	Vérnyomás, testhőmérséklet, magatartás szabályozása
Adenohypophysis	$V_{1b}$	ACTH ↑, GH-secretio ↑(?)

\* GFR: glomerularis filtrációs ráta

Fontos az érendothelium szintjén kimutatott *NO-felszabadulást* serkentő hatása, ez ugyanis ellensúlyozza érszűkítő hatását, s ezzel is próbálják magyarázni – kísérleti körülmények között –, hogy az AVP presszor hatása intakt állaton kisebb mértékű, és csak sokkal nagyobb koncentrációban következik be, mint az antidiureticus hatása.

Az AVP –  $V_{1b}$ -receptorok közvetítésével – serkenti az *ACTH*- (l. előbb) és talán az *STH*-secretiót. Több kísérleti adat szól amellett, hogy – *neurotransmitterként*, ill. -modulátorként – szerepe van a viselkedés, a tanulás és a memória folyamataiban is.

## Az oxytocin

### Az oxytocin-secretio szabályozása.

Az oxytocin (OT) elválasztását serkenti az *emlőbimbók* és a bimbóudvarok stimulálása (pl. a szoptatás), illetve a *méh tágulása* (alsó szegmentum és nyak), valamint a *hüvely feszülése*. A méhnyak tágulása (szülés kapcsán), s a *közösülés* (nőnél, de férfinél is) fokozza secretióját. Az *acetylcholin* és a *dopamin* serkenti, míg a *noradrenalin*, az *alkohol* és a *serotonin* gátolja az OT felszabadulását. A *fájdalom*, *félelem* vagy *stressz* szintén képes gátolni secretióját.

**Sorsa a szervezetben.** Az OT – az ADH-hoz hasonlóan – szabadon kering a vérben, normális plasma-szintje  $2,0-5,0 \text{ pg/mL}$  (átlagban 2,4 körüli). Felezési ideje rövid, 3-5 perc. Főleg a májban s a vesékben bomlik le, de más szövetekben (pl. emlőszövet, méh) is metabolizálódhat.

**Az oxytocin hatásai.** Növeli a *méhizomzat* kontraktilitását, hatáserőssége a ciklus fázisától függ. Az *oestrogének* fokozzák, a *progesteron* csökkenti a *méh oxytocin-érzékenységét*. Nem tartják ugyan a szülés beindítójának, de ha az egyszer elkezdődött, a méh és a hüvely feszülése fokozza az oxytocin-secretiót. Serkentve a *ritmikus* méhösszehúzódásokat, elősegíti a kitolást (kis adagban tehát fájásgyengeségben alkalmazható, akár a szülés beindítására is); nagyobb mennyiségben *tonusos* méhösszehúzódást vált ki (post-partum vérzések megelőzésére vagy megszüntetésére használják).

A szopás, bonyolult neurohormonalis reflex (emlőbimbó – gerincvelő – közepagy – hypothalamicus magnocellularis neuronok – neurohypophysis) útján oxytocin-felszabadulást okoz, mely kiváltja az *emlő myoepitheliális sejteinek* összehúzódását, s így a tejkilövellést. Erre a reflexre feltételes reflexek is ráépülhetnek, s így az éhes csecsemő látása vagy sírása már elegendő lesz az oxytocin-secretio beindulásához.

Az OT más hatásai közül megemlítjük valószínű szerepét az *ovulációban*, a *luteolysisben*, valamint a *spermiumok ascenziójának* elősegítését a női nemi utakban, a coitus során kiváltott méhkontrakciók következtében. Az anyai viselkedés kialakításában is részt vesz.

A *férfi nemi működéseiben* szintén szerepe van, s ezt húzza alá az a tény, hogy férfinél hasonló mennyiségben van jelen, mint a női szervezetben. Ennek ellenére, egészen az utóbbi évekig, filogenetikai maradványnak minősítették, amelynek csak a sperma transportjában s a melanotrop hormon secretiójában lenne jelentősége. Néhány éve kimutatták, hogy szerepet játszik az *erectio* mechanizmusában (a dopamin-agonisták a hypothalamo-hippocampalis oxytocinerg neuronok közvetítésével hozzák létre ezt a hatást – lásd *Argiolas* és mtsai, 1993, *Judy* és mtsai, 1992, rágcsálókön, illetve majmokon végzett kísérleti eredményeit, amelyeket később emberen is megerősítettek).

Az oxytocin nátrium-retentiót és antidiuresist is okoz, de vannak olyan adatok is, melyek szerint csökkenti a vérnyomást és a szívfrekvenciát.

Az osmoregulációs rendszer betegségei főleg a **vasopressin-secretio zavaraihoz** kötődnek: így a részleges vagy teljes AVP-hiány *diabetes insipidushoz* vezet, az *ADH-túlsúly* pedig *víz-mérgezés-syndromához* (Inappropriate Secretion of ADH, SIADH, Schwartz–Bartter-syndroma, vagy hypotonia-syndroma). A ritkán előforduló, adipsiával járó syndromában, az ún. *essentialis hypernatraemiában*, a szomjúságérzés zavara a lényeges, de az AVP-secretio szabályozása is érintett.

#### 2.1.1.2.2. Diabetes insipidus (DI)

Az ADH teljes vagy részleges hiánya (*centrális diabetes insipidus*), vagy a vese ADH iránti érzékenységének csökkenése (*nephrogén vagy renalis DI*) okozza. Ritkán az ADH fokozott metabolizációjának következménye (pl. terhességben, a placenta-vasopressinase elbonthatja).

Jellemző rá a primaer polyuria (általában meghaladja a napi 2-5 L-t), erős szomjúságérzés és secundaer polydipsia.

#### Centrális diabetes insipidus

**Etiológia** A *primaer* formák közül az *idiopathiás* forma az esetek 30-50%-át képezi, gyakran fiatal felnőtteknél jelentkezik. Az *idiopathiás* forma ritkán (4 % körül) *familiáris* és autosomalis domináns módon öröklődik, de az öröklődésmenet lehet recesszív vagy X-chromosomához kötött recesszív; így pl. a *Wolfram-szindrómában* (*DIDMOAD-szindróma*: diabetes insipidus, I-típusú diabetes mellitus, opticus atrophia, idegi eredetű sükettség) autosomális recesszív az öröklődésmenet. A viszonylag gyakran előforduló AVP-ellenes antitestek jelenléte *autoimmun* (pl. hypophysitis) patomechanizmusra utalhat.

A *secundaer* formák okai *organicus elváltozások*, így hypophysis-műtét (mintegy 20%-ban), *trauma* (fejsérülés kb. 16 %-ban, pl. koponyaalapi törés, mely a hypophysis-nyél sérülését okozza, mindkét esetben a DI átmeneti vagy végleges jellegű lehet); *daganatok* (kb. 25 %-ban, így primaer – pl. craniopharyngeoma, dysgerminoma azaz pinealoma, suprasellaris cysta vagy metastaticus – pl. emlőcarcinoma áttétei), *fertőzések* (meningitis, encephalitis), máskor *granulomás*, a hypothalamust *infiltráló* megbetegedések (sarcoidosis, leukaemia, TBC, syphilis, histiocytosis X), *vascularis* laesiók (agyvérzés, aneurysma).

**Tünetei:** Sok esetben hirtelen kezdődik (pl. az *idiopathiás* forma fiataloknál), máskor fokozatosan alakul ki. A **polyuria** rendszerint meghaladja a napi 3 L-t, de elérheti a 20 L-t is. A primaer polyuria maga után vonja a plasma bekoncentrációját, s ennek hyperosmoláris volta izgatja a szomjúságközpontot, s így **secundaer polydipsia** lép fel. Ha nincs más folyadékforrás, a beteg képes bármilyen folyadékot elfogyasztani (pl. az úszómedence vizét vagy saját vizeletét). Ha a folyadékfelvétel akadályozott (agyi sérülés, eszméletlenség esetén, vagy csecsemőnél) *hypertóniás dehidratálódás* lép fel: a vér besűrűsödik, hyperosmolálissá válik, a beteg *kiszárad*, *láz*, *keringési elégtelenség* következik be, ami halálhoz vezethet. Ha a beteg *szomjúságközpontja sérült*, csökken a folyadékfogyasztás, és így életet veszélyeztető *hypernatraemia* lép fel. Ilyenkor életmentő a beteg megfelelő hidratációja.

A DI súlyosságát más hormonelválasztási zavarok is befolyásolják. Pl. ha trauma kapcsán kialakuló DI-hoz az *adenohypophysis sérülése* is társul, s az ACTH-mellékvesekéreg hormonok hatása kiesik, a natraemia csökken, s így enyhébb DI-formák alakulnak ki.

Azt is kimutatták, hogy a cortisol csökkenése fokozott ADH-termeléssel jár, valamint azt, hogy a cortisol, T<sub>4</sub> és STH hiánya csökkent glomeruláris filtrációt okoz. Ezek alapján érthető, hogy hypophysis-elégtelenségben a mellékvesekéreg- és/vagy a pajzsmirigyhormonok bevezetése a DI-t súlyosbítja.

Ha *sérülés* okozza a DI-t, a tünetek kialakulásában 3 fázist különíthetünk el: az első fázisban, amely 4-5 napot tart, kialakul a polyuria és polydipsia – ezek oka, hogy a raktározott AVP nem képes bejutni a vérkeringésbe. A második fázisban, amely kb. 6 napot tart, a diuresis drasztikusan csökken, a sérült neuronokból nagy mennyiségben felszabaduló AVP hatására. A 3. fázis a permanens polyuria és polydipsia szakasza, amelyet a csökkent AVP-synthesis és –felszabadulás okoz. Ha a laesio az EM alatt következett be, a neuronok axonjai regenerálódhatnak, s így a DI csak átmeneti jellegű lesz, ellenkező esetben permanens maradhat.

Megjegyzendő: a magnocellularis neurosecretoros neuronok 10%-a is elegendő a DI kivédésére.

A gyakori folyadékfogyasztás és vizelet következtében *alvászavar* lép fel, ami kimerüléshez, neurózishoz vezet.

Ugyanakkor fennállhatnak az *alapbetegség tünetei* (pl. craniopharyngeoma vagy metastaticus emlőrák tünetei). A DI „**jelbetegségnek**” fogható fel, ami azt jelenti, hogy kötelességünk az alapbetegség tüneteinek felkutatása, és csak akkor fogadjuk el az idiopathiás etiológiát, ha sikerült biztonsággal kizárnunk az organicus elváltozásokat.

### **Nephrogén vagy renális DI**

A vesék ADH iránti érzékenysége csökkenése okozza, normális AVP-secretio mellett. Ez rendszerint részleges DI-t eredményez. Lehet veleszületett vagy szerzett forma.

A *congenitalis* forma ritka, X-chromosomához kötött, recessív, s főleg férfiaknál fordul elő. A  $V_2$ -receptor veleszületett hibái, így functionálisan inaktív vagy csökkent számú receptor léte magyarázza.

A *szerzett* formát számos vesebetegség okozhatja (chronicus vesebetegségek, obstructiv uropathia, tubularis acidosis, amyloidosis, sóvesztő syndroma, analgeticum okozta nephropathia stb.), de előidézheti  $Ca^{2+}$ -hiány, vagy hypercalcaemia, hypokalaemia vagy különböző gyógyszerek: lithium vagy demeclocyclin.

Centrális DI-ban és psychogen polydipsiában is szerepelhet egy renális komponens: minden polyuria megszünteti ugyanis a vesében a velőállomány felé növekvő osmoticus gradienst, lehetetlenné téve a vizelet normális bekonzentrálódását.

**Kórisme.** Az anamnézis és a klinikai tünetek mellett a laboratóriumi eredmények és a funkcionális próbák fontosak.

*Alapvizsgálatok:* napi testsúlymérés, a folyadékbevitel és a vizelet összmenyiségének regisztrálása, vizelet-fajsúly, serum-nátrium meghatározása; már kezdettől tanácsos a  $K^+$ - és a  $Ca^{2+}$ -szintet is megállapítani.

**Laboratóriumi eredmények:** a vizelet fajsúlya rendszerint 1005 alatt van (maximum: 1010-1015), osmolalitása 200-300 mOsm/L alatt. A szabad víz-clearance pozitív. Partialis formák esetén, amikor a fajsúly 1005-1015 között van, a funkcionális próbák segíthetnek.

### **Funkcionális próbák:**

1. **Szomjazzatási próba.** Reggel 7 órakor a beteg reggelizik, kevés folyadék fogyasztásával. 7<sup>30</sup>-kor kiüríti a hólyagját, és meghatározzuk az ürített vizelet fajsúlyát, s ha lehet osmolalitását is. Vért veszünk, Hgb, Htc,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $K^+$  és fehérje meghatározására (ha lehet osmolalitást is vizsgálunk). A beteget szomjazzatjuk (felügyelet alatt tartva, hogy semmiféle folyadékot ne fogyasszon), testsúlyát óránként ellenőrizzük, a vizeletét a lehető legtöbb frakcióban gyűjtjük, meghatározva mennyiségét, fajsúlyát és – ha lehetséges – osmolalitását. Két-három óra leforgása után, vagy ha már nem tud félóránként vizeletet gyűjteni, a vizeletürítést csak óránként mérjük. 10<sup>30</sup>-kor újra vért veszünk, megismételendő a reggeli paraméterek meghatározását; a beteg súlyát újra megmérjük. Szokványos módon, legkorábban 6 óra múlva hagyható abba a teszt, de 24 órát is eltarthat. Ha viszont a beteg *testsúlyából 3-5%-ot elveszített*, a tesztet azonnal abba kell hagyni. Az abbahagyás előtt újra vért veszünk és megmérjük a testsúlyt. Ha a diuresis nem csökken, vagy a csökkenés kis mértékű, a fajsúly nem emelkedik 1008 fölé, a vizelet-osmolalitás 300 mOsm/L fölé, és a beteg testsúlyának 3-

5%-át elveszíti, DI-ra kell gondolni. *Kisgyermek*eknél nagyobb a dehydratio veszélye, óvatosabbnak kell lennünk.

Végezhető a próba *egyszerűbben* is: a beteget addig szomjazzatjuk, amíg testsúlyából 3-5%-ot veszít. Óránként mérjük a vizelet térfogatát, osmolalitását vagy fajsúlyát. Normális egyénnél vagy psychogén polydipsiában a diuresis csökken, az *osmolalitás 700 mOsm/L fölé*, a *fajsúly 1010-1020* fölé emelkedik. Centralis DI-ban mindez nem következik be, a vizelet hígabb marad a plasmánál (teljes formákban).

**2. Carter–Robbins-próba.** Hólyag-katétert vezetünk be, majd szájon át ismert mennyiségű vizet adagolunk. 15 percenként vizeletet veszünk a katéteren keresztül, meghatározzuk térfogatát és osmolalitását. Amikor a diuresis eléri a percenkénti 5 mL-t, hypertóniás (2,5%-os) sóoldatot infundálunk a felkarvénába 45 percen keresztül, 0,25 mL/ttkg/min. sebességgel. Ez azt jelenti, hogy egy 70 kg-os páciens 45 perc alatt kb. 800 mL sóoldatot kap. Psychogén polydipsiában jelentősen csökken a vizelet mennyisége és nő osmolalitása, DI-ban nem. E próbával elkülöníthető a DI *centrális és renális* formája is. Ilyen célra az infusio befejezése után 0,1 NE vasopressint adagolunk intravénásan: ha csökken a diuresis és nő az osmolalitás, konfirmáltuk a centrális DI-t.

**3. Vasopressin- (desmopressin) -teszt.** A DI *konfirmálására*, illetve a *centrális és nephrogén* formák elkülönítésére használják. DDAVP-ből 3 cseppet orrba cseppentünk, majd óránként vizeletet veszünk, s a *vizelet osmolalitását* mérjük 4 órán keresztül.

Centrális diabetes insipidusban és egészséges embernél 1000 mOsm/L fölötti értéket kapunk. Ez alatti érték a vesefunctio zavarára utal, és a veseelégtelenség stádiumának megállapítására is jól használható. A próba nagy előnye, hogy gyermekeken, csecsemőkön is végezhető. Ha nem tudunk osmolalitást mérni, akkor a diuresis csökkenése és a vizelet fajsúlyának emelkedése utalhat centrális DI-ra.

*Kombinálható szomjazzatási próbával.* Ilyenkor legalább 8 órán át szomjazzatjuk a beteget, s ez alatt vizelet- és plasma-osmolalitást (vagy vizelet-fajsúlyt és vizeletmennyiséget) mérünk, követvén a dehydratio jeleit is (testsúly, haematocrit). Fenygető dehydratio esetén a próbát megszakítjuk. Ha súlyos polyuria áll fenn (10 L-nél nagyobb), a tesztet fekvőbeteg-osztályon kell elvégezni. Ezután, a szomjazzatás fenntartása mellett, 10 µg desmopressint cseppentünk az orrba.

Normális esetekben és psychogén polydipsiában a vizelet koncentrációja legfennebb 50 mOsm-t emelkedik. *Centrális DI-ban az emelkedés a 200 mOsm-t meghaladja.* Ezzel szemben nephrogen DI-ban, vesebetegségeken vagy lithium-kezelés esetén a diuresis nem csökken, sem szomjazzatásra, sem desmopressinre. Ha az osmolalitást nem tudjuk meghatározni, a vizelet fajsúlyát követjük.

**4. A szabadvíz-clearance** meghatározása az AVP antidiureticus hatásának leghűbb indikátora, de vizelet- és plasma-osmolalitást kell mérni kiszámításához.

**5. A plasma AVP-szintjének** meghatározása (RIA-val, a vizelet- s a plasma-osmolalitás mérésével kombinálva), *szomjazzatási próba* vagy hypertóniás sóoldat bejuttatása mellett, pontos kórismét biztosít.

*Nikotin-próbát* (a nikotin ugyanis serkenti az AVP-secretiót) ma már ritkán használunk, veszélyessége és megbízhatatlansága (dohányzók) miatt.

**Elkülönítő kórisme.** Más polyuriával és polydipsiával járó kórképektől:

– *cukorbetegség:* a vizelet fajsúlya magas, a vércukor szintén, a vizeletben glycosuria észlelhető;

- *idült vesebetegségek* polyuriás fázisai: az anamnézis, a vizeletvizsgálat, a vesefunkciós tesztek segítenek;
- *primaer hyperaldosteronismus* (Conn-syndroma): magas aldosteron-szint, hypernatraemia, *hyperkaliuria* miatti hypokalaemia, magas vérnyomás jellemzi;
- *hyperparathyreoidismus*: hypercalcaemia és így *hypercalciuria*, hypophosphataemia, és csontelváltozások állnak fenn;
- *psychés vagy psychogen polydipsia (potophylia)*: itt *primaer a polydipsia*; ez csökkenti az AVP-t és secundaer módon vezet polyuriához; ennek elkülönítésében fontos a *szomjazzatási próba* és a *Carter–Robbins-teszt*.

Törekednünk kell etiológiai diagnosis felállítására, vagyis az organicus laesiók fennállásának tisztázására. Ezért vizsgáljuk a beteget *hypophysis daganat* irányába (sella-felvétel, szemészeti, neurológiai vizsgálat) és természetesen elvégezzünk minden olyan vizsgálatot, amit a konkrét eset szükségessé tesz (vese-, endocrin-, pszichiátriai stb.).

### 3. táblázat. A centrális, a nephrogen DI, valamint a primaer polydipsia elkülönítő diagnosisa

Paraméter	Centralis diabetes insipidus	Nephrogen diabetes insipidus	Primaer polydipsia*
Plasma-osmolalitas	↑	↑	↓
Vizelet-osmolalitas	↓	↓	↓
Plasma-AVP (ADH)	↓	N vagy ↑	↓
AVP-rezerv	↓	N	N vagy ↓
AVP-érzékenység	N	↓ vagy 0	N vagy ↓
Vizelet-osmolalitas szomjazzatás után	változatlan	változatlan	↑
Plasma-AVP (ADH) szomjazzatás után	változatlan	↑	↑
Vizelet-osmolalitas DDAVP után**	↑	változatlan	↑***
AVP-secretio osmoticus küszöbe	↑	N	N
Szomjúság-érzés osmoticus küszöbe	N	N	↓

N - normál válasz

\* A *primaer polydipsia* a szomjúságközpont környékéről kiinduló hypothalamicus zavar. Csak ennek kizárása után tarthatjuk a polydipsiát pszichiátriai eredetűnek (potophyliának).

\*\* DDAVP terapiás teszt (10 µg)

\*\*\* hyponatraemia van; desmopressinre a polyuria megszűnik

A DI **kezelése**. Kimutatható alapbetegség esetén ennek kezelése. *Enyhe* formánál elegendő *bő folyadékbevitel* biztosítása és *sószegény* (max. 4g/nap NaCl) diéta. 3 L-t meghaladó napi diuresis esetén rendszerint gyógyszeres kezelésre is szükség van.

**Centrális DI**-ben megkísérélhetünk *hypophysis-kivonatokat* adagolni (a *Retrohipofizá*<sup>R</sup> nevű készítmény állati neurohypophysis-kivonatot tartalmaz, és szippantópor formájában alkalmazzuk, naponta többször. Hatása gyenge és gyakoriak a mellékhatásai (légzési irritáció, fejfájás, hasi görcs), így ma már e készítmény túlhaladottnak tekintendő.

A *Pitressin*<sup>R</sup> injekció syntheticus ADH-t tartalmaz, iv. alkalmazható, főleg a DI kezelésének beállításakor. *Pitressin tannat*<sup>R</sup> 0,5-1 mL, im. olajos injekciókban adható, tartós hatású (2-3 napot tart). *Lysin-vasopressin*<sup>R</sup> injekció vagy orrspray 3x5 NE napi adagban használatos; hátrányai: hatása rövid tartamú, több mellékhatása van. A két utóbbi készítmény (a *Pitressin tannat*<sup>R</sup> és a *Lysin-vasopressin*<sup>R</sup>) mellékhatásokat okozhat: a szív-ér rendszer területén vérnyomásemelkedést, bradycardiát, és a bélfal simaizom-contractiója révén hasi görcsöket.

A legjobb a *DDAVP* vagy **desmopressin** (*Adiuretin*<sup>R</sup>, Minirin<sup>R</sup>), a vasopressin szintetikus analógja (Desamino-D-Arginin-Vasopressin), melynek antidiureticus hatása az ADH-énak 17-szerese, míg vasopresszor hatása gyakorlatilag elhanyagolható. Ezt orrcsepp (12 óránként 1-2 csepp, azaz 10-20 µg), vagy orrspray formájában adagoljuk (rendszerint 2x5-10 µg-ot naponta, de 2x2,5-20 µg/nap közt változtatható az adag). A kezelést este szokták elkezdeni.

*Hydrochlorothiazidot* (Nefrix<sup>R</sup>) is alkalmazhatunk olyan centralis DI-betegeknél, *akiknél maga a vasopressin ellenjavallt (koszorúér-elégtelenségben vagy allergia esetén)*; e diureticum a vizelet mennyiségét akár a felére csökkentheti (az adagot, ill. a hatásmechanizmust l. a továbbiakban). Az ezután említendő szerekhez hasonlóan, főleg enyhe, partialis formákban javallt.

**Partialis centrális DI**-ban alkalmazható még a *chlorpropamid*, mely egy orális antidiabeticum (125-500 mg/nap, fokozatosan emelkedő adagokban a diuresis csökkenéséig; nagy adagok után hypoglykaemia veszély). Képes felére mérsékelni a diuresist. Antidiureticus hatásának mechanizmusa nem teljesen tisztázott; valószínűleg elsősorban direkt a vesére hat, az endogén vasopressin hatását potenciálva és kevésbé secretiójának fokozása útján.

Ajánlják még a *carbamazepint* (200-1000 mg/nap), mely maximális adagokban a chlorpropamidhoz hasonló hatékonyságú, illetve a gyengébb *clofibrátot* (1-1,5 g/nap), amelyek hatásukat elsősorban az ADH-secretio fokozása útján fejtenék ki, de nem hatnak minden betegnél és viszonylag gyenge hatásúak.

**Renális DI**-ban az AVP nem hatékony, ilyenkor használhatunk *hydrochlorothiazidot* (Nefrix<sup>R</sup>, 50-100 mg/nap). Antidiureticus hatásának mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Ismert tény, hogy *gátolja a vizelet hígítását a dilútiós segmentumban* (csökkenti a NaCl felszívódását a Henle-kacs ascendáló részének corticalis segmentumából), s így megnöveli töménységét. Ugyanakkor, a keringő plasma-térfogat és a GFR csökkenése is szerepet játszik ebben a paradox hatásban, ugyanis a csökkent ultrafiltrátumból nagyobb mértékben reabszorbeálódik a proximális tubulusban a só és a víz. Gyakran *chlorpropamiddal* társítják, melynek – mint láttuk – szintén direkt vese-hatása a fontosabb. A hydrochlorothiazid ellenjavallt lithium okozta nephrogen DI-ban, mivel fokozza ennek vese- és általános toxicitását.

Renális DI-ban alkalmazhatunk *NSAID*-t is (pl. indomethacint).

A renális DI *partialis* formáiban hatékony lehet a *nagy adagban* (pl. 40 µg-os adagban) alkalmazott *desmopressin* is.

**Prognosis** Az idiopathiás és familiáris forma jó prognózisú, a várható élettartamot valószínűleg nem befolyásolja és megfelelő kezelés esetén az életvitelt sem. A serdülőkor előtt kezdődő esetekben normális somaticus és psychés fejlődésre számíthatunk. A centrális DI egyéb formáinak, illetve a renális formának a prognosisa a kiváltó októl függ.

### 2.1.1.2.3. Az antidiureticus hormon kórosan fokozott secretiója

**(Schwartz–Bartter-syndroma, „Vízmérgezés”, Inappropriate ADH secretion, SIADH, hypervasopressinaemia)**

A syndroma lényege a vízintoxicatio, ADH-túltermelés miatt. Lehet enyhe, amikor tünetmentes hyponatraemiát okoz, vagy kísérheti ingerlékenység, lethargia, görcsroham. Ha nem ismerjük fel, comához, halálhoz vezethet.

**Etiológia: AVP-hypersecretio:**

– *ectopiás* hormonképző daganatok: leggyakrabban *kissejtes bronchuscarcinoma*, agydaganat, malignus tumor okozta Cushing-kór, gastrointestinalis daganat (duodenum, pancreas), heveny leukémia, prostata, vese, s más szervek daganatai, amelyek nagy mennyiségű ADH-t termelnek

– a *KIR betegségei*: koponyasérülés, subarachnoideális vérzés, meningitis, encephalitis, Guillain–Barré-syndroma

– *más betegségek*: tüdő (TBC, tüdőgyulladás, tüdőtályog), myxoedema, porphyria, acut myocardium infarctus,

– *jatrogén*: egyes gyógyszerek, pl. vincristin, digitaloidok, K-ürítő diureticumok, carbamazepin, morphin, chlorpropamid, clofibrát, triciklikus antidepresszánsok; műtéti anaesthesia,

– *idiopathiás* forma.

**Tünettan:** Enyhébb formákban fejfájás, hányinger, hányás, hasi görcsök jelentkeznek. Súlyosabb formákban ezek mellett *areflexia*, *kóros reflexek* (Babinski-tünet), *epileptiform görcsök*, *zavartság*, *coma*, és *arrhythmiák* következnek be, melyek halálhoz vezetnek.

**Laboratórium:** a serumban *hyponatraemiát*, *hypoosmolalitást*, a vizeletben *fokozott Na-ürítést* találunk. Ha a plasma  $\text{Na}^+$ -szintje *120-110 mmol/L*-re esik, agyoedema lép fel.

**Kórisme:** Az anamnesis és a klinikai tünetek mellett a **hyponatraemia**, s a **magas vizeletfajsúly**, **hypernatriuria** (30 mmol/L feletti) fontos. A vér urea-, creatinin- és húgysav-szintje alacsony. A plasma-AVP, és -ANP magas, a renin- és aldosteron-szint alacsony.

**Elkülönítő kórisme:** *más hyponatraemiás állapotoktól*. Lényeges az *oedemák*, s a *dehydratio hiánya*, más hasonló állapotokban ugyanis oedema (máj-, vese-, szívbetegségek) vagy dehydratio (Addison-kór, hányás, hasmenés, sóvesztő syndromák) áll fenn. Főleg a mellékvesekéreg-elégtelenség jön számításba a gyakorlatban.

**Kezelés:** – a vízfelvétel megszorítása (0,6-0,8 L/nap); *demeclocyclin* és *lithium carbonát* (gátolják az ADH hatását a vesére) – sajnos, vesekárosítók; az említett két szer, valamint az amphotericin-B, s a methoxyfluran nephrogén DI-t válthatnak ki;

– *hypertoniás* (3%-os) *sóoldat* infúziója, *furosemiddel* társítva (görcsök, coma veszélye); fontos hogy *ne* legyen *túl gyors* a serum-natrium normalizálása;

– biztonságos és hatásos az *osmoticus diureticumok* (pl. karbamid szájon át) alkalmazása, melyek csak a vizet ürítik;

– a jövő perspektívája: specifikus  $\text{V}_2$ -receptor-antagonisták alkalmazása;

– az *alapbetegség* kezelése.

**Prognosis:** – alapbetegségtől függ, ez rendszerint súlyos, ezért a prognosis rossz;



– az akut, súlyos hyponatraemia közvetlen életveszély (az esetek felében agyödéma, halál lép fel).

#### 2.1.1.2.4. Adipsiával járó syndromák

##### (“Essentialis hypernatraemiák”)

Ritka kórképek, melyekben rendszerint a szomjúságérzés zavart, s a következményes elégtelen vízfelvétel *hypernatraemiára* vezet.

**Etiológiai** tényezők: *hypothalamicus organicus laesiók*: sérülések, daganatok, granulomás elváltozások stb.

**Patogentikai formái:**

- sérült lehet az *AVP-secretiót szabályozó osmoreceptorok*, vagy
- a *szomjúságérzést* érzékelő *osmoreceptorok* működése, vagy
- *mindkét osmoreceptor* funkciója
- emelkedett lehet valamelyik osmoreceptor ingerküszöbe.

**Kezelés:** – megfelelő folyadékbevitel;  
– desmopressin (l. előbb), chlorpropamid.

#### 2.1.2. Az adenohypophysis

Előbb a hypophysis embriológiájáról, macro- és microscopos anatómiájáról lesz szó.

**Embriológia.** Az adenohypophysis ectodermális eredetű, a Rathke-tasakból fejlődik ki; a craniopharyngeális csatorna mentén sejtek maradhatnak vissza, s ezekből később pharyngeális hypophysisek, parahypophysisek és craniopharyngeomák fejlődhetnek ki.

**Anatómia.** A hypophysis a sella turcicában helyezkedik el, amelynek három csontos (elülső, alsó és hátsó), három fibrosus (2 oldalt, s egy fent – diaphragma sellae) fala van. A diaphragma sellae hatol át a hypophysis nyele, körülötte helyezkedik el a circulus arteriosus (hexagon) Willis. A töröknagyreg két oldalán találhatók a sinus cavernosusok (benne az a carotis interna, a III., IV., VI. szemmozgató idegek, valamint az V. agyideg r. ophthalmicus). Elöl, a hypothalamus alapján találhatók az emlőtestek, a látóidegkeresztződés és a látókötegek. Normális súlya 0,6 g (nőknél elérheti az 1 g-ot), babszem-nagyságú, peripheriás elégtelenségekben hyperplasiás lehet (sémás ábráját és vérellátását l. a hypothalamo-adenohypophysealis rendszerrel).

**Szövettan.** Az adenohypophysis *pars tuberalis* a hypophysis-nyelet veszi körül, a *pars distalis* a legnagyobb, míg a *pars intermedia* az embernél csökevényes. Az acidophil sejtek (GH-t és PRL-t termelnek) főleg az agyalapi mirigy felső részében, a basophilek (ACTH-, TSH- és gonadotrop-sejtek) az elülső szélén találhatók. A chromophob sejtek kb. 50%-ot jelentenek, nem, vagy csak gyengén secretálnak, de daganatos átalakulásuk során hormontermelőkké válhatnak.

Jelenleg a leghasznosabb felosztás az *immunocytochemiai* (mely szorosan kötődik a sejtek *functionalis* sajátosságaihoz), 6 sejtípust különít el. Ez jól összhangba hozható a pathológiás laesiókkal, így az adenohypophysealis daganatok osztályozásával is (Kovács, 1996, Thapar, Kovács és Horváth, 1996):

1. *somatotrop*-sejtek: GH-t secretálnak; az adenohypophysis sejtjeinek 50 %-át képezik.
2. *lactotrop*-sejtek: PRL-t termelnek, az adenohypophysealis sejtek 15-20 %-át jelentik.

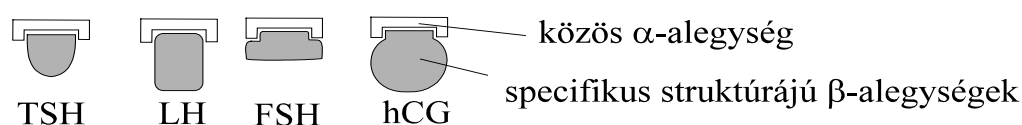
3. *POMC*-sejtek: a POMC- ből ACTH, MSH és más peptidek hasadnak le (15-20 %).
4. *thyreotrop*-sejtek: TSH-t termelnek; a sejtek kb. 5 (10) %-a.
5. *gonadotrop*-sejtek: FSH-t és LH-t secretálnak; részarányuk 10 % .
6. *folliculo-stellatum* vagy *null*-sejtek: nem termelnek hormont, de sejt kultúrákban gonadotropinokat vagy  $\alpha$ -alegységeket képesek szintetizálni.

### 2.1.2.1. Az adenohypophysis hormonjai

Két csoportra oszthatók:

- közvetlenül a szövetekre ható hormonok: GH, PRL, MSH; ezek kettős hypothalamicus kontroll alatt találhatók (R- és IH);
- peripheriás endocrin-mirigyekre ható trophormonok: TSH, ACTH, FSH, LH.

Szerkezetük lehet peptid (GH, PRL, MSH, ACTH) vagy glycopeptid (FSH, LH, TSH).



**17. ábra: Az adenohypophysis glycopeptid-szerkezetű hormonjainak vázlatos ábrázolása**

Az  $\alpha$ -alegység közös, a  $\beta$ -alegységek határozzák meg az egyes hormonok specificitását.

A hypophysis szintjén ezeken kívül számos más aktív anyagot is kimutattak (pl. endorfinok, LPH, renin-angiotensin, galanin, neurotensin, CCK stb.) – l. a DNER fejezetében.

**A. GH, STH (növekedési hormon).** 191 aminosavból áll, fajspecifikus, az emberi hypophysis 5-10 mg-ot raktároz. Előhormonja 217 aminosavból áll, a kész hormonból pedig még egy kisebb molekulájú hGH is képződik, 15 aminosavból álló szakasz leválásával. Polimerisatio, proteolysis és aggregatio is hozzájárul szerkezeti változatosságához. Végeredményben a keringő hGH heterogén jellegű. Fő hatása a hossznövekedés fokozása, amely úgy jön létre, hogy a növekedési porcok szintjén serkenti a prechondrocyták differenciálódását, ill. a differenciáltabb *porc-sejtek* szaporodását, valamint a *csontosodást*. Ugyanakkor számos anyagcsere-hatást is kifejt.

*Hatásai az intermediaer anyagcserére:*

– *fehérje-anyagcserére*: anabolizáló hatása van, elősegíti az aminosavak bejutását a sejtekbe, a fehérjeszintézist, a DNS- és RNS-szintézist, s a sejtszaporodást. Pozitív N-mérleget eredményez, csökkenti az urea-termelődést. Az időskori izomszövet-sorvadást, legalábbis részben, a GH-secretio csökkenésével magyarázzák.

– *zsíryananyagcserére*: fokozza a lipolysist, s így nő a plasma glycerin- és szabadzsírsav-szintje; utóbbi gátolja a glucose behatolását a harántcsíkolt izomszövetbe s a zsírszövetbe, hozzájárulván a kialakuló hyperglykaemiához. A zsírsav-oxidáció fokozódása a májban emeli annak acetyl-CoA-tartalmát, s így serkenti a gluconeogenesisist. Ugyanakkor, mind a szabad zsírsavak, mind az acetyl-CoA gátolják a glycolysist is (a piruvát-kinase blokája útján). A GH, antiinsulin-hatás révén, csökkenti az insulin-okozta lipogenesisist.

– *szénhidrát-anyagcserére*: az említett mechanizmusok révén fokozza a glyconeogenesisist és csökkenti a cukorfelhasználást a periférián (gátolja a glucose foszforilálását és oxidálását, *antiinsulin* hatást fejtve ki az izom- és a zsírszövet szintjén, de a májban nem); fokozza a glucose felszabadulását a májból, s ez a hatás valószínűleg nem glycogenolysis eredménye. Növeli az insulinaemiát, de a glucagon-secretiót is. A GH előidézhethet tehát insulin-resistens

*diabetes mellitus* is, és mint az előző adatokból kitűnik, ez elsősorban lipolyticus hatásának eredménye.

– *ásványi anyagcserére*: fokozza a  $\text{Ca}^{2+}$ -, a  $\text{P}^-$ , s a  $\text{Na}^+$ -reabsorptiót a tubulusokból; a  $\text{Na}^+$ -reabsorptio fokozásával elősegíti a hypervolaemiát és hozzájárul a vérnyomás emelkedéséhez acromegáliában.

A növekedési hormon a *GH-receptor*okon keresztül hat. Ez a receptor hasonlít a prolactin- és a choriosomatotropin-receptorokhoz. A GH-receptorok génje embernél az 5. chromosomán található (5 p13 - p12).

A GH serkenti a **somatomedinek** termelődését, amelyek a májban, vesében, porcban, és más szövetekben szintetizálódnak. Ezek oligopeptidek, melyek a proinsulinhoz hasonlítanak, de az insulin-receptorok iránt csekély az affinitásuk – **IGF**-eknek (insulin-like growth factoroknak) is nevezik őket, pl. az IGF-I, azaz a somatomedin-C (részletek a DNER fejezetben). A GH felsorolt hatásait a fehérje-synthesisre, sejtszaporodásra és a növekedésre (főleg a növekedési porcokra s a csontosodási folyamatra) az IGF-I-en keresztül valósítja meg. Ennek hiánya Laron-féle törpenövést eredményez. A GH más hatásai viszont az IGF-I-től függetlenek, így az insulin- és glucagon-secretiót elősegítő hatása, a lipolysis, a  $\text{Na}^+$ - és víz-retentio, valamint – egyes vélemények szerint – a peripheriás insulin-resistentia, s az ebből adódó hyperglykaemia, hyperinsulinaemia. E hatások vezethetnek secundaer diabetesre acromegáliában.

A **GH-secretio szabályozása**: *kettős hypothalamicus* kontroll alatt van: a somatoliberin serkenti, a somatostatin gátolja secretióját (a részleteket l. a hypophyseotrop hormonok fejezetében). Bioritmus: naponta kétszer (éjjel 0-2 óra közt, délben 13-14 óra közt) éri el a csúcsot. Elalvás után, valamint lassú hullámú alvás idején secretiója fokozódik.

A GH-elválasztást **fokozzák** a következők: GHRH, GRP, galanin, hypoglykaemia, aminosavak (arginin, glikokoll, leucin); a szabadzsírsav-szint csökkenése, a carbamid-szint emelkedése, alvás (nonREM), stressz, fizikai munka, L-dopa, dopamin és dopamin-agonisták, noradrenalin, serotonin, oestrogen, TRH, glucagon, vasopressin. A GH-secretiót **csökkentik** a következő tényezők: SMS, IGF-I, hyperglykaemia, szabadzsírsav-szint emelkedése, testsúlygyarapodás, hypothyreosis, dopamin-antagonisták, glucocorticoidok (nagy adagban), MDP (medroxiprogesteron), érzelmi depriváció (gyermekeknél), előrehaladott életkor.

A GH **plasma-szintje** elsősorban az életkor függvénye: újszülöttnél 30-70 ng/mL, gyermeknél 10 ng/mL, felnőtteknél 5 ng/mL.

Stimulációs tesztek: insulin-hypoglycaemia, arginin-, l-dopa-, glucagon-teszt. Gátló próba: orális glucose-tolerantia teszt (OGTT).

*Készítményei*: A *somatropin* (human STH) recombináns DNS-technológiával készül, *E. coli* felhasználásával, melynek genetikai állományába emberi STH-gént vittek be. Ez a bacterialis eredetű géntermék *Genotropin<sup>R</sup>*, *Norditropin<sup>R</sup>*, *Humatrope<sup>R</sup>* *Nutropin AQ<sup>R</sup>* néven van forgalomban. Egyedül a *Saizen<sup>R</sup>* előállításánál, mely ugyancsak géntechnológiával készül, használnak emlős sejttenyészetet. A *somatrem* biosynthetikus úton nyert STH, antigenitása nagyobb.

**B. PRL (prolactin)**. 198 (ill. structuralis heterogenitás folytán 199) aminosavból álló nagymolekulájú polypeptid, a 6. chromosoma egyik génje kódolja. Részleges analógiát mutat a GH-val és a hPL-lel (human Placentalis Lactogen), s így e három hormon-hatásai között bizonyos átfedések vannak. Nagymolekulájú precursorból („big-PRL”) származik; a hypophysis kb. 100 µg PRL-t tartalmaz. Mivel a plasmában szabadon, nem fehérjéhez kötve

kering, felezési ideje rövid, kb. 20 perc. Ez a legfontosabb oka annak, hogy a PRL-secretio reális értékeléséhez legalább három, húszpercenként végzett meghatározás szükséges.

A *PRL-receptorok* izgatása (ezek a cytokin/GH/PRL/erythropoietin receptor-család tagjai) révén fejti ki hatásait, melyek működése tyrosin-kináz aktivitáshoz kötött; feltehetőleg a  $\text{Ca}^{2+}$  behatolását segíti elő a feszültség-függő  $\text{Ca}^{2+}$ -csatornákon keresztül. A GH, embernél, keresztreakciót adhat a PRL-receptorokkal.

**Élettani hatásai:** A PRL elengedhetetlen az emlőmirigyek normális kifejlődéséhez (*mamмоgenesis*), természetesen az oestrogen és a progesteron mellett. Terhesség alatt ezekhez még a placentalis lactogen, a GH, az insulin, a cortisol, s a pajzsmirigyhormonok hatásai is jelentősen hozzájárulnak. A PRL kiváltja és fenntartja a lactatiót (*lactogenesis*, ill. *galactopoiesis*). Bizonyos fokú lactatio előfordulhat néha terhesség alatt is, de ez mennyiségileg nem jelentős, mert a magas oestrogen- és progesteron-szint gátolja ennek létrejöttét. Így a PRL lactatiós hatása csak a szülés után fog igazán érvényesülni, miután az oestrogen- és progesteron-szint leesik. A szülés idején emelkedő cortisolnak is szerepe van a lactatio beindításában. A PRL lactogeneticus hatása komplex: serkenti a tej-kazein, lactalbumin és a  $\beta$ -lactoglobulin synthesiséért felelős mRNS transscriptióját, valamint a lactose termelődését serkentő galactosyltransferase és N-acetyl-lactosamin-synthetase enzymeek aktivitását. Az oestradiol meggátolja a PRL lactogeneticus hatását; ezért olykor ezt, vagy DA-agonistákat használnak a lactatio megszüntetésére. *Galactopoiesis* alatt a tejtermelés fenntartását értjük, amiben a PRL mellett az oxytocinnak is szerepe van. Kezdetben a PRL-szint magas, később (a szülés után 8-10 héttel) azonban a nem-szojtató nők szintjére esik le, kivéve a szoptatások alatti és utáni periódusokat (ezek az emelkedések a lactatio fennmaradását szolgálják).

A PRL szerepel a *reproductio más* folyamataiban is (agyi töménysége ciklikusan változik, legnagyobb – kísérleti állatokban – prooestrus és oestrus idején), hypersecretiója pedig csökkenti a GnRH-termelést. Ugyanakkor általános *metabolicus* hatásai is vannak, amelyek a GH-éihoz hasonlítanak (fejlődés- és növekedés-serkentő, fehérje-anabolizáló, diabetogen – főleg a terhesség késői fázisában, stb.), de szerepel az osmoregulációban, az immunológiai folyamatok szabályozásában, sőt az anyai viselkedés és más comportamentális megnyilvánulások (pl. madarak vándorlása) létrejöttében is. Eddig legalább 85 különböző hatást tulajdonítottak a PRL-nak; ezek gyakran a hormon adagjának, s a vizsgált állatfajnak függvényei. Feltételezik a PRL s a hPL szerepét a foetus növekedésében is, az IGF-II stimulálása révén.

**A hyperprolactinaemia hatásai:** Csökkenti a *GnRH* secretióját, a gonadotropsejtek érzékenységét GnRH iránt, s így a gonadotropinok elválasztását is. Ugyanakkor, a petefészkek LH iránti érzékenysége szintén csökken; in vitro gátolja a granulosa-sejtek progesteron-termelését is.

Felborítva a pulsatilis GnRH-felszabadulást, *előbb az LH* secretióját gátolja, ami anovulációs cyclusokat eredményez. Az anovulatio létrejöttének másik lehetősége a *tüszőérés* gátlása, ami sárgatest-elégtelenségre vezet, rövid luteális fázist okozva. Tartós fennállású hyperprolactinaemia meggátolja a *preovulatiós oestrogen-csúcs* létrejöttét, így a ciklus megnyúlik, bradigomenorrhoea vagy amenorrhoea lép fel, anovulatio mellett. Az ovulatio elmaradása sterilitást eredményez.

Férfiaknál is sterilitást, ill. impotenciát okoz, gynaecomastiát ritkábban, míg galactorrhoea náluk 14-33 %-ban fordul elő. Sok szerző szerint a tartós fennállású hyperprolactinaemia a PCOS kialakulását is elősegítheti.

**PRL-hiány.** Egyetlen kóros következménye: szülés után lépve fel, *agalactiát* okoz.

**PRL-secretio szabályozása:** Az adenohypophysis intrinsic tulajdonsága a PRL-termelés, mely a hypothalamus tonicus DA-erg gátló kontrollja alatt van. Ez nyilvánvalóvá tehető, ha pl. az adenohypophysist a vesecapsula alá ültetik át, ahol egy idő után revascularizálódva, újra kezdi működését, de – a hypothalamicus RF-ok és IF-ok hiányában – túlnyomóan, vagy csupán PRL-t fog termelni. Döntő jelentőségű tehát a **PIF**, azaz a hypothalamicus **DA** gátló hatása, mely a *tuberoinfundibularis* és a *tuberohypophysealis rendszer* útján jut le a PRL-termelő sejtekhez, s ott a D<sub>2</sub>-receptorokat izgatja. Újabban leírtak egy gátló hatású peptidet is (*GAP – gonadoliberin-associated peptide*).

Feltételezik egy **PRF** létezését (szopás, stressz hatására ez szabadulna fel), melynek secretióját *serotoninerger* mechanizmusok serkentik. A *TRH*, a glucagon-család hormonjai (*VIP*, *GIP*, azaz *gastric inhibitory peptide*, *glucagon*, *secretin*), a *vasopressin*, s a *GABA* szintén fokozzák a PRL elválasztását. A *VIP* hatását talán oxytocin közvetítené. 5-HT, angiotensin II, neurotensin szintén fokozzák a PRL secretióját.

Az **oestrogenek** ugyancsak növelik a PRL-secretiót, részben direct pozitív feedback hatás révén, másrészt a hypothalamicus DA-erg gátlást mérsékelve.

Az említett mechanizmusokon kívül létezik egy **belső feedback** szabályozás is: a PRL-szint emelkedése fokozza a saját secretióját gátló hypothalamicus DA-erg neuronok turnoverét.

**Secretióját serkentik** még a következő tényezők:

- *peripheriás ingerek*: emlőbimbó, emlő stimulálása, szopás, coitus, orgasmus, stressz, alvás, fizikai munka;
- egyes *gyógyszerek*: anti-DA-erg vegyületek (neurolepticumok stb.), a DA-synthesist csökkentő szerek (pl. egyes vérnyomáscsökkentők), oestrogen-tartalmú gyógyszerek vagy egyéb anyagok (pl. anticoncipiensek, élelmiszerek), hisztamin- és egyes H<sub>1</sub>-antagonisták, H<sub>2</sub>-antagonisták (pl. cimetidin, ranitidin), exogen és endogen opioidok (morphin, endorphin, enkephalin),
- *endocrin-zavarok és egyéb betegségek*: hypothyreosis, hyperoestrogenismus, máj-cirrhosis, veseelégtelenség.

A PRL-elválasztást **csökkentik**: a DA-agonisták, így a l-dopa, dopamin, bromergocriptin (Bromocriptin<sup>R</sup>, Parlodel<sup>R</sup>, Pravidel<sup>R</sup>), cabergolin, quinagolid (Norprolac<sup>R</sup>) stb., antiserotoninerger szerek (lisurid, Lysenil<sup>R</sup>), de a GH, az SMS, a TSH is.

A PRL normális **plasma-szintje**: 20 ng/mL alatt (férfi: kb. 6, mások szerint 15 alatt, nő: kb. 9, de 20 alatt, gyermek: kb. 7, terhes nő: 200-300 ng/mL, szoptatás alatt 300-400 ng/mL). A PRL-elválasztás pulsatilis (ezt pl. a GnRH fokozza), a pulsusok egy állandó basalis szintre tevődnek rá. Reális tájékozódás érdekében minimum 3 meghatározás elvégzése szükséges (félóránként, vagy 3 egymást követő napon). Átszámítás: a mNE/L-ben megadott eredményt 20-szal kell osztanunk, hogy az értéket ng/mL-ben kapjuk meg. Stimulációs próbák: chlorpromazin-, domperidon-, metoclopramid-, TRH-teszt. Suppressió próbára: l-dopa alkalmazható.

### C. $\alpha$ -, $\beta$ - és $\gamma$ -MSH (melanotrop hormon)

A proopiomelanocortinból (POMC) származnak, az ACTH-val együtt szabadulnak fel. A  $\beta$ -MSH-ről kiderült, hogy emberben artefactum, az  $\alpha$ -MSH csak igen kis mennyiségben fordul elő, a  $\gamma$ -MSH szerepét nem tisztázták teljesen, így feltehetőleg a melanotrop hatásért az ACTH vagy a POMC más segmentumai lehetnek felelősek. További vizsgálatok szükségesek ennek tisztázására.

**D. TSH (thyreoidea stimuláló hormon, thyreotropin).** Glycoprotein szerkezetű:  $\alpha$ -láncra közös az FSH-, LH- és hCG-ével (l. előbb), 96 aminosavból áll.  $\beta$ -lánc adja meg specificitását, mely 110 aminosavat tartalmaz. A szabad  $\alpha$ -alegység kb. 5%-a a keringő TSH-nak.

**Hatása:** serkenti a pajzsmirigyhormonok synthesisét és felszabadulását a thyreocytaiban, cAMP-n keresztül. Trophicus hatása is van a pajzsmirigyre.

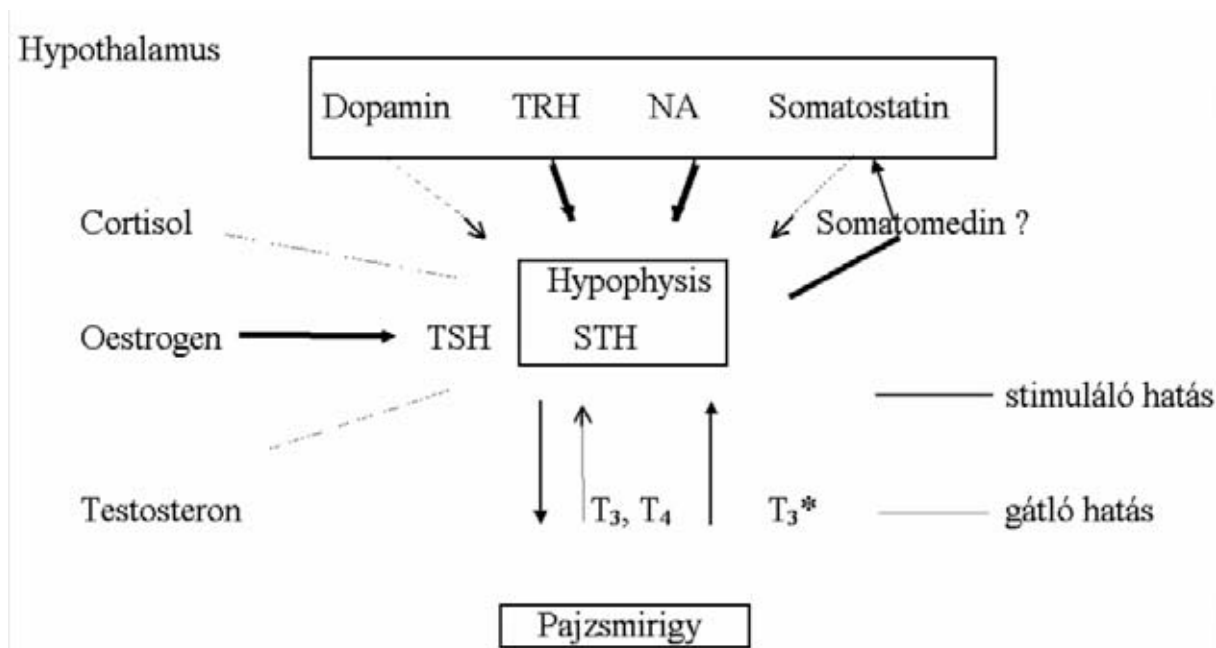
**TSH-secretio szabályozása.** A hypothalamicus **TRH serkenti** secretióját, míg a pajzsmirigyhormonok szintjének emelkedése gátolja azt. Ez a gátló hatás részben a hypophysis szintjén, részben a hypothalamicus TRH csökkentése útján jön létre.

A  $T_3$ -nak van erősebb gátló hatása, de újabban feltételezik, hogy a keringő  $T_4$ -ből a deiodáz II hatására a TSH-sejtekben termelődő  $T_3$  szerepe a döntő a negatív feedback megvalósításában. A TRH-n kívül a hypothalamicus **noradrenalin** is stimulálja a TSH-t; hasonló serkentő hatása van az **oestrogeneknek** is.

Ezzel szemben a hypothalamicus **DA**, a **cortisol**, a **testoszon**, valamint a **somatostatin gátolja** a TSH-secretiót. Acromegáliában a GH-secretio magas, s ez – részben a somatostatinon, részben direkt a hypothalamuson keresztül – fokozza a somatostatin elválasztását. Utóbbi viszont a TSH secretióját csökkenti, s ez magyarázza – részben – az acromegáliában olykor fellépő pajzsmirigy-elégtelenséget.

Az említett tényezők mellett az opioid peptidek és más neuropeptidek, aminosavak, gastrointestinalis hormonok stb. is modulálhatják a TSH-secretiót.

A TSH-nál szintén leírtak circadian ritmust: éjjel és kora reggel között éri el a maximumot, késő délután a minimumot. A TSH-elválasztás pulsatilis (kb. 6-10 nagy pulsatio észlelhető 24 óra alatt); éjjel a pulsatiók amplitúdója nő. Stressz hatására átmenetileg csökken plasma-szintje, ezt a serum cortisol emelkedésének tulajdonítják. Hideg hatására nő (noha embernél ez kevésbé jelentős). Súlyos betegségekben felléphet az ún. „euthyreoid sick syndroma”, ami a  $T_3$  csökkenésével, az  $rT_3$  emelkedésével jár, míg a  $T_4$  rendszerint a normális alsó határán van; e változások ellenére a TSH rendszerint normális. A TSH circadian ritmusa, a hideg- és stressz-hatás, a TRH szabályozó tevékenységén keresztül valósul meg.



18. ábra. A TSH-secretio szabályozása

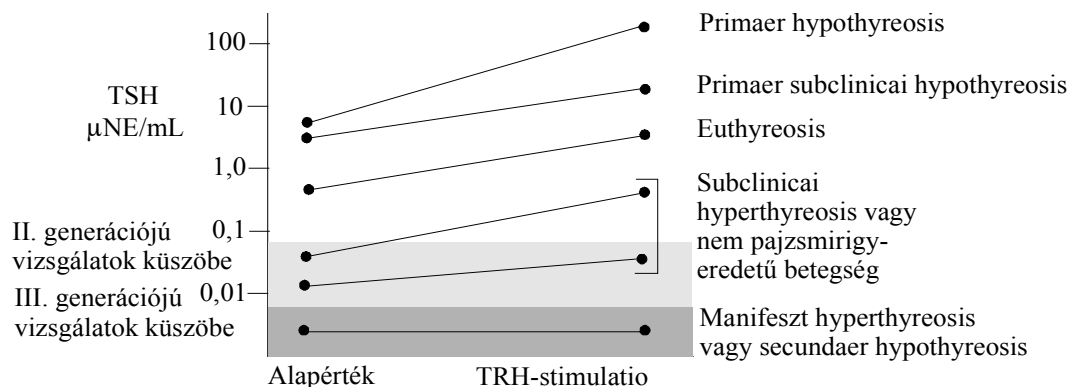
\*: A  $T_3$  fokozza a GH-(STH-)secretiót, ennek transscriptióját serkentve. Az emelkedett GH-szint hatására nő a májban a somatomedin-termelés, ami serkenti a somatostatin elválasztását. Utóbbi gátolja az STH secretióját, de a TSH-ét is.

A TSH **plasma-szintje** ma már elfogadható pontossággal meghatározható, második vagy harmadik generációjú immunometriás vizsgálatokkal. ELISA-módszerrel (nálunk) a TSH normális értékei: 0,6 - 4,5 illetve 0,23 -3,8 mNE/L. A *TSH*-szint

– **csökken:** *hyperthyreosis*ban, hypophysis adenomában, amely a TSH-sejteket elpusztítja (pl. *chromophob adenoma*);

– **emelkedik:** *primaer hypothyreosis*ban, *TSH-termelő* hypophysis adenomában (ez utóbbi nagyon ritka), hypophysealis pajzsmirigyhormon-resistentia syndromában, ectopiás TRH-(TSH-)secretió esetén.

A TSH-meghatározás érzékenysége második generációs tesztekkel kitűnő (90% fölött van), de specificitása elég alacsony (34% körül, 1995-ös adatok alapján); így a hyper- vagy hypothyreosis diagnosizálására biztosításra szükség lehet egy stimulációs próba, a TRH-próba elvégzésére is, vagy harmadik generációs-teszt alkalmazására.



19. ábra. A TSH-alapsecretio és a TRH-próba

A TSH-alapsecretiója alacsony és nem válaszol TRH-ra manifeszt hyperthyreosisban. Subclinica hyperthyreosisban vagy nem-pajzsmirigy eredetű betegségekben a TSH-alapsecretiója

a második generációjú TSH-vizsgálatok kimutathatósági küszöbe alatt lehet, és a TRH-válasz csökkent. Primaer hypothyreosisban a TSH alapértéke magas, és a TRH-válasz fokozott.

**TRH-próba.** A TSH-alapszint megállapítása után intravénásan adagolunk 200-400 µg TRH-t, s meghatározzuk a TSH-t 20-30-45 percre (hypothalamo-hypophysealis funkciózavarok feltételezése esetén 2-3 órán át 30'-60'-ként). Normális viszonyok között 5-25 µNE/mL a maximális TSH-emelkedés. Fokozott a válasz primaer és tertiaer hypothyreosisban (utóbbiban azonban késik) és csökkent hyperthyreosisban (ilyenkor az emelkedett pajzsmirigyhormonszintek gátlás alatt tartják a TSH-t), valamint hypophysis adenomában (a TSH-sejtek pusztulása miatt).

A **suppressió tesztek** közül a T<sub>3</sub>-mal végzett Werner-próbát lásd a pajzsmirigynél.

**E. ACTH (adrenocorticotrop hormon).** 39 aminosavból álló polypeptid, de már az első 24 aminosav (tetracosactid, készítményei a *Cortrosyn*<sup>R</sup>, *Synacthen*<sup>R</sup>) maximális hatékonyságú, a minimális hormonhatáshoz pedig az első 18 aminosav elegendő. A proopiomelanocortinból származik (l. az általános részben), amelyben az ACTH mellett beta-lipotropin (ez β-MSH-t és β-endorphint tartalmaz) és N-terminális peptid található. Az ACTH N-terminális 13 aminosav-sequentiája azonos az α-MSH-val. Naponta 25-50 µg ACTH secretálódik.

**Hatásai.** Fokozza a mellékvesekéreg steroidogenesisét: a glucocorticoid- és az androgen-secretiót, de a mineralocorticoid-synthesisnek csak az első lépését serkenti (tartós adás esetén pedig a mineralocorticoid-secretiót egyenesen csökkenti). A steroidogenesis a desmolase aktiválása útján fokozza, mely a cholesterint pregnenolonná alakítja. Aktiválja az adenylatcyclaset, a PIP<sub>2</sub>-turnovert és az RNS-synthesis is. Feltehetőleg (az MSH-val együtt ?) serkenti a melanocyták aktivitását, ezért alakul ki hyperpigmentatio Addison-kórban, ACTH-dependens Cushing-syndromában és Nelson-syndromában.

**ACTH-secretio szabályozása:** A CRH a fő hypothalamicus factor, mely serkenti az ACTH-t különböző idegi behatásokra (circadian ritmus, pulsatilitás, stressz-reakció fájdalomra vagy hypoglycaemiára). Az ACTH-sejtekre kifejtett hatása cAMP útján jön létre. A CRH mellett a *vasopressin* szintén serkenti az ACTH-elválasztást, vele synergista (l. ott). A cortisol-emelkedés okozta negatív feedback elsősorban a hypophysis szintjén és részben a hypothalamuson keresztül valósul meg. Secretiója circadian ritmusú, maximális reggel 6-8, minimális éjjel 0-4 óra között. A napi bioritmus felborulhat stressz hatására, depresszióban, valamint mellékvesekéreg-, ACTH-vagy CRH-termelő daganat esetén, vagy glucocorticoidok hatására.

Normális **plasma-szintje:** 10-80 pg/mL reggel 6-9 óra között mérve.

Az ACTH-reserv mérésére a *metopiron*-, *insulin*- (0,1 NE/ttkg iv.) és a **CRH-stimulációs** tesztek használatosak. A *dexamethason* **suppressió**s teszttel a negatív steroid feedback hatékonyságát vizsgáljuk.

**F. FSH és LH (gonadotropinok).** Vegyi szerkezetük szempontjából hasonlítanak a TSH-hoz, ugyanis mindannyian glycoproteinek és α-láncuk közös. β-láncuk határozza meg biológiai aktivitásuk jellegét.

Az **FSH (folliculus stimuláló hormon).** Elősegíti a tüszőérést és az LH-val együtt részt vesz az ovulációban. Serkenti a tüszőben az **oestrogen**-secretiót, melynek hatására a női nemi szervek nyálkahártyája proliferációs fázisba kerül. Férfiaknál a **spermatogenesis**t fokozza, egészen a spermata-fázisig. A spermatozoidák képzéséhez azonban szükség van androgen-secretióra is, amelyet az LH (ICSH) serkent.

Az FSH **plasma-szintje** (RIA-meghatározással): 1,5-15 mNE/mL follicularis és lutealis-fázisban, valamint férfiaknál. Preovulatoricus peak-je 60-80 mNE/mL.



FSH-szerű hatást hoz létre a **hMG** (human menopausal gonadotropin), melyet menopausás nők vizeletéből nyernek. Készítmények: a gyakorlatilag csak FSH-hatású *urofollitropin* (*Urofollitropin*<sup>R</sup>, *Metrodin*<sup>R</sup> és *Metrodin HP*<sup>R</sup>), ill. a főleg FSH-hatású, de LH-t is tartalmazó *menotropin* (*Menotropin*<sup>R</sup>, *Pergonal*<sup>R</sup>, *Humegon*<sup>R</sup>), valamint a frissen forgalomba került, recombináns FSH-t tartalmazó, gén-technológiával nyert *Puregon*<sup>R</sup>, melynek az a nagy előnye, hogy ovulatio-indukcióra alkalmazva – az előzőektől eltérően – nem okoz hyperstimulációt.

Az **LH (luteinizáló hormon)**. Legfontosabb hatása az **ovulatio** kiváltása (amelyet tk. az FSH-val együtt idéz elő). A petesejt kiszabadulása után az érett tüsző sárgatestté alakul. Ennek secretióját szintén az LH stimulálja: elsősorban a **progesteron**-elválasztást, melynek hatására a méh és más női nemi szervek nyálkahártyái secretiós fázisba kerülnek, de az oestrogen-secretiót is, ami kisebb mértékben ugyan, de a ciklus második felében is fennmarad.

Gonadotropin **stimulációs** tesztek: *LHRH*- és *clomiphen*-teszt. **Suppressió**s tesztek végezhetők *nemi hormonokkal*, *LHRH* tartós hatású *analógjaival*. Az említett tesztek leírása és kiértékelése a hypothalamus, ill. a gonádok fejezetében található meg.

Férfiben az LH az **ICSH**-nak felel meg (interstitialis sejteket stimuláló hormon), s a *testosteron*-termelést fokozza a Leydig-sejtekben.

Az LH **plasma-szintje** 5-25 mNE/mL follicularis és secretiós fázisban, valamint férfiaknál. Az ovulációt megelőzően 60-100 mNE/mL -re emelkedik.

LH-hatású a **hCG** (human choriogonadotropin). Terhes nők vizeletéből nyerik; ilyen készítmények a *Pregnyl*<sup>R</sup>, *Profasi*<sup>R</sup>, *Choriogonin*<sup>R</sup>, *Primogonyl*<sup>R</sup>, *Gonabion*<sup>R</sup>, *Predalon*<sup>R</sup>. Nemrég előállították az LH-t recombináns géntechnológiával (*rhLH*) is.

A *gonadotropin-készítményeket* legtöbbször *ovulatio-indukcióra*, *asszisztált reproductiv technikák* (in vitro fertilisatio – IVF, gamete intrafallopian transfer – GIFT) megvalósítására, ill. férfiaknál a *spermatogenesis indukálására*, vagyis mindkét nemnél a meddőség kezelésére alkalmazzák. Használhatók *hypogonadotrop hypogonadismusokban* (mindkét nemnél), ill. *cryptorchismus* kezelésére is (l. ott).

### A gonadotrop hormonok secretiójának szabályozása

A hypothalamus *LHRH*-ja ellenőrzi. Férfiaknál ez állandó, nőknél ciklikus, ez biztosítja a menstruációs ciklust. A gonadotropinok szabályozása rendkívül komplex: elkülöníthető egy hypothalamicus, egy hypophysealis, s egy ovarialis szint.

A hypothalamus szintjén az *LHRH*-t secretáló parvocellularis neuronokhoz a release-regulating rendszerből noradrenerg, dopaminerg, serotoninerg, peptiderg végződések érkezik (l. részletesebben a hypothalamo-adenohypophysealis rendszer fejezetében, 13.ábra). A noradrenalinnek serkentő, a dopaminnek gátló hatása van – amint ezt mi is kimutattuk a gyógyszeres katedrán végzett állatkísérleteink során az 1970-es években, olyan időszakban, amikor ez a probléma még nagyon vitatott volt. (Eredményeinket a '80-as években RIA-val konfirmáltuk.) Az 5-HT szerepe nem teljesen tisztázott, többnyire gátló hatást tulajdonítanak neki.

Számos kutatási eredmény (l. *Kalra*, 1993) arra enged következtetni, hogy – legalábbis állatkísérletekben – az ovarialis steroidok (így az *oestrogének*) feedbackje nem az *LHRH*-neuronok közvetlen befolyásolása útján jön létre, hanem interneuronok közvetítésével (így peptiderg neuron-rendszereken, pl. endogen *opioid peptidek*  $\mu$ -receptorain át, *Martini*, 1996). Más vegyületekről kimutatták, hogy képesek serkenteni az *LHRH*-secretiót. Ilyen a TGF- $\beta$ 1, több gliasejtől felszabaduló hatóanyag, valamint a NO. Az oxytocin pedig képes serkenteni

az FSH-t, az LH-tól függetlenül (van aki ma is két külön RF-t tételez fel a két gonadotropin secretiójában).

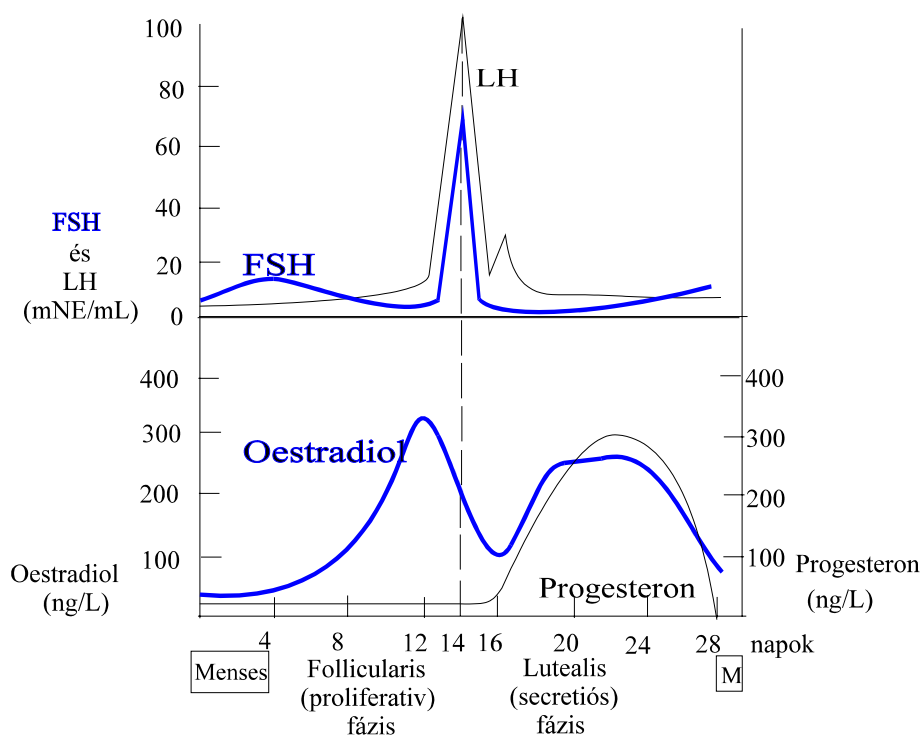
Az opioidok presynapticus hatás útján gátolják az LHRH felszabadulását. A többi peptid serkentő (pl. NPY, galanin, neurotensin, angiotensin II) vagy gátló (a P-anyag és a tachykini-nek, natriureticus peptidek, endothelinek) hatású lehet. Mai ismereteink szerint egyetlen közös LHRH létezik, amely mind az FSH-t, mind az LH-t stimulálja, s a pulsilitás frekvenciája dönti el, hogy melyik hatása kerül előtérbe. Más, régebbi vélemények szerint két külön gonadoliberin létezne.

A **hypophysis** gonadotrop sejtjei termelik az FSH-t és LH-t, melyeknek secretióját a hypothalamuson kívül a peripheriás hormonok is befolyásolják. Így az FSH hatására növekedő oestrogen-szint adott időben – ciklusközép körül – olyan értéket ér el, mely az FSH-ra gátló hatást fejt ki, s az LH-ra pedig pozitív feedback hatást. A progesteron, tartósan adva, gátolja az LH-secretiót (l. egyes anticonciptensek hatását).

A *testosteron*, a *glucocorticoidok* s a *PRL* gátolják a gonadotropin-secretiót, feltehetőleg a hypothalamus szintjén.

Az **ovariumban**, s a **here** Sertoli-sejtjeiben termelődik az *inhibin*, amely gátolja a gonadotropin-secretiót a hypophysisben (főleg az FSH-ét, de nagyobb adagban az LH-ét is). Léteznek gonád-eredetű *activinek* is, melyek fokozzák a gonadotropin-elválasztást.

A szabályozás további részleteit l. a gonádok fejezetében.



20. ábra. A gonadotropin- és a sexualhormon-secretio a menstruációs ciklus folyamán

### Az adenohypophysis patológiája

Előbb a hypophysis daganatok, s a velük kapcsolatos hyper- és hypofunkciós kórképek, majd a hypophysis-elégtelenség különböző megnyilvánulási formái kerülnek tárgyalásra.

### 2.1.2.2. A hypophysis daganat syndroma

A hypophysis daganatok az esetek elsőprő többségében jóindulatú adenomák, nagyon ritkán invazív adenomák, carcinomák, sarcomák vagy metastasisok.

**Etiopathogenesis.** Nem tisztázott, *etiológiájukat* három felfogás próbálja magyarázni:

1. Egyesek szerint a *hypophysis* primaer folyamata, hypophysealis sejtekből de novo alakulnának ki a daganatok,
2. Mások szerint hypothalamicus, vagyis *suprahypophysealis* tényezők okozzák, s reaktív módon jönnek létre,
3. A *vegyes* eredet mellett érvelők mindkét tényezőcsoportot elfogadják, és hangsúlyozzák a persistáló embrionális maradványok szerepét is a tumorigenesisben (pl. a craniopharyngeoma a Rathke-tasak embrionális maradványaiból keletkezik).

*Pathogenesisükben* 3 fontos tényezőt emelhetünk ki:

#### 1. A negatív feedback hiánya:

- a leggyakoribbak a PRL- és GH-termelő daganatok, amelyeknek nincsen specifikus peripheriás negatív feedback mechanizmusuk, secretiójukat csak a hypothalamicus IH-k gátolják (a PIF, illetve a somatostatin);
- thyreoidectomia, illetve congenitalis, vagy tartósan fennálló, nem kezelt myxoedema esetén a TSH-sejtek hyperplasiája következik be;
- castratio után a hypophysisben felszaporodnak a gonadotropin-termelő sejtek, ún. „castratiós sejtek” jönnek létre;
- mellékvesekéreg-irtás után kialakuló *Nelson-syndroma*; ACTH-, MSH-sejtek hyperplasiája, hypersecretiója jellemzi (hyperpigmentációhoz vezet, főleg a hegszövetek szintjén).

2. A pozitív feedback fokozódása. Az oestrogenek serkentik a PRL-secretiót direkt hypophysealis szinten is, és fokozzák a PRL-termelő sejtek szaporodását – ez is hozzájárulhat a gyakori prolactinomákhoz. Hasonlóképpen, a cortisol részben a GH-secretiót is serkenti.

#### 3. Belső, intrinsec tényezők. Ezek jelentőségére utal, hogy:

- megváltozik a sejtstruktúra, a receptorérzékenység (pl.: a DA a normális GH-secretiót nem gátolja, de acromegáliában csökkenti);
- egyes prolactinomák DA-erg receptorainak száma csökken a normális PRL-sejtekéihez képest;
- a TRH-, LHRH-receptorok érzékenysége növekedhet; pl. normális TRH-mennyiségre fokozott a TSH-secretio; megváltozhat a gonadotropin-, az ACTH-, s a PRL-receptorok érzékenysége is TRH iránt.

A hypophysis belső, intrinsec tényezőinek jelentőségét hangsúlyozzák az újabb kutatások: a *monoclonalis* eredetet (a daganatok egyetlen sejt mutációjából indulnak ki). *Polyclonalis* eredetet a többféle hormont termelő, vegyes adenomáknál és a hyperplasiáknál észleltek. A hypophysis daganatok kialakulásában fontosnak tartják a tumor *suppressor-genek inaktíválódását* (pl. a MEN-I-, a retinoblastoma s a p53 tumor suppressor-génekét), egyes *oncogenek* szerepét (pl. a gsp oncogénét a GH-termelő adenomák létrejöttében), valamint a növekedési factorok fokozott aktivitását.

**Gyakoriság:** 2-7 hypophysis adenoma 100.000 lakosra (átlagpopulációra vonatkoztatva). A kórházi elhalálozottak közül már 9,1%-ban fordul elő. Az agydaganatok 8-10%-át képezi. A

„néma” microadenomákat is figyelembe véve, egyes statisztikák szerint, gyakoriságuk 20-27%. A 3-6. évtizedben halmozódik, nőknél főleg a procreatio periódusban sokkal gyakrabban diagnosztizálják, mint férfiaknál. A gyermekeknél igen ritka a klinikailag megnyilvánuló hypophysis adenoma (az agydaganatok 1%-a).

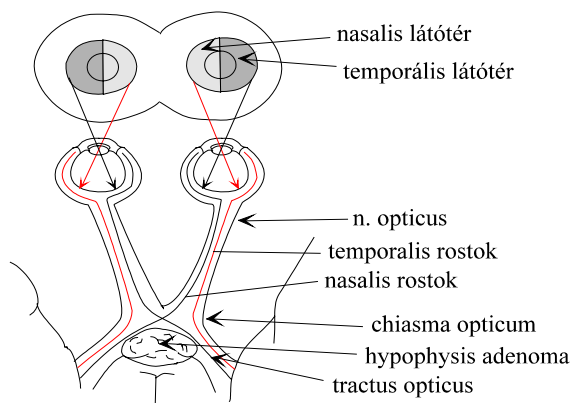
**Tünettan.** A hypophysis daganat-syndromát *négy tünetcsoport* jellemzi: idegrendszeri tünetek, szemtünetek, képalkotó vizsgálatokkal kimutatható tünetek, endocrin tünetek.

**1. Idegrendszeri tünetek:** A fejfájás korán jelentkezik, a dura mater feszülése, a diaphragma sellae compressiója hozza létre. Gyakran retroorbitális, temporális, occipitális localisatiójú. Fokozatosan progrediál: kezdetben rövid időtartamú, szokványos fájdalomcsillapítókra reagál, majd egyre kízóbb, tartósabb lesz, és már nem reagál az említett fájdalomcsillapítókra. Ha a daganat áttöri a diaphragmát, a fejfájás megszűnik, majd újból előáll, ha a koponyaűri nyomás fokozódik (ilyenkor a kízó fejfájás mellett hányás, bradycardia, vérnyomáscsökkenés, papilla-oedema jelentkezik). Más idegrendszeri tünetek: ingerlékenység, aluszékonyság, stupor.

Előrehaladott fázisban compressiós tünetek alakulnak ki a sella két oldalán található sinus cavernosus-képletek szintjén: sérülnek a III., IV., VI., V/1 agyidegek. Néha sérülhet az I. agyidegpár is, anosmiát eredményezve. Tudatzavarok szintén jelentkezhetnek.

**2. Szemtünetek.** Az esetek kb. 40%-ában jelentkeznek: szemfenék, látótér, látásélesség vizsgálható. Kezdetben scotomák, később diplopia, majd vakság is felléphet. A látótér beszűkül, vagy látótér-kiesések következnek be – ezek előbb vörös fényre jelentkeznek (dyschromatopsia). Jellemző a bitemporális hemianopsia, ami a chiasma opticum compressiója miatt jön létre.

Létrejötté annak tulajdonítható, hogy csak a nasalis rostok (amelyek a retina temporalis mezejéről hozzák a látás-impulzusokat) kereszteződnek, s a felfele növvő hypophysis daganat rendszerint először ezt, a középső részt komprimálja. Kialakulhat azonban homonym hemianopsia is, vagy más típusú látótér-kiesés, a daganat localisatiójától függően.



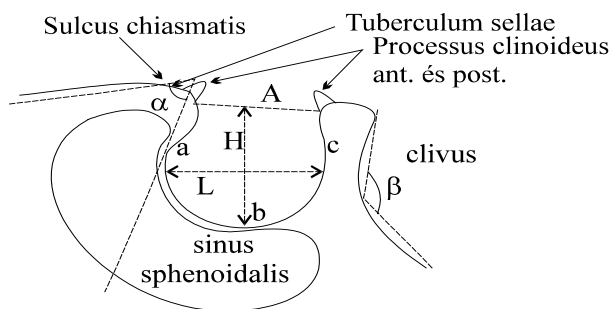
**21. ábra. A bitemporális hemianopsia magyarázata**

Később a koponyaűri nyomásfokozódás szemtünetei is jelentkezhetnek: papilla-pangás, -oedema, -bevérzések. A szemmozgató idegek compressiójából eredő zavarokat l. az idegrendszeri syndrománál.

### 3. Képalkotó vizsgálatokkal kimutatható tünetek.

- *Radiológiai tünetek:* A sella turcicára centrált LL-koponyaafelvétel, ritkán PA-felvétel (frontális síkban) is szükséges. Olykor rétegfelvételeket (tomographiát) kell végeztetnünk.

A normális sella (lásd az ábrát) három csontos és három hártyás (membranosus) fallal rendelkezik. A csontos falak a következők: elülső fal, alapi (basalis) rész – ez a sinus sphenoidalis-szal van szoros kapcsolatban, hátsó fal (dorsum sellae). A hártyás falak: a töröknyereg tetején, vagyis az additus szintjén található a dura materből származó diaphragma sellae – ezen hatol át a hypophysis-nyél; két hártyás fal található még a sella két oldalán, melyek a sinus cavernosusok felé képeznek válaszfalat. A sella elülső és hátulsó csontos falának tetején helyezkednek el az elülső és hátulsó processus clinoideusok. Az elülső processus clinoideusok előtt helyezkedik el a tuberculum sellae, s itt találhatók a látóidegek elhelyezkedésére szolgáló sulcus tubercularisok.



**22. ábra. A sella turcica vázlatos rajza (sagittális síkban)**

A – additus (bemenet); H – függőleges átmérő (magasság vagy mélység); L – hosszanti átmérő (PA); a – sella elülső fala; b – alapja; c – dorsum sellae;  $\alpha$  – jugum/elülső fal szöge;  $\beta$  – dorsum/clivus szöge

A LL koponya-felvételen meghatározhatók a töröknyereg méretei: a *hosszanti* vagy longitudinalis átmérő, amely az elülső és hátulsó fal legtávolabbi pontjait összekötő egyenes (normális átlag: 13,5 mm férfinél, 13,3 mm nőnél, mások szerint 15 mm); a *függőleges* átmérő, amelyet még a töröknyereg mélységének vagy magasságának is neveznek (7,2, illetve 7,1 mm, más adat szerint 12 mm). A *szélessége* csak frontális rtg.felvételen ítéltető meg, átlagmérete kb. 23,5 (19) mm. Ezek a méretek természetesen átlagértékeként is igen relatívak, hiszen nagymértékben függenek a koponya méretétől, az életkortól, a nemtől, sőt a vizsgált populáció egyéb antropológiai jellegzetességeitől is. Az említett tényezők befolyását próbálják figyelembe venni és az értékelést zavaró voltukat csökkenteni a sella *térfogatának* megállapításával. Erre a következő képlet alkalmazható:

$$\frac{\text{hosszanti átmérő} \times \text{függőleges átmérő} \times \text{szélesség}}{2}$$

Az így számított térfogat kb. 1450-1600 mm<sup>3</sup> között található normális körülmények között; az ezt meghaladó érték hypophysis adenomára utalhat.

Radiológiai szempontból 3 variáns különíthető el:

- nyilvánvaló tumor syndroma*, amikor az adenoma eléri vagy meghaladja a 10 mm-t – ezt nagy vagy giganticus adenomák okozzák. Látható a falak eróziója, destructiója, törése, intra- vagy suprasellaris calcificatiók (pl. craniopharyngeoma, ritkán chromophob adenoma esetében).
- discret daganat syndroma*: az adenoma mérete 5-10 mm-es, relatíve kicsi; eróziók jelentkezhettek, a sella-alap kettős kontúrú lehet.
- nincsen radiológiai elváltozás*: amikor az adenoma kisebb, mint 5 mm.

A megnagyobbodott sella-képet *el kell különíteni* 3 nem-daganatos elváltozástól: – intracranialis nyomásfokozódástól (főleg gyermeknél), – üres sellától, („empty sella syndrome”, amit pl. arachnoidochele okoz), – a. carotis interna aneurysmájától, valamint egyéb daganatoktól, mint pl.: meningeoma, glioma, craniopharyngeoma, hypothalamicus daganatok, metastasisok, fül-orr-gégészeti daganatok (pl. a sinus sphenoidalisból kiinduló tumorok).

*Hardy* más radiológiai osztályozást vezetett be:

I. stádium: *microadenoma* (10 mm-nél kisebb);

II. stádium: *macroadenoma* – intrasellaris, de lehet suprasellaris expansiója is. A sella symmetricusan vagy asymmetricusan megnagyobbodott, a lamina quadrilatera elvékonyodott;

III. stádium: *localis invasio* (a csont infiltrálása);

IV. stádium: *diffus invasio* (intrasellaris vagy suprasellaris kiterjedéssel).

Más radiológiai vizsgálatok: ciszternográfia, ez a látópályákhoz való viszony tisztázására használatos, valamint arterio- és flebográfia (aneurysma, meningeoma esetén).

A vezérelt, frakcionált **pneumoencephalographia (PEG)** láthatóvá teszi azt a levegő-mennyiséget, mely a diaphragma sellae fölötti subarachnoidealis térben lévő liquort képes elmozdítani. Így lehetővé válik a hypophysis adenoma elkülönítése a sellába benyomuló arachnoidochelétől, azaz az *empty sella* szindrómától (l. később).

Ha a klasszikus radiológiai vizsgálatok elégtelenek, rendszerint **axialis computer tomographiát (CT)** végeztetünk, ami az esetek jelentős részében tisztázza a problémát. A kép tomodensitometriás alapon jön létre, a készülék 1,5-3 mm-es távolságokban axialis és coronalis síkokban metszetszférvételeket készít. Kontrasztanyaggal élesebb képet, jobb kiértékelést nyerünk.

A **mágneses magrezonancia (MRI)** még pontosabb adatokat ad (feloldóképessége az előzőénél nagyobb); a képalkotáshoz mágneses mezőben gerjesztett H-atomokat használ fel. Csak a vízben gazdag lágyrészek fognak jól látszani, míg a vízben szegény csontszerkezetek elmosódtak. Előnye az is, hogy nem okoz sugárterhelést, s így terheseknél is elvégezhető.

Főleg kutatási célra **pozitron emissziós tomographia (PET)** is végezhető, pl. radioactiv methioninnal, mellyel kimutathatók a fokozott anyagcseréjű szövetek (s így a *daganatok* kezdeti fázisban). Kifejlesztettek speciális eljárásokat is – pl. SMS-receptor-tartalmú daganatok felismerésére radioactiv octreotiddel végzett *scintigráfiát (octreoscan)*, ill. PET-et, valamint SPECT-et (single photon-emission computed tomography).

**4. Endocrin tünetek:** A daganat jellegétől függnek. Így a hormontermelő daganatok a termelt hormon hypersecretiójára jellemző tüneteket hozták létre, míg a destruáló daganatok (pl. chromophob adenomák) hiánytüneteket okoznak. Fellelhetők az endocrin zavarok okozta anyagcsereváltozások, laboratóriumi tüneteikkel.

#### **Adenohypophysealis daganatok osztályozása.**

Több szempontból történhet, pl. méret, szövettani szerkezet, functio, radiológiai és más képalkotó-eljárások, therapiás-sebészeti vonatkozások vagy egyéb megfontolások alapján. *Kovács K.* és *mtsai* (1996) egy ötlépcsős osztályozást javasolnak, mely komplex módon magában foglalja a daganatok functionális, képi/sebészeti, szövettani, immunhisztokémiai és ultrastructuralis sajátosságait. A továbbiakban főleg ezekre az ajánlásokra alapozunk.

**1) Szövettani szerkezetük** szerint több osztályozási lehetőség ismeretes.

**4. táblázat. Az adenohypophysis daganatainak szövettani osztályozása, fénymikroszkópos vizsgálat és klasszikus festődés alapján\***

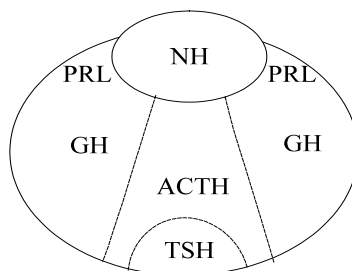
Szövettani típus	Altípusok	Jellemzők
A. Adenoma	1. Tipikus	
	2. Atipikus	pleiomorphismus, fokozott mitoticus aktivitás
Ha növekedése felmérhető		
	1. Expansiv	
	2. Invasiv	szövettani invazivitás: csont, ideg, ér stb.
B. Carcinoma		metastasis és/vagy agyi invasio áll fenn
C. Nem-adenoma	1. Primaer vagy secundaer nem-adenohypophysealis daganat	
	2. Adenomát utánzó hypophysis-hyperplasia	

\*: Kovács K. és m társainak a WHO számára készült javaslata (1996) alapján

Mivel a daganatok túlnyomó többsége szövettanilag adenoma, a továbbiakban ezekkel foglalkozunk. A következő csoportokba oszthatjuk őket:

- *chromophob* adenomák (70%) – ebből 40% PRL-termelő, és sok secretál FSH-t, vagy ennek alegységeit,
- *acidophil* adenomák (15%) – GH-t és/vagy PRL-t termelnek,
- *basophil* adenomák (15%) – általában ACTH-t, ritkán TSH-t termelnek.

Az említett adenomák *localisatiója* megfelel az egyes sejttípusok elhelyezkedésének, amit a 23. ábra szemléltet. Ez a topographiai elrendeződés meghatározza az említett sejtekből kiinduló daganatok localisatióját is.



**23. ábra. Az adenohypophysis sejttípusainak topographiai elrendeződése és viszonya a neurohypophysishez (NH).**

*GH-sejtek*: növekedési hormont termelő acidophil sejtek (a lateralis részekben); *PRL- (lactotrop-) sejtek*: acidophil vagy chromophob sejtek, az egész elülső hypophysisben, de elsősorban a posterolateralis zónákban; *ACTH-sejtek*: basophil sejtek, főleg a központi részben; *TSH-sejtek* a központi rész elülső felében találhatók; *a gonadotrop sejtek* basophil jellegűek, az egész adenohypophysisben előfordulnak (nagy részük bihormonalis sejt); *a nullsejtek* nem termelnek hormont, csak növekedési factorokat és cytokineket, s a hormontermelő sejtek között találhatók (embernél szerepük nem ismert). A felsorolt sejtek mindenikéből kiindulhat daganat.

Ezek alapján érthető **localisatiójuk**: a PRL-termelő daganatok leggyakrabban a hypophysis hátsó-oldalsó részén, a GH-termelők az oldalsó részen, az ACTH-termelők a központi zónában, míg a ritka, TSH-termelők elöl-középen helyezkednek el.

**b)** Legfontosabb (klinikai szempontból is) az **immuncitokémiai (immunhisztokémiai)** osztályozás, amit az 5. táblázat ismertet.

Az említettek mellett l. a hypophysis normális szövettanánál leírtakat is.

**c)** A daganatsejtek ultrastructuralis, azaz **electronmicroscopos szerkezete** szerinti osztályozás meghaladja kereteinket, noha a precíz diagnosishoz ez is szükséges.

**2) Hormontermelésük** alapján a hypophysis adenomákat 2 csoportra oszthatjuk: *hormontermelő* (90%) és hormon *nem-termelő* (10%) csoportra. Egy 362 operált esetet immunhisztokémiai festési eljárással feldolgozó tanulmányban leggyakrabban (43%-ban) egy hormont termelő adenomát találtak, s közöttük a PRL-termelő adenoma dominált. Az esetek 32%-ában két hormont, 2%-ban három hormont termelt a daganat, 23%-ban pedig nem volt hormontermelése.

**5. táblázat. A hypophysis daganatok immunhisztokémiai felosztása**

Fő immunreaktivitás	Társuló immunreaktivitás
A. GH	PRL, $\alpha$ -alegység, TSH, FSH, LH
B. PRL	$\alpha$ -alegység,
C. GH és PRL	$\alpha$ -alegység, TSH
D. ACTH	LH, $\alpha$ -alegység
E. FSH/LH/ $\alpha$ -alegység	PRL, GH, ACTH
F. TSH	$\alpha$ -alegység, GH, PRL
G. Ritka hormonkombinációk	
H. Immunnegatív esetek	

(Forrás: l. a 4. táblázatnál).

A *hormontermelők* közül a leggyakoribbak a prolactinomák (35%), s a somatotrop hormont termelő adenomák (20%), majd a vegyesek (PRL+GH, 7%) következnek; ritkábban fordulnak elő LH-, FSH-, MSH-, TSH- stb. termelő daganatok (összesen kb. 20%).

**6. táblázat. Az adenohypophysis daganatainak functionalis osztályozása.**

(Kovács K. és mtsai szerint, 1996)

Functio	Klinikai képet meghatározó hormonok
<b>A. Endocrin hyperfunctio</b>	
1. Acromegalia/Gigantismus	Emelkedett GH-szint
2. Hyperprolactinaemia és következményei*	Magas, ill. közepes PRL-szint
3. Cushing-kór	Magas ACTH- és cortisol-szint
4. Centralis hyperthyreosis	Emelkedett TSH-szint
5. Hypergonadotropismus	Magas FSH-, LH- és/vagy $\alpha$ -alegység-szint
6. Többszörös hormon-hypersecretio	Több hypophysealis hormon magas szintje



<b>B. Klinikailag néma, nem-hormon termelő</b>	
<b>C. Meghatározatlan</b>	
<b>D. Ectopiás eredetű endocrin hyperfunctio**</b>	1. Acromegalia, ectopiás GHRH-túlproductio
	2. Cushing-kór, ectopiás CRH-túlproductio

\* Az enyhén, vagy közepesen emelkedett PRL-szint nem specifikus prolactinomára, előidézhetsé más (daganatos vagy nem daganatos) sella-elváltozás, vagy egyéb ok is.

\*\* Lehet hyperplasia vagy adenoma

**3) Radiológiai osztályozások:** 1. előbb 2 osztályozási schemát is.

**Evolutiós stádiumuk** szerint is osztályozhatók a hypophysis daganatok Megtalálható:

I. *intracellularis* fázis, melyen belül elkülönítünk 2 alcsoportot:

a) intracellularis daganat;

b) intracellularis tumor a diaphragma sellae kiboltosulásával, amikor a daganat meghaladja az antrumot;

II. *stádium*, melyben az *extracellularis* rész *jelentős*, nagyobb lehet az intracellularisnál. A diaphragma sellae elvékonyodik, atrophizál, a daganat *compressió*s tüneteket gyakorol környezetére;

III. *stádium*, amikor a daganat *áttöri a diaphragmát, invadál*: csontot, ereket, idegeket, agyállományt, sinusokat, orrüregt. Ennek következtében felléphetnek agyiidegi bénulások (III., IV., VI., I., V./1 stb.), liquorcsurgás az orrból. Klinikailag úgy viselkedhet, mint egy II. stádiumban levő daganat; nem ad metastasist. Egyesek a III. stádiumot invazív vagy malignus adenomának, ill. hypophysis carcinomának tartják. Ennek feltétele: sejt-atypia kimutatása; áttétek jelenléte – rendkívül ritka. Gyors evolutio jellemzi, sokszor csak kórbonctani a diagnosis.

**4) Osztályozás egyéb képalkotó eljárások, ill. sebészeti szempontok alapján:** 1. 7. táblázat. Ez a felosztás figyelembe veszi a daganat localisatióját, nagyságát és növekedési tendenciáját is.

**7. táblázat. Az adenohypophysis daganatainak osztályozása egyéb képalkotó eljárások, ill. sebészeti szempontok alapján.**

<b>Osztályozási szempont</b>	<b>Formák</b>
A. Lokalizáció	1. Intracellularis (1. előbb)
	2. Extracellularis extensio (suprasellaris: SSE stb.)
	3. Ectopiás, ritka
B. Nagyság	1. Microadenoma ( $\leq 10$ mm)
	2. Macroadenoma ( $> 10$ mm)
C. Növekedési tendencia	1. Expansiv
	2. Kifejezetten invazív (dura, csont, ideg, agy)
	3. Metastasis (agy-gerincvelői vagy systemas)

Forrás – 1. előző táblázatnál.

SSE: suprasellar extension;

Az adenomák **megelőzése** érdekében gondolni kell lehetőségükre olyan körülmények között, amelyek hypophysis hyperplasiát idézhetnek elő (pl.: tartósan fennálló primaer hypothyreosis, castratio, mellékvesekéreg-irtás utáni állapot, tartós oestrogen-kezelések stb.). A hyperplasiák vagy a kialakult microadenomák diagnosztizálása messzemenően jobb prognoszt jelent, mint a folyamat késői felismerése.

#### 2.1.2.2.1. Somatotrop hormont termelő adenomák

A növekedés befejezése előtt gigantismushoz, azután acromegaliához vezetnek. Léteznek vegyes, giganto-acromegaliák is.

#### A. Acromegalia

Az acromegalia *systemás* megbetegedés, amelyben az acralis részek (végtagok: arc, végtagok stb.) megnagyobbodása mellett más *somaticus és zsigeri* elváltozások, valamint *endocrino-metabolicus* zavarok is fennállnak. Gyakorisága 36-90/1 millió lakos, éves incidencia: 3/1 millió. 14-17%-os előfordulási arányukkal a hypophysis hormontermelő adenomái között a második helyen állnak, a prolactinomák után. Férfiaknál és nőknél egyformán gyakori, egyesek szerint nőknél gyakoribb, s főleg 30 éves kor után jelentkezik (30-50 év közt).

#### Etiopathogenesis:

Leggyakrabban (95%) a *hypophysis adenomája* (főleg *acidophil*, ritkán vegyes) hozza létre (40%-ban mutattak ki *gsp oncogent*). A felfedezés időpontjában 75%-uk macroadenoma. Sokkal ritkábban ectopiás hypophysaer (1%), vagy extrahypophysaer GH-termelő daganat (tüdő-, emlő-, ovarium-, pancreas-tumor), s ugyancsak ritkán (3%) fokozott GHRH-termelés (hypothalamicus hamartoma, pancreas-daganatok, bronchus- vagy bél-carcinoidok) okozzák. GH-termelő carcinoma rendkívül ritka. Lehet családi jellegű is, a MEN-I részét képezve.

GH-túlprodukción eredményezhet a hypothalamicus neurosecretumok (somatoliberin és somatostatin) egyensúlyzavara, a GHRH javára (ennek fokozott termelése vagy a somatostatin csökkenése miatt).

A GH-hypersecretio az IGF-I-en keresztül serkenti a csonthártya tevékenységét – hártírányú (periostealis) megvastagodást okozva. Az enchondrális csontosodást felélesztve, a végtagok megnövekedéséhez vezet. Fehérjeanabolizáló, sejtszaporodást elősegítő hatásai nemcsak a porcon és a csontokon nyilvánulnak meg, hanem pl. a bőrön is (hyperplasia, hypertrophia), illetve a lágyrészek megnagyobbodásában (visceromegalia). Szénhidrát-anyagcserét befolyásoló hatása (a glyconeogenesis fokozása és az antiinsulin hatás) hyperglycaemiához, 10-15%-ban pedig manifest diabetes megjelenéséhez vezethet.

**Anamnesis. Tünettan.** A kezdet alattomos, nem jellegzetes: a beteget fejfájás, fáradékonyság, fülzúgás, látászavarok, idült ízületi és izomfájdalmak késztetik orvoshoz az esetek 2/3-ában. A beteg egyre nagyobb méretű kesztyűt, kalapot, inget, cipőt, gyűrűt kénytelen viselni, arcvonásai eldurvulnak, végtagjai megnagyobbodnak, orralapja kiszélesedik. Nemi működési zavarok: impotencia, ill. amenorrhoea, valamint galactorrhoea ill. gynaecomastia léphet fel. Csökken az izomerő, csontfájdalmak, ingerlékenység, depresszió következik be. Hyperglycaemia, s más anyagcserezavarok is jelentkezhetnek.

**Fizikális vizsgálat** – rendszerint rátekintésre felismerhető a **dysmorphicus tünetcsoport** (régii fényképek is segíthetnek). A **fejen** és az **arcon** a következő elváltozások figyelhetők meg: a homlok alacsony és széles, a szemöldök előreugró, megnő a fej körfogata, s rajta exostosisok jelentkezhetnek. A járomcsontok eltávolodása kiszélesíti az arcot, megnő az orr, s az orralap, a mandibula felhágó szára hypertrophizál, prognathismus lép fel (az áll előreugrik a homlok

szintje elé). Az állcsontok hypertrophiája miatt a fogak egymástól eltávolodnak (diasthemák keletkeznek), az alveolusok kitágulnak, s a fogak kihullhatnak (mert tartókészülékük meglazul), anélkül, hogy épségük vagy méretük változást szenvedne. Fordított occlusio, rágási nehézségek lépnek fel, a nyelv is megnagyobbodik (macroglossia) és barázdált lesz („térképnyelv”, lingua geographica vagy scrotalis), a nyelés megnehezül, az ajkak szintén megvastagodnak; a fülek mérete változik legkevésbé. Az arckifejezés szomorú, a hang mélyebbé válik, a gége s a hangszalagok hypertrophiája, s a rezonátor-üregek megnagyobbodása folytán. A bőr durva, vastag, ráncos lesz, matt vagy szürkés színű, a faggyú- és verejtékmirigyek működése kórosan fokozott (sajátos szagot árasztva), comedók jelentkeznek; fokozódik a szőrzetnövekedés, a nőknél hirsutismus léphet fel. A hypertrophiás bőrelváltozások megjelennek a fejtetőn is (cutis verticis gyrata). A nyak megvastagodott, rövidnek tűnik, a vállak közé süllyed.

A **végtagok** elváltozásai: nagy és széles, lapátszerű kezek és lábak, az ujjak megvastagodnak („dobverő ujjak”), nehezen mozgathatók; a körmök kicsik maradnak, de hypertrophiások és barázdáltak. Sokan jellemzőnek tartják a *sarokpárna* megvastagodását, amit rtg.felvételen követni lehet (ez a calcaneus alsó felszíne s a bőr külső határa közti távolság, normális mérete 22 mm alatt van). A csontok és az ízületek méretei szélességben és körfogatban megnövekednek. Az izomzat jól fejlettnak látszik, de az izomerő csökkent.

A **mellkas** széles, hordó alakú, dorsalis kyphosis, gibbus, lumbalis lordosis alakul ki. A kulcscsontok, a bordák, a csigolyák kiszélesednek és deformálódnak. A felső légutak obstrukciója miatt alváskor apnoe jelentkezhet („obstructive sleep apnoe”). Széles medence, elődomborodó **has** figyelhető meg (főleg a megadolichocolon miatt).

**Splanchno-(viscero)megaliák:** – cardio-, hepato-, spleno-, renomegaliák, gastromegalia, megadolichocolon, főleg elhanyagolt esetekben. A colonpolypok és a colorectalis carcinoma fokozott előfordulásáról a szövődményeknél lesz szó.

A **szív-ér rendszer** is érintett: az erek megvastagodnak, a szív hypertrophizál. A szív megnagyobbodása kifejezettebb, mint a többi szervé. Sajátos *acromegaliás cardiomyopathia* alakul ki, súlyossága nem a GH-szint, hanem a betegség időtartamának függvénye. Nem ritka a ritmuszavar és a szívelégtelenség. Gyakori a hypertensio, melyet a  $\text{Na}^+$ -retentio segít elő, s hozzájárul a szívdilatáció létrejöttéhez.

A **külső nemi szervek** hypertrofizáltak, de hypogonadismus áll fenn.

Az **idegek** segmentalis demyelinisatiót szenvednek, hypertrophizálnak, majd peripheriás neuropathia alakul ki; carpal-tunnel syndroma is felléphet.

### **Hypophysis daganat syndroma.**

1. **Idegrendszeri** tünetek. A fejfájás korán jelentkezik: bitemporális, retronasalis, retroorbitális localisatiójú; előbb enyhe, majd fokozott; intermittens, majd állandóvá válik, paroxysmusos epizódokkal (a fejfájás megszűnik a diaphragma sellae áttörésekor).

2. **Látási** zavarok: bitemporalis hemianopsia, vagy homonym hemianopsia, papilla-stasis (intracranialis nyomásfokozódáskor) – ez már előrehaladott fázisú, ritka szövődmény.

3. A **sella**-felvétel elváltozásai: ballonszerűen tágult sella, kiszélesedett additus (78-96%-ban), decalcificatio, hyperostosis, „*acromegaliás csőr*” jelenhet meg (a tuberculum sellae megnagyobbodik); a dorsum gyakran felritkul, függőleges lesz; az alap kettős kontúrú lehet; előrehaladott fázisban destructiók, frakturák láthatók. Tágult paranasalis sinusok észlelhetők (főleg a homloküreg tágulata), a koponyacsontok vastagok, egyenetlenek, exostosisok lehetnek rajtuk.

4. **Endocrin** tünetek. Leggyakrabban *hypogonadismus* társul hozzá. Felléphet pajzsmirigy-elégtelenség is, melynek komplex mechanizmusa van. Egyrészt a növekvő daganat elpusztíthatja a TSH-termelő sejteket, másrészt a magas GH-szint direkt és indirekt (az IGF-I fokozott májbeli termelődése útján) serkenti a somatostatin-elválasztást a hypothalamusban, ez utóbbi pedig gátolja a TSH-secretiót. A hypothyreosis kialakulásához hozzájárulhatnak a GH-t csökkentő kezelések is (műtét, besugárzás). Golyva ugyancsak gyakrabban alakul ki, feltehetően a fokozott IGF-I-termelődés eredményeként. Előfordulhat galactorrhoea (vegyes adenomákban, vagy ha a PIF lejutása a hypophysisbe zavart), hypophysis-elégtelenség (l. hypogonadismus és/vagy hypothyreosis). A mellékvesekéreg-elégtelenség ritka, inkább hyperplasia lehet.

**Laboratóriumi eredmények:** – Magas a serum **GH-szintje** (a normális értékeket l. a GH ismertetésénél); a GH alapszintje csak igen magas (40 ng/mL feletti) értéknél jelent biztos diagnoszt, míg az igen alacsony (1 ng/mL alatti) érték kizárja az acromegáliát. A két érték közötti eredmény esetén suppressió próbát kell végezni.

– a 75 g glucose per os adásával elvégzett **OGTT** (oral glucose-tolerance test) *nem csökkenti a GH-t 1 ng/mL alá* (mint normálisan), sőt olykor paradox válasz észlelhető; ugyanakkor kimutatható csökkent glucose tolerancia (a betegek 20-40%-ban), vagy éppen manifeszt cukorbetegség (15-20%-ban). **A nem-supprimálható GH és magas insulinaemia** (gyakran 100  $\mu$ NE/mL felett) mindig **acromegáliát** jelent. Hasonlóképpen, *TRH-próbára* – aktivitási periódusban – a GH paradox módon emelkedik. *Bromocriptin-tesztre* (0,5-5 mg po.) normális körülmények közt a GH-szint emelkedik, hypersecretio esetén (acromegáliában) csökken. Javasolják tesztként a GnRH, l-dopa, propranolol, glucagon alkalmazását is.

– a plasma **IGF-I** (somatomedin-C) szintje – a GH függvényében – szintén emelkedett lehet (normális érték 1,4 E/mL alatt); használható cukorbetegségeknél, akiknél nem végezhető el az OGTT;

– gyanú esetén a trophormonok secretióját vizsgáló próbákat, ill. PRL-szint meghatározást is kell végezni;

– a Ca- és P-szint, valamint az alkalikus foszfatáz aktivitása emelkedett;

– a hydroxyprolinaemia és hydroxyprolinuria ugyancsak magas;

– enyhe anaemia és hypervolaemia lehet ( $\text{Na}^+$ -retentio miatt).

A **képalkotó vizsgálatok** – mint minden hypophysis daganatnál – itt is fontosak (sella-felvétel, CT, MRI). Újabban végeznek scintigraphiát radioactiv octreotiddel (*octreoscan-scintigraphia*) is, ami az SMS-receptorok kimutatásán alapszik. Sajnos, hypophysis daganatok kimutatásában a módszer érzékenysége csupán 50%. Az sem jósolható meg az eredmény alapján, hogy várható-e a daganat megkisebbedése SMS-therapiától.

**Kórisme.** Kezdeti fázisban nehéz, később a dysmorphycus elváltozások, a hypophysis-daganat syndroma és a laboratórium segítenek.

**Elkülönítő kórisme:**

– *leontiasis*: csak az arcot érinti, a végtagokat nem, a GH-szint normális;

– *osteochondroplasia hypertrophicans pneumica* (Bamberger–Pierre–Marie-féle betegség, egyszerűbben: dobverőujj-, óraüvegköröm-betegség). Rendszerint bronchiectasia, tüdő- és pleuradaganat, mediastinalis tumor, subacut bacterialis endocarditis, veleszületett szív- és érrendellenességek (pl. cyanosissal járó szívbetegségek), májcirrhosis, colitis ulcerosa következménye.

– *pachydermoperiostosis (Touraine–Solente–Golé-syndroma)*: az előző familiáris idiopathiás formája. Itt a bőrmegvastagodás (cutis gyrata), dobverő ujjak, magasnövés alakul ki; a folyamat az arcot szabadon hagyja, a GH-szint normálértékű.

– acromegaloid vonások, vagy kimondott acromegalia jelentkezhethet a *polyostoticus fibrosus dysplasia (McCune–Albright-syndroma)* keretében. Pubertas praecox, barna foltos pigmentációk, csontcysták és deformitások jellemzik; a csontképző mesenchyma fibrosus laesiója. Nőknél gyakoribb, 5-15 éves korban kezdődik. A G-protein  $G_{s\alpha}$ -alegységének mutációi idézik elő (II messenger az adenylat-cyclase), melyek *gsp* oncogen hatására jönnek létre. Így érthető, hogy számos más endocrinopathia is társulhat hozzá, a jól ismert pubertas praecoxon, az acromegalián s a csontdeformitásokon kívül, pl. hyperthyreosis, hyperparathyreoidismus, hypercorticismus, hyperprolactinaemia. Hypophysis adenoma is előfordul, csontsarcomák ugyancsak kialakulhatnak. Kezelési próbálkozások: calcitriol, anorganicus P, ígéretes az iv. pamidronát;

– *acromegaloid alkat*, pl. benignus familiaris prognathismus és phenytoin okozta arcmegevastagodás (utóbbi kevésbé okoz problémát);

– *nehéz fizikai munka*: a kezek, lábak hasonló elváltozásaira vezet;

– *myxoedema*: elkülöníthető, jellemző klinikai és laboratóriumi tünetei alapján;

– *acromegaliás epizódok*: pubertás, terhesség, klimax idején – az orr, az arc, a végtagok átmeneti hypertrophiája jelentkezhethet.

**Evolutio.** Vannak gyors lefolyású formák (3-5 év), közepes progressziójúak (10-15 év) és lassú (20-30 évet tartó) formák. Az evolutio során átmeneti stagnálások lehetnek.

**Szövődmények:** szív-ér rendszeri, ízületi, anyagcserezavarok, s a tumor expansiójának komplikációi. A *szív-ér rendszeri zavarok képezik a mortalitás fő okát*, ezért korai felismerésük és kezelésük lényeges.

Utóbbi időben észlelték, hogy az acromegalia nem ritkán *egyéb daganatokkal* is társulhat, melyek létrejöttében a GH-hypersecretiónak lenne szerepe. Ilyen vonatkozásban ki kell emelnünk a *colonpolypok* jelentőségét, melyek főleg fiatal korban jelentkeznek. Fokozott a tubulovillosus adenomák előfordulása, melyek körülbelül másfél évtized leforgása alatt elrákosodnak. Egy közlemény szerint az adenomák megközelítőleg egynegyede a colon ascendens, a transversum s a caecum területére lokalizálódik. A malignizációs hajlam fokozott az 1 cm-t meghaladó adenomák esetén, mérsékelt és súlyos sejtdysplasia fennállásakor. A *colorectalis carcinoma* fokozott kockázata miatt, 40 év feletti acromegáliásoknál *colonoscopiát* ajánlanak, amit 3 évente tanácsos ismételni (55 év feletti nem-acromegáliásoknál viszont ugyanazok a szerzők 5 évenkénti sigmoidoscopiát tartanak szükségesnek).

**Kezelés.** A gyors lefolyású formánál, ahol hamar alakulnak ki idegrendszeri és szemészeti elváltozások, feltétlenül **műtét** szükséges.

Tanácsos azonban más formáknál is – esetleg megfelelő gyógyszeres előkezelés után – minél előbb elvégeztetni a műtétet. A kisebb daganatokat ugyanis könnyebb műtétilag eltávolítani, s ugyanakkor megelőzhetjük a szervi károsodásokat. Acromegaliát okozó microadenomák esetén 70-80%-ban sikeres a műtét, körülírt macroadenomákban 65-70%-ban, míg invazív macroadenomák esetében csak kb. 30%-ban. Postoperatív felépéskor TSH-, gonadotropin-, ritkábban ACTH-hiány vagy átmeneti DI. Három hónap után ellenőrzés szükséges, s ha a GH magas, postoperatív radiotherapiát végzünk. Szükség esetén substitutiót is bevezetünk.

Az **irradiáció** csak évekkal (1/2-10 évvel később) ad eredményt, ezért önmagában ritkán alkalmazzák, de műtét után annál gyakrabban (kb. 2-3 hónap után). Lineáris gyorsító alkalmazásakor az irradiációnak – a hatás lassú kialakulása mellett – más hátrányai is lehetnek:

gyakran vezet hypophysis-elégtelenségre (10 év múlva az esetek több mint felében), károsíthatja a látóideget, és másodlagos agydaganatot idézhet elő.

A **gyógyszeres kezeléssel** műtét előtt a hormon-dysfunctiók rendezését és a daganat csökkentését próbáljuk elérni. Műtét után a daganat-residuum kezelése, illetve a hypophysis-hypofunctio rendezése a cél.

Ha a daganat vagy a recidíva inoperabilis, szintén gyógyszeres terápiát alkalmazunk.

A gyógyszerek közül a leghatásosabb az SMS-analóg **octreotid**, mely a somatostatinnál 50-szer erősebb. A normál és daganatsejteken egyaránt kimutatott ötféle receptor közül ez a somatotropinomákban leggyakrabban előforduló 2. és 5. receptorokon hat.

Az **SMS-analógok** olyankor **javalltak**, amikor a műtét és/vagy irradiáció ellenjavallt vagy eredménytelen, ill. alkalmazhatók műtéti előkészítésre. Használhatók a besugárzás hatásának érvényesüléséig is (1/2-1 évig).

Preoperatív, 3-6 hónapon át adagolva, kedvezően befolyásolják a műtét eredményességét. Ennek a hatásnak több komponense van: csökken a daganat nagysága, javul a szív-ér rendszer működése, s a szénhidrát-anyagcsere egyensúlya (ez kedvező az anaesthesia szempontjából). Műtét után gyakrabban normalizálódik a GH és az IGF-I szintje (pl. 12 nappal később 55%-nál, a nem-kezeltek 30%-ához képest), csökken a postoperatív kórházi kezelés időtartama (6 napra, 9-hez képest). Negatív hatást jelent viszont a sejt-atypia gyakoribbá válása (19-ről 32%-ra).

Az octreotid a betegek *80%-ában okoz klinikai és hormonális javulást*, 30%-ban csökkenti az adenomát (az ugyancsak alkalmazható dopamin-agonista bromocriptin pl. ritkán csökkenti a daganat méretét). Az octreotidot **Sandostatin<sup>R</sup>** néven naponta háromszor 100 µg-os adagban sc. alkalmazzuk. Fő hátránya az injekciós bevitel és a készítmény magas ára; az epehólyag motilitását csökkentve, elősegíti epekő képződését, s ezért étkezés után 2-3 órával adják. Sajnos, a betegek 20%-ánál hatástalan, feltehetően a receptor-altípusok különbözősége, vagy szabályozási folyamatainak megváltozása miatt. A kezelés abbahagyása rebound-hatást eredményez.

Tekintve a gyógyszer magas árát, jó lenne a nem-reagáló eseteket eleve kiszűrni. Ennek érdekében próbáltak prediktív-jellegű tesztek kidolgozni. Ilyen akut teszt a 100 µg octreotid sc. adását követő, 6-8 órán keresztül óránként végzett, GH-szint-meghatározás. Sajnos, e vizsgálat csak tájékoztató jellegű, ugyanis a nem-reagálók 20%-a tartós kezelésre válaszolni fog. Az SRS (somatostatin-receptor scintigraphy) sem ad megfelelő választ erre a kérdésre, ugyanis ez a scintigramm az acromegáliások csak 45%-ánál pozitív, s a negatív esetek 66%-a reagál tartós kezelésre. Vagyis a fenti próbák csak indikatív jellegűek, nincsen prediktív értékük, nem tudják kiszűrni az SMS-analóg iránt refrakter betegeket. A tapasztalat azt bizonyítja, hogy csupán az *1 hónapos próbakezelés* alapján lehet eldönteni a tartós válaszkapacitást.

Az utóbbi időben megjelentek a SMS **tartós hatású** készítményei is. Ilyen a **Somatuline<sup>R</sup>**, mely lanreotidot tartalmaz, és 20-30 mg-os adagban 10-14 naponta adjuk im. Még tartósabb hatású a **Sandostatin-LAR<sup>R</sup>**, mely lassan felszabaduló octreotidot tartalmaz, s melyből havonta 30 mg-ot alkalmazunk ugyancsak im. Friss irodalmi adatok alapján biztos, hatékony és jól tolerált készítménynek mutatkozik (Davis és mtsai, 1998).

A depot-készítmények előnyei, hogy hatékonyságuk, biztonságuk megfelel a sc. alkalmazott octreotidénak, s ugyanakkor jobb a beteg együttműködése (kevesebb az injekció). Csökkentik

az adenoma méretét, de ez a hatás nem a GH-csökkenéssel korrelál, hanem a daganat ereinek SMS-receptoraival.

Depot SMS-készítmények *első kezelést* jelenthetnek acromegáliában **időseknél** (akiknél a műtét veszélyes), a jó- és rosszindulatúság határán lévő **invasív** daganatoknál, fertilis korban lévőknél, különösen **fiatalkorúaknál**, ha a tumor nincs előrehaladott állapotban (a centralis hypogonadismus elkerülése érdekében), vagy azoknál, akik a **műtétet nem** vállalják.

Annak eldöntésére, hogy az acromegalia primaer kezelése műtét vagy depot SMS-készítmények adása legyen, a jövőben multicentrikus kontroll-vizsgálatokra, részletes prae- és postoperatív klinikai, biokémiai, radiológiai kiértékelésre van szükség.

Az acromegalia szövődményeinek, s az élettartam csökkenésének elkerülésére a GH-szintet  $2,5 \text{ ng/mL}$  alá kell csökkenteni (új GH-tesztekkel végzett, legalább 3, de ha lehet 8 basalis érték átlaga a mérvadó). Az említett érték felett (főleg  $5\text{-}10 \text{ ng/mL}$  közt) már evidensen nő a mortalitás. A *gyógyulás* kimondásához az OGTT-re adott *alacsony GH-válasz* (a normális  $1\text{-}2 \text{ ng/mL}$  alatti értékek) tűnik a legfontosabbnak. Ajánlott az IGF-I-szint követése is, amely azonban sokszor nem tér vissza a normálisra (pl. irradiáció után kb. 40%-ban magas marad, még általános hypophysis-elégtelenség fennállásakor is). Az is figyelemre méltó, hogy magas,  $50 \text{ ng/mL}$  feletti GH-értékek esetében nincsen korreláció az IGF-I-értékekkel.

A **dopamin-agonisták** kevésbé hatásosak, mint az octreotid-kezelés. Ezek közül több gyógyszer is alkalmaznak acromegáliában. A **bromocriptin** hatékonysága sokkal kisebb mint prolactinomában, és csak nagy adagban ( $10\text{-}30 \text{ mg/nap}$ ) hatásos. Az acromegáliások kb.  $10\text{-}40\%$ -ában csökkenti csak az emelkedett GH-szintet, s javítja a klinikai tüneteket. Adható retard, injektábilis formában is (*Bromocriptin LAR<sup>R</sup>*),  $100 \text{ mg}$  havonta egy alkalommal.

Újabb dopamin-agonista a **cabergolin** (*Dostinex<sup>R</sup>*), mely a  $D_2$ -receptorokat selective izgató syntheticus vegyület, heti  $1\text{-}2 \text{ mg-os}$  adagban alkalmazható.

A **quinagolid** (CV 205-502, Norprolac<sup>R</sup>) benzochinolin-szerkezetű dopamin-agonista (tehát nem ergot-alkaloida-származék); újabb vélemények szerint a dopaminerg vegyületek közül csupán a quinagolid terapiás hatása tartható kielégítőnek acromegáliában. Adagja napi  $0,3\text{-}0,6 \text{ mg}$ . Jó eredménnyel társítható octreotiddal.

A *magas vérnyomás* kezelésénél a volumencsökkentés fontos szempont, sómegszorítás és diureticumok alkalmazásával. Magas vérnyomással nem társuló, s a conventionalis kezelésre nem reagáló *szívelégtelenség* (acromegalias cardiomyopathia) esetén az alapbetegség kezelésére (a GH-szint tartós csökkentésére) kell a hangsúlyt fektetni.

A különböző trophormonok (pl. gonadotropinok, TSH) kiesése folytán fellépő mono- vagy polytop hypophysis elégtelenség esetén **substitútiós** kezelésekre is szükség lehet (az oestrogéneket kivéve, amelyek ellenjavalltak). Ez nemcsak a hormonpótlást szolgálja, hanem a feedback mechanizmusok helyreállításával, a hypothalamicus hyperaktivitás leállítását is.

**Acromegalia és terhesség.** Terhesség során a GH és IGF-I pasma-szintje, valamint az adenoma mérete nem változik lényegesen. Acromegáliások egészséges újszülötteket szülnek. Ha terhesség alatt octreotid-kezelést alkalmaztak, az nem befolyásolta sem a terhesség kimenetelét, sem a szoptatást. Jelenleg nem eldöntött, szükséges-e a kezelés terhesség alatt (elvileg a terhesség II. trimeszterétől SMS-analógokra lenne szükség).

**Prognosis.** Acromegáliában a mortalitás kétszeres (főleg a szív-ér rendszeri szövődmények miatt), a várható *élettartam jelentősen megrövidül*. Időben elvégzett műtét, besugárzással és gyógyszeres kezeléssel kiegészítve, megelőzheti a súlyos szövődményeket. Műtét után a beteget éveken keresztül megfigyelés alatt kell tartani.

## B. Gigantismus (Hypophysis-óriásnövés)

Ha a GH-túltermelés gyermekkorban, a *növekedési porcok elcsontosodása előtt* jelentkezik, gigantismust okoz. A növekedési periódus végén, a pubertásban kezdődő folyamat társulhat acromegáliával, ez a *giganto-acromegalia*. Férfiaknál feltehetően gyakoribb. Oka az esetek többségében *GH-termelő adenoma*, de előidézheti fokozott hypothalamicus vagy ectopiás (pl. pancreas szigetsejt-daganatból származó) GHRH-termelődés is. Társulhat prolactinomával vagy enyhe hyperprolactinaemiával. McCune–Albright-syndromában szintén előfordul. Kevés eset ismert a világirodalomban (pl. Alton óriás). A testmagasság *210 cm felett* van, míg *190-210 cm között gigantoid* típusról beszélünk. A gyermek általában normális testsúllyal és -hosszal születik, s rendszerint a pubertas kor körül (néha hamarabb) kezd hirtelen nőni, s *fejfájás, látászavarok* (pl. bitemporalis hemianopsia), *intracranialis nyomásfokozódás* tünetei, végtagfájdalmak lépnek fel.

### Tünettan:

- *óriás*, a hossznövekedés *20 %-kal* meghaladja a kornak és a nemnek megfelelő átlagot, végtagjai nagyok és hosszúak; az alsó méret, főleg az *alsó végtagok* nagyobbak mint a felső testméret (törzs + fej); a testsúly *arányos* a magassággal; a pubertás során acromegaliás vonásokkal keveredhet, felnőttkorban pedig az acromegalia teljes klinikai képével kombinálódhat;
- *visceromegalia* éppúgy fennáll, mint acromegáliában;
- jelen vannak a *hypophysis daganat syndroma* tünetei;
- a *pubertas* kezdetben normális, később azonban hypogonadotrop *hypogonadismus* léphet fel, a gonadotropin-termelő sejtek pusztulása miatt: ilyenkor *eunuchoidismussal* (syn. *nemi infantilismussal*) járó *gigantismus* áll fenn; férfínél a szőrzet gyér vagy hiányzik, a külső nemi szervek fejletlenek, a hang magas, gynaecomastia lehet; nőnél primaer amenorrhoea észlelhető, esetleg késői pubertás, szabálytalan ciklusokkal és hypomastia.

**Laboratóriumi eredmények:** mint acromegáliában ( *magas a GH-szint, s az OGTT-teszt alatt is magas marad, az IGF-I szintén emelkedett*).

**Paraclinikai vizsgálatok:** A rtg.vizsgálat rendszerint ballonszerűen tágult *sellat* mutat, a processus clinoideus anteriorok hypertrophiások, a koponya megvastagodott, exostosisokkal. A *CT*, s még inkább az *MRI* hasznos a daganat anatómiai határainak tisztázásában. Szemészeti elváltozások is fennállhatnak (pl. látótér-kiesés).

### Differentialdiagnosis:

- *constitutionalis óriásnövés: familiaris* jellegű, a gyermek nagy méretekkal születik, fejlődése, szellemi működései, laboratóriumi leletei normálisak; a családi jellegű *korai érés* szintén kizárandó;
- *újszülöttkorban* el kell különíteni *diabetesez anyák gyermekeitől, Sotos-syndromától* (cerebrális gigantismus, emelkedett IGF-I-szinttel), s egyéb ritka syndromáktól (pl. *Beckwith–Wiedemann-syndromától*: az óriásnövés mellett macroglossia, omphalokele, Langerhans-sziget hyperplasia újszülöttkori hyperinsulinismussal és hypoglykaemiával, valamint mellékvesekéreg-hyperplasia);
- *eunuchoidismus*: feltűnően nagy alsó testméret, hypogonadismus (impotencia, ill. amenorrhoea), a sella normális; pl. *Kallmann–de Morsier-syndroma, Klinefelter-syndroma*;
- *pubertas és pseudopubertas praecox*: csak a korai gyermekkorban nyilvánul meg, később – az epiphysis-fügák korai elcsontosodása miatt – alacsonynövés lesz;



– *hyperthyreosis*, tartósan kezeletlen állapotban fokozott növekedést okozhat, de ez nem túlzott mértékű;

– ritkább okok: *Marfan-syndroma*, *homocystinuria*, *lipodystrophia gigantis*.

**Kezelése:** lényegében megegyezik az acromegáliával, l. ott.

Előrehaladott, idegrendszeri zavarokat okozó, gigantikus macroadenomák esetén a daganat **sebészi** eltávolítása választandó (gyakran recidívál). A **sugárkezelés** (lehetőleg nagy feszültségű, kb. 6000 r összdosisal a hypophysis szintjén) intrahypophysaer microadenomák és intrasellaris macroadenomák esetén, ill. olyan gigantikus adenomákban ajánlott, amelyek még nem okoznak súlyos idegrendszeri zavarokat. Az **octreotid** szintén alkalmazható (önmagában, vagy kombináltan). Hypophysis elégtelenség fellépése esetén **substitutív** kezelésekre is szükség van.

### Az extrém végmagasság csökkentését célzó kezelési lehetőségek

Nem képezik részét a gigantismus kezelésének (hiszen ennél a fenti oki kezeléseket kell alkalmazni), hanem az egyéb okokból fellépő magasnövést igyekszünk e kezelésekkel gátolni.

A **túlzott növekedés leállítható**: nőknél *oestrogen*ekkel (ezek a növekedési porcokat elcsontosítják). Újabban az ethinyloestradiol tartós alkalmazását ajánlják, 0,1-0,3 mg/nap adagban (mintegy 8 cm-es csökkenést lehet elérni a menarche előtti periódusban a számított végmagassághoz képest). Fiúk ritkábban kerülnek endocrinologushoz a növekedés csökkentése érdekében. Ezt a célt nagy adag *testosteronnal* érhetjük el, leginkább 12-14 éves kor közt (akár 1000 mg havonta im., mintegy 5-6 cm csökkenést érve el a prognosztizált értékhez képest). Történtek még próbálkozások SMS-analóggal és bromocriptinnel, valamint ezek kombinációjával, de az elért eredmények még nem kellően értékelhetők.

#### 2.1.2.2.2. Prolactinomák és más hyperprolactinaemiás állapotok

**Előfordulás, gyakoriság.** A prolactinomák a leggyakoribb hypophysis adenomák (az összes adenomák kb. 40-50%-a), mindkét nemnél előfordulnak. Hyperprolactinaemiás állapotokat azonban nemcsak ezek, hanem számos más tényező is okozhat, melyeket majd az elkülönítő kórisme keretében tárgyalunk

Boncolási anyagban 23-27%-ban észleltek „néma” hypophysis microadenomát, s ezek 40%-a immuncytokémiailag PRL-pozitív volt. Intracranialis betegséggel társuló hyperprolactinaemiát az esetek 75%-ában hypophysis daganat okoz, de prolactin, vagy hozzá hasonló anyag keletkezhet ectopiás secretio révén is, pl. bronchopulmonáris daganatokban.

Az *életkort* illetően, egy statisztikai felmérés szerint, a hyperprolactinaemiás tünetek többnyire 23 éves kor körül jelentkeztek, s a kórismét átlag csak 35 éves kor körül állapították meg. Egy másik felmérés szerint a hyperprolactinaemiát nőknél 15-44 éves korban, férfiaknál később, 45-74 éves korban diagnosztizálják: ennek az a magyarázata, hogy a férfiak potenciazavaraik miatt nem fordulnak korábban orvoshoz.

**Etiopathogenesis és klinikai kép:** A prolactinoma a hypophysis prolactin-termelő sejteinek jóindulatú daganata. Az előidézett *hyperprolactinaemia* gátolja a *GnRH-secretiót*, a gonadotropin-eltávolítást (csökkentvén a gonadotrop-sejtek GnRH-reaktivitását is), és ugyanakkor csökkenti a gonádok érzékenységét gonadotropinok iránt. Nőknél *menstruációs zavarok*, így bradymenorrhoea, amenorrhoea, anovulatio, sterilitás következik be. A secundaer amenorrhoeás és infertilis nők 25%-a hyperprolactinaemiás. A hyperprolactinaemia okozta *infertilitással* összefüggésben érdemes megemlíteni *Ben-David* és *Shenker* adatait (1983, id. *Szabolcs*, 1998), akik szabályosan menstruáló infertilis nők 94%-ában *praeovulatoricus PRL*-

szint *emelkedést* (27-70 ng/mL) észleltek, az oestradiol-szint növekedésével párhuzamosan; az említett nők 40%-a bromocriptin-kezelés után terhes lett.

Az emlők szintjén a hyperprolactinaemia *galactorrhoeát* okoz. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a normális ciklus mellett fellépő galactorrhoeás állapotok csupán 20%-ában találunk emelkedett PRL-szinteket.

Ha a hyperprolactinaemia tartósan fennáll, fokozhatja a mellékvesekéreg androgén-termelését és egyes szerzők szerint elősegítheti *polycystás ovariumok* kialakulását. A PCOS-ás betegek kb. 30%-ánál észlelhető enyhe, 40 ng/mL alatti hyperprolactinaemia. Hyperprolactinaemiás nőknél libido-csökkenés, csökkent szexuális aktivitás, depresszió, anxietás is kialakul.

A hyperprolactinaemia előidézheti a *pubertás késését* is (primaer amenorrhoea áll fenn, galactorrhoea nélkül, ugyanis az emlők kifejlődéséhez oestrogének szükségesek, hyperprolactinaemiában pedig ezek secretiója csökkent).

*Férfiaknál* libido-csökkenést, potencia-zavarokat (91%), ritkábban galactorrhoeát (14-31%), gynaecomastiát okozhat. Az utóbbinak azonban nem képezi közvetlen okát, ezt ugyanis elsősorban az oestrogének hozzájárulása, az oestrogén/androgén arány növekedése révén. Infertilis férfiak 4%-a, impotensek 8%-a hyperprolactinaemiás.

Prolactinómban megtalálhatók – az előzőekben részletesen ismertetett – *hypophysis daganat syndroma* egyéb tünetei is: idegrendszeri tünetek, pl. intermittens, lüktető fejfájás, szemészeti tünetek, pl. látási zavarok, hemianopsia, látótér-beszűkülés stb. Társulhat hozzá egyéb endocrin zavar is, így secundaer pajzsmirigy- és mellékvesekéreg-elégtelenség, melyek a trophorion-termelő sejtek daganat okozta destructiójának következményei.

Nőknél főleg a microadenoma gyakori, férfiaknál inkább a macroadenoma. A prolactinoma okozta *amenorrhoea + galactorrhoea* a *Forbes–Albright-syndroma* keretében jelentkezik. A szülés után fellépő, functionalis dereglatio okozta hasonló tünetegyüttest *Chiari–Frommel-syndromának*, a terhességhez nem kapcsolódó és fokozott prolactin-érzékenységgel magyarázható kórképet *Del-Castillo-syndromának* nevezzük.

### Laboratóriumi eredmények:

Mint az előzőkből is kitűnik, a PRL normális plasma-szintje nőknél **20**, férfiaknál **15 ng/mL** alatt található.

– hyperprolactinaemia akkor áll fenn, ha tartósan e fölötti értékeket észlelünk, terhesség és szoptatás hiányában; **három** különböző napon meghatározott **reggeli** érték, vagy azonos nap reggelén, 30 percenként levett három vérmintából kell meghatározni a PRL-szintet (vérvétel kanüllel);

– a **20-40 ng/mL** közti értékek bizonytalanok: ezeket *stressz* vagy a *pulsatilis* secretio is magyarázhatja;

– a **40-100 ng/mL** közötti hyperprolactinaemiák rendszerint nem hypophysis-eredetűek, hanem craniopharyngeoma, meningeoma, ectopiás pinealoma, aneurysma, III. agykamrai tumor okozhatja;

– a **100 ng/mL**-t meghaladó PRL-szint hypophysis *microadenomára* utal, míg **200 ng/mL** feletti értékek következetesen és rendszerint *macroadenomára*;

– hypophysis daganat esetén megszűnik a prolactin-secretio napi ritmusa;

– csökken a *gonadotropin*-szint a vérben (mert csökken a GnRH secretio), s így a nemi hormonok szintje is; csökkenhet más trop-hormonok szintje is;

– alkalmazhatók *stimulációs* (TRH, insulin, chlorpromazin, metoclopramid), illetve *gátló* (l-dopa, bromocriptin) tesztek, de ezek elvégzése nem kötelező, mert nem specifikusak, s így nem alkalmasak a hypothalamicus illetve hypophysealis eredetű hyperprolactinaemiák elkülönítésére. Megjegyzendő azonban, hogy a *prolactinomák* 80%-a TRH-ra és antidopaminerg szerekre kevésbé, vagy egyáltalán *nem válaszol*, míg a functionális hyperprolactinaemiák reagálnak (stimulációra a PRL-szint duplájára emelkedik).

**Képalkotó vizsgálatok:** A **sella rtg.felvétel** mellett a **CT** és a **MRI** használatos, microadenoma kórismézésére utóbbi alkalmasabb (100%-ban kimutatja a sebészileg igazolt microprolactinomákat). A microadenoma a normális T<sub>1</sub> súlyozással kerek, hypodens, legjobban a coronalis metszetben látható (T<sub>2</sub> súlyozással erősebb képet ad). MRI-n láthatók a chiasma, a hypophysis-nyél és a sinus cavernosusok képletei is. A macrotumor isodens vagy cysticus degeneratio, vérzés is lehet benne. *Szemészeti* vizsgálat (szemfenék, látótér, visus) szintén szükséges.

**Kórisme.** Cikluszavarok, galactorrhoea esetén, illetve potenciazavarok, sterilitás, gynaecomastia kapcsán gondolni kell prolactinoma lehetőségére, főleg, hogyha ezek hypophysis daganat syndroma tüneteivel társulnak. A PRL-meghatározás és a képalkotó vizsgálatok döntőek.

**Elkülönítő kórisme:** cikluszavarok  $\pm$  galactorrhoea, ill. potenciazavarok más okaitól, elsősorban *egyéb hyperprolactinaemiás állapotoktól*, melyeket legtöbbször *gyógyszerek*, *hypothalamo-hypophysealis* zavarok, vagy *egyéb endocrin betegségek* idéznek elő:

– *Gyógyszerek:* – *Antidopaminerg szerek:* neurolepticumok (pl. fenotiazinok, butirofenonok, sulpirid stb.) és más dopaminreceptor-gátlók (metoclopramid, domperidon), antidepressív szerek;

– *Dopaminsynthesis-gátlók*, illetve dopamin-depletáló szerek (egyes vérnyomáscsökkentők pl.  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>-dopa, reserpin); MAO-gátlók, izoniazid, *TRH*;

– *Oestrogenek* és oestrogen-tartalmú szerek (pl. orális anticoncipiensek)

– *Histamin és antihistaminicumok:* H<sub>1</sub>-blokkolók (promethasin), H<sub>2</sub>-blokkolók (cimetidin, ranitidin, famotidin);

– *5-HT, opiátok*, (morphin és pótszerei, endorfinok, enkephalinok);

– Egyes diureticumok (pl. *spironolacton*);

– *Hypothalamicus és hypophysealis* folyamatok: – *hypothalamicus* daganatok, craniopharyngeomák, gliomák, meningeomák, infiltratív folyamatok, gyulladások, éreredetű laesiók, besugárzás, traumák; – a *hypophysis-nyél* sérülései (traumás, sebészi, vagy daganatos compressio gátolja a hypothalamicus PIF lejutását az adenohypophysisbe, s így izolált hypophysis-syndroma áll elő); – a *hypophysis* laesiói: daganatok, hyperplasia, empty sella syndroma;

– *Egyéb endocrin betegségek:* *primaer hypothyreosis* (a TRH-secretio emelkedése miatt következik be; T<sub>4</sub> kezelésre a PRL lassabban normalizálódik, mint a TSH, sok esetben még 4-6 hetes kezelés után sem), *hyperoestrogenismus*, *PCOS*, Addison-kór, hypoglykaemia, feminizáló mellékvesekéreg-carcinoma;

– *Ectopiás PRL-secretio:* bronchuscarcinoma, hypernephroma;

– *Metabolicus zavarok:* májcirrhosis, és -elégtelenség, idült veseelégtelenség;

– *Mellkasfalat érintő helyi irritációk:* gyulladások, traumák, zooster, neurogen laesiók;

– *Élettani körülmények*: stressz, alvás, fizikai munka, emlő-stimuláció stb. (l. a prolactin-secretio szabályozásánál);

– Előfordulhat *idiopathiás hyperprolactinaemia* is, ilyenkor a daganat kialakulásának esélye csak 3-30%, s a PRL-szint meghaladja a 60 ng/mL értéket, nem várható spontán csökkenése.

**Kezelés.** Ahol lehet, oki kezelést kell alkalmaznunk. A hyperprolactinaemiás állapotok, s köztük a prolactinomák jól válaszolnak **dopaminagonistákra**. Ez a megállapítás különösen microprolactinomákra érvényes, de a macroprolactinomákra is vonatkozik. A dopaminreceptor-izgatók terápiás szempontból legfontosabb képviselője a **bromocriptin**, egy *Secale cornutumból* (anyarozsból) származó (ergot-) alkaloida, az ergocriptin származéka, amelyet rendszerint napi  $1-3 \times 2,5$  mg adagban alkalmazunk több hónapon vagy éven keresztül. Bromocriptint tartalmazó készítmények: **Brocriptin<sup>R</sup>** 2,5 mg tb.(hazai), Parlodel<sup>R</sup>, Pravidel<sup>R</sup>, Umprell<sup>R</sup> – hatástartamuk 9-14 óra. Tartós hatású formája a **Parlodel<sup>R</sup>-LAR**, melyet főleg macroprolactinomában használunk, s melyből 100 mg-ot adunk im. 1-3 hónapos intervallumban; ez jobban tolerálható, mint az orális készítmények. A bromocriptin nemcsak a prolactin-secretiót csökkenti daganatos és nem-daganatos szövetben egyaránt, hanem a prolactinomák méreteit is. Nagyobb adagokban (30 mg/nap) cytonecroticus hatást fejt ki, és leírták apoptoticus hatását is.

A bromocriptin gyakran okoz mellékhatásokat, elsősorban nagyobb adagok használata esetén, így gyomor-bél traktusi tüneteket: gyomor-irritációt, hányingert, hányást, vérnyomáscsökkenést, fejfájást, szédülést, ritkábban izgalmi, akár psychoticus tüneteket is. Ezek sokkal ritkábban jelentkeznek, ha az orális készítményeket étkezés után, előbb csak este adjuk, és az adagot nagyon lassan, fokozatosan, több nap leforgása alatt emeljük. Intravaginalisan adva kevesebb a mellékhatása; alkohollal nem társítható. Tartós adagolása során, nagyobb adagok után előfordulnak perifériás érszűkültre utaló (Raynaud-szerű) tünetek, székrekedés, dyskinesia. Alkalmazása kezdetén – idős nőténypatkányokon, tartósan adagolva a bromocriptint – méhtestrák jelentkezését észlelték. Ezt a mellékhatást szerencsére emberen nem tapasztalták (Besser, 1978).

Hatékonysága nagyon jó: a PRL-szintet normalizálja, a galactorrhoeát megszünteti (mindkettőt 64-100%-ban), a menstruatio s az ovulatio visszatér (mindkettő 57-100%-ban), és 6 havi kezelés után több mint 80%-ban normalizálódik a ciklus. Macroadenomában is normalizálja a PRL-szinteket (67-79%), csökkenti a daganat méretét (76-100%), a látótérkiesést (90%), de a hatása lassabban jön létre (12-15 hónap). Macroadenoma követésére 3 havonta látóteret, 6-12 havonta MRI-t kell vizsgálni (id. Szabolcs, 1998).

Más DA-agonista a **pergolid** (*Parkotil<sup>R</sup>*), melyet 0,025-0,05 mg-os adagban, naponta egyszer alkalmazunk. Ez hosszabb hatású (24-36 óra) syntheticus ergolin, mely a D<sub>1</sub>- és D<sub>2</sub>-receptorokat egyaránt izgatja (a bromocriptin csak a D<sub>2</sub>-receptorokra hat). A pergolid és a bromocriptin hasonló intenzitással csökkenti a prolactin-szintet és mellékhatásaik között sincs lényeges különbség. Mégis a pergolidot sok országban csak antiparkinsonos szerként alkalmazzák, hyperprolactinaemia kezelésére nem, mert rácsálókön nagy adagban növelte a méhrák gyakoriságát.

Újabb DA-agonista a **cabergolin** (*Dostinex<sup>R</sup>*), mely hosszú hatástartamú ergolin-származék. Adagja 0,5-2 mg, hetente kétszer kell adni. A hyperprolactinaemiát a bromocriptinnél szignifikánsan jobban csökkenti (Webster és mtsai, 1994). Az élettani lactatiót a bromocriptinhez hasonló mértékben gátolja. Mellékhatásai, főleg a hányinger, hányás, valamivel ritkébbak, mint a bromocriptinéi. Jobban tolerált, mint ez utóbbi.

Még újabb dopaminerg szer a **quinagolid** (*Norprolac*<sup>R</sup>, régi nevén CV 205-502), mely egy benzochinolin-szerkezetű dopamin-(D<sub>2</sub>-receptor)-agonista. Hatékonysága a bromocriptinéhez hasonló, viszont valamivel tartósabb hatású (naponta egyszer kell adni), és sokkal jobban tűrt (a betegek 95%-a tolerálja, 80%-a jól vagy kiválóan). Mellékhatásai enyhék, s a DA-agonistákra jellemzőek: 10% körüli gyakorisággal hányinger, hányás, illetve fejfájás, gyengeségérzés, szédülés, enyhe orthostaticus hypotensio. Ezek főleg a kezelés elején jelentkeznek nagyobb adagok után (éppúgy mint a bromocriptinnél), de az adag lassú, fokozatos emelésével csökkenthetők. Tartós adagolása során, ritkán, acut psychosist is észleltek. Bromocriptin-resistentia vagy intolerantia esetén alkalmazzák (*Vilar és Burke, 1994*), napi egyszeri 0,075-0,75 mg-os adagban, este.

A többi dopaminagonista kevésbé terjedt el a prolactinomák kezelésében, azért is, mert általában gyengébb, vagy rövidebb hatásúak. A **lisurid**-tartalmú gyógyszerek pedig kettős támadásponttal rendelkeznek: DA-agonisták, s ugyanakkor 5-HT-antagonista hatásuk van. Készítményei: *Lysenil*<sup>R</sup>, *Dopergin*<sup>R</sup>. A lisurid előnyös tulajdonsága, hogy abbahagyása után ritkábban jelentkezik újra a lactatio. Kevésbé ismert a dihydrolisurid vagy tergurid. A lisuridhoz hasonló kettős mechanizmussal rendelkezik a **metergolin**-tartalmú *Liserdol*<sup>R</sup> is, melyet 3 × 4-16 mg-os napi adagban enyhe hyperprolactinaemia kezelésére használhatunk.

Dopaminagonistákat jó eredménnyel alkalmazhatunk microprolactinomákban, de macroprolactinomák is jól reagálhatnak (ilyenkor nagy adagok tartós alkalmazása szükséges). Bromocriptinre a prolactinómások 80-90%-a reagál, de van aki rosszul tolerálja tartós adagolását, és előfordulhat hypophysis-apoplexia. Ha a gyógyszeres kezelés után válik szükségessé a műtét, az nehezebben kivitelezhető, a tumorban kialakult fibrózis miatt. A dopaminagonisták kombinálhatók besugárzással is, de csak ha szükséges, mert hypophysis-elégtelenség alakulhat ki. Rendszerint nem hagyhatók el, noha pár éves kezelés után megkísérélhető elhagyásuk. Hyperprolactinaemiában, teljes dopaminagonista-rezisztencia esetén, pulsatilis Gn-RH-kezelés is szóba kerül.

Szükség esetén – rendszerint olyankor, amikor a konzervatív kezelés elégtelen, vagy nem tolerált – **idegsebészeti** műtét javallt, lehetőleg transsphenoidalis beavatkozás formájában. A műtét (egy friss statisztika adatai alapján) microadenomák 85%-ánál eredményezte a PRL normalizálódását, míg macroadenomáknál csak 45%-ban (illetve 250 ng/mL alatti preoperatív értékeknél 48%-os normalizálódást, e felettiekénél csak 42%-ost találtak), de akiknél nem normalizálódott a PRL-szint, ott is lényegesen csökkent. Hátrányt jelent viszont, hogy operáció után *recidiva* következhet be: microadenomákban 20-50%-ban (pl. 5 évre 50%-ban), macroadenomákban 20-80%-ban (10 évre akár 100%-ban is).

A Mayo-klinika anyagában 35%-ban szűnt meg a hyperprolactinaemia, 59%-ban javult a látótérkiesés, 74%-ban szűnt meg a liquorcsorgás, de 32%-ban új szövődmény (4/157 eset halál, ictus, vérzés, vakság, meningitis, liquorcsorgás, idegbénulás, diabetes insipidus, hypophysis-elégtelenség, orrsövény-perforáció) alakult ki. Második műtét veszélyesebb (*Laws és mtsai, 1985, id. Szabolcs, 1998*).

Egészen friss irodalmi adatok (*Höfle és mtsai, 1998*) azt bizonyítják, hogy a *dopaminagonisták* tartós adagolásával elért hosszútávú eredményeket *nem múlja felül a sebészeti kezeléssel kombinált dopaminagonista-kezelés*, még macroprolactinomák esetében sem.

A prolactinomák *rosszul* és későn reagálnak **sugárkezelésre** (az irradiáció csak csökkenti, de nem normalizálja a PRL-szintet), így csupán időseknél, vagy műtét után, vagy pedig nagy műtéti kockázat esetén (megállítja a progressziót), ill. konzervatív kezeléssel alternálva (főleg intolerancia, vagy hatástalanság fennálltakor) alkalmazzuk. A nagyfeszültségű konvencionális radiotherapiát részesítik előnybe (4500-5000 r, azaz 45-60 Gy adagban).

*Más hyperprolactinaemiás állapotokban* is hatékony a DA-agonisták alkalmazása, de természetesen *oki terapiára* kell törekedni. Így hypothyreosisban substitutív kezelés, hyperoestrogenismusban progesteron-terápia (a ciklus második felében), ill. a hyperprolactinaemiát előidéző gyógyszerek kihagyása stb. jön számításba.

Megjegyezzük még, hogy az enyhe hyperprolactinaemia kezelésének szükségessége kérdéses, és azt is, hogy a hyperprolactinaemiás betegek kb. 1/3-a spontán is javul. Mint láttuk, praeevulatiós hyperprolactinaemiában megkísérélhető a bromocriptin-kezelés, az ovulatio kiváltása érdekében.

Az evidens hyperprolactinaemiákat viszont kezelni kell, a gonad-dysfunkciók megszüntetése, a daganat méretének csökkentése és a vele járó osteopenia illetve osteoporosis mérséklése érdekében. Különben az osteoporosis nem a PRL-szinttel, hanem az oestradiol-csökkenéssel korrelál, s a csontdenzitás javul ugyan a kezelés után, de nem normalizálódik.

Ha fennáll más mono- vagy polytop *hypophysis-elégtelenség* (pl. pajzsmirigy- vagy mellékvesekéreg-elégtelenség), természetesen azt is kezelni kell megfelelő substitúcióval, ami ugyanakkor a hypothalamicus hyperaktivitás (pl. a TRH-hypersecretio) megfékezését is jelenti.

**Hyperprolactinaemia és terhesség:** A terhességre jellemző magas oestrogen-szintek a lactotrop sejtek hyperplasiáját és hyperprolactinaemiát (200-300 ng/mL PRL-szintet) okoznak normális körülmények között is. A magas oestrogen-szint kiválthatja a prolactinomák progresszióját: microprolactinomák esetén ez csak kb. 5%-ban következik be, macroprolactinomáknál sokkal gyakrabban, kb. 15-35%-ban. Mivel a prolactin-szint normális terhességben is magas, ennek követése nem alkalmas az esetleges progresszió megítélésére. Erre inkább a *klinikai állapot* alapján következtethetünk: fejfájás, látászavarok (*havonta* kötelező a *látótér* vizsgálata), DI tünetei (polyuria, polydipsia) jelentkezhetnek.

Terhesség idején, ha nincsen localis tumor-compressio, fejlődési rendellenességektől tartva (melyek bekövetkeztét különben senki sem bizonyította), rendszerint kihagyják az első hetek után a bromocriptin-kezelést. Vannak akik – óvatosságból – a bromocriptint anticoncipienssekkel együtt adják néhány hónapig, az esetleges teherbejutás megelőzésére. Ez azonban ellenjavallt, minthogy a legtöbb orális anticoncipiens oestrogént is tartalmaz, ami serkenti a PRL-secretiót – így elsősorban csak localis, főleg fizikai eszközökkel történő védekezés engedhető meg.

A prolactinoma *progressziója* esetén (ami, mint láttuk főleg *macroadenomáknál* fenyeget) újrakezdik a *bromocriptin* alkalmazását, vagy ha ez nem elegendő, *műtéti* megoldás válhat szükségessé (lehetőleg transsphenoidális úton). Az eddigi adatok azt bizonyítják, hogy sem a bromocriptin, sem a cabergolin, ill. a quinagolid nem ártalmas terhességben (szükség esetén a bromocriptint részesítik előnybe, mert nagyobb vele a tapasztalat).

A bromocriptin-indukált terhességek kimenetele a normálisokéhoz hasonló. Szülés után, bromocriptin-kezelés nélkül, a szoptatás biztosított. A prolactinomás betegeket ezután is *követni* kell, főleg macroadenomák esetén (szülés után 3 hónapra MRI-t kell végezni, micro- és macroprolactinomáknál egyaránt).

**Prolactinomák evolúciója.** A prolactinomák lassan evoluálnak, néha spontán remissio következik be a daganat necrosis miatt, főleg terheseknél.

**Szövédményeik** hasonlítanak az egyéb hypophysis adenomák okozta komplikációkhoz.

### 2.1.2.2.3. Ritkábban előforduló hormontermelő hypophysis adenomák

#### 1) Vegyes adenomák

E fogalom alatt legtöbbször **STH**-t és **PRL**-t egyaránt termelő daganatokat értünk. A hyperprolactinaemia *amenorrhoea-galactorrhoea* szindrómát, az STH-hypersecretio enyhe *acromegaliás* dysmorphismust idéz elő. A kétfajta adenomára jellemző klinikai és laboratóriumi tünetek mellett, jelen vannak a hypophysis daganat szindróma megnyilvánulásai is.

A diagnosis csak akkor tartható fenn, ha mindkét sejttípus jelen van az adenoma szövetében. El kell különíteni az olyan STH-termelő adenomától (somatotropinomától), mely compressio révén okoz hyperprolactinaemiát.

Vannak olyan vegyes adenomák is, amelyek STH és PRL mellett TSH-t ugyancsak termelnek. Ezekről szó lesz a – különben ritkán előforduló – TSH-termelő adenomák keretében.

#### 2) Corticotrop-adenomák

A corticotrop adenoma a Cushing által 1932-ben leírt, és róla elnevezett kórképnek, azaz a metabolicus hypercorticismusnak leggyakoribb változata.

##### a) Cushing-kór

Rendszerint a hypophysis ACTH-t és POMC-származékokat (LPH-t, MSH-t) termelő *basophil microadenomái* (2-9 mm-es átmérővel), ritkábban macroadenomái, s egészen ritkán chromophob adenomái okozzák. Sella-megnagyobbodást ritkán hoznak létre (kis méretük és localisációjuk miatt), de a hypophysis daganat szindróma egyéb tünetei fennállhatnak. Az ACTH-hypersecretio miatt a *mellékvesekéreg bilaterális hyperplasiája* következik be, fokozott cortisol-secretióval, s így klinikailag a Cushing-szindróma jellegzetes tünetei alakulnak ki, melyekről részletesen a mellékvesekéreg fejezetében lesz szó (a kórisme, s az elkülönítő kórisme problematikájával együtt). A mellékvesekéreg hyperplasiája kezdetben diffúz, majd *nodularis* átalakulást szenved, s ezzel elindul az autonóm fejlődés útján.

**Etiológia:** Okozhatja CRH-hypersecretio, amelyet a hypothalamus hyperfunctiója, vagy daganata vált ki (**Icenko–Cushing-kór**). Legtöbbször a hypophysis microadenomája idézi elő (**Cushing-kór**). Bilateralis (totalis vagy partialis) adrenalectomia után – a cortisol negatív feedbackjének elmaradása, vagy csökkenése folytán – invasív ACTH-secretáló hypophysis adenoma (**Nelson-szindróma**) jöhet létre.

**Laboratóriumi eredmények:** Az *ACTH*- és a *cortisol*-szint (valamint a vizeletbeli szabad cortisol és a 17-OH-CS-ürítés) magas, napi bioritmusa felborul, és nem válaszol 1 mg dexamethason-suppressió próbára (overnight próba, melynek során a másnap reggel 8 órakor mért cortisolaemia nem csökken 5 µg/dl alá), de nincsen suppressio 2×2 mg-ra sem (pl. a 17-OH-CS-ürítés nem csökken a normális érték felére), csak a 2×8 mg-os nagy adag hatékony. Mivel az ACTH-szint sokszor nem magas, csupán a normális felső határán van, szükség lehet meghatározására a sinus petrosus inferior vénás vérében, CRH-stimulatio után. Ha az ACTH szintje több mint 2-szer magasabb itt, mint a perifériás vérben, akkor ez hypophysealis eredet mellett (s az ectopiás secretio ellen) szól. A metopiron-teszt is pozitív.

A **képalkotó eljárások** igen lényegesek: a sella rtg.felvétele rendszerint nem mutat elváltozást, sokszor a CT sem. Kötelező az *MRI* elvégzése, ami általában útbaigazít, de sokszor még ezzel is nehéz a hypophysaer microadenoma kimutatása. A *mellékvesék* CT-, echo- vagy scintigraphiás vizsgálata *bilaterális hyperplasiát* mutat ki, ami kezdetben *diffúz*, majd *nodularisan* átalakul (előbb micro-, majd macronodularis elváltozások keletkeznek). A göbök kialakulásával a folyamat egyre inkább autonómmá válik.

**Elkülönítő kórisme:** más Cushing-syndromáktól (l. a mellékvesekéreg fejezetében).

**Kezelés:** Kezdetben a *hypothalamicus* CRH-hypersecretiót gátolhatjuk az antiserotoninerg *cyproheptadinnel* (Peritol<sup>R</sup>, Periactin<sup>R</sup>), előbb napi 12 mg-mal (3×1 tb.), majd 24 mg-mal. A hatás kb. 3 hónap után mutatkozik meg, de a kezelést éveken át (akár 5 évet is) folytatni kell. Megkísérélhető *bromocriptin* (25-50 mg/nap, ha hyperprolactinaemia is fennáll), ill. egy GABA- antagonist, a *nátrium-valproát*.

Igazolt *Cushing-kór* esetén, melynek nagy többségét microadenoma okozza, *idegsebészeti* beavatkozást kell végezni (lehetőleg transsphenoidalis úton). Idejében alkalmazva, ennek eredményei *igen jók*: 80%-os remissio és csak 8% szövődmény (hypophysis-elégtelenség, DI, látási zavarok, ill. eredménytelenség olyankor, amikor az adenoma részben bennmaradt, vagy a mellékvesekéreg-működés már autonómmá vált).

Ha a műtét nem végezhető el, vagy nem oldja meg a problémát, vagy recidíva jelentkezik, *radiotherapia* (adott esetben postoperatív) és/vagy *gyógyszeres* kezelés (adrenostaticumok, cyproheptadin, bromocriptin) alkalmazása szükséges.

Ha a mellékvesekéreg-működés már *autonómmá* vált, azaz nodularis hyperplasia áll fenn, kezelésként bilaterális *adrenalectomia* + *hypophysis besugárzás* választandó. Mivel a totalis bilaterális adrenalectomia súlyos mellékvesekéreg-elégtelenségre vezet, a partialis pedig recidíva veszélyét rejt magába, vannak akik (pl. a bukaresti Parhon Intézet) lumbalis behatolásból egyik oldalon totalis adrenalectómiát, majd egy hónap múltán a másik oldalon partialis mellékvesekéreg-irtást végeznek. A második műtét után kötelező a hypophysis rtg.therápiája, a Nelson-syndroma megelőzése érdekében. Alkalmazható cyproheptadin is hasonló célból és szükséges a megfelelő glucocorticoid-substitutio, amely egyben suppressió célokat is szolgál. Másutt (pl. a budapesti II.sz. Belklinikán), az abdominalis behatolásból egy ülésben végzett adrenalectómiát részesítik előnybe, mely lehetővé teszi a sebész számára mindkét mellékvese közvetlen kontrollját és a következményes döntést, ugyanakkor a beteg számára kevésbé megterhelő (kettő helyett egy műtét).

A műtét helyett a *gyógyszeres kezelés* alternatívája is fennáll, *adrenostaticumok* alkalmazásával. Elvileg a *steroid-synthesist gátló* szereket ill. a *steroid-antagonistákat* egyrészt a műtét (előtt vagy után), vagy a radiotherapiás kezelés *adjuvánsaiként*, másrészt *inoperabilis* esetekben önállóan alkalmazhatjuk. Az *adrenostaticumok* úgy gátolják a steroidogenezist, hogy különböző enzymeket bénítanak: így az *o, p'-DDD* (*Mitothane<sup>R</sup>*, *Lisodren<sup>R</sup>*) cytotoxicus anyag, gátolja a cytochrom P-450-hez kötött enzyme működését. Hatékony szer, de számos mellékhatást okoz. A *metirapon* (*Methyrapon<sup>R</sup>*, *Metopiron<sup>R</sup>*) a P-450-C11 hydroxylaset gátolja, a *ketoconazol* (*Nizoral<sup>R</sup>*) a P-450-21 hydroxylaset, valamint a 20, 22- és a 17, 20-desmolaset, de sajnos kifejezetten májtoxicus. Az *aminoglutetimid* (*Cytadren<sup>R</sup>*, *Orimeten<sup>R</sup>*) a 20,22-desmolaset gátolja, gyakran használják. A *trilostan*, a 3  $\beta$ -OH-steroid-dehydrogenase/ $\Delta_{4.5}$  isomeraset bénítja, s így a cortisol, az aldosteron s az androstendion synthesisét egyaránt blokkolja. A *Mifepriston<sup>R</sup>* (*RU-486<sup>R</sup>*) viszont progesteron-antagonista, mely antiglucocorticoid tulajdonságokkal is rendelkezik. A adrenostaticumokkal kapcsolatos részleteket illetően utalunk a mellékvesekéreg Cushing-syndroma fejezetére.

Természetesen szükség van – mind a műtétek (transsphenoidális hypophysis-műtétek, adrenalectómia), mind az adrenostaticumok alkalmazása kapcsán – *glucocorticoid-kezelésre*, részben substitútiós, részben suppressív célra. Hydrocortison<sup>R</sup> és Prednison<sup>R</sup> tab.-kat alkalmaznak leggyakrabban, utóbbit kezdetben napi 20 mg-os adagban, fokozatosan csökkentve a dosist olyan mértékben, amilyenben a megmaradt mellékvesekéregállomány functionalisan hatékonyvá válik.



### A kezelés szövődményei:

- *Nelson-syndroma*: totalis vagy partialis bilateralis adrenalectomia után jön létre, ha a műtétet nem követi hypophysis besugárzás. Mellékvesekéreg-elégtelenség, a hypophysis adenoma növekedése és hypophysis daganat syndroma, magas ACTH- és alacsony cortisol-szint jellemzi (l. a következőkben).
- *mellékvesekéreg-elégtelenség*: ez esetben is hypocortisolismus következik be a therápiás beavatkozások folytán, de hypophysis daganat syndroma nélkül;
- *daganat-recidíva*: elégtelen hypophysis műtét, vagy bilateralis adrenalectomia után.

### b) Nelson-syndroma

*Kétoldali*, totalis vagy subtotalis, Cushing-kór miatt végzett *mellékvesekéreg-irtás után* fellépő, ACTH-t és POMC-t secretáló hypophysis adenoma okozza. Az adrenalectómia után 2-10 évre jelentkezik, az esetek 20-40%-ában. Kialakulása annál gyakoribb, minél kisebb életkorban történt az adrenalectomia: 20 év előtt az esetek 100%-ában, 20-30 év között 35%-ban, 40 év után gyakorlatilag nem fordul elő. A syndromát 1958-ban írták le először.

Kezdetben csak hyperplasiaként jelentkezik, de vannak akik azt tételezik fel, hogy egy korábban is meglevő ACTH-termelő microadenomából fejlődik ki, a perifériás cortisol-feedback megszűnése vagy csökkenése folytán. A kórképet *mellékvesekéreg-elégtelenség*, kifejezett melanoderma (főleg a hegek területén, majd az egész testfelszínen), igen *magas ACTH- és alacsony cortisol-szint*, s a *hypophysis daganat syndroma* megnyilvánulásai (így progresszív sella-megnagyobbodás) jellemzik.

Az egyik legagresszívabb hypophysis-daganat, mely gyorsan, invazíve nő és teljes sebészi eltávolítása nehéz.

**Megelőzésére** bilateralis adrenalectomia után a *hypophysist preventive irradiálni kell*, ill. cyproheptadin-kezelést kell alkalmazni, megfelelő adagban használt glucocorticoid-therápia mellett (l.előbb).

**Kezelése:** a megelőzésre alkalmazott módszereken kívül szükség lehet hypophysis adenomectomiára is, olyankor, amikor a daganat nagy, invazív, suprasellaris terjedésű és kifejezett neurológiai zavarokkal jár.

### 3) Thyreotrop adenomák

Nagyon ritkán fordulnak elő (tisztá formában a hypophysis adenomák kevesebb mint 1%-a). Két variánsuk ismeretes: **functionalis** thyreotrop adenoma, melyet a hypothalamus fokozott TRH-secretiója idéz elő, és **reactív** adenoma, mely tartósan fennálló, nem-kezelt primaer (pajzsmirigyeredetű) myxoedema következménye.

A **functionalis** adenomára jellemző a *magas TSH- és  $\alpha$ -alegység-szint*, az *emelkedett pajzsmirigyhormon-szint*, a *hyperthyreosis* tünetei diffus golyvával, és fennállhat a *hypophysis daganat syndroma* is. Az adenoma eltávolítása vagy radiotherapiája után a hyperthyreosis tünetei megszűnnek. El kell különíteni az ugyancsak magas TSH-secretióval járó általános és hypophysealis *pajzsmirigyhormon-resistentiától*. Az elkülönítés *TRH-próbával* lehetséges, az adenoma ugyanis – autonóm folyamat lévén – nem válaszol TRH-stimulációra, míg pajzsmirigyhormon-resistentia esetén a TSH-szint emelkedni fog. Elkülönítendő más hyperthyreosis-formáktól is, ezekben azonban a keringő TSH-szint alacsony. Gyakrabban fordul elő vegyes adenomák keretében, amelyek STH-t és/vagy PRL-t is termelnek; ilyenkor acromegalia és/vagy hyperprolactinaemia tünetei társulnak a hyperthyreosishoz.

A **reactív** thyreotrop adenoma tartósan fennálló, súlyos, primaer myxoedemás állapotok következménye, melyeket egyáltalán nem, vagy nem megfelelően kezeltek. Pajzsmirigyhormon-hiányban tartós és intenzív TRH-secretio áll fenn, mely serkenti a TSH-sejteket. Általában csak hypophysis hyperplasia, ritkán adenoma alakul ki. Felléphet a hypophysis daganat syndroma is. A *pajzsmirigyhormon-szintek alacsonyok* vagy e hormonok teljesen hiányoznak, míg a *TSH-szint magas*.

**Kezelés:** **Functionalis** adenománál elsősorban *besugárzás* (mivel microadenomákról van szó), esetleg hypophysis-műtét, bromocriptin, octreotid, glucocorticoidok. *Thyreostaticumok* – egyes vélemények szerint – csak akkor alkalmazunk, ha az előzőek ellenére fennállnak a hyperthyreosis tünetei; mások szerint ezeket éppúgy használjuk, mint egyéb hyperthyreosisok kezelésében.

A **reactív** TSH-hyperplasia és a nagyon ritka microadenoma esetén *pajzsmirigyhormon-substitutiót* kell alkalmazni, amely egyben TRH- ill. TSH-suppressiót is jelent. Ha ez nem elegendő, hypophysis *besugárzás* (enyhébb esetekben, melyek nem okoznak súlyos idegrendszeri zavarokat), vagy *műtét* (invasív, komoly idegrendszeri zavarokra vezető adenomákban) végzendő.

#### 4) Gonadotropin-termelő adenomák

Az utóbbi időkhöz rendkívül ritkáknak tartották őket, de kiderült, hogy a klinikailag ún. “nem-secretáló” adenomák kb. 30-50%-a gonadotropinokat vagy csak  $\alpha$ -alegységeket termel. Mivel az így secretált gonadotropinok elválasztása *nem pulsatilis* jellegű, rendszerint blokálják a gonádok működését. A daganatsejtek immuncytokémiai vizsgálata bizonyíthatja a kórimét.

Ezek az adenomák is kétfélék, mint az előzőek: functionalis vagy reactiv formák. A **functionalis** adenomák, amelyeket *hypothalamicus* folyamatok váltanak ki, fiúknál *pubertas praecoxot* okozhatnak: az FSH- és/vagy LH-szint magas, nemi hormonok adagolására csökken. Máskor viszont normális a nemi érés, vagy éppen hypoorchidia következik be. Nőknél negatív irányú menstruációs zavarok, anovulációs ciklusok, végül amenorrhoea alakul ki.

**Reactiv** adenomák (ún. “castratiós” sejtekkel) tartósan fennálló *perifériás hypogonadismusok* kapcsán (pl. Turner-, Klinefelter-syndromák, congenitalis anorchidia, castratio) lépnek fel. Kialakulásuk a centralis feedback-mechanizmusok fokozódásából adódik.

A serumból ritkán lehet a gonadotropinokat vagy frakcióikat kimutatni, de a liquorból igen. TRH-próba (0,4 mg iv.) során viszont paradox FSH/LH-emelkedések észlelhetők a serumban.

**Kezelésük:** Primaer hypogonadismusokban nemi hormonokat adagolunk, egyrészt substitúcióra, másrészt a reactiv adenomák megelőzésére. Kezelésként rtg.therapia, vagy később hypophysis-műtét és a gonádelégtelenség korrekciója szükséges.

##### 2.1.2.2.4. Klinikailag “nem-secretáló” chromophob adenomák

A chromophob sejtekből kiinduló, igen *gyakori* hypophysis adenomák (az összes esetek 30-50%-a). Régebben úgy tartották, hogy nem ezek termelnek hormont. A modern *immuncytokémiai* vizsgálatok kimutatták, hogy elég gyakran termelnek gonadotropinokat,  $\alpha$ -alegységet, prolactint, nemritkán GH-t, esetleg ACTH-t is. *Klinikailag* és paraklinikailag azonban nem nyilvánulnak meg GH-, PRL-, vagy ACTH-termelésre utaló evidens tünetekben és e hormonok vérszintje sem emelkedik a normális fölé. Ritkán, e chromophob adenomák immuncytokémiaileg is nem-secretálóknak bizonyulnak. Kezdetben *micro-*, majd *macro*adenomák, amelyek a hypophysis hormontermelő sejtjeit komprimálhatják (ez is kiválthat kis fokú hormon-, pl. PRL-termelést), majd pedig elpusztítják, hypophysis-

elégtelenségre vezetve. Egyéb hypophysis adenomákhoz hasonlóan előbb intrahypophysealis, majd intrasellaris, végül extrasellaris fejlődési fázisokon mennek át.

Előfordulásuk 30-50 életév közt a leggyakoribb, 9 év alatt ritka.

**Tünetei:** a kezdeti tünetek enyhék, *hypophysis daganat syndroma* és enyhe *elégtelenségi tünetek* jellemzik (fejfájás, látási zavarok, asthenia, adynamia, memóriazavarok). Idővel ezek a tünetek súlyosbodnak, és a teljes hypophysis-elégtelenség képe alakul ki.

Általában előbb a GH-secretio csökken, így gyermekeknél növekedési zavar észlelhető, majd a gonadotropin-secretio csökkenése következik be, ami miatt a pubertas késik vagy nem alakul ki.. Felnőtteknél a GH-hiány nem nyilvánul meg evidens klinikai tünetekben, a gonadotropin-hiány viszont ciklus-, illetve potencia-zavarokra vezet; később a TSH-csökkenés miatt hypothyreosis alakulhat ki, de csak előrehaladott fázisban lép fel – az ACTH-termelő sejtek pusztulása folytán – mellékvesekéreg-elégtelenség. Kimondottan nagy méretű macroadenoma esetén DI is létrejöhet.

A beteg anaemiás, fázékony, bőre vékony, sápadt és depigmentált, szőrzete kihull, a nemi szervei atrofizálódnak, majd a vérnyomása is csökken, sőt – ha a hypothalamus étvágyközpontja is sérül – lefogy, vagyis a *hypophysis-elégtelenség* teljes klasszikus formája, Simmonds-kór jön létre.

**Laboratóriumi eredmények:** A hypophysealis hormonok s a peripheriás endocrin mirigyek hormonjai egyaránt csökkentek, és az előbbieket nem reagálnak stimulációs próbákra (LHRH, TRH, metopyron-teszt stb.). A perifériás endocrin mirigyek viszont válaszolnak hypophyseaer glandulotrop hormonokra.

Ha a PRL-secretio is enyhén fokozott (ez előállhat hypothalamicus, vagy hypophysis-nyél-compressio miatt is, l. izolált hypophysis syndroma), a hyperprolactinaemia egyes tünetei szintén megjelennek: galactorrhoea, amenorrhoea, sterilitás, potenciazavarok (utóbbiak lehetnek a gonadotropin-termelő sejtek pusztulásának következményei is).

Fontos a hypophysis daganat confirmálása sella-felvétellel vagy CT és MRI alkalmazásával.

**Evolutio:** általában jóindulatú, *lassú*, néha gyors. Ha felfele terjed, hypothalamicus laesiókat okozhat, vagy a látópályák sérülését. Ha oldalra terjed, a sinus cavernosusokat infiltrálhatja.

**Kezelés:** endocrin *substitutio*, a mellékvesekéreg-hormonokkal kezdve (ha fennáll mellékvesekéreg-elégtelenség), majd pajzsmirigyhormonok adagolása (lassan növekvő adagokban). Nemi hormonokat (oestrogen) inkább csak műtét után alkalmazunk, ugyanis az oestrogen fokozhatja az adenoma növekedését. (A hormonszubsztitúcióval kapcsolatos részleteket l. a felnőttkori hypophysis-elégtelenségnél). *Progressio* esetén *műtét*i kezelés lehetőségét kell mérlegelnünk. Preoperatív radiotherapiát is alkalmazhatunk (jól hat pl. a látási zavarokra). Műtét utáni recidívák ritkák (1,5%).

#### **2.1.2.2.5. Hypophysis adenomák kezelésére használatos terapiás eljárások**

1. **Tüneti** kezelés: a beteg panaszainak enyhítése, átgondolt, egyénhez adaptált kezelés.
2. **Substitutio:** a hiányzó hormonok pótlása, a beteg követése mellett.
3. **Gyógyszeres** kezelés: pl. acromegáliában octreotid és bromocriptin, prolactinómban bromocriptin és más dopamin-agonisták, stb.
4. **Sebészi** kezelés: Az idevonatkozó adatok része egy 1995-ös idegsebészeti referátum anyagából származik (Czirják S., O.I.T.I.).

**Centrális Cushing-kór** vagy **acromegalia** esetén, valamint a **nem-secretáló adenomák** jelentős részében a *sebészi* kezelést részesítjük előnyben. Prolactinomában a sebészi kezelés alternatívája lehet a konzervatív kezelésnek, de ha ezután végzik, a műtét nehezebb, a tumorban kialakuló fibrosis miatt.

Újabb adatok (Höfle és mtsai, 1998) szerint azonban még macroprolactinomák esetén sem bizonyul jobbnak a dopaminagonistákkal társított sebészi beavatkozás az önmagukban alkalmazott dopaminagonistáknál, ezért a műtétet csak akkor ajánlják, ha a beteg nem válaszol az említett gyógyszerekre vagy nem tolerálja ezeket, ill. ha a beteg nem kollaborál vagy ha súlyos heveny neurológiai sürgősségi állapot lép fel.

**Sürgősségi** esetekben (*intracranialis nyomásfokozódáskor, a beékelődés megelőzésére*), vagy *látásromlás* esetén (az elvesztett látásfunkciók javítása vagy a progresszió meggátlása érdekében) sebészeti kezelés javallt.

Suprasellaris vagy lateralis terjedésű daganatoknál transcranialis (*transfrontalis*) behatolás választandó. Minden más lehetséges esetben *transsphenoidalis út* javallt, amely microsebészeti beavatkozást tesz lehetővé: precízebb eljárás, jobb eredményekre vezet, és kisebb megterhelést jelent a beteg számára.

Beavatkozási módok:

- nem-selectiv, totalis hypophysectomia;
- nem-selectiv, subtotalis hypophysectomia;
- selectiv, subtotalis hypophysectomia;
- selectiv adenomectomy.

Igyekezni kell mindig a legkevésbé roncsoló formát választani. Sebészeti beavatkozás szempontjából a beteg magas életkora önmagában nem jelent kisebb *esélyt*, de súlyos kísérő betegségek (szív-, érbetegségek) igen. Az elhanyagolt hyperfunctiók kórképek (centrális Cushing, acromegalia) fiatal korban is fokozott kockázattal járnak (hypertonia, cardiomegalia, diabetes, osteoporosis lehetséges fennállta miatt). A tumor mérete kevésbé, terjedési iránya és főleg fokozott konzisztenciája komoly kockázati tényező. A magasan suprasellaris vagy parasellaris terjedés a környező létfontosságú agyi képletek (nagyerek) befogásával jelent veszélyt. Kemény, fibroticus állományú adenoma teljes eltávolítására irányuló törekvés komoly következményekkel járhat. A fentiekből adódóan hypophysis adenomát csak speciálisan felkészült sebészeti intézményben szabad operálni.

A sebészeti *mortalitás* rizikói: I. és II. stádiumban 1% alatt, III. stádiumban 3% körül.

A postoperatív *szemészeti* eredmények nagyon jók: 75%-ban javulás vagy normalizálódás; 20%-ban a progresszió megszűnt, és csupán 4%-ban progresszió (a nervus opticus előrehaladott atrophiaja miatt)

**5. Radiotherápia.** Microadenomák esetén rtg.terápia jön szóba, ha a konzervatív kezelés eredménytelen, és a műtét nem végezhető el vagy nem szükséges. Macroadenomákban szintén indokolt, ha a totalis eltávolítás kivihetetlen. Javallt műtét után is, ha az STH nem csökkent 10 ng/mL alá, a prolactin 25 ng/mL alá, illetve a reggeli cortisol 18 µg% alá. Irradiációs kezelésként hagyományos orthovoltos terápiát, de ha lehetséges kobalt-besugárzást, vagy nagyenergiájú részecskéket (pl. pozitron-sugárzást) alkalmazunk

**6. A szövődmények kezelése:** Az endocrino-metabolicus szövődményeket megfelelő hormonterápiával kezeljük. A tumorexpansiót lehetőleg meg kell előzni, illetve előrehaladott fázisban idegsebészetiileg kezelni.

### 2.1.2.3. A hypophysis-elégtelenség

Több szempontból osztályozható:

1. *Pathogenetikailag*: primaer (a hypophysisben van a zavar), secundaer (hypothalamicus elváltozás az ok) és vegyes (mindkét helyen van laesio).
2. A *működés-kiesés* jellege szerint lehet: partialis (mono- vagy polytop), vagy globalis (az egész adenohypophysist érinti).
3. *Súlyossága* szerint lehet: részleges (az adott hormon secretiója csökkent) vagy teljes (a hormon egyáltalán nem secretálódik).
4. *Életkor* szerint: kialakulhat gyermekkorban vagy felnőttkorban.

#### 2.1.2.3.1. Gyermekkori hypophysis-elégtelenség (Hypophysaer törpenövés)

A növekedési hormon teljes vagy részleges hiánya jellemzi, amelyhez társulhatnak más trop-hormon-zavarok is, így elsősorban gonadotropin-, TSH- vagy ACTH-hiány. A növekedés és súlygyarapodás elmaradása *arányos*; a növekedés legalább 3 *standard deviatio*val marad el a normális chronologiai életkorétól, és üteme csökkent (3 cm/év alatt van). Ritka kórkép (1:3700), fiúknál gyakoribb.

**Etiopathogenesis.** Az *alacsonynövés* etiopathogenesisében tekintetbe kell venni a *GHRH – GH – IGF-I* (somatomedin C) tengelyben létrejövő zavarokat, így a hypothalamicus GHRH-hiányt, a hypophysealis eredetű GH-hiányt, ill. hatásának elmaradását, ami azután az IGF-I-elválasztás csökkenését vonja maga után, valamint a GH, ill. az IGF-I iránti receptivitási zavarokat. Leggyakrabban *hypothalamo-hypophysealis eredetű GH-hiány* okozza, és sok esetben nem deríthető ki, hogy az elsődleges laesio hol található: a hypothalamusban (feltehetően kb. 60 %-ban), a hypophysisben, vagy mindkettő szintjén.

A “hypophysaer” törpenövés okai négy csoportba sorolhatók: a leggyakoribb a GH-(STH)-hiány, mely lehet idiopathiás, máskor organikus, olykor pedig a GH-IGF-I-hatás marad el; ezek mellett lehetnek funkcionális okai is, melyek gyakran csak átmeneti jellegűek.

**1. Idiopathiás okok.** Ide nemcsak a *kimondott idiopathiás* eseteket sorolják, hanem a fekvési rendellenességgel született betegeket is, akiknél az alacsonynövés valószínűleg *szülési traumának* tulajdonítható. Gyakoriságuk pontosan nem ismert, mert a kórisme kritériumai (pl. a partialis GH-hiány meghatározása) nem egységesek. 1990-es amerikai adatok alapján (id. Péter, 1995), előfordulásuk feltehetően 1:4000; kétharmaduk *izolált GH-hiány*, egyharmaduk *polytop hypophysis-elégtelenség*. Utóbbiak aránya a pubertás körül nő, ilyenkor derül ki ugyanis, hogy a GH-hiány mellett gonadotropin-hiánnyal is számolni kell. Az esetek kb. felében *hypothalamicus* elváltozás szintén fennáll. Ide sorolnak *néhány örökletes GH-hiányt* is, mely X-chromosomához kötött.

Az idiopathiás hypophysaer törpenövés társulhat empty sella-szindrómával, Kallmann–De-Morsier-tünetegyütessel, keményszájpad- és más középvonal-záródási zavarokkal. Kialakulásához hozzájárulhatnak a terhesség során elszenvedett fertőzőbetegségek (pl. rubeola), ill. öröklött tényezők is (a szülők kis termete).

Az *izolált GH-hiánynak* három genetikai formája van:

I./A.: autosomalis recessiv öröklődésű, melyet gendeletio vagy pontmutatio okoz. Ebben a formában GH-antitesteket is kimutattak; hGH-terápiára nem válaszol.

I./B.: ez szintén autosomalis recessiv (mások szerint domináns) öröklődésű, pontmutatio okozza, és hGH-kezelésre reagál.

II.: autosomalis dominans öröklődésű, pontmutatio okozza, fokozott insulin-secrecióval jár, hGH-terápiára válaszol.

III.: öröklődésmenete X-hez kötött recessív, hypogammaglobulinaemiával társul, kezelésére a növekedési hormon hatékony.

A *polytop hypophysis-elégtelenség*nek két formája van:

Az I. forma mindkét változata autosomalis recessív öröklődésű: egyik változatában a Pit-1 (Pituitary transcription factor) deletiója vagy pontmutációja áll fenn, ehhez PRL- valamint TSH-hiány is társul; másik változatában gen defectust nem mutattak ki.

A II. forma X-hez kötött recessív öröklődésű és csökkent gonadotropin-secrecióval jár. Megjegyezzük, hogy a polytop hypophysis-elégtelenség minden formája válaszol hGH-kezelésre.

**2. Organikus** okai közül megemlítendő: *fejlődési rendellenességek* (intracranialis cysta, hypophysis-dysgenesis, arachnoidealis cysta), *daganatok* (leggyakoribb a *craniopharyngeoma*, de lehet hamartoma, glioma, astrocytoma, dysgerminoma), reticulosisok, fertőzések, gyulladások (tbc, syphilis, encephalitis, meningitis, arachnoiditis), *hydrocephalus*, *traumák*, sebészeti beavatkozások, besugárzás. Ki kell emelnünk, hogy a *besugárzásra* a GH-secreció a legérzékenyebb; így a hypothalamo-hypophysealis regio 35-50 Gy sugárdosist elérő, vagy meghaladó irradiációja, vagy a csontvelő-átültetés kapcsán végzett egésztest-besugárzás után előfordulhat – akár izolált – GH-hiány is, s ez nemritkán a besugárzás után csak pár év múlva nyilvánul meg.

Organicus formákhoz sorolnak még *egyes genetikai* károsodásokat (ezek többnyire autosomalis recessív jellegűek, gendeletióhoz és/vagy pontmutációhoz kötöttek), pl. a zürichi I./A. típust (l. előbb).

Az utóbbi időben egyre inkább a *hypothalamus* kerül előtérbe a „hypophysaer törpenövés” egyik legfontosabb etiológiai tényezőjeként (főleg a somatoliberin hiánya, esetleg a somatostatin fokozott secreciója), ugyanis a „hypophysaer törpenövésben” szenvedő gyermekek nagy százaléka reagált kedvezően a néhány éve előállított somatoliberinre (GHRH-készítményekre).

**3. A GH-IGF-I-hatás elmaradása.** Ritkán, elegendő mennyiségben termelődik a GH, ill. az IGF-I, de a várt hatásuk mégsem jön létre. Ennek egyik oka lehet, hogy biológiailag *inaktív növekedési hormon* képződik a hypophysisben (ez magyarázza részben az idiopathiás hypophysaer nanosomiát, s a *Turner-syndromások* alacsonynövést is), vagy az *IGF-I* hatása esik ki (pl. az IGF-BP localis túltermelődése miatt létrejövő fokozott kötődés következtében).

*GH-, ill. IGF-I receptivitási zavar.* A már 30 éve ismert *Laron-féle törpenövésben*, amely autosomalis, recessív öröklődésű nanosomia, magas a GH és alacsony az IGF-I szintje. Ennek oka a *GH-receptor insensitivitása*, amelyet a receptorgén deletiója vagy mutációja okoz. Ezért nem termelődik GH-hatásra IGF-I; az utóbbi pótlásával ez a fajta törpenövés korrigálható. GH-insensitivitás felléphet szerzett formában is (pl. malnutritio, stressz stb. körülményei között).

A *pigmeusoknál* szintén csökkent az IGF-I, s noha törpenövésük oka nem teljesen tisztázott, náluk is feltételezhető a GH-receptor zavara. A GH-receptor-gén pontmutációját ismerték fel nemrég egy nanosom embercsoportnál, Equadorban.

Ritkán előfordul peripheriás *insensitivitás* az *IGF-I*-re is. Ilyenkor emelkedett a GH s az IGF-I szintje egyaránt.

**4. Funkcionális zavarok.** Ide több olyan ok sorolható, melynek nincs organikus háttere, és gyakran csak *átmenetileg* hat, így *elkülönítendő* a többi, főleg az organikus formáktól (l. elkülönítő kórisme).

A *neurosecretorios GH-hiány* (a GHRH-secretio functionalis csökkenése) az egyik ok, melyben a növekedés üteme s a magasság elmarad a normálistól; stimulációra ugyan a GH jól válaszol, de a 24 órás integrált értéke alacsony. E gyermekek növekedési üteme hGH-készítményekkel serkenthető.

A növekedés és serdülés *constitutionalis késése*. A kórkép lényege, hogy a testmagasság, a csontkor s a nemi érés elmarad a normális fejlődésű kortársaikhoz képest, de ezt a (2-4 éves) késést a gyermekek később, a 12-14 éves csontkor elérésekor behozzák, s így végmagasságuk normális lesz. Ez a leggyakoribb oka az alacsony termet miatt endocrin vizsgálatra kerülő tizenévesek növekedéskésésének. A fiúk 5-10-szer gyakrabban jelentkeznek ilyen esetekben, mint a leányok. Családi anamnézisükben gyakran fordul elő hasonló késés. A pubertas előtt az integrált GH-értékek csökkentek, sőt, a stimulációs tesztre adott válasz is alacsonyabb lehet, de sexual-hormonokra normalizálódik. Ha az érés constitutionalis késése örökletes alacsony testalkattal társul, akkor a végmagasság is a normálérték alatt marad.

*Psychosocialis nanosomia* (az anyai szeretet hiánya okozta alacsonynövés): elhagyott, vagy elhanyagolt, gyakran intézetekben elhelyezett gyermekeknél lép fel, s fő oka a rossz psychosocialis bánásmód – hypothalamicus eredetű (l. ott). 2-3 éves kor alatt a testi elhanyagoltság van előtérben az endocrin vonatkozásokkal szemben, míg nagyobb gyermekeknél a psychés háttér a fontosabb, s így a kórkép nagyon hasonlít az idiopathiás GH-hiányhoz: az integrált GH-értékek alacsonyak, stimulációra a válasz csökkent, az IGF-I szintje is subnormalis. Néha polytop hypophysis-elégtelenség is fennáll. Rosszul táplált, félénk (vagy agresszív) gyermekek. Gondolnunk kell ilyen etiológiára minden elszegényedő társadalomban. Ha körülményeik megjavulnak, rövid idő múlva – pár hét, pár hónap alatt – állapotuk rendeződik.

*Anorexia nervosa, alultápláltság.* A növekedés elmaradását nagymértékben befolyásolja a táplálkozási zavar mértéke, időtartama, s a beteg életkora. *Alultápláltság* esetén a GH-szint általában magas, és nem válaszol sem stimulációra, sem pedig szuppresszióra. Az IGF-I szintje viszont alacsony, ami megmagyarázza a növekedési zavart. Hasonló a kép *anorexia nervosában*, noha náluk, serdülőkorban, találtak alacsony integrált éjjeli GH-értékeket is. A magas GH-, s az alacsony IGF-I-szinteket a GH-receptorok számának csökkenésével, ill. postreceptorialis történésekkel próbálják magyarázni. Célszerűségük érthető: a magas GH szabadzsírsav-mobilizáló hatása, ill. az izomszövetbe történő glucose-felvételt gátló hatása kedvezően befolyásolja az éhező szervezet anyagcsere-egyensúlyát. Ha a táplálékfelvétel rendeződik, megszűnnek a növekedési zavarok is.

Mint a fentiekből kitűnik, a GHRH-GH-IGF-I tengely zavara miatt bekövetkező alacsonynövések jelentős hányadát izolált vagy polytop hypophysis-elégtelenség okozza (l. az idiopathiás és organikus okokat), de a hypophysis érintettsége nem kizárólagos oka az ún. “hypophy-saer nanosomiának”. A hypophysis-eredetű *GH-hiányhoz társulhat*: TSH-hiány (centrális *hypothyreosis*), gonadotropin-hiány (centrális *hypogonadismus*), és ritkán ACTH-hiány (secundaer *mellékvesekéreg-elégtelenség*).

**Klinikai tünetek.** Születéskor a testméretek általában normálisak (a magzat intrauterin fejlődését ugyanis döntő módon genetikai tényezők determinálják, a GH-nak ebben nincsen szerepe); a lemaradás rendszerint a 2-4. életévtől (de súlyos esetben, ill. veleszületett vagy korai GH-hiány esetén már féléves kortól) kezd megnyilvánulni. Kezelés nélkül a végleges testméret nem haladja meg a 100-140 cm-t (férfiaknál 145 cm, nőknél 130 cm alatt marad). A növekedés üteme elmarad az átlagtól (kb. 30%-kal). A törpenövés arányos, mégis az

agykoponya relatíve nagyobb, a gyermek babaarcú és inkább kövérkés (a zsírszövet a törzsre és a medencére lokalizálódik). A végtagok (kezek, lábak) kicsik, babaszerűek (*acromicria*). Az orr, a maxilla s főleg a mandibula mérete csökkent, ezért fogzási zavarok (fogtorlódás és malocclusio) is fellépnek.

A *csontkor* a hossznövekedéssel arányosan késik (a csontosodási magvak is később jelennek meg, fejlődésük elmarad); pajzsmirigy-elégtelenség fennállása esetén ez a késés még kifejezettebb (nemcsak az életkorhoz, hanem a magassághoz képest is elmarad). A fogak fejlődése szintén zavart (a koronák s a gyökök mérete kisebb), és a fogzás (a tej- és maradandó fogak erupciója) késik.

A bőr vékony, száraz, hűvös, sápadt. Finom ráncok jelentkehetnek az arcon, amely gyermekien öreges aspektusú. Az izomzat gyengén fejlett, hypotoniás.

Az intellektus normális, de infantilis jellegű, a beteg psychés érzékenysége fokozott.

A hang magas, gyermeki jellegű.

A zsigerek kisméretűek (*microsplachnia*).

A pubertás gyakran elégtelenül, későn, vagy egyáltalán nem alakul ki.

Pajzsmirigy-elégtelenség, valamint mellékvesekéreg-elégtelenség tünetei (asthenia, alacsony vérnyomás) is fennállhatnak.

Más hypothalamicus zavarok szintén tarkíthatják a képet (polyuria, polydipsia, elhízás).

A kórlapban (ill. az adatlapban: l. standard deviation score) fel kell tüntetni az *antropometriai* adatokat, vagyis a testmagasság, az ülőmagasság, a növekedési ütemre vonatkozó adatokat, valamint a csontkort (l. a továbbiakban), a pubertás stádiumait, s az esetleges fejlődési rendellenességeket (pl. craniofacialis malformatio, az arc középvonal-defektusa, Turner-syndromára utaló tünetek stb.).

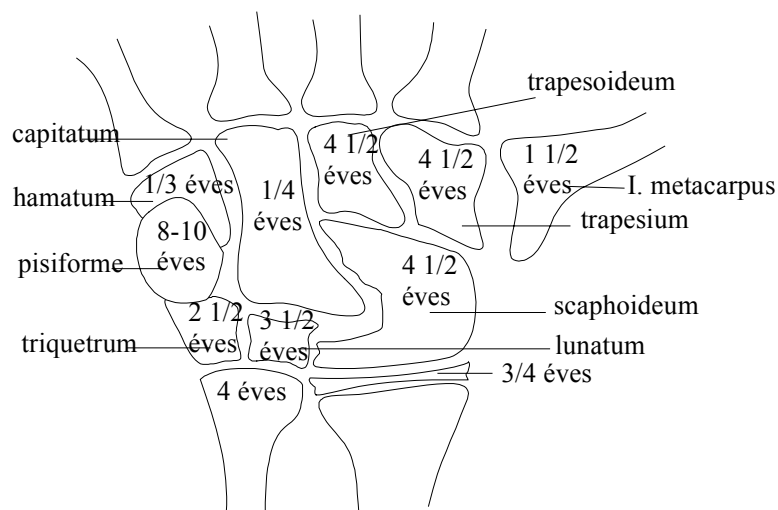
**Paraklinikai vizsgálatok:** *sellára* centrált koponyafelvételt kell készíteni, amely ritkán daganatot, pl. craniopharyngeomát mutathat ki (ilyenkor gyakori a calcium-lerakódás – supra- vagy intrasellárisan).

Csecsemőnél, kisgyermeknél a kutacsok sokáig nyitvamaradnak, a koponyacsontok suturái tágak, záródásuk késik.

Szükséges a *kézről* (főleg a kéztőről) s a *térdről* is rtg.felvételt készíteni: ezek a csontosodási magvak késői megjelenéséről, fejlődésük elmaradásáról, ill. a növekedési porcok tartós nyitvamaradásáról tájékoztatnak.

Mint már említettük, a csontkor a chronológiai életkorhoz képest marad el; ha elmarad a magassághoz képest is, akkor ez pajzsmirigy-elégtelenség egyidejű fennállására utal.





24. ábra. A kéztő csontosodási magvainak normális megjelenési időpontjai (a számok átlagos életkorokat jelölnek).

#### Laboratóriumi eredmények:

– a *GH (STH) plasma-szintje* alacsony (akár zéró is lehet), de ez nem mérvadó, mert egészséges gyermekeknél is alacsony értékeket kaphatunk (a secretio pulsatilis jellege miatt) napközben. A döntő az, hogy nem reagál **stimulációs próbákra**, pl. **insulin okozta hypoglycaemiára (ITT – insulin tolerancia-teszt)**; az insulint 0,05-0,1 NE/ttkg adagban adjuk iv., s meghatározzuk a GH-t és a glycaemiát a 0, a 30. és a 60. percben. Normális körülmények között a GH-szint 7-10 ng/mL fölé emelkedik, hypophysaer törpenövésben **7-10 ng/mL alatt** (régebbi kritérium: 5 ng/mL alatt) marad. Az ilyen eredmény egyúttal a *hGH-kezelés* beindításának *indikációját* is jelenti. Alapfeltétel, hogy a próbát éhgyomorra végezzük, majd 50 %-os (vagy legalább 2,2 mmol/L alá eső) *vércukor-csökkenést* kapjunk. A vizsgálat idején orvos jelenlétére van szükség, a súlyos hypoglykaemia lehetősége miatt (legyen kéznél 25-40 %-os glucose iv. beadásra). A próba elvégzése *ellenjavallt* epilepsiában, ismeretlen eredetű eszméletvesztésben, glikogéntárolási betegségben, a máj glikogénraktárainak kiürülése esetén, valamint ischaemiás szívbetegségben (ami gyermeknél ritka). Egyéb stimulációs próbákat is alkalmazunk, ha az insulin-teszt eredménye bizonytalan, vagy ha ennek eredményét akarjuk megerősíteni. Ilyen az *arginin-*, a *glycocol*-teszt, a *clonidin-*, *l-dopa-*, *glukagon-*, *propranolol*-próba, ill. a terheléses próbák közül a *kerékpár-ergométeres* terhelés 2 W/ttkg-mal, stb.). Ha legalább két eljárás kóros értékeket ad, e próbákat kórjelzőknek tekinthetjük, noha több érv szól diagnostikai egyeduralmuk ellen (Péter, 1995).

– a *GHRH-teszt* értéke vitatott ugyan, de megvan az az előnye, hogy *specifikusan* stimulálja a GH-secretiót. Kivitelezése: 1 µg/ttkg GHRH-t adunk iv., és előtte, majd 30, 60, 90 perccel utána meghatározzuk a GH-t. Alkalmazzák ellentmondásos farmacologiai teszteredmények esetén, valamint a provokációs tesztek alapján GH-hiányosnak bizonyult esetekben, a *hypothalamicus*, ill. *hypophysaer* eredet elkülönítésére (pozitivitása, vagyis a GH 15 ng/mL fölé emelkedése hypothalamicus károsodást valószínűsít). Elvégzéséhez legalább 48 óra kell elteltjen más GH-stimulációs teszt kivitelezése után.

– a GH-szint mérhető az *alvás beállta után 2 órára*, és hasznos (de költséges) a 12-24 h-ás *integrált profil* meghatározása; az éjjel (este 8 órától reggel 8 óráig, 10-15 percenként) mért integrált GH-elválasztás normális értéke 2,6 ng/mL felett van;

– a *somatomedin-C (IGF-I)*-meghatározás 5 éves kor felett segítheti a diagnosist; ha ez normális, kizárható a súlyosabb GH-hiány. Alacsony az IGF-I-szint még hypothyreosisban, hy-

percorticismusban, éhezés és alultápláltság esetén, súlyos máj- és vesebetegségekben, általános leromlással járó állapotokban, inaktív GH-termelődés és GH-inszitivitás fennálltakor.

– újabban *IGF-I*, *IGF BP-3* és *FT<sub>4</sub>* egyidejű vizsgálatát részesítik előnybe, mert ez lehetővé teszi a hypothyreosis kizárását, ill. fennállása esetén a T<sub>4</sub>-kezelés beindítását, hypothyreosisban ugyanis a fenti vizsgálatok kóros értékeket adnak, s ilyen esetben kezelés után megismételendők;

– a *vércukorszint* s az *OGTT* (orális glucose-tolerancia teszt) csökkent értékeket ad;

– a *phosphor*-szint és az *alcalicus phosphatase* aktivitása alacsony;

– *hydroxyprolinaemia* és *-uria* alacsony.

Megjegyzendő, hogy az utóbbi vizsgálatok nem specifikusak, s így nincsen diagnostikai értékük.

**Kórisme.** Arányos törpenövés, a növekedés évi üteme csökkent (általában 3 cm/év alatt). A paraklinikai és laboratóriumi vizsgálatok döntőek (csontkor, GH-szint, stimulációs próbák stb.) A daganat lehetőségét is ki kell zárni (keresni kell a hypophysis daganat syndroma tüneteit), noha a gyermekeknél ritka a hypothalamicus vagy hypophysealis daganat, de a cranio-pharyngeoma előfordulhat.

*Veleszületett vagy korai GH-hiányban* jellemző a kifejezett családi alacsonynövés, a növekedési lemaradás, mely már az intrauterin életben vagy az extrauterin élet korai szakaszában jelentkezik, a csontkor elmaradása, esetleg fekvési rendellenesség, vagy arcközépvonali defectus, persisztáló újszülöttkori icterus, a nemi szervek fejletlensége, éhezési hypoglykaemia, alacsony GH-szint, mely hypoglykaemiára vagy egyéb stimulációra sem emelkedik.

**Elkülönítő kórisme:** a nanosomiák csak kb. 7-10%-a a tkp.-i “hypophysaer alacsonynövés”. El kell differenciálni más formáktól, így az alacsonynövés előbb ismertetett etiopathogenesisének 4. pontjánál, a *funkcionális zavarok*nál említett négy kórképtől:

– *constitutionalis fejlődéskésés:* ebben mind a stimulációs GH-válasz, mind az IGF-I- szint lehet normális vagy csökkent, de sexual-steroidra emelkedik; ilyenkor nincsen szükség GH-kezelésre;

– *psychosocialis törpenövés:* a GH-válasz normális vagy csökkent, az IGF-I csökkent, a körülmények megjavulására kedvezően válaszol;

– *anorexia nervosa* és *alultápláltság:* a GH-válasz emelkedett, az IGF-I-szint csökkent mindkét esetben; a klinikai kép segít az elkülönítésben.

Az említett négy kórképen kívül el kell különíteni *egyéb okoktól* is:

– *idiopatiás törpenövés:* születéskor a gyermek normális magasságú, semmiféle kóros eltérés nincs (endocrin sem), csupán a növekedés marad el 2 SD-val;

– *familiaris törpenövés:* csak az átlagpopulációhoz képest van 2SD-öt meghaladó növekedési lemaradás, a szülőihez képest nincs;

– *intrauterin növekedési retardáció* esetén a GH-válasz normális vagy csökkent, az IGF-I-szint alacsony;

– *idült systemás megbetegedések:* szív-ér rendszeri (congenitális fejlődési rendellenességek), gyomor-bél tractusi (malabsorbtíós syndromák, pl. *coeliakiában* mind a GH-válasz, mind az IGF-I-szint csökkent vagy normális), tüdő- és vesebetegségek (pl. *idült veseelégtelenség*), ideggyógyászati kórképek;

– *chondrodystrophiás törpenövés*: achondroplasiák, dyschondroplasiák – a növekedési porcok receptivitás-zavarai miatt jönnek létre. Végtag-deformitásokra, komikus torzulásokra vezetnek (udvari bolondokként voltak ismertek). Endocrin zavaruk nincs, intelligenciájuk normális;

– kimondottan **endocrin kórképekben előforduló nanosomiáktól**:

– *hypothalamo-adenohypophysealis syndromák*, melyek centrális hypogonadizmussal, elhízással és rendszerint alacsonynövésessel járnak (Prader–Willi–Labhart-, Laurence–Moon–Bardet–Biedl-, Babinsky–Fröhlich-syndroma stb., l. ott);

– *genetikailag determinált, dysmorphicus törpenövés*: Turner- és Noonan-syndroma, Down-kór (mongoloid idiotia, gyakran hypothyreosissal is társul);

– *hypothyreosis*: a törpenövés aránytalan, rövid végtagok, szellemi visszamaradottság jellemzi; TSH- és FT<sub>4</sub>-meghatározás fontos; a GH-válasz és az IGF-I-szint csökkent vagy normál értékű;

– *pseudohypoparathyreosis*: hypocalcaemia, csontfejlődési rendellenességek, mentális retardatio áll fenn;

– *D-vitamin-háztartási zavarok*;

– *Cushing-syndroma*: törzsre lokalizálódó elhízás, striák, osteoporosis, hypertonia stb. kellő alapot ad az elkülönítésre; ebben és más hypercorticismusokban a GH-válasz és az IGF-I-szint csökkent vagy normális;

– *pubertas praecox és pseudopubertas praecox*: a korán secretálódó nemi hormonok kezdetben fokozzák a hossznövekedést (a növekedési porcok működését serkentve), de korán is elcsontosítják azokat, s így a növekedés hamar leáll;

– elégtelenül kezelt *cukorbetegség* szintén nanizmusra vezethet (Mauriac-syndroma); ilyenkor a GH-válasz fokozott, az IGF-I-szint csökkent.

### **Kezelés:**

– ahol lehet, *oki* kezelést alkalmazunk (pl. craniopharyngeomában);

– *substitutíós* kezelés: a laesio szintjétől függ, így hypothalamicus eredet esetén ideális lenne a *GHRH*, míg hypophysealis funkció-zavarban a *GH*-t alkalmazzunk, somatomedin-C hiányában (Laron-törpenövésben) pedig *IGF-I*-et (utóbbi egyelőre nehezen hozzáférhető).

A **GHRH**-t pulsatilis formában, infúziós pumpa segítségével alkalmazzák, egyelőre csak egyes centrumokban. Van iv., sc. és nasalis adagolható formája is. Alapvető hátránya, hogy felezési ideje nagyon rövid (így 3 óránként kellene adni, a napi kétszeri adás nem elég), s ezért nem sikerült vele eddig a hGH-éval összemérhető eredményeket elérni. Nagy reményt jelent az intact GH-sejtekkel rendelkező betegek (a paciensek kb. 60%-a) számára.

Újabb eredmény ezen a téren egy olyan **hexapeptid** (Growth Hormone-Releasing Peptide – **GRP-6**) felfedezése, melynek szerkezete (enkephalinszerű vegyület) teljesen különbözik a GHRH-étől, de a GHRH-hoz hasonlóan – egészen más úton hatva – serkenti a növekedési hormon elválasztását. Kimutatták, hogy iv. vagy po. adva, potenciálja a GHRH hatásait. Az interactio létrejöttének feltétele a hypothalamo-adenohypophysealis rendszer működési egységének épsége; ennek mindkét szintjén kimutattak GRP-receptorokat. Klinikai vizsgálata folyamatban van.

A **spiropiperidin-szerkezetű, nem-peptid** természetű, GH-secretiót fokozó **vegyületek** (az ún. *GH-secretagógok*) leutánozzák a GRP-6 (GH-releasing hexapeptid) functionális saját-

ságait, amennyiben a GHRH-val synergista, míg a somatostatinnal antagonista módon viselkednek a hypophysis szintjén, a GH azonnali és jelentős emelkedését okozva. Ezek a vegyületek – a GRP-6-hoz hasonlóan – nem a GHRH-receptorokon, hanem G-proteinhez kötött receptorok útján hatnak, s hatásuk eltérő signal-transduktív mechanizmushoz kötött. Több ilyen vegyületet állítottak elő, vizsgálatuk egyelőre *kísérleti fázisban* található. Ezek perorálisan hatékonyak, növelik a 24 órás integrált GH-szintet, s az IGF-I-et is. Olyan *fiatal felnőtteknél* észleltek tőlük eredményeket, akik nem reagáltak GH-terápiára, ill. GH-provokációs tesztekre sem.

A **hGH-készítmények** közül az emberi hypophysisből nyert extractumokat ma már (1985-től) nem alkalmazzák, a *Creutzfeldt-Jakob* betegség átvitelének veszélye miatt (prion vagy lassú vírus okozta fertőzés, amely súlyos neuropsychés regressziót idéz elő, neuronális degeneratio és astrocyta-proliferatio révén, korai dementiát okozva).

Recombinans DNS-technológiával nyert **human GH-(STH)-készítmények** vannak forgalomban: *somatropint* tartalmazó *Genotropin<sup>R</sup>*, *Norditropin<sup>R</sup>* – ezek “pen” formában találhatóak, valamint *Humatrope<sup>R</sup>*, *Saizen<sup>R</sup>* – utóbbiak egyszerhasználatos fecskendővel adhatók; az első három géntechnológiával nyert, az *E.coli* által szintetizált humán STH-t tartalmaz, míg a *Saizen<sup>R</sup>* előállításánál emlőssejteket használnak. Vannak biosynthesissel előállított készítmények is, pl. a protropin (*Somatotrem<sup>R</sup>*), melyet szintén az *E. coli* hoz létre, emberi gén hozzáadásával. Adagjuk: 0,16-0,5 mg/ttkg/hét, vagy 10-14 NE/m<sup>2</sup>/hét körül van (1 mg = 3 NE). Ezeket régebben hetente 2-3-szor 0,2 NE/ttkg adagban alkalmazták im., ma már azonban 0,4-0,7 NE/ttkg-ot adunk hetente sc, lehetőleg 6-7 napi adagra elosztva, esténként. Sajnos, egyelőre igen drágák ezek a gyógyszerek. A kezelést éveken keresztül kell folytatni, de *minimálisan 6 hónapig*; ha ugyanis ennyi idő alatt a növekedési ütemet nem sikerül megnövelni, a hGH-kezeléstől nem várhatunk eredményt. Ha viszont a növekedés üteme javult, de nem ért el legalább 4-5 cm-t, akkor a kezdő 0,5 NE/ttkg/hét adagot érdemes 0,6-0,7 NE/ttkg/hét adagra emelni. A kezelés feltétele – a biológiai hatékonyság mellett – a növekedési porcok nyitottsága.

A kezelés első éve a legeredményesebb (9-11 cm növés), a behozó növekedés miatt. Minél korábban kezdjük el a terápiát, annál jobb lesz az eredmény, mind a növekedési ütem, mind a végmagasság tekintetében. Mivel a *pubertás* idején normális viszonyok között a GH-secretio kb. kétszeresére emelkedik, ilyenkor – a megfelelő eredmény elérése érdekében – a hGH adagját is tanácsos növelni (0,7-1,0 NE/ttkg/hét).

Tekintve, hogy a spontán pubertás beállta, sokak véleménye szerint, rontja az elérhető végmagasságot (az epiphysis-fugák korábbi elcsontosodását okozva), próbálkoznak késleltetésével, *GnRH-analógokat adagolva* (ezalatt a gyermek nő, de nem sexualizálódik, s így a nemi hormonok nem tudják elcsontosítani az epiphysis-fugákat), *ill. társítva* ezeket a hGH-kezeléshez.

*A kezelés ellenjavallatai, mellékhatások:* Ha a nanosomiát hypothalamo-hypophysealis *daganatok* okozzák, hGH-készítményeket ne használjunk (pl. craniopharyngeoma sikeres műtete után legalább 1 évet kell várnunk a kezelés elkezdésével). Ritkán kell abbahagyni a hGH-kezelést azért, mert valamilyen *malignoma* vagy *diabetes mellitus* alakul ki. Még ritkábban jelentkezik a *csípő epiphyseolysis*, mely műtétet is szükségessé tesz. Ma már ugyancsak ritka a növekedést befolyásoló antitest-képződés, míg a *helyi* reakciók (beszűrődés, vizenyő) a kezelés átmeneti szüneteltetésével megoldódnak.

Ha a gyermek rosszul tűri a naponkénti injekciózást, közbeiktatható 2-3 hónapos szünet, ami – a kezelés újratekintésekor – fokozottabb válaszkészséget is eredményez. Az eddigi felmérések szerint azonban a folyamatos kezelés hatékonyabb, mint az intermittáló.

Nincsen általánosan elfogadott kritérium a kezelés *befejezését* illetően. Legfontosabb szempontok az elért testmagasság, az epiphysis-fugák állapota, az aktuális válaszkészség, s a beteg hozzáállása. A terápia ugyanis kedvezően befolyásolja a beteg lelkiállapotát, egyrészt közvetlenül, másrészt az elért eredményeknek tulajdoníthatóan. Egyre többen érvelnek amellett, hogy a hGH-kezelést a növekedés befejezése után is, az élet végéig kellene folytatni, ugyanis a GH anyagcserehatásaira felnőttkorban is szükség van. Ez a tendencia bizonyára nem minden esetben indokolt, hiszen felnőttkorban csak az esetek kb. 35%-ánál erősítették meg a vizsgálatok a GH-hiány további fennállását.

*A hGH-kezelés egyéb javallatai.* "Hypophysaer" törpenövésen kívül más nanosomiák kezelésére is próbálják alkalmazni a hGH-t. Bevált és elfogadott javallat a *Turner-syndroma* (melyben nagyobb adagok – 1,0-1,2 NE/ttkg/hét – szükségesek, a szénhidrát-anyagcsere 6 havonkénti ellenőrzése mellett, ugyanis fennáll a diabetes mellitus kialakulásának veszélye), valamint az *idült veseelégtelenség* (dializáltaknál is). Történtek próbálkozások egészséges alacsonynövésűeknél (pl. familiaris törpenövésben, nagy, 2,1 NE/ttkg/hét adagban, sikerrel) és dyschondroplasiásoknál (a kezdeti lelkesedés ellenére, sikertelenül), valamint számos más, nanosomiával járó kórkép esetén (pl. Prader–Willi–Labhart-syndromában sikerrel, Down-syndromában stb.).

Egyes szerzők szerint "hypophysaer" törpenövésben megkísérélhető pyridostigmin (Kalymin<sup>R</sup>) adása is, mely a somatostatin-secretiót gátolja.

*IGF-I-kezelésre* somatomedin-C-hiányban (az említett *Laron*-féle nanosomiában) van szükség. Recombinans géntechnológiával állítják ezt is elő; jelenleg a hypoglykaemia elkerülése az egyik fontos kérdés alkalmazása során.

Főleg hGH-készítmények hiányában, de ezekkel társítva is, próbálkozhatunk kis adagú (általában kb. 1 mg/ testtkg/hónap) **anabolicus steroidok** alkalmazásával, a csontkor évente kétszeri ellenőrzése mellett (veszély: a növekedési porcok gyors maturizációja). Közülük legalkalmasabb az *oxandrolon*, mert ennek a növekedést fokozó hatása evidens módon dominál virilizáló hatása fölött. Mivel a csontérelést kifejezetten gyorsítja, akkor javallt, ha a beteg elérte legalább a 8 éves csontkort, ami elmaradt a hossznövekedés mögött. Kis adagban (0,07-0,1 mg/ttkg/nap) alkalmazható mindaddig, amíg a csontkor eléri a hossznövekedés korát, vagy bekövetkezik a pubertás, ill. mellékhatások jelentkeznek. Leányoknál elsősorban Turner-syndroma kezelésében alkalmazzuk (l. ott).

Egyéb anabolicus steroidok vagy *testosteron* adása csak akkor jöhet szóba, ha a csontkor elérte a 10 évet. *Fiúk növekedésének és serdülésének constitutionalis késése* esetén 14 éves kor körül indokolt havonta 50-100 mg depot-testosteron készítmény im. adagolása, 3-6 hónapon át. A férfi nemi hormonok és derivatumaik serkentik a GHRH-GH-IGF-I tengely működését. Adhatók hCG-tartalmú gyógyszerek is (pl. *Pregnyl<sup>R</sup>*, *Choriogonin<sup>R</sup>*), a nemi érés serkentésére.

*Leányok növekedésének és nemi érésének késése* esetén – a fiúk analógiájára – oestradiol-készítmények alkalmazhatók, pl. *ethinyloestradiol* 2-3 µg/nap adagban.

Ha **polytop** a hypophysis-elégtelenség, **pajzsmirigyhormonokkal** (T<sub>4</sub>: 100 µg/nap) kezdjük a substitutiót, ugyanis ezek elősegítik, permisszív módon, a GH szöveti hatásait (a T<sub>3</sub> fokozza a GH transscriptióját is). Ha nem áll ugyan fenn hypothyreosis, de a T<sub>4</sub>-szint a normális alsó harmadában van, akkor a hGH-kezelés során ezt ismételtelen ellenőrizni kell, s ha a normális határ alá kerülne, az alapkezeléshez T<sub>4</sub>-et kell társítani. Újabb adatok szerint ez a csökkenés átmeneti jellegű lehet, s feltehetőleg az SMS-elválasztás növekedése okozza (ami a TSH-

secretiót csökkenti), amelyhez még a  $T_4 - T_3$  peripheriás átalakulásának fokozódása is hozzájárul.

*Mellékvesekéreg-hormonokat* – mivel csökkentik a GH secretióját és hatását – csak komoly szükség esetén (pl. hypopituitaria csecsemők hypoglykaemiás állapotaiban), és csak kis adagban (hydrocortison 10 mg/m<sup>2</sup>/nap, prednison 5 mg/nap) alkalmazhatunk az epiphysis-fugák záródása előtt. Rendszerint nincs is szükség állandó adásukra, kivéve a stressz-helyzeteket s az intercurrent fertőzéseket. Ugyanez a restrictiv szemlélet vonatkozik a terápiás célból (pl. asthma, nephrosis, rheumás polyarthrititis kezelésére) alkalmazott glucocorticoid-készítményekre is, noha az említett esetekben sokszor elkerülhetetlenek. Úgy találták, hogy másodnaponkénti adásuk kevésbé gátolja a növekedést; próbálják ezt a gátló hatást semlegesíteni hGH nagyobb adagjainak alkalmazásával is. Felnőttkorban viszont nő a glucocorticoid-szükséglet.

Ha centrális *hypogonadismus* is társul, a nemi hormonok substitúcióját minél későbbre halasztjuk (a 12-13 éves csontkor elérése utánra), hogy ne gyorsítsuk a növekedési porcok záródását. Fiúknál *testosterone* kis adagjaival (25 mg/hét, vagy 50-100 mg/hónap, l. előbb) kezdjük, valamint *hCG*-t is adhatunk (pl. *Pregnyl*<sup>R</sup>, *Choriogonin*<sup>R</sup> formájában), mely a herék fejlődését és hormon-secretióját serkenti. Leányoknál kis adag *oestrogénnel* (pl. 3-6 µg/nap ethinyloestradiollal) kezdjük, s az emlők és a méh fejlődését követjük; az első havivérzés megjelenése után *progesteront* is társítunk, mesterséges ciklusokat alakítva ki.

ADH-hiánnyal társuló esetekben *Adiuretin*<sup>R</sup> vagy *Minirin*<sup>R</sup> orrcseppet naponta kétszer (reggel és este), vagy csupán egyszer (este) kell alkalmaznunk.

**Prognosis:** a betegség etiológiájától függ, különben quo ad vitam jó. Funkcionális szempontból attól függ, hogy idejében kezdtük-e el, s megfelelő mennyiségben alkalmaztuk-e a substitúciót, elsősorban a növekedési hormont (nyilvánvaló, hogy csak az epiphysis-fugák záródása előtt hatékony).

#### 2.1.2.3.2. Felnőttkori hypophysis-elégtelenség (hypopituitarismus)

Az adenohypophysis hormonjai közül egy, több, vagy valamennyi, teljes vagy részleges hiányával jellemezhető állapot, amelyhez ADH-hiány is társulhat.

Progresszív folyamat (pl. daganat) esetén gyakran jellegzetes időrendben jelentkeznek ezek a kiesések: előbb az STH, majd a gonadotropinok, a TSH, az ACTH, végül a PRL és csak ezután, ritkán az ADH.

#### **Etiopathogenesis:**

- hormontermelő vagy nem-termelő (gyakran chromophob) **hypophysis adenoma**;
- nem hypophysealis **tumorok**: craniopharyngeoma, meningeoma, glioma, emlő- vagy tüdőcarcinoma metastasisai (l. a hypothalamusnál is);
- **trauma** (hypothalamicus laesio vagy érkárosodás), **műtét, besugárzás**;
- **infiltráló** jellegű **hypothalamicus**, illetve **hypophysealis** betegségek (histiocytosis X, sarcoidosis stb.);
- **fertőzés és gyulladás** (tbc, syphilis, tályog, illetve lymphocytás hypophysitis);
- **idiopathiás**, valamint **familiáris** (öröklődő).

Sajátos formája a **postpartum hypophysis-necrosis (Sheehan-syndroma)**. Ezt a syndromát 1937-ben írta le *Sheehan*, mely rendszerint nagy vérvesztéssel járó, nehéz szülések során jön létre. Oka a hypophysis-arteriák spasmusa (ezek functionális végarteriák, melyek collap-

sus esetén reflexesen szűkülnek), s ez vezet az agyalapimirigy infarctusához, necrosisához, partialis vagy totalis hypopituitarismust váltva ki. Ritkán abortus, vérzés (pl. fekély), vagy diabeteses microangiopathia is okozhatja.

Rendszerint a *második vagy későbbi szülések során* jelentkeznek (az előzetes terhességek kapcsán a hypophysis volumene megnőtt, a vérellátás nem változott, s így könnyebben kialakul a necrosis). Az anya nem képes szoptatni, menstruációs ciklusai nem térnek vissza.

#### A hypophysis-elégtelenség tünettana:

1) – **a hormon-hiányok tünetei:** *FSH, LH* (mindkét nemnél hypogonadismus, sterilitás); *TSH* (secundaer hypothyreosis), *ACTH* (secundaer mellékvesekéreg-elégtelenség), *PRL* (a Sheehan-szindrómás nem képes szoptatni).

A beteg fogy, ritkán **cachexiás** állapotba is kerülhet, ha a hypothalamicus étvágyközpont is érintett (**Simmonds-kórban**). Bőre sápadt (a mellékvesekéreg-elégtelenség miatt fellépő depigmentatio és anaemia miatt), vékony, áttetsző, hideg, száraz; szőrzete kihull, férfinél finom ráncok jelentkeznek a szem körül, míg nőnél amenorrhoeáig súlyosbodó cikluszavarok (hypogonadismus). Aluszékonyosság, memóriazavar, obstipatio, fáékonyság stb. (hypothyreosis miatt), előrehaladottabb formákban pedig asthenia, adynamia, vérnyomásesés (mellékvesekéreg-elégtelenség).

2) – ha van térszűkítő folyamat, az általa okozott tünetek is jelentkeznek: utalunk itt a **hypophysis daganat syndroma** négy összetevőjére; néha temporalis epilepsia, és liquorcsurgás (utóbbi kettő ritkán, nagy daganatok esetén) is kialakulhat.

#### Laboratóriumi eredmények:

– a hypophysis trophormonjai csökkennek, ezért a peripheriás endocrin mirigyek hormon-elválasztása is csökkent;

– releasing hormon-stimulációra a hypophysis nem válaszol, vagy csak gyengén (e próbák a hypophysis-reserv megítélésére is alkalmasak), míg az exogen glandulotrophormonokra a peripheriás mirigyek jól reagálnak. A releasing-hormonokra adott normális hypophysealis válaszokat a 8. táblázat szemlélteti; l. még a hypothalamus fejezetében is a diagnosztikus tesztként használt kombinált neurohormon-alkalmazást.

#### 8. táblázat: Az adenohypophysealis hormonelválasztás stimulációs próbái

A vizsgált hormon normál-értéke a plasmában	Alkalmazott próba	Normális (plasma-szint) válasz
STH < 5 ng/mL (félnőtnél)	GHRH, 100 µg iv.	STH 10-20 ng/mL-rel emelkedik
FSH: férfi és nő (follicularis és lutealis fázisban) 1,5-15 ill. ovulatókor: 60-80 mNE/mL LH: férfi és nő (follicularis és lutealis fázisban): 5-25 ill. ovulatókor 60-100 mNE/mL	LHRH 100 µg iv. LHRH 200 µg iv.	FSH legalább 30%-kal nő LH több, mint kétszeresére nő FSH egy-kétszeresére nő LH több, mint kétszeresére nő
TSH (0,5-4,5 mNE/L)	TRH 200 µg iv. TRH 500 µg	TSH 5 mNE/L fölé (pl. 10-15-re) nő TSH 7-12 mNE/L-rel nő

ACTH (10-80 pg/mL) reggel 6-9 óra között mérve	– CRH 100 µg iv. – CRH 50 µg iv. – insulin 0,05-0,1 NE/kg iv. – metopyron, 1,5-2 g po.	– ACTH kétszeresére nő – a cortisol kétszeresére nő – a cortisol 20 µg%-ra nő, a növekedés > 10 µg% – a 11-desoxycortisol meghaladja a 8 µg%-ot
Prolactin: nő 5-15 ng/mL férfi 2-12 ng/mL	TRH 200 µg iv.	PRL legalább kétszeresére nő

Megjegyzés: a TRH különböző hypophysealis érintettségű kórképek esetén képes növelni más adenohypophysealis hormonokat is (pl. acromegáliában az STH-t, PCOS-ban az LH-t, Cushing-kórban az ACTH-t, prolactinómában a prolactin-secretiót).

A képalkotó eljárások (sella-felvétel, CT, MRI), valamint szemészeti, neurológiai vizsgálatok elvégzése szintén fontos az esetleges térszűkítő folyamat felderítésére.

**Elkülönítő kórisme.** Fogyással járó más betegségektől, pl. anorexia nervosa, daganatos megbetegedések, s más hypoanabolicus syndromák.

#### Kezelés:

– a peripheriás endocrin mirigyek által termelt hormonok substitúciója. Fontos a **sorrend**: előbb a mellékvesekéreg-elégtelenség (pl. *Prednison* 5-7,5 mg/nap, ill. emelt adag fokozott igénybevétel esetén), majd a pajzsmirigy-elégtelenség (pl. 75-100 µg l-thyroxin), végül a hypogonadismus kezelendő: nőknél mesterséges ciklusok: első 20 napon át oestrogén, pl. ethinyloestradiol 30 µg/nap, ebből az utolsó 10 nap progestagénnel társítva (pl. medroxiprogesteronnal 5-10 mg/nap adagban, vagy lynestrenollal, melynek készítményei pl. a *Linestrenol<sup>R</sup>*, *Orgametril<sup>R</sup>*, *Endometril<sup>R</sup>*) – de oestrogen adása tilos PRL-termelő adenománál; férfiaknál tartós hatású testosterone-készítmények (150-250 mg havonta), vagy anabolicumok alkalmazhatók;

– fontos a **preventio** is: a kiváltó okok (pl. gyulladás, trauma, vérzés) megfelelő kezelése; a Sheehan-syndroma megelőzésében a szülési szövödmények kivédése, ill. a vérveszteség azonnali, megfelelő pótlása, a collapsus megelőzése.

#### Felnőttkori STH-hiány

Újabban a felnőtteknél is kimutattak egy GH-hiányos syndromát, mely kezdődhet már gyermekkorban, vagy csak felnőttkorban következik be (pl. hypophysis adenoma kezelése után).

**Klinikailag** az életminőség csökkenése, a testösszetétel megváltozása jellemzi. Fáradékony-ság, a *teljesítőképeség csökkenése*, depressio, *sivár érzelmi élet*, álmatlanság, fokozott fájdalom-érzékenység lép fel. A zsírszövet mennyisége megnő, az izom- és egyéb értékes szövetek rovására. Míg normálisan a testtömeg 25%-át alkotja zsír, ebben az esetben 30-50%-ig emelkedik. Ugyanakkor, a lipidanyagcsere is hátrányos irányba tolódik el. Csökken a csont-sűrűség, osteoporosis lép fel. A bőr száraz, vékony, a verejtékezés csökkent.

Dilatatív *cardiomyopathia* alakul ki, a szív teljesítőképesége csökken, a szív-ér rendszeri halálozás nő.

**Laboratóriumi vizsgálatok:** Legfontosabb az ITT-re adott GH-válasz (l. a továbbiakban ismertetendő szakmai ajánlásban).



A syndroma létét és jelentőségét még vitatják, de sokan indokoltnak tartják GH-készítmények alkalmazását az említett esetekben, főleg időskorban és súlyos fehérje-katabolizmusban (a kezelés kritériuma sokak szerint: a dilatatív cardiomyopathia léte).

A **GH-kezelést** javallják *idült veseelégtelenségben* is. Sőt, az *öregedési folyamatokat* is kedvezően befolyásolja: pozitívvá válik a nitrogén-mérleg, nő a sovány testtömeg (a GH fehérje-anabolizáló hatásai révén), csökken a zsírszövet (a lipolyticus hatás eredményeként), javul az atherogen-index, nő a Ca-felszívódás s a csontok ásványianyag-tartalma (de csak a kezelés után 6 hónapra) és kedvező szubjektív klinikai hatások (jó erőnlét, a fáradékonyság csökkenése stb.) következnek be. Újabb, nagyobb létszámú beteganyagon végzett vizsgálatok megerősíteni látszanak a kezdeti kedvező eredményeket. Az életminőség javulását legalább 6 hónapos alkalmazás után észlelték, a kezelték kb. egyharmadánál (*Wiren Lena és mtsai, 1998*).

Kedvező hatásokat észleltek a sebgyógyulásra, műtétek, traumák utáni reconvalescentiában, *súlyos, leromlással járó megbetegedésekben* (pl. AIDS, rákos betegségek), májelégtelenségben; mérsékelte a glucocorticoid-kezelés mellékhatásait. Immunstimuláns-hatásokkal szintén rendelkezik.

*Sportolóknál* is kezdték alkalmazni a teljesítmény növelése érdekében.

A GH-kezelés felnőttkorban nem mentes azonban a *veszélyektől és mellékhatásoktól*. A legnagyobb veszélyt mitogén hatása, s így *rosszindulatú daganatok indukálása* jelenti, hiszen ismert tény, hogy acromegáliában nő a malignus tumorok incidenciája (pl. a melanoma malignumé); GH-substitutio esetén gyakoribb a hypophysis adenomák, a prolactinoma-recidívák, agydaganatok, craniopharyngeoma jelentkezése.

Egyik legfontosabb probléma az alkalmazott *adag* megválasztása: ma már nem ttkg-ra számítják, hanem nemek szerint választják meg: 1,3 mg/ nap férfiaknál, 1,6 mg/ nap nőknél (a normális napi GH-termelés átlagértéke ugyanis férfiaknál 1 mg, míg nőknél 2 mg).

Alkalmazása **ellenjavallt malignus betegségekben**, még hajlam esetén is, előzetes cytostaticus vagy sugárkezelés esetén.

A következőkben ismertetjük *Góth M., Laczi F. és Rácz K. (1997)* közös szakmai ajánlását a felnőttkori GH-hiány kezelésére.

### **Szakmai ajánlás (protokoll) felnőttkori – hypophysis daganat vagy annak kezelése által előidézett – növekedési hormon (GH) hiány hGH-kezeléséhez**

#### **A kezelés célja:**

Az agyalapi mirigy GH-elválasztásának elégtelensége következtében létrejövő GH-hiányos felnőttek hGH-val történő szubsztitúciója és ennek révén a betegek életminőségének javítása.

#### **A kezelésben résztvevő személyek:**

Felnőttkorban ( $\geq 18$  éves életkor) jelentkező, hypophysis daganat és/vagy annak kezelése következtében létrejövő GH-hiány. A későbbiekben a rendelkezésre álló kereten belül indokolt lesz azoknak a betegeknek szubsztitúciós kezelése is, akiknek GH-hiánya gyermekkorban kezdődik, de felnőttkorukban is a GH-hiány okozta syndroma káros következményeitől szenvednek, továbbá azon nem-daganatos eredetű betegek kezelése, akiknek GH-hiányát felnőttkorban kórismézték.

**A GH-kezelést végző szakemberek:** endocrin szakvizsgával rendelkező orvosok.

### **A felnőttkori GH-hiány (biokémiai) diagnosisa:**

A standard vizsgálat a diagnosis – jelentős GH-hiány – felállításában az éhomra elvégzett *insulin hypoglykaemiás vizsgálat* (ITT, 0,1 E/ttkg, adott esetben 0,05, illetve 0,15 E/ttkg gyors hatású human insulin iv.). A vizsgálatot a GH-kezelés megkezdéséhez viszonyítva 3 éven belül *endocrin szakorvos* felügyelete mellett kell elvégezni.

*Az ITT ellenjavallatai:*

- ischaemiás szívbetegség;
- rohamokban jelentkező tudatzavar, eszméletvesztés.

*ITT ellenjavallatai esetén elvégezhető tesztek:*

- Arginin (0,5 g/ttkg, max 30 g) – GHRH- (1 µg/ttkg) kombinált teszt;
- Arginin-teszt (0,5 g/ttkg, max 30 g);
- Glukagon-teszt (1 mg sc.);
- GHRH-teszt (1 µg/ttkg).

A GH-válaszreakciót az ITT-hez hasonlóan kell értékelni.

*Jelentős GH-hiány fennállásának kritériumai:*

- a teszt során a hypoglykaemia tünetei megjelennek;
- a vizsgálat során a vércukor-szint 2,2 mmol/L alá csökken;
- a GH-válasz maximuma < 3 ng/mL (< 3 µg/L, azaz < 8 mE/L).

Felnőtt hypothalamus/hypophysis betegségben szenvedő betegek GH-hiányának kórismézésére elegendő egy provokációs teszt elvégzése, ha a GH-hiány mellett még legalább egy adenohipophysealis hormon elégtelensége kimutatható.

Idiopathiás hypopituitarismusban, valamint hypothalamus/hypophysis betegség fennállásakor kimutatott *izolált* GH-hiány esetén második dinamikus teszt (a fent említett tesztek egyikének) elvégzése is javasolt.

### **A kezelést kizáró okok:**

- aktív malignus betegség. Ha az anamnesisben malignus betegség szerepel, fokozott ellenőrzés szükséges esetleges relapsus kórismézésére.
- kezeletlen vagy agresszív hypophysis vagy hypophysis környéki daganat. Az intracranialis károsodás inaktív legyen, a daganatellenes kezelés be legyen fejezve.
- proliferatív/prae proliferatív diabeteses retinopathia;
- benignus intracranialis nyomásfokozódás;
- terhesség; terhesség kórismézése esetén a kezelést meg kell szakítani;
- nem-hormonpótló jellegű corticosteroid-kezelés;
- alkoholizmus, gyógyszerfüggőség;
- nem kooperáló betegek (poor compliance).

### **A kezelést erősen korlátozó betegségek, állapotok:**

- bármely súlyos krónikus betegség;
- szoptató nők;
- magas vérnyomás: kezeletlen magas vérnyomás vagy szokványos dózisú vérnyomás-csökkentő-kezeléssel nem normalizálható vérnyomás;
- kezelt acromegalia;
- 70 év feletti életkor.

Insulinnal kezelt diabetes mellitusos betegek insulin-adagja a GH-kezelés során módosításra szorulhat.

**Egyéb hypophysis hormonhiány** fennállásakor a megfelelő hormonpótlást a GH-kezelés előtt meg kell kezdeni. A cortisol, valamint a nemi hormonok adagját legkésőbb a GH-kezelés megkezdése előtt három, a thyroxin adagját pedig egy hónappal stabilizálni kell. Thyroxin-substitutio esetén a T<sub>3</sub>- és T<sub>4</sub>-szintet rendszeresen kell ellenőrizni, hypothyroxinaemia esetén annak dózisát emelni szükséges.

### **A GH-kezelés dózisa:**

A kezelés kezdetekor napi 0,45-0,90 NE (3 NE = 1 mg), este beadott sc. injekció formájában. Az adag a kezelés során fokozatosan emelendő a beteg egyéni igényeinek megfelelően. Ajánlott adagok: férfiaknál 1,3 mg, nőknél 1,6 mg naponta.

*Az optimális adag beállítása függ:*

- 1) az esetleges mellékhatások – elsősorban a folyadék-retenció által előidézett oedema, arthralgia/myalgia – jelentkezésétől. A kezelés kezdetén jelentkező mellékhatások megelőzésének leghatékonyabb módja az alacsony kezdeti GH-adag, és a dózis lassú, fokozatos emelése.
- 2) a plasma IGF-I szintjétől, cél az életkornak megfelelő normális (tartomány felső felében levő) IGF-I-koncentráció. Az optimális dózis eléréséig az IGF-I-szintet 1-2 havonta kell ellenőrizni, azt követően 6-12 havonta.
- 3) értékelni kell a klinikai választ is.

Az adekvát adag a beteg egyedi állapotának, igényeinek figyelembevételével állítható be. A minimális hatékony adagot kell alkalmazni, és figyelembe kell venni, hogy az adag az életkor előrehaladtával csökken. Az injekció beadásának helyét változtatni kell a lipoatrophia elkerülése végett.

#### **2.1.2.4. Craniopharyngeoma**

Az intracranialis daganatok kb. 3%-át képezi. A leggyakoribb hypophysaer nanizmust okozó intracranialis daganat, kb. 60%-ban jár adenohypophysealis elégtelenséggel. Általában jóindulatú, ritkán malignus. Az esetek jelentős részében kalcifikálódik, és rendszerint cysticus degenerációt szenved.

A Rathke-tasak maradványaiból fejlődik ki, a leggyakoribb intracranialis tumor gyermekeknél. Ennek ellenére a betegek majdnem felénél 20 éves kor után, 20%-ánál 40 éves kor után kórismézik. Leggyakrabban suprasellarisan (85%), ritkábban intrasellarisan, vagy mindkét localisatcióban észlelhető. Komprimálhatja a hypothalamust, a látóideg-keresztződést és a hypophysis-nyelet.

**Tünettan.** Gyakran az *intracranialis nyomásfokozódás* tünetei, így fejfájás, hányás, bradycardia, papilla-oedema (mint a hydrocephalus tünetei), máskor *látási zavarok* (kb. 60%-ban asszimetriás látótér módosulások), *alacsonynövés*, a csontosodás késése, hypogonadismus, DI észlelhető. Elhízás is kialakulhat, s ha ez hypogonadismussal társul, létrejön a Babinsky–Fröhlich-féle tünetcsoport. Máskor hyperprolactinaemia vagy valódi pubertas praecox lép fel.

**Elkülönítő kórisme.** A sella-felvételen látható calcificatiók (tojáshéjszerű aspektussal) eléggé jellemzőek, de elkülönítendőek hypothalamicus germinomától, chordomától, chondromától, meningeomától és gliomától. Fontos a CT és a szemészeti vizsgálat (látótér) elvégzése is. Biztos csak a kórbonctani diagnosis (általában adamantinomához hasonlít, ritkábban – 10%-ban – papilláris szerkezetű).

**Kezelés.** Idegsebészeti *műtét* (mortalitása kb. 10%, microsebészeti beavatkozás után a recidíva 20%) és *radiotherapia* nagyenergiájú részecskékkel (viszonylag radioresistens). A 3 cm-nél kisebb átmérőjű daganatok jobb prognózisúak. Műtét után spontán növekedés indul be (ennek mechanizmusa nem teljesen tisztázott), s így a nanosomia megoldódik. Substitúciós terapiát is végzünk (corticotherapia, desmopressin, nemi hormon-substitutio).

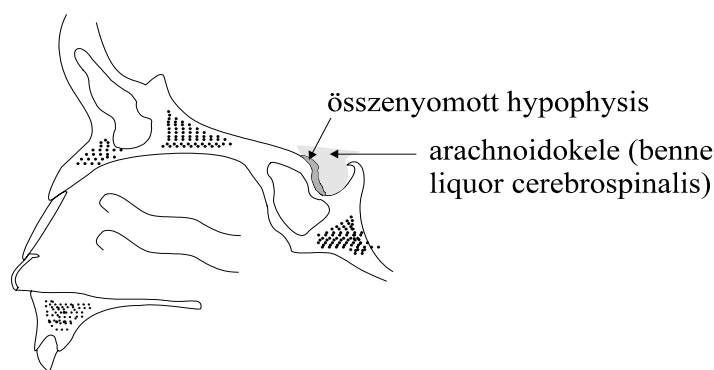
**Prognosis.** Evolutív esetekben rezervált, kivéve az intrasellaris daganatokat (15%).

#### 2.1.2.5. Empty sella syndrome (üres sella-syndroma)

*Busch* nevezte így 1951-ben; két formáját különíthetjük el.

A **primaer** formát a töröknyereg diaphragmájának defektusa okozza: a hypophysis-nyél körüli nyílás túl tág (5 mm-nél nagyobb), s ezen keresztül behatol a liquorral telt subarachnoidalis tér a sella belsejébe (arachnoidokele alakul ki). A folyamatban fontos szerepe van a liquorúri nyomásnak is.

Általában elhízott, középkorú nőknél jelentkezik. Klinikailag *fejfájás*, esetleg *látási zavarok*, hormonálisan *enyhe hyperprolactinaemia*, ritkábban a *trophormonok* (FSH, LH, TSH) *csökkenése* jellemzi, ugyanis zavart lehet a hypothalamicus kontroll. Nagyobb statisztikai adatfeldolgozás azt mutatta, hogy az esetek kb. 2/3-ában a hypophysis működése normális volt, s csak 1/3-ában jelentkeztek az előbb említett tünetek.



**25. ábra. Primaer empty sella syndrome**

A hypophysis a sella elülső falához nyomódott, a liquorúr (arachnoidokele) benyomulása miatt.

A **secundaer** forma előzetesen fennálló hypophysis-daganat zsugorodása miatt következik be, melyet gyógyszeres, de inkább sugár- vagy sebészeti kezelés váltott ki. A keletkezett adhéziók retractiója lehúzza az üres sellába a chiasmát s a látóidegeket, látási zavarokat okozva.

**Kórisméje:** a sella-megnagyobbodás természetét CT vagy MRI tisztázza; de lehet a sella normális méretű is.

**Kezelést** rendszerint nem igényel. El kell kerülni a téves kórisme alapján javallt besugárzásokat vagy műtéteket.

**Szövődmények:** A chiasma opticumot érő nyomás miatt bitemporalis hemianopsia alakulhat ki, s ez műtétet tesz szükségessé. Legsúlyosabb szövődmény a naso-sphenoidalis fistula, amely liquorcsurgással jár, s amit transnasalisan zárni kell.

#### 2.1.2.6. Izolált hypophysis syndroma

A *hypophysis-nyél* megszakadása okozza, ami a porta-keringés és a hypothalamo-hypophysealis traktusok sérülése miatt a releasing és inhibiting hormonok és a vasopressin csökkenéséhez vagy hiányához vezet.

**Tünettan.** Jellemző anamnézis: *trauma* vagy *jatrogén*. Utóbbi *sebészi beavatkozás* következménye, diabeteses retinopathia, metastaticus rák vagy malignus exophthalmia műtete kapcsán. Hypophysis-nyelet komprimáló *daganat* is előidézhethet. Fennállnak a globális *adenohypophysealis elégtelenség tünetei*, *galactorrhoea*val és – esetleg – *partialis* vagy *totalis DI*-szal.

**Laboratóriumi eredmények:** A hypophysis glandulotrophormonjai szintjének csökkenése (ami válaszol releasing hormonokra), a prolactin-szint emelkedése, és a DI jellemző laboratóriumi tünetei. A CT és a szemészeti vizsgálat szintén fontos.

**Szövődményként** felléphet az adenohypophysis infarctisatiója.

**Kezelés:** ha lehetséges, oki kezelés (a daganat megoldása); a peripheriás hormonok substitúciója; hyperprolactinaemiában bromocriptin (hatására megszűnik a galactorrhoea, de nem indul be a ciklus, mert az LHRH nem jut le a hypophysisbe); DI esetén desmopressin.

#### 2.1.2.7. Hypophysis coma

**Etiológia.** Hypophysis-elégtelenség okozza:

1. – lehet *heveny* – koponyatrauma, hypophysis-műtét miatt, vagy
2. – előzetes hypophysis-elégtelenség decompensatiója, melyet fertőzés, stressz, trauma, hypophysis apoplexia vagy postpartum necrosis okoz.

**Tünettan:** hasonló tünetekkel jár, mint a *heveny mellékvesekéreg-elégtelenség* (Addison-crisis) és a *myxoedemás coma* – együtt. Ezek megnyilvánulásai keverednek, s vezetnek a következő tünetekre: alacsony vérnyomás (collapsusig), hypoglycaemia, coma, hypothermia, de néha láz is lehet. A kezdeti általános benyomás közönséges sürgősségi esetekre emlékezteti a vizsgálat (pl. myocardialis infarctus, agyvérzés, meningitis, sepsis). Fennállhatnak az idült hypophysis-elégtelenség tünetei: vékony, áttetsző, sápadt, száraz bőr, a szőrzet jelentős csökkenése vagy hiánya, hypogonadismus stb.

**Laboratóriumi eredmények:**

- *hypoglycaemia* (a hyperglycaemizáló hormonok: ACTH, cortisol, STH, pajzsmirigy-hormonok hiánya miatt),
- *hypocortisolismus* és ennek nem specifikus laboratóriumi tünetei, ill.
- a *hypothyreosis* okozta laborelváltozások. A hypophysis-elégtelenségre vonatkozó vizsgálati eredményeket nincs idő megvárni, a kezelést azonnal el kell kezdeni.

**Kezelés:** – *hydrocortison hemisuccinat* 100 mg iv., 5%-os *glucose* vagy *fiziológiás-oldat* perfúzióban; *hydrocortison acetát* 100 mg, im. 6 óránként;

- súlyos hypoglycaemia esetén ez külön kezelést igényel: 50 ml 40-50%-os glucose-oldatot, 5%-os glucose-perfúzióval folytatva;
- *l-thyroxin* – 100 µg/nap, orrszondán vagy injekcióban;
- ha vízintoxicatio is fennáll súlyos hyponatraemiával – erélyes *vízmegvonás* (a többi l. a fokozott vasopressin-secretio kezelésénél).

### 2.1.3. A neurohypophysis

L. a hypothalamus fejezetében: 2.1.1.2. A hypothalamo-neurohypophysealis rendszer és ennek betegségei című alfejezetben.

## 2.2. A pajzsmirigy

A pajzsmirigyet elsőként *Galenos* (Kr. u. II. század), majd a flamand *Andreas Vesalius* írja le a „De humani corporis fabrica libri septem” című művében, amely 1543-ban, Baselben jelent meg. *Thomas Wharton* angol orvos az „Adenographia sive glandularum totius corporis descriptio” című, 1656-ban, Londonban megjelent művében használja először a „pajzsmirigy” kifejezést, amit a mirigy pajzs formája (*thyreos* = pajzs) miatt vezetett be.

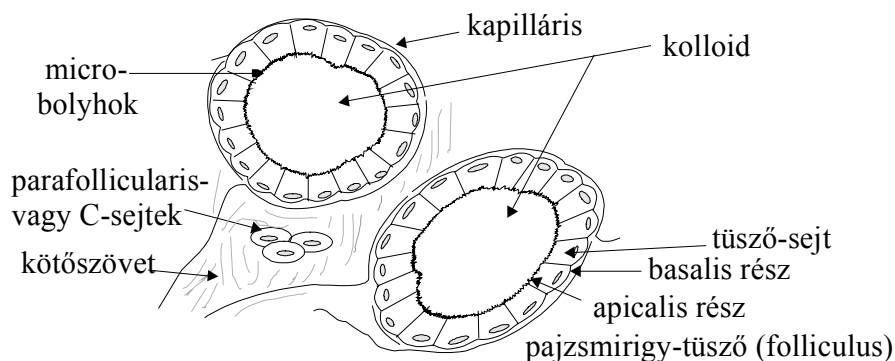
### 2.2.1. Anatómiai, embriológiai és élettani alapfogalmak

#### 2.2.1.1. Anatómia

A nyak alsó részén helyezkedik el, patkó alakú, 2 *lebeny*ből áll, melyeket alul az *isthmus* köt össze. Az esetek majd egyharmadában van egy harmadik lebeny is (a *pyramidalis*, La Louette-lebeny), mely a ductus thyreoglossus maradványa. A lebenyeket capsula határolja. Súlyja 15-30 g; bő vérellátású, arteriái az arteriae thyroideae sup.- és inf.-ből ágaznak el (előzők az a. carotis externa, utóbbiak a truncus thyreocervicalisból származnak; létezik néha direkt az aortából jövő a. thyroidea ima is). A pajzsmirigy gyűjtőerei a v. jugularis externába ömlenek, amelyek a thyreo-linguo-facialis törzsben folytatódnak. A nyirokerek elsősorban a belső jugularis nyirokcsomókba futnak.

Szerkezetileg felosztható: *lebenyekre*, *lebenyekékre*, *tüszőkre* – azaz *acinusokra* vagy *folliculusokra* (ezekből 20-40 található lebenyeként, átlagosan 200 µm átmérőjűek).

A működő acinusok sejtjei magasak, lumenük szűk, míg nyugalmi állapotban laposak, lumenük tág; a lumenben kolloid található. Az acinusok közötti stromában *parafollicularis*, azaz interstitialis, más néven *C-sejtek* vannak, melyek thyreocalcitont termelnek.



26. ábra. A pajzsmirigy szövettani szerkezete

### 2.2.1.2. Embriológia

A pajzsmirigy telepe a terhesség 17. napja körül felismerhető, s a 14. héttől már kialakult szervet képez. A foramen coecum területéből fejlődik ki, a nyelv alapjából kiinduló endodermális háncsap meghosszabbodásaként, mely köteggé nyúlik, a ductus thyreoglossust alkotva. A migratio zavarai képezik a sublingualis pajzsmirigyek és a ductus thyreoglossus-cysták keletkezésének alapját. A pajzsmirigy lebenyei mögött található a 4 mellékpajzsmirigy (a 2 felső – amelyek a 4. kopoltyútasakból fejlődnek ki és a 2 alsó – melyek a 3. kopoltyútasak származékai, a thymus-szal együtt). Az ultimobranchialis testből fejlődnek ki a parafollicularis (vagy C-) sejtek.

A 3., 4., 5. kopoltyútasak kifejlődésének zavara okozza a **DiGeorge-syndromát**: lényege a C-sejtek, a mellékpajzsmirigy- és a thymus-sejtek hiánya, cellularis immundeficienciával.

### 2.2.1.3. Élettan

A pajzsmirigy a szervezet jódháztartásának és energiaháztartásának központja.

#### 2.2.1.3.1. A jód kinetikája a szervezetben

A jód a pajzsmirigyhormonok synthesisének elengedhetetlen komponense, a  $T_4$  66%-át és a  $T_3$  58%-át adja. A napi jódszükséglet 100-200  $\mu\text{g}/\text{nap}$ , de életkortól és élettani állapottól (l. terhesség) függően változik.

A jód a gyomor-bél traktusból jól felszívódik, de mivel liposolubilis, a bőrön át is (pl. jódtinktúra alkalmazásakor), valamint a tüdőkön keresztül (aerosol formájában, l. tengerpart).

Aktív kaptációs mechanizmus révén a I a pajzsmirigyben felhalmozódik (30/1 arányban a plasmához képest). Az „intrathyreoidealis rezerv” 10-15 mg, jódhiány esetén 45 napig képes biztosítani a pajzsmirigyhormonok synthesisét.

A jód-eliminatio elsősorban a vizeleten keresztül történik, ami csak részben függ plasmabeli koncentrációjától. A tüdőkön, a bőrön, s a bélcsatornán át is ürül. Nagy mennyiségű jód-vesztés lép fel malabsorbtíós syndromában, chronicus hasmenésben, egyes vesebetegségekben (nephroticus syndroma, veseelégtelenség) és szoptatás idején.

#### 2.2.1.3.2. Pajzsmirigyhormonok synthesise és sorsa a szervezetben

##### Biosynthesis:

##### a) A jód aktív felhalmozódása a pajzsmirigyben (jodinitio)

A tüszősejtek basalis membránjánál történik. A jodid befogását, aktív captatióját a *jódpumpa* valósítja meg, vagyis a *NaI-symporter*, mely a szükséges energiát a Na-pumpától, azaz a Na-K-dependens ATP-áztól nyeri. Ezt serkenti a TSH a cAMP-n keresztül, és befolyásolja a pajzsmirigy önszabályozó mechanizmusa, amely a benne található organikus jód szintjétől függ.

##### *NaI-symporter (NIS)*

Nemrég, 1996-ban fedezték fel, glykoprotein-molekula, 3 helyen glykozilált membrán-enzym. A synthesisét meghatározó gén a 19. chromosoma rövid karján (19 p12 - p13.2) található, 15 exonja van, szövetspecifikus alternatív kapcsolódású. A NIS synthesisét szabályozó *mRNS-expressio* a pajzsmirigysejtekben nyilvánvaló, fokozott Graves–Basedow-kórban, toxicus adenómában, viszont csökkent papillaris, és hiányzik a legtöbb follicularis és anaplasticus pajzsmirigy-rákban. Mivel az említett expressio – kisebb mértékben ugyan – megtalálható egyéb szervekben és szövetekben is, ezek is képesek jódfelhalmozásra. Ilyenek: a nyálmirigyek, a gyomormucosa, az emlőmirigy, a petefészkek, a hypophysis, a choroid

plexus, a colon, a bőr. A *NIS-fehérje* 643 aminosavból áll, molekulásúlya 70-90 kDa, 2 formája van: precursor- és glykozilált. A thyreocyta basalis (basolateralis) membránján található, 12 vagy 13 transmembrán domainje van. Félélettideje hosszú, több napos. Az enzim alapfunkciója a *jodid-transzport*,  $2\text{Na}^+/\text{I}^-$  symportja.

A jodid befogása jól jellemezhető (és néha méri is) a jodid pajzsmirigy/serum (T/S) arányának meghatározásával. Ez az arány normális körülmények között, euthyroid egyéneknél 30/1 körül van (l. előbb), és általában a jodid-ionok felhalmozódása a thyreocytaiban 20-40-szeres elektromos és koncentrációgradienssel szemben történik. A nagyobb koncentrációgradiensnek az szab határt, hogy a jodid viszonylag hamar a thyreoglobinhoz kötődik. Ha ezt a kötődést gyógyszeresen gátoljuk, a jodidkötőképesség elérheti a 300-400-at is.

A NIS képes szállítani más, kifejezetten basicus *anionokat* is, sőt a *perchlorat*, s a thiocyanat iránti affinitása nagyobb, mint a jodidionok iránt. Így, ezek az ionok gátolhatják a jódfelhalmozást, éppúgy, mint a hasonlóan viselkedő pertechnetat, nitrát, vagy a bromidok és fluoridok. A perchlorat felhasználható pl. diagnosztikai célra, a jodid organifikációs zavarainak kimutatására. A NIS funkcióját *serkenti* a TSH, a TSAb, a c-AMP, valamint az oxytocin s a PRL (az utóbbi talán az emlőben is). *Fő gátló*: a jodid (nagy adagban), a perchlorat, a thiocyanat. Ezek mellett feltételeznek egyéb gátló hatású anyagokat is: egy serum-eredetű inhibitor, s egy harmalin-szerű  $\text{Na}^+$ -transport-gátlót. A jodid-transzport zavarai (pl. a *NIS-mutáció*) *congenitalis hypothyreosist* és *golyvát* okoznak; kezelésük érdekében jóddal való próbálkoznak.

A pajzsmirigy jódfelhalmozását klinikailag felhasználhatjuk *radiojodcaptatio*s görbe megszerkesztésére (egy aktívabb pajzsmirigy ugyanis gyorsabban és erősebben köti a radioaktiv jódot mint egy kevésbé aktív), *thyreoscintigramm* készítésére (ez a pajzsmirigy működési és morfológiai állapotáról nyújt felvilágosítást), valamint *terápiás* célra is (pl. toxicus adenomában a radioaktiv jód –  $\text{I}^{131}$  –  $\beta$ -sugárzása főleg az autonóm működésű, fokozott jódkötésű thyreocytaikat fogja elpusztítani, míg pajzsmirigyrákban, nagy adagban alkalmazva – a rákos sejteket). Mindezek a lehetőségek a továbbiak során kerülnek részletesebb tárgyalásra.

#### b) A jodidionok oxidálása elemi jóddá (vagy más reakcióképes formává)

A pajzsmirigysejtek apicalis pólusában játszódik le, a *thyroid peroxidase (TPO)* hatására; az oxydálószer (electron-acceptor) a  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Az oxidálást valószínűleg a *NADPH cytochrom-C reductase* végzi, a szükséges NADPH a glucose oxydatiója során keletkezik. Nem teljesen tisztázott, hogy a jodidionok valóban elemi jóddá, vagy más *reakcióképes formává*, pl. jodinionná ( $\text{I}^+$ ), vagy jodin-szabadgyökké ( $\text{IO}_3^-$ ) alakulnak-e.

#### c) A jód organifikálása (a tyrosin jodálása vagy jodisatio, jod-tyrosinogenesis)

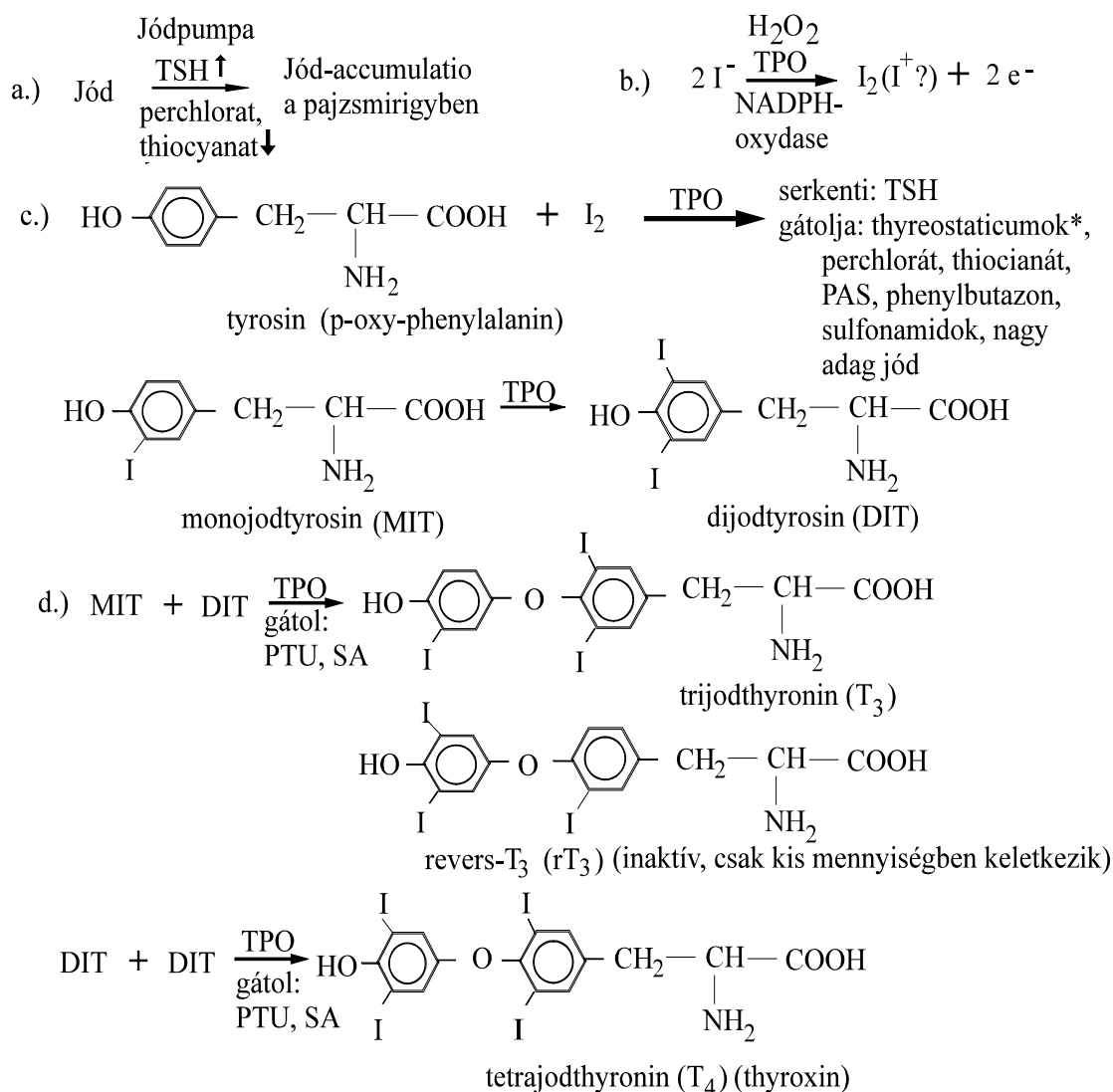
Ez a folyamat az apicalis membrán közvetlen közelében, thyreoglobulinhoz (Tg) kötött tyrosin-maradékokkal (tyrosyl-gyökökkel) megy végbe, ezért előbb a Tg-nal kell foglalkoznunk.

#### Thyreoglobulin-synthesis

A thyreoglobulin (Tg) a pajzsmirigy fehérjetartalmának 75%-át képezi. Nagy glykoprotein-molekula, 660 kD, 2 noncovalensen kötött alegység (dimer) alkotja. Van tetramer formája is, de ez kisebb mennyiségben fordul elő. A synthesisét meghatározó gén a 8. chromosomán található, a legnagyobbak egyike, 42 exont tartalmaz. Az mRNS-e 8448 nucleotidból áll, s a translatio során keletkező protein 2748 aminosavból. A protein a durva *endoplasmás reticulum (ER)* polyribosomáin synthetizálódik, s a translációt követően a *Golgi*-készülékben glykozilálódik, innen kilépve pedig "*secretio*s csomagokat" képez, exocytoticus



hólyagocskákba jutva. Ezek a thyreocyta apicalis membránját elérve azzal fusionálódnak, s a sejtet *exocytosis*sal elhagyják.



## 27. ábra. A pajzsmirigyhormonok biosynthesis

$\text{I}^+$ : hypotheticus oxydált jód tartalmú átmeneti termék

\* e reakció legerősebb gátlói a thyreostaticumok: thioamidok, pl. MTU, PTU, carbimazol, methimazol; a felsorolt többi anyag gátló hatása ezen a szinten kevésbé kifejezett.

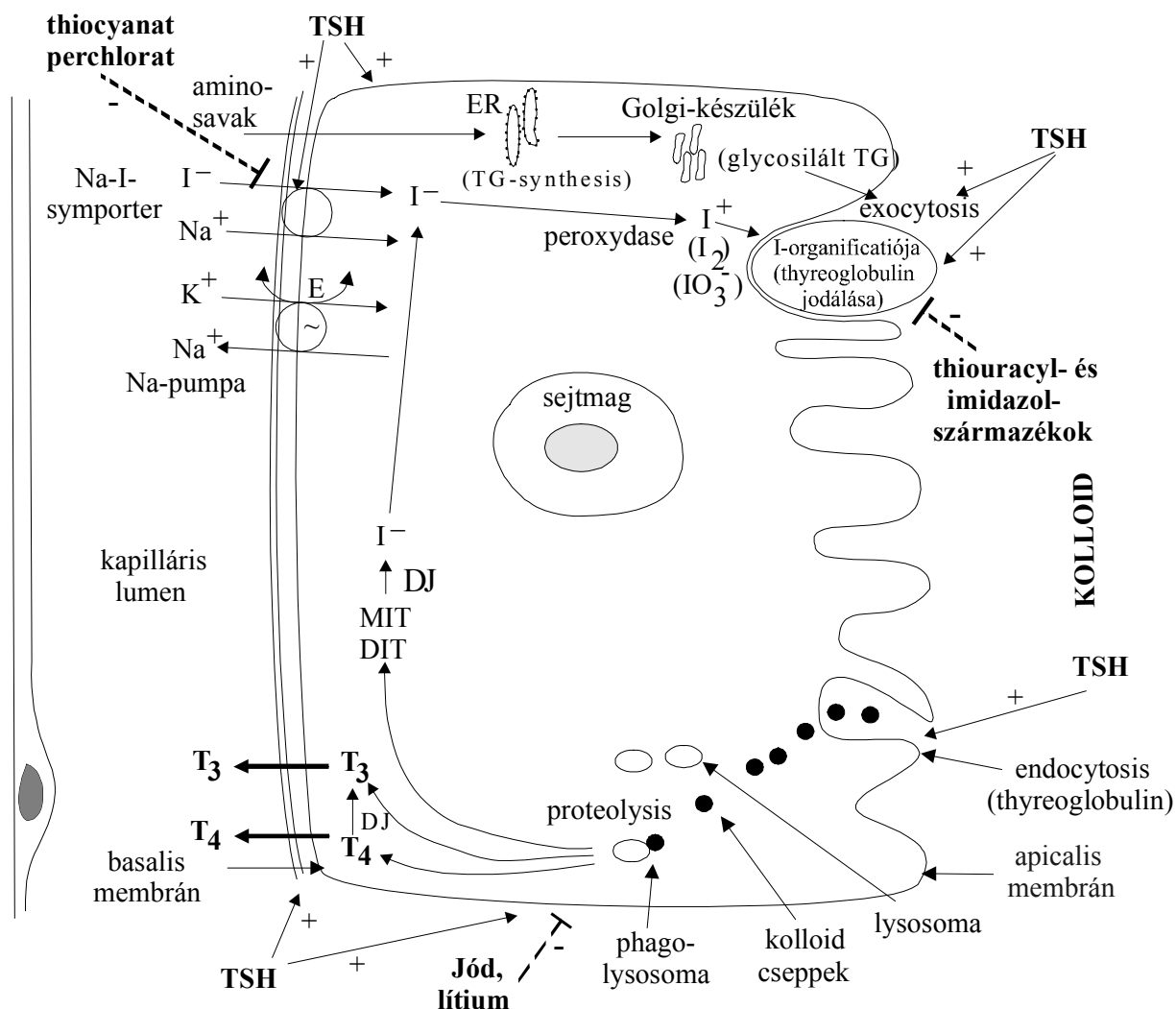
MTU: methylthiouracil; PTU: propylthiouracil; SA: sulfonamidok

A membrán közvetlen közelében, a sejtől éppen kilépett thyreoglobulin-molekulák tirozinmaradékain történik a *jódózás* (a *jodisatio*), vagyis a jód organificatioja, mely monoiodtyrosin (MIT), majd diiodtyrosin (DIT) képződését eredményezi, anélkül, hogy ezek leválnának a Tg-molekuláról. Egy Tg molekula kb.120-140 tyrosyl-gyökéből csupán 15 jódózódik. A MIT és a DIT kialakulása ugyancsak *thyroid peroxydase* (TPO) jelenlétében megy végbe. Megjegyezzük, hogy csak a teljesen glikozilált és jodisált Tg kerül a pajzsmirigy-tüsző lumenébe.

Ezt a fázist a TSH serkenti és *elsősorban a thyreostaticumok* (thioamidok pl. a methyl- és propylthiouracil, carbimazol, methimazol) gátolják, míg a perchlorátok, thiocianátok, a C-vitamin, a redukált glutation, a PAS, a phenylbutazon, a sulphonamidok, az aminoglutetimid és a nagy adag jód gátló hatása erre a reakcióra kevésbé kifejezett.

d) A jod-tyrosinok összekapcsolása (coupling, condensatio, jod-thyroninogenesis)

Egy MIT- és egy DIT-ből *trijodthyronin* ( $T_3$ ), míg két molekula DIT összekapcsolódásából *tetrajodthyronin* ( $T_4$ , *thyroxin*) keletkezik, peroxydase és  $H_2O_2$  jelenlétében. Ha a DIT és a MIT a szokottól eltérő módon kapcsolódik össze (l. a 27. ábrát), akkor revers- $T_3$  ( $rT_3$ ) jön létre, ami normális körülmények között csak igen kis mennyiségben termelődik. A propylthiouracil (s a sulphonamidok) gátolják a jod-tyrosinok összekapcsolódását.



## THYROCYTA

### 28. ábra. Hormonsynthesis és -secretio a pajzsmirigyben

ER: endoplasmaticus reticulum; TG: thyroglobulin; DJ: dejodinase

→: serkent, ..... : gátol

A Tg szerkezete azért is egyedülálló, mert minden fehérjében létrejöhet ugyan a tyrosyl-gyökök jódozása, de a jod-thyroninogenesis, vagyis egy MIT és egy DIT, ill. a 2 molekula DIT összekapcsolódása (coupling) csak a Tg-ban következik be. Jódozatlan tyrosyl-gyökök nem kapcsolódnak össze egymással, s ilyen gyökökhöz sem a monoiodtyrosyl, sem a diiodtyrosyl nem kötődik. Nem tisztázott, hogy ugyanaz a peroxydase végzi-e el a jodinációt s az összekapcsolást, vagy pedig izoenzymeik. A Tg jódaminosav-tartalma a jódellátottság függvénye, s átlagban 6 MIT, 4 DIT, 2  $T_4$  és 0,2  $T_3$  esik egy Tg molekulára. Jód-szegénységben viszont magasabb a MIT/DIT és a  $T_3/T_4$  arány.

Mint az előzőekből kitűnik, a *TPO* – a jódfelhalmozódást kivéve – a pajzsmirigyhormon-synthesis minden más lépésében szerepel. Ez egy haem-tartalmú enzim, molekulásúlya kb. 100 kD (melyből 10% glykoprotein); synthesiséért a 2. chromosomán levő gén felel, melynek 17 exonja van. A protein 926-933 aminosavat tartalmaz. A *TPO localisatioja*: a durva endoplasmás reticulum, a Golgi-készülék, az exocytoticus hólyagocskák, az apicalis membrán microvillusai, a magköpeny, sőt extrathyreoideálisan is kimutatták, pl. az emlőszövetben. A pajzsmirigyben az enzim a “microsomalis antigén”, autoimmun folyamatokban gyakran termelődnek ellene antitestek. Az általa katalizált reakciókban essentialis electronacceptor a  $H_2O_2$ , s így limitáló tényező a Tg jodisatiójában, s ezáltal a hormonképzésben is. A  $H_2O_2$  létrejöttét kétféle hypothesis próbálja magyarázni: egyik szerint intracellularisan keletkezne, s onnan kerülne a lumenbe, a másik szerint a lumenben jön létre (az apicalis membrán lumen felé néző felszínén).

**a) hormonsynthesis.** A thyrocyta basalis membránjában a *NaI-symporter* valósítja meg a jodidaccumulatiót, a Na-pumpa biztosította energia felhasználásával. A sejtbe jutott jodid-ionokat az apicalis membrán *TPO-a* és valószínűleg *NADPH-oxydasa* alakítja elemi jóddá ( $I_2$ ), vagy aktív jóddá ( $I^+$ ,  $IO_3^-$  ?), ami majd beépül a thyreoglobulin-molekulák tyrosin-maradékaiba.

A vérkeringésből származó aminosavak az endoplasmás reticulum polyribosomáiban *thyreoglobulin*-né synthetisálódnak, ez a Golgi-készülékben glycosilálódik, “*secretiós csomagokat*” képez és a sejt apicalis felszínén *exocytosis*sal kilép. Itt, a sejtmembrán közvetlen közelében történik meg a thyreoglobulin tyrosyl-gyökeinek jódozása *TPO* hatására; ezután a jódozott thyreoglobulin a folliculusok lumenében, a colloidban raktározódik.

**b) hormonsecretio.** A pajzsmirigyhormonokat tartalmazó thyreoglobulin a colloidból az apicalis sejtmembránon át *endocytosis*sal jut a thyrocyta belsejébe, ahol a colloidcseppek lysosomákkal egyesülnek, *phagolysosomát* alkotva. Ezekben a thyreoglobulin, enzimek hatására, aminosavakra, pajzsmirigyhormonokra, MIT-re és DIT-re bomlik, s a keletkező  $T_4$  és  $T_3$  bekerül a vérkeringésbe (a  $T_4$  egy része dejodinase hatására előzetesen  $T_3$ -má alakul). A MIT és a DIT intracellularis *dejodinase* hatására jodidionná és tyrosinná bomlik, s a jodidion nagyobbik része újra hormonsynthesisre használandó (jódmegtakarítás), kisebb része kilép a thyrocytából.

### A pajzsmirigyhormonok secretiója a vérbe

A tüszők lumenéből *TSH* hatására colloid-cseppek kerülnek a thyrocytákba *endocytosis* révén (az apicalis membránon át), s egyesülve a lysosomákkal *phagolysosomákat* alkotnak, melyekben a thyreoglobulinról *proteolysis* révén lehasad a  $T_3$  és  $T_4$ , a MIT, a DIT és az aminosavak. A hasítást egy *protease* (a cathepsin) és *peptidasek* végzik, majd a sejtek basalis végén a két hormon bejut a vérkeringésbe (l. az ábrát). A synthesisben fel nem használt jodtyrosinok (MIT, DIT) a microsomalis dejodinase hatására dejodinálódnak, s a jodidionok újra felhasználhatóvá válnak. A proteolysist, s az abból adódó pajzsmirigyhormon-felszabadulást főleg a *jód gátolja*, az adenylat-cyclase blokája útján. A *lithium* is gátolja a proteolysist, de más ponton hat mint a jód.

### Extrathyreoidealis hormonképződés és -készlet (raktározás)

A  $T_4$  secretiós rátája 90  $\mu\text{g}/\text{nap}$ , a  $T_3$ -é 30  $\mu\text{g}/\text{nap}$ . A pajzsmirigyhormonok összhozama a vérben nagyobb mint a secretiós rátájuk, ugyanis a keringő  $T_3$  80%-a a *peripheriás*  $T_4 \rightarrow T_3$  *conversió*ból származik. Ezt a folyamatot gátolják a propylthiouracil (a methimazol nem), a  $\beta$ -blokkolók (propranolol), s a glucocorticoidok.

Komoly extrathyreoidealis *pajzsmirigyhormon-készletek* találhatók a *máj* és a *vesék* szintjén. A szervezet össz-T<sub>4</sub>-tartalmának kb. 1/3-a raktározódik az említett szervekben. A T<sub>4</sub>-készlet nagyobb, kb. 20-szor akkora mint a T<sub>3</sub>-é, és turnovere lassúbb (kb. napi 10%) mint a T<sub>3</sub>-é (ami napi 70%). A T<sub>4</sub> ilyen nagy készlete és alacsony turnovere lehetővé teszi, hogy újabb secretio nélkül hetekre elegendő mennyiség álljon rendelkezésre. Mivel a T<sub>4</sub>-készletek a napi secretiós rátához képest ugyancsak nagyok, arra is szolgálhatnak, hogy kompenzálják a hormon-secretiós ráta hirtelen változásait. Ha pl. a pajzsmirigy napi T<sub>4</sub>-secretiója megduplázódik, ez a serum T<sub>4</sub>-szintjét csupán kb. 5%-kal fogja emelni. Így a T<sub>4</sub>-et napi egyszeri po. adagban bevihetjük, mert plasma-szintje nem fog jelentősen változni 24 óra alatt.

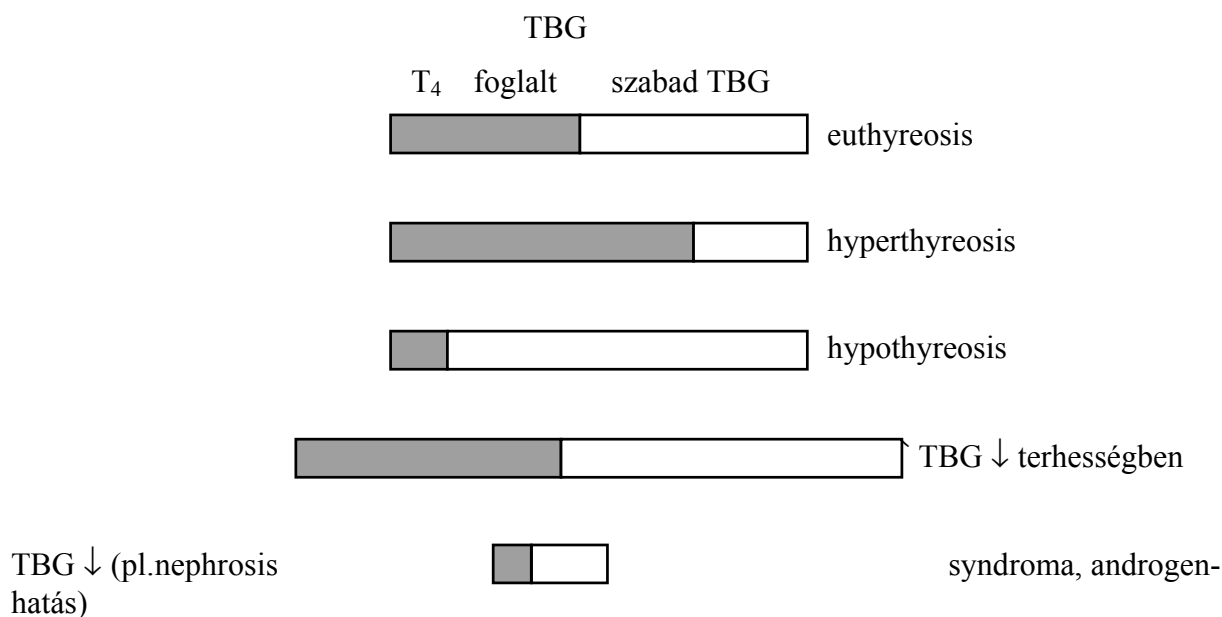
A T<sub>3</sub>-mal viszont más a helyzet. Ennek *készlete* ugyanis sokkal *kisebb*, turnovere viszont nagyobb (mert sokkal gyorsabban metabolizálódik, mint a T<sub>4</sub>), s így terápiás alkalmazása során *plasma-szintje sokkal nagyobb mértékű változásokat* fog mutatni. Ezért van az, hogy ma már a hypothyreosis kezelésére nem a T<sub>3</sub>-at ítélik a legjobbnak, mint régebb (olyan meggondolás alapján, hogy ez a hatékonyabb forma), hanem a T<sub>4</sub>-et.

## Transport

A pajzsmirigyhormonok a keringésben túlnyomórészt fehérjékhez kötve találhatók. A legfontosabb szállítófehérje a *TBG (thyroxine-binding globulin)*, melynek serum-koncentrációja 2 mg/dl, nagy affinitással, de kis kapacitással a T<sub>4</sub> 80%-át és a T<sub>3</sub> 90%-át köti meg. Fontossági sorrendben a *transthyretin (TTR)* következik; ez egy thyroxinkötő prealbumin (TBPA), melynek affinitása az előzőnél valamivel kisebb, de kötőkapacitása nagyobb, és a T<sub>4</sub> 15, a T<sub>3</sub> 5%-át köti meg. A thyroxin-kötő *albumin (TBA)*, aspecifícusan köti a T<sub>4</sub>-et, de kapacitása igen nagy; mindkét hormonnak csupán 5%-át fixálja. Az említett kötések reversibilis jellegűek, s a tömeghatás törvénye szerint alakulnak: ha a szabad frakció csökken, a kötöttből újabb hormonmennyiség fog felszabadulni.

### 9. táblázat. A TBG-szintet befolyásoló tényezők

Növelő	Csökkentő
Oestrogenek, orális fogamzásgátlók	Androgenek, nagy adag glucocorticoid, asparaginase
Terhesség	Nephrosis-syndroma
Tamoxifen, clofibrát, opiátok	Hypoproteinaemia
Éhezés	Súlyos catabolicus állapotok
Heveny járványos májgyulladás	Activ acromegalia
Compensált májcirrhosis	Decompensált májcirrhosis
Heveny intermittáló porphyria	Sebészeti beavatkozások
Genetikai tényezők (↑ vagy ↓)	



**29. ábra. A TBG foglalt és szabad hormon-kötőképességének aránya pajzsmirigy-funkciózavarokban. A TBG-szint befolyása a T<sub>4</sub> kötődésére.**

A szabad frakció, FT<sub>4</sub>, csupán 0,04%-a az össz-T<sub>4</sub>-(TT<sub>4</sub>)-nek, illetve az FT<sub>3</sub> 0,4%-a az össz-T<sub>3</sub>-(TT<sub>3</sub>)-nak. Csak a *szabad* frakció *aktív*, ez tud behatolni a célsejtekbe (noha ezt a tényt egyesek kétségbevonják), és ez szerepel a feedback mechanizmusokban.

A pajzsmirigyhormonok kismértékben oldódnak a vérben, így szállítófehérjék nélkül csupán igen csekély mennyiségben keringhetnének benne; ugyanakkor e fehérjék nagy molekulájának köszönhetően vesefiltrációjuk alacsony, ill. sejtekbe való belépésük lassú, s e miatt metabolic clearance-ük is kicsi (e hormonok ugyanis kizárólag intracellulárisan bomlanak le).

A szabad és a kötött frakció közt fennálló dinamikus egyensúlyi állapotból következik, hogy a szállítófehérjék mennyiségi változásai maguk után vonják az összhormonszint megváltozását. Mivel a *szabad T<sub>4</sub>-koncentráció fordítottan arányos a TBG serum-szintjével*, ez utóbbi megnövekedése kezdetben a T<sub>4</sub>-szint csökkenését vonja maga után. Pl. az *oestrogenek* növelik a TBG-szintet a májban (hyperoestrogenismus, anticoncipienszek szedése vagy terhesség esetén), a TBG nagyobb mennyiségű pajzsmirigyhormont fog megkötni, s így csökken az aktív, szabad T<sub>4</sub>-frakció. Ez mégsem vált ki hypothyreosist, ugyanis feedback mechanizmus révén fokozódik a TRH/TSH-secretio, ami a pajzsmirigyhormon-leadást serkenti, s a T<sub>4</sub>-szint normalizálódik. Kialakul tehát egy új egyensúly, *magasabb össz-T<sub>4</sub>-szinttel*, ami azonban nem jelent hyperthyreosist, ugyanis a szabad frakció nem emelkedett meg (ezért, ha csupán TT<sub>4</sub>-meghatározásra alapoznánk, ilyenkor – helytelenül – hyperthyreosisra gondolhatnánk).

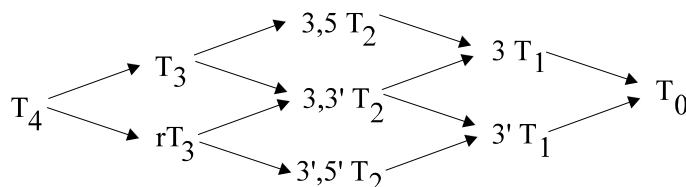
### Metabolismus és eliminatio

A pajzsmirigyhormonok kizárólag *intracellulárisan* metabolizálódnak. A *májban*, a *vesében*, de más szervekben is elsősorban dejodinációt, s emellett oxydatív desaminációt, decarboxylációt és glucuronoconjugációt szenvedhetnek, s így részben inaktiválódnak.

Legfontosabb a *dejodinatio*: a 24 óra alatt termelt T<sub>4</sub> 80%-a *dejodinálódik* T<sub>3</sub>- és rT<sub>3</sub>-má, 5'-, ill. 5-dejodináz hatására. A T<sub>3</sub> *aktívabb* a T<sub>4</sub>-nél, tehát ez az átalakulás tulajdonképpen aktiválódás, ez biztosítja a keringő T<sub>3</sub> kb. 80%-át. A keletkező rT<sub>3</sub> viszont *inaktív*, ez az út már az inaktiválódást szolgálja. A dejodinálódó T<sub>4</sub> kb. fele (az össz mennyiség 40%-a) alakul át T<sub>3</sub>-má, s ugyanennyi rT<sub>3</sub>-má. A T<sub>4</sub> többi része (20%-a) desaminatio (tetrac keletkezik) és conjugatio útján inaktiválódik.

A  $T_3$  több mint 50%-a bomlik le dejodinatio révén, elsősorban 3,3'-dijodthyroninná (előzetesen valószínűleg szulfát keletkezik), kisebb mértékben 3,5-dijodthyroninná. A maradék dezaminálódik, triac jön belőle létre.

Az  $rT_3$  főleg (90 %-ban) extrathyreoideálisan termelődik, nagyon gyorsan kikerül a keringésből és metabolizálódik a szövetekben 3,3'-dijodthyroninná és 3'5'-dijodthyroninná. Az említett adatokat a 30. ábra szemlélteti.



**30. ábra: A pajzsmirigyhormonok dejodinációja**

$T_2$ : diiodthyronin;  $T_1$ : moniodthyronin;  $T_0$ : thyronin.

A felső nyilak az 5'-monodejodinase katalizálta reakciókat, míg az alsók az 5-monodejodinase hatására végbemenő bontási folyamatokat mutatják. A különböző diiodthyroninok gyorsan metabolizálódnak moniodthyroninokká és thyroninná, de a metabolisatio localisatiója és szabályozása kevésbé ismert. A tetrac, triac és egyéb conjugatumok főleg dejodinatióval bomlanak le.

A dejodinálás intenzitása és iránya függ a szervezet anyagcseréjétől; pl. az éhezés és a súlyos, leromlással járó megbetegedések blokkolják a  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulást és  $T_4 \rightarrow rT_3$  irányába tolják el a folyamatot (utóbbi inaktív, tehát a szervezet összanyagcseréje csökken). A dejodinálás időseknél enyhén csökkenti a pajzsmirigyhormonok szintjét. Hidegben fokozódik a  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulás a periférián. A *propylthiouracil*, a  $\beta$ -blokkolók s a glucocorticoidok viszont gátolják ezt a folyamatot. Tehát a thyreostaticumok hatásában az is közrejátszik, hogy gátolják a  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulást a perifériás szövetekben. A jodthyronin-dejodinasek működését a 10. táblázat mutatja.

A  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulás I. típusú 5'-dejodinase hatására főleg a májban és a vesében megy végbe. Ezt számos tényező befolyásolja (l. a szövegben is) és a  $T_3$  képződése független lehet a hypophysis-pajzsmirigy tengely működésétől. Az I. típusú 5'-dejodinase molekula peptidláncában egy ritka aminosavat, szelén-cisteint tartalmaz, így szelén-hiányban ennek az enzy-mnek a működése is zavart (a másik két enzim feltehetőleg szelén-hiányra nem érzékeny, de legalább a \*-gal jelzett szervekben szelén-resistens). Az  $rT_3$ -képződés szinte csak extra-thyreoideális (90%-ban). A  $T_4$ -et bontó 5-dejodinaseból a placenta tartalmaz legtöbbet, ez lehet felelős a foetus magas  $rT_3$ - szintjéért.

Az inaktíválás másik lehetősége a tyrosin-oldallánc *dezaminálása*, melynek során ecetsavszármazékok, *trijodthyreoacetát* (*triac*) és *tetrajodthyreoacetát* (*tetrac*) keletkezik; mindkettőnek van bizonyos biológiai aktivitása, a terápiában felhasználhatók pl. a hypophysis-pajzsmirigy feedback-zavarok helyreállítására.

A  $T_4$  thyroxinaminná, a  $T_3$  pedig  $T_3$ -aminná *decarboxylálódik*. A májban (glukuronsavval vagy kénsavval) *conjugált* pajzsmirigyhormonok enterohepaticus körfolyamatot szenvedhetnek. A  $T_4$  és a  $T_3$  egészségeseknél főleg a széklettel ürül, s csak kis mennyiségben jelenik meg a vizeletben.

**10. táblázat. A jodthyronin-dejodinasék működése**

Dejodinase enzim típusa	Reakció helye	Szubsztrátok	Szövetek	Serkent	Gátol	Élettani szerep
I. típusú 5'-dejodinase	külső gyűrű belső gyűrű	T <sub>4</sub> , rT <sub>3</sub> , T <sub>2</sub> S  T <sub>4</sub> , T <sub>4</sub> S, T <sub>3</sub> , T <sub>3</sub> S, T <sub>2</sub>	p.m.*, máj, vese, hypophysis, KIR	TSH, pajzsm.- hormon, Se, ↑sz.h.- kínálat	PTU,CK, jódos kontraszt - anyagok, éhezés, leromlás	perifériás T <sub>3</sub> biztosítás a (T <sub>4</sub> → T <sub>3</sub> )
II. típusú 5'-dejodinase	külső gyűrű	T <sub>4</sub> , rT <sub>3</sub>	agy*, placenta, hypophysis,			localis T <sub>3</sub>
III. típus, azaz 5-de- jodinase	belső gyűrű	T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub>	agy, placenta*, bőr,más szövetek			foetus védelme a korai T <sub>3</sub> -tól

\* Se (selen)-hiányra resistens; S: szulfát; p.m.: pajzsmirigy; PTU: propylthiouracil; CK: cytokinek; sz. h.: szénhidrát; KIR: központi idegrendszer.

### 2.2.1.3.3. A pajzsmirigyhormonok élettani hatásai

Hatásaik bizonyos latencia-idő után jelentkeznek. Ez T<sub>3</sub> esetében csak 4-8 óra, T<sub>4</sub>-nél azonban 24-48 óra is lehet. A különbséget a plazmafehérjékhez való eltérő kötődés és az extracelluláris térben való eloszlásuk különbözősége magyarázza.

A pajzsmirigyhormonoknak fontos szerepük van a szervezet normális *növekedésében*, *fejlődésében* és *differenciálódásában*, emberben és állatokban egyaránt. Serkentik a kétéltűek, így a békaporontyok metamorphosisát, s ennek vizsgálata kimutatásuk egyik legérzékenyebb módszere. Emberben fontos szerepük van az *idegrendszer* kifejlődésében, pl. a neuronok myelinisatiós folyamatában (l. a továbbiakban), amit az is bizonyít, hogy hiányukban cretinismus jön létre. A *tüdő* perinatalis érési folyamataihoz ugyancsak nélkülözhetetlenek. A *csontfejlődésben* és *növekedésben* szintén jelentős a szerepük, hiányukban törpenövés, a csontfejlődés lemaradása következik be. Ez a szerep – de csak részben – annak tulajdonítható, hogy a T<sub>3</sub> *serkenti a GH-secretiót*, transscriptióját fokozva. A pajzsmirigyhormonok jelentőségét az IGF-I secretiójában is kimutatták. Pajzsmirigy-elégtelenségben a *pubertás* gyakran késik, vagy ki sem alakul.

*Idegrendszeri* hatásaikat részletezve, ki kell emelnünk, hogy a pajzsmirigyhormonok elengedhetetlenek a foetus és az újszülött agyának normális kifejlődéséhez. A *neuronok* fejlődését komplex módon befolyásolják: szabályozzák proliferációjukat, differenciálódásukat, a myelogenesis, nyúlványaik kialakulását (a dendriticus arborisatiót) s a synaptogenesis. Van az agyfejlődésben egy *criticus periódus*, amely az intrauterin életben kezdődik és kb. 2 éves korig tart. Ha ezalatt pajzsmirigyhormon-hiány áll fenn, az súlyos anatómiai és funkcionális zavarokat eredményez. Az ezt követően bevezetett hormonpótlás nem képes a kialakult zavarokat megszüntetni, vagyis a *congenitalis hypothyreosis* súlyos és irreversibilis agyi laesiókra vezethet (l. a továbbiakban). Éppen ezért nagyon fontos a korai diagnosis, az újszülöttkori pajzsmirigy-screening, ami lehetővé teszi a substitúciós kezelés azonnali

beindítását. Néha az ilyenkor megkezdett kezelés is elkésettnek számít, ezért sokan már in utero megkísérlik a pajzsmirigyhormon-bevitelt a magzatba.

A pajzsmirigyhormonok a criticus periódus letelte után is befolyásolják az idegrendszeri funkciókat, de ezek a hatások korrigálhatók plasma-szintjük normalizálásával. Hypothyreosisban jellemző a bradypsychés állapot, bradylaliával és bradypraxiával, az aluszékonyság és a depressiós hajlam, az apathia, a lethargia, s a megnyúlt reflexidő. Hyperthyreosisban viszont a psychomotoros nyugtalanság, izgatottság, álmatlanság, termophobia, esetleg subfebrilitás, s az élénk reflexek utalnak az idegrendszer fokozott izgalmi állapotára.

A pajzsmirigyhormon-túlsúly okozta tünetek jelentős része a *fokozott sympathicus izgalom* következménye, így a cardialis hyperkineticus syndroma és egyéb szívritmuszavarok, a fokozott verejtékezés, a nagy frekvenciájú és kis amplitudójú (ún. finomhullámú) tremor. A thyreotoxicosis (vagyis a pajzsmirigyhormonok emelkedett vérszintje okozta hypermetabolicus syndroma) nem emeli meg a plasma-catecholaminok szintjét, de egyes szövetekben megnöveli a  $\beta$ -receptorok számát, máshol pedig a  $\beta$ -receptorok catecholaminok iránti affinitását. Fokozhatja az adenilát-cikláz érzékenységet is  $\beta$ -izgalom iránt.

A *szív-ér rendszerre* kifejtett jól ismert hatások (a szívfrekvencia s a myocardium contractilitásának fokozása, a szívperctérfogat emelése stb.), részben az előbb említett fokozott *sympathicus izgalom* következményei, másrészt a pajzsmirigyhormonok *direkt, szívizomra kifejtett* hatásainak eredményei. Megnövelik az actin és a miozin koncentrációját, a Na-K-dependens ATP-ase és a miozin ATP-ase aktivitását, myocardium-hypertrophiát okozhatnak (e hatások elsősorban szívspecifikus gének  $T_3$ -regulációja révén valósulnak meg). Catecholamin-potenciáló hatásaik mellett *direkt* pozitív inotrop (megnövelik a  $dP/dt$ -t és a  $V_{max}$ -ot, azaz a szívizomrost-megrövidülés maximalis sebességét) és pozitív chronotrop hatást fejtenek ki. Az ellazulás sebességét is növelik, fokozván a szívspecifikus, sarcoplasmás reticulumban található, lassú Ca-ATP-ase expresszióját.

*Hypothyreosisban* csökken a szívfrekvencia, a verőtérfogat, s így a perctérfogat is. A perifériás rezisztencia rendszerint normális vagy enyhén emelkedett ilyenkor, s ez részben a bőrerek szűkületének tulajdonítható, ami a hőtermelés, valamint az értágító hatású metabolitok csökkenésének következménye.

*Hyperthyreosisban* viszont nő a verőtérfogat, a szívfrekvencia és az átlagos systolés kihajtási (ejectiós) sebesség, míg a perifériás rezisztencia csökken. Utóbbi a fokozott szöveti anyagcsere következménye, ami értágító metabolitok képződését és nagyfokú hőtermelést okoz. Az emelkedett perctérfogat s a csökkent perifériás ellenállás a *pulzusnyomás megnövekedését* váltja ki. Mint az említettekből is kitűnik, a vérkeringés változásai az általános energiaforgalom váltoásaival vannak kapcsolatban.

*Vázizmokra* kifejtett hatásaik sem elhanyagolhatók. Direkt mechanizmus révén növelik a sarcolemma Na-K pumpa-tartalmát, s a nyugalmi membrán-potenciált. Ugyancsak fokozzák a Ca-kötést a sarcoplasmás reticulumhoz, valamint a miozin ATP-ase aktivitását. Pajzsmirigyhormon alkalmazása növelheti a maximalis megrövidülési sebességet. Gyakran jelentkeznek *myopathiák* hypo- és hyperthyreosisban egyaránt. *Hypothyreosisban* az izommerevség nem ritka, s a kontrakció és ellazulás lassúsága hypokineziát okoz. Az izomtömeg megnőhet, ennek mechanizmusa nem tisztázott. Az izomszövet glykogenolysise zavart, s a glykogen felhalmozódik. *Hyperthyreosis* szintén okozhat myopathiát. Izomgyengeség, fáradtság, az izomszövet csökkenése megszokott jelenségek. A gyengeség főleg a proximális végtagizomzatot érinti, és zavart okozhat a lépcsőjárásban. E myopathiáknak valószínűleg több oka lehet: a pajzsmirigyhormonok gátolhatják a creatinphosphokinaset, s fehérjekatabolizáló hatásaik folytán csökkentik az izomfehérjék mennyiségét is.



A *bőralatti kötőszövet* sejtes elemei termelik az extracellularis matrix nagy vízkötőképességű fehérjeit, glykoproteinjeit s a proteoglykánokat. E macromolekulák mennyisége pajzsmirigy-elégtelenségben megnő, fokozott mértékben fognak vizet kötni, a vízenyőhöz hasonló állapotot hozva létre, ami azonban nem tartja meg a ujjbenyomatot, vagyis *myxoedema* keletkezik. Pajzsmirigyhormon-hatásra viszont ezek a macromolekulák lebontódnak, s a bőr folyadéktartalma csökken.

Alapvető fontosságúak a pajzsmirigyhormonok *általános anyagcserehatásai*. Emberben és melegvérű állatokban *kalorigén* hatást váltanak ki: fokozzák az *anyagcserét*, a hőtermelést, az O<sub>2</sub>-fogyasztást. Ez a válasz, in vivo, nagy latencia-idővel jelentkezik: kb.10 nap telik el a maximális anyagcsereszint eléréséig. Régebben, amíg nem volt lehetőség pajzsmirigyhormon-meghatározásra, az alapanyagcsere vizsgálata is szolgálta a dysfunciók kórismézését, ugyanis hypothyreosisban csökken, hyperfunctio esetén nő az értéke. Hyperthyreosisban megnő a sejtek *mitochondriumainak* mérete és száma, az oxidatív foszforilációban szereplő enzimek koncentrációja. Azok a szövetek, melyek nem reagálnak pajzsmirigyhormonokra az O<sub>2</sub>-fogyasztás fokozódásával (pl. a felnőttek agyszövege, gonádok, lép, nyirokcsomók, thymus, tüdő), nem tartalmaznak mitochondriális pajzsmirigyhormon-receptort.

A pajzsmirigyhormonok emelik a membrán Na-K-dependens ATP-ase koncentrációját és aktivitását, fokozván a Na<sup>+</sup>- és K<sup>+</sup>-permeabilitást. Erre, vagyis az elektrokémiai gradiens fenntartására használdik el a sejt alapenergiájának mintegy 15 - 40%-a.

Az *intermediaer anyagcserét* is mélyrehatóan befolyásolják. Anyagcserehatásaik nagyon gyakran úgy jönnek létre, hogy a legtöbb *enzymfehérje synthesisét*, s így az enzymelek működését *fokozzák*. Befolyásolják a

- a *szénhidrát-anyagcserét*: növelik a *glucose-felszívódást* a bélből, s a *glyconeogenesis*, ugyanakkor serkentik a szénhidrátok peripheriás *lebontását* is. Mind a *glycogenogenesis*, mind a *glycogenolysis* fokozzák a májban, de hyperthyreosisban – substratum hiányában – a glycogen-concentratio csökken, míg hypothyreosisban ez nőni fog (noha mindkét említett folyamat csökken). Potenciálják az *insulin-hatást*, de az *insulin lebontását* is serkentik, úgy hogy egészében növelik az *insulin-szükségletet*. Potenciálják az *adrenalin* okozta hyperglykaemiát is.

- a *fehérje-anyagcserét*: élettani mennyiségben *anabolikus* hatásúak, növelik a fehérje-synthesist (s így fokozzák a növekedést és fejlődést), *nagy adagban* viszont *katabolikus* hatást fejtenek ki, a N-mérleget negatívalják.

- a *zsíryananyagcserét*: elsősorban zsírmobilizáló, *lipolyticus* hatásuk van, de a *cholesterinszintet* csökkentik. Kis adag T<sub>4</sub>-re nő ugyan a májban ennek *synthesise* és általában a *lipogenesis*, nagy adagra azonban csökken. Ugyanakkor, hyperthyreosisban fokozódik a *cholesterin lebontása* és kiválasztódása az epével, és nő a plasma triglycerid-clearance-e is, a lipoproteinlipase emelkedése miatt. Így, *hyperthyreosisban* rendszerint *csökken a serum cholesterinszintje, triglycerid- és phospholipid-tartalma*, míg *hypothyreosisban* mindezek *emelkednek*. Ebben fontos szerepe van annak, hogy hypothyreosisban csökken az LDL-receptor expressiója, s így a *cholesterin-clearance* is (hyperthyreosisban természetesen az ellenkezője történik).

- a *só- és vízháztartásra* ugyancsak hatnak. A hypothyreosis substitúciós terapiája a diuresist megnöveli (nő a glomerularis filtratio, csökken a tubularis vízreabsorptio); *nő a Ca-ürítés* is, ami a hyperthyreosisban gyakran kialakuló osteoporosishoz szintén hozzájárul.

- a *klinikus tudatában* kell legyen annak, hogy hypothyreosisban csökken az *exogén gyógyszerek és hormonok lebontása* (s így hatásuk tartósabb lesz), hyperthyreosisban viszont a

bontás fokozódik (hatásuk megrövidül); pajzsmirigyhormon-hiányban *carotén*ből nem keletkezik *A-vitamin*, így hypothyreosisban előbbi lerakódhat a bőrbe, sárgás árnyalatot kölcsönözve neki.

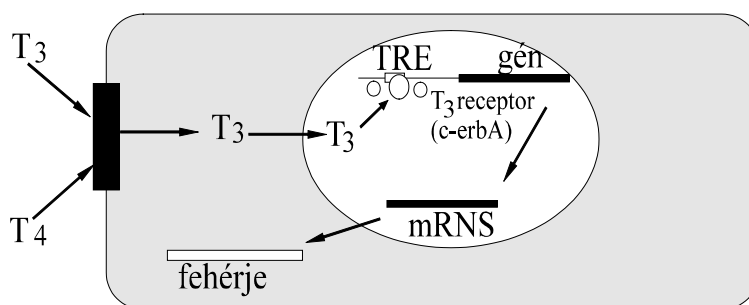
#### 2.2.1.3. 4. A pajzsmirigyhormonok hatásmechanizmusa

A hormonhatás első lépése a szabad  $T_4$  /  $T_3$  behatolása a sejtbe. E hormonok lipofil jellege folytán megvan a lehetősége annak, hogy a sejtmembrán apolaris fázisán egyszerűen áthatoljanak, de valószínűbbnek látszik, hogy egyes sejtek membránja transzportrendszert tartalmaz, ami beviszi őket a sejtbe. Azt már kimutatták, hogy a vér-agy gáton keresztül specifikus transzport útján hatolnak át, de pl. az idegsejtekbe való bejutásuk mechanizmusa ismeretlen.

A  $T_4$  sok sejtben előzetesen  $T_3$ -má alakul, intracelluláris *5'-dejodináz* hatására, s feltehetően ettől kezdve közös készletet képez a sejtbe kívülről belépett  $T_3$ -mal. Az olyan sejtekben, ahol az említett enzim aktivitása csekély, valószínűleg a vérből bejutott  $T_3$  hozza létre a hatásokat.

Sok szövetben a pajzsmirigyhormonok már a cytoplasmában elkezdik biológiai hatásaikat kifejteni, *mitochondriális receptorokhoz* kötődve: az ilyen szövetekben fokozzák az  $O_2$ -fogyasztást. Vannak azonban olyan szervek, szövetek is, melyek nem rendelkeznek mitochondriális receptorokkal (l. az előzőekben), s így az említett válasz nem jön létre.

A pajzsmirigyhormonok legfontosabb hatásai a *sejtmag* szintjén valósulnak meg, a *génexpressio* befolyásolásával, az átírási (transcriptió) mechanizmusok beindításával/serkentésével, vagy éppen gátlásával.



31. ábra. A pajzsmirigyhormonok behatolása a sejtbe és hatásai a sejtmagban

TRE: thyroid hormone-response elements. Magyarázat a szövegben.

A  $T_3$  (vagy talán a  $T_4$  is) a cytoplasmából eljut egészen a *sejtmagig*, majd behatol a magba és a nuclearis pajzsmirigyhormon-receptorokhoz kötődik, ahol a génexpresszió befolyásolásával meghatározza az RNS és a proteinek synthesisét.

A pajzsmirigyhormon-receptorok: **TR- $\alpha_1$ , - $\alpha_2$ , - $\beta_1$ , - $\beta_2$**  (tulajdonképpen csak a c-erbA $\alpha_1$  valamint a c-erbA $\beta_1$  és  $\beta_2$  receptorokról mutatták ki, hogy valóban kötik a pajzsmirigyhormont), egy superreceptor-család tagjai, a hormone-responsive nuclearis transcriptió factorok családjába tartoznak, s szerkezetük egyes protooncogenekkel rokon (a v-erb oncogen cellularis homológja).

A  $T_3$ , mint hatóanyag, e receptorok ligand-kötő, ún. *ligand binding domain*-jéhez kötődik (ez a carboxyterminalis domain), míg e receptorok másik domain-je, a Zn-ujjakat tartalmazó *DNS-kötő domain*, a gének *thyroid hormone-response elements (TREs)* elnevezésű részével van szoros kapcsolatban (ez a domain felelős a receptor dimerizációjáért is). Mindkét domain fontos az up- és down-reguláló gének expressziójában. A harmadik, az *aminoterminalis domain*, functionális szerepe nem ismert.

A  $T_3$ -receptor in vitro homodimer vagy heterodimer formában kötődik a DNS-hez; *heterodimer* formájú kötődés esetén a kapcsolódás más nuclearis fehérjével együtt történik, pl. *retinoid X-receptorral*, ami egy coregulator molekula.

Az  $\alpha$   $T_3$ -receptor gént a 17. chromosoma tartalmazza, míg a  $\beta$   $T_3$ -receptor gént a 3. chromosoma (1986-ban klónozták őket), s mindkét génnek legalább két alternatív kapcsolódású mRNS productuma van:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  (utóbbi  $T_3$  -at nem köt, valószínűleg gátló szerepe van),  $\beta_1$  és  $\beta_2$ .

A  $T_3$ -receptor synthesiséért felelős *mRNS expressiója szövetspecifikus*: az  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - s a  $\beta_1$ -mRNS gyakorlatilag minden szövetben megtalálható, míg a  $\beta_2$ -mRNS csak az agyban; a májban főleg  $\beta$ , az agyban főleg  $\alpha$ , s a szívizomban mindkét típus kimutatható.

*A  $T_3$ -receptor expressiójának szabályozása:*

A pajzsmirigy funkciója befolyásolja a  $T_3$ -receptor mRNS expressióját, s így a szöveti  $T_3$ -receptor koncentrációját, de ez a befolyásolás szövetspecifikus. Pl. NTI-ben (non-thyroidal illness, azaz euthyroid sick syndrome esetén), melynél a  $T_3$ ,  $T_4$  szintje alacsony, nő a  $T_3$ -receptor expressiója a perifériás sejtekben és a májban. Ez a fokozott expressió azonban nem feltétlenül kompenzálja funkcionálisan a csökkent pajzsmirigyhormon-szinteket, mert olyan gének repressióját válthatja ki, melyeket a  $T_3$  stimulálna.

A pajzsmirigyhormonok egyes szervekben, szövetekben kifejtett *hatásai* az előzőekben kerültek ismertetésre. Itt csak a  $T_3$  hypophysisre irányuló hatásai közül a már említett GH-secretió-serkentést emelnénk ki, ami a növekedési hormon transscriptiójának fokozása révén jön létre. E hatás elmaradása az egyik oka a hypothyreosisban bekövetkező alacsony-növésnek. Kimutatták, hogy a hypothyreoták felnőttkori testmagassága a gyermekkori hypothyreoid időtartammal arányosan marad el a normál átlagtól. Basalis GH-szintjük normális, de provokációs tesztekben (pl. GHRH-ra) a normálisnál alacsonyabb választ kapunk. A TSH-secretióra kifejtett negatív feedback hatás (részleteit l. a továbbiakban) valószínűleg monomer  $T_3$ -receptor-formán keresztül valósul meg.

#### **2.2.1.3.5. Pajzsmirigyhormon-resistentia syndroma**

Lényege: *csökkent sejtválaszkészség  $T_3$ -,  $T_4$ -re*. Mivel e csökkent reaktivitás a hypophysis TSH-sejtjei szintjén is fennáll, ezek nem érzékenyek a keringő pajzsmirigyhormonok negatív feedback hatása iránt, így emelkedik a TSH-secretio, ez pedig fokozza a pajzsmirigy  $T_4$ - és  $T_3$ -elválasztását. Új egyensúlyi állapot alakul ki, magas pajzsmirigyhormon-szintekkel, ami áttörheti a perifériás rezisztenciát.

*Refetoff és mtsai* írták le 1967-ben az *általános (generalizált) pajzsmirigyhormon-resistentia syndromát* (két süketnémánál, genetikailag determinált betegségként). Synonimái: *generalized resistance to thyroid hormone* vagy *GRTH*. Ennek részeként jelentkezik a *perifériás hormon-resistentia*, melyre csökkent  $T_3$ -kötőkapacitás jellemző, a receptorgén mutációjának eredményeként. *Hypothyreoticus klinikai kép állhat fenn*, annak ellenére, hogy a keringő  $T_3$ - és  $T_4$ -értékek magasak, s ezekhez emelkedett TSH-szint is társul. Ezt a syndromát kezdetben a c-erbA $\beta$   $T_3$ -binding domain-jének zavarával magyarázták, ma azonban nagyon heterogén eredetűnek tűnik (leírták pl. postreceptorális zavarként is). Autosomalis dominans vagy recessiv módon öröklődik.

Az 1975-ben leírt *selectiv hypophysealis pajzsmirigyhormon-resistentiát (pituitary resistance to thyroid hormone, PRTH)* rendszerint a pajzsmirigyhormonok hypersecretiója által kiváltott *thyreotoxicosis* tünetei jellemzik. A hypersecretió oka, hogy a *hypophysis csökkent  $T_3$ -receptor-érzékenysége* miatt a pajzsmirigyhormonok negatív feedbackje nem érvényesül. A hypophysist kivéve, a többi szövetben normális a  $T_3$ -válaszkészség, s így emelkedett

hormonszintre hyperfunctió tünetek jönnek létre. Amellett, hogy a  $T_3$ - és  $T_4$ -szint *magas*, a *TSH ugyancsak* emelkedett vagy normális. El kell különíteni a szintén ritka, hypophysealis TSH-secretáló adenomától (TRH-stimulálásra az adenoma nem válaszol). Pajzsmirigyellenes, stimuláló jellegű antitestek PRTH-ban természetesen nem mutathatók ki. Időközben az is tisztázódott, hogy a selectiv hypophysealis pajzsmirigyhormon-resistentiát az előbb említett  $T_3$ -binding domain zavara okozhatja.

E két syndroma *klinikuma* igen *változékony*. GRTH-ban ritkán lép fel klinikai hypothyreosis, a legtöbb beteg golyvás és tünetmentes vagy csak nem-specifikus tünetei vannak. Általában a golyva miatt végeznek hormonvizsgálatot, s ez deríti ki a betegség fennállását. Úgy gondolják, hogy GRTH-ban a magas hormonszintek áttörik a resistantiát, ezért nincsenek klinikai tünetek.

Gyakori a *klinikai átfedés* a két említett syndroma között: általános pajzsmirigyhormon-resistentiában is jelentkezhetnek thyreotoxicus tünetek, és hypophysealis resistantiában is lehet normális az SHBG (ha a májszövetben is resistantia áll fenn).

A genetikai vizsgálatok szerint mindig  $\beta$ -mutáció idézi elő. Az öröklődés domináns jellegű, heterozygotáknál jelentkezik, és előfordulhat, hogy ugyanaz a mutáció az egyik emberben generalizált, másokban csak hypophysealis pajzsmirigyhormon-resistentia syndromát okoz. Felmerül a kérdés, hogy ugyanazon genetikai eltérés két végletes megnyilvánulásáról lehet szó. A mutáns receptorra jellemző, hogy domináns jellegű negatív gátlást fejt ki a vad receptorra is, ha együtt expresszálódnak

A *szövetek különböző resistantiájának* fellépte azzal is magyarázható, hogy a receptor  $\alpha$ - és  $\beta$ -formáinak szöveti eloszlása eltérő, pl. a *májban és a hypophysisben főleg  $\beta_1$  és  $\beta_2$* , a szívben főleg  $\alpha$ , így a  $\beta$ -receptor mutációja esetén hypophysealis és hepaticus resistantia (magas  $T_3$ - és  $T_4$ -szint ellenére magas TSH és normál SHBG), valamint tachycardia jelentkezik.

*Therapia:* olyan *pajzsmirigyhormon-analógok* alkalmazása, melyek gátolják a hypophysis TSH-secretióját, de nincsen evidens peripheriás pajzsmirigyhormon-hatásuk: pl. *triac, D- $T_4$* . Próbáltak *bromocriptint* és *octreotidot* is alkalmazni, de idővel velük szemben TSH-“escape” következik be.

Gyermekekben a pajzsmirigyhormon-szint csökkentése a növekedés retardációjához vezethet, ezért inkább csak tüneti kezelés alkalmazandó  $\beta$ -adrenerg blokkolókkal. A jövő therapiás lehetősége: selectiv TR  $\beta$ -receptor agonista, ill. TR  $\alpha$ -antagonista kifejlesztése.

#### **2.2.1.3.6. A pajzsmirigy-működés szabályozása**

A pajzsmirigyhormon-secretiót két alapvető mechanizmus szabályozza: egy *centralis* hypothalamo-hypophysealis és egy *helyi*, a mirigy jódtartalmától függő, autoregulációs mechanizmus.

A *központi szabályozás* a hypothalamicus TRH, a hypophysealis TSH, s a secretiójukra negatív feedback mechanizmussal visszaható pajzsmirigyhormonok közti interactio eredménye.

A *TSH (thyreotropin)* egy glycoprotein-hormon, melyet az adenohypophysis basophil, thyreotrop-sejtjei termelnek. Két polypeptid-lánc van, melyek közül az  $\alpha$ -lánc közös más glykoprotein-hormonokkal, így az FSH-val, LH-val és a hCG-vel, míg a  $\beta$ -lánc specifikus az egyes említett hormonokra. A TSH-elválasztást serkenti a hypothalamicus TRH, valamint a pajzsmirigyhormonok plasma-szintjének csökkenése.

A TSH-secretiót gátolja viszont a magas  $T_4$ -szint és – kisebb mértékben – a  $T_3$ -szint emelkedése. A thyreotrop-sejteken belüli, intracellularis  $T_3$ -szint ellenőrzi a TSH-secretiót (ez a

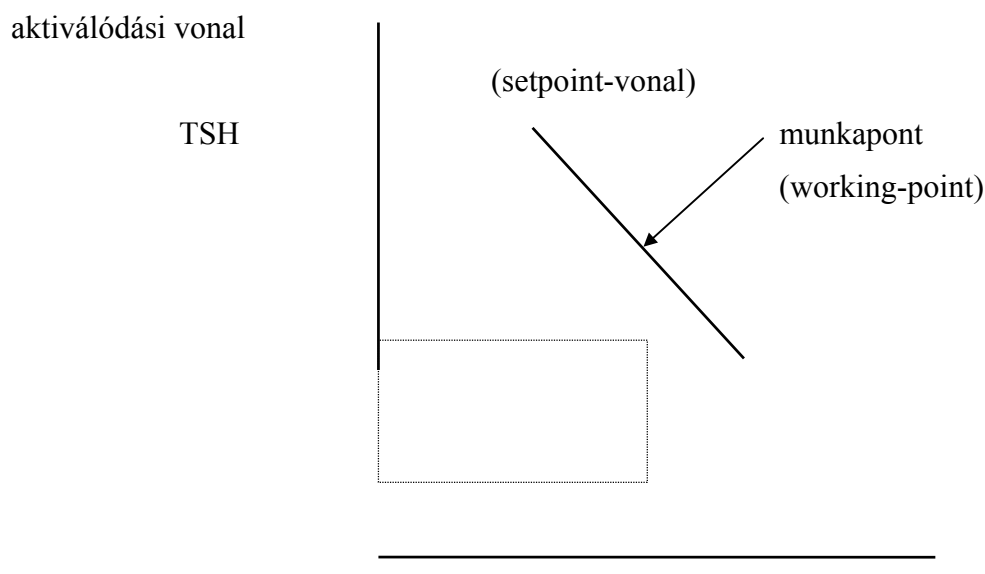
kontroll a nuclearis  $T_3$ -receptorokhoz való kötődés útján valósul meg). Az intrahypophysealis  $T_3$  mennyiségét elsősorban a *keringő*  $T_4$  szintje határozza meg, mely a plasmából a TSH-sejtekbe jutva, dejodinálódik  $T_3$ -má. Ez adja a *hypophysis* intracelluláris  $T_3$ -tartalmának 80%-át, és csak 20% származik a plasmában keringő  $T_3$ -ból. Ennek alapján tételezik fel, hogy az *intracelluláris II típusú 5'-monodejodináz* ellenőrzi a hypophysis érzékenységet a pajzsmirigyhormonok okozta feedback-gátlás iránt. A TSH-secretio pulsatilis jellegű, éppúgy, mint más adenohypophysealis hormonoké. Napszaki ritmust is követ: maximális éjjélkor, legalacsonyabb délután.

A TSH a thyreocyták membránreceptoraihoz kapcsolódik. Ezek a receptorok a G-proteinhez kötött membránreceptorok családjába tartoznak, melyek egyetlen, de 3 részből álló polypeptidláncból épülnek fel: extracelluláris, transmembranal és intracelluláris részből. A thyreotropin a receptor extracelluláris szakaszához kötődik, s a  $G_s$ -protein aktiválásával fokozza az adenilát-cikláz működését, utóbbi pedig a többi post-receptoriális mechanizmust, melyek végeredményben a thyreocyták funkciót serkentik. Így, a TSH stimulálja a pajzsmirigyhormonok synthesisének minden lépését, fokozván a jodid-accumulációt, a jodid-ionok oxydatációját, a Tg synthesisét, a jód organificációját és a tyrosinok összekapcsolódását  $T_3$ -,  $T_4$ -gyé. A pajzsmirigyhormon-secretiót szintén serkenti. Ha a TSH-szint emelkedik, a thyreocyták magassága megnő, fokozódik a colloid endocytosis és a thyreoglobulin proteolysis. A TSH a pajzsmirigy növekedését (egyéb cofactorok, pl. EGF, IGF részvétele mellett) és vascularisációját szintén elősegíti.

A TSH-secretiót a *hypothalamicus TRH* modulálja. Ez a neurohormon egy három aminosavból álló polypeptid, mely serkenti a hypophysis TSH-synthesisét és -secretióját. A TRH és/vagy a hypophysis határozza meg a feedback-szabályozás aktiválódási szintjét. A hypophysis TRH iránti érzékenysége az intrahypophysealis  $T_3$ -szint függvénye. Ha az intracelluláris  $T_3$ -szint magas, a TRH-receptorok alulszabályozása (*down-regulation*, receptor-szám csökkenés) következik be, és így csökken a hypophysis válaszkészsége TRH iránt. Ha viszont a plasma  $T_4$ -szintje alacsony, az intracelluláris  $T_3$ -tartalom csökken, és a TRH-receptorok száma megnő (*up-regulation*); ennek eredményeként nő a hypophysis érzékenysége TRH iránt. Ezen alapszik a *TRH-próba* (l. ott).

A *thyreostat* feedback-szabályozásának *aktiválódási szintjét* alaposabban elemezve, két új fogalmat vezettek be: a munkapont (*working-point*) és az ún. *setpoint* (nevezhetnénk talán aktiválódási pontnak, méginkább vonalnak) fogalmát (*Wiersinga*). *Munkapont* alatt a szerző a vizsgált egyén plasma-TSH és -FT<sub>4</sub>-szintje közti, meglehetősen stabil összefüggést érti. Ha a példának választott egyén pajzsmirigyfunkciója hypo- vagy hyperthyreosis irányába fog eltolódni, ez a munkapont egy képzeletbeli vonal mentén (ami a fenti két paraméter közti logaritmikus-lineáris összefüggést ábrázolja) fennebb, ill. lennebb fog kerülni. Ez a vonal alkotja a *setpoint-vonalat*, ami jelentős egyéni variációkat mutat. E jelentős egyéni különbségek szolgálhatnak magyarázatul arra nézve, hogy az ún. *subclinicai hypothyreosis*ban, amely tkp. egy biokémiai diagnosis (amikor a normális átlaghoz képest a TSH már emelkedett, de az FT<sub>4</sub> még normális értéket mutat), egyeseknél jelentkeznek enyhe hypothyreosisra utaló tünetek (pl. aluszékonyság, fáradtságérzés, testsúly-növekedés), míg mások tünetmentesek (vagyis egészségesek, csak az átlagostól eltérő setpoint-vonallal rendelkeznek).

A thyreostat egyénre jellemző aktiválódási szintjét az *aktiválódási vonal* (l. *setpoint-vonal*) jellemzi, ami tulajdonképpen a *munkapont-vonalak* összességéből tevődik össze. A munkapont *hypothyreosis* esetén *felfele*, *hyperthyreosis* esetén *lefele* mozdul el az aktiválódási vonal mentén. A setpoint-vonal elhelyezkedésében nagy *egyéni különbségek* fordulhatnak elő.



**32. ábra. A serum-TSH és -FT<sub>4</sub> közti logaritmikus/linearis összefüggés egy egyénnél vizsgálva.**

A központi szabályozást *más tényezők* is befolyásolják. Így, az oestrogenek fokozzák, a tesztoszon s a glucocorticoidok gátolják a TSH-secretiót. Nagy adagban alkalmazott jódt gátolja a pajzsmirigyhormon-secretiót, így csökken a plasma T<sub>4</sub>-, T<sub>3</sub>-szint, és fokozódik a TSH-secretio. A somatostatin gátolja a TSH-secretiót és a TRH-ra adott választ, a stressz blokája a TRH-secretiót.. A dopamin, L-dopa és a bromocriptin szintén csökkentik a TSH alapsecretióját, míg a noradrenalin serkenti azt (*l. a TSH-secretio szabályozása, 18. ábra*).

A TRH-secretio szabályozását l. részletesebben a *hypothalamus* fejezetében, a TSH-ét az *adenohypophysis* hormonológiájánál és a *pajzsmirigy functionalis vizsgálatainál*, míg a pajzsmirigyhormonok gátló hatását a TRH- ill. a TSH-secretióra (amely a hosszú indirect negatív feedback-gátlás egyik legjobb példája), az általános résznél.

A központi szabályozás mellett létezik egy *intrathyreoidális* regulációs mechanizmus is, mely a pajzsmirigybeli jódt mennyiségétől függ. A *jódtúlsúly* gátolja a jodid-accumulatiót, az organificatiót, a tyrosinok összekapcsolódását és a pajzsmirigyhormonok felszabadulását. Ez a gátló hatás (*Wolff–Chaikoff-effectus*) azonban csak 10-14 napot tart, utána ún. „escape phenomenon” lép fel, s a bevitt nagy adag jódt pajzsmirigyhormon-synthesisre használdik, ami súlyos thyreotoxicosisra vezethet. Ezért a nagy adag jódt pajzsmirigy-functiót gátló hatását többnyire csak műtéti előkészítésre vagy súlyos thyreotoxicus állapotokban (pl. krízis kezelésében) alkalmazzuk (ún. Plummer-kúra keretében, rendszerint Lugol-oldat formájában), amikor biztosítékunk van arra, hogy még a gátló hatás megszűnte előtt a pajzsmirigy eltávolításra kerül, ill. a beteg életveszélyes állapota teszi ezt szükségessé.

A *szerves jodid* (pajzsmirigyhormonok) nagy töménysége is csökkenti a jodid-ionok felhalmozódását a pajzsmirigyben.

Az autoregulációs mechanizmus csökkenti a pajzsmirigyhormon-secretio fluctuatióját olyankor, ha a jódtellátásban hirtelen változások következnek be.

## 2.2.2. Pajzsmirigy-működés vizsgálati módszerei

### 2.2.2.1. In vitro vizsgálatok

#### 2.2.2.1.1. Basalis hormonszint-meghatározások

##### 1. Serum-TSH meghatározás

Felhasználhatósága pajzsmirigyműködési zavarok megállapítására a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely feedback szabályozásán alapszik (l. az adenohypophysis fejezetében). Elsősorban e zavarok fennállásának *kizárására*, vagyis az euthyreosis megállapítására alkalmas.

A TSH secretiója pulsatilis jellegű. Napi bioritmusa nem túl kifejezett: maximális 21-6 h és minimális 16-18 óra közt. E változások azonban csekély intenzitásúak, s gyakorlatilag nem okoznak nehézségeket a kapott eredmények értékelésében.

Ahhoz, hogy a mérési technikákban megbízhatassunk, azok bizonyos *kritériumoknak* kell megfeleljenek. *Analyticai* mérési *érzékenységük* az utóbbi években jelentősen megnőtt, az ún. III. generációs teszteké elérheti a 0,001 mNE/L-t is (l. a továbbiakban).

*Functionalis érzékenységük* (20% alatti vizsgálat-közi variabilitás-coefficiensnél) 0,1 mNE/L-nél alacsonyabb értékű kell legyen. Evidens módon el kell különíteniük a hyperthyreosist a normofunkciótól (az átfedés 1% alatti kell legyen). Ugyanakkor, az eredmények hűségének biztosítása érdekében be kell iktatni (rendszerint 0,1, 0,3 és 4,0 mNE/L TSH-t tartalmazó) *kontroll-próbákat* is. Ha e feltételeket tiszteletben tartjuk, ritkán kerül sor arra, hogy egy eredményt újra kelljen vizsgálni. Ilyen helyzet fordulhat elő pl. akkor, ha a klinikai kép nyilvánvalóan eltér a vizsgálati eredménytől, vagy ha nincs összhang a kapott laboratóriumi eredmények között. Tekintve, hogy a fenti kritériumok nem teljesülnek minden esetben, a legjobb az, ha a felhasználó laboratórium is meghatározza az alkalmazott TSH-teszt functionalis érzékenységét.

*Normális értékei:* (ELISA-módszerrel mérve, ez használatos jelenleg nálunk) **0,23-3,8**  $\mu$ NE/mL, ill. **0,5-4,5**  $\mu$ NE/mL (két különböző laboratóriumban). A TSH szintje

– **csökken:** *hyperthyreosisban*, hypophysis adenomában, amely a TSH-sejteket elpusztítja (pl. *chromophob adenoma*);

– **emelkedik:** *primaer hypothyreosisban*, TSH-termelő hypophysis adenomában (ez utóbbi nagyon ritka), hypophysealis *pajzsmirigyhormon-resistentia* szindrómában, *ectopiás* TRH-(TSH)-secretióban.

*Meghatározási módszerek.* Régebbi a radioimmunológiai módszer (RIA), újabban pedig immunometriás módszerek kerültek előtérbe: radioimmunometriás (IRMA), immunenzymaticus módszer (ELISA: enzyme-linked immunoabsorbent assay), fluorescens (FIA) és luminescens (LIA) módszerek.

Sensibilitásukat tekintve 3 generáció különíthető el. Az *első generáció* (RIA) 0,5-1 mNE/L pontosságú meghatározást tesz lehetővé, így egy méréssel nem tud különbséget tenni a normo- és a hyperthyreosis között, viszont képes a normo- és a *hypothyreosis* elkülönítésére. A *második generációs* tesztek 0,05-0,1 mNE/L érzékenységűek, s így képesek a suppressált TSH-jú *hyperthyreosist* a normofunkciótól elkülöníteni. A *harmadik generációs* tesztek (sensibilitásuk 0,005-0,01 körül) továbbmennek: lehetővé teszik a *hyperthyreosis* okozta teljes TSH-suppressiót a más okokból létrejövő részleges csökkenésektől megkülönböztetni.

A II. és III. generációs immunometriás tesztekben két monoclonális anti-TSH antitestet alkalmaznak, melyek a TSH-molekula különböző helyeihez kötődnek. Az első antitest, amely

szilárd fázishoz kötött, fixálja a vizsgálandó anyagban található TSH-t. Ennek quantitativ meghatározása a második jelölt antitest kötődése kapcsán (ún. „sandwich” képződése során) történik meg. A második antitest jelölésére használhatunk radioactiv anyagot (IRMA), enzimet (ELISA), fluorescens (FIA), vagy luminescens anyagot (LIA).

RIA módszerrel a normál értékek: 0,1-4  $\mu$ NE/mL.

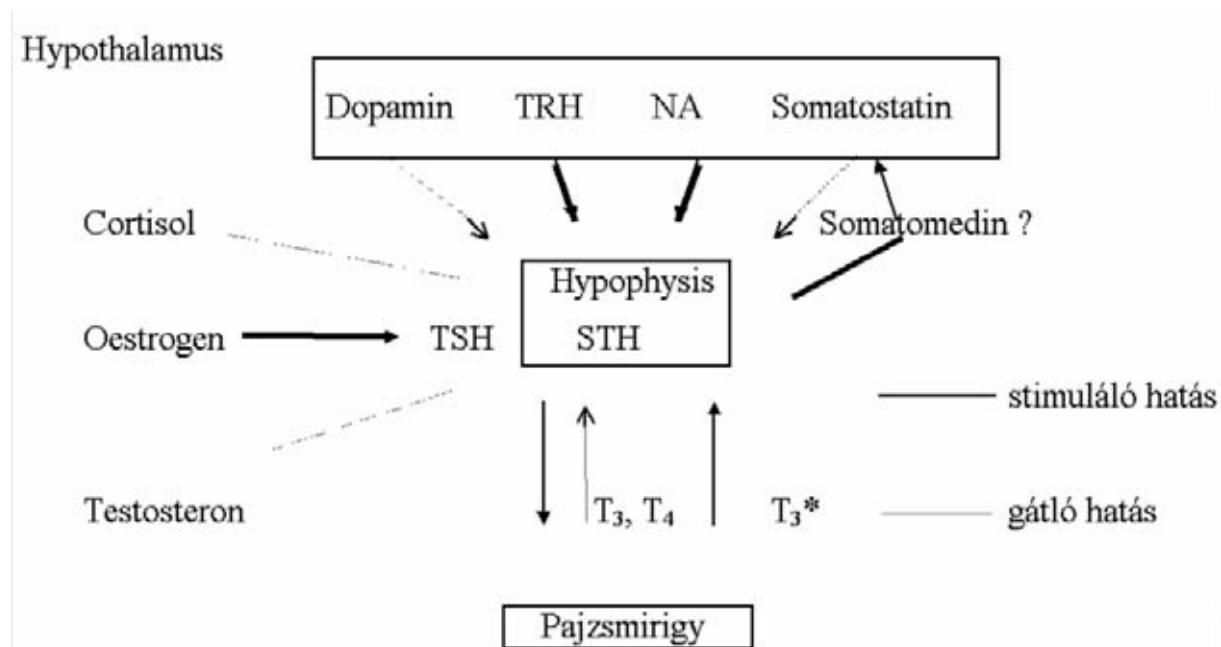
IRMA: „sandwich” típusú módszer, amely két monoclonalis antitestet használ (a többi részletet illetően utalunk az előzőkre és az általános részre). Normális értékek: 0,3-4  $\mu$ NE / mL.

Az ELISA-módszer szintén „sandwich”-típusú módszer, nálunk jelenleg ez használatos. A mi laboratóriumaink normál-értékei: 0,23-3,8, ill. 0,5-4,5  $\mu$ NE/mL, azaz mNE/L. A második generációs meghatározások érzékenysége igen magas (90% felett), de a módszer specificitása kb. csak 34% (1995-ös adatok szerint). Főleg a határterületeken bizonytalanok az eredmények.

Ezért jelenleg kialakult az az általános vélemény, hogy e meghatározások jól felhasználhatók ambuláns körülmények között, a TSH normális szintje ugyanis jól tükrözi a normofunc-tiót (az euthyreoid állapotot). Kórházi körülmények között gyakrabban észlelünk látszólag pathológiás értékeket, nem pajzsmirigybetegek, különböző kezelések (glucocorticoidok, anti-conciapiensek, DA-agonisták), valamint pszichiátriai esetek kapcsán. Ilyenkor tehát pajzsmirigyhormon-szinteket is meg kell határoznunk.

Mielőtt a TSH-meghatározás tévedési lehetőségeit részleteznénk, emlékeztetünk arra (l. részletesen az adenohypophysealis hormonok fejezetében), hogy a TSH-secretiót a következő tényezők *serkentik*: a hypothalamicus TRH, a noradrenalin s az oestrogenek. *Gátolják* felszabadulását: a dopamin, a somatostatin, a cortisol és más glucocorticoidok, valamint a testosteron.

Emlékeztetőül hivatkozunk az adenohypophysis fejezetében szereplő 18. ábrára.



**18. ábra. TSH-secretio szabályozása**

\*: A  $T_3$  fokozza a GH-(STH)-secretiót, e hormon transscriptióját serkentve. Az emelkedett GH-szint hatására nő a májban a somatomedin-termelés, ami serkenti a somatostatin elválasztását. Utóbbi nemcsak az STH secretióját gátolja, hanem a TSH-ét is.



Összefoglalva a TSH-meghatározás *tévedési lehetőségeit*, két csoport tényezőről kell megemlékeznünk.

**$\alpha$ ) TSH-növelő tényezők:**

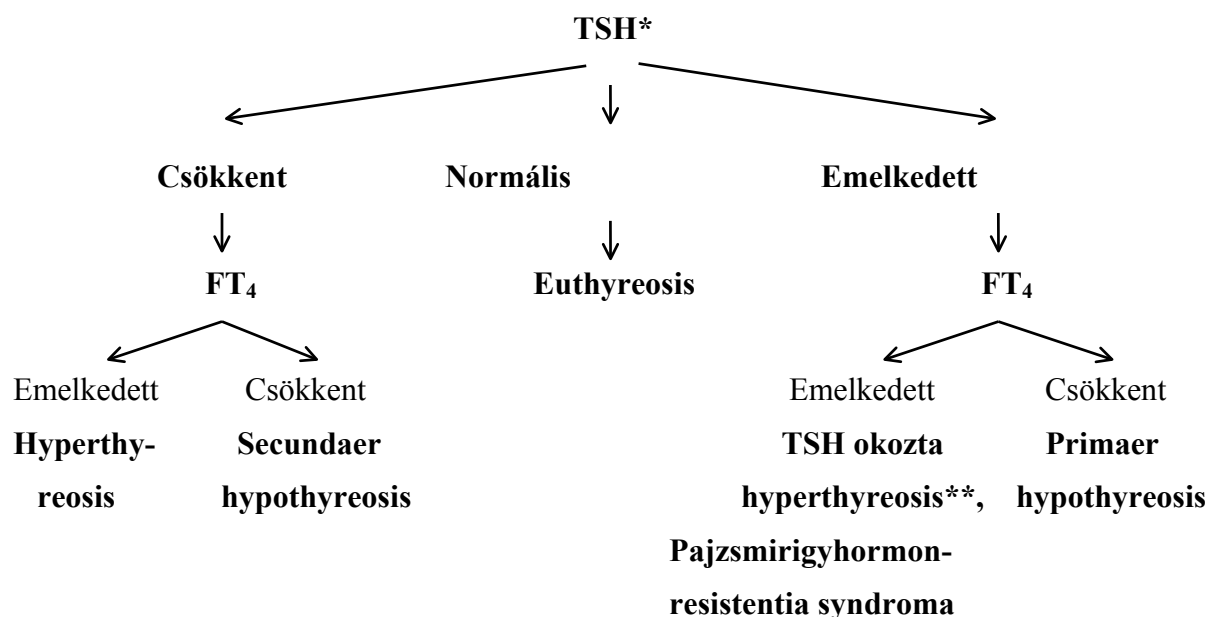
- a) A TSH-secretiót *serkentő anyagok* vagy ezekhez hasonló hatású körülmények: *oestrogenek* (megnövelik a TRH-receptorok számát, pl. hyperoestrogenismus, anticoncipiensek stb.), egyes gyógyszerek (antiepilepticumok, amiodaron, lithium, teofillin), heterophyl antitestek.
- b) A *gátló* mechanizmusokat *blokkoló* tényezők: thyreostaticumok, antidopaminerg gyógyszerek (neurolepticumok, metoclopramid, egyes hányásgátlók), antidepresszív szerek, egyes benzodiazepinek; somatostatin-secretio-gátlók, mellékvesekéreg-elégtelenség, hypogonadismus és androgen-antagonisták.

**$\beta$ ) TSH-csökkentő tényezők:**

- a) *Gátló* és hozzájuk hasonló tényezők: pajzsmirigyhormonok, DA és DA-agonisták, (pl. bromocriptin), GH-hypersecretio, somatostatin, glucocorticoidok, Cushing-syndroma, terhesség első harmada, androgenek, egyes anticoncipiensek, pszichiátriai kórképek (anorexia nervosa, *endogen depressio*), chronicus veseelégtelenség, euthyreoid sick syndroma, Ca-antagonisták, heparin, salicylátok, időskor.
- b) *Serkentő* tényezők blokkolói: különböző antioestrogenek, valamint a noradrenalin synthesisét vagy felszabadulását gátló gyógyszerek (vérnyomáscsökkentők, egyes neurolepticumok).

A TSH-meghatározás önmagában – mint láttuk – gyakran nem biztosítja a pajzsmirigy-functio-zavar megfelelő kórismézését. A helyes diagnosis érdekében a kapott eredményt mindig a klinikai tünetekkel **összefüggésben** kell értékelni, s szükség esetén pajzsmirigyhormon-meghatározásokkal is alá kell támasztani.

A 33. ábra a *pajzsmirigyfunkció-zavarok kórismézésére szolgáló* egyik lehetséges *algoritmust* ismerteti. Ha a TSH-szint normális, rendszerint nem szükséges további vizsgálat, hacsak nincs kifejezett klinikai gyanú hypothyreosisra. *Secundaer hypothyreosis fennállhat* ugyanis nemcsak alacsony, hanem *normális* határok közt lévő TSH-értékek mellett is; ilyenkor az  $FT_4$  csökkent szintje biztosítja a kórismét (általában hypophysis-elégtelenség keretei közt jelentkezik, egyéb adenohipophysealis hypofunctiókhoz társultan). Mivel a TSH-meghatározás önmagában nem képes elkülöníteni a pajzsmirigy-dysfunctiók subclinikai és manifest formáit, minden normálistól eltérő TSH-eredmény esetén el kell végezni a pajzsmirigyhormonok meghatározását is.



### 33. ábra. Algoritmus a pajzsmirigyfunkció-zavarok kórismézésére

Megjegyzés: Csökkent TSH melletti normál FT<sub>4</sub>-érték *subclinikai hyperthyreosis*, míg emelkedett TSH melletti normál FT<sub>4</sub>-szint *subclinikai hypothyreosis* jelent. \* meghatározása III. generációjú TSH-tesztel; \*\* a TSH-termelő adenoma ritka, ilyenkor az  $\alpha$ -alegység serum-szintje jelentősen és jellegzetesen megnő.

Ha a TSH szintje magas, ezt ajánlatos ismételt meghatározással bizonyítani. Ha a TSH ekkor is magas, s az FT<sub>4</sub> normális, **subclinikai hypothyreosis** áll fenn. Egyes szerzők szerint subclinikai hypothyreosisban romolhat a hallás, károsodhat a balkamrai működés, nőhet a capillaris-permeabilitás. A betegek egy részénél kimutatható néhány hypothyreosisra jellemző tünet is, pl. fáradtságérzés, fázékonyság, száraz bőr. Vitatott, hogy kell-e kezelni a subclinikai hypothyreosist. Az újabb irodalmi adatok arra utalnak, hogy *nem* kell, mert java részük nem beteg (l. Wiersinga "setpoint"-értelmezését), főleg a panaszmentesek nem. Az is figyelemreméltó, hogy közülük csupán 5–7% megy át szokványos hypothyreosisba évente, tehát ha mindenkit kezelnénk pajzsmirigyhormonokkal, nagyon sok esetben indokolatlan lenne a kezelés. Ugyanakkor e hormonok szív-ér rendszeri szövődményeket is okozhatnak. Mindezt figyelembe véve csak olyan subclinikai hypothyreosisra utaló eredmények esetén javallt a substitutio, amikor a betegnek hypothyreosisra utaló *panaszai* vannak, ha golyvája van, vagy volt már pajzsmirigy-elváltozása. Ha a beteg már szedi a T<sub>4</sub>-et, de panaszai még fennállnak, ennek adagját növelni kell.

Nagyobb a kockázata a *szokványos hypothyreosisba való átmenetnek*, ha a beteg kora a 65 évet meghaladja, TSH-értéke 14 mNE/L-nél magasabb, és magas az anti-TPO és anti-Tg anti-test-titere. A subclinikai hypothyreosist követni kell. Felismerése utáni első évben 3-6 havonta, a következő évben 6-12 havonta szükséges a laboratóriumi ellenőrzés.

Ha a megismételt TSH magas (legtöbbször 10 mNE/L feletti), s az FT<sub>4</sub> alacsony, a beteg **manifest hypothyreosisa** laboratóriumi igazolást nyert. Ekkor már indokolt a T<sub>4</sub>-substitutio, csak – mint ez majd a továbbiakból kitűnik – idős, valamint szívbetegknél kis adagokkal kezdjük és fokozatosan, óvatosan emeljük az adagokat, alapbetegségük kezelésének biztosítása mellett.

Ha a TSH-szint alacsony (0,01-0,1 mNE/L között található), meg kell ismételni a mérést, s ha újra alacsonynak bizonyul, de az FT<sub>4</sub>- és FT<sub>3</sub>-értékek normálisak, **subclinikai hyperthyreosis** áll fenn. Tartós fennállás esetén ez különböző szövődményeket okozhat, így pl. a *pitvari fibrillatio* háromszor gyakrabban jelentkezhet idősöknél, mint az átlagnépességnél, súlyos-

bodik a *postmenopausalis osteoporosis*. Ilyen esetekben, valamint *más szívbetegség* fennállása esetén indokolt lehet a pajzsmirigyműködés csökkentése (thyreostaticum vagy radiojód alkalmazása), ill. az előzetesen, pl. hypothyreosis kezelésére alkalmazott  $T_4$  adagjának csökkentése. A többi betegnél nem alkalmazunk gátló-kezelést, mert ez sem mentes a kockázatoktól. Kötelező viszont a rendszeres követés, éppúgy, mint a subclinikai hypothyreosisnál (l. előbb).

*Alacsony TSH-* (rendszerint 0,1 mNE/L alatt) és *magas  $FT_4$ - és/vagy  $FT_3$ -szintek* **manifest hyperthyreosisra** utalnak.

Abban az esetben, ha *mind a TSH, mind az  $FT_4$ ,  $FT_3$ -szint alacsony*, **centralis hypothyreosis**, vagy euthyroid sick syndrome állhat fenn (utóbbi esetben azonban ez nem kötelező, a TSH lehet emelkedett is, ill. egyéb kóros hormon-kombinációk jelentkezhetnek, l. ott). Ha viszont az említett paraméterek mindenike *magas*, akkor **TSH-termelő adenómára**, vagy **pajzsmirigyhormonresistentia-syndromára** kell gondolnunk – mindkettő igen ritka kórkép.

A TSH-meghatározást (főleg annak ultrasensitív, III. generációs formáját) alkalmazzák a pajzsmirigyműködés **szűrővizsgálatára s a pajzsmirigybetegek** (pl. pajzsmirigyrák, dysfunciók és golyva) **követésére** is. Annak, hogy jelenleg ezt a vizsgálati eljárást ítélik ilyen célokra a legjobbnak, a serum *TSH és  $FT_4$ -szint log/lineáris viszonya* a magyarázata (l. előbb), ugyanis az  $FT_4$ -szint kismértékű (akár a normális értéktartományon belüli) csökkenése vagy emelkedése a TSH-szint nagyfokú ellentétes irányú változását okozza. A TSH-meghatározás azonban sok esetben nem ad biztos diagnózist, mert több nem specifikus tényező befolyásolhatja.

Szűrő-, ill. követő vizsgálatot *indokoló állapotok* lehetnek a következő esetek: pajzsmirigybetegek első fokú rokonai, előzetes pajzsmirigyműtét vagy radiojód-kezelés, a nyaki regio korábbi besugárzása, amiodaron-kezelés, autoimmun betegség (pl. diabetes, Biermer-anaemia), 60 év körüli életkor (főleg nőknél, ill. egyéb kezelésre nem reagáló szívritmuszavarban, pitvarfibrillációban, hyperlipidaemiában, osteoporosisban), sterilitás, mely 40 év alatti menses-zavaros, enyhén hyperprolactinaemiás nőknél áll fenn, szülés utáni állapot (thyreoiditis és hypothyreosis gyanúja esetén), nők pszichiatriai betegsége, gyors váltakozású bipoláris elmebetegség, lithium-kezelés. Ugyancsak indokolt lehet ilyen vizsgálat *jódszegény* endemiás területeken, különösen *terheseknél* (főleg hypothyreosis gyanújakor), míg az *újszülötteknél* ilyen vidékeken ez egyenesen *kötelező*.

## 2. Pajzsmirigyhormon-szintek meghatározása

Meghatározhatók az összhormon-szintek, valamint a szabad (aktív) hormonfrakciók (l. a pajzsmirigyhormonok transportja).

– **A serum-összthyroxin ( $TT_4$ ) meghatározása.** Hátránya, hogy nagymértékben függ a serum TBG-szintjétől. Ezt viszont számos tényező befolyásolhatja, amint a pajzsmirigy élet-tanánál (a hormon-transportnál) szereplő táblázatból is kitűnik.

*Módszerek:*

a) „*Competitive protein binding analysis*” (CPBA): a plasma kötőfehérjékkel (TBG) való competi-tiót használja fel; ma már ritkán alkalmazzák, mert a kötőfehérjék specifitása és affinitása alacsony. Ezzel a módszerrel a  $TT_4$  normális értékei: 5,5-14  $\mu\text{g}\%$ .

b) *Radioimmunanálisis (RIA)*. Elméleti megalapozását lásd az általános részben. *Előnyei:* specifitás, érzékenység (pg-nagyságrendű), a serum stabilitása (pár évig használható), megfelelő teljesítménye, alkalmazhatósága.

*Hátrányai:* a vizsgált molekula immunreactív részét ismeri fel, ami nem feltétlenül a bioactív molekulát jelenti. Az emberi adenohypophysealis hormonok és más polypeptidek kimutására szolgáló RIA-rendszerek más fajoknál nem használhatók. Hátránya az is, hogy minden újabb antiserumot ellenőrizni kell.

*Normális értékek:* 4-12 µg% vagy 50-160 nmol/L, nálunk 58-151 nmol/L; hypothyreosisban kisebb, hyperthyreosisban nagyobb értékeket ad.

c) *Radioimmunometriás módszer (IRMA).* 1968-ban Milles vezette be. Nem-competitív módszer. A használt jelzett ellentestek stabilabbak, de a módszer munkaigényesebb, nagyobb tapasztalat szükséges alkalmazásához.

d) *Immunofluorescens és immunoluminescens módszerek.* Korszerű módszerek, számos variánsuk ismert.

Mint láttuk, a TT<sub>4</sub>-szintet jelentős mértékben befolyásolják *nem-specifikus tényezők*, elsősorban a kötőfehérjék szintje. Utóbbit leginkább a *terhesség, oestrogenek* (pl. fogamzásgátlók), *májbetegségek* változtatják meg. Rajtuk kívül a *kötőfehérjék veleszületett* rendellenességei, súlyos nem-pajzsmirigy eredetű betegségek (*NTI*), pajzsmirigyhormon-ellenes *antitestek*, különböző *gyógyszerek* (pl. plasmaprotein-készítmények, lipidinfúziók, salicylátok, barbiturátok, furosemid, heparin) befolyásolhatják az össz-T<sub>4</sub> szintjét. Mindezt tekintetbe véve, FT<sub>4</sub>-meghatározást tanácsos végezni, amely kiküszöböli e zavaró tényezők egy részét.

#### – Szabad T<sub>4</sub>-frakció meghatározása (FT<sub>4</sub>)

A pajzsmirigyfunkciót leghívebben a szabad hormonfrakciók tükrözik, így ezek meghatározása képezi jelenleg a *legfontosabb* módszereket a pajzsmirigy működésének megítélésére. Csak a szabad állapotban található hormonok képesek ugyanis behatolni a sejtekbe, ill. biztosítani a feedback mechanizmusokat. Mivel a T<sub>4</sub> kizárólag a pajzsmirigyből származik, az FT<sub>4</sub> meghatározása különösen lényeges a *hypothyreosis* kórismézésében. A *hyperthyreosis* diagnózisában szintén alapvető; ilyen esetben szintje emelkedett, és rendszerint magas T<sub>3</sub>-mal társul.

Az FT<sub>4</sub>-et dialízissel (vagy ultrafiltrációval) lehet meghatározni, megállapítván a dializabilis, szállítófehérjéhez nem-kötött hormon frakcióját, amelyet megszoroznak a TT<sub>4</sub>-gyel. Ezek a módszerek azonban költségesek, rutindiagnózisra nem használhatók.

A szabad pajzsmirigyhormon-szinteket rendszerint *indirect* módszerekkel határozzák meg. Ilyen az *index-módszer*, melynek során a TT<sub>4</sub> mellett meghatároznak egy fehérjekötési paramétert is (pl. a TBG-szintet, kiszámítva a T<sub>4</sub>/TBG hányadost, vagy az ún. RT<sub>4</sub>-Uptake tesztet használva, l. lentebb). Alkalmazhatók egylépéses és kétlépéses meghatározások.

Az *egylépéses* módszerek lényege radioactív anyaggal, enzyimmel, luminescáló vagy phosphorescáló anyaggal jelzett T<sub>4</sub>- (illetve T<sub>3</sub>-) analógok (analóg-tracerek) használata, amelyek csak a hozzáadott exogen eredetű specifikus antitestekkel reagálnak, míg a serumban található kötőfehérjékhez nem kötődnek. Így, a szabad hormonok versengenek ezekkel az analóg-tracerekkel. Az új, egylépéses módszerekben a jelzett hormon-analógok helyett jelzett pajzsmirigyhormon-ellenes antitesteket használnak.

A *kétlépéses* módszerek esetén az első lépésben a szabad pajzsmirigyhormonokat extrahálják solid fázisú antitesttel vagy Sephadex-absorptióval és egy második lépésben meghatározzák az extrahált hormon töménységét. A kétlépéses, valamint a modern egylépéses módszereket kevésbé befolyásolják nem-specifikus tényezők (l. előbb a TT<sub>4</sub> meghatározásánál), és sokkal realisabb eredményeket adnak NTI-ben is.

Egyes esetekben a vizsgálatok nem adnak egyértelmű eredményeket, így pl. a szállító-fehérjék különböző veleszületett anomáliái esetében. Ilyen eset az *albumin-asszociált hyperthyroxinaemia*, melyet a  $T_4$  jelentősen fokozott albumin-kötődése jellemez, s melynek prevalenciája kb. 0,1%. Ilyenkor magas a  $TT_4$ , jelentősen emelkedett az egy lépéssel mért  $FT_4$ , az  $FT_4$ -index, a  $T_4/TBG$ -hányados, klinikailag euthyreosisos és normális TSH-jú betegnél. Dialysissel, valamint kétlépéses módszerrel igazolható az euthyreoticus állapot.

*Pajzsmirigyhormon-ellenes antitestek* jelenléte (autoimmun megbetegedésekben) szintén befolyásolhatja a pajzsmirigyhormon-meghatározásokat, kötődve a tracer-molekulákhoz. Érvényes ez elsősorban az egy lépéssel mért módszerekre, míg a kétlépésesek reális eredményeket adnak.

A *psychés állapot, stressz, terhesség, hőmérséklet, NTI, különböző betegségek* (pl. sepsis, májcirrhosis, légzési elégtelenség), *gyógyszerek* (barbiturátok, diphenylhydantoin, glucocorticoidok, jód-tartalmú szerek) ugyancsak módosíthatják az eredményeket.

Normálértékek: 2,5-5 ng% vagy 30-70 pmol/L (RIA). A mi *normálértékeink*: **11,8-24,6 pmol/L, ill. 7-17 pg/mL** – hypothyreosisban csökken, hyperthyreosisban emelkedik.

#### – A serum $össz-T_3$ -szint ( $TT_3$ ) meghatározása

Hasonló módszerekkel történik, mint a  $TT_4$ -é. Normálértékei nálunk: 71-160 ng%, **0,8-1,7 ng/mL**, illetve 1,2-2,7 nmol/L.

Emelkedik *hyperthyreosisban*, selectiv módon  $T_3$ -hyperthyreosisban. Hypothyreosisban szintje csökkenhet, de ez nem kötelező, pl. subclinikai formákban normális, de manifest esetekben is normális maradhat. *Euthyroid sick syndromában* – mely stressz, chronicus, kachexiáig menő súlyos általános betegségek, pl. vese-, szív-, májelégtelenség stb. során jelentkezhet – a  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulás csökken, így a  $T_4$  normális (rendszerint az alsó határon van), míg a  $T_3$  szintje *alacsony* (a  $rT_3$ -é viszont emelkedik).

A  $TT_3$  késői csökkenése hypothyreosisban, szokványos *csökkenése idősebb korban* és „*euthyroid sick syndromában*” – érthetővé teszi e vizsgálat kisebb diagnosztikai jelentőségét.

– **Szabad  $T_3$  meghatározása ( $FT_3$ )**. Dialízissel (vagy ultrafiltrációval) határozzák meg, s a dializábilis, fehérjéhez nem-kötött hormon százalékat megszorozzák a  $TT_3$ -mal. Mivel e módszerek költségesek, rutindiagnosztikai célra itt is *indirect* módszereket alkalmazunk, így az index-módszert, valamint az egy lépéssel és kétlépéses módszereket (l. előbb, az  $FT_4$ -meghatározásnál). Mivel a  $T_3$  fehérje-kötődése kisebbfokú, mint a  $T_4$ -é, sok esetben elegendő lehet a  $TT_3$ -meghatározás is, az  $FT_3$  vizsgálata helyett.

Normálértékek: 0,2-0,4 ng% vagy 3,4-8,5 pmol/L (nálunk jelenleg: 5,6-9,6 pmol/L, ill. **2,6-5,1 pg/mL**).

*Értékmódosító tényezők megegyeznek az  $FT_4$ -nél említettekkel* (hozzátéve, hogy NTI-ben csökken, míg a NSAID, lipidemulsiók, diabetikus és éhezési ketoacidosis emelik értékét).

A TSH- és pajzsmirigyhormon-szintek meghatározása képezi jelenleg a legfontosabb alaphormonszint-vizsgálatokat, amelyeket a pajzsmirigy-dysfunkciók kórismézésére használunk. Megemlítünk még két módszert, amelyeket régen gyakrabban, ma már azonban csak ritkán alkalmaznak: a szabad-thyroxin-indexet (FTI), s az.  $RT_3U$ -meghatározást.

– **Szabad-thyroxin-index (FTI)**. Jelentős diagnosztikai értéke van, mert nem befolyásolja sem a plasma jódtartalma, sem a szállítófehérjék. Normálértékek: 4-11. Kiszámítása:

RT<sub>3</sub>U(beteg)

$$FTI = TT_4 \text{ (CPBA)} \times \frac{\text{RT}_3\text{U (labor középárány)}}{\text{RT}_3\text{U (beteg)}}$$

Ahol: TT<sub>4</sub> = totalis T<sub>4</sub> (CPBA-val meghatározva); RT<sub>3</sub>U = resin T<sub>3</sub> uptake.

– **RT<sub>3</sub>U meghatározása, ill. T<sub>3</sub>U-meghatározás.** Ez nem a serum T<sub>3</sub>-concentrációját, hanem a kötőfehérjék pajzsmirigyhormonnal való szaturációját határozza meg. Ha a serum pajzsmirigyhormon-tartalma csökken, akkor a vektorproteineken (főleg a TBG-én) nagyobb számú kötődési hely marad szabadon, míg hyperthyreosisban kevesebb (a kötőfehérjék közel telített állapotban vannak). Ha a vérhez jelzett T<sub>3</sub>-t adunk, hypothyreosisban nagy, hyperthyreosisban csak kisebb mértékben fog kötődni a TBG-hez, ami azt jelenti, hogy a T<sub>3</sub>-felesleg (amit vörösvérsejtek, gyanta: R = resin, vagy szén köthet meg) hypothyreosisban kevés, míg hyperthyreosisban nagy lesz. A gyantához kötődő T<sub>3</sub>-felesleget %-ban fejezzük ki.

RTU<sub>3</sub> normális értéke: 25-35%, hypothyreosisban csökken, hyperthyreosisban nő.

A pajzsmirigyhormon-meghatározásokat rendszerint a *TSH-értékekkel összhangban* kell elvégeztetni. Ha a *TSH-szint csökkent*, s főleg ha *supprimált* (< 0,1 mNE/L), *subclinici* ill. *manifest hyperthyreosisra* kell gondolni. Ilyenkor mindig *FT<sub>4</sub>-et*, valamint *T<sub>3</sub>-at* vagy *FT<sub>3</sub>-at* kell vizsgálni, mert az összes hyperthyreosisok kb. 10%-ában csupán a T<sub>3</sub> emelkedik.

*Emelkedett TSH* mellett *FT<sub>4</sub>-et* kell meghatározni, *manifest hypothyreosis* megerősítésére vagy kizárására.

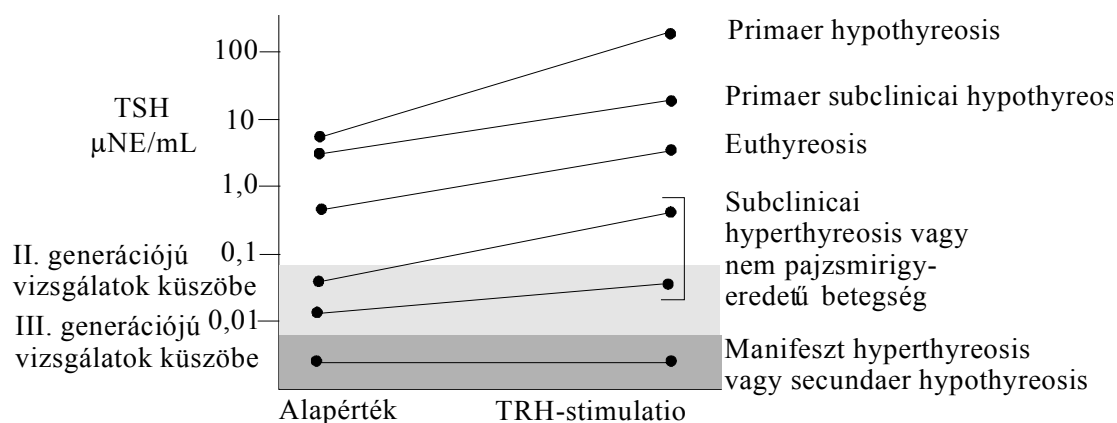
Pajzsmirigyhormon-meghatározások szükségesek lehetnek *normális TSH-értékek mellett* is, ha a klinikai kép *hyper- vagy hypothyreosisra* utal. Ez a helyzet pl. *secundaer hypothyreosis*, *pajzsmirigyhormon-resistentia*, *TSH-termelő hypophysis adenoma* esetén. A *pajzsmirigyhormon-resistentiát* klinikailag legtöbbször *euthyreosis* vagy *hyperthyreosis* jellemzi, *emelkedett pajzsmirigyhormon-szintekkel*, s ugyanakkor *normális vagy éppen magas TSH-értékekkel*. *TSH-termelő hypophysis adenomában* (*secundaer hyperthyreosisban*), *hyperthyreoticus állapot* áll fenn, *emelkedett vagy normális TSH-szint mellett*. E két kórképet *TRH-próbával* különíthetjük el egymástól, a TRH ugyanis csak *resistentia-syndroma* esetén emeli a TSH-t, *adenomában* nem (TSH-termelő adenomában viszont emelkedik a szabad *α-alegység*).

Mint már említettük, *NTI-ben* csökken a T<sub>3</sub>-szint, a T<sub>4</sub>→T<sub>3</sub> átalakulás blokkolása miatt. Ez az *I. típusú 5'-monodejodinase gátlásának* következménye. Mivel ez az enzim a rT<sub>3</sub> deiodinálását is végzi, utóbbi lebontása ugyancsak csökken, s így szintje emelkedik (az rT<sub>3</sub> normális szintje 0,1-0,3 µg/L, illetve 0,15-0,50 nmol/L).

#### 2.2.2.1.2. Dinamikus tesztek

– **TSH stimulációs próba (Querido-teszt).** 24 órával a teszt előtt meghatározzuk a pajzsmirigyhormonok szintjét, (vagy a RIC-et), s néhány napos TSH-adás után újra elvégezzük a meghatározásokat. A próba felhasználható a *primaer* (pajzsmirigy-eredetű) és a *centrális* eredetű hypothyreosisok elkülönítésére, ugyanis a *primaer* formában nincsen változás, míg a *centrális* formában az eredmények megduplázódnak. Felhasználható a próba *decompensált autonom adenomában*, a gátolt működésű pajzsmirigy-szövet kimutatására is (TSH után ez láthatóvá válik).

– **TRH-teszt.** A hypothalamus fejezetében leírtakat felelevenítve (l. 19.ábra), a következőket kell kihangsúlyozni:



19. ábra. A TSH-alapsecretio és a TRH-próba

Normális körülmények esetén az iv. beadott TRH 20-40 (átlagban 30) perc alatt váltja ki a maximális TSH-emelkedést (5-15  $\mu\text{NE/mL}$ ). *Fokozott* a TSH-válasz *primaer és tertiaer hypothyreosis*ban (de utóbbiban késik a maximális reakció) és *csökkent* *hyperthyreosis*ban (TSH-emelkedés nincs, értéke 4 alatt marad, mert a magas pajzsmirigyhormon-szintek a TSH-secretiót legátolják), valamint *hypophysis adenomában* (azaz *secundaer hypothyreosis*ban, a TSH-sejtek pusztulása miatt). Amíg nem léteztek ultrasensitiv (III. generációs) TSH-tesztek, addig a TRH-próbát gyakrabban alkalmazták, javallatait a következő esetek képezték:

- *primaer, secundaer és tertiaer hypothyreosis* kórismézése;
- *subclinikai hypothyreosis* diagnosisa;
- *hyperthyreosis* diagnosisa (a subclinikai formáé is);
- a *hypothyreosis substitutiós kezelésének*, a golyva és a *pajzsmirigyrák substitutiós- suppressiv* kezelésének követése.

Tekintve, hogy az alap TSH-szintek szorosan összefüggnek a TRH-stimulatio okozta TSH-koncentrációkkal, ma már a TRH-tesztet csak problémás esetekben végzik, amikor a TSH alapszintjének meghatározása nem ad egyértelmű eredményeket. Ilyen esetek a:

- *TSH határszintű emelkedése vagy csökkenése*;
- pajzsmirigybetegségek és *euthyroid sick syndroma* (synonima: non-thyroidal illness, NTI) elkülönítése; NTI-ben ugyanis nem-pajzsmirigy eredetű súlyos betegségek vezetnek a pajzsmirigyhormonszintek s a TSH-koncentráció megváltozására, valamint
- a *pajzsmirigyhormon-resistentia syndroma* s a *TSH-termelő hypophysis adenoma* elkülönítése: a TSH mindkét esetben emelkedett, de csak *resistentia syndroma*ban pozitív a TRH-próba (csak utóbbi esetben jön létre további TSH-emelkedés)
- próbálják alkalmazni *hypothalamicus*, illetve *hypophysis-eredetű hypothyreosisok* elkülönítésére, de ilyen célra e próba *nem megbízható*. *Hypothalamicus* eredetű *hypothyreosis*ban (melyben a TSH-sejtek érintetlenek) pozitív a TRH-teszt, noha a TSH-emelkedés gyakran késve lép fel. Nagy *hypophysis* tumorok esetén rendszerint csökkent, vagy a normális alsó határán található alap- és stimulált TSH-értékeket észlelünk. Suprasellaris daganat-expansióban, esetenként, a TRH-okozta TSH-emelkedés normális, sőt fokozott is lehet. A felszabaduló TSH e pacienseknél csökkent aktivitást mutat, így nem okoz kifejezett pajzsmirigyhormon-felszabadulást. Mindezek azt bizonyítják, hogy a TRH-próba a *hypothyreosis* eredetének megbízható elkülönítésére nem használható.

A próba három úton végezhető el:

– *Iv. próba*: 200 µg (gyermeknekél 7 µg/ttkg) TRH-t viszünk be intravénásan, s a próba előtt, valamint a beadás után 30 percre meghatározzuk a TSH-szintet. Alkalmazható 400 µg TRH is, amely erősebb TSH-választ okoz, de diagnosztikailag nem előnyösebb az előző próbánál. Mellékhatásként felléphet meleg- vagy forróságérzés, rosszullet, szívdobogás, szédülés és/vagy vizezési inger.

– *Nasalis*an 2 mg TRH-t alkalmazhatunk (permet formájában, egy-egy adagot mindkét orrnyílásba), és a TSH-t a beadás után 30-120 percre vizsgáljuk (ugyanis a kialakuló TSH-plateau ebben a periódusban áll fenn). Ennek előnye az előzőhöz képest a kevesebb mellékhatás.

– *Oralis*an 40 mg TRH-t kell adni, míg a TSH-t a beadást követő harmadik és negyedik óra között kell meghatározni. Mivel az előző két módszerhez képest kevésbé pontos eredményeket ad, illetve hosszú időt vesz igénybe, rutindiagnosztikai célra nem javallható.

A próbát különböző tényezők *befolyásolhatják*. Például oestrogen-bevitel növeli a thyreotropsejtek TRH-kötési helyeit, s így megváltoztatja a TSH-választ.

Csökkent a basalis TSH-szint és a TRH-válasz Cushing-syndromában vagy glucocorticoid-therapia, GH-szint emelkedés, valamint hypercalcaemia esetén. Teljes éhezés, súlyos extra-thyreoidális betegségek, pszichiatriai megbetegedések (pl. anorexia nervosa) fennállásakor, időseknél, idült vesebetegségekben, májcirrhosisban, ill. bizonyos gyógyszerek után (L-dopa, dopamin, egyes psychopharmacumok, acidum acetylsalicylicum, cyproheptadin, pajzsmirigyhormonok) csökken a TRH-ra adott TSH-válasz. A TSH-válasz fokozott Addison-kórban, GH-hiányban, antidopaminergiás gyógyszerek után (l. a TSH-secretiót befolyásoló tényezőket).

– **Suppressiós tesztek:** – **T<sub>3</sub>-suppressiós teszt: Werner-próba** – l. később, a radiojód-kötési görbe ismertetésénél.

#### 2.2.2.1.3. A szöveti pajzsmirigyhormon-hatásokat közvetve felmérő vizsgálatok

Ezek részben *in vitro*, részben *in vivo* vizsgálatok. Az ismertetendő módszerek, ún. metabolicus indexek, az elváltozások súlyosságáról szolgáltatnak adatokat. Nem-specifikus jellegűek, ezért önmagukban nincs értékük, hanem csak a klinikai tünetekkel, egymással és más laboratóriumi módszerekkel összehasonlítva segíthetnek a diagnosis felállításában.

– **Alapanyagcsere.** Standard, ún. basalis feltételek közt méri az oxigén-felhasználást a szervezetben (mérhető helyette a CO<sub>2</sub>-termelés is). Az értékek a testfelszínnel arányosak. Meghatározására zárt rendszerű spirométert használnak. Normális értékek: +5 – +15 %.

*Magas értékeket* ad nemcsak a hyperthyreosis, hanem az acromegalia, mellékvesekéreg-hyperfunctio, phaeochromocytoma, szív- és érrendszeri betegségek (magasvérnyomás, aorta-stenosis), tüdőbetegségek (emphysema, asthma stb.), haematológiai megbetegedések (leukaemia, polycythaemia, súlyos vérszegénység), bizonyos gyógyszerek (sympathomimetikumok, pajzsmirigyhormonok, coffein, salicylátok), terhesség, láz, májcirrhosis, alkoholizmus, anxietás, neurovegetatív dystoniák fennállása is.

*Csökkent értékeket* találunk – hypothyreosis mellett – hypophysis-, mellékvesekéreg-, gonád-elégtelenségekben, elhízásban, egyes neuromuscularis betegségekben, depresszióban, alultápláltságban, hypothermiában, anorexia nervosában, nephroticus syndromában, központi gátlószerek alkalmazásakor.

A *hypothyreosis* diagnosisában, főleg negatív értékek esetén jól felhasználható.



– **Achilles-reflexogramm.** Az Achilles-ín mechanikai izgatása után, EKG-készülékhez csatlakoztatott photocellával (reflexograph) meghatározzuk a musculus triceps surae összehúzó-dási és félrelaxációs idejét.

Normális értékek: 260 – 320 msec.

Alacsony értékek: hyperthyreosis, nagy adagú salicylat után.

Magas értékek: hypothyreosis, elhízás, érelmeszesedés, cukorbetegség, izombetegségek, mellékvesekéreg-elégtelenség, Parkinson-kór, hypokaliaemia,  $\beta$ -blokkolók hatására.

Ez a módszer is jobban megfelel *hypothyreosis* diagnosisára és a kezelés hatékonyságának követésére.

– **QKd-intervallum.** Szimultán regisztrálják az EKG-t és az a. brachialis fonogramját. A Qkd a QRS-complexum kezdete és az arterialis diastolés hang kezdete közti intervallum.

Normális értékek:  $205 \pm 15$  msec.

Alacsony értékek hyperthyreosisban észlelhetők, s az utóbbi kezelési eredményeinek követésére hasznos.

– **Serum-lipidek:** Hypothyreosisban csökken a lipidek lebontása és ürülése az epével, és nő a cholesterinaemia; hyperthyreosisban a cholesterol szintje csökken. Normális értékek 150-200 mg%. Hypothyreosisban a  $\beta$ -lipoproteinek és a triglyceridek szintje emelkedik (hyperthyreosisban gyakran csökken), míg az  $\alpha$ -lipoproteineké csökken. A hyperlipaemia fokából a betegség súlyosságára és a substitúciós therapia hatékonyságára következtethetünk.

– **Enzymaticus változások:** Mind hypo-, mind hyperthyreosisban myopathiák léphetnek fel. A serum-creatinphosphokinase csökken hyper-, és nő hypothyreosisban.

– **Vérkép:** Hypothyreosisban normochrom, hyperchrom (megaloblastos – autoimmun mechanizmus révén) és hypochrom (gyomorsav-hiány esetén) anaemia egyaránt felléphet.

#### 2.2.2.1.4. Más vizsgálati eljárások

– **Pajzsmirigy-ellenes antitestek meghatározása.** A pajzsmirigy autoimmun betegségeinek diagnosisában van fontos szerepük. Emellett predictív és prognosticai értékük is van. Három fontos kategóriába sorolhatók: *TSH-receptor*-, *TPO*- (*thyroid peroxydase*)- és *thyreoglobulin*- (Tg)-ellenes antitestek

Újabban kimutattak szemizomszövet-ellenes antitesteket, valamint növekedés-stimuláló antitesteket is, de ezek még nem kerültek be a rutin vizsgálati módszerek közé.

Gyakran kimutathatók *pajzsmirigyhormon-ellenes antitestek* is, különösen a pajzsmirigy autoimmunbetegségeiben. Ezeket egyelőre csak kevés laboratórium tudja vizsgálni. Megzavarhatják a  $T_4$ ,  $T_3$  és főleg az  $FT_4$  és  $FT_3$  meghatározási módszereit, helytelenül alacsony vagy magas értékeket adva. Ha e hormon-meghatározások nem egyeznek a klinikai képpel, ill. a TSH-értékekkel, erre a lehetőségre kell gondolni.

A **TSH-receptorok elleni antitestek** (TRAb vagy TSH-R AK, TRAK), lehetnek *serkentő jellegűek*, fokozván a pajzsmirigy működését (hyperfunctió autoimmun kórképek, elsősorban *Basedow–Graves-kór*, valamint bizonyos autoimmun thyreoiditisek kiváltásában oki tényezőként szerepelnek) vagy *gátló jellegűek* (chronicus autoimmun thyreoiditist, hypothyreosist okozva).

Az '50-es években írták le, pajzsmirigy-stimuláló jellegű anyagként a LATS-et (long-acting thyroid stimulator), s a LATS- protectort, de a LATS autoantitest természetét megismerve,

helyette jelenleg a TSH-receptor antitest (*TRAb*) fogalmát használják, melynek synonymái a pajzsmirigy-stimuláló antitestek (*TSAb* – thyroid-stimulating antibodies) vagy a pajzsmirigy-stimuláló immunoglobulinok, azaz *TSI* (thyroid-stimulating immunoglobulins). Ma már standard-módszernek számít a TRAb meghatározása (radioligand-vizsgálattal, ugyanis a vizsgált TRAb radioaktiv TSH-t szorít le a receptorokról) *solubilizált sertés thyreocyta-membránon*.

Mivel a TRAb a kezeletlen **Basedow–Graves** típusú *autoimmun hyperthyreosis* **80-90%-ában** kimutatható, kimutatása felhasználható az említett kórkép és a *nem immunogen hyperthyreosisok*, különösen a *functionalis autonómiák elkülönítésére* (ha ez klinikailag, pl. endocrin ophthalmopathia jelenlétével, ill. képpalkotó eljárásokkal nem sikerül). Erre a célra ez a vizsgálat érzékeny és specifikus paraméternek bizonyult. Az a tény, hogy a florid esetek 10-20%-ában nem mutatható ki a TRAb azzal magyarázható, hogy ezt elsősorban az intrathyreoidealisan található lymphocyták termelik, és a periférián mérhető antitest-titer túlfolyási jelenségnek felel meg, nem tükrözvén vissza a valódi intrathyreoideális antitest-aktivitást.

A TRAb titere jelentősen *csökken thyreostaticus kezelés során*, így egy év alatt a kezelték kb. felénél (mások szerint többségénél) negatívvá válik e próba (azaz értéke 9 E/L alá csökken; különben 9-14 között *határértékű*, 14 felett *pozitív*). A hyperthyreosis evolutiójára, azaz remissió- vagy relapsus-hajlamára nézve nem lehet e próba alapján határozott következtetéseket levonni; az viszont tény, hogy *magas* antitest-titer a Basedow–Graves-kór *persistentiájára*, ill. fenyegető *relapsusára* utal. Akiknél nem válik negatívvá e próba *egy éves kezelés során*, kb. 75%-os valószínűséggel számíthatnak recidívára, míg negativálódás esetén ez a kockázat csak 25%.

Mivel a *placentán* áthatol, az anyánál észlelt emelkedett szint esetén nagy a kockázata annak, hogy *intrauterin* vagy újszülöttkori *hyperthyreosis* (stimuláló antitestek esetén) vagy *hypothyreosis* (gátló jellegű antitestek jelenlétében) jöjjön létre. Ezért terheseknél, fennálló vagy recidíváló Basedow–Graves-kór esetén, indokolt a *terhesség középidőszakában* TRAb-vizsgálatot végezni, s ha titere nagyon magas, a foetus állapotát szigorúan követni (szívfrekvencia, növekedés). Egyes esetekben szükség lehet thyreostaticus kezelésre a gyermek szempontjából is.

A módszer korlátai egyrészt abból adódnak, hogy nem emberi pajzsmirigyszöveten történik a vizsgálat, másrészt abból, hogy receptor-kötődést vizsgál, nem pedig receptor-szintű *functionalis* aktivitást. Sajnos, e módszer így *nem tud különbséget tenni a serkentő és gátló jellegű antitestek között*. Ilyen jellegű tájékoztatókra léteznek ugyan más vizsgálati lehetőségek, pl. *adenylat-cyclase* vizsgálat, vagy pajzsmirigyhormon-synthesis és -felszabadulás befolyásolásának vizsgálata (emberi vagy állati thyreocytákban vagy sejtvonalakon), de ezek nem tartoznak a rutinvizsgálatok közé.

TRAb kimutatható *Hashimoto-thyreoiditisben* is, de csak az esetek kevesebb, mint 20%-ában, és alkalomadtán atrophias thyreoiditisekben szintén. Egészségeseknél és nem-immunogén pajzsmirigybetegeknél azonban csak kivételesen (5% alatt) található magas titerben. Gátló jellegű antitestek (*TSI-blocking Ab*) a hypothyreosis kiváltásában játszanak szerepet.

Ismertek olyan TSH-receptorra ható antitestek is, melyek a *pajzsmirigy-növekedést* befolyásolják: stimuláló jellegű a **TGSI** (*thyroid growth-stimulating immunoglobulins*), amely Basedow-kóros és Hashimoto-thyreoiditises betegek kb. 50%-ánál fordul elő, s a mirigyállomány hypertrophiáját okozza. A növekedést gátló antitestek, *TGII* (*thyroid growth-inhibiting immunoglobulins*) jelentősége nem egyértelmű, sporadikus cretinismusban szaporodhatnak fel.

A TSH-kötődést gátló **TBII** (*TSH-binding inhibitory immunoglobulins*) kimutatható friss, kezeletlen **Basedow–Graves**-kóros esetek több mint **90%-ában**; ez nem jelent stimuláló antitestet, de az *immunfolyamat jó indikátora*. A TBII-nek jelentősége van a *magzat szempontjából* is: egy része – átjutva a placentán – *átmenetileg* eredményezhet *hypothyreosist*, míg másik részükről feltételezik, hogy *maradandó* hypothyreosist okozhat az újszülöttnél.

Kimutattak már *exophthalmogén* antitestet, ill. *immunglobulint (EI)* is – ezek szerepelhetnek az endocrin ophthalmopathia (orbitopathia) létrejöttében.

Más pajzsmirigy-ellenes antitestek az *anti-TPO-antitestek*, amelyek a thyroid peroxydase ellen képződnek és megfelelnek a régebbi *antimicrosomalis antitesteknek*, valamint az *anti-thyreoglobulin-antitestek* (Ac-Tg), amelyek a thyreoglobulinnal szemben képződnek.

**Az anti-TPO antitestek (TPOAb)** meghatározását modern quantitativ eljárások (RIA, IRMA, ELISA) és tisztított human vagy recombinans TPO alkalmazása teszi lehetővé. Az *autoimmun thyreoiditisek* (Hashimoto-thyreoiditis és primaer myxoedema) kb. **90%-ában**, míg aktív *Basedow–Graves-kór* kb. **75%-ában** mutathatók ki. Sőt, nem-immun pajzsmirigy-betegségekből és pajzsmirigybetegségekből nem szenvedő idősoknél szintén előfordulnak. Kimutathatók egyéb autoimmun megbetegedésekben is, így IDDM-ben, Addison-kórban, systemás LED-ben. A vizsgálat alacsony specificitása növelhető magasabb határérték megválasztásával, de ez csökkenti a sensitivitást.

**Anti-thyreoglobulin antitestek (AcTg)** quantitative szintén a fenti módszerekkel mérhetők, és az *autoimmun thyreoiditisek* (Hashimoto-thyreoiditis, idiopathiás myxoedema) **60-70 %-ában**, a *Basedow-kórosok* **20-40%-ában** mutathatók ki, de előfordul pajzsmirigyrákban, s olykor egyszerű golyva esetében is. E vizsgálat *érzékenysége alacsonyabb*, mint a TPOAb meghatározásé, ezért nem javallt rutin primaer módszerként autoimmun pajzsmirigybetegségek diagnosztizálására.

A *sejthártya* (pl. *anti- $\alpha$ -galactosyl antitest* – Basedow–Graves-kórban), s a *sejtmag* ellen is termelődhetnek antitestek.

#### – Tumor-markerek:

– **Thyreoglobulin (Tg):** A thyreocyta synthetizálja, s a folliculus-lumenbe adják le, ahol központi szerepe van a pajzsmirigyhormonok synthesisében és raktározásában. Synthesis és felszabadulása TSH-kontroll alatt áll. Kis mennyiségű Tg a basalis sejtmembránon át direct a vérbe kerül, így egészségesek vérében is kimutatható alacsony koncentrációban.

Szintjének követése nagyon fontos *differenciált pajzsmirigyrákok* metastasisainak, illetve recidíváinak megállapítására (ilyenkor növekszik), de *csak teljes thyreoidectomia után* használható erre a célra. Különböző magas értékek jelentkezhetnek *más pajzsmirigybetegségekből* is, a fennálló morfológiai laesiók megnyilvánulásaként: hyperthyreosis (Basedow–Graves-kór, autonóm adenoma), subacut thyreoiditis, golyva, thyreoidectomia és radiojódterápia után, újszülöttnél, terheseknél. *Endemiás golyva* kezelése során a kezdeti Tg-koncentráció csökkenése kedvező therapiás választ jelent. Ennek elmaradása viszont kifejezett morfológiai elváltozások fennálltára utalhat. *Connatalis hypothyreosis* differential-diagnosisában is hasznos lehet, amennyiben pajzsmirigy-agenesisben nem mutatható ki, míg *ectopia* vagy *hypoplasia* esetén csaknem mindig jelen van (ilyen esetben helyettesítheti a scintigraphia elvégzését). *Normális szintje* – RIA-val mérve – nem haladja meg a **30 ng/mL-t**. Koncentrációja *csökken* pajzsmirigyhormon-kezelés hatására, főleg *thyreotoxicosis factitiában*; csaknem szabályosan nő viszont *endogén hyperthyreosis* (Basedow–Graves-kór vagy autonóm adenoma) eseteiben, így tehát e lehetőségek elkülönítésére is felhasználható.

A thyreoglobulin-meghatározásnak van egy nagy *hiányossága*: értékei igen változóak az alkalmazott módszerektől függően, s e különbségek akár a 65 %-ot is elérhetik, feltehetőleg az alkalmazott anti-Tg antitestek különböző specifitásából adódóan. Nem fogadtak még el egy általános érvényű *standardot*, amely a méréseket egységessé tenné, e nélkül pedig a kapott értékeket nem lehet direkt módon összehasonlítani. A legjobb megoldás az lenne, ha – a TSH-meghatározásoknál alkalmazott eljáráshoz hasonlóan – megállapítanának egy functionális sensitivitást (pl. 1 ng/mL alatt, 20 % alatti vizsgálatok közti variabilitás-coefficiensnél). A meghatározás kapcsán felmerülő másik probléma: a pajzsmirigyrákosok 10-20%-ánál jelenlevő *Tg-antitestek* zavaró hatása.

– **Calcitonin**: Érzékeny és specifikus tumor-marker **medullaris pajzsmirigy-carcinomában** (diagnosztikai célra, s a lefolyás követésére is alkalmas). MEN II, illetve familiaris medullaris pajzsmirigy carcinomában (FMTC) szükséges lehet nemcsak a beteg, hanem elsőfokú rokonainak (preventív) vizsgálatára is. Szükség lehet rá hypofunkción, echoszegény (nemegyszer méisztartalmú) pajzsmirigygöbök etiológiai tisztázása érdekében is (az ilyen göbök 0,5%-a bizonyult medullaris carcinomának).

Különböző módszerekkel lehet meghatározni, s éppúgy mint a Tg esetén, a különböző laboratóriumokban mért eredmények közvetlenül nem hasonlíthatók össze, így minden laboratórium külön kell megállapítsa saját etalon-értékeit. A calcitonin emelkedése szinte mindig medullaris carcinomára utal, kivéve az *enyhe* emelkedéseket, amelyek *neuroendocrin tumorokban* (*carcinoid, phaeochromocytoma*), tüdőrák vagy veseelégtelenség esetén léphetnek fel.

A próba sensitivitása fokozható **pentagastrin-stimulációval** (adható pentagastrin önmagában, vagy calciummal társítva). A hypertóniás crisis veszélye miatt a *phaeochromocytomát előzetesen ki kell zárni*. A próbát éhgyomorra, fekvő betegen kell elvégezni, állandó kanülön keresztül 0,5 µg/ttkg pentagastrint fecskendezve be iv., 15 másodperc alatt. A beadás előtt, valamint utána 2 és 5 percre, meghatározzuk a calcitonin-szintet. Kombinált teszt esetén előbb 2 mg/ttkg calciumot fecskendezünk be iv. 1 perc alatt, majd közvetlenül utána a fenti adag pentagastrint 5 másodperc alatt ugyancsak iv. A calcitonin-meghatározások az előbbi séma szerint történnek, de egy negyedik meghatározást is végzünk, a beadás után 10 percre. A calcitonin normális szintjei *nőknél 10, férfiaknál 25 pg/mL alatt* találhatóak. *Pentagastrin-stimulatio* után *nőknél 56, férfiaknál 125 pg/mL* alatti értékeket érhetnek el. A meghatározást serumból, illetve plasmából RIA, IRMA, ELISA és hasonló módszerekkel végezhetjük el. Nagyon nagy töménységeknél a pontos méréshez szükség lehet a serum 10-szeres hígításához.

Manifest medullaris pajzsmirigy carcinomában rendszerint magas a calcitonin alapszintje. Sikeres, teljes műtét után, mind a basalis, mind a pentagastrin-stimulált calcitonin-concentrációk normális határok közt kell legyenek. Mint láttuk, ritkán megemelkedik más daganatok esetén is, veseelégtelenségben pedig 100 pg/mL körüli értékeket érhet el.

– **Nem-specifikus tumor-markerek**: *CEA* (carcinoembrionalis antigén) főleg *medullaris pajzsmirigy carcinomában* szaporodik fel.

Más tumor-markereknek nincsen szerepük a pajzsmirigy primaer daganataiban. Segítségünkre lehetnek azonban extrathyreoidealis daganatok pajzsmirigy metastasisainak differenciálásában. Ilyen tumor-markerek az *AFP* ( $\alpha$ -foetoprotein), a  $\beta$ -*hCG* (beta-human choriogonadotropin), a *TPA* (tissue polypeptide antigen).

– **Molekuláris-genetikai vizsgálatok**:

A *pajzsmirigyhormon-synthesis* veleszületett zavarai a *TPO*, a *Tg* vagy a *NIS gén-defectusain* alapulhatnak Ezek a betegségek klinikailag főleg *golyva és hypothyreosis* formájában

nyilvánulhatnak meg. Mint már említettük, a TPO génjét a 17. exon kódolja. Connatalis hypothyreosis és struma együttes előfordulása esetén az utóbbi években – az esetek egy részében – a TPO-gének mutációját észlelték, ami erősen csökkent vagy hiányzó aktivitású TPO-synthesisre vezetett. A fenti paciensek egy részénél a Tg-génben is észleltek pontmutációkat az exonok területén és mutációkat az intronok ún. összekapcsoló helyeinél, ami egyes exon-sequentialis kóros expressziójára vezetett.

A *TSH-receptor* génnek területén is mutattak ki mutációkat *connatalis hypothyreosis*ban, amelyek a receptor extracelluláris részének ligand-kötését zavarják meg, s így hypofunctiót okoznak. Klinikailag ezeknél a betegeknél golyvát nem észleltek. *Ritkábban* találtak familiárisan fellépő *veleszületett hyperthyreosist* is, melyet TSH-receptor gén-mutatio váltott ki, a receptor constitutionalis aktiválódását okozva.

A pajzsmirigyhormon-kötő *TBG*, *transthyretin* és *albumin* szintjén is fordulnak elő mutációk, amelyek megváltoztatják e vektorfehérjék koncentrációját, s így az összhormonszintet. Olyan módosulások is ismertek, melyek a szabad pajzsmirigyhormonok-szintek kiértékelését zavarják meg (l. előbb, az *albumin-asszociált hyperthyroxinaemiát*).

Végül, a *nukleáris pajzsmirigyhormon-receptor-gének* területén szintén kimutathatók mutációk, ezek magyarázzák a *pajzsmirigyhormonresistentia-syndroma* kialakulását.

Említésre méltók azok a *somaticus géndefektusok*, melyek jó- és rosszindulatú pajzsmirigy daganatokban észlelhetők. *Autonóm adenomákban*, az esetek egy részében a *TSH-receptor-génekben* aktiváló mutációkat észleltek, míg más esetekben a G-fehérjéhez kötött *Gs- $\alpha$*  területén mutattak ki ilyen módosulásokat. Ezek a mutációk válthatják ki az autonóm működésű thyreocytaakra jellemző, TSH-tól független, fokozott pajzsmirigyhormon-synthesist és -secretiót. Follicularis és papillaris *pajzsmirigyrákokban* különböző *protooncogenek* és *tumorsuppressor-gének* szerkezetében mutattak ki elváltozásokat.

Az utóbbi évek molekuláris-genetikai vizsgálatai sorában különös jelentőséggel bír a familiáris *medullaris pajzsmirigycarcinoma* (FMTC), valamint a MEN II/a és b keretében fellépő medullaris pajzsmirigycarcinoma genetikai vizsgálata, s az ebből adódó preventív beavatkozás lehetősége. Kimutatták ugyanis, hogy az említett kórképekben az esetek döntő többségében (97%-ában) a medullaris pajzsmirigycarcinomát a 10q13 chromosomán elhelyezkedő *RET protooncogen* germinális pontmutációi váltják ki. A RET-protein pedig tkp. egy transmembranalys tyrosin-kinase, mely a neuroectodermális eredetű ganglionlécből származik és a szövetekben exprimálódik. Eddig a 10, 11, 13 és 16 exon területén találtak csíravonal-mutációkat. A MEN II/a syndroma esetén a leggyakoribb mutációk (kb. 90%) a RET extracelluláris domain-jében lévő 609, 611, 618, 620 és 634-es pozíciójú cysteint kódoló triplettek valamelyikét érintik. Az FMTC esetében az előzők mellett a 768 és a 804-es pozícióban is figyeltek meg mutációt, a MEN II/b keretében jelentkező esetekben az aktiváló pontmutáció túlnyomóan (95 %-ban) a 16 exonon, a 918-as pozícióban jön létre. A vizsgálathoz EDTA-val kezelt vér szükséges, és *speciális központokban* végzik (pl. Magyarországon az Országos Onkológiai Intézet keretében).

Mivel a RET protooncogen-mutációk jelenlétében a medullaris pajzsmirigycarcinoma szinte törvényszerűen kialakul a paciens élete folyamán, kimutatásuk esetén preventív céllal *teljes thyreoidectomiát* kell végezni, *lehetőleg 6 éves kor előtt*. A *genetikai tesztálás* előnyös azért is, mert ha a mutációt kizártuk, a paciens mentesül a hosszú időtartamú biokémiai követés (calcitonin-meghatározások) alól. A biztonságos kizárás érdekében tanácsos egy második vizsgálatot is végezni. A genetikai vizsgálat javasolható sporadicus medullaris pajzsmirigycarcinomákban is, mert ezek egy része familiárisnak bizonyul. Így, ez a vizsgálat indokolt

*minden medullaris pajzsmirigycarcinomás betegnél, ill. a bizonyított familiaris és MEN II-höz kötött formát hordozó betegek első fokú rokonainál.*

– **Egyéb vizsgálatok:**

– **PBI (Protein-bound iodine):** A fehérjéhez kötött jódot határozza meg, s mivel a  $T_4$  99,95%-ban ilyen formában található, elsősorban ennek szintjéről ad felvilágosítást.

Normális értékek 4–8  $\mu\text{g}\%$ . Hypothyreosisban csökken, hyperthyreosisban nő, de e próba nem specifikus. Változik akkor is, ha a vektor-proteinek vagy a plasma jód-szintje módosul. Tekintve, hogy nem-specifikus eljárás, ma már diagnostikai célra nem alkalmazzák

– **TBG (Thyroxine-binding globulin)** A  $T_4$ -et kötő globulinokat méri elektroforézissel vagy RIA-val. Normális értékek 10–20  $\mu\text{g}\%$ , illetve 2–37 ng/mL.

Plasma-szintje nő: heveny hepatitis, heveny és intermittáló porphyria eseteiben, oestrogenek, opioidok, clofibrát, 5-fluorouracil hatására, terheseknél, időseknél.

*Csökken:* hypoanabolizáló kórképek, májcirrhosis, nephroticus syndroma, hasmenés, acromegalia eseteiben, salicylátok, glucocorticoidok vagy androgenek, danazol, asparagináz hatására. Néha congenitalisan magas vagy alacsony. Részleteket l. előbb (a pajzsmirigyhormonok transzportjánál).

– **Perchlorat-teszt:** Organificatiós zavarok esetén a jód felszaporodik a pajzsmirigyben, mivel nem tud belépni a tyrosin-molekulába, illetve nem tud felhasználódni a thyroninok képzésére. A K-perchlorat – a NIS funkcióját blokkolva – gátolja a jód felhalmozódását a pajzsmirigyben, helyettesítve a jódot, a jód pedig gyorsan eltávozik.

A próbát a RIC meghatározásával kezdjük. A *I beadása után 2 órára* 1 g kálium-perchlorátot viszünk be, s újra meghatározzuk a RIC-et, a bevitel után 2 és 4 órára.

Normális körülmények között a RIC-értékek nem változnak. Organificatiós zavar esetén a 4-órás értékek legalább 50%-kal csökkennek a 2-órás értékekhez képest. 10%-os csökkenés részleges zavart indikál.

A teszt pozitív *veleszületett organificatiós zavarokban* (veleszületett hypothyreosisal járó golyva esetén), *Pendred-syndromában*, *endémiás és sporadikus cretinismusban*, *Hashimoto-thyreoiditisben*, *thyreostaticus kezelés után*.

– **Bioelektromos (EKG, EMG, EEG) elváltozások**

**EKG:** Hypothyreosisban jellemző a bradycardia, microvoltage, pitvar-kamrai vezetési zavarok (PQ-meghosszabbodás), repolarisációs zavarok fennállása. Hyperthyreosisban hyperkineticus syndroma és egyéb ritmuszavarok (extrasystolék, pitvari fibrilláció, flutter) észlelhetők.

**EMG:** hypothyreosisban alacsony amplitúdójú, myopathicus típusú görbe a jellemző.

**EEG:** hypothyreosisban microvoltage észlelhető, lassú hullámok dominanciájával.

**2.2.2.2. In vivo vizsgálatok**

**2.2.2.2.1. A pajzsmirigy radioaktiv jód-felvétele (jódkaptációs, jódtárolási görbe)**

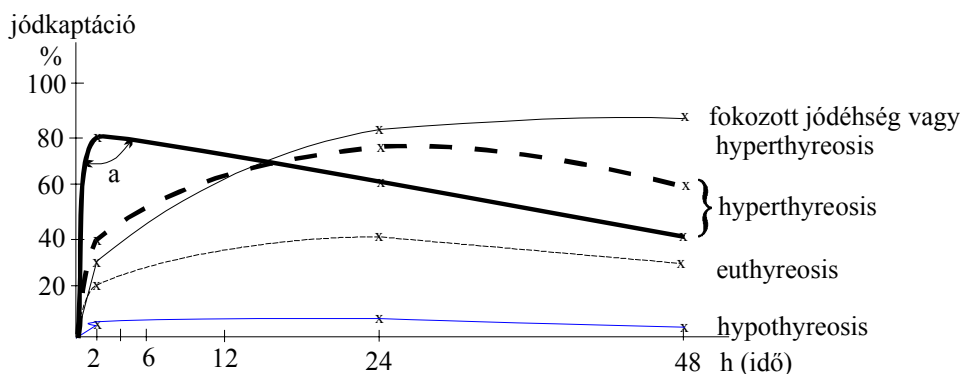
Bevitt izotópok segítségével a jódfelvétel gyorsaságát és mértékét, valamint a hormon-jód leadásának sebességét, vagyis a jód-turnovert határozzuk meg. Elvi alapja, hogy a pajzsmirigyben fixálódó, majd belőle hormonok formájában távozó jód-izotóp mennyiségi változásai arányosak a pajzsmirigy működésével, ugyanis a szervezet nem tesz különbséget a I stabil és izotóp formái között. Leggyakrabban mi még  $I^{131}$ -et használunk (melynek  $T_{1/2}$ -je 8

nap),  $\text{NaI}^{131}$  formájában, po. adva éhomra 10  $\mu\text{Ci}$  mennyiséget. Külső méréssel 2, 6, 12, 24 és 48 óra után meghatározzuk a pajzsmirigy radioaktivitását. Nálunk 2, 24 és 48 órára végezzük a meghatározásokat. A jódkaptációt az összadag százalékában fejezzük ki. A kaptáció mérhető  $\text{I}^{132}$ -vel is (előnye a rövid  $T_{1/2} = 2 \text{ h } 30'$  – így gyermekeknél használható), vagy a technetium iv. adott izotópjával ( $\text{Tc}^{99\text{m}}$ ).

A jódkaptációs értékek nagymértékben függenek a népesség jódelátottságától (nagyobb jódbevitel mellett, pl. a tengerparton, a normális értékek alacsonyabbak, csökkent jódbevitel esetén, pl. hegyvidékeken, magasabbak).

*Alacsonyabb* értékeket kapunk: *hypothyreosis*ban, a pajzsmirigy-parenchima csökkenése esetén (pl. fibrosis, műtét, thyreoiditisek), *fokozott jódbevitel* (rtg.kontrasztanyagok, jódos köptetők, amiodaron s más jódtartalmú gyógyszerek, pl. antisepticumok után), vagy *pajzsmirigyhormonok bevitele* esetén.

*Magasabb* értékeket kapunk: *hyperthyreosis*ban, *jódhiányban* (pl. endémiás golyvánál), vagy az intrathyreoidális *jódreserv csökkenése* esetén: strumigének, *thyreostaticumok*,  $\text{I}^{131}$ -therápia vagy thyreoidectomia után, jódfelhasználási zavar kapcsán fellépő golyvánál, Hashimoto thyreoiditisben, vagy fokozott jódürítés (nephroticus syndroma, veseelégtelenség, chronicus hasmenés) következményeként.



34. ábra. A jódkaptációs görbe változásai pajzsmirigyfunktio-zavarokban

a-szög: Gilbert-Dreyfuss-féle szög. Normális értékek nálunk: 2 órára: 15-25%, 24 órára: 35-45%, míg 48 órára 5-10%-kal csökken a 24 órás értékhez képest.

Hyperthyreosis egyes súlyos formáiban a  $\text{I}^{131}$ -fixálás lehet kezdettől (a 2. órától) vagy a 24. órától magas értékű, amelyet gyors csökkenés követ (főleg 48 órára), *fokozott pajzsmirigyhormon-turnoverre* utalva – ezt fejezi ki a *Gilbert–Dreyfuss-féle szög* (1. az ábrán).

A jódtér csökkenésekor is nő a pajzsmirigyhormon-turnover.

Ha a 48-órás értékek nagyok, nem csökkennek, vagy egyenesen emelkednek a 24-órás értékekhez képest, ez nem jelent feltétlenül hyperthyreosist, hanem lehet *fokozott jódéhség* vagy kezdeti hypothyreosis jele is. Ilyenkor, ha a klinikai kép és a vizsgálat alapján nem tudjuk eldönteni a kórismét, Werner-próbát vagy hormonmeghatározásokat ( $\text{FT}_4$ ,  $\text{T}_3$ , TSH) kell végezni.

A **Werner-próba** abban áll, hogy a RIC meghatározása után a betegnek  $\text{T}_3$ -tartalmú készítményt adunk (pl. Tiroton<sup>R</sup>) 80  $\mu\text{g}$ /nap adagban, 7-10 napon keresztül. Ezután újra meghatározzuk a RIC-et, s ha úgy találjuk, hogy értékei nem csökkentek minimum 50%-kal a kiindulási értékekhez képest (a próba negatív), megerősítettük a hyperthyreosis fennálltát. Ez ugyanis azt jelenti, hogy megszűnt az exogen  $\text{T}_3$  negatív feedback hatása, ti. hyperthyreosisban, a magas endogen pajzsmirigyhormon-szint következményeként, a TSH kezdetől suppressált.

Amint a fentiekből is nyilvánvaló, a **RIC**-értékeket befolyásoló számos nem specifikus tényező miatt nem ritka az olyan eset, amikor nincsen párhuzam a kapott eredmények s a klinikai tünetek között. Kezdődő vagy enyhe hyperfunkciókban és T<sub>3</sub>-hyperthyreosisokban a RIC adatai kevésbé használhatók.

Ma már, amióta a pajzsmirigyhormon- és a TSH-meghatározások hozzáférhetőek, legtöbb helyen *nem alkalmazzák* pajzsmirigyműködés megállapítására ezt a vizsgálatot, mert eredményei nem tekinthetők megbízhatóknak. Ugyanakkor a próba nem végezhető terhességben, szoptatás idején, illetve kisgyermekeknél

*Jelenleg* csak egyes dinamicus próbák kivitelezésére, a *hormonogenesis zavarainak* kimutatására (l. előbb), s a hyperthyreosis kezelésére alkalmazandó *radioactiv jód dosisának* kiszámítására használatos.

Elvégezhető még egyes speciális esetekben, ahol *csökkent pajzsmirigy-működés* ("blokált pajzsmirigy") tételezhető fel, *klinikailag thyreotoxicosist* okozó, emelkedett keringő pajzsmirigyhormon-szintek mellett. Ilyen látszólag paradox helyzet alakul ki *subacut* (De Quervain és *painless*, pl. *post-partum*) *thyreoiditis*ekben, *follicularis pajzsmirigycarcinoma metastasisok*, *struma ovarii*, és *hyperthyreosis factitia* eseteiben, valamint olyankor, amikor előzetesen *nagy adag jód* került a szervezetbe (rtg.kontrasztanyagok, KI, Betadin stb.); ezekre a lehetőségekre gondolni kell.

#### 2.2.2.2.2. TSG (thyreoscintigramm)

Régebben rendszerint a RIC-val együtt végezték, de kivitelezéséhez nagyobb adag (50 µCi) I<sup>131</sup> szükséges. Kivitelezhető mozgódetektoros scintigraphiás készülékkel (scanner), vagy állófejes kamerával (ilyenkor a beteget mozgatjuk, a gamma-kamera alatt mozgó asztal segítségével). Ma már – I<sup>131</sup>-en kívül – I<sup>123</sup>-at, vagy technetium<sup>99</sup>-et (Tc<sup>99m</sup>) alkalmazznak, sőt az utóbbiakat részesítik előnybe.

A TSG a pajzsmirigyparenchima globalis és regionalis *functionalis* állapotáról, s ugyanakkor *morphológiájáról* ad felvilágosítást, vagyis nagyságáról (a normális pajzsmirigy jobb lebenye rendszerint nagyobb, mint a bal), alakjáról, elhelyezkedéséről. Nagyon fontos a göbök diagnosztikájában (*hideg, meleg vagy forró göb*), valamint a substernalis vagy a mediastinum felé terjedő golyvák megítélésére, ectopiák, fejlődési rendellenességek, műtét utáni recidívák tisztázására. A szokványos (scanner) módszerrel a TSG rendszerint nem kivitelezhető ha a I<sup>131</sup>-gyel végzett RIC 10% alatt van, de a gamma-kamera ilyenkor is használható. A scintigrammokat az *ultrasonographiás* vizsgálat (l. ezután) eredményével együtt tanácsos kiértékelni.

Ma főleg a **technetium<sup>99m</sup>-scintigraphiát** alkalmazzák (Tc<sup>99m</sup>-pertechnetát formájában), hiszen fizikai *T<sub>1/2</sub>-e rövid, 6 óra*. Iv. beadása után kb. 15-20 perc múlva éri el maximális felhalmozódását a pajzsmirigyben. A Tc<sup>99m</sup> felvételének gyorsasága, ill. clearance-e a korai fázisban jól korrelál a radiojódéval, így korai felvételének százalékos meghatározása megfelel a jodid-accumulációnak. A továbbiakban, azaz a beadás utáni *15 és 30 perc között* a pertechnetat felvételi görbéje *plató-jelleget* ölt, míg a radijód felvétele továbbra is folytonosan emelkedik. Ez a különbség abból adódik, hogy a jódot a pajzsmirigy beépíti a tyrosin-molekulákba, szerves jódvegyületeket képezve, ezzel szemben a Tc<sup>99m</sup>-et változatlan formában kiüríti. Ezért ez az izotóp nem alkalmas a jodisatio (azaz a jód szerves vegyületekbe való beépülésének) vizsgálatára. Azt is meg kell jegyeznünk, hogy a Tc<sup>99m</sup>-et nemcsak a pajzsmirigy, hanem más szervek, pl. a nyálmirigyek vagy a mellékpajzsmirigyek is képesek felvenni. Az izotóp előnye, hogy γ-sugarat bocsát ki, melynek energiája megfelel jó minőségű



scintigraphia elkészítésére. Hátránya az, hogy felezési ideje rövideje miatt *csak olyan helyen alkalmazható, ahol elő tudják állítani.*

**Kivitelezése:** Felnőtteknél rendszerint 1-2 mCi, gyermekeknél 0,1-0,5 mCi  $Tc^{99m}$ -per-technetátot alkalmazunk iv. Ma már kizárólag *quantitativ scintigraphiát* végzünk. A pajzsmirigy functionális képének felrajzolása ülő vagy fekvő helyzetben történik, *gamma-kamera* segítségével. Utóbbi alkalmazása lehetővé teszi, hogy egy munkamenetben quantitative meghatározzuk a  $Tc^{99m}$ -pertechnetát globalis és regionalis pajzsmirigy-felvételét, a beadott radioaktív anyagmennyiség %-ában kifejezve (ún.  **$Tc^{99m}$ -uptake**). Ez a pajzsmirigy jodid-clearance aequivalensének tekinthető, analógja a  $I^{123}$ -uptake. A  $Tc^{99m}$ -uptake egyrészt a TSH-tól, másrészt a pajzsmirigy önszabályozó mechanizmusaitól függ (utóbbiakat pedig az intrathyreoidális jódtartalom határozza meg). Egészséges pajzsmirigy és megfelelő jódel látás esetén értéke kb. **0,5-2%** között található. *Jódhiányos* vidékeken *euthyreoticus golyvák*nál **2-8%** közti eredményeket kapunk, a jódhiány mértékétől függően.

**Alacsony**  $Tc^{99m}$ -uptake-ot találunk nagy fokú *jod-expositio* esetén, így rtg.kontrasztanyag, jódtartalmú gyógyszerek (pl. külsőleg alkalmazott fertőtlenítők) után, *pajzsmirigyhormon-kezelés*, *perchlorát* alkalmazása esetén, valamint *autoimmunthyreoiditisek*, de Quervain-féle *subacut* thyreoiditis, *secundaer hypothyreosis* esetén. **Magasabb**  $Tc^{99m}$ -uptake észlelhető *hyperthyreosis*, *jódhiány*, *thyreostaticumok*, *lithium* alkalmazása során, valamint az intrathyreoidális *jód felhasználás* veseszületett *zavaraiban*.

A  $Tc^{99m}$ -scintigraphia elvégzése a következő esetekben indokolt:

– *1 cm átmérőjűnél nagyobb*, tapintható vagy echographiával lokalizált *göb* (annak megállapítása érdekében, hogy a göb milyen jellegű: "hideg", avagy "meleg", esetleg "forró")

– pajzsmirigy *functionalis autonómiájának* gyanúja,

– *autonóm adenomák* követése, s a kezelés hatásának ellenőrzése *radiojód-terápia* után

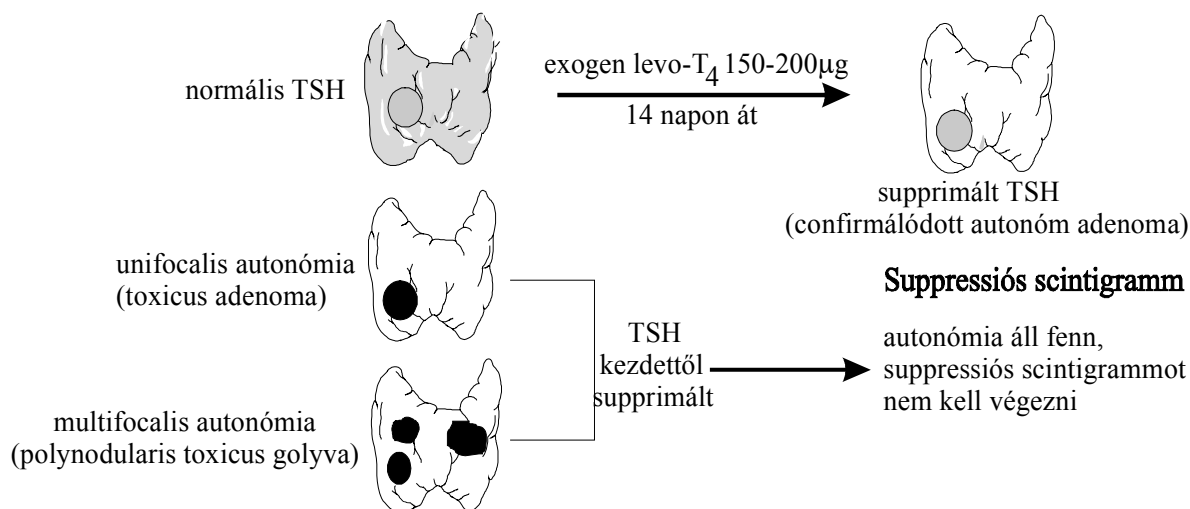
– a *Graves-Basedow-kór elkülönítése* *painless* és *postpartum thyreoiditis* okozta thyreotoxicosistól vagy idült *autoimmun (Hashimoto) thyreoiditistől*: Basedow-Graves-kórban tipikusan emelkedett, míg Hashimoto thyreoiditisben csökkent a *basalis  $Tc^{99m}$  - uptake*.

A  $Tc^{99m}$  (de a radioaktív jód is) alkalmazható ún. **suppressió scintigraphia** elvégzésére is. Ez a módszer a *focalis és disseminált autonómiák* kimutatásában meghatározó jelentőségű.

A TSH-suppressio érdekében alkalmazható *levothyroxin napi 150-200  $\mu$ g-os adagban, 14 napon keresztül* (esetleg egyetlen 3 mg-os adagban), vagy adhatunk napi *60-80  $\mu$ g trijodthyronint 6-10 napon keresztül*, a scintigraphiát az adagolások befejezése után végezve el. Normális pajzsmirigy és functionális autonómia nélküli kis diffúz golyvák esetén a TSH-hatás kikapcsolásával a  $Tc^{99m}$ -felvétel (vagy a jodid-felvétel) csökken ( $Tc^{99m}$  esetén rendszerint **0,5% alá**, de lehet 1-2% közt is – TSH < 0,1 mNE/L értékeknél). Az egyes munkacsoportok határértékeinek különbözősége egyrészt a jódel látottság, másrészt a suppressio kivitelezésének különbözőségeivel magyarázható. A pontosabb meghatározás, s a mellékhatások elkerülése érdekében előnybe részesítendő a *tartós adagolás* (pl. *levo-T<sub>4</sub> 4-6 héten át*), a rövid alkalmazással szemben.

Elsősorban a nagy adagokban alkalmazott pajzsmirigyhormonok *cardialis mellékhatásaira* kell tekintettel lenni, különösen idősebbeknél és ismert szívbetegeknél. Egyes esetekben tanácsos a *levothyroxin adagjának lassú, fokozatos emelése*, a TSH rendszeres ellenőrzése mellett mindaddig, amíg elérjük ennek teljes suppressióját. Ez a módszer előnyösebb a standard, nagy dózisú pajzsmirigyhormon-adagolásnál. Ha egy betegnél már kezdettől *latens*

vagy *manifest hyperthyreosis* áll fenn suppressált TSH-szinttel (l. 35. ábra), *fölösleges*, ill. egyenesen *tilos* a pajzsmirigyhormon-adagolás.



**35. ábra. A suppressió scintigraphia elve, javallata, ellenjavallatai, kivitelezése**

Ha evidens pajzsmirigy autonómia áll fenn, a TSH-suppressio révén létrejövő  $Tc^{99m}$ -uptake csak kissé vagy egyáltalán nem csökken (1–2% között lesz). Egy *autonómia* klinikai jelentősége a *suppressió  $Tc^{99m}$ -uptake* értékével jellemezhető. Ha ez az érték nagy, 2,5–3%, egy fokozott jódbevitel nagy valószínűséggel hyperthyreosist fog kiváltani. Ha viszont az érték 1,5–2 % között van, ennek kockázata csekély.

A suppressió scintigramm elvégzése segít annak eldöntésében is, hogy a pajzsmirigy autonómia ablatív kezelése (pl. radiojodterápiával) sikeres volt-e.

**$I^{123}$ -scintigraphia.** A  $I^{123}$  felezési ideje 13 óra, és épp olyan kedvező fizikai tulajdonságai vannak a scintigraphia elvégzésére, mint a  $Tc^{99m}$ -nek. Az utóbbival szemben az az előnye, hogy nemcsak felveszik a thyreocyta, hanem – mint a stabil jodidot – be is építik szerves kötésekké, s így nagyobb mértékben kötődik a pajzsmirigyszövethez. Hátránya, hogy *ciklotronban* kell előállítani, s ezért nem áll rendelkezésre mindig megfelelő mennyiségben.

A  $I^{123}$ -mal végzett *scintigraphia* javallatai:

- *ectopiás* pajzsmirigy kimutatására, (pl. a nyelvgyökben, retrosternalisan a mediastinumban, vagy a petefészekben),
- *mediastinalis* képletek elkülönítő diagnosisa,
- *connatalis hypothyreosisban*, a pajzsmirigy agenesisének elkülönítésére ectopiától, ill. dystopiától, amennyiben az echographiás vizsgálatoknak s a Tg-meghatározásnak ezt nem sikerült tisztázniuk;
- alkalmazható a *perchlorat-teszt* elvégzésére is.

**$I^{131}$ -scintigraphia.** A  $I^{131}$  fizikai sajátosságai nem kedveznek diagnosztikai alkalmazásának, ugyanis felezési ideje 8,1 nap,  $\beta$ -sugarakat bocsát ki, energiája a kellenénél nagyobb. Régebben kiterjedten alkalmazták a pajzsmirigybetegségek kórismézésére, mi most is elég gyakran használjuk, noha ma már csak két fontos javallata van:

- *differentiált pajzsmirigycarcinomák utókezeléses diagnosisa,*
- a *radiojodtherapia* adagjának meghatározására (*radiojód-tesztálásra*).

Differenciált pajzsmirigy carcinoma utókezelése során az **egésztest-scintigraphia** elvégzésére használják. Ennek kivitelezésére 10 mCi  $I^{131}$ -et alkalmaznak, mely lehetővé teszi, hogy a beteg csak rövid ideig kerüljön beutalásra egy *nukleár-medicinalis* terapiás egységbe. A  $I^{131}$  alkalmazása előtt az endogen *TSH* szintje 30 mNE/L fölé kell emelkedjen, hogy a maradék- vagy metastaticus szövetek szintjén megfelelő jódkötést biztosítson. Ennek érdekében az előzetesen alkalmazott *TSH-suppressív* terapiát fel kell függeszteni: így a *levo-T<sub>4</sub>*-et 4 héttel, illetve a *T<sub>3</sub>*-at kb. 6 nappal a vizsgálat előtt ki kell hagyni. Újabban a recombinans human *TSH*-készítményeket próbálják alkalmazni az egésztest-scintigraphia előkészítése céljára, ami lehetővé tehetné a jövőben, hogy a pajzsmirigyhormon-kezelést ne kelljen a vizsgálat előtt és alatt megszakítani. A nyak, a törzs ventralis és dorsalis scintigraphiája, s a végtagok proximális részének ventralis vizsgálata leghamarabb a  $I^{131}$  bevitele utáni 48 órára kezdhető el, nagymezőjű kamera alkalmazásával. Pozitív lelet esetén az egyes gócok uptake mérése következik, a  $I^{131}$  terapiás dosisának megállapítására.

A **radiojód-tesztálást** a benignus pajzsmirigyelváltozások kezeléséhez szükséges  $I^{131}$  *adagjának* megállapítására végzik. Rendszerint 30-100  $\mu$ g  $I^{131}$ -et adnak szájon át éhomyra, s utána még 1-1,5 órán keresztül az étkezést lehetőleg kizárják, a megfelelő felszívódás biztosítása érdekében. A beadás után 3, 6, 24, esetenként 48 órára, s lehetőleg 4 és 8 nap múlva meg kell mérni a pajzsmirigy jódfelvételét. A mérést meghatározott körülmények között, mérőszondával végzik, az adatokat  $I^{131}$ -standarddal hasonlítva össze. A maximális jódfelvétel megállapítása mellett, kiszámítják a  $I^{131}$  effectív felezési idejét is. Ugyanakkor, echographiával meghatározzák a quantitativ scintigraphia segítségével kimutatott autonóm pajzsmirigyszövetrésztér fogatát. A terapiához szükséges  $I^{131}$ -mennyiség a *maximális jódfelvétel*, a *felezési idő*, s a *besugárzandó pajzsmirigy-tér fogat* függvénye.

Alkalmazható a  $I^{131}$ -scintigraphia – ritkán – a retrosternalis golyva kórismézésére is.

#### 2.2.2.2.3. Pajzsmirigy-echographia (ultrasonographia)

Az ultrasonographia – kivitelezhetősége, nem-invazív jellege és gazdaságossága folytán – a pajzsmirigy-imagisticában *elsővonalbeli* módszer. Egyéb technikákat, beleértve a scintigraphiát is, selectiv módon és kiegészítésképpen kell alkalmazni.

Kivitelezésére 5-7,5 MHz frekvenciájú B-módban működő linearis sector scanner szükséges. Különösen nagy pajzsmirigy esetén, illetve a pajzsmirigy substernalis részének vizsgálatára előnyös egy 3,5-5 MHz-es transducer alkalmazása is. A 3 mm átmérőt meghaladó göbös elváltozásokat reálisan kimutatja, éppen ezért fontos szerepe van a *golyva* vizsgálatában, annak megállapításában, hogy az valóban diffus-e.

Mindenfajta morfológiai elváltozás vizsgálatára hasznos, lehetővé teszi a precíz localisatiót és a pontos mérést a különböző tapintási inhomogenitások tisztázása érdekében.

Elkülöníti a *solid göböt* a *cysticustól*, sőt ezek *belső szerkezetéről* is felvilágosítást ad.

Ugyancsak fontos *pajzsmirigy* felismerésében (főleg ha az nem tapintható és regionális adenopathia áll fenn), localisatiójának tisztázásában és követésében. Meleg göb esetén kimutatja az ellenoldali pajzsmirigy lebenyt (így fontos a *hemiagenesis* kizárásában). Hideg göb esetén az esetlegesen fennálló *adenopathia* kimutatásában lehet hasznos. *Vékonytű-biopsiás* vizsgálatnál a vizsgálandó terület kiválasztásához nyújthat segítséget. *Thyreoiditis*ekben (Hashimoto és subacut formákban) általában csökken az echogenitás. A *pajzsmirigy-functióra* is következtethetünk a sonographia alapján: Basedow–Graves-kórra hypoechogenitás jellemző (ez predictiv jellegű a terapiás válasz szempontjából). Congenitalis hypothyreosisban a pajzsmirigy *fejlődési rendellenességeinek*, illetve a golyva jelenlétének

vagy hiányának kimutatásával járul hozzá a diagnosishoz. Az ultrasonographiás lelet magában kell foglalja:

- a pajzsmirigy-térfogat kiszámítását,
- a pajzsmirigy echo-viszonyait: normális/echoszegény, homogén/inhomogén,
- a gócos elváltozások és göbök lokalizációját és 3 dimenziós méretét,
- a szervezetre vonatkozó adatokat: szilárd/folyadék-tartalmú cysticus elváltozás/calcifikált laesio; a gócos elváltozások és göbök echo-strukturája: normális/echoszegény/echodús,
- mellékpajzsmirigyek és más szomszédos szervek, pl. nyirokcsomók leírását.

A pajzsmirigy méreteit, **térfogatát**, a palpációnál sokkal pontosabban meghatározza, így a golyva gyakoriságának felmérésében, bekategorizálásában – főleg gyermekeknél – nagy segítséget jelent. *Egy lebeny térfogatát* (mL-ben kifejezve) a következő képlettel számíthatjuk ki: maximális hossz  $\times$  szélesség  $\times$  mélység  $\times$  0,5 (az adatok cm-ben). Az *összvolument* úgy kapjuk meg, hogy összeadjuk a két lebeny térfogatát (az isthmusé elhanyagolható). A pajzsmirigyek térfogata függ a kortól, a nemtől és a testtömegtől. A normális jódehátottságú területeken mért átlagértékek  $\pm$  3 SD csak orientatív adatokat jelentenek és nem abszolút határokat.

**11. táblázat. A normális pajzsmirigy-térfogat felső határai.**

Életkor/Nem	Térfogat* (mL)
Újszülött	1,5-2
1-2 év	2-3
3-4	3
5-6	4
7-10	6
11-12	7
13-14	8-10
15-18	15
Felnőtt nők	18
Felnőtt férfiak	25

\* megfelel a grammal kifejezett súlynak

A fenti értékeket meghaladó térfogat esetén a pajzsmirigy megnagyobbodott, golyva áll fenn.

Normális és enyhén megnövekedett pajzsmirigyek esetében 10% körül van a vizsgálótól függő térfogatszámítás hibája, ami nagyobb pajzsmirigyeknél 30-40%-ot is elérhet. Csak korlátozottan ítéltethető meg a térfogatszámítás olyankor, amikor a pajzsmirigylebenyek formája a normálistól jelentősen eltér. Ilyen eset áll fenn nagyon kisméretű pajzsmirigyek, műtét utáni pajzsmirigycsonkok, illetve nagy, göbös pajzsmirigyek, valamint isthmus-elváltozások jelenlétékor.

A pajzsmirigy **belső struktúráját**, *finom szerkezetét* részben az echogenitas, részben a homogenitas leírása tükrözi.

Az *echogenitas* megítélésére a normális pajzsmirigyszövet hangmintája szolgál (normális echogenitas), az *echoszegény* minta a nyakizomzat echogenitásának felel meg. *Echogazdag-ság* (azaz fokozott echogenitas) a macrofollicularis struktúrákra jellemző.

*Echomentes* zónák dorsalis hangerősődéssel, folyadékkal töltött képletekre utalnak. *Echokomplex* jellegű az a kép, amelyet inhomogen, egyidőben echogazdag és echoszegény, gyakran elmosódott határu, összefolyó hangminták írnak le.

*Körülírt góclelet* esetén le kell írni annak localisatióját, háromdimenziós nagyságát, echogenitását és peremszegélyét (elhatárolódása a környezettől lehet éles vagy elmosódó). Az eredményt tanácsos scintigrammal összehasonlítani.

Az ultrasonographiás leletek *kiértékelése*:

– **Normális** eredményt pajzsmirigybetegségeknel csak kivételesen kapunk. Ilyet adhat ritkán *disseminált autonómia* normális nagyságú pajzsmirigyben, vagy kivételesen *autoimmun* megbetegedés (főleg ha régóta fennáll).

– **Megnagyobbodott** pajzsmirigy **normális echo-structurával** az *euthyreoticus diffus golyva* tipikus jellemzője. Minél régebbi a golyva, annál gyakrabban találunk a normálisnál szegényebb, inhomogen echoképet. A regressiv elváltozások megnyilatkozásaként jelentkezhetnek körülírt göbös területek, kis, echoszegény, echomentes vagy fokozott echogenitású struktúrák. Gyakran ilyen képet ad a pajzsmirigy *disseminált autonómiája* is.

– **Diffus echoszegény** belső struktúra jellemzi a pajzsmirigy *autoimmun* megbetegedéseit. *Basedow–Graves-kórban* legtöbbször megnövekedett a pajzsmirigyterfogat (főleg a vastagság), de lehet normális is. A *hypertrophiás autoimmun thyreoiditis* szintén a normális felső határán lévő, vagy megnövekedett pajzsmirigyvolumennel jár. Ezzel szemben az *atrophiás* forma jellemző módon kis pajzsmirigyterfoggal és echoszegény parenchimával rendelkezik.

– **Tompán határolt echoszegény** területek, melyek normális echogenitású zónákba folynak át, *de Quervain-féle subacut thyreoiditisre* jellemzők. Hasonló képet észlelünk a nagyon ritka *bacterialis thyreoiditis* esetében is. Régen fennálló *Basedow–Graves-kórban* szintén előfordulhat olykor ilyen kép. A betegség remissiója legtöbbször az echogenitas normalizálódásához vezet.

– **Normális és gazdag echogenitású göbök**, részben echoszegény peremszegéllyel és echomentes, ill. fokozott echogenitású részekkel, gyakoriak *jódhiányos területeken*. Legtöbbször regressiv, adenomatosus elváltozásokra utalnak, melyekben nagy, kolloid-gazdag folliculusok dominálnak. Az echomentes perem, az ún. *“halo”-szegély* fokozott vérellátású zónának felel meg. A szokványos normális ill. gazdag echogenitású csomók malignisatiójának kockázata 1% alatt van.

– **Echoszegény göbök** rendszerint microfollicularis szövetstruktúrát mutatnak és szövet-tanilag *follicularis adenomáknak*, kis-cystás degenerált göböknek vagy *carcinomáknak* felelnek meg.

Az *autonóm adenomák* az esetek 2/3-ában echoszegény göbök formájában jelentkeznek. Központjukban gyakran cysticus területek figyelhetők meg, melyek egyes esetekben nagyobbak lehetnek, mint a göb solid része.

Az *echoszegény*, scintigraphiásan **“hideg”** göbök rákvalószínűsége **5-8%** között van, szemben a scintigraphián **“meleg”**-nek bizonyuló göbökkel, ahol ez a valószínűség igen csekély. Tekintetbe kell venni azonban, hogy egy functionális autonómia mellett hideg göbök, vagyis rákos elváltozások is előfordulhatnak. A *scintigráfián* **“hideg”**-nek talált echoszegény göbök tovább vizsgálandók, vékonytű-biopsiával. Ha e göbök *széli elhatárolódása nem éles*,

a malignus jelleg valószínűsége még nagyobb, **25%-ra** tehető. Az említett, tompa szélű elhatárolódás a differenciált carcinomák csupán kétharmadára jellemző, ami azt jelenti, hogy carcinomát takarhat élesen elhatárolódó echoszegény göb is. Cysticus részek jelenléte vagy echoszegény peremszegély nem zárják ki a rosszindulatú daganat lehetőségét.

Echoszegény göbben jelentkező, kifejezett *elmeszesedett* struktúrák a *medullaris carcinoma* tipikus echographiás képét adják. *Papillaris carcinomában* gyakran észlelhetők *microcalcificatiók*, vagyis a legkisebb echodús struktúrák, dorsalis hangkioltás nélkül.

*Kis* méretű, *echoszegény göbök*nél, melyek nagysága (< 10 mm), vagy elhelyezkedése nem teszi lehetővé a punctiót, 6 havonkénti echographiás *követés* szükséges, mert ezek *microcarcinomáknak* felelhetnek meg.

Ugyancsak echoszegény göbként jelentkezhet a *mellékpajzsmirigy adenoma*, mely rendszerint a pajzsmirigytől dorsalisán (ritkán a pajzsmirigy állományában) található, s *elnyújtott ovalis* formájú. Nehéz olykor elkülöníteni egy dorsalis elhelyezkedésű pajzsmirigygöbötől.

– **Echomentes területek**, melyek élesen elhatároltak és dorsalis hangerősödést mutatnak, legtöbbször *serosus* vagy *kolloid-cystáknak* felelnek meg. Főleg a régi, *hemorrhagiás cystáknál* figyelhetők meg discret belső echók.

Ha egy *cystában solid szövetrészek* találhatók, falmegvastagodás, megvastagodott septumok, vagy a cystafal zónájában jelentkező polypoid elváltozások formájában, *malignus* folyamat lehetőségére kell gondolni és további vizsgálatokat kell végezni (a cysta solid részének célzott punctióját, adott esetben a cysticus rész kiürítő punctiója után).

A **színes Doppler-ultrasonographia** lehetővé teszi a pajzsmirigy, illetve a benne található göbök *vascularisatiójának* kimutatását. *Diffus* hypervascularisatio fordul elő pl. aktív *Basedow–Graves-kórban*, de nemritkán Hashimoto-thyreoiditisben is.

*Göbös* elváltozás *hypervascularisatiója* utalhat *hyperfunctiós autonóm adenomára*, de *rosszindulatú daganatokra* is. Utóbbiak az esetek kétharmadában járnak fokozott centralis vascularisatióval, míg a jóindulatúak az esetek kb. egyharmadában. Ezzel a módszerrel tehát nem különíthetők el biztosan a jó- és rosszindulatú elváltozások, de még a hyper- (“meleg”), ill. a hypofunctiós (“hideg”) göbök sem.

#### **2.2.2.2.4. Aspirációs vékonytű-biopsia (FNA, fine needle aspiration)**

Elvégzése elsősorban a *jó- és rosszindulatú göbök* elkülönítésére, s a *thyreoiditisek* kóris-mézésére javallt.

Ezt a vizsgálatot mindig *ultrasonographia* kell *megelőzze*, mely képes elkülöníteni a cysticus és a solid elváltozásokat, sőt más vonatkozások (l. előbb) figyelembevételével is elősegítheti a kórisme megközelítését. Tanácsos az aspiratiót ugyancsak echographiás ellenőrzés alatt végezni (főleg nehezen tapintható, kisebb göb esetén), lehetővé téve, hogy valóban a gyanús területről történjék a vizsgálati anyag vétele.

Rendszerint a *scintigraphiát* is elvégezzük előzetesen, de speciális esetekben ettől eltekint-hetünk. Ilyen eset pl. az egyértelműen cysticus (solid szövetrészek nélküli) elváltozás, vagy a gyorsan növekvő göb, mely klinikailag és echographián malignitásra gyanús.

A cytologiai vizsgálattal kombinált vékonytű-biopsiát a pajzsmirigy-biopsiával szemben előnybe részesítjük, mert diagnosztikai pontosságuk nagyjából egyforma, de a vékonytű-biop-sia kevésbé traumatizál és kevesebb mellékhatása van (pl. vérzéses szövödmények, illetve a malignus sejtek lehetséges szétszóródása tekintetében). Kivitelezése helyi fertőtlenítés után, rendszerint érzéstelenítés nélkül történik, 0,6-0,7 mm átmérőjű speciális vékonytű hasz-

nálatával. 10 mL-es egyszerhasználatos fecskendő-t alkalmazunk, ha van rá lehetőség fecskendőtartóval, de utóbbi nem feltétlenül szükséges.

*Kivitelezése:* A tű csúcsát előbb a göb központi területébe szúrjuk. Ezután a dugattyút visszahúzzva, a tűt a göb belsejében többször előre és hátra mozgatjuk, legyezőszerűen, a negatív nyomás fenntartása mellett, ezáltal elegendő sejt-anyag aspirációját biztosítva. A szívást akkor fejezzük be (a cysták kivételével), amikor a fecskendő csúcsában szövetfolyadék vagy vércsepp válik láthatóvá. A dugattyút ezután eredeti, kimeneteli állapotába hagyjuk visszacsúzni. Ezáltal meggátoljuk, hogy a tű kihúzásakor olyan sejttömeget szívjunk fel, mely nem lenne reprezentatív a vizsgálandó területre nézve. A tű kiürítése előtt le kell választanunk a fecskendőt a tűről.

Kis göböknél beválik, hogy a tű jobb vezetése érdekében a punctiót csak egy kanüllel végezzük, negatív nyomás alkalmazása nélkül. Így több anyagot nyerünk, s a vérzés elkerülhető.

A punctio befejeztével, annak helyét vérzéscsillapítás céljából pár percre összenyomjuk. Az aspirátumot (vagy a centrifugált cysta-folyadék sedimentumát), ill. a szívás nélküli punctióknál a kanulben található sejteket tárgylemezre visszük, s enyhe nyomás alkalmazása mellett egy mozdulattal szétterítjük, majd hagyjuk szobahőmérsékleten megszáradni, vagy fixáljuk. A fixálás 95°-os alkohollal történhet, s ezután a kenetet May–Grünwald–Giemsa-festéssel festjük.

Egyetlen *ellenjavallatát* a jelentősen *fokozott vérékenység* képezi, pl. véralvadásgátlók alkalmazása során. A daganatsejtek szétszóródása az ismertett technika mellett igen nagy valószínűséggel kizárható; ilyen esetet eddig nem írtak le. A punctátumok kiértékeléséhez figyelembe kell venni a beteg anamnesisét, klinikai tüneteit, a paraklinikai és laboratóriumi eredményeket, az alkalmazott kezeléseket (pl. radiojódkezelés, thyreostaticumok). Különösen fontos tekintetbe venni a tartós thyreostaticum-adagolást, mely pseudocarcinomatosis elváltozásokra, s így hibás kiértékelésre vezethet.

*Javallatai:*

– *1 cm-nél nagyobb göbös elváltozás*, mely klinikailag, echo-, vagy scintigraphiás vizsgálat során felveti a malignitás gyanúját. Kivételt képeznek a scintigraphiásan bizonyított autonóm functiójú göbök, melyekről ismert, hogy ritkán takarnak carcinomát (noha az utóbbi időben ilyen esetekkel is találkozunk). *A kisebb elváltozások 3-6 havi, majd évenkénti ultrasonographiás követése* rendszerint elegendő, s csak kivételes esetekben végeznek punctiót. Ennek az álláspontnak az a magyarázata, hogy a differenciált pajzsmirigy-microcarcinoma diagnosisának ilyen fokú késése nem rontja a prognosist. Ha a göb **echoszegény** és a scintigrammon **“hideg”**-nek bizonyul, el kell végezni a punctiót (a malignitás kockázata 5-8%). E kockázat fokozódik, ha a göb *fiataloknál*, főleg *férfiaknál* jelentkezik, ha *solitaer* jellegű, ha széli *elhatárolódása nem éles* (a rák valószínűsége ekkor 25%), ill. ha az anamnesisben a nyaki regio magasfeszültségű besugárzása szerepel (pl. Hodgkin-kór kezelése kapcsán).

– pajzsmirigyrák miatt kezelték helyi *recidíva*-gyanúja;

– *gyorsan növekvő gócos laesiók*;

– nem-pajzsmirigy eredetű daganat *intrathyreoidealis metastasisának* gyanúja;

– *acut gennyes thyroiditis*;

– *de Quervain-féle subacut thyroiditis*, ha a kórisme kétséges;

– *idült, autoimmun thyroiditis*, *lymphoma* gyanújának fennálltakor;

– *cysták leszívása*.

*Kiértékelése:* cytologiai (sejtek és sejtmagvak tulajdonságai), valamint szövettani (a sejtek elhelyezkedése) kritériumok alapján történik. A módszer érzékenysége és specificitása nagyon magas (90%), ha megfelelő mintát vettek, ha a pajzsmirigy-cytológiában jártas szakember elemzi, és a klinikai tünetekkel összhangban értékeli ki. Mégis, 5-25%-ban álpozitív vagy álnegatív eredményeket kapunk. Az esetek többségében (90% felett) az echoszegény "hideg" göbök *nem rosszindulatúak*, hanem regresszív jellegű elváltozások: kolloid-göbök, cystás elfajulások, régi vérzések maradványai, kötőszövetrészek, fibroblasztok.

A valódi daganatok rendszerint sejtgazdagok és sajátos képet mutatnak. Nehéz az elkülönítés viszont a *follicularis adenoma*, illetve *carcinoma* közt (hacsak nem bizonyítható a capsularis vagy ér-invázió jelenléte, ami rendszerint csupán szövettanilag ismerhető fel). Ilyen megfontolásból alkalmazzák a **follicularis neoplasia** terminust, mely magában foglalja a jó- és rosszindulatú follicularis daganatokat egyaránt. Ebben az esetben *sebészeti* beavatkozás szükséges, lehetőleg hemithyreoidectomia, melyet alapos szövettani vizsgálat követ. Más vélemény szerint, az elkülönítés érdekében lehet próbálkozni T<sub>4</sub>-suppressiók terapiával is, hiszen differenciált (papillaris, follicularis) carcinomáknál a műtéti beavatkozás pár hónapos késése nem befolyásolja a prognoszt. Ez a diagnosztikai bizonytalanság a follicularis carcinomák **oxyphil** vagy **oncocytaer variánsára** is érvényes.

A papillaris carcinoma viszont jellemző cytologiai karakterű, s csak ennek subtypusai, ill. a vegyes, folliculo-papillaris formák jelenthetnek kórismézési nehézséget. **Papillaris micro-carcinomák** (átmérő < 1 cm) diagnosisa szintén problémát képezhet, ugyanis a vizsgálat álnegatív eredményt adhat. Ennek oka, hogy egyrészt kis mérete folytán nem ismerik fel, másrészt a sclerotizáló folyamat miatt az aspiratum sejtsegegy, vagy csak kevés sejtet tartalmaz. Ilyen esetben kötelező az ultrahangos követés, ha pedig növekedés lép fel, a profilacticus műtét jelenti a megoldást.

**Medullaris pajzsmirigyrák** esetén a szokványos cytologiai vizsgálat kb. 60%-ban biztosítja a diagnoszt, ami immuncytochemiai festési technikák alkalmazásával javítható; sokat segít a kórismezésben a serum-calcitonin meghatározása.

**Differenciálatlan** pajzsmirigyrákban rendszerint könnyű a diagnoszt, hacsak a kifejezett necrosis nem befolyásolja a cytologiai képet.

A malignus pajzsmirigy-daganatok kb. 10%-a **metastasis**, leggyakrabban vesecarcinoma, kissejtes bronchuscarcinoma, emlőrák, ritkábban nyelöcső-, gyomor-, colon-, endometrium-carcinoma vagy malignus melanoma a primaer daganat. A rosszindulatú pajzsmirigy-daganatok 3-5%-a *malignus lymphoma*, rendszerint non-Hodgkin-typusú forma.

A *gyulladások* cytologiai diagnosisa rendszerint nem jelent nehézséget, kivéve a **Hashimoto-thyreoiditis** és a **malignus lymphoma** elkülönítését, melynél komoly problémák jelentkezhetnek. Ismert chronicus lymphocytás thyreoiditis esetén a lymphoma-gyanú olyankor merül fel, ha egy *göb*, ill. *góclelet* különíthető el. Ilyenkor szükség van a punctio elvégzésére.

A benignus *cysták* kezelésére helyi tetracyclin- vagy ethanol-adagolással történtek próbálkozások, de nincsenek még hosszútávú biztató eredmények (a cysták rendszerint újraképződnek). Hasonló sclerotizáló terapiát egyesek *toxicus adenoma* kezelésére is alkalmazzák, mások viszont ezt a megoldást nem tartják elfogadhatónak.

A vékonytű-biopsia bevezetése lehetővé tette a *profilacticus golyvaműtétek jelentős csökkentését*. Ugyanakkor hozzájárul a sebészeti beavatkozások taktikájának megtervezéséhez, ezért elvégzése javallható – a cytologiai eredménytől függetlenül – *pajzsmirigyműtétek előtt* is.



#### 2.2.2.2.5. Radiológiai vizsgálatok

Az elülső *nyaki régió* két irányú röntgenfelvétele nagy, *compressiót* okozó golyváknl szolgáltat fontos adatokat (trachea- vagy egyéb compressio, meszes gócek, pl. papillaris rákok kb. 50%-ánál).

A kontrasztanyaggal végzett *nyelési próba* szintén (oldal- vagy hátrányú) compressiók tünetek felderítésében segít. A *mellkas* átvilágítása vagy felvétele kimutathat pericardialis exsudatumot (myxoedemában), vagy csak a szívüreg méreteinek megnagyobbodását. Hypothyreosisban gyakori az obstipatio, a megadolichocolon és a biliáris dyskinesia (főleg a hypokinesia, megnagyobbodott epehólyaggal, ami a pangás révén elősegíti az epekőképződést).

Elsősorban a *kéztő* (de más csontok) *röntgenfelvétele* is elengedhetetlen a csontkor megállapításához (l. 24. ábra). A koponyafelvétel pl. kimutathatja a kutacsok persistentiáját és a suturák záródásának késését.

A *sella turcica* méretei megnagyobbodhatnak, ha hypophysis-hyperplasia (vagy nagyon ritkán microadenoma) alakul ki a primaer hypothyreosis tartós fennállása következményeként. Centrális hypothyreosisban a sella ugyancsak megnagyobbodott lehet.

#### 2.2.2.2.6. CT vizsgálat és mágneses magrezonancia (MRI)

Újabban – nem túl gyakran – alkalmazzák a pajzsmirigybetegek diagnosztizálásában is. Az ultrasonographiához hasonlóan, felvilágosítást nyújtanak a pajzsmirigy helyzetéről, nagyságáról, szerkezetéről.

A CT hasznos lehet a golyva *retrosternalis* vagy a *trachea mögött* elhelyezkedő részének vizsgálatára. Kimutathatja a malignus *daganatok* környezeti (zsír-, izomszöveti, trachealis) *infiltrációját*, nyirokcsomó-metastasisait. Fontos azonban megjegyezni, hogy semmi körülmények között sem szabad jódos kontrasztanyagot alkalmazni addig, ameddig fennáll a radiojód alkalmazásának lehetősége diagnosztikai vagy therapiás célra. Felhasználható a CT *pajzsmirigyrák* helyi **recidíváinak** vagy **metastasisainak** kimutatására is. Ez főleg olyankor nagy jelentőségű, amikor ezek nem kötik a radiojódot. *Medullaris* pajzsmirigyrák *metastasisainak* felderítésére a CT mellett az MRI is alkalmazható.

#### 2.2.2.2.7. Újabb képalkotó eljárások

Ezek jelentős része scintigraphiás módszer, de más eljárásokat is alkalmaznak. Pl. a sugárterhelés csökkentése érdekében (főleg *gyermekeknél*, *terheseknél*) pajzsmirigyscintigraphia kivitelezésére újabban használják az **americium-241**-et (sensitivitása 100 %-os, de specificitása csupán 64%), mely *fluoreszáló* sugárzást okoz.

Medullaris pajzsmirigyrák kórismézésére több új módszert is kidolgoztak. Ilyen a **DMSA-(dimercaptoborostyánkősav)**-scintigraphia, melyben radioactiv pentavalens  $Tc^{99m}$ -per technetáttal jelölt DMSA-t alkalmaznak. E vizsgálat metastasisok kimutatására használható, az esetek kb. 50%-ában sikeresen. Az izotópot – kisebb mértékben – kötik a lágyszövet-, fej- és más nyakdaganatok is. Felhalmozódik a gyulladásos folyamatokban, műtéti hegekben, csonttörések területén.

A  $I^{131}$ -gyel jelölt **MIBG (metajodbenzylguanidin)**-scintigraphia főleg neuroectodermalis daganatok, elsősorban phaeochromocytoma kimutatására szolgál, de ritkán sikerül láthatóvá tenni vele a *medullaris carcinomát* is. Ennek metastasisai. kimutathatók néha **octreotid**-scintigraphiával.

A differenciált pajzsmirigyrákok csontmetastasisainak kimutatására elsősorban a  $I^{131}$ -gyel végzett egésztest-scintigraphia szolgál. A csontváz scintigraphiás megjelenítésére alkalmazható a  $Tc^{99m}$ -mel jelölt *methyldiphosphonat* (**MDP**), de ennek alárendelt diagnosztikai szerepe van, s csak akkor kell elvégezni, ha recidívára vagy csontmetastasisra utaló klinikai, laboratóriumi (Tg-emelkedés), rtg.lelet vagy pozitív  $I^{131}$ -scintigramm indokolja.

A **pozitron emissió tomographia (PET)** F-18-FDG-val (18 fluor-desoxy-glucoseval) medullaris pajzsmirigycarcinoma diagnózisára alacsony sensitivitásúnak bizonyult.

### 2.2.3. A pajzsmirigy betegségei

Lehet hyperfunctio (hyperthyreosis), hypofunctio (hypothyreosis), a pajzsmirigy terime-megnagyobbodása (endémiás vagy sporadicus golyva), gyulladások (acut, subacut és chronicus thyreoiditisek), jó- és rosszindulatú daganatok (utóbbiak lehetnek hámeredetűek: papillaris, follicularis, medullaris, anaplasticus carcinomák, valamint nem-hámeredetű malignus daganatok).

#### 2.2.3.1. Thyreotoxicosis (hyperthyreosis-) syndroma

A keringő pajzsmirigyhormonok tartós túlsúlya **thyreotoxicosis**, egy hypermetabolicus „toxicus” syndromát okoz, melynek oka rendszerint – de nem kizárólag – megnövekedett secretiójuk, vagyis a pajzsmirigy hyperfunctiója, a **hyperthyreosis**. Ennek különböző formái vannak: leggyakoribb a Graves–Basedow-kór (az esetek kb. 2/3-a), s az pajzsmirigy autonómiái (mintegy 25-30%); e két forma az összes hyperthyreosisok megközelítőleg 90%-át adja.

##### 2.2.3.1.1. Basedow–Graves-kór

**Jellemző tünetegyüttese:** diffus vagy asszimetrikus *golyva* (struma), *thyreotoxicosis* (ez a nagy töménységben keringő pajzsmirigyhormonok okozta hypermetabolicus, „toxicus” tünetcsoportot jelenti), *endocrin ophthalmopathia*, *pretibiális myxoedema* (utóbbi ritkán észlelhető).

**Előfordulása:** főleg nőknél (4-8-szor gyakoribb, mint a férfiaknál), többségében 20-50 éves kor között. Gyakran pubertás, terhesség, menopausa kapcsán lép le.

**Etiopathogenesise.** Megfelelő **genetikai prediszpozíció** (mint pl. hiperaktív személyiség, affektív labilitás) segíti elő kialakulását. A HLA-88 és a HLA-DR<sub>3</sub> szöveti antigénnel rendelkező kaukázusiak, a HLA-BW35 típusú japánok, s a HLA-BW46-os haplotípusú kínaiak körében lényegesen nagyobb a Basedow-kór esélye, mint más haplotípus esetén. Nincs azonban befolyásuk a betegség lefolyására, vagy therapiás válaszkészségére.

Meghatározó az **immunrendszer** szerepe, elsősorban a serkentő jellegű pajzsmirigy-ellenes antitestek jelenléte. Ilyen a régebben ismert *LATS* (long-acting thyroid stimulator) és *LATS-P* (LATS-protector). Újabban inkább a sinonimájának számító és 80-90%-ban kimutatható **TRAb** (thyreotropin receptor antibody) szerepét hangsúlyozzák, elsősorban a **TSAb** (thyreotropin receptor-stimulatory antibody), azaz a *pajzsmirigyműködést stimuláló immunoglobulin* (**TSI** – thyroid-stimulating immunoglobulin) etiológiai jelentőségét. Ez, a thyreocyták membrán-receptoraihoz kötődve, serkenti a cAMP-t, s ezen keresztül a pajzsmirigyhormon-termelést, éppúgy, mint a TSH. A **TGSI** (thyroid growth-stimulating immunoglobulins, azaz a pajzsmirigy-növekedést serkentő immunoglobulinok) jelenlétét is sokszor észlelik Friss, kezeletlen esetek több mint 90%-ában – a TSI mellett – kimutatható a **TBII** (thyreotropin-binding inhibitory immunoglobulin) is, ami ugyan nem jelent stimuláló antitestet, de az immunfolyamat indikátora. A **TPO-** (thyroid peroxidase elleni, azaz antimic-

rosomalis antitestek – MAK) szintén gyakran, 60-80%-ban, míg a **Tg-** (thyreoglobulin-) ellenes antitestek (TAK) csupán 15-20%-ban fordulnak elő. Újabban találtak egy pajzsmirigy-sejtmembrán ellen termelődő *anti- $\alpha$ -galactosyl-antitestet*, melynek szintje a klinikai képpel jól korellál.

A **B-lymphocyták** termelik ugyan az említett antitesteket, ill. immunglobulinokat, de az egész immunrendszer felelős a betegség létrejöttéért, főleg a (generalizált vagy antigénspecifikus) **T-suppressor sejtek elégtelen** működése. Anélkül, hogy részleteznénk a folyamatokat, kiemeljük a *macrophagok*, a *cytokinek* és főleg az *interleukinek* jelentőségét. Különösen az **IL-6** s az **adhesiós molekulák** szerepét tartják ma fontosnak.

A stimuláló immunfolyamatok által kiváltott magasabb T<sub>4</sub>-, T<sub>3</sub>-szint negatív feedback révén gátolja a TSH-elválasztást. Az ophthalmopathia létrejöttéről l. majd a megfelelő fejezetet.

**Környezeti hatások:** emotio, túlterhelés, fertőzés (érdekes a „molekuláris mimikri” hypothesis a pajzsmirigy-antigének és egyes fertőző ágensek antigénjei, pl. retrovírusok, vagy a *Yersinia enterocolitica* közös jellegeiről), toxicus tényezők, traumák, psychés stressz (utóbbi az immunreakciókat módosítja, ún. **Schreckbasedow** kialakulására vezet), túlzott napfényhatás stb.

#### **Klinikai kép: Főtünetek:**

- diffus vagy asszimetriás **golyva**: lehet puha, rugalmas vagy kemény tapintatú;
- szemtünetek (endocrin ophthalmopathia), elsősorban **exophthalmus**;
- **tachycardia**: az esetek több mint 90%-ában jelen van, igen fontos tünet;
- finom hullámú **tremor**;
- **fogyás**, megtartott vagy éppen fokozott étvágy mellett;
- **praetibialis myxoedema**: ritkán (5-10%-ban) fordul elő, autoimmun eredetű, éppúgy, mint az ophthalmopathia; igen ritkán előfordulhat acropachia is.

Ezek közül az első három (struma, exophthalmus, tachycardia) alkotja az ún. *merseburgi triádst*, amit Basedow írt le 1840-ben, a később róla elnevezett kór legfőbb jellemzőjeként. Néha – a szokott képtől eltérően – a golyva göbös jellegű vagy egyenesen hiányzik (5-15 %-ban).

*Egyéb tünetek:* izzadás, termophobia, polyphagia, polydipsia, hyperdefecatio, hyper-emotivitás, depresszió, álmatlanság.

Előfordulhat: nemi működési zavar (libido-változás, cikluszavarok egészen amenorrhoe-áig); gyengeség, hajhullás, az alsó végtagok oedemája.

#### **Objektív vizsgálat:**

- a *bőr* finom, bársonyos tapintatú, meleg és nedves; *pretibialis myxoedema* lehet (a tibia elülső felszínén a bőr narancshéjszerűen kiemelkedik és pigmentált; az esetek 10%-ában előálló autoimmun jelenség), valamint – ritkán – *acropachia* (a végreszek, pl. az ujjak végreszeinek bunkószerű megvastagodása vagy osteoarthropathia hypertrophicans az ujjak szintjén);
- a *bőr függelékei*, a haj: vékony, finom, könnyen törik, ill. kihull, hamar őszül (akár foltokban is); a körmök puhák, barázdáltak, vékonyak és áttetszőek, így rózsaszínűek;
- a *bőralatti kötőszövet*: mennyisége rendszerint csökkent – ez azonban nem kötelező, elhízottnál is bekövetkezhet a betegség (lényeges a fogyás); ritkán (a fiatal nők 10%-nál) a bulimia elhízáshoz vezet;

- *nyirokcsomók* – autoimmun-folyamat révén megnagyobbodhatnak;
- *légzőkészülék*: – tachypnoe, erőfeszítésre dyspnoe is lehet;
- *szív-ér rendszer*: – a *szívcsúcslökések* erőteljes, az első hang dobbanó, a második kettőzött; változékony *systolés zöreje* hallható a szívcsúcson (functionalis mitralis elégtelenség, ill. hyperkinesia miatt) sokszor más hallgatározási pontokon (pl. az a. pulmonalison) is
- *tachycardia*: ennek frekvenciája változékony, de permanensen, így alvásakor is fennáll, digitalisra nem csökken; a pulsus peckelő, “celer et altus”; ritmuszavarok (ES vagy egyéb), a verő- és a perctérfogat emelkedése, a perifériás ellenállás csökkenése, a vérnyomás emelkedése észlelhető (de csak a systolés értéké, a diastolésé csökkenhet, s így magas lesz a pulzusnyomás);
- a *pajzsmirigy felett* systolés-diastolés zöreje hallható (illetve surranás tapintható) az arterio-venosus shuntok miatt;
- *csont-izomrendszer* szintjén: osteoporosis, ízületi fájdalmak (pl. periarthrititis scapulo-humeralis), izomgyengeség és – hypotrophia, később myopathia léphet fel;
- *gyomor-bél traktusra* jellemző a fokozott gyomorsecretio és étvágy, hyperdefecatio (napi 3-5 széklet, a peristaltismus fokozódása miatt).

#### *Szem- és idegrendszeri tünetek:*

a) *Szemtünetek*: nedves, csillogó szemek (hypersympathicotonia miatt fokozott könny-elválasztás lép fel), *Graefe-* és *Dalrymple-tünet* (a felső szemhéj elmaradása lefele nézéskor, ill. retrakciója, ami miatt az iris és a felső szemhéj között előtűnik a fehér sclera, ha a beteg tekintetével követi a vizsgáló mutatóujját; a Dalrymple-tünet esetében a sclera-csík spontánul fennáll), ritka pislogás (*Stellwag-jel*); a szegolyók konvergenciájának hiánya (*Moebius-tünet*), felső szemhéji és periocularis hyperpigmentatio (ACTH/POMC-hypersecretio révén, *Jellinek-tünet*), a homlokráncolás elmaradása felfele nézéskor (*Joffroy-tünet*). A *Jendrassik-tünet* a szegolyók rotációs mozgásának zavarát jelzi, míg a *Rosenbach-jel* a szemhéjak remegését, mely fokozódik félig zárt szemhéjak esetében.

Az *exophthalmus* mértékét objektíve a *Hertel-féle exophthalmométerrel* mérhetjük, az orbita laterális szélétől a cornea elülső felszínéig. Kórosnak tartják a 17 (mások a 19-20) mm-t meghaladó értékeket.

Az exophthalmuson kívül szemhéjoedemát, egy- vagy kétoldali kötőhártya-pangást is gyakran észlelhetünk. Ha a csukott szemhéjú szegolyó tapintásánál resistantiát érzünk, infiltratív szövődményekkel kell számolnunk (*oedemás ophthalmopathia*). A *szemmozgató izmok* infiltrációja is gyakori (ezért diplopia és egyéb látási zavarok jönnek létre), majd, még előrehaladottabb állapotban pedig, a *látóidegek* érintettsége is bekövetkezhetik. Súlyos exophthalmiában vagy oedemás ophthalmopathiában a *corneát* a szemhéjak nem borítják teljesen, így fekélyek, fertőzések, perforációk, necrosis, vagyis panophthalmopathia alakul ki, s a folyamat a látás elvesztésére vezethet (a többi részletet l. az endocrin ophthalmopathiánál).

Ki kell emelnünk, hogy a *szemtünetek nem feltétlenül járnak együtt a hyperthyreosis* (thyreotoxicosis) *tüneteivel*. Az endocrin ophthalmopathia a Basedow-kór keretében önálló entitást képez, s így a pajzsmirigy hyper-, hypo- vagy akár normofunkciójával is társulhat. *Megelőzhető* (akár hónapokkal is ) a hyperthyreosis tüneteinek kialakulását, s *kezdetben lehet egyoldali* is.

#### b) *Vegetatív idegrendszeri tünetek*

- *hypersympathicotonia*: pl. a szív hyperkineticus szindrómájában játszik szerepet;

- *hyperparasympathicotonia*: pl. hyperdefecációban nyilvánul meg;
- *hyperamphotonia*: mindkét vegetatív tónus fokozódik, s így hőhullámok, izzadás, erythema, ill. a gyomor-bél traktus hypersecretiója, hypermotilitása jön létre.

c) *Központi idegrendszeri tünetek*: fokozott reflexingerlékenység, *tremor* (kezdetben csak a végtagokon evidens, majd az egész testre kiterjed; nagy frekvenciájú és kis amplitudójú, emóció, fizikai erőfeszítés fokozza, de nyugalomban vagy alvás közben sem szűnik meg), álmatlanság, hyperemotivitás, izgalmi vagy depressziós állapot (pl. idősek apathiás hyperthyreosisa), gyors eszmétársítás (tachypsychia), és beszéd (tachylalia), kifejező mimika, élénk gesztusok, gyors mozgás (tachykinesia), *termophobia*, *subfebrilitás* (diencephalicus mechanizmus alapján); *érzékszervi* zavarok: hyperacusia, hyperosmia, photophobia lehet.

*Endocrin-rendszeri tünetek*:

- az *adenohypophysis*ben fokozódik az ACTH-termelés;
- *mellékpajzsmirigy-tünetek*: tartósan fennálló formákban osteoporosis alakulhat ki, a  $\text{Ca}^{2+}$ -szint nő; emiatt secundaer hypoparathyreosis jöhet létre;
- *hasnyálmirigy*: az oralis glucose-tolerancia a betegek 1/3-ánál enyhén csökken, de a manifest diabetes mellitus gyakorisága nem haladja meg az átlagnépességét;
- a *mellékvesekéreg* kimerülése folytán mellékvesekéreg-elégtelenség léphet fel;
- *petefészek* működési zavarok: a libido kezdetben fokozódhat, majd csökken, hypo-, amenorrhoea, sterilitás alakulhat ki;
- a *herék zavarai*: nemi működés-csökkenés, impotencia, gynaecomastia jelentkezhethet.

**Kórisme:** Pontos diagnoszt a szubjektív és objektív klinikai tünetek, valamint a **laboratóriumi** eredmények alapján állapíthatunk meg. Ezek közül a legfontosabbak a **TSH**-meghatározás (csökkent értékeket ad), az **FT<sub>4</sub>**- és/vagy a **TT<sub>3</sub> (FT<sub>3</sub>)** emelkedése, de figyelmet érdemelnek az *ultrasonographia* (diffus echoszegénység), a *színes Doppler-ultrasonographia* (hypervascularisatio), a kvantitatív *thyreoscintigraphia* (homogen aspectus, fokozott  $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -kötés) eredményei is.

Itt kell megjegyeznünk, hogy – *hyperthyreosisban általában* – mind a  $T_3$ , mind a  $T_4$  szintje emelkedett, de az esetek kb. 10-15 %-ában csupán a  $T_3$  ( $T_3$ -hyperthyreosis) és ritkán (pl. jódt-indukálta hyperthyreosisban, azaz jódt-Basedowban) *csak a  $T_4$*  magas. Subclinicus hyperthyreosisban még nagyobb (kb.40%) az olyan esetek aránya, melyeknél csak a  $T_3$  emelkedett. Szükség esetén stimulációs (pl. a TSH-szint határértékeinél TRH-teszt) vagy suppressió (Werner- próba) elvégzése indokolt. Hyperthyreosisban mindkét utóbbi próba negatív.

Előfordulnak sajátos thyreotoxicus állapotok, amikor – látszólag paradox módon – a *RIC értékei alacsonyak*, a *pajzsmirigy „blokált”*. Ez az állapot olyankor jön létre, amikor pl.  $T_4$ ,  $T_3$  szabadul fel a laedált pajzsmirigy-tüszőkből, vagy jelentős mennyiségű exogen jódt, ill. pajzsmirigyhormon kerül be a szervezetbe. Ilyen esetek: heveny és félheveny thyroiditisek, folliculáris pajzsmirigyrák metastasisai, struma ovarii, fokozott jódtbevitel (rtg.kontraszt-anyagok, amiodaron), hyperthyreosis factitia.

Utóbbi időben a **TRAb** (thyrotropin receptor antibody), azaz **TRAK** (Thyreotropin-Rezeptor Antikörper) meghatározásának fontos szerepet tulajdonítanak, mely a Basedow-kórosok 80-90%-ában kimutatható. Diagnosztikai jelentősége mellett, a betegség aktivitásának, s a terapia hatékonyságának felbecsülésében és követésében is segítséget nyújthat (pl. ha titere egy éves thyreostaticus kezelés hatására leesik a kontroll-szintre, a remissio valószínűsége legalább 70%-os, *Michelangeli* és mtsai 1998). Más pajzsmirigy-ellenes antitestek (*anti-TPO*,

azaz a régebbi *antimicrosomalis* – MAK, ill. *antithyreoglobulin* – TAK) is felszaporodnak (előbbiek főleg Basedow–Graves-kórban, 70-80%-ban, utóbbiak azonban elsősorban Hashimoto-kórban, 50-60 %-ban, míg florid Basedow–Graves-kórban csupán 20-30%-ban).

*Nem-specifikus laboratóriumi vizsgálatok:* alapanyagcsere magas, Achilles-ín reflex-idő csökkent (240 msec alatt), serum-cholesterin alacsony (140 mg% alatt), szabad zsírsav-szint magas, vércukorszint normális vagy emelkedett, Qkd (180 msec alatt), tremurogramm stb. A thyreostaticumok alkalmazását megelőzően tanácsos máj-enzyme-ket (melyek eleve magasak lehetnek) és vérképet (kezdetől lehet leucopenia, mononuclearis túlsúllyal) nézni.

Az EKG, a tachycardián és ritmuszavarokon kívül kimutathat magas P- és T-hullámokat, mély Q-hullámot, a szívtengely balratolódását.

Az *echocardiographia* a balkamra preejectiós periódus/teljes ejectiós idő (PEP/LVET) arányának csökkenését demonstrálja, a szív perctérfogata megnő (akár 5-11 L-re is), a keringési sebesség szintén magas.

### **Elkülönítő diagnoszis:**

#### **a) más kórképektől:**

– kezdeti szakaszban felmerülhetnek:

– *hypercatecholos syndromák:* hypersympathicotonia, phaeochromocytoma stb.

– *hyperoestrogenismus:* csillogó szemek, bársonyos tapintatú, meleg, nedves bőr, vékony, át-tetsző, rózsaszín körmök;

– *alkoholizmus* – egyes esetekben;

– *neurovegetatív dystoniák;*

– az *endocrin stádiumtól* kezdve:

– „*euthyroid sick syndroma*” (NTI, l. később);

– a TT<sub>4</sub> enyhe emelkedése *oestrogen*-hatásra (terhesség, oralis anticoncipiensek, hepatitis);

– *paraneoplasias* syndromák: férfiaknál, főleg 50 év felett, gyomor-bél traktusi, bronchus-, prostata-daganatok, míg nőknél emlő- és méh-daganatok, chorioepithelioma, chorio-carcinoma;

– a visceralis szövődmények elkülönítésüket l. a stadiális diagnosissal (a továbbiakban);

#### **b) a hyperthyreosis, ill. thyreotoxicosis egyéb formáitól:**

– *autonómiák, jó-d-indukálta hyperthyreosis, h. factitia, hyperthyreoidizálódott golyva;*

– *thyreoiditisek:* de Quervain-típusú subacut, silent/postpartum, terhességi, autoimmun formák;

– *autoimmun hyperthyreosis társulása autonómiával (Marine–Lehnhart-syndroma);*

– ritkán: *pajzsmirigyhormon-resistentia* (Refetoff-syndroma), *secundaer hyperthyreosis, pajzsmirigyrák* (hormontermelő metastasisok) – mindezeket l. részletesen a továbbiakban.

#### **c) stadiális diagnoszis (ma már ezt ritkábban használják):**

I. stádium – *neurogén:* neurovegetatív dystoniás tünetek;

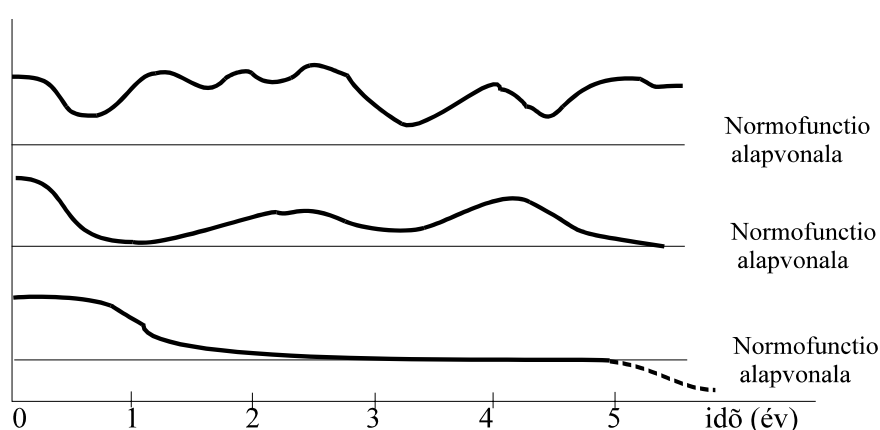
II. stádium – *endocrin:* a thyreotoxicosis evidens jelei állnak fenn (l. a laboratóriumot is);

III. stádium – *visceralis*: szív-, izom-, máj-, csontszövődmények fellépése; elkülönítésük fontos szívbetegektől, diabetestől, primaer izombetegektől és májelégtelenségtől;

IV. stádium – *cachexiás* fázisban el kell különíteni más betegségek okozta cachexiától.

Az eddig ismertetett klinikai és laboratóriumi tünetek elsősorban a Basedow–Graves-kórra vonatkoznak, feltételezve autoimmun etiológia, endocrin ophthalmopathia, esetleg pretibialis myxoedema fennállását. Ellenkező esetben csak egyszerű *hyperthyreosis*, vagy – diffus golyva egyidejű fennállásakor – *diffus toxicus golyva* a diagnosisunk.

**Evolutio, prognosis:** Evolúciója megfelelő kezelés mellett általában benignus. Autoimmun megbetegedés, így az immunfolyamatok változásainak függvénye. Rendszerint *onduláló* lefolyás jellemzi, aktivitási és nyugalmi időszakokkal (l. a 36. ábrát). Az evolutio legtöbbször kiszámíthatatlan, s így a kezelés empirikus jellegű.



36. ábra. A Basedow–Graves-kór természetes evolúciója.

Az esetek kb.70%-a az első két görbe szerint viselkedik (állandó thyreotoxicosis vagy fázikus aktiválódás), s csak egy kis hányadot jellemez egyetlen aktív epizód, melyet gyógyulás, majd hypothyreosis követ. Sok szerző véleménye szerint, ideális körülmények közt csak ez utóbbit kellene thyreostaticumokkal kezelni, a többi formát ablatív módon. Sajnos, kezdetben nem látható előre az evolúció typusa.

**Szövődmények: Cardiothyreosis,** a Basedow–Graves-kór viscerális stádiumában lép fel, de előfordulhat toxicus adenoma vagy hyperthyreoidizálódott golyvák esetében is. *Tünetei:*

elsősorban a komoly *ritmuszavarok* megjelenése: igen kifejezett tachycardia (sinus-tachycardia, paroxysmalis tachycardia), ES, fibrilláció, flutter. Egyéb lehetséges megnyilvánulásai:

- cardiomegalia, *dilatatív cardiomyopathia* miatt (klinikai és röntgen-tünetekkel);
- coronaria-elégtelenség – ritka;
- *szívelégtelenség*: – előbb a balszívfél elégtelensége, majd globális jellegűvé válik;
- digitalisra resistens, de az alapbetegség kezelésére válaszol;
- tüdőoedemára vezethet;
- tüdőembóliák, flebitisek ritkák, a fibrilláció és szívelégtelenség ellenére;
- *időseknél ritmuszavar* vagy *szívelégtelenség* (vagy csupán fogyás) lehet a hyperthyreosis egyetlen tünete.

*Más szövődmények: Myopathiák:* csökken az izomerő, majd az izomzat tömege is, főleg a végtagok proximális részén; ritkán periodicus paralysis is felléphet (pár órás vagy napos krízisek formájában).

*Osteoporosis*: tartós fennállás esetén, főleg a postmenopausalis periódusban (l. később).

### A hyperthyreosis kezelése:

*Életrend és étrend*: A stressz és a túlzott igénybevétel (három műszakos munkabeosztás, ingázás, naponta ismétlődő, kifejezett stressz-helyzetek), valamint az *izgatószer*ek (kávé, nikotin, alkohol) elkerülése, s a megfelelő hőmérséklet biztosítása szükséges. *Gyakori*, kis mennyiségű *étkezés*, s a koncentrált szénhidrátok mellőzése (s így a vércukorszint jelentősebb ingadozásának elkerülése) ajánlott.

*Adjuváns kezelés*: nyugtatók, altatók, kis- és nagy**tranquilláns**ok, valamint  **$\beta$ -blokkoló** szerek alkalmazása. Ki kell emelnünk az utóbbiak (propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol stb.) szerepét, amelyek nemcsak a cardialis hyperkineticus syndromát és az egyéb tachyarrhythmiákat befolyásolják kedvezően, hanem egyesek gátolják a  $T_4 \rightarrow T_3$  *peripheriás átalakulását* is, ami az össz- $T_3$  kb. 80%-ának a forrása. (Az említett átalakulást gátolják még a *glucocorticoidok* s a propylthiouracil is.) A  $\beta$ -blokkolók ellenjavallatait (A-V vezetési zavarok, súlyos bradycardia, kezeletlen szívelégtelenség, asthma bronchiale, ill. relatív ellenjavallatok: diabetes, terhesség) respectálni kell.

A **glucocorticoidok** gátolják a  $T_4 \rightarrow T_3$  aktiválódást, a TSH-secretiót, s nagy adagban (pl. 50-100 mg/nap prednisolon, vagy 6-12 mg/nap DXM) *immunsuppressív* hatást is kifejtenek. Célszerű, hogy gátoljuk a *TRAb* synthesisét a lymphocyták szintjén. Kezdetben immunsuppressív adagokban alkalmazzuk őket, majd fokozatosan csökkentjük a dózisokat, maximálisan két-három hónap leforgása alatt. Alkalmazásuk nem-autoimmun hyperthyreosisokban vitatott.

*Specifikus kezelés*: konzervatív (thyreostaticumok) vagy ablatív, utóbbi lehet műtét vagy radioaktiv jód.

**1. A konzervatív kezelés** elsősorban *thyreostaticumok*kal történik. Már előljáróban meg kell állapítanunk, hogy jelenleg nem rendelkezünk etiológiai kezeléssel (ami a kiváltó immunmechanizmusokat gátolná), csupán pathogenetikailag tudunk beavatkozni (amennyiben az immunfolyamatok okozta pajzsmirigyhormon-hypersecretiót igyekszünk csökkenteni). Újabb adatok szerint viszont egyes thyreostaticumok direkt (pl. csökkentve az anti-TSH-receptor antitestek synthesisét) és indirekt módon (gátolva a pajzsmirigyhormon-secretiót), fékeznek bizonyos autoimmun-folyamatokat.

A thyreostaticumok gátolják a pajzsmirigyhormonok synthesisét, blokáva a *TPO*-rendszert, így a jód oxydatióját, organificatióját, s a tyrosinok összekapcsolódását (utóbbi csak a PTU). Szerkezetileg ugyan mind **thio(n)amidok**, mégis két alcsoportra oszthatók. Az egyikbe tartoznak a **thiouracil-származékok**: a methylthiouracil, MTU, (Methylthiouracil<sup>R</sup>), s a propylthiouracil, PTU, (Propylcil<sup>R</sup>); a másikba pedig az *imidazol-származékok*: a carbimazol (Carbimazole<sup>R</sup>), s ennek aktív metabolitja, a methimazol (Thyrozol<sup>R</sup>).

Az első csoportból nálunk csak a **MTU** van forgalomban, ma már ritkábban használják; 1 tabl. 50 mg hatóanyagot tartalmaz. Kezdeti adagja 150-450, a fenntartó 50-150 mg/nap.

A **PTU** két előnnyel rendelkezik a többi thioamid-származékkal szemben: az egyik az, hogy mivel a fehérjékhez jobban kötődik, kevésbé hatol át a placentán s az emlőmirigyeken, ezért terhesség, ill. szoptatás esetén ez megfelelőbb (kisebb mennyiségben jut be a magzatba, s a tejen át is kisebb mértékben választódik ki, így kisebb adagoknál a szoptatás megengedhető). A másik nagy előnye: a  $T_4 \rightarrow T_3$  aktiválódás már említett gátlása. A PTU-t kezdetben  $2 \times 100$  mg napi adagban alkalmazzuk, fenntartó adagja 50-150 mg/nap.

Az **imidazol-származékok** közül a **carbimazol** (egy tabl. 5 vagy 10 mg-ot tartalmaz), kezdeti adagja 30-40 mg, fenntartó adagja 5-10 mg naponta.



**12. táblázat. A thyreostaticus szerek hatásmechanizmusa**

Hatóanyag		Hatásmechanizmus
Perchlorat		Gátolja a pajzsmirigy jódfelvételét (jodinációt).
Thioamidok	thiouracil-származékok: PTU	Hormon-synthesis gátlása és a $T_4 \rightarrow T_3$ átalakulás gátlása.
	imidazol-származékok: carbimazol, methimazol	Hormon-synthesis gátlása, főleg a jód organificációjának (jodisatio) gátlása révén (ok: TPO blokálása)
Lithium		Gátolja a pajzsmirigyhormonok secretióját (a proteolysist). Gátolja a $T_4 \rightarrow T_3$ átalakulást is.
Nagy adag jód (átmeneti hatás)		Hormon-synthesis gátlása, a jód organificációjának (jodisációjának) gátlása révén.  Gátolja a pajzsmirigy jódfelvételét (jodinációt), s a pajzsmirigyhormonok secretióját (a proteolysist) is.

A carbimazol helyett sokan előszeretettel alkalmazzák ennek aktív metabolitját, a **methimazolt** (methylmercaptoimidazol, MMI; számos készítmény formájában van forgalomban: Methymazole<sup>R</sup>, Thiamazole<sup>R</sup>, Thycapsol<sup>R</sup>, Thyrozol<sup>R</sup>, Metothylin<sup>R</sup>, Favistan<sup>R</sup>, belőlük 1 tabl. 5, 10 vagy 20 mg hatóanyagot tartalmaz). Favistan<sup>R</sup>-ból létezik injectabilis készítmény is (20 mg/fióla), sürgősségi esetekre. Az MMI adagja valamivel kisebb, mint a carbimazolé: kezdeti adagja 20-30 mg/nap, fenntartó adagja 2,5-10 mg naponta vagy két naponta. Mivel  $T_{1/2}$ -je nagy, elegendő napi 1-2-szeri alkalmazása, eltérően a többi thyreostaticumtól, melyeket rendszerint napi 3 részletben adagolunk.

A thyreostaticumok *kezdeti* nagy adagját 2-6 hétig adjuk, a therapiás válasz függvényében. A PTU hat a leghamarabb, hatása már az első öt napban jelentkezik (kezdetben csak a  $T_3$  csökken, l. a fenti hatásmechanizmust), míg a többi thyreostaticum hatása kb. 10-14 nap után nyilvánul meg, s a pajzsmirigyfunctio rendszerint 6 hét múlva normalizálódik.

Az adagot a hyperthyreosis *súlyossága* mellett a pajzsmirigy *jódtartalma* és *nagysága* határozza meg: ha a jódeállottság 100 µg/napnál nagyobb, a pajzsmirigy nagyméretű és/vagy a betegség súlyos, a thyreostaticumok adagja nagyobb; pl. az MMI szokásos adagja 20-30 mg/nap, jód-contaminatio esetén akár 40 mg/nap (vagy több) is lehet. Utóbbi esetben kombinálható perchloráttal (ezt pl. 2×300 mg/nap adagban adhatjuk), vagy lithiummal.

Nagyon lényeges a fenntartó kezelés megfelelő időtartama: ezt rendszerint **1-1,5 évig** kell folytatni (vannak akik 2-4 évig is adják), de ezután tanácsos ablatív kezeléshez folyamodni. Ezzel a tartós kezeléssel csökkenthető a konzervatív terápia jelenlegi 50-70%-os recidívája. Megjegyzendő, hogy a  $T_3$ -thyreotoxicosisnál gyakoribb a tartós remissio.

A kezelés hatékonyságát rendszeres **ellenőrzéssel** kell követnünk: a legjobb az **FT<sub>4</sub>**, TT<sub>3</sub> (esetleg TSH, TRAK) követése 2-3 hetente (az euthyreosis eléréséig), majd 2-3 havonta (legalább 1 évig), ezután félévenként (recidíva vagy hypothyreosis korai felismerése érdekében). A gyakorlat azt mutatja, hogy a TSH-szint 2-4, de olykor 8 hónapig is supprimált maradhat, klinikai euthyreosis mellett (ennek magyarázata egyelőre nem ismert). Ezért a kezelés *első 6 hónapjában* nem érdemes TSH-meghatározást végezni, csak a *szabad hormon-*

*szinteket* (főleg az FT<sub>4</sub>-et) kell követni. Sok szerző szerint a *TRAK*-érték is fontos lehet: ha magas, úgy 70%-ban relapsus valószínű, míg normalizálódása jó prognostikai jel.

A thyreostaticumok **mellékhatásai**: *adagtól függőek*, ezért igyekeznek minél kisebb adagokban alkalmazni őket (pl. MMI napi 10 mg-os adagja 10% alatti, 60 mg viszont 30% feletti gyakorisággal okoz mellékhatásokat). Leggyakrabban **allergiás** tünetek (exanthema, pruritus), fejfájás, láz, ízületi panaszok, izomfájdalmak, gyomorpanaszok, étvágytalanság jelentkeznek – ezek mind reversibilisek. Előfordul lymphadenopathia, syaladenopathia, hajkihullás, igen ritkán cholestasis okozta sárgaság, a transaminázok emelkedése, allergiás vasculitis, LED-szerű elváltozások, toxicus psychosis és **vérképző-rendszeri zavarok (leucopenia, anaemia, thrombocytopenia, akár agranulocytosis is** – torokfájás, láz fellépése erre utalhat; a gyógyszer kihagyása után egy-két hét alatt ez spontán is rendeződhet). Mivel a mellékhatások 90%-a az *első 3 hónapban* jelentkezik, a vérkép (főleg a *leucocyta*-szám) rendszeres ellenőrzése (1 majd 2 hetente) különösen ebben a periódusban fontos, de később is szükséges (2 havonta). Ha a fehérvérsejtszám 3000 alá esik, a thyreostaticus kezelés nem folytatható. Ha mellékhatások jelentkeznek, nem érdemes más thyreostaticumra áttérni, hanem lithium vagy ablatív therapia javasolt.

A *monoterapián* kívül használható **kombinált kezelés** is, melynek során a thyreostaticumokat többnyire nagy adagokban alkalmazzák és pajzsmirigyhormonokkal társítják. A T<sub>4</sub> kombinálásának célja a hypothyreosis és a pajzsmirigy-megnagyobbodás kivédése, vagy (más álláspont szerint) a *szemtünetek* fokozódásának elkerülése (hypothyreosis fellépte ezek súlyos-bodásához vezet). A társítást a thyreostaticus kezelés 4.-8. hetétől kezdjük, szükség szerint, a T<sub>4</sub> -et 25-75 (100) µg/nap adagban adva. Az ún. Hashizume study-k szerint a kombinált kezelés lehetővé teszi az ellenőrzések ritkítását, és jelentősen csökkenti a recidíva valószínűségét is. E kezelési mód megbízható kiértékelése azonban még nem tekinthető lezártnak. Újabban a társítást (30-40 mg carbimazol és 100-150 µg/nap T<sub>4</sub> formájában) főleg a *nehezen kiegyensúlyozható betegeknél* találták hasznosnak, akiknek a TRAb-szintje fluktuál (Toft, 1998/a).

Használják néha a már említett *Na-* vagy ***K-perchlorátot*** (*Thyronorman*<sup>R</sup>) is, gyakran más thyreostaticumokkal társítva. A perchlorat kompetitíve gátolja a pajzsmirigy jódfelvételét, ezt a hatást a jód megakadályozza, így jóddal nem társítható. Ezért nem alkalmazható műtéti előkészítésre, s a radiojód-kezelést is hosszabb időre meggátolja. Elméletileg a jód-indukálta hyperthyreosist gátolja, de ez a hatás igen nagy adagokat igényel, melyek komoly mellékhatásokkal (nephroticus syndroma, irreversibilis aplasticus aneamia) járnak. Csak kivételesen alkalmazzák.

A **nagy adag jód** egyrészt gátolja a jodid-felhalmozódást, s a hormonsynthesist (az organificatio blokáásával), másrészt a hormonfelszabadulást is a vérbe (a proteolysis gátlásával). Ez az ún. *Wolff–Chaikoff-hatás* már napi 5-10 mg-os adag után létrejön, de rendszerint nagyobb adagokat alkalmaznak (800 mg/nap nem haladható meg, mert úgysem érhető el erősebb gátlás, s a mellékhatások kifejezettebbek lesznek). A gátló hatás azonnal jelentkezik, gyors, teljes és biztos, a hyperplasiás és hyperfunctiós pajzsmirigyen még evidensebb. A hatás maximuma a 7-14. nap közt jön létre, ezután viszont (a már ismertetett) „escape phenomenon” következik be. Éppen ezért jódot csak *műtéti előkészítésre*, vagy *thyreotoxicus krízisben* adunk és csak thyreostaticumokkal társítva. A *Lugol*-oldat (1 g jód, 2 g KI ad 100 ml d.víz) 1 cseppje 1,3 mg, míg a *Lugol-forte* (vagy Plummer) 5-szor töményebb (5% jód, 10% KI), 1 cseppje 6,3 mg jódot tartalmaz.

Közvetlenül műtét előtt alkalmazni azért is indokolt, mert csökkenti a pajzsmirigy vérátáramlását és az erek fragilitását (a thyreostaticumok – önmagukban alkalmazva – ezeket fokozzák). A jódt gátolja a peripheriás  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulást is.

A **lithium** (pl. carbonát formájában) gátolja a proteolysist, s így a hormon-secretiót, meghosszabbítja a jódt pajzsmirigybeli  $T_{1/2}$ -ét és blokája a  $T_4 \rightarrow T_3$  peripheriás conversióját. Kicsi a hatásszélessége, ezért csak a lithium-szint (0,8-1,0 nmol/L) ellenőrzése mellett, klinikai körülmények közt, kivételesen alkalmazható, *rövid* tartamú kezelésre. *Jód-indukálta* súlyos hyperthyreosisban alkalmazzák néha, MMI-hoz társítva. Serkenti a leucopoesist. Mellékhatások: szívritmuszavarok, DI, hasmenés, ataxia, tremor. Adag: 1-1,5 g/nap.

#### A konzervatív kezelés javallatai:

- elsősorban *kezdődő* esetekben, fiataloknál, vagy *közepesen* súlyos formákban, és olyankor, amikor *más* kezelés *nem használható* (pl. időseknél vagy más súlyos betegség esetén),
- *terhese*knél kizárólag monoterapiát alkalmazhatunk, a szükséges legkisebb adagban, s lehetőleg PTU-t, vagy (újabb adatok szerint) methimazolt,
- *ablatív* kezelések (műtét, radioactiv jódt) *előkészítésére* vagy *kiegészítésére*.

Endocrin ophthalmopathia esetén nagy adagban glucocorticoidokat vagy más immun-suppressiv therapiát alkalmazhatunk, vagy szemészeti beavatkozást kell végezni (l. ott).

## 2. Sebészi kezelés:

*Előnyei:* – gyors és biztos hatás, viszonylag kevés functionalis recidíva (1-10%); eltávolítja a golyvát, megszünteti a fennálló compressiót. Több évre kezelés-mentességet biztosíthat.

*Hátrányai:* – műtéti laetalitás (thyreotoxicus crisis, vagy egyéb ok miatt): 0,1-0,5%. Szövődmények: recurrens-paresis (1-5%), hypoparathyreosis (0,5-3%), hypothyreosis (10-40%, a késői formákkal még több), ophthalmopathia-súlyosbodás. Fellépésük a resectio mértékétől s a műtőorvos tapasztalatától is függ. Időseknél: intercurrent és thromboembóliás szövődmények.

Műtéti előkészítésre, a thyreostaticumok mellett, rendszerint jódtkezelést is használunk. A jódadagolást általában a műtét előtt 8 nappal kezdik: Lugol-forte oldat (töménysége 15% jódt), 3×3-5csepp/nap, po., vagy 3×1 f. Endojodin<sup>R</sup> iv./nap.

Műtét akkor **javallt**, ha:

- a Basedow–Graves-kór *nem reagált* megfelelő, tartós *thyreostaticus-kezelésre*, vagy recidíva lépett fel: közepes, vagy súlyos formákban (pl. *jód-indukálta* esetekben, l. jódt-Basedow)
- *gyógyszer-intolerantia*, vagy a *compliance hiánya* (e két esetben csak akkor, ha radiojodtherapia nem lehetséges), valamint *fiatal, gyermeket óhajtó nőknél*;
- *terhese*knél, ha a konzervatív kezelés sikertelen (műtét a II. vagy III. trimenonban);
- *nagyméretű golyva* (> 40-60 mL), vagy *compressió*s tünetek esetén. Különben az összes göbös golyvás elváltozások: így a hyperfunctió formák közül a *toxicus adenoma*, a *polynodularis toxicus golyva*, de még inkább a „*hideg göb*” (különösen ha Basedow-kórral együtt jelentkezik !), vagy egyéb *rákgyanú* is mind műtéti indicatiót képez.
- újabban javallják *thyreotoxicus krízis*ben is (II. és III. stádiumban), főleg *jód-indukálta*, konzervatív kezelésre nem reagáló formában, ún. “korai műtétként” (pl. plasmapheresis után)
- majdnem teljes, “*near-total*” *thyreoidectomia formájában*.

Minden más esetben a beteget gyógyszeres kezeléssel (rendszerint thyreostaticumokkal,  $\beta$ -blokkolókkal és Lugol-oldattal) megfelelően **elő kell készíteni**, hogy *euthyreosis* állapotába kerüljön, különben a műtét thyreotoxicus krízist válthat ki.

Ha a műtét utáni maradék-szövet nem haladja meg az 5 g-ot, csak 5%-os hyperthyreosis-recidívával kell számolnunk. Természetesen ilyen műtét után gyakori a hypothyreosis (meghaladja az 50%-ot), s a substitúciós therapiát ( $T_4$  100-150  $\mu$ g/nap) korán be kell vezetni. Ha műtét után hyperthyreosis-recidíva jelentkezik, kevés kivétellel, radiojód-therapiát kell alkalmaznunk, ugyanis a reoperáció technikailag sokkal nehezebb, és a szövődmények veszélye nagyobb.

#### **A műtét ellenjavallatai:**

- *florid* hyperthyreosis (kivétel a thyreotoxicus krízis II. és III. stádiuma – l. előbb);
- fokozott műtéti *kockázat* (idősek, egyéb betegségek); *evolutív ophthalmopathia*
- hiányzó vagy *kicsi golyva*;
- műtét utáni hyperthyreosis-*recidíva*( radiojód vagy thyreostaticus kezelés szükséges).

#### **3. Radioaktív jódkezelés:**

Hatékony és elegáns módszer, mind Basedow–Graves-kórban, mind functionalis autonómiákban. Különösen Amerikában alkalmazzák előszeretettel, hiszen a vizsgálatok azt mutatták, hogy nem jelent nagyobb kockázatot a későbbi carcinogenesis szempontjából, sem pedig a kezelt anyák gyermekeinél nem fokozódik a fejlődési rendellenességek száma.

*Előnyei.* Kíméletes és biztos beavatkozás, olcsó, csak rövid beutalást igényel. Nincsenek súlyos szövődményei (az exacerbáció elkerülhető); szükség esetén megismételhető, messzeemenően selectiv hatású a hyperactiv területeken, a recidívák gyakorisága csekély (5-10%).

*Hátrányai.* Nagy *latencia*-idővel (6-12 hét) hat, gyakran ismételni kell, nincs hatása a radioactiv jódot nem kaptáló területekre, a golyva *méretét nem csökkenti eléggé* (noha az utóbbi időben – szükség esetén – ilyen célra is kezdik alkalmazni), *nem* használható *fiataloknál*; néha a hyperthyreosis és főleg az *ophthalmopathia* súlyosbodását okozhatja (ez azonban elkerülhető); *blokkált* (pl. jóddal, perchloráttal) pajzsmirigynél *nem* kivitelezhető, sugárterhelést jelent (főleg a pajzsmirigy számára, csekély mértékben a gonádok és a csontvelő részére); gyakori szövődménye a *hypothyreosis* (50-70%, vagyis nagyobb, mint műtét után; főleg az évek multán kialakuló késői hypothyreosis rátája magasabb, különösen Basedow–Graves-kór esetén).

#### **Javallatai:**

- a thyreostaticus vagy a műtéti *kezelés elégtelensége* vagy recidíva esetén;
- *thyreostaticum-intolerantia*;
- *nagy műtéti kockázat* (idősek, szívbetegek) esetén;
- ha *nincsen golyva*, vagy ha az kis- és közepes méretű;
- *toxicus adenoma* vagy *disseminált autonómia* esetén; amerikai szerzők első választandó kezelésnek tartják Basedow–Graves-kórban, miután 3-6 havi thyreostaticum-adagolással euthyreosist értek el.

## Ellenjavallatok:

- *abszolút ellenjavallatok:* – terhesség, szoptatás, gyermek-óhaj az elkövetkező 6-12 hónapra, rákgyanú;
- *relatív ellenjavallatok:* – gyermek- és fiatalkor, főleg a fejlődést megzavaró hypothyreosis veszélye miatt; nincs szigorú alsó határ, pl. a Német Endocrinologiai Társaság 1995-ös ajánlásai szerint 30 éves kortól alkalmazható, de vannak, akik korábban is használják;
- nagy golyvák (>60 ml) esetén, valamint
- *compressiók* fennálltakor, melyek gyors eltávolítást igényelnek;
- súlyos, kezeletlen hyperthyreosisban, vagy jó-d-contaminatio után;
- elégtelen jódkötés feltételei közt (alacsony radioizotóp-felvétel, hideg göbök, magas jó-d-turnover, azaz rövid  $T_{1/2}$  esetén).

A  $I^{131}$   $\beta$ -sugárzását használjuk ki, amely csak kb. 0,23 cm-re hatol be a szövetekbe, ezért a szomszédos szerveket nem károsítja. A radioaktív jó-d lassú progresszióval elpusztítja a pajzsmirigy-parenchimát, a kötőszövet felszaporodásához és hegesedéséhez vezetve – így a pajzsmirigy méretét is csökkenti.

Előnye, hogy a hyperactiv sejteket csaknem selectiv módon pusztítja el. Ezért alkalmazható nemcsak Basedow–Graves-kórban, hanem elsősorban functionális autonómiákban, ahol főleg az autonóm folliculus-fészkeket károsítja, és a rendszerint suppressált állapotban levő normális sejteket nem érinti.

Az adag megválasztása nem könnyű. Német szerzők inkább ismételt kis adagokat (2-3 mCi-t) alkalmaznak (a hypothyreosis megelőzésére törekedve), az amerikaiak nagyobb mennyiségeket. Vannak akik képlettel számítják ki a szükséges dosist, figyelembe véve a pajzsmirigy nagyságát, míg más központokban fix mennyiségeket adnak. Alkalmazható a következő képlet:

$$I^{131}\text{adagja: } F \times \frac{\text{Pajzsmirigyterfogat (mL)} \times \text{Szándékolt gócadag (Gy)}}{(\text{MBq}) \text{ Maximális } I^{131}\text{-kötés (\%)} \times \text{Effectiv } T_{1/2} \text{ (nap)}}$$

Ahol az  $F$  a  $I^{131}$  specifikus dosis-constansa, míg a maximális  $I^{131}$ -kötést s az effectiv  $T_{1/2}$ -t  $I^{131}$ -scintigraphiával állapítják meg (l. előbb, a *radiojó-d-tesztálás* leírásánál). A szándékolt gócadag unifocalis autonómiánál, ill. multifocalis autonómiák egyetlen (sikeresen meghatározott méretű) gócéra számítva 400 Gy, teljes pajzsmirigy-terfogatra (ha nem sikerült a multifocalis vagy disseminált autonómiákban az autonóm-rész terfogatát meghatározni) 150 Gy, míg immunhyperthyreosisban 200-300 Gy.

Általános tapasztalat szerint a kisméretű mirigyszöveteket könnyebben elpusztítja a besugárzás, mint a nagyobbakat, a toxicus adenomák, s a polynodularis toxicus golyvák pedig kevésbé érzékenyek, mint a Basedow–Graves-kór. Mivel a hatás teljes kialakulásához több hónap kell, gyakran *társítunk thyreostaticumokat* a radiojó-d adása előtt és/vagy után. Ilyenkor *monoterapiát* alkalmazunk, amit a radioaktív jó-dkezelés előtt 4-7 nappal abba kell hagynunk (a MMI kicsi adagjainak alkalmazását – 20 mg/nap-ig – nem szükséges megszakítani).

A radioaktív jó-d adagja *Basedow-kórban* rendszerint 70-100 (esetleg 150-200) Gy. *Autonóm adenomában* sokkal nagyobb (300-400), míg *disszemínált autonómiában* 150-200 Gy. Másként kifejezve az adagot: 3–20, átlagban 12 mCi (egyetlen vagy ismételt adagolásban).

Kezelési eredmények kb. 2 hét múlva jelentkeznek és 2-3 hónap múlva már nyilvánvalóak. 1-2 hét után a thyreostaticumok újra adhatók. Szükség esetén (az esetek 10-20%-ában) a radio-

jód-kezelés 6-12 hónap múlva megismételhető. Ellenőrzéseket a kezelés után 1 héttel, majd 3 hetente (amíg az euthyreosis kialakul), ezután 3, ill. 6 havonta, később évente kell végeznünk.

Ha nagy a pajzsmirigy jód-turnovere, a radiojódot 5-6 nappal előbb elkezdett *lithium* carbonat-kezeléssel társíthatjuk, a hatás meghosszabbítása érdekében.

Lehetséges szövődménye az *irradiációs thyreoiditis*, ami néha trachea-szűkületet is okozhat (l. ott). Késői szövődmények közül a leggyakoribb a *hypothyreosis*: ez a kezelés utáni első évben már 40%-ban jelentkezik, s a további évekre vonatkozóan 3%-os évi rátát mutat.

Egyéb lehetséges késői szövődmények: malignus *daganatok* kialakulása mutagén hatás révén (amerikai szerzők szerint ennek kockázata minimális), az *endocrin ophthalmopathia súlyosbodása* (4-6 hetes glucocorticoidok-adással kiküszöbölhető).

### **Endocrin ophthalmopathia (orbitopathia)**

Az endocrin megbetegedésekhez társuló szem- és orbita-elváltozások képezik az endocrin ophthalmopathiákat (EOP). Synonimák: Basedow-ophthalmopathia, Graves-ophthalmopathia, autoimmun orbitopathia, thyroid associated ophthalmopathia (TAO). Az objektív klinikai lelet, a különböző non-invazív vizsgálati eljárások és a kezelési lehetőségek együttese alapján prognosztikus jelentőségű kategóriákat állapíthatunk meg.

Nyilvánvaló, hogy az EOP leggyakoribb oka az átlagpopulációban 2,7%-os prevalenciájú **Basedow–Graves-kór**. Az említett betegek 60-70%-ánál észlelhető szemtűnet, ill. 55%-ának van szemészeti panasza, s kb. 40%-ánál alakul ki EOP. Az esetek kb. fele súlyosabb, *infiltratív* formának felel meg, amely lehet mérsékelt (10-15%) vagy kifejezetten progresszív (2-5%). Az EOP vezető tünete az exophthalmus. Keletkezésében az extraoculáris szemizmok megvastagodása illetve az orbita zsírszövetének duzzadása, herniációja szerepel. Ezek egyidejűleg n. opticus-compressiót, cornea-expozíciót és vénás pangást (v. ophthalmica sup. területén) hoznak létre. Ez azonban nemcsak endocrin ophthalmopathiában, hanem számos más megbetegedésben is előfordul. Rendszerint *bilateralis*, kezdetben azonban *unilateralis* is lehet.

Az EOP léte önmagában *nem* jelent *feltétlenül* aktív Basedow-kórt: csak az esetek kb. 40%-ában észlelünk *egyidejű hyperthyreosist*, kb. a felénél egy évvel megelőzi vagy követi ezt, s 10%-ánál még nagyobb az időbeni eltérés a két jelenség fennállása között.

Az EOP **pathogenesis**e ma sem tisztázott, de általában autoimmun betegségnek tartják. Az *autoimmun* pathomechanizmust támasztja alá a retrobulbáris kötőszövet, a külső szemizmok és a könnymirigyek *lympho-plasmocytás* infiltrációja.

Egyesek a Basedow–Graves-kór egyik lényegi megnyilvánulásaként fogják fel, mások külön entitásnak tartják. Létrejöttében mind a cellularis, mind a humorális immunitás tényezőinek szerepet tulajdonítanak.

Ami a *sejthez kötött immunmechanizmusokat* illeti, feltehető, hogy a szemizmokban a MHC-II antigének expressziója fokozódik, amelyet a TSH, a lymphokinek és főleg a  $\gamma$ -IFN felerősít. Végsősoron ezen a szinten hasonló folyamat játszódna le mint a pajzsmirigyben. A macrophagok az autoantigéneket direkt a T-lymphocytáknak prezentálják. *Volpé* feltételez egy suppressor T-sejt defectust is, melynek során felszaporodnak a szervspecifikus autoreaktív T-sejt klónok. Feltehető, hogy a retrobulbáris kötőszövet, valamint az izomszövet és izomsejtmembrán ellen sensibilisált lymphocyták keletkeznek. Az antigének egyelőre pontosan nem ismertek, feltehetően a TSH-R antigénhez, vagy annak egy részéhez hasonlítanak.

Ami az immunmechanizmus humorális formáját illeti, úgy tűnik, hogy ennek szerepe megalapozottabb. A *humorális immunfolyamatok* következményének tekinthető az extraocularis

szemizmok megvastagodása, a lymphocyták aktiválódása, a betegség orbitabeli localisatiója és egyes specifikus autoantitestek jelenléte (TRAb-TSI, EI – exophthalmogen immunoglobulin stb.).

Az orbita autoimmunfolyamatainak, így az extraocularis izommegvastagodásnak is a kulcseleme az **orbitaspecifikus fibroblast (FB)**, amely specifikus IgG- és cytokin-hatásra (a T-lymphocytákból és macrophagokból felszabaduló IL-1,  $\gamma$ -IFN, TGF- $\beta$ ) fokozott *glycosaminoglycan*- (GAG) és kollagén-termeléssel válaszol. A GAG másodlagosan ozmotikus vízretentiót tart fenn. Az izmok megvastagodásában még szerepet játszik a lymphocytainfiltratio és az izomrost-hypertrophia, amelyek humorális immunmodulációs zavarok következményei.

A szemtünetek létrejöttében a másik fontos tényező a *lymphocyták aktiválódása* az orbita szintjén. Ebben a folyamatban a specifikus orbita-antigéneket felismerő lymphocyták, macrophagok, mastocyták és néha plasmasejtek szerepelnek. A lymphocytákat főleg T-sejtek képviselik (az aktivált és az információt tároló formák).

A folyamat orbitális localisatióját látszanak magyarázni azok a morfo-functionális sajátosságok, amelyekkel kizárólag az extraocularis szemizmok és az *orbitális FB*-ok rendelkeznek. Az orbitális FB autoimmun initiatio-készsége valószínűleg a HLA-DR antigén spontán expressziójához, az ICAM-1, valamint a Basedow–Graves-kórban megnyilvánuló HSP-72 fokozott expressziójához kötött. Ezek az autoimmun-válasz triggerelésében játszanak szerepet.

A pajzsmirigy autoimmun megbetegedésében résztvevő három autoantigén – thyreoidea-peroxydase-, thyreoglobulin-, TSH-receptor-antigén – közül feltehetően az orbitában csak a **TSH-receptor-antigén** van jelen, amellyel szemben monoclonalis antitestképzés indul el. Ez másodlagosan fokozza a FB-ok collagen-synthesisét. Más lehetséges autoantigén az *IGF-I-receptor* – valamint a *64kD szemizom-membrán* antigén. Bizonyos, hogy az EOP kialakulásában más trigger-szerepet játszó, *nem-autoimmun tényezők* is részt vesznek. Ilyenek a pajzsmirigy dysfunctiója, a dohányzás, bizonyos genetikai és etnikai tényezők, valamint az életkor.

A **diagnosishoz** szükséges a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely *hormonális* statusának vizsgálata, az *exophthalmus* mértékének a meghatározása (*Hertel*-féle exophthalmométerrel), az extraocularis *szemizmok* működésének elemzése (ultrasonographia, CT, MRI) és a *n. opticus* és a *retina* vizsgálata (szemfenék-, színes látótér-, visus-vizsgálat). Mindezeket olyan *ultrasonographiás*, *CT* és *MRI* vizsgálatok egészítik ki, amelyek a *retrobulbáris tér* szerkezetváltozásait és a szemmozgatóizmok módosulásait hivatottak tisztázni. A felsoroltak mellett az orbitában zajló gyulladás egyéb jeleire is figyelniünk kell, mint a *conjunctivák* chemosisa, a szemhéj és *periorbitális oedema*, a strabismus és a látászavar (*diplopia* és *látótérkiesés*).

**13. táblázat. Az endocrin ophthalmopathia (orbitopathia) osztályozása:**

Osztály	Laesio	Megnyilvánulások	Fokozat
I.	Fokozott sympathictonia jelei	Dalrymple-, Stellwag-, Graefe-Moebius-, Joffroy-, Jellinek-tünetek	
II.	Kötőszöveti (lágyszöveti) laesiók (infiltrációs tünetek)	szemhéj és periorbitális oedema, chemosis, tág conjunctivaeerek, könnyelválasztási zavarok	a. minimális b. mérsékelt c. kifejezett
III.	Exophthalmus (protrusio bulbi, proptosis)	a szemgolyó(k) protrusiója legalább 3 mm-rel meghaladja a norm. határt (17-20 mm)	a. 3-4 mm b. 5-6 mm c. $\geq 8$ mm
IV.	Extraocularis izmok érintettsége	infiltratio, duzzanat, functio-zavar (diplopia)	szemmozgások gátoltsága a. szélső helyzetekben b. minden helyzetben c. fixált bulbus
V.	Cornea-laesio	lagophthalmus (a felső szemhéj retractilis spasmusa) és a csökkent könnyelválasztás következményeként: sérülések, infectiók	a.pontszerű hámszárazság b.fekély c.homály, necrosis, perforáció
VI.	A n. opticus laesiója	a n. opticus compressiója, oedema és/vagy extraocularis szemizmok megvastagodása miatt	a. visus: 0,67-0,33 b. 0,33-0,1 c. $< 0,1$

A **klinikai tünetek** lehetnek ún. „*spasztikus*” vagy „**non-infiltratív**” jellegűek, amely a fokozott sympathictonia eredménye. Ez a *pajzsmirigyhormon-túltermelés következménye*, és mint ilyen, nem kórspecifikus (hasonló a helyzet toxicus adenomában, jatrogén hyperthyreosisban, jód-Basedowban).

Az „**infiltratív**” tünetek, a gyulladás és oedemaképződés, a mucopolysaccharida-felszaporodás és a kereksejtes infiltráció következtében alakulnak ki. Ezek retrobulbáris nyomásfokozódást, és ennek következtében exophthalmust, a n. opticus compressióját és vénás pangást váltanak ki.

Mivel az EOP szemtünetei igen változatosak és súlyosságuk is különböző, kézenfekvő az egységes leírás és értelmezés igénye, ami a progressiót, a regressiót ill. az alkalmazott therapia hatékonyságát illeti. Ezt valósította meg **Werner**, ill. az *Amerikai Pajzsmirigy Társaság* 1977-ben, amikor a különböző szemtüneteket *6 osztályba* sorolta, melyekben 3 súlyossági alcsoportot különböztet meg (a kezdeti, 0 osztályban nincsenek elváltozások). Ez a classificatio, kissé módosítva, az egyes osztályok angol initáléi alapján elnevezett NOSPECS-rendszernek felel meg.



Megemlítendő még, hogy a leggyakrabban érintett extraocularis izmok az *alsó egyenes* (60-70%) és a *belső egyenes* (25%), ezért elsősorban a felfelé-kifelé és a felfelé-befelé tekintés gátolt. A szemizmok dysfunctiója gyakran diplopiát eredményez. A különböző képalkotó-eljárások révén a szemizmok megvastagodása már subclinikai fázisban kimutatható. A *n. opticus* laesióját, a *látásélességen* kívül, szükséges más módszerekkel is vizsgálni: *színes látótér*, *centralis fúziós frekvencia*, *képalkotó-eljárások* (echographia, CT).

A leírt osztályozás alapján a szem pillanatnyi statusa számok és betűk segítségével határozható meg. Ha az elváltozás nem szimmetrikus, a klasszifikációt külön-külön kell megadni. Megjegyzendő, hogy 1989-ben, majd 1992-ben újabb osztályozások is megjelentek. Az utóbbi alapja a szemhéj, a cornea, a külső szemizmok állapota, a proptosis foka, a *n. opticus*-functio, s az aktivitási index megítélése.

A *klinikai aktivitás* jellemzésére (*clinical activity score, CAS*) a szemtünetek és ezek intenzitásának pontozása szolgál: így a fájdalom (1-2 pont), pirosság (1-2 pont), duzzanat (1-4 pont), functio-zavar (1-2 pont) mértékét felbecsülve, összesen 10 pont adható.

### **Elkülönítő kórisme:**

- endocrin betegségek: Hashimoto-thyreoiditis (hashitoxicosis), idiopathiás formák, ritkában: acromegalia, Cushing-syndroma, pheochromocytoma;
- az orbita malignus daganatai (pl. retroorbitális daganat, metastasis): ez általában egy-oldali, tisztázására orbita CT-t és echographiát kell végezni; e vizsgálatok elvégzendők (szükség esetén) a következő kórképekben is:
- orbitacysták, aneurysmák és egyéb vascularis malformatiók, benignus daganatok;
- gyulladásos elváltozások: pseudotumor orbitae, chronicus extraocularis myositis, sinusitishez társuló secundaer és egyéb infectiók;
- mediastinalis besugárzás; egyes gyógyszerek (lithium, sympathomimeticumok);
- granulomás betegségek: Wegener-granulomatosis, sarcoidosis, eosinophil granuloma;
- systemás kórképek: reticulosis, leucosis, lymphoma, amyloidosis, vasculitis;
- neuromuscularis kórképek: myasthenia gravis, myotonia congenita.

**Kezelés:** Az esetek többségében az EOP benignus lefolyású. A hyperthyreosis kezelése jó-tékony hatású a szemtünetekre is, megszüntetvén pl. a fokozott sympathicotoniát. Sok szerző véleménye szerint az EOP lefolyása kedvezőbb, ha a beteget az *euthyreosis* állapotában tartjuk. Leggyakrabban *radiojod-therapia után* léphet fel átmeneti *súlyosbodás*, amit a besugárzás okozta szövethárosodás, s a károsodott pajzsmirigyszövetből felszabaduló nagymennyiségű stimuláló jellegű TRAb magyarázhat. Ez a rosszabbodás azonban kivédhető glucocorticoidok alkalmazásával. Feltehető, hogy a pajzsmirigy autoantigének kiküszöbölése radikális módszerekkel (thyreoidectomy) elősegíti az EOP remissióját.

A *hypothyreosist* (amely a TSH emelkedését váltja ki) a kezelés során el kell *kerülni* (időnként TSH- és *FT<sub>4</sub>*-meghatározást kell végezni), mert ez a szemtünetek rosszabbodását vonhatja maga után. A thyreostaticus kezeléshez jó hatású kis adag *levothyroxin* társítása, mert ez – feltehetően részben a TSH emelkedésének mérséklésével – kedvezően befolyásolja az evolutív EOP-t (Wiersinga, 1997). A *dohányzást* meg kell tiltani, mert súlyosbítja az evolutiót.

**14. táblázat. Az endocrin ophthalmopathia terapiája**

Stádium	Therapia
I.	a hyperthyreosis megfelelő kezelése, a hypothyreosis kerülendő; a beteg megnyugtatása (esetek többségében benignus lefolyás); $\beta$ -blokkolók
II.- III.a	$\beta$ -blokkolók (pl. propranolol 1%), methylcellulose (1%) nappalra, szemkenőcs éjjelre, guanethidin (5%), sötét szemüveg; diureticum, vízszintes testhelyzet kerülése
III.b-IV.a	lagophthalmus esetében blepharoraphia, kötőhártya-fedés; mérlegelendő az aktív terapia
IV.b.-VI.	immunsuppressív szerek: glucocorticoidok, nagy dózisú human immunglobulin, cyclophosphamid, azathioprim, methotrexat, cyclosporin-A (Sandimmun <sup>R</sup> ); szóba jöhet: plasmapheresis, a retrobulbáris tér megavoltos besugárzása (lineáris gyorsító, Co: 20 Gy); decompressió műtét; szemizmok sebészeti correctiója

Ha az infiltratív ophthalmopathiás tünetekkel kísért exophthalmus eléri a 3/b stádiumot, tanácsos a mielőbbi *aktív-agresszív* kezelés. Ekkor már multidisciplinális team (endocrinologus, szemész és radiotherapeuta) megítélése szükséges. Az agresszív terapia megkezdése előtt tisztázni kell: a betegség fennállásának időtartamát (fibrosis, műtét), az *aktivitás* pillanatnyi mértékét és a progresszió sebességét, a kísérő betegségeket (diabetes mellitus, hypertonia, cardialis decompensatio) és a beteg cooperatiós hajlandóságát.

Utóbbi időben *nagy adag glucocorticoidok* intermittáló, viszonylag rövid (kb. 1 - 2 hét) időtartamú alkalmazásával értek el jó eredményeket (még opticus neuropathiában is), pl. hydrocortison hemisuccináttal (napi 1 g, naponta, vagy 2 naponként), s még inkább prednisolon vagy methylprednisolon nagy adagjaival.

II-IV. súlyossági fok esetén ajánlható **prednisolon** 1-2 mg/ttkg/nap adagban, 1-2 héten keresztül, majd még 4 héten át, hetente 5 mg-mal csökkentve az adagot. Ezt a kezelést egyéni küszöbadaggal (20 mg) *hat hónapon* keresztül tovább folytatjuk. A tünetek kiújulása esetén a kezelés nagyobb adagokkal megismételhető, s esetleg 6-9 hónapig is meghosszabbítható.

Az V-VI súlyossági fok intenzívebb kezelést igényel: iv. **methylprednisolon** adandó napi 0,5-1,0 g adagban, hetente 3 napon át, két héten keresztül. Ha ennyi idő alatt nem lép fel javulás, műtéti decompressiót kell végezni.

E szokatlanul nagy adagok *mellékhatásait* (fekély, psychosis, csonttörés, immunsuppressio stb.) kell kivédeni (ezek egy része a kezelés elején, ennek viszonylag rövid időtartama alatt, nem jelentkeznek). Tartós kezelés esetén ezek kivédését biztosítanunk kell, s a beteget fel kell róluk világosítani, ill. ellenőrzés alatt kell tartani. Jó eredményeket észleltek (80 %-ban) főleg friss esetekben, de ezek tartós jellege kérdéses.

*Localisan* is alkalmazhatunk *glucocorticoidokat* (pl. *Diprophos<sup>R</sup>* vagy *Volon<sup>R</sup>*, formájában), peri- vagy retroorbitalisan, hetente 1-2-szer, jó eredményekkel. Ez az alkalmazási mód fokozza viszont a steroid-cataracta kialakulásának kockázatát. Társíthatók hyaluronidaseval (*Hya-son<sup>R</sup>*) is, amely mind az exsudatumok, mind a glucocorticoidok felszívódását serkenti.

Az **octreotidot**, ill. az iv. **immunglobulinokat** szintén eredményesnek találták; mellékhatásuk kevés, de drágák. Az octreotidot glucocorticoidokkal is társítják.

Vitatott kezelési formák: a pajzsmirigy totalis kiirtása, a hypophysis irradiációja, metronidazol vagy Lycurim használata. Kísérleti fázisban van az FK-506, pentoxyphyllin, cytokin-antitestek, botullinus-toxin A vizsgálata.

Az *immunsuppressív-kezelés csak az aktív, gyulladásos periódusban* hat, s célja az immunopathologiai paraméterek normalizálása, az ophthalmopathia evolutiójának meggátolására. A aktivitás megítélésére – a *klinikai* tünetek mellett – *MRI* ( $T_2$  relaxációs idő), *ultrasonographia* (belső szemizom reflex-vizsgálata), *orbita-octreoscan*, valamint a (vizeletben történő) *glucos-aminoglycan-ürítés* meghatározása szolgálhat.

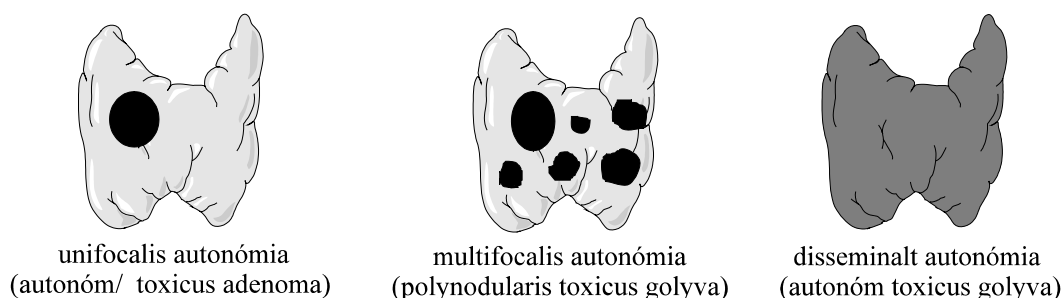
A **retrobulbaris irradiáció** (2 Gy/nap, 10 alkalommal, két héten át) szintén csak *heveny gyulladásban* hatékony, hatásere ssége a szteroidokéhoz hasonló. *Ellenjavallt* acut visus-romlás, vagy látótér-beszűkülés, valamint diabeteses retinopathia esetén, mert súlyosbíthatja ezeket az állapotokat.

Súlyos esetekben (opticus neuropathia, eltorzító proptosis, állandó intraorbitalis fájdalom) *műtétek* jönnek számításba. **Decompressió**s műtét indikált az V-VI. súlyossági stádiumban, ha a *cornea-laesio*, vagy a *n. opticus compressiója* miatt súlyos látási zavarok lépnek fel, melyek nem reagálnak konzervatív kezelésre. E műtétet acut esetekben, főleg endonasalis behatolásból, speciális intézetekben végzik. A *correctió*s műtéteket viszont csak a betegség inactiv periódusaiban szabad végezni. Ilyen műtétek: *zsíreltávolítás transpalpebralis resectio* útján, a felső *szemhéj-retractio* sebészti correctiója, vagy a *szemizmok* műtéti korrigálása.

Periodikus endocrin és szemészeti vizsgálatok szükségesek a heveny tünetek lezajlása és megfelelő kezelése után is, mert a folyamat bármikor kiújulhat, s ennek előrejelzésére nincsen vizsgálati paraméterünk. A dohányzás mellett igen fontos a stressz-helyzetek elkerülése. Kezdetben *3 majd 6 havonta* tanácsos *ellenőrizni* az EOP-ban szenvedő betegeket.

### A pajzsmirigy autonómiái

Basedow–Graves-kóron kívül a leggyakrabban a pajzsmirigy autonómiái – az unifocalis autonómia (melynek klasszikus formája a toxicus adenoma), a multifocalis autonómia (kifejlődött formájában polynodularis toxicus golyva), ill. a disseminált autonómia (autonóm toxicus golyva) – okoznak hyperthyreoticus kórképeket.



37. ábra: A pajzsmirigy functionalis autonómiái

#### 2.2.3.1.2. Autonóm (toxicus) adenoma (Plummer-kór)

A *functionalis autonómia* legrégebben ismert formája. Göbös golyva – általában kerek vagy ovális, gyakran kemény tapintatú, mobilis; az esetek többségében (kb. 75%-ában) *egyetlen göb* észlelhető. Látható vagy – olykor csupán nyeléskor – tapintható.

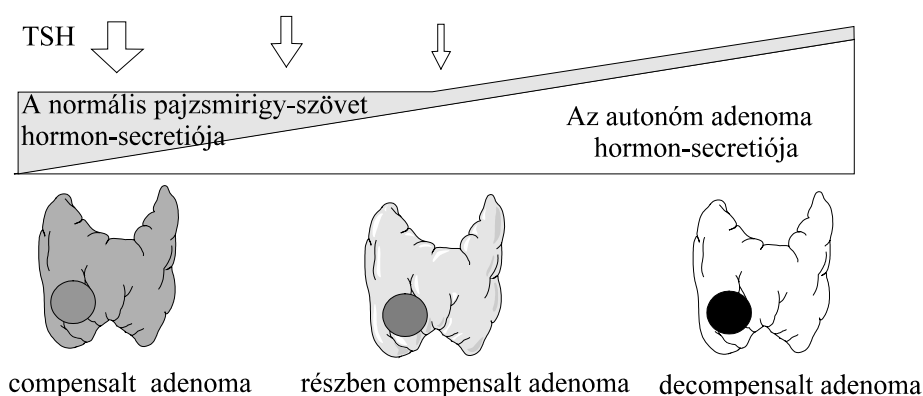
Autonóm, azaz független a hypophysis TSH-secretiójától. Klasszikus formája thyreo-toxicosissal jár (**Plummer-kór**: toxicus adenoma, szívelégtelenség, exophthalmia nélkül), de sok esetben hiányoznak a hyperthyreosis tünetei. Főleg *idősebbeknél*, különösen *nőknél* gyakoribb.

**Etiopathogenesis, gyakoriság:** Etiopathogenesis nem teljesen tisztázott. Feltételezik, hogy a pajzsmirigy bizonyos sejtjei fokozottabban érzékenyek stimuláló factorok (*TSH*, *TSI* ?) iránt, s így autonómmá válnak. Mások véleménye viszont az, hogy e sejtek kezdetül autonómok. Újabb adatok szerint ez az autonómia a *TSH-receptor* veleszületett somaticus *mutációja* miatt jön létre, s lehetetlenné teszi a *jódhiány* iránti normális alkalmazkodást. Az idült jódhiány – valószínűleg a sejtnövekedést szabályozó helyi mechanizmusokat befolyásolva – az említett *autonóm sejtek proliferációjához*, s így klinikailag megnyilvánuló autonómia kialakulásához vezet.

E vélemény tehát az autonómia kifejlődését a régen fennálló jódhiányos golyva következményének tekinti (a részleteket – főleg *Studer* és munkatársainak felfogásában – l. később, az endémiás golyvánál).

Ilyen alapon az is érthető, hogy az *összes autonóm adenomák* gyakorisága – s így relatív jelentősége a különböző thyreotoxicosis-formák között – országonként és vidékenként változik, a jódellátottság függvényében. Pl. az USA-ban, megfelelő jódbevitel feltételei közt, ez a forma a hyperthyreosisoknak csupán 1%-át jelenti, míg Németországban 60%-át adja (itt az összes autonómia 30%-át képezi az autonóm/toxicus adenoma). Nálunk, ahol jelentős endémiás területek vannak, az autonóm (toxicus) adenoma a hyperthyreosisok kb. 10–20%-ért felelős (ehhez jönnek még a hasonló etiológiájú egyéb autonómia-formák is, így a polynodularis toxicus golyva, s a disszeminált autonómia).

Idővel a pajzsmirigy hormontermelésének egyre jelentősebb részét ezek az autonóm sejtek adják. A kialakuló göb kezdetben „**meleg**”, vagyis thyreoscintigrammon hypercaptáló (de még euthyreosissal járó), majd „**forró**” lesz – azaz hyperthyreoticus klinikai tünetekben is megnyilvánul. A pajzsmirigy többi része, vagyis a normális szövete, egy ideig a szokott módon köti a radioactiv jódot (az adenoma **compensált**), majd egyre kevésbé, később pedig egyáltalán nem fixálja (**decompensált** adenoma, l. a 38. ábrát). Ennek az a magyarázata, hogy a pajzsmirigyhormon-szintek emelkedése miatt a *TSH csökken* (negatív feedback révén), s egy idő múlva nem lesz elegendő a normális pajzsmirigyszövet serkentésére. A compensált adenoma léte *suppressiós scintigraphiával* igazolható. Ki kell azonban emelnünk, hogy a compensált, ill. decompensált fogalom a *scintigraphiás* képre vonatkozik, s ma már nincsen szükség használatukra.



**38. ábra. Az autonóm (toxikus) adenoma fejlődési stádiumai**

*Compensált* adenoma („meleg” göb): a  $T_4$ -,  $T_3$ -szint normális, a TRH-próba pozitív.

*Részben compensált* autonóm adenoma: a  $T_4$ -,  $T_3$ -szint még normális, de a TSH már csökken, s a TRH-teszt negatív (subclinikai hyperthyreosis); a scintigrammon kirajzolódó, környező normális szövet kezd csökkenni.

*Decompensált* adenoma, rendszerint „forró” göb: a  $T_3$ -,  $T_4$ -szint általában magas (az adenóma hypersecretiója miatt), a TSH-secretió gátolt, a TRH-teszt negatív, s a környező normális pajzsmirigyszövet nem látszik a scintigrammon (Pfannenstiel, 1991, 1997 után). Vitatott, hogy a normális pajzsmirigyszövet megőriz-e valamelyes residualis funkciót (Studer, 1986, szerint igen). Tulajdonképpen 5 fázist különítenek el, a 38. ábra csak a 3 fontosabbat tünteti fel (közöttük van még egy-egy átmeneti fázis).

**Klinikum:** Főleg endemiás vidékeken gyakoriak az olyan autonóm pajzsmirigygöbök, melyeknél nem alakultak ki még hyperfunctiós tünetek (**pretoxicus adenomák**). Nagyságuk és funkciójuk sokszor éveken, évtizedeken át nem változik, de alattomos evolúciójuk szív-complicatiók forrása lehet. Gyakran **jódbevitel** váltja ki *hyperfunctiós* átalakulásukat. Ebben az adenoma nagyságának is szerepe van: egyes adatok szerint – normális jódbevitel (kb. 150  $\mu\text{g}/\text{nap}$ ) mellett – 5 mL autonóm szövetmennyiség elérésekor alakulna ki a hyperfunctió. Csökkent jódbevitel (50-100  $\mu\text{g}/\text{nap}$ ) feltételei közt a **kritikus térfogat 10 ml**, vagy több is lehet. Előbb *subclinica* (klinikailag tünetmentes), majd *latens* (klinikailag már megnyilvánuló) **hyperthyreosis** alakul ki. Ettől a fázistól, vagyis a klinikai tünetek felléptétől kezdve, indokolt a kezelés elkezdése.

Idővel kialakul a jellegzetes *hyperfunctiós* állapot, melyben a *szív és érrendszeri* tünetek (tachycardia, fibrilláció), valamint *súlycsökkenés, álmatlanság dominálnak*. Exophthalmus nincs, de *lehetnek sympathicotoniás szemtünetek* (pl. felső szemhéj-retractio), a pajzsmirigy-hormonok catecholamin-hatásokat potenciáló jellege folytán.

Egyes ritka esetekben decompensált adenomához **hypofunctio** társul. Ez olyankor lép fel, amikor az autonómia *autoimmun lymphocytaer thyreoiditissel szövődik*. Ilyenkor – a “meleg” göb fennállta ellenére – a hypothyreosis kezelésére *pajzsmirigyhormon-substitutiót* kell alkalmaznunk.

**Laboratórium:** Az **echographia** elvégzendő a pajzsmirigy, ill. a göb(ök) térfogatának meghatározására, s a scintigraphiás eredménnyel történő összehasonlítás érdekében. Az unifocalis autonómiák 75%-a *echo-szegény* belső struktúrájú, többnyire központi cysticus elfajulással. A maradó 25% normális vagy fokozott echogenitással rendelkezik. A színes Doppler-sonographia nemritkán fokozott vérátáramlást mutat ki, gyakrabban az autonómiák széli zónáiban.

Szükséges a quantitativ **thyreoscintigraphia** elvégzése, mely kimutatja a hypercaptáló “meleg” göböket. Ez az egyetlen eljárás, mellyel a functionalis autonómiák léte beigazolható. Kétes eseteket (főleg compensált adenomákat) **suppressiós scintigraphia** tisztázhat (l. ott). Decompensált adenomákban pedig a **TSH-stimuláció után** végzett *scintigraphia* kimutatja a pajzsmirigy suppressált, szokványos scintigrammon nem látható területeit.

Hyperfunctio esetén a *RIC* magas értékeket adhat, de nem mindig. A TSH-meghatározás – lehetőleg III. generációs módszerrel –, ill. az  $FT_4$ -,  $T_3$ -szint megállapítása fontos: *előfordulhat*, (kb. 40%-ban), hogy csak a  $T_3$  *emelkedett* ( $T_3$ -hyperthyreosis).

Szükség esetén a TRH-próba is elvégezhető. A negatív *TRH-teszt* a normális feedback megszüntét, vagyis a hyperfunctiós autonómia kialakulását jelzi. *Subclinica* hyperthyreosist jelent, ha hyperfunctiós klinikai tünetek még nincsenek, a pajzsmirigyhormon-szintek még normálisak, de a TSH már csökkent, ill. a TRH-teszt negatívvá vált.

Thyreostaticus-kezelés szükségessége esetén tanácsos a máj-enzymeket s a vérképet már előzetesen ellenőrizni.

**Diagnosis:** Fontos a beteg életkora, a golyva jellege (diffus vagy göbös), s az, hogy endemiás vidékről származik-e. Fiatal, 30 év alatti betegnél, közepes nagyságú, diffus golyva jelenléte

esetében a gyanú könnyen kizárható. *Idősebb* betegnél, akinél *nagyobb méretű, göbös golyvát* észlelünk, s endemiás vidékről származik, ennek lehetőségét komolyan számításba kell vennünk (az *összes* autonómiákat tekintve – egyes németországi adatok szerint – kb. 75 %-ig ). Sok esetben nehéz annak megállapítása, hogy az adenoma még normofunctiós-e, vagy már a subclinica vagy latens hyperthyreosis fázisába került. Ennek tisztázására, s az olykor nem könnyű elkülönítő diagnózisra alkalmazhatók az előbb említett laboratóriumi és paraclinica vizsgálatok.

### Differentialdiagnosis:

- Basedow–Graves-kór típusú *immunhyperthyreosisoktól*, s a *disseminált autonómiáktól* nem nehéz, klasszikus esetekben. Nehezebb az elkülönítés, ha egyidejűleg van jelen autonómia autoimmun hyperthyreosissal, azaz *Marine–Lehnhart-syndroma* áll fenn. A diagnosis tisztázására – egyéb tünetek, pl. endocrin orbitopathia figyelembevételével mellett – el kell végezni a pajzsmirigy-ellenes autoantitestek meghatározását (TRAb, anti-TPO antitestek), s az eredmények figyelembevételével állapítani meg a diagnosist.
- pajzsmirigy-gyulladásoktól (acut, subacut, *chronicus* formáktól). A *chronicus autoimmun thyreoiditis*ekkel szemben a *suppressiós scintigraphia* (pl. 6-10 napon át adott napi 60-80 µg T<sub>3</sub>, vagy 4-6 héten keresztül bevitt napi 100-150 µg T<sub>4</sub>) segíti elkülöníteni az autonómiákat.
- pajzsmirigy-ráktól és egyéb daganatoktól (a TSG-on „hideg” göbként jelentkeznek);
- endemiás vagy sporadicus *göbös golyvától*, s ennek *recidívájától*; *hemorrhagiás cystától*;
- az ellenoldali lebeny *agenesisétől*, és exogen *jód-okozta partialis (lobalis) blokálástól*;
- a pajzsmirigyszövet *zonális hyperplasiájától*, ha a többi terület gyulladt vagy elfajult;
- *más nyaki* gyulladásos vagy daganatos képletektől (pl. thyreoglossus-cystától).

**Kezelés:** A *thyreostaticumok* nem oldják meg véglegesen az autonómiák kezelését, így csak ezek az ablatív kezelés előkészítését szolgálják. Mind manifest, mind latens hyperthyreoticus állapotokban használhatók, de csak *átmeneti* eredmények érhetők el velük. Adagjuk a tünetek intenzitásától, a pajzsmirigyhormonok serum-szintjétől, s a jódeellátottságtól függenek. Csak azoknál a betegeknél maradhatunk meg a thyreostaticumok egyedüli használata mellett, akiknél nem alkalmazható végleges, azaz ablatív kezelés, így pl. idős, ágyhoz kötött pacienseknél.

*Pretoxicus*, normofunctiós, 3 cm-nél kisebb méretű, compressiót nem okozó *adenomák* esetében rendszeres **ellenőrzés** szükséges csupán, kezelés nem, mert csak csekély hányaduk (évi 5%) válik hyperfunctióssá. Számos szerző mégis, a *szív-complicatiók megelőzésére*, radiojód vagy sebészi kezelést ajánl – ezt jelenleg a *többség* a *latens hyperthyreosis fázisától* (vagyis a **hyperfunctiós** klinikai **tünetek** jelentkezésétől) kezdve tartja indokoltnak. Óvakodni kell azonban a jelentősebb jódbeviteltől, ami kiválthatná a hyperfunctiót. Indokolt lehet **profilacticus** kezelés még euthyreoticus paciensenél, akinél jódtartalmú szerek alkalmazását tervezik (pl. coronaria-betegeknél jódtartalmú rtg.kontrasztanyagok adását, vagy rythmuszavarok miatt amiodaron-kezelést). Thyreostaticumok adandók használatuk előtt 1-2 nappal és utána 10-14 napon át.

Toxicus, *hyperfunctiós* adenomákban spontán javulás nem szokott előfordulni. Előbb tüneti és adjuváns kezelést alkalmazunk, de a valódi megoldás csak ablatív lehet: **radioactiv jód** vagy műtét. *Thyreostaticumok* előkészítésként, súlyos formákban adhatók (csökkentik a jódfelvételt az autonóm szövetbe, hasonlóan a helyettük alkalmazható *levothyroxin*hoz, mely a TSH csökkentése útján hat). A *radiojód*ot rendszerint 40 éves kor után, még az extranodularis,

addig csökkent működésű, pajzsmirigyszövet funkciójának helyrejötte előtt (ami a normalizálódó, azaz emelkedő TSH-secretio következménye) kell alkalmazni. Másképpen fogalmazva, az optimális radiojódkezelés kivitelezéséhez a beteg **enyhe**, határértékek körüli **hyperthyreosis** állapotában kell legyen (vagyis az FT<sub>4</sub> és a T<sub>3</sub> szintjei a felső határon, a basalis TSH < 0,1 µNE/mL). Így beavatkozva, ritka a radiojódkezelés okozta hypothyreosis, ugyanis az alacsony TSH miatt a radiojód nem kötődik a normális, nem-adenomás pajzsmirigyszövethez. Viszonylag nagy jód-adagokat kell adni, általában 200 µCi/g-ot, a felbecsült göb súlyára számítva (azaz 300-400 Gy körüli összadagot). Az adag kiszámítására vonatkozóan utalunk a Basedow–Graves-kór radioaktív jódkezelésénél ismertetett *képletre*, ill. arra, hogy ennek alkalmazásához I<sup>131</sup>-gyel radiojód-tesztálást kell végezni. Természetesen, tekintettel kell lennünk a radiojódkezelés *ellenjavallataira*, s arra is, hogy nem alkalmazható magas TSH-szint esetén sem (a hypothyreosis veszélye miatt). A radiojód hatása 3-6 hónap alatt alakul ki, ezalatt a scintigraphiás kép rendszerint normalizálódik. A thyreostaticus kezelést még kb. 4-6 héten keresztül tanácsos fenntartani, amíg a radiojód hatása számottevő mértékben jelentkezik.

*Nagyobb (>5 cm) göbök és compressiók tünetek* esetén jobb a **műtét**. *Fiatalabb* korban is inkább ezt választjuk és a beteg óhaját is figyelembe vesszük. Klasszikus toxicus adenomában, ahol különben a pajzsmirigy szövete ép, a *lobectomy* választandó, így elkerülhető a hypothyreosis (ami a subtotalis vagy közel totalis thyreoidectomia gyakori velejárója).

Újabban **percutan ethanol**-injekcióval próbálják megoldani a kisméretű toxicus és pretoxicus adenomákat egyaránt, biztató eredményekkel (98%-os ethanol, 15 ml/g göb-tömeg, intranodularisan adva). A beavatkozás jól tolerált, 3-5 injekció után 70%-ban eredményes. Az ethanol-kezelés nagy előnye, hogy nem okoz hypothyreosist. Lehetséges mellékhatások: nem szakszerű alkalmazás esetén a nyak lágyrészeibe jutó alkohol igen erős fájdalmat okoz, akár recurrens-paresist is kiválthat. Nincs még kellő tapasztalat e módszerrel (főleg a hosszútávú eredményeket, esetleges recidívákat illetően). Nem általánosan elfogadott kezelési mód, s lehetséges komoly szövődményei miatt nem szabad ambuláns körülmények közt alkalmazni.

Előfordul, hogy a toxicus adenoma **spontánul necrotizál** (szövetszétésés vagy cysta jön létre), s a helyén csökkent captációs zóna marad; ezzel megszűnhet a hyperthyreosis is.

#### 2.2.3.1.3. Polynodularis toxicus golyva

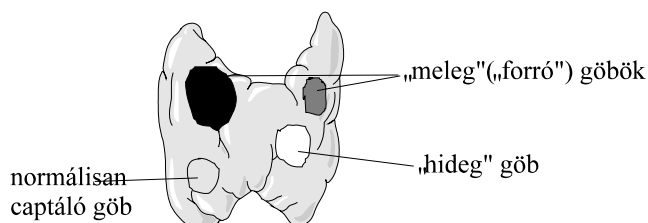
A functionalis autonómiák másik formája, *multifocalis autonómiának* felel meg. A golyvában több göb látható vagy tapintható, ezek közül egyesek normálisan, mások fokozottan (*“meleg göbök”*), ismét mások egyáltalán nem, vagy csak részben (*“hideg göbök”* pl. cysták, fibroticus vagy elmeszesedett képződmények) captálnak. A göbök autonómok, nem függnek a TSH-tól. Főleg 40-50 év között, többnyire nőknél, *endémiás golyva talaján* alakul ki.

**Etioopathogenesis:** Közös a többi autonómia-formáéval: a *jódhiányhoz* való inadequát adaptatio következménye – ez magyarázza gyakoriságát endémiás vidékeken (l. részletesebben az előző kórformánál). A kialakulását meghatározó egyéb tényezőknek talán a *stimuláló immunglobulinok* (TGI, EGF) látszanak. A *hyperfunctiót* feltehetőleg a *jód-expozíció* vagy fertőzés, stressz válthatja ki.

**Klinikai tünetek:** A *golyva* általában nagyméretű, hosszú éveken keresztül fejlődik ki. A *hyperthyreosis* tünetei rendszerint *lassan* alakulnak ki, *gyenge vagy közepes* erősségűek. Különbözik az autoimmun-mechanizmussal létrejövő polynodularis toxicus, ún. *basedowificált golyvától*, de nem könnyű elkülöníteni tőle. Utóbbi kialakulásánál a jód-expozíció a döntő, a golyva nem túl nagy, gyorsan nő és hamar vezet közepes fokú vagy súlyos hyperthyreosisra.

Ha exophthalmus is kialakul és/vagy a TRAb ugyancsak pozitív, akkor könnyebb az elkülönítés: mindez basedowificált golyva mellett szól. Főleg időseknél, a *szív-ér rendszeri panaszok* állnak előtérben: tachycardia, fibrillatio, szívelégtelenség.

Az autonóm (toxicus) adenománál említett spontán szövetelhalás itt is bekövetkezhet, a „forró” göb „kiég”, s a hyperthyreoticus tünetek megszűnnek, hogy adott idő után – egy újabb autonóm göb aktiválódásával – a hyperfunctio újra kialakuljon. Ha „meleg”, ill. „forró”, valamint „hideg” göbök egyaránt előfordulnak, *polyheteronodularis toxicus golyva* áll fenn.



**39. ábra. A polynodularis toxicus golyva (multifocalis autonómia) scintigraphiás sémája**

**Laboratórium:** Leggyakrabban a  $T_3$  -szint emelkedik, a serum-FT<sub>4</sub> enyhén magas vagy a normális felső határán lehet. A RIC értékei enyhén emelkedettek vagy normálisak. A TSG kimutatja az említett „meleg”, „hideg”, ill. normálisan fixáló göböket (39. ábra). A  $T_3$ -mal végzett *Werner-próba negatív*, s a *suppressiós thyreoscintigrammon* a „meleg” göbök  $T_3$ -adagolás után változatlanok maradnak. A többi vizsgálatot illetően l. az *előző* kórképet.

A **diagnosist** és **differentialdiagnosist** illetően ugyancsak az *előző* kórképnél ismertettek érvényesek – több irodalmi forrás újabban együtt tárgyalja a functionális autonómiák minden formáját.

**Kezelés:** *thyreostaticumok* (rendszerint csak kezdetben, átmeneti jelleggel), radioactiv jód és sebészi beavatkozás (utóbbi nagy és comprimáló golyva, valamint „hideg” göbök esetén).

Mindaz, ami az *unifocalis autonóm adenománál* a thyreostaticumok alkalmazását illetően került ismertetésre, erre a kórképre is érvényes. Itt is ki kell emelnünk, hogy a radiojódkezelés előtt úgy kell beállítanunk a thyreostaticumok adagját, hogy *enyhe hyperthyreosis* állapotában kerüljön sor a kezelés kivitelezésére, megelőzendő a post-therapiás hypothyreosist.

**Sebészeti beavatkozás** választandó – ha nem ellenjavallt más betegségek miatt (l. az életkort) – a nagy, vagy substernális, *comprimáló* golyvák, és/vagy „hideg” göbök fennállása esetén, valamint *malignus transzformáció gyanújakor*. Akkor is ezt a megoldást választjuk, ha a radiojód-kötés viszonylag alacsony (ami nem ritka polynodularis golyváknál), vagy a radiojódkezelés más szempontból ellenjavallt (pl. a *jód-indukálta* formákban).

Subtotalis vagy közel-totalis thyreoidectomia javallt (az ép szövet kizárólagos megőrzésével), így *hypothyreosis* kialakulása valószínű. Részlegesen suppressiv  $T_4$ -adagolás szükséges a recidíva megelőzésére. A *n. recurrens bénulása* és *mellékpajzsmirigy-elégtelenség* fellépése műtét után sokkal gyakoribb (főleg nagy, comprimáló golyva esetén), mint Basedow-kórnál.

A **radioactiv jódkezelés** csak a hyperfunctiós területeket érinti. Az esetek jelentős százalékát megoldhatja, noha rendszerint többszöri adagolásra van szükség. A kezelés előtt a nem-captáló „hideg” göböket *vékonytű-biopsiával* ellenőrizni kell, az esetleges malignus folyamat kizárására. Rosszindulatú pajzsmirigydaganat fennállta abszolút ellenjavallatot képez, az általános ellenjavallatokon (l. a radiojódkezelés ismertetésénél a Basedow-kór fejezetében) kívül is. Relatív ellenjavallatot jelent a golyva nagy mérete (60 mL, vagy efölött), főleg ha compressiós tünetek is fennállnak.



*Thioamid-előkezelés* még az enyhe és közepes hyperthyreosis-formákban is javallt, megakadályozandó a pajzsmirigyhormonok excessiv felszabadulását a  $I^{131}$  adagolása után. A  $I^{131}$  adagja kiszámítható a Basedow–Graves-kór radioactiv jódkezelésénél ismertetett képlet alapján, valamint annak figyelembevételével, hogy a szándékolt gócadag az autonóm szövetre vonatkoztatva 400 Gy, ill. az összpajzsmirigy-térfogatra 150-180 Gy. Rendszerint nagyobb adagokat, 20-30 mCi radiojódot alkalmazunk. A kezelés *a golyva méreteit is csökkenti* (így a compressió tüneteket is enyhíti), és *hypothyreosis sokkal ritkábban* következik be utána, mint diffus toxicus golyvák hasonló kezelése után. A besugárzás utáni teendőket l. az előző kórképnél.

A jelenlegi álláspont szerint a *subclinica hyperthyreosis* fázisában levőket is kezelni kell, különben pitvari fibrillatio és osteoporosis alakul ki (Toft, 1998/a).

#### **2.2.3.1.4. Disseminált autonómia (autonóm toxicus golyva)**

A pajzsmirigy functionalis autonómiái közül a legritkább. Ilyenkor az autonóm szövet a pajzsmirigy egészében, *micronodularis* formában, *dissemináltan* található. Ez is – mint a többi autonómia-forma – *jódhiányos* vidékeken gyakoribb, de ritkán képezi a hyperthyreosis kórokát.

**Etiopathogenesisére** nézve érvényes mindaz, amit az autonómia egyéb formáiról eddig ismertettünk (l. részletesebben az autonóm/toxicus adenománál)

**Klinikai tünetek:** Kezdetben a pajzsmirigyműködés normális és általában *jódbevétel* vezet hyperfunctiós tünetek kialakulásához: ilyenkor rendszerint enyhe hyperthyreoticus kép jellemzi. Nincsenek Basedow–Graves-kórra jellemző szemtünetek, sem pedig pretibialis myxoedema.

**Laboratóriumi és paraclíniai vizsgálatok:** l. az első két autonómia-formánál, megfelelően adaptálva: TSH- és pajzsmirigyhormon-meghatározások, TSG, és ( $T_3$ - vagy  $T_4$ -gyel végzett) suppressiós thyreoscintigramm, echographia stb.

#### **Differentialdiagnosis:**

- *Basedow–Graves-kórtól*: ebben exophthalmus, TRAb, MAK, kisebb, de gyorsabb növekedésű golyva, gyorsan kialakuló és kifejezettebb thyreotoxicus tünetek vannak;
- „*Hashitoxicosis*”-tól: az anti-TPO és anti-Tg-Ab antitestek szintje magas;
- egyszerű *golyvától*: ebben nincsenek hyperthyreosisra utaló tünetek.

**Kezelés:** Felnőttek súlyos hyperthyreosisában *műtét*, időseknél *radiojódkezelés*. Műtét után ritkán alakul ki hypothyreosis, mert az addig “nyugvó” disseminált szövet reaktiválódik; emiatt nagy a *recidíva* kockázata. Radiojódkezelés esetén a szándékolt góc-adag 150 Gy (összpajzsmirigy-térfogatra számítva). A kezeléssel kapcsolatos elvi és gyakorlati vonatkozásokat l. az *unifocalis autonómia* tárgyalásánál.

#### **2.2.3.1. 5. A thyreotoxicosis egyéb formái**

A Basedow–Graves-kór, a toxicus adenoma (unifocalis autonómia), a polynodularis toxicus golyva (multifocalis autonómia), valamint a disseminált autonómia mellett, más esetekben is felléphet thyreotoxicosis, azaz emelkedett  $T_4$ - és/vagy  $T_3$ -szint okozta klinikai hypermetabolicus, “toxicus” tünetcsoport. Ilyen kórképek a *jód-indukálta* hyperthyreosis, a *hyperthyreoidizálódott golyva*, a *fokozott TSH- vagy TSH-szerű anyag-elválasztás* (pl. a hypophysis TSH-termelő adenómája, a selectív, azaz hypophysealis pajzsmirigyhormon-resistentia syndroma, vagy mola, chorioepithelioma, choriocarcinoma hCG-secreciója), a *kísérőjelenségként* fellépő thyreotoxicosis (acut, subacut thyroiditis, hormontermelő metastaticus pajzsmirigy-

carcinoma, vagy struma ovarii következményeként). Olykor *exogen* eredetű a thyreotoxicosis és pajzsmirigyhormon adagolása váltja ki, pl. a thyreotoxicosis factitia és a jatrogén forma esetében.

Meg kell jegyeznünk, hogy a thyreotoxicosis illetve a hyperthyreosis fogalmának használata ezekben a kórképekben nagymértékben függ az egyes szerzők állásfoglalásától, és sokszor még ugyanannál a szerzőnél is következetlen. A különböző osztályozások is ezt tükrözik. Az egyik osztályozás (Dumitrache és mtsai, 1997) szerint *három változat* különböztethető meg: *hyperthyreosis* okozta thyreotoxicosis (itt a pajzsmirigy fokozott hormontermelése okozza a thyreotoxicus szindrómát, s a RIC értékei magasak; ide tartozik a Basedow–Graves-kór, a basedowifikált golyva, a fokozott TSH- és TSH-szerű anyag-elválasztás, a TSH-receptor intrinsic aktiválódása okozta hyperfunctió, valamint a különböző functionális autonómiák), a pajzsmirigy *hypofunctiójával* járó thyreotoxicosis (a RIC-értékek alacsonyak; részletezését l. a Basedow–Graves-kór fejezetében, a laboratóriumi diagnosis keretében, a blokált pajzsmirigyfunktiojú thyreotoxicosisnál), és *normális* pajzsmirigy-működéssel járó thyreotoxicosis (pl. a  $T_4 \rightarrow T_3$  fokozott perifériás átalakulása vagy a pajzsmirigyhormon-receptorok számának megnövekedése esetében).

### A. Jód-indukálta hyperthyreosis

Rendszerint orvosi beavatkozás okozza, s ilyenkor fedi a jatrogén hyperthyreosis fogalmát. Lehet a jód-profilaxis szövödménye endémiás vidékeken, vagy nagyobb adag jód (pl. jódos kontrasztanyagok, amiodaron stb.) bevitele után jön létre. Gyakran sajátos genetikai háttér, vagy egyéb tényezők okozta *pajzsmirigybetegségek* (autonóm pajzsmirigy-göbök, golyva, Basedow-kór) talaján keletkezik, melyek miatt a normális jódfelvételt szabályozó mechanizmusok zavara áll elő. Leggyakrabban *functionális autonómiák* alapján jön létre, kockázata egyrészt az autonóm szövet méreteitől és aktivitásától, másrészt a jódbevitel nagyságától és időtartamától függ. Ritka esetekben nagy mennyiségű jódbevitel képes Basedow–Graves-kórt is kiváltani (*jód-Basedow*) vagy recidíváját előidézni.

A *jód-indukálta hyperthyreosis* az összes pajzsmirigy-hyperfunctio kb. 15%-ért felelős, és növekvő tendenciát mutat, a jódtartalmú gyógyszerek elterjedése folytán.

**Megelőzése** érdekében lehetőleg el kell kerülni a jódtartalmú szerek használatát. Ha ez nem lehetséges (így sürgősségi esetekben, pl. coronarographia elvégzésekor), legalább anamnesticus tájékozódás (volt-e hyperthyreosis), pajzsmirigy-palpatió és hormonvizsgálat szükséges, ill. pozitív esetben preventív kezelés, perchloráttal és akár thiamazollal is. Ha nem sürgős a jód alkalmazása, van elég idő a megfelelő kivizsgálások elvégzésére, s a kockázat felmérésére. Ha pl. egy functionális autonómiánál az autonóm szövet térfogata meghaladja a 10 mL-t (ami egy kb. 2,7 cm-es átmérőjű autonóm adenomának felel meg), s a suppressió  $Tc^{99m}$ -uptake értéke 2-3% fölött van, magas hyperthyreosis-kockázat áll fenn. Ilyen esetben az autonómiát előzetesen – *ablatív* kezeléssel – meg kell szüntetni. Ha 2-3 cm-nél *kisebb* a göb átmérője, a thyreotoxicosis megelőzését *thyreostaticumokkal* érhetjük el (adagolásukat egy-két nappal a tervezett *jódbevitel előtt* kell elkezdni és *utána* 10-14 napig folytatni).

**Kezelése** komoly problémákat vet fel. A radiojódkelés nem hatékony, mert a pajzsmirigy (nagy jódtartalma miatt) nem fixálja a jódot. A thioamidok hatása lassan alakul ki, ugyanis nagy mennyiségű pajzsmirigyhormon halmozódott fel.

Az első teendő a jód elhagyása, s *nagy adag thioamid* (pl. 40-60 mg methimazol) alkalmazása mindaddig, amíg a pajzsmirigyhormon-szintek normalizálódnak (ez lehet 2-4 hónap is). Súlyos esetben *perchlorat* ( $3 \times 0,3$  g/nap) társítandó (a motivációt l. a következőkben). *Propranolol* vagy más  $\beta$ -blokkolók szintén adhatók az euthyreosis eléréséig, mely után az

alapbetegség határozza meg a therapiás tennivalókat. A sebészi beavatkozás nagyon kockázatos, mert thyreotoxicus crisis fenyeget. Súlyos lefolyású jód-indukált hyperthyreosisokban mégis szükség lehet *korai* műtetre, **majdnem teljes (near-total) thyreoidectomiára**, specializált központokban.

Sajátos eset az **amiodaron-okozta thyreotoxicosis**. (Egy db. 200 mg-os tabl. 75 mg jódot tartalmaz, s ebből legalább 6 mg felszívódik). Ez az anyag a zsírszövetben raktározódik, lassan bomlik, így hónapokon át szabadul fel belőle a jód. Ugyanakkor, az 5'-dejodinaset gátolva, emeli a  $T_4$  és csökkenti a  $T_3$  szintjét. Ilyen esetben *thioamidok* mellett *K-perchlorátot* (0,6-1,2 g/nap adagban) is kell alkalmazni, ami competitive gátolja a pajzsmirigy jód-felhalmozását, sőt, a synthesisre fel nem használt intrathyreoideális jódot is üríti. 6 hétnél tovább (vese- és csontvelő-toxicitása miatt) nem alkalmazható, de ezalatt rendszerint bekövetkezik az euthyreosis.

Másik lehetőség, hogy a thioamidokhoz átmenetileg *lithium-carbonat*ot társítunk. Ez egyrészt gátolja a pajzsmirigyhormon-secretiót, másrészt a  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulást a peripherián. Mivel a lithium hatásszélessége kicsi, csak akkor alkalmazható, ha a lithaemiát követni tudjuk (0,8-1 nmol/L szinten kell tartani, amit kb. napi 1 g hatóanyaggal lehet biztosítani). A thioamid-kezelést továbbra is fenntartva, rendszerint *radiojódtherapia* jelenti a perspectivus *végleges* megoldást.

Kevésbé súlyos formák esetén, főleg ha a betegnek nem volt előzetesen pajzsmirigybetegsége (s magas a serum IL-6-szintje), csupán amiodaron-okozta *toxicus thyreoiditis*ről van szó, s ilyenkor csak *kísérő thyreotoxicosis*ról. Ebben az esetben csupán glucocorticoid-kezelés szükséges (*prednison* 40 mg/nap, ami 1–2 hét alatt normalizálja a serum  $T_3$ -at). Ha súlyos forma áll fenn, s az IL-6 is magas – ami azt jelenti, hogy az amiodaron mindkét mechanizmus útján hatott – mindhárom kezelés (thioamid, K-perchlorat, prednison) alkalmazandó.

Meg kell jegyeznünk, hogy az amiodaron – a fenti zavarok mellett – képes *hypothyreosis* is kiváltani. Amiodaron okozta pajzsmirigy functiozavarok elég gyakran, kb. 20%-ban fordulnak elő. Ezek létrejötte nemcsak a gyógyszer magas jódtartalmának következménye, hanem a pajzsmirigy-sejtekre kifejtett direct toxicus hatásainak is, így előzetes pajzsmirigy-betegség nélkül is képes functiozavarokat előidézni. Ezért amiodaron-kezelés *bevezetése előtt* minden esetben alapos *pajzsmirigy-kivizsgálás* szükséges. Ha evidens *autonómia* áll fenn, ezt előbb *ablatív* módszerrel (rendszerint radiojódkezeléssel) meg kell oldani.

## B. Hyperthyreoidizálódott golyva

Előzetesen (legalább 3 éve) fennálló *euthyreoid* golyva talaján alakul ki. Részben fedi a polynodularis toxicus golyva fogalmát (ismertetését l. előbb), s ha pedig jód váltotta ki, akkor tkp. a jód-indukálta hyperthyreosis kategóriájába is beletartozik (a megelőzést és kezelést l. előbb).

A golyva mellett – a később kialakuló – hyperthyreosis tünetei jellemzik (*Moebius-szindróma*). Ha egy endémiás golyva talaján Graves–Basedow-kór tünetei alakulnak ki, *basedowifikt golyva* a neve. A *diffus* jellegű és aszimmetriás pajzsmirigy-hypertrophia igen *nagy* méreteket érhet el és *compressió*s tüneteket okozhat. Tapintata tömött, egyenmő. A thyreotoxicosis tünetei, a szemelváltozások és a laboratóriumi leletek (*TRAb* pozitivitása) éppúgy fennállnak, mint a Graves–Basedow-kórban.

Ha *polynodularis*, *nagy méretű*, kemény tapintatú és rendszerint *compressió*t okozó golyvához – a kifejezett hyperthyreosis mellett – nem túl intensív szemtünetek (főleg exophthalmus) is társulnak, úgy *exophthalmiás hyperthyreoidizálódott golyva* (*Milcu-szindróma*) áll fenn.

### C. TSH- vagy TSH-szerű anyagok okozta hyperthyreosis

TSH-hypersecretio létrejöhet igen ritka TSH-secretáló *hypophysis adenoma* esetén, valamint *selectiv* (hypophysealis) *pajzsmirigyhormon-resistentia* kapcsán. A TRH-hypersecretio lehetsége inkább elméleti jellegű (a TSH-adenoma/hypersecretió pathogenesisében lehetne szerepe). Tartós thyreostaticus-kezelés válthat ki ilyet (ez segítené elő a recidívákat);  $T_4$  és DXM társítása a thyreostaticumokhoz (specifikus és nem-specifikus feedback révén) megelőzheti (l. még a TSH-secretáló hypophysis adenoma fejezetét is).

Ritkán előfordulhat *paraneoplasias hCG-secretió*: *mola*, *chorioepithelioma*, *choriocarcinoma* vagy *embrionalis típusú heredaganat* esetén. A hCG TSH-szerű szerkezettel és részben hasonló hatással rendelkezik, képes a pajzsmirigy TSH-receptoraihoz kötődni, változó intenzitású, de általában enyhe hyperthyreoticus tüneteket kiváltani. A hormonszintek gyakran igen magasak, golyva nincs. Kezelésüket az alapbetegség kezelése képezi.

### D. Thyreotoxicosis mint kísérő-jelenség

Ha *acut* vagy *subacut* (*De Quervain, painless, post-partum*) *thyreoiditis* talaján alakul ki, kezdeti fázisban jelentkezik, s rendszerint átmeneti jellegű (néhány hetet tart), enyhe. Az IL-2- s az  $\alpha$ -interferon-adás is okozhat néha thyreoiditist, s így thyreotoxicus tüneteket, noha ezek rendszerint hypothyreosisra vezetnek.

A *chronicus* thyreoiditisek közül Hashimoto-thyreoiditisben alakulhat ki olykor (*“Hashitoxicosis”*). Ilyenkor nemcsak gátló jellegű pajzsmirigy-ellenes antitestek, hanem TSH-receptort izgató antitestek is termelődnek. A hyperfunctio rendszerint autolimitálódik, mert a Hashimoto-kór természetes evolúciója a hypothyreosis felé halad.

A thyreoiditisekhez társuló thyreotoxicosis kezelését az alapbetegség kezelése jelenti, és nem indokolt thyreostaticumok adása, hiszen a pajzsmirigy-functio csökkent.

*Pajzsmirigyrák* (pl. follicularis forma metastasisa), vagy egyéb daganat pajzsmirigy-metastasisa is előidézheti; a klinikai képet az alapbetegség határozza meg; ez kezelendő.

A *struma ovarii* (5%-ban) szintén kiválthat thyreotoxicosist. Ilyenkor a jellegzetes klinikai és laboratóriumi tünetek fennállása ellenére a cervicalis pajzsmirigy normális dimenziójú, és hypocaptáló. Az ovariális jodcaptatio és scintigramm pozitív, a nőgyógyászati vizsgálat pedig rendszerint egyoldalú petefészek-megnagyobbodást mutat ki, amely vagy kizárólag ectopiás pajzsmirigyszövetből áll, vagy ilyet is tartalmazó teratoma (dermoid cysta). Petefészek daganat társulhat hozzá. Megoldása műtéti, captáló metastasisok esetén radioactiv jód adása is szükséges.

### E. Exogen thyreotoxicosis (factitia, ill. jatrogén)

A *thyreotoxicosis factitia* pajzsmirigyhormon-szedés miatt jön létre (ez lehet indokolatlan, a beteg pl. *fogyás érdekében* veszi e készítményeket, az óhajtott pozitív eredmény nélkül, ugyanis a pajzsmirigyhormonok fokozzák az étvágyat). Ha *orvos* ajánlja, kimeríti a jatrogen thyreotoxicosis fogalmát.

Leírtak egy olyan thyreotoxicosis-formát is, melyet a táplálékkal bekerült állati eredetű pajzsmirigyszövet okozott (ún. *“hamburger”-thyreotoxicosis*).

Ez a forma sem valódi hyperthyreosis, mert nem pajzsmirigy-hyperfunctio idézi elő, hanem thyreotoxicosis, mert a kívülről bevitt gyógyszer/élelem miatt nőtt meg a keringő pajzsmirigyhormon-szintek. Struma nincsen, sőt a pajzsmirigy atrophias; a  $T_3$  és/vagy az  $FT_4$  magas, a TSH suppressált. A RIC értékei alacsonyak és exogen TSH-ra válaszolnak.

Kezelés: az exogén hormonbevitel megszüntetése,  $\beta$ -blokkolók, nyugtatók adása.

#### 2.2.3.1.6. A hyperthyreosis sajátosságai különböző életkorokban

Különböző életkorokban a pajzsmirigy-túlműködés sajátosan nyilvánulhat meg. Ez a megállapítás főleg a terhességi, az újszülöttkori és az öregkori hyperthyreosisra érvényes.

#### F. Hyperthyreosis és terhesség

**Anyai hyperthyreosis:** Eleve le kell szögeznünk: nem létezik élettani terhességi hyperthyreosis. Az anyai hyperthyreosis gyakorisága 0,05-0,2%.

A hyperthyreosist rendszerint **Basedow–Graves-kór** okozza (95%-ban), ritkán toxicus adenoma, ill. hCG-secretio révén mola hydatiforme, chorionepithelioma vagy choriocarcinoma.

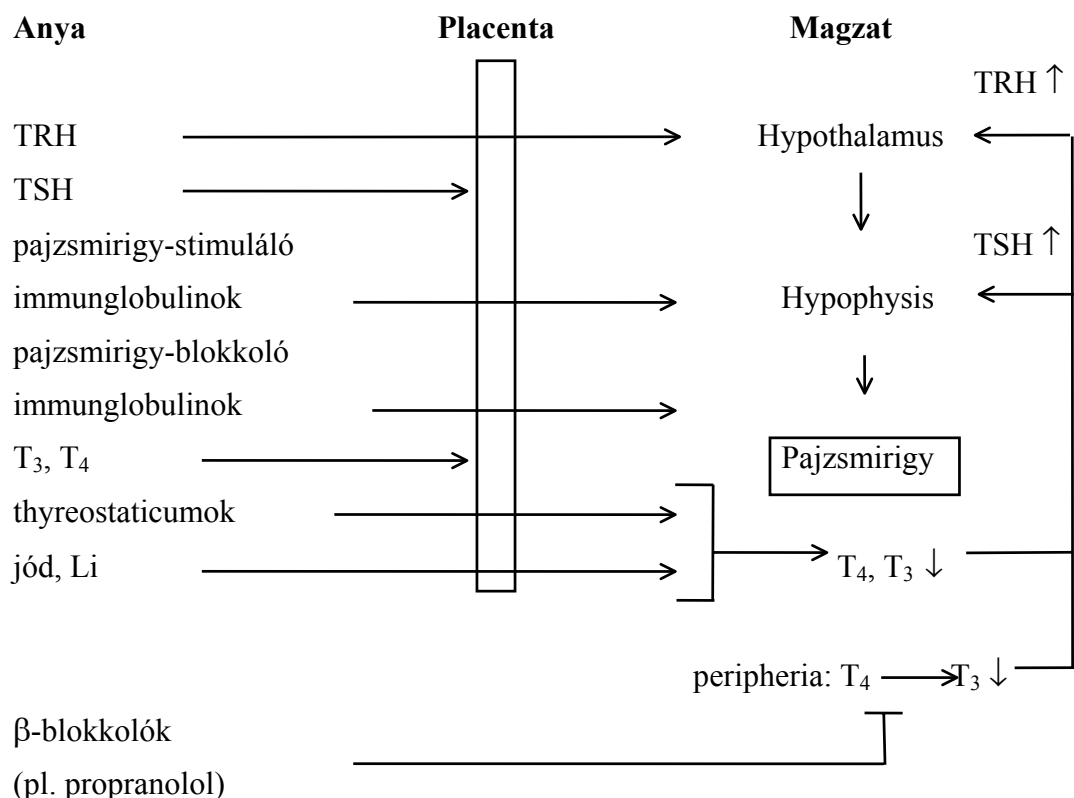
A Basedow–Graves-kór diagnosisa annyiban okoz nehézséget, amennyiben ennek a kórképnek s a terhességnek több közös vonása van. Ilyen főleg a hyperkineticus syndroma, enyhe vérnyomásemelkedés, fokozott izzadás, meleg bőr, csillogó szemek, izgatottság. Elkülönítésükben segítenek a hyperthyreosis egyéb jellemző klinikai tünetei, s a modern functionális labor-vizsgálatok ( $FT_4$ ,  $T_3$ , TSH, TRAb stb.). Meg kell jegyeznünk, hogy a terhesség II. trimenonjában fiziológiásan csökken a  $T_4$ - és  $T_3$ -szint. Ezért, ha a TSH alacsony, a *normális felső határánál 20-30%-kal kisebb  $FT_4$ -,  $FT_3$ -értékek* is hyperthyreosisra utalhatnak.

Nehézséget jelent a – különben ritka – **toxicus adenoma** elkülönítése az egyszerű göbös golyvától, a thyreoiditisek bizonyos formáitól, s leginkább a pajzsmirigyráktól, hiszen a terhesség miatt TSG nem végezhető. A klinikai tünetek mellett – melyek toxicus adenománál vagy pajzsmirigyráknál elég jól útbaigazítanak – fontosak a laborvizsgálatok (a pajzsmirigy működését illetőleg), illetve az ultrasonographia (a pajzsmirigy morfológiája szempontjából), valamint a vékonytű-biopsia (rákgyanú esetén). Az autonóm *toxicus adenomát műteni* kell. A *carcinomát szintén* – a II. trimenonban, de a szükséges radiotherapia csak a szülés után lehetséges.

Thyreotoxikus krízis terhességben ritkaság.

A hyperthyreosis **hyperemesis gravidarum** formájában is jelentkezhet. Ilyenkor, súlyos hányás mellett, a pajzsmirigyhormonok szintje enyhén emelkedett, így a betegek 1/3-ánál a szabad  $T_4$ -et magasnak találták. Oka a placentaris hCG emelkedése a terhesség első harmadában, ez fokozza a pajzsmirigyhormonok secretióját. Pozitív korrelációt találtak a hCG, a szabad  $T_4$  és a tünetek között. Spontán javul a II. trimenontól.

Ez a megállapítás érvényes az immunhyperthyreosisra nézve is, és a természetes immun-suppressio következménye. Szülés után ez az állapot megszűnik, így recidíva lehetséges.



**40. ábra. A placenta átjárhatósága pajzsmirigyre ható endogen anyagok és a gyógyszerek számára**

**A hyperthyreosis kezelése.** Ennek megértéséhez ismernünk kell az **anya – placenta – magzat kapcsolatot** (l. 40. ábra). Mint az ábrából kitűnik, a TRH, a thyreostaticumok, a jódt, a lithium, a  $\beta$ -blokkolók könnyen áthatolnak a placentán, ugyanígy a pajzsmirigy-stimuláló vagy -gátló immunglobulinok is. Ezzel szemben a TSH, s a pajzsmirigyhormonok gyakorlatilag nem jutnak át, s így nem kerülnek be az anyai szervezetből a magzatba, ritka kivételektől eltekintve.

A nagy mennyiségben áthatoló thyreostaticumok, a nagy adag jódt, lithium vagy  $\beta$ -blokkolók csökkentik a magzat keringő pajzsmirigyhormon-szintjét, *hypothyreosist* okozva, s ugyanakkor – a negatív feedback csökkenése révén – nő a magzat TSH- (és TRH-) secretiója, ami *golyva* kialakulására vezethet.

A terhességi hyperthyreosis kezelése elsősorban *thyreostaticumokkal* történik, melyekről bebizonyosodott, hogy embernél nem teratogének. Leginkább a *PTU-t* (*Propylcil<sup>®</sup>*) használják, ez ugyanis kisebb mértékben hatol át a placentán, mint a methimazol (MMI) és a carbimazol. A lehető legkisebb adagot alkalmazzuk (így PTU-ból kezdetben 150-200 mg/nap, illetve methimazolból 15 mg/nap alatti adagot), rendszerint a terhesség II. harmadától. Célunk, hogy a TSH-t a normális alsó határán, vagyis a pajzsmirigy-functiót a normális felső határán tartsuk. A betegeket havonta kell ellenőrizni. A thyreostaticumot nem társítjuk pajzsmirigyhormonokkal. Fenntartó adagként PTU-ból 50-150 mg-ot, MMI-ből 2,5-10 mg-ot adunk naponta. Míg eddig azt hangsúlyozták, hogy a kezelést az egész terhesség alatt, sőt a szülés idején is fenn kell tartanunk, újabban azt ajánlják, hogy a szülés várható időpontja előtt 4 héttel hagyjuk ki, hogy elkerüljük a hypothyreosist még a lehetőségét is, a magzat agyának maximális fejlődése idején (*Toft*, 1998/a). Kis adagú thyreostaticum (pl. carbimazol,

maximum 15 mg/nap, és főleg PTU) mellett a szoptatás megengedhető.  $\beta$ -blokkolókat a kezelés elején rövid ideig adhatunk. Tartós alkalmazásuk kerülendő, ugyanis gátolják a magzati fejlődést, csökkentik az anoxiával szembeni ellenállást, postnatalis hypoglycaemiát és bradycardiát okozhatnak. Veszítésre is hajlamosítanak.

Ha a thyreostaticus kezelés nem alkalmazható, vagy nem elegendő, – igen ritkán – *műtéti* megoldást kell választanunk, lehetőleg a második trimeson végén. A *radiojódkézelés* mindenképpen *ellenjavallt*, mert a placentán átjutva, elpusztítaná a magzati pajzsmirigyet.

**A. Magzati hyperthyreosis** rendszerint az anya pajzsmirigy-stimuláló antitestjei hoznak létre. Lehetőségeire akkor kell gondolni, ha a magzat szívfrekvenciája meghaladja a 160-at. Ha a hyperthyreosis már magzati korban fellépett, s az anyánál is fennáll, már ekkortól *thyreostaticus* kezelés alkalmazandó.

Ha csak a magzat hyperthyreoticus, az *anya nem*, a thyreostaticum mellé pajzsmirigy-hormont kell társítanunk az anya substitúciós kezelése érdekében. Vannak akik *kis adagban jódot* javallnak ilyenkor, mely a magzati pajzsmirigy-működést Wolff–Chaikoff hatás révén gátolja, s eközben az anya pajzsmirigyműködésére nem fejt ki gátló hatást.

**Postpartum thyroiditis (PPT).** Szülés után a nők 5-10%-ánál jelentkeznek pajzsmirigybetegségek. Jelentős százaléknál TPO-antitesteket mutattak ki, így autoimmun mechanizmus tételezhető fel. I. típusú diabeteses terheseknél a PPT 25%-ban fordul elő. Tkp. *subacute painless thyroiditis* formájában játszódik le, melynek kezdeti, **thyreotoxicus fázisa** enyhe, kezelni általában nem kell. Ezt a fázist *hypothyreosis* követheti, melynek 30%-a permanenssé válik, s így T<sub>4</sub>-gyel kell kezelni legalább 6 hónapig.

## **B. Újszülöttkori és gyermekkori hyperthyreosis**

Az **újszülöttkori hyperthyreosis** ritka. A születés után pár napra, pár hétre (rendszerint 1-3 hétre) jelentkezik, ugyanis a hyperthyreotica anya kezelésére alkalmazott thyreostaticumok jelentős része ekkorra ürül ki az újszülött szervezetéből. Ilyenkor jut érvényre a sokkal nagyobb felezési idejű **anyai eredetű** pajzsmirigyellenes antitestek stimuláló hatása. Nagy golyva, ophthalmopathia, hyperkineticus syndroma jellemzi. Általában 6-12 hetet tart. Kezelésére csak ritkán, pár hétig lehet szükség.

Nagyon ritkán, az esetek kb. 1%-ában, a tünetek persistálnak, s ilyenkor **önálló**, már a magzati korban elkezdődött hyperthyreosisra kell gondolni. Ez *súlyos* betegség, mortalitása nagy (10-20%), a halál oka thyreotoxicus *krízis* vagy *szívelégtelenség*. *Határozott thyreostaticus kezelést* igényel. Gyakori a recidíva. *Craniosynostosis* alakulhat ki, intellektuális fejlődési zavarral.

**Gyermekekben** a hyperthyreosist legtöbbször *Basedow–Graves-kór* okozza, de *autonóm adenoma* is gyakran előfordul; a többi forma ritka.

A **Basedow–Graves-kór** az iskoláskorúak 0,2-0,4 %-ában alakul ki, leányoknál gyakrabban, főleg pubertáskorban. Társulhat más autoimmun-betegséghez (thyreoiditishez, Addison-kórhoz, diabetes mellitushoz, collagenosisokhoz). Rendszerint stressz, vírus vagy túlzott napfény-hatás váltja ki. Tünetei lényegében megegyeznek a felnőtt Basedow–Graves-kórosoknál észlelt klinikai megnyilvánulásokkal, azzal a különbséggel, hogy gyermek- és ifjúkorban a *golyva nélküli* hyperthyreosis *igen ritka*. A felnőttkorban szokásos paraclinikai és laboratóriumi vizsgálatok itt is hasznosak, így a *pajzsmirigyhormon-meghatározások*, a TRH-próba, az *echographiás* vizsgálat, s az antitest-meghatározás (a TRAb-szint magas). Diffus golyva esetén scintigraphiára nincs szükség.

Ami a kezelést illeti, a fontossági sorrend a következő: *thyreostaticum*, műtét, radiojód. A thyreostaticus kezelés – éppúgy, mint a felnőtteknél – kivitelezhető monoterápia vagy kombinált kezelés formájában (utóbbit részesítjük előnybe, ha a beteg együttműködési készsége nem megfelelő). Fontos a kezelés *tartós*, éves nagyságrendű biztosítása is, noha nincsenek befejezhetőségének egységes és biztos kritériumai, ahogy a recidívahajlamnak sincsenek megnyugtató indikátorai. A TRAb követése nyújt ugyan támpontot, mert amíg értéke kóros, addig a kezelésre szükség van, de normalizálódása nem jelenti a folyamat megnyugvását. Prognosis szempontjából a golyva nagysága, a kezelésre adott kezdeti válasz, valamint a betegség elején mért TRAb-érték bír jelentőséggel.

Második kezelési lehetőség gyermekkorban a *műtét*. Mivel recidíva-, ill. permanens hypothyreosis-veszélyt jelent, csak akkor választjuk, ha a konzervatív kezelés súlyos mellékhatások miatt nem alkalmazható vagy nem hatékony. A golyva nagy mérete, göbös jellege, compressio fennállta, rákgyanú, vagy az együttműködés hiánya szintén indokolhatja a műtétet. Éppúgy, mint felnőtténél, a műtét csak euthyreosisban, megfelelő előkészítés (thyreostaticus- és jódkezelés) után végezhető el. A *radiojodtherapia* alkalmazása gyermekkorban (tartván a sugárártalomtól, s a fejlődési rendellenességektől) Európában nem szokásos, az USA-ban viszont gyakori.

Az autonóm adenomát sokan ritkaságnak tartják, mások szerint azonban a gyermekkori hyperthyreosisok 10 %-áért lenne felelős (Péter F., 1995). A golyva egy vagy több göbös, legtöbbször T3-emelkedéssel társul, tünetek nincsenek, s a TRAb normális. A scintigraphia tisztázza a diagnoszt (compensált vagy decompensált adenoma). Szükség esetén műtét végzendő (a “forró” göb enucleatioja), mely jó eredményeket ad (recidíva, hypothyreosis nem alakul ki).

### C. Időskori hyperthyreosis

Magas életkorban sokszor jelent diagnosticus problémát, mert atípusosan zajlik. Gyakran larvált vagy *oligosymptomaticus*: csak *fogyás* vagy csak *cardiovascularis* manifestációk jelentkeznek. Újabb nehézséget jelent társulása más organicus betegségekkel. A hyperthyreosis számos tipikus jele ritkábban fordul elő, mint felnőttkorban, s gyakrabban az *atípusos tünetek* figyelhetők meg. Így sok esetben hiányzik a fokozott étvágy, a meleg-intolerantia és a fokozott izzadás; ezzel szemben gyakori az étvágytalanság okozta fogyás, meghatározhatatlan gyomor-bél traktusi panaszok jelentkezése, adynamia, gyengeség, dyspnoe, **apathia (apathicus hyperthyreosis)**, depresszió, remegés és különösen a szív-ér rendszeri zavarok fennállása. Mivel *elsősorban functionális autonómia* okozza, a legtöbb páciensnél hiányoznak az infiltratív tünetek; máskor hiányzik a golyva. Ritkábban jelentkezhet tipikus Basedow–Graves-kór is.

Viszonylag gyakran fordul elő **jódtúlsúly okozta hyperthyreosis** (pl. röntgen-vizsgálatoknál alkalmazott I-tartalmú kontrasztanyagok révén); gyakran a golyva vagy a hyperthyreosisra utaló sajátos arckifejezés (feszült tekintet, nem-infiltratív tünetek); máskor a kezelésre resistens tachycardia, esetleg egyéb ritmuszavar hívja fel rá a figyelmet.

**Laboratóriumi eredmények.** Nem mindig perdöntőek. A TT<sub>3</sub> normális lehet (jódtúlsúly vagy a conversio csökkenése miatt), a TT<sub>4</sub> szintén (jódtúlsúly, vagy TBG-csökkenés következményeként). Gyakran csak a szabad hormon-szint emelkedett, éppen ezért a legfontosabb az FT<sub>4</sub> elvégzése. Szükség lehet TSH-meghatározásra, esetleg TRH-tesztre is (az utóbbira adott válasz időskorban csökken).

**Kezelés.** Rendszerint **radiojodtherapiára** kell gondolnunk, mert gyakoriak a toxicus vagy pretoxicus adenomák. Nagy golyvák vagy compressio esetén **műtét** szükséges, s ez jód-indukálta súlyos esetekben is számításba jöhet. A *thyreostaticumok* időseknél *ritkán* adnak jó



eredményeket, és a gyakori functionalis autonómiákban legfennebb csak rövid időre javallhatók. Azoknál, akik a thyreostaticumokra nagyon jól válaszolnak és nem szükséges vagy nem lehetséges ablatív therápia, sokáig fenntartható az alacsony dózisz thyreostaticus kezelés. Szükség esetén a fenti kezelések *kombinálhatók*: kezdetben lehet MMI-előkezelés, azután minimális műtéti beavatkozás (pl. decompressio), majd radiojodtherápia.

#### 2.2.3.1.7. A thyreotoxicus krízis és kezelése

**Etiológia** A thyreotoxicus krízis a hyperthyreosis, ill. az egyéb eredetű thyreotoxicosis decompensálódása kapcsán következik be: pl. műtéti beavatkozás (leggyakrabban *thyroid-ectomy* kapcsán, ha a beteg nem volt megfelelően előkészítve), vagy trauma, fertőzés, jód, psyches shock, szülés, diabetes, a thyreostaticus kezelés hirtelen abbahagyása, néha radioactiv jód, vagy nagy mennyiségű pajzsmirigyhormon-tartalmú gyógyszer szándékos bevétele váltja ki. Ritkább okok: digitalis-túladagolás hyperthyreosisban vagy insulin-túladagolás hyperthyreoticus diabetesesnél, a pajzsmirigy durva palpatiója. Sokszor a kiváltó ok nem ismert. Rossz általános állapot, magas életkor elősegíti létrejöttét.

Zondek írta le *thyreotoxicus encephalopathia* néven 1935-ben. Az egész szervezet, de főleg a központi idegrendszer mérgezettségi állapota, melyet a nagy fokú és gyors pajzsmirigyhormon-elárasztás vált ki, és a mellékvesekéreg-működés heveny összeomlásával társul. A thyreotoxicosis minden formájában kialakulhat, de leggyakoribb *Basedow-Graves-kórban* és *toxicus adenómában*. Nőknél gyakoribb, gyermekeknél ritka.

**Pathogenesisében** fontosnak tartják a thyreotoxicus anyagcserezavar (főleg az oxidatív foszforiláció szétkapcsolása) elmélyülését, a szervrendszerek (főleg a szív-ér rendszer) következményes károsodását, a catecholamin-hatás (főleg a  $\beta$ -receptor-hatás) fokozódását, s a bekövetkező relatív mellékvesekéreg-elégtelenséget.

**Tünettan:** A thyreotoxicosis akut súlyosbodása a krízis, melynek megnyilvánulásai:

- *súlyos hypermetabolicus tünetek*: hyperthermia (41-42° C), hyperhydrosis, hányás, profus hasmenés, exsiccosis;
- *szív- és érrendszeri tünetek*: tachycardia (a pulsus 140/perc fölött), ES, fibrillatio, szív-elégtelenség (tüdőoedema), előbb hyper- majd hypotensio, a keringés összeomlása; létrejöhet tüdőembólia is;
- *idegrendszeri tünetek*: psychomotoros nyugtalanság, szorongás, hallucinációk, zavartság vagy delirium, kifejezett izomhypotónia, majd adynamia, apathia, somnolentia, stupor, végső esetben coma és halál;
- természetesen a *thyreotoxicosis egyéb* tüneteit is megtaláljuk (l.ott), sőt, intenzitásuk fokozott, így a légzőkészülék vagy az ideg-izomrendszer területén (pl. *tremor*, néha pyramidalis vagy extrapyramidalis tünetek, acut *paralyticus myopathia* az agyidegek területén, a proximalis és a vállövizmzat szintjén, vagy *bulbaris paralysis* tünetei: légzési, és beszédzavarok, így orrhang s az “r” rossz kiejtése, dysphagia stb.).

A régi klinikai felosztás *myastheniás*, *encephalomyopathiás*, *bulbaris*, *cardialis*, *gastro-intestinalis formákra* kiemeli megnyilvánulásainak sokrétűségét.

**Evolúció:** Ma 3 stádiumot (ill. *formát*) különítünk el lefolyásában:

*I. stádium:* a leírt tünetek jellemzik, de a tudat még nem érintett;

*II. stádium:* a fenti tünetek mellett *tudatzavarok*, aluszékonyság, stupor, psychoticus megnyilvánulások, tér- és időbeni desorientatio jelentkezik;

*III. stádium:* az előző stádium tüneteire *comás* állapot társul.

**Kórisme:** Fontos az *anamnesis*: pl. a postoperatív forma 1–3 nappal a műtét után kezdődik és *gyorsan* evoluál; gyorsan indul be a jó-d-indukált forma is. A spontán crisisek *lassan* is kialakulhatnak, főleg szívtünetekkel járnak, sokáig nem ismerik fel őket. A klinikai *tünetek*, így az *adynamia* (korai tünet: “myastheniás arc kifejezés”), álmatlanság, motoros *nyugtalan*ság, psychoticus megnyilvánulások, *láz*, *hasmenés*, *kifejezett fogyás*, *exsiccosis*, *tachycardia* (vezető tünet), ritmuszavarok, szívelégtelenség stb. fennállása alapján kell gondolnunk e lehetőségre (a vért levesszük vizsgálatokra, de nincs idő a laboratóriumi eredményeket megvárni; a hormon-meghatározások közül legfontosabb az FT<sub>4</sub>-é).

**Kezelését** minél hamarabb meg kell kezdeni, lehetőleg intenzív-terápiás osztályon, a vitalis funkciók monitorizálása mellett:

– a pajzsmirigyhormon-synthesis gátlására **thyreostaticum** adandó: intravénásan (inj., perfusio), vagy – ha lehet – po., ill. gyomorszondán keresztül. Adható methimazol, 120–240 mg naponta, injectabilis (*Favistan*<sup>R</sup> 3–6 fiole) vagy oralis készítmények formájában (*Thyrozol*<sup>R</sup>, *Metothylin*<sup>R</sup>), illetve carbimazol (*Carbimazol*<sup>R</sup> tabl.), hasonló adagokban: első alkalommal 40 mg (vagyis 8 tabl. a’ 5 mg), majd 40 mg 12 óránként, vagy 20 mg 4 óránként (illetve, szükség esetén több, az említett adagok kétszereséig); hatásuk kb. 1 óra múlva kezdődik el.

– a pajzsmirigyhormon-felszabadulás megakadályozására – a thyreostaticumok adása után kb. 1 órára – **jódid**-adagolást indítunk be, pl. *Lugol-oldatból* 6 × 5–10 csepp/nap (mások szerint napi 100 csepp) adagot adunk szájon keresztül (ezt már fenyegető crisis esetén is), súlyos esetekben (crisis vagy eszméletlenség esetén) intravénásan (8 óránként 1 ml-t), az első nap kb. 1 g-ot (4 amp. *Endojodin*<sup>R</sup> vagy 2–4 amp. *Intrajod*<sup>R</sup>, vagy 10%-os NaI-oldatból 10–20 ml naponta kétszer); ezután 0,7–0,8 g napi jódmennyiséget kell bevinnünk (pl. 3 amp. *Endojodint*); a jód-adagolást lassan, fokozatosan hagyjuk ki; ha a jód ellenjavallt, vagy *jód-indukálta thyreotoxicosis* áll fenn, a hormonelválasztás gátlására **lithium**-sók adhatók (pl. lithium-chlorid, kb. 1,5 g/nap);

– **hydrocortison hemisuccinat** (HHS) 100 mg első alkalommal, szükség szerint ismételve, **vagy prednisolon** 100 mg/nap, vagy **dexamethason** hemisuccinat 2 mg 6 óránként (a latens mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére, ill. a T<sub>4</sub> → T<sub>3</sub> átalakulás, valamint az autoimmun folyamatok gátlására, s így a pajzsmirigyhormonok biosynthesisének csökkentésére; a hyperthermiát is csökkentik).

– β-blokkolók, pl. **propranolol**: egyesek szerint kezdetben intravénásan (EKG-kontroll alatt, tekintettel negatív ino- és dromotrop hatására), kb. 1 mg 15 percenként (amíg a pulzus 100 alá csökken), majd per os 4 × 40–80 mg naponta; propranolol helyett adható *metoprolol* vagy *atenolol* is, vagy neurosympatholyticumok, így *reserpin* (*Raunervil*<sup>R</sup> vagy *Rausedyl*<sup>R</sup> 1–2 mg im., 8 óránként), vagy *guanethidin* (20–30 mg po., hasonló időközönként); ezek mérséklék a thyreo-catecholaminergiás synergismust. Az említett neurosympatholyticumok hatása lassabban áll be mint a propranololé, de tartósabb.

– **folyadékpótlás**: fiziológiás NaCl-infusio, electrolyt-pótlás szükség szerint (lehet hypokalaemia, ilyenkor K-ot kell az infúzióhoz tenni), glucose 5%-os oldata (2000–3000 kcal napi energiabevitel biztosítására); naponta összesen kb. 2–5 L folyadékot viszünk be, a központi vénásnyomás ellenőrzése mellett;

– **nyugtatók**: barbiturátok, diazepam; a fenobarbital nemcsak sedatív hatása révén jótékony, hanem a pajzsmirigyhormonok májbeli lebontását is serkenti;

- a **hyperthermia** ellen lázcsillapítók, ha az alkalmazott glucocorticoidok ezt nem rendezték; ilyen célra használhatók fizikai módszerek, így nedves lepedőkbe pakolás, szivacsok stb. (chlorpromazin is adható 25 mg iv., 4 óránként); az aspirint viszont el kell kerülni, mert erősen kötődve a plazmafehérjékhez, gátolja a pajzsmirigyhormonok hasonló fixálódását, növelvén szabad frakciójukat;
- *thrombosis-profilaxis* (heparin kis dózisban);
- szükség (fertőzés vagy annak veszélye) esetén *antibioticum*;;
- **szívelégtelenség**, vagyis tüdőoedema vagy congestio kezelésére vagy elkerülésére intravénás cardiotonicum (**digoxin**, viszonylag nagy adagban, vagy **dobutamin**, perfúzióban 2,5-10 µg/kg/perc adagban). *Oxigén adagolása* ugyancsak fontos. A vérnyomásesés kezelésére *plasma-pótszerekre* is szükség lehet.

Igen súlyos esetben **dialysis**, *haemodialysis*, **plasmapheresis**, *peritonealis dialysis* vagy exsanguino-transfusio válhat szükségessé. A *crisis II. és III. stádiumában*, azaz **tudatzavarok** vagy **coma** esetén, valamint *jód-indukálta* formákban **korai műtét** (majdnem teljes thyreoidectomy) is szóbajön, specializált központokban. Megfelelő feltételek fennállása esetén a nem kevés mellékhatással járó nagy adagú jód- és lithium-kezelés ma már nélkülözhető (*Pfannenstiel és mtsai*, 1997). A kiváltó *okot* keresni, s lehetőség szerint ugyancsak kezelni kell.

Evolutio. Napokat vagy heteket tarthat, enyhülése 1-2 nap múlva következik be. Laetalitása magas: 25-50%; az idejében elkezdett kezelés ezt 80-90%-kal is csökkentheti. A stadiális beosztás is ennek fontosságára utal: míg az első stádiumbeli halálozás 10% alatt van, addig a harmadikban ez 30% feletti, és különösen magas 50 év felett. Javulás után a jodid, majd a glucocorticoid fokozatosan elhagyható, míg a  $\beta$ -blokkoló, s a thyreostaticum adagja csökkenthető.

### 2.2.3.2. Hypothyreosis

A szövetek elégtelen pajzsmirigyhormon-ellátottsága miatt kialakuló hypometabolicus kórkép. Rendszerint a pajzsmirigyhormonok *elválasztásának* csökkenése, ritkábban *plasmabeli szabad frakcióik* egyéb eredetű *redukciója*, vagy a peripheriás szöveti *receptorok csökkent érzékenysége* okozza. Jellemző funkcionális, metabolikus, szöveti, trofikus zavarokban nyilvánul meg. Semiológiáját *Gull* írta le 1873-ban, míg *Ord* 1878-ban kapcsolatba hozta a pajzsmirigy atrophijával. Nálunk *Parhon* és *Goldstein* írják le 1923-ban.

#### 2.2.3.2.1. A hypothyreosis osztályozása

Több szempontból történhet, ami a következőkből is kitűnik:

##### I. Életkor szerint:

A. **Veleszületett** hypothyreosis (etiológiáját l. a gyermekkori hypothyreosis congenitalis formáinál): – idegi éretlenség, myxoedemás infiltratio és hypometabolismus. A  $T_4$  csökkent, míg a TSH rendszerint  $> 100 \mu\text{NE/mL}$ .

##### B. Szerzett hypothyreosis:

###### 1. Gyermekkori hypothyreoidismus (l. ott)

- a szellemi fejlődés elmaradása, jelentős növekedési és csontfejlődési zavarok

###### 2. Fiatalkori hypothyreosis:

- csökkent a növekedés és a szellemi fejlődés ritmusa, apathia és lethargia alakul ki;
- a klinikai elváltozások hasonlóak a felnőttkori hypothyreosisnál jelentkezőkhöz.

### 3. Felnőttkori forma:

- tipikus klinikai elváltozások a különböző szervrendszerek és készülékek területén

### 4. Időskori hypofunctio:

- a hypothyreosis gyakorisága és intenzitása nő a kor előrehaladtával;
- a subclinica vagy enyhe formák gyakran járnak depressziós tünetekkel.

## II. Etiopathogenetikai (a laesio helye szerint):

### 1. Primaer (pajzsmirigy-eredetű) hypothyreoidismus:

- a laesio a pajzsmirigyben *található*; csökkent a  $T_4$ ,  $T_3$ ; emelkedett a TSH.

### 2. Központi eredetű hypothyreosis:

- **secundaer**: laesio a hypophysis szintjén, csökkent TSH,  $T_4$ ,  $T_3$  jellemzi
- **tertiaer**: a zavar hypothalamicus-szinten van: alacsony a TSH,  $T_4$ ,  $T_3$

### 3. Peripheriás és “metabolicus” formák:

- veleszületett pajzsmirigyhormon-**resistentia**: *Refetoff*-syndroma ( $T_3$ -receptor-hiány); főleg a gyakoribb peripheriás formákban észlelhető, de előfordulhat generalizáltakban is, melyekben a TSH magas, ezért a  $T_4$ ,  $T_3$  emelkedett lehet, s így sokszor kompenzálja a hypofunctiót. Ha ez a kompenzáció nem valósul meg, a hypothyreosis fennmarad.
- “**metabolicus**” formák: pl. nephrosis-syndromában bekövetkező jódvésztes miatt.

## III. Kórélettani szempontból:

### 1. Embriológiai fejlődési zavarok: agenesia, ectopia, teratomák.

### 2. A hormonogenesis veleszületett zavarai (pl. Pendred-syndroma)

### 3. Postnatalis kórfolyamatok:

- jódhány vagy -túlsúly;
- golyvakeltő anyagok;
- pajzsmirigybetegségek (gyulladások, idiopathiás myxoedema, daganatok);
- amyloidosis, sarcoidosis, haemochromatosis, cystinuria;
- jatrogén okok (jódpofilaxis) és therapiás beavatkozások (thyreoidectomia, radioactiv jódpótlás, thyreostaticumok).

## IV. A golyva léte alapján:

### 1. Hypothyreoidismus golyvával:

- autoimmun thyreoiditisben, jódhányban, golyvakeltők hatására, veleszületett fejlődési rendellenességekben;
- a pajzsmirigy secretiós kapacitása csökken, de válaszol TSH-ra.

### 2. Hypothyreoidismus golyva nélkül:

- felnőttkori primaer myxoedema (atrophiás autoimmun thyreoiditis miatt);
- thyreoidectomia, radiojódpótlás után vagy post-partum.

## V. Súlyossági fok szerint:

1. **Subclinikai** forma: – a compensációs mechanizmusok révén főleg  $T_3$  secretálódik; *nő a TSH-szint, de az  $FT_4$  még normális.*

2. **Latens** forma: – az előzőnek megfelelő hormonális status, *kevés számú és nem jellegzetes klinikai tünet.*

3. Klinikailag **manifest** forma:

– minden szervrendszer és készülék érintett;  *$FT_4$ , ( $T_3$ ) csökkent, a TSH emelkedett.*

4. **Súlyos, myxoedemás** forma:

– a szövetek szintjén súlyos elváltozások;  *$FT_4$ ,  $T_3$  nagyon alacsony; TSH igen magas.*

A fenti beosztások közül gyakorlati szempontból legfontosabbak az etiopathogeneticai (a laesio helye szerinti), az életkor, valamint a súlyossági fok alapján készült osztályozások.

### 2.2.3.2.2. Gyermekkorai hypothyreosis

Ebben a korban a leggyakoribb endocrin megbetegedés.

**Etiológia: 1) Primaer (pajzsmirigy-eredetű) formák.** Ezek két csoportra oszthatók:

#### a) congenitalis formák:

– pajzsmirigy-dysgenesisek: – **aplasia, hypoplasia** – rendszerint súlyos hypothyreosist okoznak; valamint az

– **ectopia**: a pajzsmirigy gyakran a nyelv állományában, a garatban vagy a mediastinumban található, s többnyire hypoplasias. Máskor **in situ** helyezkedik el ugyan, de normális működésre képtelen. Ezek alkotják a congenitalis formák döntő többségét (80 % felett).

– a **hormonogenesis zavarai** (15. tábl.): megfelelő jódeállatosságú területeken a congenitalis formák kb. 10%-át adják. Ilyen pl. a *Pendred-syndroma* (veleszületett TPO-enzym-defectus miatt); klasszikus formája strumával, süketességgel (süketnémasággal), cretin vonásokkal jár, hypo- vagy euthyreosis mellett.

Primaer congenitalis hypothyreosist okozhatnak még: a TSH-receptor congenitalis zavarai, a TPO-, a NIS- és a Tg-gén hiánya.

– az **egyéb** primaer okok ritkábbak, a congenitalis formák 1 %-át sem teszik ki, így :

– az anyából a magzatba átjutó **gátló antitestek**

– az **anya jódhiánya** (pl. *endemiás* golyva, ill. cretinismus során) **vagy -túlsúlya**, esetleg **radioaktív jódkezelése** (utóbbi súlyos formákat okoz), az anya **thyreostaticus** kezelése

– egyéb betegségek (pl. congenitalis **nephrosis**).

#### b) szerzett formák:

– **autoimmun thyreoiditis**: *juvenilis chronicus lymphocytar thyreoiditis* – hasonlít a felnőttkori Hashimoto-kórhoz, de több tekintetben el is tér tőle (l. később);

– **nem-autoimmun, szerzett hypothyreosis**: jódhiány vagy -túlsúly, golyvakeltők, thyreostaticumok, műtét, vagy nyaki sugárkezelés és számos más betegség (pl. nephrosis, leukæmia) következménye lehet; egyesek ide sorolják – teljesen vitathatóan – az újszülöttkorban még ki nem mutatható hormonképzési zavarokat és pajzsmirigy-dysgenesiseket, melyek később decompensálódnak és vezetnek kimutatható hypothyreosisra.

A primaer (pajzsmirigy-eredetű) formákban az FT<sub>4</sub>-szint csökkent, a TSH magas.

Gyermekekben ritkábban fordulnak elő a centralis formák.

**2) Központi formák: secundaer** (hypophysaer), vagy **tertiaer** (hypothalamicus): mindkét esetben mind az FT<sub>4</sub>, mind a TSH csökkent. Lehetnek congenitalis vagy szerzett formák. A congenitalis formák oka lehet TSH-hiány (pl. TSH-gén zavara miatt), Pit-1-deficientia. Kóroktanukat l. a hypophysis, ill. a hypothalamus fejezeteiben.

**3) Peripherias és “metabolicus” hypothyreosisok:** – pl. az általános pajzsmirigyhormon-resistantia syndroma (**Refetoff-syndroma**) – ezek a centralis formáknál is ritkábbak (l. e-lőbb).

**Tünettan:** életkortól függően változnak megnyilvánulásai. Ismert tény, hogy a pajzsmirigyhormonok s a jód elengedhetetlenek a normális *fejlődés*hez. Az agy differenciálódásához főleg a terhesség utolsó trimenonjában, s a születés utáni első 8 hónapban van fokozott szükség rájuk.

**15. táblázat. A pajzsmirigyhormon-képzés veleszületett zavarai**

Típus	A zavar lényege	Diagnosis
1.	a pajzsmirigy jódfelhalmozásának károsodása ( <i>jodinációs zavar</i> ), pl. a NIS mutációja miatt	A pajzsmirigy és a nyálmirigyek I <sup>131</sup> felvétele csökkent; a <i>nyál-/serum-izotóp</i> hányadosa < 10 (normálisan > 10)
2.	zavart a jodid-oxydatio (pl. a H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -generatio elégtelen), vagy a jód organificatioja ( <i>jodisációs zavar</i> ) <i>peroxydase</i> enzim-defectus (pl. a TPO-gén mutációja) miatt	A <i>perchlorat-teszt</i> kóros. A I <sup>123</sup> -mal 2 h-ra meghatározott RIC-érték újabb 2 h múlva tovább csökken (>10%-kal). Pl. <i>Pendred-syndroma</i>
3.	a MIT és DIT összekapcsolódásának károsodása	<i>Magas jódtyrosin/thyronin arány</i> , jódfelvételi teszt alatt nyert biopsiás anyagban (kromatográfiával)
4.	<i>dejodinase-enzym defectus</i>	A MIT- és DIT-szint a serumban <i>magasabb</i> a normálisnál; az iv. adott jelzett DIT változatlanul ürül ki, s nem külön az izotóp és külön a DIT
5.	<i>protease-enzym-defectus</i> : a hormon-felszabadulás zavart (1 eset ismert)	A pajzsmirigy hormon-precursorokat veszít; biopsiás anyagban, kromatográfia mutatja ki
6.	kóros thyreoglobulin (Tg) synthesis	<i>Alacsony</i> a serum-Tg-szint; <i>kóros</i> jódproteinek

**Újszülöttkorban**, klasszikus esetekben, jellemzi a *túlhordott* terhesség, a *nagy* születési *súly*, a neonatalis *sárgaság* persistentiája, rekedt sírás, nehézlégzés, *cyanosis*, *hypothermia*, *bradycardia*. Érdektelen a környezete iránt, egész nap *alszik*, még a szopással sem törődik, gyakran regurgitál. E tünetek egy részét sokszor *elfedi* a csecsemő szervezetébe a tejjel bejutó nagy mennyiségű T<sub>4</sub>, ugyanis szülés után pár napra az *anyatej* ebben igen gazdag ( kb. 2 hónapon át).

**4-8 hetes korban:** a *macroglossia* evidenssé és zavaróvá válik. A has előre-oldalra domborodik, laza (*békahas*), gyakori a *köldöksérv*. A bőr száraz, sápadt, hideg, enyhe periorális cyanosissal. A csecsemő csendes, aluszékony, apathiás és obstipál. A *hossznövekedése elmarad*, súlygyarapodása viszont normális, vagy meghaladja a vele egykorúakét. A *csontfejlődés elmarad* az életkorhoz képest, a kutacsok, s a suturák nem zárulnak időben.

*Aránytalan törpenövés* jellemzi őket: nagy fej, rövid, vastag nyak, a végtagok a törzshöz képest szintén rövidek. Az arc kerek, a homlok keskeny, a szemek kicsik, enophthalmiások, hypertelorismus lehet. Kis méretű vagy nyereggorr, nagy száj, vastag ajkak észlelhetők.

**Két éves kor után**, amikor a központi idegrendszer fejlődési és myelinisációs folyamatai jórészt lezárultak, nyilvánvalóvá válik a *psychés* fejlődés *lemaradása*. Pl. *beszédzavarok* (normális körülmények között egy éves kor körül kezd a gyermek beszélni), aluszékonyosság, érzelem-sivárság, figyelem-, memóriazavar, érdektelenség a játék és a társak iránt. Idiotia, sükettség, vagy süketnémaság, dadogás állhat fenn. Fizikai vonatkozásban nyilvánvaló a hosszönvekedés elmaradása a súlygyarapodással szemben, csontfejlődési zavarok, *járási* zavarok (egy éves korában nem jár), s a *fogzás* késése és rendellenességei. A pubertás felé közeledve a nemi fejlődés zavarai, késői és inkomplett pubertás jellemzi.

#### **Klinikai formák:**

- etiológiailag négy formája van: primaer, ez pajzsmirigy-eredetű; centrális, amely lehet secundaer – hypophysealis, vagy tertiaer – hypothalamicus; peripheriás (receptor-resistentia);
- súlyosság szerint lehet: subclinikai, enyhe (latens), szokványos vagy súlyos (myxoedemás) forma
- a betegség kezdete alapján lehet: veleszületett, kisded- és gyermekkorban vagy pubertás idején jelentkező hypothyreosis.

**Kórisme.** A klinikai kép mellett fontosak a *hormon-* és *antitest*-meghatározások, a *Tg* kimutatása, a pajzsmirigy *képalkotó eljárásai*, ill. a táblázatban felsorolt módszerek (l.ott).

Ami a TSH- és pajzsmirigyhormon-szinteket illeti, tudatában kell lennünk annak, hogy *születés után* ezek normális körülmények között is ingadoznak. A TSH-szint a születés után 30 percre emelkedni kezd, s az elkövetkező 24 óra során normálisra csökken. A születés után már enyhén emelkedett  $T_4$  az első 24 órában duplájára nő, és normalizálódása 4-6 hétre következik be. A  $T_3$  postnatalisan csökkent értéket mutat, de az első órákban már emelkedik, s a születés utáni 24-48 óra múlva maximumot ér el. Ezután 1-2 hét alatt normalizálódik. Az  $FT_4$  és  $FT_3$  szintjei az összhormon-szinteknek megfelelően változnak

Endémiás vidékeken, a születés utáni **5. napon TSH**-meghatározást végeznek, s ha értéke magas (15 mNE/L feletti), ezt meg kell ismételni, és további hormonvizsgálatokkal kiegészíteni ( $FT_4$ ,  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $FT_3$ ); közülük a diagnosishoz legfontosabb az  **$FT_4$**  csökkent értéke. A veleszületett hormonképzési zavarok diagnosisát illetően a 15. táblázat adatai igazíthatnak el.

Szükség lehet *pajzsmirigy-ellenes antitestek* (anti-TPO, anti-Tg antitestek), *Tg* (hiánya pajzsmirigy-aplasiára utal), *ultrasonographia*, esetenként *jodcaptatio* (pl. a jód organificatiós zavaraiiban *perchlorat-teszt*, l. előbb, a pajzsmirigy vizsgálati módszereinél), *scintigraphia* (göbös golyva esetében), vagy vékonytű-biopsia (pl. "hideg" göb vizsgálata keretében) elvégzésére is.

Egyéb **laboratóriumi** vizsgálatok: A vérkép rendszerint *anaemiára* utal, a *cholesterin*-szint magas lehet. A röntgenvizsgálatok kimutatják a csontkor elmaradását, a fogzás késését, a kis-méretű arcüregeket. A sella megnagyobbodhat régóta fennálló primaer hypothyreosis esetén.

Kisgyermek, iskoláskorúak és fiatalok laboratóriumi kivizsgálását illetően a felnőttkori hypothyreosis fejezetére utalunk.

### Elkülönítő kórisme:

- *Down-kór* (mongoloid idiotia): – genetikai zavar okozza, társulhat hypothyreosis-sal;
- *Hurler-syndroma*: a mucopolysaccharidosisek prototípusa, a legsúlyosabb és leggyorsabban progresszív formák egyike (10 éves kor körül halálhoz vezet); majomszerű arccal, behúzódtott orrgyökkel, progresszív dementiával, retinitis pigmentosával, opticus atrophiaival, süketiséggel jár; továbbá hepatosplenomegalia, elődomborodó has, köldöksér, megvastagodott bőr, multiplex dysostosis (alacsony termet, rövid nyak, lumbalis lordosis, thoracolumbalis gibbus) jellemzi;
- *Hunter-kór*: hasonlít az előzőhöz, de rendszerint kevésbé súlyos, hosszabb a túlélés;
- *pseudohypoparathyreoidismus*: alacsony növéssel, mentális zavarral, hypocalcaemiával és csontfejlődési zavarokkal jár;
- *PRL-t secretáló hypophysis-daganat* (a congenitalis hypothyreosis is járhat fokozott PRL-secretióval)

**Kezelés:** Minél hamarabb el kell kezdeni, főleg a *congenitalis* formáknál, különben irreversibilis idegrendszeri elváltozások alakulnak ki. Egyes esetekben már a születéskor megkezdett kezelés is késő, így a megelőzésen van a hangsúly: biztosítanunk kell a terhes nő megfelelő jóellátását, ki kell védeni a jódtúlsúlyt, s az esetleges strumigén anyagokat, hyperthyreosis esetén pedig a thyreostaticumokat az elégséges legkisebb adagokban kell alkalmazni. A pajzsmirigyhormon-képzés egyes veleszületett zavarai (így a jódfelhalmozás károsodása esetén, valamint dejodinase-enzymdefectusban) a nagy adag jódrészben korrigálhatja a hypothyreosist.

A substitúciós kezelést **T<sub>4</sub>-tartalmú** készítményekkel végezzük (pl. *Thyro-4<sup>R</sup>*, *Levothyroxine<sup>R</sup>*, *Euthyrox<sup>R</sup>* stb.). Az adag az életkor, a betegség súlyossága és az etiológia függvénye. Az életkor szerinti adagolást a 16. táblázat tünteti fel.

A levothyroxint naponta egyszer, azonos időpontban, lehetőleg reggel, éhgyomorra kell adni. Az ajánlott adagolással a T<sub>4</sub>- (FT<sub>4</sub>)-szint már a kezelés második hetében a normál tartomány felső harmadába emelhető. A TSH-szint viszont csak később normalizálódik: kb. egy hónappal a kezelés megkezdése után, de olyan is előfordul, hogy több hónap (vagy év) múltán sem következik be normalizálódása. Erre több magyarázat kínálkozik. Legvalószínűbbnek látszik – feltehetően – a feedback mechanizmusok zavara, mégpedig a T<sub>4</sub>→T<sub>3</sub> átalakulás elégtelensége a hypophysealis TSH-sejtek szintjén, ugyanis az így keletkező T<sub>3</sub> felelős elsősorban a TSH-secretio feedback-gátlásáért. Ezt az elképzelést támasztja alá a megfigyelés, hogy néhány napos T<sub>3</sub>-adagolás gyorsan normalizálja a TSH-szintet (Péter, 1995).

Hasonló eseteket felnőtt hypothyreoticus betegek kezelése során is észleltek (l. ott). Elképzelhető, hogy a fenti átalakulást katalizáló II. típusú dejodinase enzim lehet felelős a zavar létrejöttéért. Fontos gyakorlati következtetés, hogy a hypothyreosis substitúciós kezelésének követésére az **FT<sub>4</sub>**-meghatározás *a megbízható*, a TSH-szint *félrevezető lehet*, s így túladagolásra vezethet. Ez a megállapítás gyermekekre és felnőttekre (l. később) egyaránt érvényes. Az ellenőrzéseket eleinte gyakrabban (kettő-, majd négyhetente), elfogadható beállítás elérése után pedig 1,5, 3, 6 havonta végezzük.



**16. táblázat. Az l-thyroxin adagolása gyermekeknél az életkor függvényében**

Életkor	µg/kg/nap	µg/nap
Első hónap	10, (8-14), (10-15)*	37,5 – 50
1 – 6 hónap	8, (8-10)*	25 – 50
6 – 12 hónap	6, (6-10), (6)*	50 – 75
1 – 6 év	5, (4-6)*	75 – 100
6 – 12 év	4, (4)*	100 – 150
12 év felett	2-3, (2-3)*	100 – 200

Az adagot egyénileg kell beállítani a T<sub>4</sub>- és a T<sub>3</sub>-szintek függvényében, ill. 6-12 hónapos kor után a TSH-szintnek megfelelően (az utóbbival kapcsolatos fenntartásokat l. a szövegben). DeGroot és mtsai, 1984, König és Zuppinger, 1986, Meng, 1992, Péter, 1995 (az utóbbi szerző adatai zárójelben), Pfannenstiel és mtsai, 1997 (adatok zárójelben és \*-gal) ajánlásai alapján.

*Kétéves korban* tanácsos *újraértékelni* a diagnoszt, főleg olyan esetekben, melyekben a hormon-meghatározások rendszeresen normálértékeket mutattak. Ehhez három hétre ki kell hagynunk a T<sub>4</sub>-készítményt és helyette csak T<sub>3</sub>-at adunk, majd 10 napra ezt is elhagyjuk, s megismételjük a vizsgálatokat (ilyenkor elvégezhető a pajzsmirigy-scintigraphia is, ha lehet, I<sup>123</sup>-mal). Átmeneti primaer hypothyreosisban, vagy sürgősen adott kezelés esetén, a T<sub>4</sub> adagjának kifejezett csökkentése sem vezet kóros hormon-szintek megjelenésére – ilyenkor a substitutio (főleg kis adagok esetén, megfelelő követés mellett) megszüntethető. Különben a pajzsmirigyhormon-adagolás substitutióra nem szoruló csecsemőnek nem okoz bajt, az extrém magas adagok kivételével. A hormonmeghatározások mellett fontos a növekedés, a csontsodás s a psziché fejlődés (intelligencia-tesztek) évenkénti követése.

A kis súlyú, éretlen koraszülöttek *tertiar hypothyreosis*ának kezelése jelenleg vitatott - egyre több érv szól a kezelés alkalmazása mellett (Péter, 1996).

#### 2.2.3.2.3. Felnőttkori hypothyreosis

**Előfordulás:** reális frekvenciája nem ismert, elsősorban azért, mert nagy számú beteg szenved subclinikai vagy határeset- (latens) formákban. Megállapítható azonban, hogy incidenciája meglepően magas és növekvő tendenciát mutat.

A klinikailag manifeszt hypothyreosis 1,4%-ban fordul elő nőknél és 0,1%-ban férfiaknál. A klasszikus, myxoedemás forma a hypothyreosisok 27-29%-ában, a nőknél 10-szer gyakrabban jelentkezik, mint a férfiaknál. Főleg 30-60 éves kor között észlelhető. Gyakoribb *időseknél*, így az ún. harmadik életkorban a népesség 3%-át érintheti.

**Etiológia:** 1) **Primaer hypothyreosis.** A **golyva nélküli** hypothyreosis kóroktanában legtöbbször *autoimmun thyroiditis* szerepel, mely a pajzsmirigyszövet lassú, vagy gyors pusztulását, atrophiját okozza (gyakrabban fordul elő menopausás nőknél). Ez eredményezheti az ún. *felnőttkori primaer myxoedemát*, amely közös végfázisát képezheti ennek az atrophias formának, a Hashimoto-thyreoiditisnek, s a Basedow-kórnak egyaránt. Az *ectopiás* pajzsmirigy inkább a gyermekkori, vagy a pubertas körül kialakuló formákban szerepel. *Ablatív kezelések* (műtét, de főleg radioactiv jód) után ugyancsak gyakori a hypofunctio fellépte. Tartós, nagy dózisú, glucocorticoid-kezelés szintén kiválthatja, de lehet idiopathiás forma is.

A **golyvával társuló** primaer formák etiológiája sokféle lehet. Gyakran lép fel *endémiás golyva* keretében, melynek etiopathogenesise komplex (l. ott; ebből itt csak a *jódhiányt* s a

*strumigén* anyagokat – pl. káposztafélék, szója – említjük meg). De nemcsak a jódiány, hanem a *jódtúlsúly* (röntgen-kontrasztanyagok, amiodaron és egyéb jódtartalmú gyógyszerek adagolása) is képes hypofunctiót előidézni, egyrészt autoimmun folyamatok kiváltása vagy aktiválása révén, másrészt a Wolff–Chaikoff-hatás, ill. annak zavara miatt. Hypothyreosist okozhatnak különböző *egyéb gyógyszerek* is, így elsősorban thyreostaticumok túladagolása, pajzsmirigyhormonok (negatív feedback révén), lithium (utóbbi kettő reversibilis formát), diphenylhidantoin stb.. A *hormon-synthesis veleszületett zavarai* (pl. a már említett Pendred-syndroma), *thyreoiditisek*, a nyaki regio *besugárzása*, ritkán a pajzsmirigy *infiltrációja* (pl. sarcoidosis, lymphomák, primaer daganat, metastasis, tbc, stb.) szintén szerepelhetnek a pajzsmirigy-elégtelenség létrejöttében.

**2) A secundaer formák** hypophysis-eredetűek, ezért okait itt nem részletezzük (l. a hypophysis fejezetében, a hypopituitarismus kóroktanánál); hasonló a helyzet a **tertiaer formákra** nézve is (l. a hypothalamusnál).

**3) A perifériás és “metabolicus” formákhoz** a *pajzsmirigyhormon-vesztés* (pl. nephrosis-syndromában, exsudativ enteropathiákban), s az igen ritka *pajzsmirigyhormon-resistentia syndromák* (*Refetoff*) sorolhatók. Utóbbiak érinthetik csak a hypophysist, vagy a hypophysist és a peripheriát egyaránt.

**Anamnesis:** általános gyengeségérzés, fáradékonyság, indispositio, apathia, depressio, memóriazavarok, gondolkodás-lassulás, fázékonyság, paraesthesiák, fulladásérzés, precordialis nyomásérzés, hallászavarok, obstipatio, metrorrhagia, rekedt hang, lassú beszéd és tevékenység.

**Klinikai tünetek és physiopathológiájuk:** A beteg **általános állapota** klasszikus formában jellemző, könnyen felismerhető: lassúság (bradypraxia), közömbösség, aluszékonyság, érdektelenség áll előtérben. Koránál idősebbnek látszik.

**A bőr és függelékei.** A bőr száraz (a verejték- és faggyúmirigyek secretiója csökkent), sápadt, gyakran sárgás árnyalatú (érszűkület, anaemia, illetve a carotin A-vitaminná alakulási zavara miatt), hideg tapintatú, könnyen hámlik. A sárgás elszíneződés főleg a tenyéren és a talpon kifejezettebb. A bőr és a bőr alatti kötőszövet infiltrált – előrehaladottabb formában kimondottan **myxoedemás**. Ez a mucopolysaccharidok, elsősorban a glycosaminoglycánok felszaporodásának tulajdonítható, melyek fokozott vízkötőképessége interstitiális vizényt hoz létre, a collagen-rostok imbibálódásával. A glycosaminoglycanok felszaporodását egyrészt a TSH, másrészt a pajzsmirigyhormon-hiány okozza, emiatt ugyanis a mucopolysaccharidok lebontása csökken. A myxoedemás beívódás nem tartja meg az ujjbenyomatot, elhelyezkedése nem követi a gravitációs erőt. Főleg az arcon, periorbitálisan (a szemhéjakon tasakképződés), subclavicularisan, a kezek és a lábak dorsalis felszínén evidens. Rhagadok is jelentkezhetnek, melyek enyhén vérzékenyek, főleg a könyök, a térd és a sarok tájékán. Gyakoriak a trophicus zavarok, bőrfertőzések, dermatózisok, mycosisok, nemegyszer cyanosis észlelhető a végtagokon. Más exocrin secretiók (könny-, nyáltermelés) is csökkennek.

Az arc apathiás, fáradt, lethargiás, közömbös „*holdvilágarc*”, a szemrés beszűkült, a *tekintet kifejezéstelen*. Az orr és a fülek beívódhatnak, megnőhetnek. Előrehaladott formákban az ajkak megvastagodnak (macrocheilia), félig nyitottak; jellemző a *macroglossia*, a nyelv szélén a fogak benyomata látszhatik.

A *nyak* látszólag *rövid*, megvastagodása miatt. A *mellkas* hordószerűen tágult, bőre infiltrált, a supraclavicularis régiók az infiltráció miatt kiemelkedhetnek.

A *szőrzet* fénytelen, kemény tapintatú, könnyen törik és *kihull*, növekedési sebessége csökkent, megritkul (főleg a szemöldök külső harmada, a haj a nyakszirten, a hónalj- és a fanszőrzet). A szőrzet korán őszül, és autoimmun formákban vitiligo vagy alopecia areata is jelentkezik. A *körmök* hypertrophiások, fénytelenek, barázdáltak, könnyen törnek, lassan nőnek.

*Centralis hypothyreosisban* a bőr és a subcutis infiltrációja enyhe, míg a *depigmentatio* (ACTH/POMC-hiány) és a *szőrzetkihullás* (gonadotropin-hiány) constans.

**Izom- és csontrendszer.** Gyakran izomgörcsök, myalgiaák jelentkeznek. Az izomerő csökken, az izomösszehúzódás és -elernyedés lelassul, olykor pseudohypertrophia (a beivódás miatt), ill. pseudomyotoniás reakció jelentkezik. Az izomgyengeséggel és pseudohypertrophiával járó *myxoedemás myopathiát* Hoffmann-szindrómának nevezzük.

Az ízületek infiltráltak lehetnek (főleg a térd és a végtagok kisízületei). Ízületi fájdalmak és duzzanat, néha intraarticularis folyadékgyülem keletkezik (a synovia mucopolysaccharid-tartalmú exsudatuma és az ízületi tok beivódása miatt). Korán jelentkeznek „*rheumatoid*” panaszok. A csont turnover csökkent (mind a csontképzés, mind a resorptio), ami hyperossificatiohoz vezethet.

**Légzőkészülék.** A mucopolysaccharida-infiltratio miatt gyakoriak a gyulladások, melyek kezelésre rosszul reagálnak. A *gége* infiltrációja miatt hangképzési zavarok, mély hang és rekedtség lép fel. Előrehaladottabb fázisban csökken a légzés frekvenciája és amplitúdója, hypoventillatio, *dyspnoe* következik be. Ezek alapján érthető, hogy gyakori a *chronicus bronchitis* és a tüdőfertőzés. Súlyos myxoedemás állapotban kétoldali *pleuralis exsudatum* keletkezhetik. Alvás közben horkolás és *apnoe*s periódusok gyakran jelentkeznek.

**Szív- és érrendszer:** Jellemző a *bradycardia* (40-60/perc a betegek kb. felénél, a pulsus pedig parvus et tardus), a szív perctérfogatának csökkenése és a peripheriás resistentia növekedése, s mindezeknek pathogenesisében a peripheriás oxigén-felhasználás csökkenése, a myocardium csökkent catecholamin-érzékenysége, a szív myxoedemás infiltrációja s az intracardialis vezetés enyhe zavarai játszanak közre. Súlyos formákban *myxoedemás cardiopathia* alakul ki (a szív dimenziói megnagyobbodnak, ami a tompulat megnövekedésében is megnyilvánul, a szívhangok halkak). Gyakoriak a szövödmények: vérnyomáscsökkenés, máskor *magas vérnyomás*, (főleg a diastolés érték emelkedik, így csökken a pulsusnyomás), *szívelégtelenség*, coronaria-elégtelenség, angina, heveny myocardium infarctus. Súlyos formákban *pericarditis myxoedematosa* alakulhat ki.

*EKG:* low-voltage, a P-R távolság meghosszabbodik, az ST-szakasz elevált- vagy deprimált, a T-hullám lapos vagy negatív. Peripheriás keringési zavarok jelentkezhetnek, az arterialis keringés beszűkülésével.

**Gyomor-bél traktusi zavarok.** Súlyos formákban *macroglossia* alakul ki, térképnyelvvel, az íny infiltrált, gyulladt. Gyakran jelentkezik parodontalis gyulladás, chronicus parodontopathia, fokozott abrasio, fogszuvasodás, törés, pulpitis, abscessus. A nyálmirigyek secretiója csökkent, viscosus, nyálkó keletkezhet, s a nyál nem tud kellően hozzájárulni a szájüreg tisztításához. Gyakori a mandulák hypertrophiája és az adenoid vegetatio.

A hasfal puha (gyermekeknél ún. *békahasról* beszélünk), izomhypotoniával, ami gyakran sérvesedésre, eventerációra vezet. Az *álelhízás* a szövetek infiltrációja és vízretenciója miatt alakul ki és nem nagy fokú. A gyomor hyposecretiója (*achlorhydria* 50%-ban) miatt dyspepsia, étvágytalanság, puffadás, emésztési zavarok jelentkeznek. A *vas* és a *B<sub>12</sub>* felszívódási zavarát az achlorhydria, ill. a parietalis sejtek számának csökkenése (ennek oka az anaemia perniciosáéval közös autoimmun mechanizmus) eredményezi. A peristaltica

lassulása viszont több időt biztosít a felszívódáshoz. Gyakori az *obstipatio*, amely a hyposecretio és a motilitás csökkenésének a következménye. Néha ileus is létrejöhet, és súlyos esetben myxoedemás ascites (ha együtt jelentkezik a felsorolt egyéb exsudatiókkal, myxoedemás anasarca alakul ki, mely csak pajzsmirigy-substitúcióra reagál).

Az *epehólyag atóniája*, *hypokinesiája* vagy *akinesiája* is gyakran vezet emésztési zavarokra (puffadás), hozzájárul az obstipatiohoz, és elősegíti az epekőképződést.

**Húgy-ivarrendszer** működési zavarai. A veselaesiók klinikai megnyilvánulásai szegényesek, vizelési zavarok (*oliguria*, vízretenció, csökkent vízfogyasztás), albuminuria, haematuria, cylindruria, enyhe azotaemia, *ritkán* veseelégtelenség léphet fel, *myxoedemás nephro-angiosclerosis* következményeként.

A vese-érintettség kialakulási mechanizmusa a glomeruláris membrán megvastagodása, a tubulussejtek oedemája és a vese vérellátásának csökkenése alapján magyarázható. Súlyos esetekben a vesefiltratio 75%-kal is csökkenhet, s a vese hígító és koncentráló kapacitása beszűkül.

Az általános vízretenció főleg a szövetek hydrophyliájának tulajdonítható, de a fokozott ADH-secretio is szerepel benne.

A *nemi működések zavarai* nőknél elsősorban negatív irányú *cikluszavarok* (rarome-norrhoea, hypomenorrhoea, amenorrhoea), anovulatio (gyakran *metrorraghiával*), *galactorrhoea*, *mastopathia*, míg férfiaknál libido-csökkenés, *potenciazavarok*, ritkán *gynaecomastia* formájában jelentkeznek; mindkét nemnél gyakori a *sterilitás*; terhesség esetén nem ritka a *korai abortus*.

Az említett zavarok úgy alakulnak ki, hogy a  $T_4$ -,  $T_3$ -szint csökkenése fokozott *TRH*-secretiót vált ki, ami serkenti a *PRL* felszabadulását. Utóbbi viszont (valószínűleg az önkontroll-mechanizmusából adódó fokozott tuberoinfundibularis DA-turnover révén) gátolja az *LHRH*-t, s így a gonadotropin-secretiót és csökkenti a gonádok érzékenységet gonadotropinok iránt. A galactorrhoea a hyperprolactinaemia közvetlen következménye.

**Vérképző rendszer:** Gyakran (az esetek kb. 1/3-ában vagy még gyakrabban) vezet *anaemiák* kialakulásához. Jelentkezhet *normochrom*, normocytar anaemia (a csökkent oxigén-szükséglet s az erythropoietin-secretio elégtelensége miatt), *hypochrom*, microcytar (vashiányos) anaemia (az esetek kb. 15%-ában, de mások szerint sokkal gyakrabban; ez főleg az achlorhydria okozta vasszívódási zavar, ritkábban a metrorraghiák miatt jön létre), vagy *hyperchrom*, macrocytar, főleg Biermer-anaemia (10 %-nál, feltehetően közös autoimmun mechanizmus révén).

A csontvelő működésének, s a leucocyták válaszkészségének csökkenése fokozza a fegékonyságot fertőzésekkel szemben.

**Idegrendszeri tünetek.** A neuronok energetikai anyagcseréje alacsony, perineuronális infiltratio és az oxigénellátás csökkenése következik be, a neuront ellátó capillárisok membrana basalisának megvastagodása miatt. Az *inreflexek renyhék*, az izomellazulás nagyon elhúzódó. Elég gyakori a (vegyes típusú) *hallászavar*, szédülés, *szaglás*-, és *látászavar*, korai időskori cataracta, nystagmus, intentiós tremor, fejfájás, ataxia. Különböző *polyneuropathiák* is felléphetnek.

Gyengeség- és fáradtságérzés, a kezdeményezőkézség csökkenése, közömbösség, lethargia, *bradypraxia*, *bradylalia*, *bradypsychés* állapot jön létre. Az intelligencia nem tűnik zavartnak, de a gondolatársítás lassú. *Memória*- és összpontosítási zavarok, *aluszékonyság*, fokozott hidegérzékenység, apathia, depressziós tendencia jelentkezik.

A 40-50 évesek enyhe *depressziója*, amit gyakran a kezdődő öregedés számlájára írnak, voltaképpen latens hypothyreosis megnyilvánulása is lehet, amely jól válaszol pajzsmirigy-hormon-substitúcióra. Ilyen alapon ritkán paranoid epizódok, vagy mániás izgalmi állapotok is jelentkezhetnek (myxoedemás elmezavar). Az esetek 1/5-ében görcsök jönnek létre, amelyeket *hypoglycaemia* és a folyadék-retentio okozta intracranialis nyomásfokozódás vált ki.

**Endocrin zavarok.** A keringő pajzsmirigyhormonok szintjének csökkenése TSH- és TRH-hypersecretióhoz vezet. A TRH-hypersecretio következményeit az előzőekben megtárgyaltuk. Ha a primaer hypothyreosis tartósan fennáll, az a *hypophysis hyperplasiájára* vezet, de csak igen ritkán jelentkezik microadenoma. Az STH-secretio csökken (l. gyermekeknél), az ADH-é nő (szerepel a vízretencióban). A Ca-felszívódás és -turnover csökkent volta a *mellékpajzsmirigyek* működését befolyásolja; kialakulhatnak *latens tetániás* megnyilvánulások (paraesthesiák, görcsök).

Primaer hypothyreosisban a TSH-secretio fokozott, és ez vezet – a pajzsmirigyhormon-hiánnyal együtt – az infiltrációs tünetek kialakulásához, fokozott glucosaminoglikán-felhalmozódás következtében. Hypothalamo-hypophysealis elégtelenség okozta *centralis hypothyreosis*ban, a TSH és más trophormonok (főleg a GH és ACTH) hiánya miatt ilyen infiltráció nem jön létre.

Pajzsmirigyhormon-hiány csökkenti, míg e hormonok adása helyrehozza a hypophysis-mellékvesekéreg-tengely reaktivitását. Hypothyreosisban a cortisol turnover alacsony, a 11- $\beta$ -hydroxy-steroid-dehydrogenase aktivitásának csökkenése miatt.

*Centralis* formákban *ACTH-hiány* is társulhat a TSH-éhoz, mindkét peripheriás endocrin mirigy elégtelenségére vezetve. Hasonló társulás mellékvesekéreg-elégtelenséggel, de autoimmun mechanizmus révén, **Schmidt-syndroma** néven ismeretes.

Diabetes mellitus az esetek 5%-ában alakul ki, a *pancreas* angiosclerosis miatt. A *gonádok* működészavarairól az előbbieken már volt szó.

**Anyagserezavarok.** A *hypothermiát* az általános anyagcsere csökkenése és a sejtmembránok Na-pumpájának működészavara okozza. *Hypoglycaemia* lehet, az *OGTT-görbe lapos*.

A *hypercholesterinaemiát* az epetermelés kifejezett csökkenése magyarázza, enyhén csökkent biosynthesis mellett. A *szabad zsírsav-szint* emelkedik, a májbeli oxydatio csökkenése miatt. Fokozódik a *triglycerid-synthesis* a májban, nő az *LDL* és csökken a lipolysis a zsírszövetben (csökkent a lipoproteinlipase iránti érzékenység). Leggyakrabban II. típusú hyperlipoproteinaemia lép fel. Mindez elősegítheti az *atherosclerosis* kialakulását annak minden következményével együtt.

**Kórisme.** A klinikai tünetek eléggé jellemzőek, és a laboratóriumi eredményekkel karöltve jó diagnosztikai lehetőséget biztosítanak.

A manifest hypothyreosis **laboratóriumi** diagnosisában döntő, hogy a TT<sub>4</sub>, s még inkább az FT<sub>4</sub> a normális határ alatt legyen (kizárásához elegendő, ha a TSH normál értékű, TRH-próba ritkán szükséges). Ha az FT<sub>4</sub> még normális, de a TSH-szint (vagy a TRH-próba) magas értéket ad, *subclinikai* hypothyreosis áll fenn. A TSH primaer formákban magas, centralisokban alacsony. *Secundaer hypothyreosisban előfordulhat* azonban nemcsak alacsony, hanem normális, vagy akár *enyhén emelkedett TSH is* (pl. 6 mNE/L), ha ez biológiailag *inactiv*. Ilyenkor azonban a hypothyreosis rendszerint nem izoláltan jelentkezik, hanem más trophormon- (pl. gonadotrophormon-) elégtelenség is fennáll, s pajzsmirigyellenes antitestek nem mutathatók ki (Toft, 1998).

A RIC-értékek rendszerint alacsonyok; fokozott jódaaviditás esetén magasak és 48 órára nem csökkennek. Etiológiai diagnoszis érdekében *pajzsmirigy-ellenes antitestek* (anti-TPO, anti-Tg, blokkoló TRAb) vizsgálándók.

Szükség lehet *képalkotó eljárásokra* is. A *nem-specifikus vizsgálatok* közül az alacsony értékű alapanyagcserét (főleg, ha negatív tartományban van), a magas *cholesterin*-szintet és a megnőtt *Achilles-reflex időt*, a jellegzetes *EKG-tüneteket* emelhetjük ki. Sokszor áll fenn normo-, hypo- vagy hyperchrom *anaemia*, és mutatható ki leucopaenia, lymphocytosis, eosinophilia (e három utóbbi a gyakran társuló enyhe mellékvesekéreg-elégtelenség kifejezője).

**Elkülönítő kórisme:** a hypothyreosis *formáit* illetően:

– a *klinikai forma súlyossága szerint*: subclinikai, latens, szokványos, súlyos (myxoedema) – l. az osztályozásnál;

– *eredet szerint*: primaer, secundaer, tertiaer, peripheriás (részletek az osztályozásnál).

A *centralis formák* kevésbé súlyosak mint a peripheriások, de társulhatnak más trophormonhiányokkal (STH, ACTH, gonadotropinok), így növekedési zavart, mellékvesekéreg-elégtelenséget (l. depigmentáció, hypoglycaemia), hypogonadismust (here-atrophia, ciklus-zavarok, a hónalj- és fanszőrzet szinte teljes kihullása) okoznak. Ilyenkor el kell végezni, az említett hormonok meghatározása mellett, a hypophysis egyéb irányú kivizsgálását is (sella, ideggyógyászati és szemészeti vizsgálatok).

A hypothyreosis eredetének eldöntésénél a TSH-meghatározás, a TRH- és a TSH-próbák alapvető fontosságúak (sajnos, a TRH-próbával nem lehet a secundaer és tertiaer formát biztosan elkülöníteni, ennek magyarázatát l. e próba ismertetésénél).

– a hypothyreosist *el kell különíteni más betegségektől, így:*

– *idült veseelégtelenségtől és nephrosis-syndromától*; utóbbiban elő is fordulhat;

– *szívelégtelenségtől* (főleg az oedemák miatt)

– *hypercholesterinaemiák, hyperlipoproteinaemiák, systemás atherosclerosis* megnyilvánulásaitól (utóbbi psychés tünetei hasonlóak);

– az *anaemiák* különböző formáitól; az *ichtiosistól* (a bőrelváltozások hasonlósága)

– *acromegaliától*, amivel sok közös vonása van (l. ott), s amivel gyakran társulhat is;

– *idült alkoholizmustól, depressiótól, senilis dementiától*.

**Evolúció.** Kóroktanától s a kezeléstől függ. A tünetmentes formák manifesztté alakulhatnak, hónapok vagy évek leforgása alatt.. A fellépő szövődmények (korai érlemeszesedés és annak következményei: coronariaelégtelenség, agyi erek laesiója stb.) jelentik a legfőbb veszélyt.

**Kezelés.** A laesionalis formák egész *életen át tartó* kezelést igényelnek A beteget végig követni kell, kezdetben pedig gyakrabban ellenőrizni. A jól vezetett substitúciós therapia a beteg és az orvos számára egyaránt komoly satisfactiót jelent, mert egyike a kezelésre legjobban reagáló endocrin megbetegedéseknek. Megszűnnek a kellemetlen klinikai tünetek, a beteg objective és subjective egyaránt helyrejön.

Substitúciós célra különböző pajzsmirigyhormon-készítményeket használhatunk. Leginkább a **T<sub>4</sub>-tartalmú készítmények** felelnek meg, melyek latenciaideje ugyan 1/2-1 (mások szerint 2-3) nap, de hatásuk tartós és kiegyensúlyozott (T<sub>1/2</sub>-jük egy hét, s a hatás kb. 4 hétig fennáll). Ilyen készítmények: Thyro-4<sup>R</sup>, L-Thyroxin Henning<sup>R</sup>, Levothyroxine<sup>R</sup>, Euthyrox<sup>R</sup>, Thyrax<sup>R</sup>, Thyrex<sup>R</sup>; napi adag: rendszerint 25-től 150-200 ( ritkán 300) µg-ig, a reggeli étkezés előtt

(esetleg után) adagolva. Kizárólag substitutiós kezelés esetében hetente 2-3 napra kihagyjuk, hogy a saját pajzsmirigyműködést is lehetővé tegyük, a negatív feedback megszakítása révén. Sürgősségi esetekben (pl. myxoedemás comában) szükség lehet gyors hatású injectabilis  $T_4$ -készítményekre (ilyen az *L-Thyroxin-inject. Henning<sup>R</sup>*, mely 500 µg hatóanyagot tartalmaz).

Kivételes esetekben, főleg ha azonnali eredményt kell elérnünk,  $T_3$ -tartalmú készítményeket választunk (Tiroton<sup>R</sup> vagy Liothyronin<sup>R</sup> 20 µg/tabletta). Ezek napi adagját 2-3 részletben tanácsos bevenni, de mindig legkésőbb du. 4 h előtt. Injectabilis forma pl. a Thyrotardin-inject. Henning<sup>R</sup>, mely 100 µg hatóanyagot tartalmaz.

Ma már az állati eredetű, biológiai értékméréssel dozált pajzsmirigy-kivonatokat tartalmazó készítményeket túlhaladottnak kell tekinteni (Bürgi, 1986).

**17. táblázat. A pajzsmirigyhormonok farmakokinetikai jellemzői.**

	<b>Felszívódás</b>	<b>Hatás-kezdet</b>	<b>Maximalis hatás</b>	<b>Hatás-tartam</b>	<b>T<sub>1/2</sub></b>	<b>Kezdeti adag</b>	<b>Fenntartó adag</b>
T <sub>3</sub>	80 -100 %	6 óra	2 - 3 nap	10 napig	1 nap	10-20µg	60-100 µg
T <sub>4</sub>	60 - 80 %	2-3 nap	10 nap	4 hétig	7 nap	12,5-25µg	125-200 (300) µg (~ 2 µg/ttkg)

A tiszta  $T_4$ -tartalmú készítményeket a *kombinált* ( $T_4$ - és  $T_3$ -tartalmú) szerekkel szemben is előnybe kell részesíteni, sőt utóbbiakat (nálunk Thyreotom<sup>R</sup> és Novothyral<sup>R</sup> néven vannak forgalomban) tanácsos mellőzni. Annak idején azzal indokolták megjelenésüket, hogy a két hormont élettani arányokban tartalmazzák. Kiderült azonban, hogy kombinált készítmények esetében is fennáll a  $T_3$  -túladagolás veszélye (éppúgy, mint a tiszta  $T_3$  -tartalmúaknál).

Nagyon fontos megjegyeznünk, hogy **időseknél, szívbetegknél kis adagokkal kezdjük** a kezelést (pl.  $T_4$  -ből 12,5-25 µg napi adaggal), és lassan, *fokozatosan emeljük* a dosist, a szövődmények elkerülése érdekében. Minél súlyosabb és minél régebbi a hypothyreosis és minél idősebb a beteg, annál kisebb a kezdeti adag. Coronaria-elégtelenségben, magasvérnyomás esetén, szívelégtelenségben, ritmuszavarokban, ezek kezelését el kell kezdeni a substitutio megkezdése előtt, s vele párhuzamosan folytatni. Így, gyakran társítunk coronaria-tágítókat, vérnyomás-csökkentőket és értágítókat, cardiotonicumokat, diureticumokat, antiarrhythmias szereket (pl.  $\beta$ -blokkolókat is, az ellenjavallatok figyelembevételével, megfelelő elővigyázatossággal) stb. Instabil anginában pl. nem törekszünk teljes mértékű substitutióra.

Ha túl nagy kezdeti dosist alkalmazunk, súlyos **szövődményeket** okozhatunk, így *angina pectorist*, *szívrítmuszavarokat*, sőt *myocardium infarctust*, agyi keringési zavarokat (ischae-miát, agyvérzést) is. Felléptük valószínűleg azzal magyarázható, hogy a hypothyreosis körülményei közt a vérben emelkedett a catecholamin-concentratio, s ez a pajzsmirigyhormonok hatására megszorodó  $\beta$ -receptorokat fokozott mértékben izgatja. Ez a tény motiválja ilyenkor a  *$\beta$ -blokkolókat*, ill. az *enyhe nyugtatókat* óvatos társítását a substitutiós kezeléshez. Izomgörcsök jelentkezése szintén elővigyázatos adagolást tesz szükségessé: ilyenkor is le kell csökkenteni az adagot kezdeti szintre és lassan, fokozatosan emelni azt, a teljes substitutio eléréséig.

Az adag megválasztásánál tekintettel kell lennünk az *együttadott* egyéb gyógyszerekre is. Egyesek gátolják a pajzsmirigyhormonok felszívódását a bélből (pl. cholestyramin, alumini-um-hydroxyd, sucralfat, ferroszulfát), mások növelik a  $T_4$  clearance-ét (pl. enzim-inductio

folytán, ilyen a diphenylhidantoin, a carbamazepin, rifampicin, chloroquin, paroxetin) – vagyis mindkét kategória az adag emelését teszi szükségessé.

A testtömeg is befolyásolja a szükséges adagot – ennek csökkenése egyik oka annak, hogy időseknél kisebb a dosis (ehhez a csökkent metabolizáció is hozzájárul).

Egyes esetekben subiectiv javulás csak úgy érhető el, ha az FT<sub>4</sub> a normális értéket meghaladja, s a TSH suppressált – az ilyen adagolás azonban csak akkor fogadható el, ha az FT<sub>3</sub> szigorúan a normálértékek közt helyezkedik el (Toft, 1998/b).

Vitatott a **subclinica**i formák kezelésének szükségessége, amint azt már a pajzsmirigy laboratóriumi vizsgálatának keretében (a TSH- és FT<sub>4</sub>-meghatározásnál) is említettük. Mint ott kifejtettük, túlnyomó többségük nem igényel substitutiót, mert nem beteg (l. ott), és évente csupán 5-7%-uk válik manifest hypothyreosisossá. A subclinica forma leggyakrabban *pajzsmirigybetegségek* kapcsán jelentkezik, így *Hashimoto-thyreoiditis*ben, vagy *Basedow-Graves-kór* sebészi, radioactiv jód-, vagy conservativ *kezelése* után. Más *autoimmun betegségek*kel (pl. diabetes mellitus, anaemia perniciosa) is társulhat. Ilyen esetekben, valamint *pajzsmirigyellenes antitestek* (anti-TPO, anti-Tg) kimutatása esetén, sok szerző helyesebbnek látja a substitúió kezelés beindítását (Toft, 1998/b).

Nehezebb a döntés olyan esetben, amikor a TSH-emelkedést véletlenül észlelik, minden pajzsmirigybetegség és emelkedett antitest-szint nélkül. Ilyenkor 2-3 hónap múlva tanácsos megismételni a vizsgálatot, egy *átmeneti* hypothyreosis (pl. subacut thyreoiditis kapcsán), vagy egy *nem-pajzsmirigy-eredetű* betegség (szintén átmeneti forma) kizárására. Ha a TSH értéke ismételt meghatározások után is meghaladja a 10 mNE/L-t, a szerzők legtöbbje elkezd a T<sub>4</sub>-kezelést (Toft, 1998/b). Subiectiv javulásról csak a kezelték fele számol be. Egyelőre nem nyert bizonyítást a feltételezés, hogy a subclinica forma elősegítené a hyperlipidaemiák, s így a coronarosclerosis kialakulását, mint ahogyan ez a manifest formákban jól ismert.

A másik probléma az *átmeneti* jellegű **hypothyreosis**, amikor kezelést csak bizonyos ideig kell adni, vagy ez nem is szükséges. Ilyen átmeneti hypothyreosis fordul elő a *de Quervain-féle subacut* és a *post-partum* thyreoiditisek során, melyek ritkán igényelnek pajzsmirigy-hormon-kezelést. *Basedow-Graves-kór* sebészi vagy radioactiv *kezelése* kapcsán szintén bekövetkezhethet (a kezelték kb. 25%-ánál, az első 6 hónapban), amikor is a tünetek enyhítésére 50-75 µg T<sub>4</sub> adható. Hat hónap elteltével (Toft, 1998/b) a TSH-meghatározás megismételendő, s ennek eredménye dönti el, hogy a kezelés tovább adandó (ha a TSH emelkedett), vagy megszakítható (ha normális, vagy suppressált). Utóbbi esetben a pajzsmirigy-functiót 4-6 hét múlva újra ellenőrizni kell. *Hashimoto-thyreoiditisben kezdetben* szintén lehet csak átmeneti jellegű a hypofunctio, s fokozott jódbevitel következményeként (pl. amiodaron, jódos köptetők) alakulhat ki, reversibilis módon. Később azonban – természetes evolutiója során – a Hashimoto-kór irreversibilis hypothyreosist eredményez. A kezeletlen, vagy az elégtelenül kezelt *Addison-kórban* észlelt magas TSH e betegség megfelelő glucocorticoid-therápiájára rendszerint normalizálódik. Ha ez nem történik meg, Schmidt-syndroma állhat fenn, mely e két endocrin mirigy közös autoimmun megbetegedése, s melyben mindkét hormont szubsztituálni kell.

**Ellenjavallatok:** A pajzsmirigyhormonok esetleges túladagolása jellegzetes hyperthyreoticus tüneteket, *thyreotoxicosis factitiát* vált ki – ilyenkor átmenetileg le kell állítanunk a kezelést. Heveny *myocardium infarctusban* rövid időre szintén meg kell szakítanunk a pajzsmirigy-hormonok adagolását; később féladaggal kezdjük újra, lassan, fokozatosan emelve a dosis. Más, intercurrents megbetegedés esetén a substitutio megszakítása szükségtelen, sőt egyenesen káros, hiszen a hypothyreoticus állapot kedvezőtlenül befolyásol minden egyéb kórképet.



Secundaer hypothyreosis esetén, egyidejű mellékvesekéreg-elégtelenség fennállásakor, előbb *glucocorticoidokat* kell adni (különb a pajzsmirigyhormonok adása a mellékvesekéreg-működést decompensálhatja). Régóta fennálló primaer hypothyreosishoz is társulhat mellékvesekéreg-elégtelenség, de ez csak ritkán, súlyos esetekben teszi szükségessé glucocorticoidok adagolását. Annál inkább szükség van rájuk viszont fenyegető hypothyreoticus coma kezelésében (ilyenkor nagy adagokat kell alkalmaznunk).

*Terhesség és szoptatás* idején nagyobb a pajzsmirigyhormon-szükséglet, felmerül az adag növelésének (+ 25-50 µg/ nap T<sub>4</sub>) kérdése. Jódhiány esetén 200 µg/nap jódtársítása is szükséges (főleg a magzat szempontjából).

Kezeljük természetesen a hypothyreosishoz társuló egyéb zavarokat is, savpótlókat, epehajtókat, antianaemiás szereket alkalmazva.

Lényeges a *betegek rendszeres ellenőrzése*, előbb hetente, majd havonta, utóbb 3-6 havonta. Fel kell világosítani őket, hogy a kezelés egész életen át szükséges (kivéve az átmeneti jellegű hypothyreosisokat).. A therapiás eredmények követésére – a klinikai állapot mellett – legmegfelelőbb az FT<sub>4</sub> ellenőrzése, hiszen a TSH-szint normalizálódásához, a pajzsmirigyhormonszintek normalizálódása után sokszor még több hónapra (esetleg évre) van szükség (a lehetséges magyarázatot l. a gyermekkori hypothyreosishoz). A kezelés eredményessége függ a beteg együttműködésétől, vagyis rendszeres gyógyszerfogyasztásától. Alacsony FT<sub>4</sub>, s magas TSH gyenge compliance jele is lehet. Ritkán előfordulhat, hogy a beteg az esedékes ellenőrzés előtt akarja pótolni korábbi mulasztásait, s ekkor az előírtól nagyobb adagban használja a T<sub>4</sub>-készítményt, melynek eredménye magas T<sub>4</sub>-s, egyidejűleg magas TSH-szint lesz (*Toft*, 1998/b).

#### **2.2.3.2.4. Hypothyreosis és terhesség**

Terhesség kapcsán ritkán észlelhető hypothyreosis, mert ez meddőséghez, vesztítéshez, koraszüléshez, magzati fejlődési rendellenességhez vezethet. (Hasonló szövődmények különben hyperthyreosisban is előfordulhatnak.) Diagnosisa nem jelent különösebb problémát, mert a klinikai kép nem különbözik a megszokottól. A terhesség súlyosbítja a hypothyreosist, pl. egy subclínikai formát manifesztté alakíthat.

A hypothyreosis leggyakoribb oka a *Hashimoto-thyreoiditis*, mely a szokott tünetekkel jár; ezek közül a fáradtság, obstipáció, aluszékonyság a normális terhességben is előfordul.

Az anyai hypothyreosist *kezeln*i kell, elsősorban a bevezető sorokban említett szövőd-mények megakadályozása érdekében. Substitúciós kezelésre általában T<sub>4</sub>-készítményeket alkalmazunk, napi 150 µg körüli adagban, de vigyázva arra, hogy a TSH-t normális szinten (inkább az alsó zónában, 0,4-1,0 µNE/mL között) tartsuk. Igaz ugyan, hogy a pajzsmirigyhormonok csak kismértékben hatolnak át a placentán, de kimutatták, hogy kezdetben, mielőtt a magzat pajzsmirigye functióba lépne – súlyos magzati hypothyreosis feltételei közt – átjutnak a magzatba. Ez a lehetőség azért lényeges, mert a pajzsmirigyhormonok hatása elengedhetetlen a magzat agyának normális fejlődéséhez. A T<sub>4</sub>-készítményekhez feltétlenül kell társítani jódot (rendszerint napi 200 µg-ot), ugyanis ez mind az anya, mind a magzat szempontjából alapvető fontosságú. Az FT<sub>4</sub> és a TSH szintjét trimenononként ellenőrizni kell. Az eredeti T<sub>4</sub>-adag a szülés után 2-3 hétre alkalmazható újra.

A *post partum thyreoiditis*, mely tkp. subacut painless thyreoiditis formájában játszódik le, kezdeti fázisban enyhe thyreotoxicosissal járhat, amelyet hypothyreosis követ. A hypothyreosisok 30%-a permanenssé válik, T<sub>4</sub>-gyel kell kezelni legalább 6 hónapig (a részleteket l. a subacut lymphocytás thyreoiditisnél).

#### 2.2.3.2.5. Időskori hypothyreosis

Nehezebb a felismerése, mert a hypothyreosis szokványos, de még inkább az enyhe, subclinikai formáinak tünetei egybeesnek a normális öregedési folyamatok számos megnyilvánulásával (l. a felnőttkori hypothyreosisnál).

A teljesítőképesség csökkenése, apathia, depressio, gyengeségérzés, memória- és hallászavarok, székrekedés, csökkent hidegtűrőképesség, hypokinesia, ízületi panaszok, bőrelváltozások, anaemia – *közös tünetei* lehetnek mindkét állapotnak. A megfelelő anamnesis (családi és egyéni, pl. pajzsmirigy-kezelések: műtét, radioactiv jód stb.), alapos objectiv vizsgálat (golyva jelenléte, műtéti heg, esetleges szemtünetek stb.) igazíthat útba.

Tekintettel a fentiekre, alapvető fontosságúak a *laboratóriumi* eredmények: az  $FT_4$  csökkenése és primaer formában a TSH emelkedése. A substitúciós kezelésnél fontos a  $T_4$  adagjainak adaptálása a beteg életkorához, mert időskorban minden gyógyszernek, így ennek is csökken az adagja: 70-80 év között 50-100 µg/nap, míg 80 év felett 25-75 µg/nap.

#### 2.2.3.2.6. Myxoedemás coma

A myxoedema súlyos formáiban, nem egyszer végstádiumában lép fel. Főleg időseknél, elégtelen kezelés esetén következik be.

**Kiváltó tényezői** lehetnek: a hideg (télén gyakrabban fordul elő), fertőzés, sérülés, különböző betegségek, pl. gyomor-bél traktusi vérzések, chronicus obstructiv tüdőbetegségek, heveny myocardium infarctus, nyugtatók adása, alkohol, opiát, narcosis, stressz-helyzetek.

**Pathogenesis:** nem teljesen tisztázott. Alapvető a pajzsmirigyhormon-hiány okozta *súlyos hypometabolismus*, amely éppen csak az élet fenntartásához elegendő. Fontos tényező az *elégtelen perctérfogat*, mely a szövetek hypoxiáját okozza. A *ventillatio* extrem fokú *csökkenése* respiratoricus acidosisra, *CO<sub>2</sub>-retencióra*, s az  $O_2$  partialis nyomásának csökkenésére vezet. E folyamatban a légzőközpont deprimálása, a neuromuscularis ingerületátvitel zavara, a légzőizmok elégtelen működése szerepelhet. Kialakulásához hozzájárulhatnak a légzési elégtelenséget fokozó tényezők (agyi hypoxia, elhízás, a légzőkészülék myxoedemás beivódása). Komoly szerepe van a társuló *mellékvesekéreg-elégtelenség*nek is, mely az általános hypometabolismus következménye. Primaer hypothyreosisban hypoglycaemia általában nem fordul elő, annál kifejezettebb ez viszont centralis formákban, melyekben panhypopituitarismus áll fenn. Gyakori a *hyponatraemia* is.

**Klinikai kép:** Rendszerint lassan, fokozatosan alakul ki: hetekkel meg szokta előzni progresszív fáradtságérzés, izomgyengeség, apathia, aluszékonyság. Rossz jel az izomgörcsök jelentkezése, vészjel a **hypothermia** kialakulása (a testhőmérséklet  $30-32^\circ\text{C}$  alá süllyedhet, s csak specialis hőmérővel mérhető). További tünetek: az ínreflexek kiesése, **hypoventillatio** (sok esetben csupán 5 ki- és belégzés percenként), respiratoricus acidosis, **bradycardia** (percenként 50 alatt), **vérnyomáscsökkenés**, **szívelégtelenség**, **coma**. Gyakran előfordul továbbá oliguria, **pericardialis**, **pleuralis** izzadmány és **ascites** kialakulása. Az intracellularis folyadéktér növekedése miatt epileptiformis görcsök is felléphetnek.

A primaer és secundaer myxoedemás coma klinikailag nehezen különíthető el, s legfennebb a hypophysis-elégtelenség egyéb jelei (vékony, áttetsző bőr, finom ráncokkal, a szőrzet hiánya, atrophias nemi szervek) alapján gondolhatunk secundaer formára. Az azonnali therapiás beavatkozás szempontjából ez azonban nem jelent gondot, mert a kezelésük hasonló. A későbbiekben majd eldönthető az elégtelenség eredete.

**Laboratórium:** vért veszünk a vizsgálatok elvégzésére, de nincs idő az eredmények megvárására, a kezelést – intensív osztályon – azonnal el kell kezdeni. Nincs párhuzam a

klinikai kép súlyossága és a serum  $T_4$ -szintje között. Rendszerint hyponatraemia, hypochloroemia, hypovolaemia, LDH- és transaminase-emelkedés észlelhető. Hypercapnia, hypoxia szokványos, lehet hypoglycaemia is (secundaer formában vagy éhezés miatt).

**Elkülönítő kórisme:** hypophysis-elégtelenség, veseelégtelenség, nephroticus syndroma, encephalitis, diffus cerebrovascularis elégtelenség, intoxicatio.

**Kezelése:** – *hydrocortison hemisuccinát* infúzióban, 200 mg az első hat órában; helyette 100 mg prednisolon is adható;

–  $T_4$ , 300-500  $\mu\text{g}$  (azaz 7  $\mu\text{g}/\text{ttkg}$ ) iv.; nagy adag pajzsmirigyhormonra azért van szükség, mert előbb telíteni kell a TBG-t; a következő 8-10 napon át napi 100  $\mu\text{g}$   $T_4$  adandó iv.;

–  $T_4$  helyett alkalmazható:  $T_3$ , 20-40  $\mu\text{g}$  iv. 6 óránként, vagy 100-200  $\mu\text{g}$  gyomorszádon át (coronaria-elégtelenségben csak 40-80  $\mu\text{g}$  az első 4 órában), majd  $T_4$  75-100  $\mu\text{g}/\text{nap}$ ;

– hypercapnia esetén intubatio és mesterséges lélegeztetés (vérgázak monitorizálása) szükséges; súlyos bradycardiában vagy vezetési zavarban időlegesen *pacemakert* kell alkalmazni;

– a hypothermiából külső, passzív melegítéssel kell kihozni a beteget, de a hőmérséklet-emelés lassan kell történjen (1  $^{\circ}\text{C}$ -ot emelve óránként 35  $^{\circ}\text{C}$ -ig, különben az okozott peripheriás vasodilatatio vérnyomásesést és reflexes tachycardiát válthat ki)

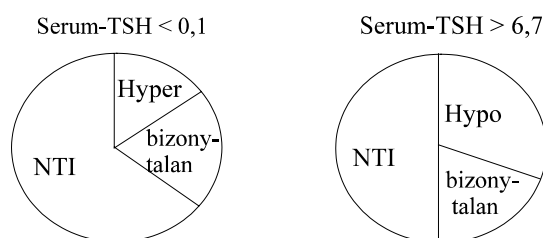
– *plasmapótszer* (súlyos vérnyomáscsökkenés esetén), 20-40%-os *glucose*- (hypoglycaemiában), electrolyt- (főleg hypertoniás *NaCl*-) és *tápinfúziók* adagolása, szükség esetén kis adagú *cardiotonicum*, preventive *antibioticum* alkalmazása, a folyadékbevitel megszorítása (a hyponatraemia miatt) szükséges lehet.

**Prognosis:** életet veszélyeztető súlyos betegség, *halálozása* 50%-os. Nagy adagú pajzsmirigyhormon alkalmazása szív-, agy- és izomszövődmények kockázatát jelenti, ugyanakkor a gyors compensatio javítja a prognosist. A coma megelőzése érdekében a korai felismerés, s a hypothyreosis megfelelő kezelése a döntő. Megszűnése után a substitutio az élet végéig szükséges.

### 2.2.3.3. Euthyreoid betegség-syndroma

(Euthyroid sick syndrome - Kóros pajzsmirigyhormon-értékek betegeknel)

A pajzsmirigyhormonok s a TSH serum-szintjeinek jellegzetes módosulásait nemcsak pajzsmirigybetegségek, hanem egyéb kóros állapotok is kiválthatják. Sőt, statisztikailag sokkal gyakrabban idéznek elő ilyen módosulásokat *nem-pajzsmirigyeredetű kórállapotok*; ezek incidenciája attól is függ, hogy milyen populációnál végzik a felmérést. Az átlagnépességnél ritkább, beutalt betegeknel sokkal gyakoribb, intenzív terápiás osztályokon a betegek nagy részénél kimutathatók. Az említettek illusztrálására szolgálnak a következő, 41. ábra diagramjai.



41. ábra. A kóros serum-TSH-szintek okainak gyakorisága pajzsmirigy- és nem-pajzsmirigyeredetű betegségekben

Hyper: hyperthyreosis; Hypo: hypothyreosis; NTI (non-thyroidal illness vagy euthyroid sick syndrome): nem-pajzsmirigyeredetű betegségek.

Euthyroid sick syndrome előfordulhat súlyos, heveny vagy idült megbetegedésekben, így idült veseelégtelenségben, heveny és idült májgyulladásokban, cirrhosisban, myocardium infarctusban, heveny pszichiatricai megbetegedésekben, AIDS-ben, postoperatív és más criticus állapotokban, (pl. trauma, égés, diabeteses ketoacidosis), daganatos betegségek előrehaladott formáiban, valamint éhezés és malnutritio esetében (18. tábl.).

A szindrómára elsősorban az jellemző, hogy a  $T_4$  a periférián nem alakul  $T_3$ -má, így a plasma  $T_3$ -szintje csökken (a kórképet **alacsony  $T_3$ -szindrómának** is nevezik). A  $rT_3$  sem bontódik le, így szintje emelkedik, míg a  $T_4$  és a TSH rendszerint – de nem mindig – normális értékek között van (43. ábra és 18. tábl.).

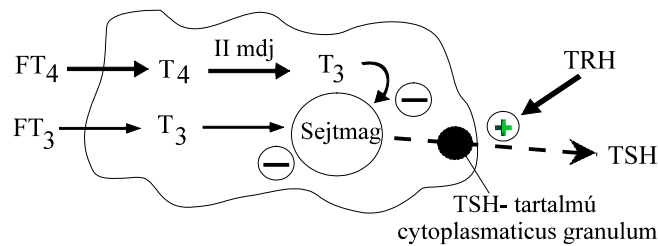
**18. táblázat. Betegségek és más kóros állapotok befolyása a pajzsmirigyfunktio paramétereire**

Kóros állapot, betegség	$T_3$	$rT_3$	$T_4$	$FT_4$	TSH	TRH-próba	Megjegyzés
Éhezés, fogyás	↓	↑	N	N	N	N, ↓	szénhidrát-érzékeny
Idült veseelégtelenség	↓	N	N, ↓	N	N	N	dialysis után átmeneti javulás
Sebészeti beavatkozás	↓	↑	↓	N	N, ↓	N, ↑	közvetlenül postoperative
Myocardium infarctus	↓	↑	N	N	N, ↑	nt	1-3 nappal infarctus után
Kritikus állapotok	↓	↑	N, ↓	N, ↓*	N, ↓*	N, ↓	gyógyszer módosít
Cirrhosis	↓	↑	N, ↓	N	N, ↑	N	
Heveny psychosisok	N, ↑	↑	N, ↑	N, ↑	N, ↑	N, ↓	
AIDS	N	N, ↓	↑	N	N	N, ↓	fázikus változások
Hepatitis acuta infectiosa	↑	↑	N, ↑	N	N	N	fokozott TBG-termelődés
Idült aktív hepatitis	↑	N	N, ↑	N	N, ↑	N, ↑	gyakori AIPB

nt: nincs tanulmányozva; N: normális, ↑: növekedett, ↓: csökkent; \* dopamin-kezelés során rendszerint csökken; AIPB : autoimmun pajzsmirigybetegség

Adaptálva Wartofsky L., Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the „euthyroid sick” syndrome. Endocr. Rev. 1982; 3/1:164 alapján.

A fenti változások az I. típusú 5'-monodejodinase gátlása miatt lépnek fel, ez katalizálja ugyanis az említett reakciókat, amelyek közül az első a keringő  $T_3$  80%-át hozza létre. Az I. típusú 5'-monodejodinase a máj és a vese szintjén található elsősorban, de más peripheriás szövetekben is előfordul. Aktivitását nemcsak a már jól ismert tényezők (PTU, propranolol, glucocorticoidok, amiodaron), hanem a stressz, éhezés és számos súlyos betegség fennállása is gátolhatja.



**42. ábra. A keringő pajzsmirigyhormonok negatív feedback-hatása a TSH-secretióra.**

TSH-termelő sejt a hypophysisben

II mdj: II típusú 5'-monodejodinase

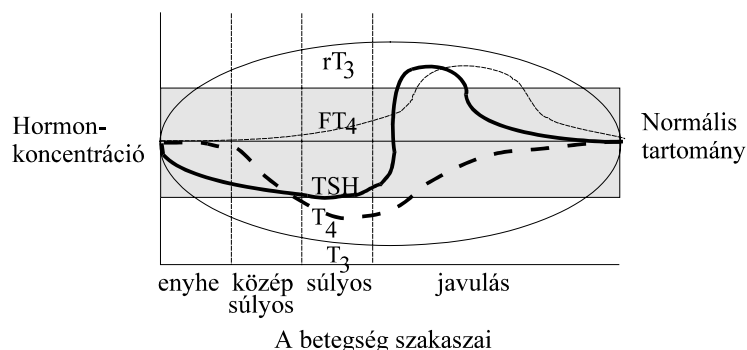
A feedback fő mechanizmusát a keringő  $FT_4$  biztosítja, mely a hypophysis TSH-sejtjeiben  $T_3$ -má alakul (II típusú 5'-monodejodinase hatására). A keringő  $FT_3$  szerepe ebben másodrendű. A  $T_3$  – eredetétől függetlenül – a sejtmag receptoraira hatva – gátolja a TSH-secretiót. A hypothalamicus TRH viszont serkenti a TSH-felszabadulást a sejt cytoplasmaticus granulumaiból.

A TSH rendszerint *változatlan* értékét úgy magyarázzák, hogy a keringő  $T_3$  ugyan csökken, de nem a  $T_3$ -szint a pajzsmirigyhormonok negatív feedbackjének fő tényezője, hanem az  $FT_4$ -szint – ami az esetek többségében *normális* marad. A TSH-secretio feedback gátlásában ugyanis döntő szerepe a keringő  $T_4$ -ból a hypophysis TSH-sejtjeiben keletkező  $T_3$ -nak van és csak kisebb mértékben a keringő  $T_3$ -nak. Ezt az átalakulást a hypophysisben a II. típusú 5'-monodejodinase katalizálja, melynek működését az említett súlyos, nem-pajzsmirigyeredetű betegségek nem gátolják.

A TSH-emelkedés elmaradását más mechanizmusokkal is próbálják magyarázni: a tetrac és triac pajzsmirigyhormon-metabolitok, ill. az  $IL-1\beta$  TSH-secretiót gátló hatásával.

Az NTI-betegeket a plasma  **$T_4$ -szint** függvényében 3 csoportra oszthatjuk: a *leggyakoribb* a *normális*  $T_4$ -szint (18. tábl.), de előfordul *csökkent* vagy *emelkedett* érték is: a betegség kezdetén rendszerint normális, majd súlyosbodásával csökken, s a javulás beálltakor emelkedik a  $T_4$  (43. ábra).

A súlyos, nem-pajzsmirigyeredetű betegségek enyhén csökkentik a TBG-t és lehetséges, hogy megjelenik egy kötégátló anyag is, a *THBI* – (thyroid hormone-binding inhibitor). Ez az extrathyreoidealis szövetek normális komponense lehet, s a májban, vesében, bélben nagy töménységben termelődik, míg más szövetekben (agy, lép) majdnem hiányzik. Előrehaladott általános megbetegedésekben, ahol kiterjedt szöveti laesiók keletkeznek, ez a THBI kerülne nagy mennyiségben a vérbe, jelentősen **csökkentvén** a serum  $T_4$ -szintjét.



**43. ábra. A nem-pajzsmirigyeredetű betegségek (NTI) evolúciós szakaszainak és súlyosságának befolyása a pajzsmirigy-funkció paramétereire (magyarázat a szövegben).**

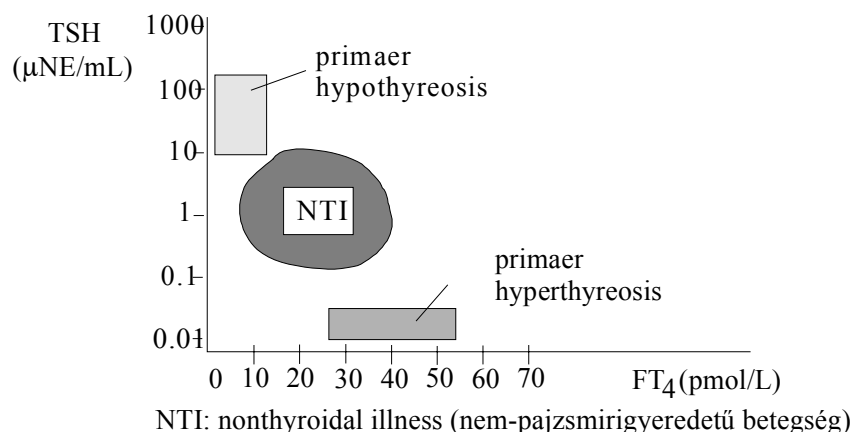
Az ábra szemléletesen mutatja azt is, hogy amilyen mértékben csökken a  $T_3$  szintje, (ez a szindróma alapvető, sine qua non jellemzője), olyan mértékben emelkedik az inaktív  $rT_3$ -é.

Súlyos, pl. intenzív terápiás osztályon kezelt betegeknél az erősen csökkent  $T_4$ -szint rendszerint infaust prognosztiszt jelent (a halálozási arány evidens módon emelkedett).

Nem könnyű a kórkép **elkülönítése hypothyreosistól**, ha mind a  $TT_4$ , mind a  $TT_3$  szintje csökkent (low  $T_3$ - $T_4$  state). Az elkülönítésben – a klinikai tünetek mellett – a legfontosabb az  $rT_3$ -szint (amely azonban nem current vizsgálat) és amely pajzsmirigyelegtelenségben alacsony, míg euthyroid sick syndromában *magas* (l. 43. ábra). Ugyanakkor *hypothyreosisban* nemcsak a  $T_4$ , hanem az  $FT_4$  is kötelező módon *csökkent* és – primer hypothyreosisban – a *TSH emelkedett*.

Az  $FT_4$  s a *TSH együttes meghatározása* rendszerint lehetővé teszi mind a primer hyper-, mind a hypothyreosisok differenciálását az NTI-től. Az ábrából kitűnik, hogy a nem-pajzsmirigyeredeti betegségekben észlelt eredmények tartománya eltér ugyan a normális referencia-értékektől, de elkülönül a valódi dysfunctiók tartományától is.

**Emelkedett** plasma- $T_4$  főleg idős korú, súlyos betegségekben szenvedőknél, valamint a gyógyulási periódusokban fordul elő. Ezt **el kell különíteni a  $T_4$ -hyperthyreosistól**: utóbbi esetben a  $T_3$  is emelkedett, a TSH suppressált, és a TRH-próba negatív (épp a suppressált TSH miatt).



**44. ábra. A valódi pajzsmirigy-dysfunctiók elkülönítése a nem-pajzsmirigyeredeti betegségek okozta paraméter-változásoktól.**

(Megjegyzés: az ábra *Kaptein E.M.*: Clinical application of free thyroxine determinations, Clin.Lab.Med. 13:653-672, 1993 c. cikke adatainak felhasználásával készült).

Euthyroid sick syndromában változhat *átmenetileg* a **TSH-szint** is (l. 41. és 43. ábra, 18. tábl): **csökkenhet** (ebben feltehetőleg a hypothalamicus DA vagy somatostatin szerepelhet, vagy a stressz-hatásra felszabaduló glucocorticoidok, pl. elképzelhető, hogy ez történik elhízottaknál a fogyókúra kezdetén), máskor pedig **emelkedhet** (pl. a gyulladás fázisában).

Nem-pajzsmirigyeredeti betegségekben a pajzsmirigyhormont szállító fehérjék nagy mértékben befolyásolják a  $TT_4$ , illetve  $TT_3$  szintjét. A *TBG* csökken pl. alkoholos cirrhosisban és nephroticus syndromában, de emelkedik heveny és chronicus májbetegségben, valamint oestrogen-hatásra.

Az euthyroid betegség-syndroma pajzsmirigyhormon-kezelést nem igényel.

#### 2.2.3.4. Golyva

A golyva elnevezés alatt a pajzsmirigy-terime tartós, látható vagy tapintható, megnagyobbodását értjük, vagyis a *thyromegáliát*. Ez a leggyakoribb endocrin megbetegedés. Létezéséről 4000 évesnél régebbi adatok is vannak (Kína, India, Egyiptom területéről). Maga a terminus (“golyva”) nem ad tájékoztatást sem functionális, sem morphologiai sajátosságairól,

sem pedig létrejötteinek okairól. Ezt ki kell egészítenünk pathogenesisére, vagy functionalis állapotára utaló ismérvekkel (pl. Hashimoto-thyreoiditishez, pajzsmirigyrákhoz, Basedow-kórhoz csatlakozó golyva).

A golyva lehet veleszületett, vagy szerzett, jó- vagy rosszindulatú folyamat eredménye, járhat normo-, hyper- vagy hypofunkcióval. Az *egyszerű golyva* (simple nontoxic goitre, Struma simplex, guşa simplă) a pajzsmirigy nem-gyulladásos, nem-malignus, normofunkciós hyperplasiája és hypertrophiája. Lehet *endémiás* vagy *sporadicus*.

Legtöbbször a *nyaki* régióban helyezkedik el, s lehet diffus vagy göbös; kiterjedhet a mediastinum felé (substernalisan); előfordulhat más régiókban is (ez az ún. *dystopiás* golyva): lehet mediastinalis (intrathoracalis), elhelyezkedhet a nyelv állományában (lingualis), vagy máshol (pl. ritkán az ovariumban: struma ovarii). Lehet először kialakuló vagy recidíva eredménye.

#### 2.2.3.4.1. Endémiás golyva

*Endémiás* jellegű: a populáció több, mint **10%-ánál** jelentkezik (12-14 éveseknél meghaladja a 20%-ot, a 6-18 éveseknél az 5%-ot), főoka a jódhiány.

*Jódszegény vidékeken* alakul ki (többnyire hegyes területeken: Alpok, Andok, Kárpátok, Pireneusok, ahol a gleccserek „kimosták” a jódot a talajból, így a jódtartalom minimális; a gyakran meszes talaj miatt ez a kevés jód is kiürül); ugyanakkor *egyéb* strumigén tényezők is jelen lehetnek. A golyva lehet diffus, lobális, göbös vagy vegyes (ilyenkor göbös a neve).

*Milcu* akadémikus *endémiás thyreopathiás dystrophiának* nevezte. E felfogás szerint ez a kórkép a pajzsmirigyből kiinduló, endémiás jellegű, az egész szervezetet érintő dystrophiás folyamat. Három formáját különböztette meg: az oligosymptomás, az endocrinopathiás és a neuropathiás formát (l. a továbbiakban).

**Etiopathogenesisének lényege:** a jódhiány (és talán az újabban hangsúlyozott seleniumhiány), valamint a golyvakeltők hatása, de számos más körülmény is hozzájárulhat. Rendszerint több tényező együttes hatásának eredménye a golyva létrejötte.

– **jódhiány** – a legfontosabb; ha **100** (mások szerint **70**, ill. **150**) **µg-nál kevesebb** jód jut naponta a szervezetbe (vagy a **jódürítés 50 µg/g creatinin alatt van**); pl. ha a jódürítés a vizeletben 25-50 µg/g creatinin közt van, a golyva frekvenciája 20-50 % közt található, de még nincs cretinismus-kockázat; de ha ez < 25 µg/g creatinin, akkor a golyva nagyon gyakori, s az endémiás cretinismus kockázata nagy. A vízben lévő calcium és fluor valószínűleg serkentik a jód kiürülését. A napi jódszükséglet jelentős mértékben az *életkortól* függ, így:

– csecsemőnél	50 - 80 µg	– fiatalkorban, 35 évig	200 µg
– kisgyermeknél	100 - 120 "	– 35 év feletti felnőttél	180 "
– iskoláskorúnál	140 - 200 "	– terheseknél és szoptatás idején	230–260 "

– **golyvakeltő anyagok:** egyesek a pajzsmirigy *jódfelvételét* csökkentik, mint pl. a *perchlorat* vagy a *cyanogen glycosidák*, melyekből a szervezetben *thiocyanat* képződik (ilyenek találhatók a manioka vagy cassava nevű növényben, mely a zairi területeken vezet – a jódhiánnyal karöltve – súlyos endémiás golyva és cretinismus kialakulásához). A *thioglycosidák* (*progoitrin*, *goitrin* – utóbbi az 5-vinyl-2-thiooxazolidon) viszont – a thyreostaticus thioamidokhoz hasonlóan – a jód *organificációját* gátolják. Thioglycosidákat tartalmaznak a Brassica-család tagjai, pl. a káposzta (goitrin van a káposzta magjában), karfiol, karalábé, repce (progoitrin), répa; más növényekben is (pl. szójabab, dió) előfordulnak strumigén anyagok. Az ember ritkán fogyaszt ezekből annyit, hogy az golyvát okozzon, viszont az ilyen táplálékon tartott tehenek tejében a goitrin kimutatható. Lehetséges tehát, hogy egyes

vidékeken a forralatlan tej (a goitrin ugyanis főzésre elbomlik) is szerepel a golyvák etiológiájában.

A *thioamidok* (l. a hyperthyreosis kezelésénél) a *hormonogenesis*t gátolják, a *lithium* a *secretiót* (a proteolysis gátlásával); golyvát okozhatnak még a *NSAID* közül a salicylátok, pirazon-származékok, phenylbutason, indomethacin, valamint más gyógyszerek, pl. a PAS, *sulfonamidok*, sulfonilureák, ethionamid, resorcin, methylxantinok, magas *jódtartalmú vegyületek* (pl. jódos kontrasztanyagok, jódos köptetők, *amiodaron*, desinficiens), *aminoglutetimid*, *fluorid*, ivóvíz-szennyeződések, így urochromok, melanochromok, *nitrátok*, fenol-származékok, flavonoidok stb. Természetesen az említett gyógyszerek strumigen hatása igen változatos erősségű: egyeseké kifejezettebb, másoké csekély, soknak pedig csak állatkísérletekben van ilyen hatása.

– **nagyobb hormonszükséglet** bizonyos *élettani periodusok* idején, pl. pubertás, terhesség, szoptatás, menopausa során; – ezek miatt is gyakoribb a golyva a *nőknél*;

– **pajzsmirigyhormon-, ill. jódvésztes** (szoptatás alatt a tej-secretióval, nephroticus syndromában a vízelettel, szójában gazdag étrend miatt és idült enterocolitisekben a székklettel, ill. haemodialysis során);

– **hormonszállító serumfehérje-szint növekedése** a vérben (hyperoestrogenismus, terhesség, anticoncipiens, hepatitis)

– **a hormonogenesis latens enzim-defectusait**: más tényezők tehetik nyilvánvalóvá;

– **egyéb** tényezők: STH (acromegáliában), hormon-resistentia, **autoimmun** mechanizmusok lehetősége (szerepük még nem tisztázott, de nagyobb titerben fordulnak elő golyva esetén), pl.: pajzsmirigy-növekedést serkentő immunoglobulinok (*TGI* – thyroid growth immunoglobulins), ill. T<sub>3</sub>-, T<sub>4</sub>-ellenes antitestek; genetikailag determinált magas TBG-szint; ritkán: solitaer vagy polynodularis adenomák (szigorúan véve nem tartoznak az egyszerű golyvához), cystaképződéshez vezető vérzések, pseudocysták.

Lényeges láncszeme lehet a golyvaképződésnek a jódhiány okozta átmeneti vagy permanens *hypothyreosis*, a serum T<sub>4</sub>-, T<sub>3</sub>-szintjének csökkenése, amely feedback mechanizmus révén **fokozott TSH-secretiót** vált ki. Előbb több T<sub>3</sub> képződik, ami hatásosabb, mint a T<sub>4</sub>, s így viszonylag alacsony jódtartalom mellett is fennmarad az euthyroid állapot (a jódéhséget bizonyítja, hogy a RIC értékei nőnek). A fokozott TSH-secretio ugyanakkor *hypertrophia*t is kivált, megnövelve a pajzsmirigy tömegét. A jódhiány feltételei közt a compensatoricus hypertrophia adott idő után nem képes fenntartani az euthyreosist, s a mirigyszövet egyes sejtjei, majd egész zónái autonómmá, azaz a TSH-val szemben függetlenné válnak: kezdetben microscopicus (*disseminált autonómia*), majd macroscopicus formák (*autonóm adenomák*) alakulnak ki. Utóbb, részben a pajzsmirigyszövet kimerülése folytán, degeneratív elváltozások (fibroadenomák, cysták) jönnek létre, s kialakul a *polyheteronodularis golyva* (“meleg” és “hideg” göbökkel). Egy kezdeti diffus hyperplasia 5-30 év alatt polynodularissá válhat. Mindezt l. előbb, az autonóm adenoma, s a polynodularis toxicus golyva fejezeténél.

A TSH-emelkedésen kívül (amit csak a golyvák kb. 20%-ánál tudtak kimutatni), a golyvaképződésben **localis**, pajzsmirigyeredetű **tényezők** is szerepelnek, melyek jelentőségét az utóbbi évek kutatásai támasztották alá (l. a golyva konzervatív kezelésének mechanizmusait, 45. ábra). A helyi tényezők nagymértékben befolyásolják a TSH iránti válaszkészséget. *Gärtner* és munkatársai (1985-86-ban) kimutatták, hogy a TSH nem jelent direkt növekedési factort a pajzsmirigy számára, sőt, növekedését gátolja is.



Az *EGF* (epidermal growth factor) és az *IGF-I* *serkentik* közvetlenül ezt a folyamatot. Egyes *jódlipideknek* (eicosanoidoknak) viszont növekedés-gátló hatásuk van, ami a növekedési factoroktól független. Nagy jódkínálat esetén ezek nagyobb mértékben termelődnek a pajzsmirigysejtekben, antagonizálva a növekedési factorok hatásait. *Jódhiányban* viszont mennyiségük csökken, s így gátló hatásuk is, ami a golyva növekedéséhez vezet (*autoregulációs mechanizmus*). A jódhiány egy paracrin factoron keresztül serkenti a *fibroblastok* növekedését és *IGF-I*-termelését is, utóbbi pedig fokozza mind a fibroblastok, mind a pajzsmirigy növekedését. Így a jódhiány a TSH-tól függetlenül sejtproliferációt, azaz *sejthyperplasiát*, okoz. De ugyanez a tényező a TSH-n keresztül is hat, *sejthypertrophia*t hozva létre. A *növekedés-gátló peptidek* szintén szerepelnek a golyvaképződésben, pl. a *TGF- $\beta$*  (transforming growth factor  $\beta$ ), melyet a thyreocyta termelnek. A jódhiány csökkenti ennek termelődését is, ami szintén hozzájárul a golyva kialakulásához. Mindezt tekintetbe véve, a *jódkezelés a golyva oki kezelése* lehetne, kiküszöbölve a jódhiányt, mint a golyvaképződés kiváltó okát. E felfogást meg kell még erősíteni további tanulmányoknak is.

Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni azokat az újabb eredményeket sem, melyek szerint a jód fokozza a pajzsmirigybeli *autoimmun-folyamatokat* (pl. az ilyen természetű gyulladásos folyamatok expresszióját – sejttámas, immunstimuláció kiváltásával).

A jódhiány végeredményben – functionalis szempontból – három irányba fejlődhet:

- *euthyroid* golyva: az említett compensáló mechanizmusok hatékonyak;
- *hypothyreoid* golyva esetén: sikertelenek;
- *hyperthyreoidizálódott* endemiás golyvánál az autonóm folliculusok összessége meghalad egy kritikus tömeget, s klinikailag a hyperthyreosis tünetei jelentkeznek (disseminált, unifocalis vagy multifocalis autonómia alakul ki).

**Kórbonctan, morphogenesis:** Kezdetben legtöbbször *diffus hyperplasia* jön létre, mely szövettanilag kisméretű, koloidszegény tüszőkből áll, lapmetszete a normális parenchímához hasonlít (*struma parenchimatosa*). Később a tüszők megnagyobbodnak, kolloid halmozódik fel bennük, s a tüszőhám ellaposodik (*struma colloidosa*, kolloidális golyva). Hosszabb idő elteltével egyes folliculus-csoportok sejtei gyorsabban proliferálódnak, mint a szokványos tüsző-sejtek, s így *nodularis hyperplasia* alakul ki, ami végülis göbös golyva (*struma nodosa*) kialakulására vezet. Ez azt jelenti, hogy körülírt zónák keletkeznek, amelyeknek consistentiája és functiója különbözik a pajzsmirigy-parenchima többi részétől. Ezeket a göböket *el kell különíteni a tulajdonképpeni adenomáktól*, melyeket a daganatokhoz kell számítanunk. A golyvákban, főleg a göbös formákban, gyakran észlelhetünk *regressív elváltozásokat*, így fibrosist, vérzést, hyalinizációt, cystát, pseudocystát, calcificációt, elcsontosodást.

**Morphogenesis:** Jobb megértéséhez *Studer* és munkacsoportja járult hozzá jelentős mértékben. Kiindulási alapjuk az, hogy minden golyva-képződés új tüszők létrejöttén alapszik. Az egyes tüszősejtek, amelyekből az új folliculusok kialakulnak, tulajdonságaik alapján különböznek egymástól (*functionalis heterogenitas* jellemzi őket, így lehetnek *normo-, hyper-, hypofunctió*sok). Nem minden sajátságuk adott, egyesek szerettek, pl. bizonyos functio-zavarok, amilyenek az endocytosis zavarai. A mértéken felüli kolloid-raktározás a hámsejtek compressióját, s végülis jódfelhalmozó-képességének elvesztését okozza, irreversibilis károsodásra vezetve, azaz *“hideg tüszők”* alakulnak ki. A kezdettől magas jódayagcserével rendelkező sejtekből viszont *“forró tüszők”* fejlődnek ki. A növekedést serkentő erős ingerek minden pajzsmirigy-sejtet serkentenek, *diffus golyva* kialakulásához vezetve. A *küszöb alatti ingerek csak a növekedésre predisponált tüszősejteket* fogják serkenteni, ami göbös hyperplasiát vált ki. Ez a folyamat önfenntartóvá válhat, s a sejtek

tovább szaporodnak a kiváltó ok megszűnte után is (*autonóm növekedés*). Ha az inger “forró”, hyperactiv *thyreocyta*kat érint, akkor az említett sejtek elhelyezkedésétől függően, diffus vagy localis autonómiák (*functionalis autonómiák*) jönnek létre. Mindebből nyilvánvaló, hogy az autonóm adenomák nem valódi, monoclonalis daganatok, hanem a “forró tüszők” regionalis felhalmozódásai, melyekben minden más tüszősejt-típus is megtalálható. Más folyamatok is vezethetnek göbös átalakulásra, pl. micronecrosisok és –haemorrhagiák. A fentiekből következik, hogy a legtöbb pajzsmirigygöb esetében *nem valódi adenoma*, hanem csak *göbös hyperplasia* áll fenn. A göb összaktivitását a különböző functionalitású tüszők működésének összeadódása eredményezi.

### Klinikai tünetek és formák:

**Anamnesis:** a beteg endémiás vidékről származik, vagy sok ideig élt ilyen vidéken; ki kell kérdeznünk a terhességek, szülések, strumigenek (a gyógyszereket is beleértve), anticoncipiensek, pajzsmirigybetegségek irányába (családi anamnesis fontos), esetleges kezelések, azokra adott válaszok, egyéb betegségek stb. szempontjából.

**Helyi panaszok:** lehet nyaki diszkomfort-, nyomás-, gombóc-érzés, máskor nyelési zavar, nehézlégzés terheléskor, vagy bizonyos fejtartásokban, bronchitisre való hajlam; néha nyugtalanító golyvaterime-változások lehetnek (este nagyobb, mint reggel, vagy előállhat premenstrualis duzzadás). Kisméretű golyvánál, az esetek jelentős részében, a betegnek semmilyen localis panasza nincs. A komoly, compressiós szövődmények ismertetése az objectiv vizsgálat tárgyát képezi.

### Objectiv vizsgálat:

Vizsgálat során a golyvát meg kell figyelni (inspectio): szemben, oldalt, hátulról; meg kell tapintani (palpatio). A tapintást normális fejtartás mellett, majd hyperextenzióban (hátrahajtott fejnél), valamint nyeléskor kell végezni. A retrosternális golyvát kikopogtathatjuk ill. a Penberton-féle műfogással vizsgálhatjuk: a beteg mindkét kezét a magasba emeli, s az ilyenkor fellépő légzési zavar és az arc cyanosisa a próba pozitívitását jelenti. Az egyszerű golyva *euthyreosissal* jár. Elkülönítő diagnosízában néha a hallgatózás (auscultatio) is hasznos: hyperthyreoticus golyva felett nemegyszer systolo-diaistolés zöreje hallható (ill. surranás tapintható), az arterio-venosus shuntok miatt. A nyak körfogatának mérése ugyancsak hasznos (a therapiás eredmények követésében is).

Meg kell határozni mindenekelőtt a golyva méreteit, vagyis **nagyságát**. Az **EVSz** osztályozási schemáját véve alapul, a következő fokozatú golyvákat különíthetjük el:

- **0 stádium:** sem inspectióra, sem palpatióra nem találunk golyvát; vagyis a pajzsmirigylebenyek nagysága *nem haladja meg a vizsgált személy hüvelykujjának utolsó percét*;
- **I. stádium**, éppen **tapintható**, a régi osztályozás alapján *kis golyvának* felel meg
- **Ia:** csak hátrahajtott nyakon lehet tapintani (normális fejtartásnál nem); ide tartozik a kisméretű göb is, normális nagyságú pajzsmirigyben
- **Ib:** normál fejtartásnál tapintható, **hátrahajtott nyakon látható**;
- **II. stádium:** **normál fejtartásnál látható**; (a régebbi osztályozással összehasonlítva: kb. *közepes* golyvának felel meg; ez nem haladja meg a m. sternocleidomastoideus belső szélét);
- **III. stádium:** a golyva messziről, már **10 méterről is látható** normál fejtartásnál. A régebbi kritériumok szerint kb. a *nagy* golyvának felel meg; ez alul a nyak alapjáig ér, felül a pajzspor-cig, oldalt meghaladja a sternocleidomastoideus belső szélét; compressiós tüneteket is okozhat.

Ezt a három stádiumot szokták megkülönböztetni, de vannak, akik egy IV. stádiumról is beszélnek: ide sorolják a *giganticus* golyvákat, amelyek – a régi felosztás szerint – megfelelhetnek részben a *voluminosus* golyváknak (a mandibula vízszintes száráig érnek), részben a *giganticus* golyváknak (a proc. mastoideusig terjednek, hátulról is láthatók). Akik csak három stádiumot tartanak számon, azok nyilván a III.-ba sorolják mindazokat a formákat is, amelyeket mások a IV.-be utalnak.

A golyva méreteinek pontos meghatározására, s az ennek alapján történő osztályozásra (volumetria, mL-ben kifejezve) az **echographiás** vizsgálat szolgál.

A golyva lehet **diffus**, majd később **göbössé** válhat (uni- vagy polynodularis; a göb 10 mm-es méret felett válik láthatóvá). Meg kell határozni a göb nagyságát (lehetőleg átmérőjét, cm-ben), localisatióját, tapintási leletét.

**Consistentiája** alapján a golyva (ill. a benne lévő göb) lehet *puha* (colloidalis), *rugalmas* (tapintata hasonló egy ellazult harántcsíkolt izoméhoz), *tömött* (hasonlít egy összehúzódtott izomhoz), lehet *kemény*, vagy *elmeszesedett*.

**Mobilitását** (nyeléskor ill. mozgásra) is meg kell állapítani; ha ez csökkent, daganat-gyanú merül fel.

**Compressiók tünetek** jelentkezhetnek: az ereken (látszanak a tágult nyaki vénák, duzzadnak a collateralisok; arteriás compressio esetén: systolés zörej és surranás, fejfájás, szédülés, a golyva pulsálhat,), az idegeken (a n. recurrens compressiója rekedtséget, dysphoniát okoz, a n. vagusé bradypnoet, bradycardiát, a nyaki sympathicus dúcláncé a Cl. Bernard-Horner-triászt: enophthalmust, ptosist, miosist; a sinus caroticus compressiója tachycardiát, ritmuszavarokat, anginát, collapsus-hajlamot vált ki ), a gégén (hyperaemia, gyulladás – hozzájárulnak a rekedtséghez), a tracheán (stridorosus légzés és egyéb légzési zavarok, melyek bronchitisre hajlamosítanak, s idővel cor pulmonalet okozhatnak; súlyosabb esetekben tracheomalacia is kialakulhat), az oesophaguson (nyelési nehézségek).

A **regionalis nyirokcsomókat** is meg kell tapintani (főleg a laterocervicalis, supra- és subclavicularis tájékon), elsősorban tumor-gyanú esetén.

**Elhelyezkedés** alapján: megkülönböztetünk cervicalis, jugularis, retrosternalis, mediastinalis vagy intrathoracalis, ritkábban sublingualis, lingualis, esetleg ovarialis (struma ovarii) formákat.

**Functionalis** szempontból (*Milcu* szerint) a golyva lehet *oligosymptomaticus*, *endocrinopathiás* (hyper- vagy hypothyreoticus tünetekkel), vagy *neuropathiás* forma (csak neuropathiás, myxoedemás, vagy vegyes forma – l. endemiás cretinismus; fokozatai: cretin – imbecilis – idiota).

#### **Laboratóriumi eredmények:**

*RIC*: fokozott jód-aviditást mutat (jódhány, emelkedett TSH, csökkent jódtér miatt);

*TSG*: gyakran inhomogen golyva, hyper- és hypocaptáló területekkel;

*Echographia*: hyper- és hypoechogenitás váltakozhat;

*24 h-ás joduria* (az endemiás vidéken vizsgálva): 50 µg/g creatinin felett – normális;

25-50 µg/g creatinin közt – *mérsékelt* jódhány;

25 µg/g creatinin alatt – *súlyos jódhány*; az ilyen területen élő nők gyermekeinél fennáll az endemiás cretinismus veszélye.

*Hormon-meghatározások:* – a pajzsmirigy főleg  $T_3$  -t secretál (a compensációs tendenciát okozó jóddhiány s az emelkedett TSH miatt), így ennek szintje normális maradhat, vagy emelkedik, de a  $T_4$ -é csökkenhet (a  $T_3$  emelkedése ezt sokáig kiegyensúlyozhatja, fenntartván az euthyreosist)

– TSH: (lehetőleg III. generációs teszttel vizsgálva) főleg a hyperthyreoticus formák diagnosízására jó

– néha szükséges lehet a TRH-teszt elvégzése is (ha nincs megfelelő érzékenységű TSH-meghatározásra lehetőség).

*Compressiók tünetek* esetén nyaki rtg.felvétel, nyelési próba, TSG, gégeészeti vizsgálat indokolt. A golyva méreteinek objektív meghatározására az *ultrasonographiás* vizsgálat szolgál.

**Szövődmények:** lehetnek morphologiaiak (az említett compressiók tünetek és különböző degeneratív elváltozások, pl. vérzés, calcificatio), functionalisak (hypothyreosis vagy hyperthyreosis: gyakran autonómiák, pl. toxicus adenoma, vagy hyperthyreoidizálódott golyva formájában), gyakoribbak a gyulladások, de a rákos elfajulások száma – újabb adatok szerint – nem nő.

**Kórisme.** A fenti szempontok (a golyva localisatiója, nagysága, jellege, functiója) alapján történik; az illető személy joduriája (az endemiás zonában nézve), s az epidemiologiai kritérium biztosítja a diagnosist. Az egyszerű golyva *kórisméje kizárásos* jellegű.

**Elkülönítő kórisme:**

- sporadikus golyvától (melyet pl. lithium, amiodaron, golyvakeltők stb. okoztak),
- pajzsmirigy-gyulladásoktól (főleg subacut és chronicus formáktól), bevérzéstől,
- pajzsmirigyráktól (az elkülönítést l. az egyszerű „göbös” golyvánál és a pajzsmirigyráknál),
- autonóm folyamatoktól (uni-, multifocalis, vagy disseminált autonómiától),
- egyéb nyaki daganatoktól (pl. ductus thyreoglossus cystától, parathyreoidea adenomától, lymphomától, dermoid cystától, nyirokcsomótól, lipomától, a gl. caroticum daganatától stb.),
- hyperthyreosistól (amivel szövődhet),
- hypothyreosisal járó golyvától (pl. congenitalis enzym-defectus esetén).

**Az endémiás golyva megelőzése és kezelése:**

**Megelőzés.** A *jódprofilaxis*, megfelelően alkalmazva, meggátolja az esetek jelentős százalékában a golyva létrejöttét, és visszafejlesztheti a kisebb méretű golyvát (főleg ha nem régi, és ha a beteg fiatal). Permanens profilaxist kell alkalmazni az egész endémiás területen.

A jódprofilaxist gyakorlatilag mellékhatásmentesnek foghatjuk fel, noha nagyobb adagok alkalmazása után, arra hajlamosaknál, a jód képes *autoimmun thyreoiditiseket*, sőt jód-indukálta hyperthyreosist is kiváltani (*autonóm* folyamatok aktiválása, ill. „*jód-Basedow*” formájában). A szerzők nagy része viszont azt találta, hogy a javasolt adagokban a jód még functionalis autonómiák fennállta esetén sem okozott hyperthyreosist. *Kimutatott autonómiák*, ill autonómiára *gyanús uni- vagy polynodularis* golyvák esetén a legtöbb szerző mégsem tartja helyénvalónak a jódprofilaxist, még az említett csekély adagokban sem. Ilyen kicsi adagokban jódallergia, ill. jód-acnek fellépte nem fenyeget.

*A napi jódszükséglet* (német adatok szerint): csecsemő: 50-80 µg, kisgyermek 100-120 µg, iskolás 140-200 µg, fiatalkorú 200 µg, felnőtt (35 évig) 200 µg, ill. (35 éven túl) 180 µg, ter-

hesség és szoptatás idején 230-260 µg. Ennek biztosítására általános és speciális intézkedéseket kell hozni.

a) – *általános jellegű* intézkedések: A legfontosabb – nálunk kötelező – a **jódózott konyhasó** alkalmazása endémiás vidékeken: olyan konyhasót hoznak kereskedelmi forgalomba, mely 15-20 mg KI-ot vagy NaI-ot, ill. 32 mg KIO<sub>3</sub>-ot tartalmaz 1 kg konyhasóban. Ez 150-200 µg jódot biztosít naponta. Fontos az állati takarmány jódozása is, s így a tej, a hús a fogyasztók számára újabb jódforrást jelent. Az élelmiszeriparban s a közétkeztetésben erre ugyancsak figyelni kell. Ugyanakkor, a golyvaképződést elősegítő egyéb tényezőket ki kell küszöbölni.

b) – *speciális intézkedések*: endémiás vidékeken nálunk kötelező a jódsók bevitelének gyógyszer formájában; rendszerint 1 mg-os **KI** (Iodurā de potasiu) tablettákat alkalmazunk: 0-6 éves kor közt: 1/2 tablettát/hét, 6-14 éves kor közt 1 tablettát/hét, 14 éves kor felett, *terhes nőknél* és *szoptató anyáknál* 2 tablettát/hét adagban. Modernebb lehetőség a napi adagolás: gyermekeknél 10 éves korig 100 µg jódot adunk naponta, 10 éves kor felett és felnőtteknél 40 éves korig, 150-200 µg-ot.

Forgalomban van nálunk 0,2 mg-os **Jodetten<sup>R</sup>**, valamint 0,1 és 0,2 mg-os **Jodid 100 és 200<sup>R</sup>** tabletták, melyekből rendszerint napi 1/2-1 tablettát alkalmazunk, kortól függően (a napi jódszükségleteket l. előbb; ebből a táplálékfelvétellel csak kb. 40-100 µg jód jut be a szervezetbe).

*Endémiás területeken kívül* is egyértelműen javallt a jódprofilaxis, ha a golyva kialakulásának kockázata jódhány, megnövekedett jódigény vagy hasonló tényezők miatt fokozott, így *gyermekeknél* és *fiataloknál* (főleg pubertás idején), *terheseknél* és *szoptató anyáknál*, pozitív *családi anamnesis* esetén, valamint gyógyszeres golyvakezelés után fellépő *recidíva megelőzésére*. Az említett kategóriák közül nálunk – endémiás területeken kívül – speciális jódprofilaxist csak *terheseknél* és *szoptató anyáknál* kötelező végezni (l. előbb). Ez bizonyára azért van így, mert az általános jellegű intézkedések hivatottak fedezni a többiek megfelelő jódellátását.

c) – *pajzsmirigy-műtött betegek recidíva-profilaxisa*. Előre kell bocsátanunk, hogy minden műtött betegnél szükséges a profilaxis. A műtét ugyanis nem szünteti meg a golyvaképződés okait, sőt, a hormontermelő szövet további csökkentésével, a *maradékmirigy fokozott serkentését* váltja ki. Különösen a fiatalok és a nők hajlamosak recidívára.

A régebbi gyakorlat az volt, hogy a műtét után minél hamarább (lehetőleg 2-3 nap múlva) el kellett kezdeni a pajzsmirigyhormonok profilaktikus adagolását. Ma már a kérdést sokkal differenciáltabban látják. A régi módszer csak olyan esetekben érvényes, amelyekben a maradékszövet kevés (<10 g), s így *hypothyreosisra van kilátás*. Ilyenkor a műtét utáni 2-3. napon meghatározzák a pajzsmirigy-funkciót és substitúciós kezelést kezdenek, rendszerint 75-150 µg **T<sub>4</sub>-gyel**, amit adott esetben **jóddal** (100-200 µg/nap adagban) kombinálnak. (Sokak véleménye szerint a kezelés megkezdése előtt tanácsos megvárni a szövettani eredményt, a malignoma lehetőségének kizárására.) 6-8 hét múlva újra ellenőrzik a pajzsmirigy-funkciót, s szükség szerint adaptálják az adagokat. Hasonló kontrollra 3-6 hónap, majd a továbbiakban 1-2 évente kerül sor.

Ha csak féloldali resectiót végeztek, vagy a kétoldali során a *maradékszövet meghaladja a 10 g-ot*, csupán a *műtét után 6-8 hétre* végezzük el a pajzsmirigy-funkció meghatározását, és csak latens vagy manifest *hypothyreosis* esetén kezdünk el **T<sub>4</sub> - kezelést** (75-150 µg/nap adagban), esetenként **jóddal** (100-200 µg/nap adagban) társítva. Amennyiben *hypothyreosis nem* mutatható ki, elegendő **csupán jódot** alkalmazni (200 µg/nap adagban). Ellenőrzés 6-12 hónap múlva, az adagok beállításával. Ezután a pajzsmirigy-funkciót 1-2 évente kell kont-

rollálni, éppúgy, mint az első esetben. A képalkotó eljárások közül az echographiát (térfogat-meghatározásra), s a quantitativ scintigraphiát használhatjuk postoperatív követésre.

**Kezelés.** Három kezelési formát alkalmazhatunk: **konzervatív** (jóddal, pajzsmirigyhormonokkal, vagy e kettő társításával), **sebészeti** (thyreoidectomia), és **radioaktív jódkezelést**.

#### **1) Konzervatív kezelés: Általános megfontolások:**

- a golyvások kb. háromnegyedénél primaer módon alkalmazható ez a kezelés;
- a diffus golyvák jobban válaszolnak, mint a göbös formák;
- minél korábban kezdjük el, annál jobbak a kilátások, mert minél régebbi egy golyva, annál gyakoribb a göbös, illetve a regressiv elváltozás, valamint a functionalis autonómia;
- idősebb pacienseknél csökken a golyva válaszkészsége;
- a regressiv területek gyakran nem válaszolnak a kezelésre;
- előfordulhat, hogy az aktív göbök már nincsenek TSH-ellenőrzés alatt (autonómia);
- a később műtetre kerülő golyvánál is jobb feltételeket teremt.

#### *Speciális indikációk:*

– *juvenilis golyvák:* főleg diffus forma, nagyságtól függetlenül; sokak szerint polynodularis golyvánál is meg lehet próbálni. Kivételt képeznek a solitaer csomók. A „hideg” göbök természetét tisztázni kell, szükség esetén műteni; a „meleg” göbök, ha nem fejlődnek vissza, ha compressiót okoznak, vagy kozmetikai szempont indokolja, ugyancsak műtetre kell kerüljenek.

– *felnőttek I. és II. stádiumú diffus és polynodularis, primaer vagy recidivált golyvái;* megpróbálható III. stádium esetén is, ilyenkor rendszerint műtéti előkészítés érdekében;

– *golyvás terheseknél;*

– *jatrogén golyvák* (pl. thyreostaticumok, lithium, NSAID után): ezek rendszerint spontán visszafejlődnek a gyógyszer kihagyása után, de nagyobb golyvák esetén szükség lehet ennek elősegítésére. Ha a golyvakeltő gyógyszert (pl. lithium) nem lehet kihagyni, akkor pajzsmirigy-hormont kell társítanunk.

#### *Eltekinthetünk a gyógyszeres kezeléstől :*

– *idősek* már évek óta *változatlan* állapotban lévő *I. vagy II. stádiumú egyszerű golyvainál.* (A válaszkészség kérdéses, nagy adag T<sub>4</sub> szívproblémákat okozhat és a jódkezelés sem veszélytelen, l. ott.)

– az *I. stádiumot éppen elérő pubertalis golyvánál;* itt megfelelő *jódprofilaxis* szükséges. Ha 6-12 hónap alatt nem fejlődik vissza, csak akkor kell elkezdni a kezelést. Tudatában kell lennünk annak, hogy *nem létezik élettani pubertalis golyva.* Az idejében elkezdett kezeléssel számos későbbi szövődmény megelőzhető, tekintetbe véve, hogy a golyva gyakran pubertáskorban kezdődik

**a)** Miután tisztázódott a pajzsmirigybeli jóddhoz kötött szabályozás szerepe, és kimutatták a localis jódhiány jelentőségét a golyvaképződésben, a **jódsókat** egyre gyakrabban alkalmazzák az egyszerű golyva kezelésére. Bebizonyosodott, hogy a pajzsmirigyhormonok csak a sejthypertrophiát, míg a jód mind a *hyperplasiát*, mind a *hypertrophiát* gátolja (45. ábra).

Endémiás vidéken a jódterápia tkp. *oki kezelést* jelent, normalizálja a pajzsmirigy jódtartalmát, és biztosítja a normális hormonsynthesis alapanyagát. Alkalmazása nem vezet thyreotoxicosis factitiára, mint az esetenként túladagolt pajzsmirigyhormonoké.

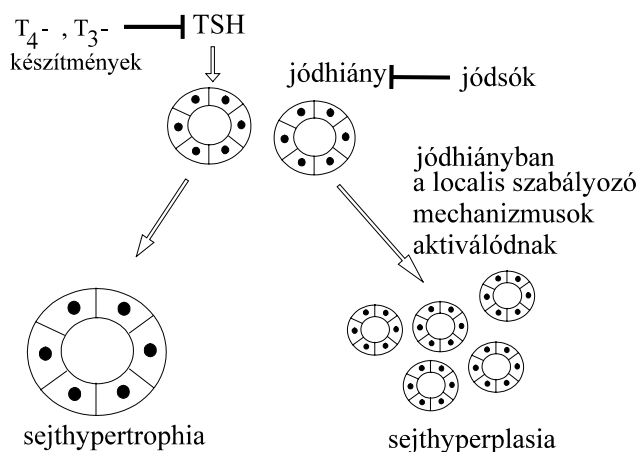
E terápia legjelentősebb mellékhatása a *jód-indukálta hyperthyreosis* (egy fel nem ismert euthyreoticus autonómiát *toxicussá* tehet). Ennek gyakorlatilag nincs kockázata **gyermek**eknél és **fiatal felnőttek**nél, ezért főleg őket kezeljük jóddal. **Terhes**eknél és **szoptató anyáknál**, valamint endémiás golyva miatt végzett **thyreoidectomia után** (ha a pajzsmirigy-funkció normális) szintén ezt a kezelési formát alkalmazzuk (Benker, 1998, a és b).

**19. táblázat. Az euthyreoticus diffus golyva jódkezelésének javallatai és ellenjavallatai**

Javallatai	Ellenjavallatai
gyermekkorú diffus golyva	<i>hyperthyreoidizálódott</i> golyvák
fiatalok (< 40 év) diffus golyva	functionalis <i>autonómiák</i> (gyanú esetén is)
terhesek és szoptató anyák diffus golyvája	<i>autoimmun</i> pajzsmirigybetegségek (gyanújakor is, főleg nagyobb adagokban)
recidíva-profilaxis (euthyreoid thyreoidectomiáztaknál és konzervatív kezelések után)	

A jód-indukálta hyperthyreosis kockázata idősebbeknél fokozott, mert náluk leginkább göbös golyvák fordulnak elő, sőt functionalis autonómia is fennállhat. Ugyanakkor jódkezelés iránti válaszkészségük kisebb. Ezért, a jódterápia érett korú felnőtteknél és időseknél kevésbé javallt, kivéve az echographiával ellenőrzött diffus golyvás felnőtteket *40 éves korig*. A jód másik veszélye abban áll, hogy – nagy dózis bevitelkor – gyakran *autoimmun thyroiditist* vált ki.

Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy a jódterápia eredményessége egyenértékű a hormonkezelésével (150 µg jód hatása kb. 100 µg T<sub>4</sub> hatásának felel meg). Előnye a pajzsmirigyhormonokkal szemben a *kisebb recidíva-ráta*, s a *hormonális mellékhatások elmaradása*.



**45. ábra. Az egyszerű golyva konzervatív kezelésének mechanizmusai**

A T<sub>4</sub>-, T<sub>3</sub>-készítmények a TSH csökkentése révén a sejthypertrophiát szüntetik meg (atrophia kiváltásáig). A jódsók elsősorban a hyperplasiát, másodsorban a hypertrophiát is csökkentik, és biztosítják a normális pajzsmirigyhormon-synthesishez szükséges jódot.

*Adagolás:* gyermekeknél, fiataloknál **100-200 µg/nap** jód. Nem megfelelő válasz esetén és fiatal felnőtteknél (20-40 éves korig) a dosis néha napi **300 µg**-ra emelhető. Ha **6 hónap** alatt

nem csökken a pajzsmirigyvolumen, a diagnosis tisztázására kell további erőfeszítéseket tenni (functionalis autonómia, thyreoiditis stb. fennállta lehetséges), vagy hormonterápiára kell áttérni. A kezelés **1-(1,5) évet** tart. Az esetek kb. 30-40%-ában érünk el pajzsmirigyvolumen-csökkenést. Ezután, *profilaktikus* céllal, 100-200 µg/nap jódot adunk, vagy 1,5 mg injectabilis (depot) jódot hetente. A műtét utáni recidíva-profilaxis hasonló eljárást igényel.

A jódkézelés kivitelezésére ugyanazokat a készítményeket alkalmazzuk, amelyeket a golyva megelőzésénél említettünk (**Jodetten<sup>R</sup>**, **Jodid 100 és 200<sup>R</sup>**).

A jódkézelés *mellékhatásai és ellenjavallatai*: *absolut ellenjavallatot* képez a latens vagy manifest *hyperthyreosis* (a *functionalis autonómiát* előzetesen ki kell zárni, szükség esetén TSH-mérés, ill. *suppressiós scintigraphia* elvégzésével). *Autoimmun* pajzsmirigybetegség szintén kizárandó (anamnesis, *echographia*, *anti-TPO*, *anti-TG* antitestek meghatározásával). Acne vagy dermatitis herpetiformis jódkézelés során ritkán súlyosbodhat. 100-200 µg/nap adagnál nem kell számolnunk jód-indukálta *hyperthyreosis* fellépésével. Ha kezdettől pajzsmirigyellenes antitestek mutathatók ki, vagy a kezelés során jelentkeznek, T<sub>4</sub>-kezelésre kell áttérni.

**b) Pajzsmirigyhormon-kezelés** A golyva klasszikus konzervatív kezelését hosszú éveken át kizárólag a pajzsmirigyhormon-készítmények adagolása jelentette, feltételezve, hogy a golyvaképződés mechanizmusának központjában a fokozott TSH-secretio áll.

Ez a kezelés, a TSH-secretiót csökkentve, részlegesen gátolja a pajzsmirigyműködést, e mirigy hypotrophiáját, ill. a golyva megkisebbedését váltva ki. A thyreocyták *hypertrophiáját* küszöböli ki, a hyperplasiát nem befolyásolja (45. ábra). Nem kívánatos hatása, hogy csökkenti a pajzsmirigy jódtartalmát, ami miatt fokozódik a *recidíva-hajlam*. A T<sub>4</sub>-kezelést rendszerint **megfelelő jódellátottságú** vidékeken, valamint *autoimmun folyamatok* gyanúja esetén javasoljuk.

Ez a kezelés *javallt* inkább **idősebbek** (40 éven felüliek) **diffus és göbös golyvái** esetén (*az esetleges autonómia- és daganat-gyanú kizárása után*). Kimutatták ugyanis, hogy a T<sub>4</sub> hatékony lehet időseknél, sőt (enyhe) autonómiában is. Ezt a lehetőséget választjuk előzetes **jód-therapia hatástalansága**, vagy alkalmazása után fellépő golyva-recidíva esetén, valamint **auto-immunthyreoiditis** (Hashimoto-kór) vagy ennek gyanújakor, amikor a jódkézelés ellenjavallt. Egyidejű subclinikai vagy manifest **hypothyreosis** fennállásakor, érthető módon, szintén ez a választandó terápia. Ugyanakkor, e kezelés fontos javallatát képezi a **sporadicus** golyva is.

A kezelés elvileg T<sub>4</sub>-, T<sub>3</sub>- és T<sub>4</sub> + T<sub>3</sub>-készítményekkel egyaránt kivitelezhető, de tartós terápiára gyakorlatilag a T<sub>4</sub> felel meg (ennek motivációját l. a hypothyreosis kezelésénél). Rendszerint 1,5 µg/ttkg T<sub>4</sub>-et viszünk be naponta, ami meggátolja a golyva növekedését, sőt, méreteit is csökkenti. Ma már nem ajánlanak teljes TSH-suppressiót, mert ez nem előnyös (hyperthyreosist jelent), hanem csak ennek csökkentését a normális alsó értéktartományokra (0,3-0,8 mNE/mL közé). Kombinált készítményeket csak csökkent T<sub>3</sub>-szint esetén adhatunk, amikor a perifériás T<sub>4</sub>→T<sub>3</sub>-conversio zavara gyanítható (a készítmény T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> -aránya lehetőleg 10:1 legyen).

A mellékhatások elkerülése érdekében a kezelést *kis adagokkal kezdjük* (fiataloknál napi 50 µg-mal, időseknél 12,5-25 µg-mal), és lassan, fokozatosan emeljük az adagot (főleg időseknél és coronaria-betegeknél), több hét leforgása alatt érve el azt a legkisebb dózist, mely a megfelelő hatást biztosítja. Ez fiataloknál és felnőtteknél rendszerint 75-150 µg/nap (testtömegtől függően), idősebbeknél, illetve coronaria-betegeknél kevesebb, nem haladja meg a 100-125 µg napi adagot (utóbbiaknál a szív-ér rendszer megfelelő általános és gyógyszeres védelmét is



biztosítanunk kell). Szükség esetén eltekintünk a kezeléstől, vagy alternatív megoldást alkalmazunk.

**20. táblázat. Pajzsmirigyhormonok javallatai normo- vagy hypofunkciós diffus és göbös golyvák kezelésére**

<i>40 éven felüliek, akiknél az autonómia és a tumor lehetőségét kizártuk</i>
<i>Autoimmun thyreoiditis fennállta vagy gyanúja esetén</i>
<i>Elégtelen előzetes jodtherapia</i>
<i>Manifest és subclinikai hypothyreosis</i>
<i>Sporadicus golyva</i>

A pajzsmirigyhormon-készítmények *mellékhatásairól* már volt szó a hypothyreosis kezelésénél (angina pectoris, myocardium infarctus, ritmuszavarok, agyi keringési zavarok, thyreotoxicosis factitia stb.). Hozzátehetjük, hogy ezek a hormonok az orális anticoagulánsok és antidiabeticumok hatását is potenciálják, s nagyobb adagokban, főleg postmenopausában és időseknél, az *osteoporosist* is fokozhatják. Túladagolás esetén thyreotoxicosis factitia léphet fel.

*Ellenjavallatok: súlyos szívbetegségek, autonómia- és rákgyanú, súlyos helyi compressio, substernalis golyva, rossz compliance.*

Ellenőrző vizsgálatokat kezdetben 2-4 hetente, később 3-6 havonta kell végezni. Előtérben van a klinikai vizsgálat (általános vizsgálat, a golyva nagysága, tapintási lelete, testsúly, pulsus), s követjük a laboratóriumi eredményeket ( $T_4$ -,  $T_3$ -, TSH-szint, TRH-próba) – főleg problémás betegeknel. A golyva visszafejlődését leginkább echographiás vizsgálattal objektívalhatjuk.

A pajzsmirigyhormon-terápiát rendszerint **6 hónapig**, esetleg **1-(2) évig** folytatjuk, de nem tanácsos hosszú éveken át adni. Ezalatt a golyva térfogata átlag 30-40%-kal, esetenként még többel is csökkenhet. A  $T_4$ -kezelés *hátránya* – mint már említve volt –, hogy a pajzsmirigy jódtartalmát csökkenti, s így fokozódik a golyva-recidíva esélye. Érthető, hogy  $T_4$ -kezelés után gyakrabban lép fel recidíva, mint jódkezelés után. Ennek megelőzése érdekében *jódprofilaxist* végzünk (100-200  $\mu\text{g}/\text{nap}$  adagban), s ha a volumen újra nő,  $T_4$ -et is társítunk. Recidíva-profilaxisként egyesek kizárólag  $T_4$ -et adnak, (a terápiásnál) kisebb adagokban.

**c)** Kíváncos mindkét mechanizmus egyidejű befolyásolása, ezért – amikor lehetséges és szükséges – **kombinálják a pajzsmirigyhormon-készítményeket jódadagolással**. Ez a társítás lehetővé teszi, hogy mindkét komponens kisebb adagban adják (75-150  $T_4 \mu\text{g}$  + 100-200  $\mu\text{g}$  jód naponta, pl. **Jodthyrox<sup>R</sup>** formájában, amely 100  $\mu\text{g}$   $T_4$ -et és ugyanannyi jódot tartalmaz), csökkentve a mellékhatásokat. A két komponens egyidejű jelenléte egyrészt a pajzsmirigy *hypertrophiáját* (a  $I-T_4$  révén), másrészt főleg *hyperplasiáját* (a jód útján) csökkenti.

A jód társítása levothyroxin-terápiához azzal az előnnyel jár, hogy meggátolja az intra-thyreoidális jódtartalom csökkenését, amit az egyedül adott  $T_4$  okozna. Mivel ez a jódmennyiség – ha nem is nő meg, mint eleinte gondolták – változatlanul megmarad, *megszűnik a recidíva-hajlam*, ami a  $T_4$ -kezelés velejárója. Nem állja meg a helyét az a felfogás, hogy a  $levo-T_4$  okozta TSH-csökkenés meggátolná a jódfelvételt: még TSH-suppressio esetén is létezik jódfelvétel, melyet az önszabályozási mechanizmusok biztosítanak. Így, a kombinált kezelés nyújtja a lehetséges maximalis therapiás hatást, közel kizárt nemkívánatos hatások mellett.

Van még egy előnye a kombinált kezelésnek: hat mind az endémiás, mind a sporadikus golyvára (a két formát nem mindig könnyű biztosan elkülöníteni egymástól, *Horster*, 1994).

Mégis, mind a pajzsmirigyhormon-kezelés okozta lehetséges zavarokkal, mind a jódsók ellenjavallataival számolnunk kell. Pl. egyeseknél a standard I-T<sub>4</sub> a kelleténél jobban supprimálhatja a TSH-t – ez azonban egyénileg beállított kombinációval kiküszöbölhető. Előfordulhat az is, hogy a jóid hyperthyreosis okoz, de a használt kis adagokban (100 µg/nap) ez nem valószínű.

Ez a kezelési forma is a **diffus golyvás fiataloknál** adja a legjobb eredményeket. Recidivátája az egyedül alkalmazott jóidterápiához hasonlít (vagyis alacsonyabb, mint a T<sub>4</sub>-é).

**21. táblázat. A kombinált (jóid + I-thyroxin) kezelés javallatai diffus és göbös golyvák kezelésére, ill. recidiváik megelőzésére**

<i>Diffus vagy göbös golyvák, autonóm részek nélkül</i>
<i>Recidiva-profilaxis, golyva-műtét után</i>
<i>Subclinicaí vagy manifest hypothyreosis, műtét vagy radiojod-therapia után</i>
<i>Előzetes levothyroxin- vagy jóidkezelés hatástalansága esetén</i>

Ez a kezelési forma helyezendő előtérbe minden olyan endémiás golyvánál, melynél az önmagában adott jóid *nem elegendő*, ha a kombinált kezelésnek *nincsenek ellenjavallatai* (l. mind a jóid-, mind a pajzsmirigyhormon-kezelés ellenjavallatait).

*Kivitelezésére*, pl. Németországban, háromfajta készítmény van forgalomban:

- levothyroxin és jóid *fix* kombinációját tartalmazó készítmény (100 µg levothyroxin + 100 µg jóid, Jodthyrox<sup>R</sup> néven, l. előbb); ezt hozzánk is importálják;
- egy *változó* levothyroxin- (50-125 µg) és állandó jóidtartalmú (150 µg) készítmény;
- egy harmadik, 115 µg jóidot és 70 µg levothyroxint tartalmazó kombinált készítmény.

Néha indokolt *szabadon választott* kombinációt alkalmazni, mely pl. 50-75 µg levothyroxint és 200 µg jóidot tartalmaz. Egyelőre nincs megállapítva egyértelműen, melyik kombináció a leghatékonyabb. Általában azonban ajánlatos, hogy a levothyroxin adagját olyan alacsonyan tartsuk, hogy az okozott TSH-csökkenés ne kerüljön a subclinicaí hyperthyreosis zónájába (a TSH-szint 0,3-0,8 mNE/L közt kell legyen). Ugyanakkor felnőtteknél a napi jóidadag el kell érje a 200 µg-ot. Ezt minden esetben csak szabadon választott kombináció valósítja meg.

A kombinált kezelés időtartama változó, rendszerint **fél-egy év**. Ezután tartós *golyvapofilaxis* következik *napi 200 µg jóiddal*. *Recidiva* esetén a jóidhoz T<sub>4</sub>-készítményeket kell társítani, vagy a kezelést *csak* T<sub>4</sub>-gyel folytatni (pl. *sporadikus* golyva fennállásakor).

**22. táblázat. A diffus golyvák konzervatív kezelése\***

<b>Életkor</b>	<b>Kezelés</b>
Gyermek- és ifjúkor	<b>Jodtherapia kb. 1 éven át:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– kisgyermeknél 100 µg/nap</li> <li>– iskolás gyermeknél és fiatal korban 200 (kivételesen 300) µg/nap</li> <li>– végül: golyvapofilaxis jóiddal, 100–200 µg/nap adagban</li> </ul>

Felnőtt 40 év alatt	<b>Jodtherapia</b> kb. 1 éven át: – 200 (ritkán 300) µg/nap <b>L-thyroxin</b> kb. 1 éven át – 75-150 µg/nap <b>Kombinált kezelés</b> kb. 1 éven át: – <i>fix</i> kombináció: 100 µg L-thyroxin + 100 µg jódpont – egyéni, <i>variabilis</i> kombináció: 50-125 µg L-thyroxin + 150 µg jódpont <b>Végül:</b> golyvaprofilaxis jóddal, 100–200 µg/nap adagban
Felnőtt 40 év felett	Az autonómia biztos kizárása után, a 40 év alatti felnőtteknél alkalmazott valamelyik <b>fenti</b> kezelés. <b>Végül:</b> golyvaprofilaxis jóddal, 100–200 µg/nap adagban

\* Pfannenstiel és mtsai : Schilddrüsen-Krankheiten, 1997, alapján.

A mellékelt táblázat a *diffus* normo- vagy hypofunkciós golyvák konzervatív kezelését foglalja össze.

**Göbös** (uni- vagy polynodularis) golyva esetén ki kell zárni a *functionalis autonómiát* (annak latens formáját is; echographia, suppressióscintigraphia, hormonmeghatározások szükségessége), valamint a *malignitás* lehetőségét (hideg göb esetén vékonytű-biopsiával), és ha nincs műtéti indikáció, konzervatív módon kell kezelni.

A háromféle **konzervatív kezelés** eredményeit **összehasonlítva** azt tapasztalták, hogy diffus golyvás fiataloknál mindhárom kezelési forma hatékonysága *hasonló* (a pajzsmirigyvolumen kb. 30%-os csökkenése), s a maximális hatás 6-12 hónap múlva jön létre. Különbség volt azonban a recidívá-rátát illetően: gyakrabban jelentkezett recidíva azoknál, akik csak pajzsmirigyhormont kaptak. A felnőttekre vonatkozóan még nincs elegendő adat a kiértékelésre. Az jól ismert, általános tapasztalat, hogy a régi, nagy és göbös golyvák terápiás válaszkészsége rossz.

A golyva regressiója után a jódkészítmények alkalmazását *profilaktikus* dózisokban (200 µg/nap) folytatjuk, egész életen keresztül, a betegek rendszeres követése (általános vizsgálat, a golyva nagysága, tapintási lelete, functiója, testsúly, pulzus stb.) ellenőrzése mellett. Ha van lehetőség, echographiás vizsgálatokat is végzünk. Ha ennek ellenére a pajzsmirigy-volumen újra nőni kezd, a jóddhoz megint *levothyroxint* kell társítani (ha kizártunk egyéb okokat, pl. a malignizáció lehetőségét).

Hyperthyreoidizálódott golyvánál a jódpont adása szigorúan tilos, thyreostaticumok, vagy egyéb kezelés szükséges (l. a hyperthyreosisnál). Hypothyreosis esetén substitutiót végzünk.

**2) Sebészeti beavatkozás:** elvileg olyankor indokolt, amikor a *konzervatív* kezelés *nem alkalmazható*, vagy *nem vezet* megfelelő eredményre.

**Javallatai: Absolut:**

- *compressió*s tünetek léte (légső-, nyelőső-compressio, dyspnoe),
- konkrét *rákgyanú* ("hideg" göb, gyanús cytologiai eredmény) és *egyéb jelek*: kemény tapintat, csökkent mobilitás, gyors növekedés, localis lymphadenopathia esetén.

### Relatív javallatok:

- ha a golyva *nem válaszol* megfelelően gyógyszeres kezelésre, vagy utóbbi ellenjavallt;
- *nagyméretű* (III. vagy therapia-resistens II. stádiumú), ill. *dystopiás* (pl. *mediastinalis*) golyva, főleg ha növekedési tendencia is fennáll;
- *egy-, vagy több-göbös golyva* esetén, főleg, ha a TSG-on „hideg” göb mutatható ki: így, gyermekeknél, akiknél a malignitási veszély nagy (kb. 20-30%), fiatal férfiaknál, 60 éves kor felett újonnan fellépő göb, illetve gyors göbnövekedés eseteiben, ha ezt nem cysta, vagy nem vérzés okozta; kemény tapintatú, csökkent mobilitású, echoszegény csomó; gyanús cytologiai eredmény fennálltakor, illetve ha a beteg kifejezetten műtétet óhajt (pl. subjectív panaszok miatt);
- *recidíváló* golyvák, de csak akkor, ha valóban nem oldhatók meg más kezeléssel, vagy malignitásra gyanúsak (recidíva-műtétnél ugyanis a szövödmények – így a hypothyreosis, hypoparathyreosis, recurrens-paresis – igen gyakoriak); a heg okozta nyomásérzés nem műtéti javallat.

*Ellenjavallatok:* – gyermekek, pubertáskorúak és *fiatalok frissen* kialakult golyvái;

– *terhesség, szoptatás* kapcsán létrejött golyvák.

A műtét nem küszöböli ki a golyva okait, sőt, a pajzsmirigyszövet eltávolításával még jobban csökkenti a hormon-synthesis lehetőségeit, fokozott thyreotrop stimulációra vezetve.

Alapvető fontosságú ezért a *recidíva-profilaxis* biztosítása napi 100-200 µg *jóddal*, ill. hypothyreosis esetén *pajzsmirigyhormonnal + jóddal* (l. a műtét utáni recidíva-profilaxisnál).

**3) Radiojod-therapia.** Főleg *idősek*nél alkalmazzák nálunk, a jódot jól felvevő golyvák nál; kisméretű hideg területek nem jelentenek ellenjavallatot. Alkalmazásának egyik fő célja a golyva **megkisebbitése** olyan esetekben, amikor ez konzervatív kezeléssel nem sikerült, s a műtét kivihetetlen vagy nagyon kockázatos.

### Részletes javallatok:

- *sikertelen* vagy *ellenjavallt* (l. pajzsmirigyhormonok ellenjavallatai) *konzervatív therapia* egyes eseteiben;
- *absolut* vagy *relatív műtéti ellenjavallat* esetén;
- *műtéti indicatio* (pl. compressio) áll fenn ugyan, de a beteg visszautasítja, vagy a kísérő betegségek miatt túl nagy a *kockázata*; akkor is választható, ha a műtét nem feltétlenül javallt;
- *golyva-recidíva* (főleg többszörös recidíva) esetében, növekedési tendenciával, sikertelen konzervatív kezelés után;
- fennálló recurrens-paresis.

### Ellenjavallatok:

- *terhesség, szoptatás*; *gyermekóhaj* az elkövetkező 6 hónapban;
- *rákgyanú*;
- nagy mennyiségű *jód előzetes bevitele* esetén, amikor a radioaktív jód nem tud behatolni a pajzsmirigybe;
- *hyperthyreoticus* anyagcsere-állapot

Ma már nem állnak fenn szigorú *életkor*-határok, mégis, fiatal betegeknél a gyógyszeres kezelést, illetve a műtétet helyezzük előtérbe. *Nagy golyvák, hideg göbök*, jelentős *compressió*s tünetek is *relatív ellenjavallatok*at képeznek, ilyenkor a műtéti javallat áll előtérben. A sugárdosis a golyva nagyságától függ, kb. 150-200 Gy. A hypothyreosis-veszély kisebb mint Basedow-kór esetén, mégis 5-10%-ban ezzel számolnunk kell. Ezért a pajzsmirigy-funkciót 1, 6 és 12 hónappal a besugárzás után, majd pedig évente ellenőrizni kell. Evidens hatás leg hamarabb 3-6 hónap múlva alakul ki. Ebben az időszakban már bevezethető a *jódprofilaxis* (100-200 µg/nap), T<sub>4</sub> azonban csak bizonyított hormonhiány esetén adandó. A golyva megkisebbedése sok esetben nem megfelelő, ilyenkor a kezelés akár többször is *megismételhető* (6-12 hónap letelte után). Egészenében jó eredmények érhetők el: a golyva térfogata 20-50 %-kal csökken, a compressió s szövödmények visszafejlődnek. A kozmetikai eredmények azonban sok esetben nem kielégítőek. Az első 10 nap során felléphet irradiációs thyreoiditis, mely spontán megoldódik. Veszélyes lehet viszont a kiváltott *trachea-oedema* (légszészavar léphet fel), ami glucocorticoid-kezelést tehet szükségessé. Ezért nagyfokú trachea-stenosis esetén a műtétet kell előnybe részesíteni. Ha ez kivihetetlen, akkor a teljes sugárdózist nem egyszerre, hanem frakcionáltan, néhány napon keresztül kell alkalmazni.

### Endemiás cretinismus

A *súlyos endemiás jódhiány* következménye. Olyan területeken lép fel, ahol ez III. fokú, azaz a napi *joduria* 25 µg/g creatinin alatt van (legtöbbször a 15 µg/g creatinint sem éri el); ezeken a vidékeken az endemiás golyva is nagyon gyakori. Más golyvakeltő tényezők is szerepelhetnek létrejöttében: így thiocyanatok (pl. Zairban), öröklött tényezők stb.

**Pathogenesise** nem teljesen ismert: feltehetőleg kezdetben az anya jódhiánya miatt jön létre a szövetekben egy hypothyreoticus állapot, majd a 12. héttől kezdve a jódhiány közvetlenül a magzati pajzsmirigyműködést károsítja. A további elváltozások kialakulása attól függ, hogy képes-e a magzati pajzsmirigy a hormonhiányt compensálni. Egyesek feltételezik, hogy a jódhiány közvetlenül is negatívan befolyásolhatja az agy fejlődését.

Az endemiás cretinismust *három fő kritérium* határozza meg: az epidemiológiai, a klinikai, és az, hogy a jódhiány megszüntetésével preveniálható.

**Epidemiológiai:** körülírt földrajzi területen, súlyos jódhiány esetén jelentkezik. A terhes nő jódigénye a szokványosnál sokkal nagyobb (260-300 µg/nap körüli, de egyesek szerint 500 µg/nap); az említett mennyiség hiánya esetén a **magzat (különösen idegrendszeri) fejlődése súlyosan károsodik**, ugyanis jódhiányban a magzati szervezet nem tud pajzsmirigyhormont termelni.

**Klinikai kép:** súlyos idegi károsodások lépnek fel a foetalis élet során, amelyek már újszülöttkorban nyilvánvalók. A terhesség **korai szakaszában** (I trimeszterében) fennálló jódhiány vezet a legsúlyosabb idegrendszeri károsodásokra, a későbbi periódusokban főleg növekedési zavarok keletkeznek.

– **neuropathiás forma:** süketnémaság, neuromuscularis-zavarok (végtagok spasticus paresise, egészen a járásképtelenségig). A terhesség első trimeszterében fennállott jódhiány miatt irreversibilis laesiók lépnek fel, melyek nem javulnak pajzsmirigyhormon-terápiára – különben is születéskor e hormonok szintje már normális lehet. A neuropathiás forma súlyossága változó: a beteg lehet cretin, imbecilis vagy idióta.

– **myxoedemás forma:** aránytalan törpenövés jellemzi: a törzshöz képest rövid végtagok, elődomborodó has, golyva lehet, de hiányozhat is (utóbbi rendszerint súlyosabb forma), a növekedési porcok az élet végéig nyitva maradhatnak. Vagyis fennállnak a gestáció idején elsen-

vedett pajzsmirigyhormon-hiány tünetei, de a születés idején észlelt laesiók nem irreversibilisek. Ez a forma klinikailag hasonlít a congenitalis hypothyreosis megnyilvánulásaihoz.

– **vegyes** forma, melyben a neuropathiás és az endocrin tünetek egyaránt fennállnak.

A **preventio** fontos, ugyanis a fenti tünetek megelőzhetők a jódhiány korrekciójával.

**Diagnosis:** Jellemző a felnőtt kretének csontváza és megjelenése: alacsonynövésűek (140-150 cm, de ez nem általános), nyakuk és végtagjaik rövidek, hasuk elődomborodik, gyakran van csípőficamuk. Arcuk kerek, barátságos, derűs, nyugodt kifejezésű, ráncosodásra hajlamos, mosolygós (főleg olyankor reagálnak titokzatos mosollyal, amikor a feltett kérdésre nem tudnak válaszolni); jó humoruk van, néha szellemesek is. Gyakori a strabismus, fogzási zavar, száraz bőr. Enyhe formák esetén megtanulnak járni, beszélni, írni, olvasni, s egyszerű munkákat elvégezni. Ha felidegesítjük őket, agresszívvé válhatnak. Jellemző, hogy fizikailag és szellemileg elmaradottak; súlyos esetekben munkaképtelenek.

**Elkülönítő diagnosis:**

– *Langdon–Down-kór (mongoloid idiotia):* genetikai zavar miatt jön létre (21-es trisomia), jellemzi az aránytalanul fejletlen állcsont, relatív macroglossia, maldescensus testis, micropenis; társulhat hozzá hypothyreosis is, nemritkán myxoedema;

– *congenitalis myxoedema:* ennek oka pajzsmirigy-dysgenesis (ectopia, agenesis), a hormonogenesis veleszületett zavara (pl. Pendred-syndroma), lehet esetleg besugárzás következménye stb. (l. ott). A congenitalis myxoedema gyakoribb endémiás vidékeken – ilyenkor nehezebb az elkülönítésük.

– *más testi és szellemi elmaradottsággal járó kórképektől.*

**Megelőzés:** l. az endémiás golyvánál; a *jód-profilaxis* a cretinismust jobban kivédi, mint a golyvát.

**Kezelés:** már születéskor fel kell ismerni (TSH-screening kötelező endémiás vidékeken, a születés utáni 5. napon).

A *pajzsmirigyhormon*-terápiának csak akkor van értelme, ha kimutatott *hypothyreosis* és/vagy *golyva* áll fenn. A kezelést a diagnosis felállítása után azonnal el kell kezdeni, T<sub>4</sub>-tartalmú készítmények (Thyro-4<sup>R</sup>, Levothyroxine<sup>R</sup>, Euthyrox<sup>R</sup> stb.) adagolásával, rendszerint 75-125 µg/nap adagban (az életkor szerinti adagolást l. a gyermekkori hypothyreosis kezelésénél). Neuropathiás formákban, ill. ha a kezelés késik, s az idegrendszeri zavarok irreversibilisekké váltak, az eredmények kilátástalanok. A később elkezdett kezelés legfennebb agresszívvé teszi az addig nyugodt beteget.

#### 2.2.3.4.2. Sporadicus egyszerű golyva

A golyvának ez a formája nem kötött jódhiányos földrajzi zónákhoz, hanem *elegendő jódellátottságú* területeken (ISA – iodine-sufficient areas) lép fel.

**Etiológiájában** a jódhiánynak általában nincsen szerepe (de a jódellátottság olykor csak határérték körüli). Kialakulásában nagy jelentősége van az *autoimmun folyamatoknak* (a göbös golyvák esetében), ami örökletes tényezők szerepére utal. Máskor *jódtúlsúly* (jódos kontrasztanyagok, amiodaron), lithium vagy *strumigén* anyagok tehetők felelőssé létrejöttéért.

**Pathogenesis:** A fenti etiológiai tényezők más-más mechanizmus útján hatnak. Nőknél gyakrabban fejlődik ki, főleg pubertás, terhesség és klimax idején. *Terhesség* során létrejöttéhez hozzájárulhat a jódhiány, valamint az emelkedett TBG-synthesis, melynek révén megnő a kötött pajzsmirigyhormon-szint, s így a pajzsmirigy fokozott hormontermelésre kényszerül: a

T<sub>4</sub> szabad frakciójának csökkenése TSH-hypersecretiót okoz, ami pajzsmirigy-hypertrophiát vált ki. (l. a következőkben). Ugyancsak fontosak a *pajzsmirigy belső tényezői* (pl. a hormonsynthesis veleszületett zavarai; autoimmun-folyamatok: növekedést stimuláló immunglobulinok, T<sub>3</sub>-, T<sub>4</sub>-ellenes antitestek stb), más betegségek (pl. acromegalia az IGF-I révén, veseelégtelenség és nephrosis syndroma a jódvészítés útján), gyógyszerek stb.

**Klinikai kép:** A golyva kezdetben diffus, majd göbössé válik. Az endémiás golyvához hasonló panaszokat (pl. nyomásérzést) és tüneteket okoz. *Gyermekeknél* diagnózisára feltétlenül quantitativ ultrasonographia szükséges, mert pozitív kórismézésében a tapintásnak nagy a hibahatára (akár 30% is lehet, Lind és mtsai, 1998). Felnőtteknél *diffus* formáját leggyakrabban *fiatal nőknél* észleljük (16%); ennek gyakorisága csökken az életkorral, míg a göbös golyváké nő (fiatal nőknél 5%, idősebbeknél 9%). Functionalisan euthyreoticus, de nagy mennyiségű jód (kontrasztanyag, gyógyszer stb.) hatására hyperthyreoticussá is válhat: így az uninodularis golyva *autonóm adenomává*, a polynodularis pedig *polynodularis toxicus golyvává* alakulhat. Idővel különböző *autoimmun* folyamatok (Basedow–Graves-kór, autoimmun thyreoiditisek) is megnyilvánulhatnak, a golyva létrejöttében betöltött etiológiai szerepükre utalva.

**Laboratórium:** Rendszerint euthyreosist mutat, néha a RIC emelkedett lehet.

**Megelőzés, kezelés:** Mivel általában nem jódhány okozza, a jódadagolásnak nincs értelme, hanem az etiológiai tényezők kiiktatására, ill. kezelésére kell törekednünk. A golyvát *pajzsmirigyhormonokkal* (rendszerint T<sub>4</sub>-készítményekkel) kezeljük.

#### 2.2.3.4.3. Az egyszerű golyva jellegzetességei különböző életkorokban

Az endémiás és sporadicus egyszerű golyva jellegzetességei életkortól függően változnak. Így, másképp nyilvánul meg magzati, majd újszülöttkorban, pubertás- és ifjúkorban, terhességben, illetve felnőtt- és időskorban.

##### A. Újszülöttkori golyva

Golyvát akkor állapíthatunk meg, ha a pajzsmirigy látható, vagy tapintható, s egyik lebenyének mérete meghaladja a 15 mm-t. A klinikai és paraklinikai kivizsgálást illetően utalunk a gyermekkorban végzendő eljárásokra (l. a következő alfejezetet).

Rendszerint jódhány okozza, ezért endémiás területen gyakoribb (általában 1% körül van, de itt a 10 %-ot is elérheti). A golyva *puha és diffus*, nagy mérete esetén *compressió*s szövőd-ményeket válthat ki (a tracheán, vagy a nyaki ereken).Többnyire *átmeneti hypothyreosis*hoz kapcsolódik. A hormonhiány veszélyes lehet az idegrendszer fejlődésére, ezért azonnali kezelést igényel.(A permanens hypothyreosisal járó golyvákat l. a gyermekori hypothyreosisnál).

**Kezelés:** 100 µg jódbevitel naponta, vagy T<sub>4</sub>-kezelés (utóbbi akkor, ha jódra nincs megfelelő válasz, vagy ez nem adható, autoimmun thyreoiditis miatt; adagokat l. a hypothyreosis kezelésénél). Anyatejes csecsemőknél a *tej* biztosítja a megfelelő jódellátást, ha az anya nem szenved jódhányban. Mesterséges táplálás esetén a megfelelő jódbevitelt a táplálék útján kell megoldani. Az említett jódadag rendszerint pár hét leforgása alatt megszünteti a golyvát. A légutak szabaddá tételére csak rendkívül ritkán szükséges műtéti beavatkozás.

Minden connatalis golyvás újszülöttet, valamint azokat, akiknek anyja pajzsmirigybetegségben szenved (az ilyen újszülötteknél az átmeneti hypothyreosisal társult golyva előfordulási aránya a szokásos duplája), vagy terhessége alatt golyvakeltő tényezőknek volt kitéve, a pajzsmirigy-státus szempontjából gondosan követni kell a későbbiek során is.

## B. Gyermekek-, pubertás- és ifjúkori golyva

**Gyermekek**korban az euthyreosis (ami normális pajzsmirigyhormon-szinteket jelent) állapota nem feltétlenül esik egybe a pajzsmirigy normofunkciójával. Jódhiány esetén ezt a normofunkciót csak adaptatív mechanizmusok (csökkent jódürítés, fokozott jodturnover, intenzív TSH-secretio), vagyis a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely fokozott működése biztosítja. Ha a jódhiány kifejezett és tartós, a fenti mechanizmusok nem képesek teljes mértékben kompensálni, s így pathológiás állapotok („*iodine deficiency disorders*”) jöhetnek létre. Az említettek értelmében a jódhiányos területeken élő és a familiaris anamnesisű gyermekeket kötelező jódprofilaxisban részesíteni (l. ott).

A *kórismét*, a klinikai vizsgálat (inspectio, palpato) mellett, *echographiával* kell megerősíteni. TSH- és pajzsmirigyhormon-vizsgálat, valamint antitest- (anti-TPO és anti-Tg) meghatározás szükséges a pajzsmirigy-funkció, ill. az eseteleges autoimmun thyroiditisek tisztázására. Göbös elváltozások esetén TSG, adott esetekben vékonytű-biopsia is végzendő.

*Euthyroid diffus golyva kezelésére* kisdedkorban **100-200 µg/nap**, iskolás- és serdülő-korban **200 µg/nap jód** adandó *6 hónapos kúra* formájában (3 havonkénti ellenőrzéssel). Más, lényegében megegyező, ajánlás szerint: kisgyermekeknél 100 µg jódot adunk naponta, iskolás-, serdülő- és ifjúkorban pedig 200 (kivételesen 300) µg-ot. Eredményes kezelés esetén a jódterápiát *egy (esetleg két) évig* folytatjuk, majd kisebb (100-200 µg/nap) adaggal substitútiót biztosítunk.

Ha a jódadás hat hónap után nem vezet eredményre, **T<sub>4</sub>-kezelésre** térünk át, 50-150 µg/nap adagban. Egyesek a **kombinált** kezelést tartják a legjobbnak. Ha autoimmun komponens is feltételezhető (pajzsmirigyellenes-antitestek jelenléte), akkor kezdettől csak T<sub>4</sub> adható.

*Göbös golyva* gyakran *autonóm adenómára, juvenilis chronicus lymphocytás thyroiditisre (JCLT)* és 20-30%-ban *rosszindulatú elváltozásra* utalhat. Ezeket a lehetőségeket scintigraphiával, echographiával, vékonytű-biopsiával elemezni kell, s csak kizárásuk esetén tekinthetjük őket egyszerű göbös golyváknak. A „*hideg*” göb nem jelent feltétlen műtéti javallatot gyermekkorban. Megpróbálható 0,5-1 éves T<sub>4</sub>-kezelés, megfelelő ellenőrzés mellett. Ha ez nem csökkenti legalább felére a göböt, akkor *műtétet* kell alkalmazni. Kivételt képez a cystonodosus degeneratio egyik progresszív formája, amely az említett kezelésre nem reagál, és műtét után recidívára hajlamos – ebben az esetben, lehetőség szerint, a műtétet késleltetni kell (Péter,1996). Műtéti megoldást választunk akkor is, ha a cytologiailag negatív, már egyszer leszívott göbös cysta újraképződik.

**Pubertáskori golyva.** A régi álláspont a pubertáskori élettani pajzsmirigy-megnagyobbodást illetőleg ma már nem tartható. A jódhiányos golyva gyakorisága ebben az életkorban az 50%-ot is elérheti.

Mint említettük, az I. stádiumot éppen *elérő pubertalis golyvák*nál megfelelő *jódprofilaxis* szükséges. Ha ez 0,5-1 év alatt nem fejlődik vissza, akkor el kell kezdeni a kezelést. Az idejében elkezdett *jódkezeléssel* számos későbbi szövődmény megelőzhető, tekintetbe véve, hogy a golyva gyakran pubertáskorban kezdődik. Napi **200** (egyes esetekben **300 µg**) **jód** adandó *6-9 hónapig*, ellenőrzés mellett. Ellenjavallatok: autonómia, göbös golyva (az előbbi, ill. a rák fennállásának veszélye miatt), autoimmun folyamatok. Negatív válasz vagy ellenjavallatok esetén **T<sub>4</sub>** adandó, az életkornak megfelelő adagokban. Ezután *substitútiót* végzünk napi 50-200 µg jóddal, 1-2 éven keresztül.

**Ifjúkorban** (és gyermekkorban is) a leggyakoribb pajzsmirigy-elváltozás az egyszerű golyva. Az esetek többségében (95 %-ban) *jódhiány* okozza, vagyis endémiás. Ritkábban sporadicus jellegű, mely többnyire diffus, de göbös is lehet. Utóbbit el kell különíteni a szintén göbös



golyva formájában jelentkező *juvenilis chronicus lymphocytás thyreoiditistől* (JCLT), autonómiától, ráktól.

Az egyszerű golyva *kezelését* l. a pubertáskori golyvánál: **200**, maximum 300 **µg/nap jód**, kb. 6-9 *hónapon* át, majd substitutio 50-200 µg-mal naponta, 1-2 évig; eredménytelenség esetén **T<sub>4</sub>** egyedül vagy **kombináltan** jóddal; a jód ellenjavallatai esetén csak T<sub>4</sub>. Az említett kezelés javallt *diffus* golyvánál, de *polynodularis*nál is megpróbálható. Gyakori a recidíva, így lehetséges, hogy a jódkezelést az egész élet során folytatni kell. Kivételt kell tennünk a *solitaer csomókkal*: „hideg”göbök (*rákgyanú*) természetét tisztázni kell és szükség esetén műteni; a „meleg”göb is műtendő, ha nem involuál, vagy komprimál, ill. kozmetikailag zavar.

### C. Terhesség és golyva

A golyva *gyakorisága* terhességben *nő*, főleg endémiás területeken (ilyen vidékeken több mint kétszer nagyobb, mint másutt). Ha előzetesen is fennállt, terhesség alatt mérete megnövekedhet. Ez odavezet, pl. német adatok szerint, hogy a harmadik trimenon végén a terhesek 60%-ánál megnövekedett pajzsmirigyet találunk. A golyva kialakulhat a foetusnál is, és súlyos jódhányban nemcsak *connatalis* golyva, hanem *connatalis hypothyreosis* is kifejlődik. Az újszülöttkori golyva prevalenciája a terhesség alatt biztosított megfelelő jódbevittel csökkenthető. A golyva terhesség idején bekövetkező megszorodásának több oka van:

a) *Oestrogenek* hatására fokozódik a májban a *TBG-synthesis*, ez nagyobb mennyiségű *T<sub>4</sub>*-, *T<sub>3</sub>*-at köt meg, így *szabad frakciójuk* szintje a normális alsó határa felé *csökken*, ami a TSH-secretio enyhe növekedését váltja ki. Hasonlóképpen, terhesség alatt enyhe növekedési tendenciát mutat az FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> arány, ami jódhányra utal.

b) Nő a jódürítés a veséken keresztül (*nő a jód-clearance*), így relatív jódhány, csökkent pajzsmirigyhormon-termelés következik be, ami szintén a TSH-secretio fokozódásához vezet. Ugyanakkor – mint ez más körülmények között is történni szokott – a jódhány beindítja azokat a helyi szabályozó mechanizmusokat, melyeknek a golyvaképződésben fontos szerepe van. Több szerző szerint a relatív jódhány a fő oka a golyva létrejöttének terhességben.

c) A relatív jódhányt elősegíti a *diaplacentaris jódvésztes* is.

d) Terhességben más pajzsmirigynövekedést stimuláló tényezőkkel is számolnunk kell: korai időszakában a *placentalis hCG* növekedésével, amely a terhes nők kb.15%-ánál a pajzsmirigyműködés fokozódását váltja ki, s így a TSH-t csökkenti, valamint. strumigén *gyógyszerekkel* vagy egyéb körülményekkel.

Mindezekből két dolog következik :

– **profilaktikus jódadagolás**ra nemcsak endémiás vidéken élő terheseknél van szükség, hanem **minden terhesnél**. Substitutiót biztosítunk golyvamentes euthyreosisban, amikor a TSH-szint normális, és nem mutathatók ki TPO-ellenes antitestek. *Jódot* rendszerint **260-300 µg/nap** adagban alkalmazunk. Ha *TPO-ellenes antitestek* vannak jelen, a jódprofilaxisra akkor is szükség van, főleg a magzat szempontjából. Fel kell ilyenkor világosítanunk a terheseket, hogy a jódadagolás hypothyreosist válthat ki, és szükség esetén – ennek felismerésére – rövid tartamú vizsgálatokat kell végezni terhesség alatt is. Mindez a szoptatás idejére vonatkozóan is érvényes.

– az **endémiás golyva kezelése** terhesség idején nem végezhető csupán T<sub>4</sub>-gyel. A terhes nő és a magzat fokozott jódszükséglete megköveteli *jódkészítmények* alkalmazását. Egyes szerzők szerint elegendő a jód önmagában is. Ez azt jelenti, hogy *ha euthyreoticus diffus golyva* áll fenn, adhatunk csupán **jódot** (az említett adagban), vagy *társíthatjuk* ezt olyan adag (pl. 50-75 µg/nap) **T<sub>4</sub>-gyel**, amely *nem supprimálja a TSH-t*.

A jóddhiányos golyva társulhat enyhe, vagy kifejtettebb *hypothyreoticus* tünetekkel, ilyenek pl. a tanulási és koncentrációs zavarok, a hallászavar, a teljesítménycsökkenés, a depresszióra való hajlam stb. A terhes nők kb. 1/3-ánál, a terhesség II. felében csökken a T<sub>4</sub>, nő a T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> arány és nő a TSH. Ilyenkor, **hypothyreosisban**, a megfelelő **jódbevitel mellett** szükséges a **T<sub>4</sub>-substitutio** is (ennek adagját egyénileg kell beállítani, úgy, hogy a TSH-t ne supprimálja).

Ugyanakkor, *terheseknél és szoptató anyáknál el kell kerülni* minden pajzsmirigyátató hatású gyógyszert (ez a legszélesebb értelemben értendő; ilyen gyógyszerek csak kifejezett szükség esetén rövid ideig, a legkisebb adagokban adhatók); tilos a terhesek dohányzása.

**Szoptatás idején** is fokozott a jódigény: a bevitt jódmennyiség, ill. a pajzsmirigyhormonok kb. 20%-a az anyatejjel ürül. A thyreostaticumok is bejutnak a tejbe, de kisebb mennyiségben. **Jódot** profilacticus célra ekkor is rendszerint **260-300 µg/nap** adagban alkalmazunk.

#### **D. Felnőtt- és időskori golyvák, különös tekintettel az uni- és polynodularis göbös golyvákra**

Egyszerű, normofunciós golyvák, melyek *endémiás* vagy *sporadicus* formában lépnek fel. Gyakori elváltozások, egyes adatok szerint meghaladják az 50%-os előfordulást. Ezek kezdetben rendszerint diffúz jellegűek, majd – az évek során – *nodularizálódnak* (70-90%-ban). Idővel *degeneratív* elváltozások, kötőszövet-felzaporodás, cysta-képződés, elmeszesedés is létrejöhet. A tartós jóddhiány talaján gyakran alakulnak ki functionális *autonómiák*: ezek a 45 évet meghaladó golyvások kétharmadánál fordulnak elő. Az idősek hyperthyreosisának 70-80%-át ezek okozzák, és csak 20-30%-át az immunhyperthyreosisok. Magas a *hypothyreosis*-ráta is, csúcsát 50-70 éves kor közt éri el. Leggyakrabban (kb. 60%-ban) idült *autoimmunthyreoiditis* (főleg az atrophias forma) okozza, máskor jatrogén, post-therapiás állapot magyarázza.

##### **a) Uninodularis (solitaer) „hideg” göb**

Míg 20 és 50 éves kor között kb. 5 %-os gyakorisággal találunk tapintható göbös golyvát, 60 éves kor után már az esetek felénél kimutatható (echographiás vizsgálattal, ill. boncolási anyagban). 30 %-uk valójában több göböt tartalmaz; 1/3-uk spontán visszafejlődik.

Thyreoscintigraphiás vizsgálaton a tapintható göb lehet iso-, hyper- vagy hypocaptáló a pajzsmirigy többi részéhez képest. Az iso- és hypercaptáló göbök autonómmá, azaz pretoxicus, majd toxicus adenomákká alakulhatnak, amelyeket a hyperthyreosis fejezetében tárgyaltunk. Itt elsősorban a solitaer, normofunciós „hideg” göbökről lesz szó.

**Etiopathogenesis:** A pajzsmirigy körülírt zonájának degeneratív elváltozása okozza (pl. egy „kiégett” adenoma), melynek helyén fibrosis (azaz *szolid göb*, kb. 80 %-ban), elfolyósodás (*cysta*), vagy mindkettő (*pseudocysta*) jön létre. Előfordulási arányuk az életkorral nő. Nőknél 5-ször gyakoribb, mint férfiaknál.

**Klinikai kép:** A *subjectiv* panaszok hasonlítanak az egyszerű (endémiás vagy sporadicus) golyva más formáinál észleltekhöz: diszkomfort-érzés, növekedés esetén fájdalom; nagyon gyakran nem okoz semmilyen panaszt és felfedezése véletlenszerű.

Az *objectiv vizsgálat* menetét, a vizsgálati paramétereket, a golyva stadiális besorolását, a lehetséges helyi szövődményeket l. az endémiás golyva klinikai vizsgálatánál.

Elsősorban az adja meg jelentőségüket, hogy – noha túlnyomó részük (80-90%-uk) jóindulatú elváltozás – kisebb részük malignizálódhat. Annak valószínűsége, hogy egy hideg göb rákos vagy **elrákosodik**, **5-20 %** körül van. Igaz ugyan, hogy mindenféle *pajzsmirigyrák kétszer gyakoribb a nőknél*, mégis a nyakon megjelenő solitaer göb a férfiaknál jelent nagyobb rákveszélyt, ti. a nőknél sokkal ( kb. 5-ször) gyakoribb az egyszerű golyva, mint a férfiaknál.

**Minden solitaer göb**, főleg ha **fiatal, 30 év alatti férfinél** jelentkezik, **rákgyanús**nak tekintendő mindaddig, amíg az ellenkezője be nem bizonyosodik. Rákos elfajulásra főleg akkor kell gondolni, ha a solitaer göb kemény tapintatú, gyorsan nő, felülete szabálytalan, a környezettel összekapaszkodik, s attól nehezen elhatárolható, rögzített, ill. compressiós tüneteket okoz (pl. rekedtség, dysphagia, l. részletesebben az endémiás golyvánál leírtakat). Helyi nyirokcsomó-, és távoli, szervi (csont-, tüdő-, esetleg máj-) áttéteket adhat. További lehetséges tünetek: ovalis forma, elhelyezkedés a jobb lebenyben, főleg apicalisan, subnodularis pajzsmirigyszövet-hiány, tömött (nem cysticus) tapintási lelet, 3-4 cm-t elérő vagy meghaladó átmérő.

Fontos anamnestikai adat a nyakat gyermekkorban ért besugárzás (kis adagú ionizáló sugárzásnak van jelentősége), ill. medullaris vagy egyéb localisatiójú (pl. vese-) rák a családban; az endémiás vidék rákgyakoriságot fokozó szerepét újabban sokan kétségbevonják.

Rák lehetősége ellen szól (anélkül azonban, hogy ezt kizárná): a puha consistentia, a kisméret (egyesek szerint az 1,5 cm alatti átmérő), a göb csökkenése pajzsmirigyhormon-kezelésre (6 hónap alatt legalább 50%-ot), valamint a cysticus jelleg (utóbbi nem mindig). Nem létezik azonban egyetlen biztos tünet sem, amely önmagában a malignoma létét bizonyítaná vagy kizárná; a tüneteket mindig összességükben kell értékelni. Előfordul olyan eset is, amikor az első tünet egy nyaki nyirokcsomó-megnagyobbodás, míg a pajzsmirigyben elváltozás nem tapintható.

Nemcsak ráktól, hanem egyéb természetű nyaki képletektől is **el kell különíteni**. A természetének tisztázására szolgáló **paraklinikai és laboratóriumi** vizsgálati eljárásokat, amilyen az ultrasonographia, quantitativ scintigraphia (TcU-meghatározással), vékonytű-biopsia, szövettani kép, röntgenvizsgálatok (pl. calcificatiók, compressiók irányába), ill. thyreoglobulin-, calcitonin-meghatározás, RET-mutációk vizsgálata stb. l. a **pajzsmirigydaganatok diagnosisánál**. A golyva funkciójának vizsgálatára hormon-meghatározásokat (TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>) végzünk, gondolván az **autonómia** kialakulásának lehetőségére is.

Táblázatba foglaltuk a solitaer göbös golyvák elkülönítő kórisméjét (23. táblázat), ill. algoritmusba a szóbajövő vizsgálatok – elsősorban a vékonytű-biopsia – alkalmazásának módokat (46. ábra).

23. táblázat. A solitaer (uninodularis) göbös golyvák differentialdiagnosisa

Pajzsmirigy-elváltozások			Nem-pajzsmirigy-eredetű laesiók
Jóindulatú daganatok	Rosszindulatú daganatok	Egyéb elváltozások	
(X)	Papillaris carcinoma	Göbös (gócós) thyreoiditisek	Subcutan dermoid daganat
Follicularis adenomák*	Follicularis carcinoma	Pajzsmirigy-cysták (pl. haemoraghiás)	Parathyreoidea daganatok
Teratoma	Medullaris carcinoma	Autonóm adenoma	Lymphadenopathia
Lipoma	Anaplasticus carcinoma	Hemiagenesis	Aneurisma
Dermoid cysta	Egyéb malignomák**	Granulomás elváltozások	Thyreoglossus-cysták

\*Follicularis adenomák: micro-, normo-, macrofollicularis és trabecularis adenoma;

\*\*· Lymphomák, sarcomák, metastaticus carcinomák;

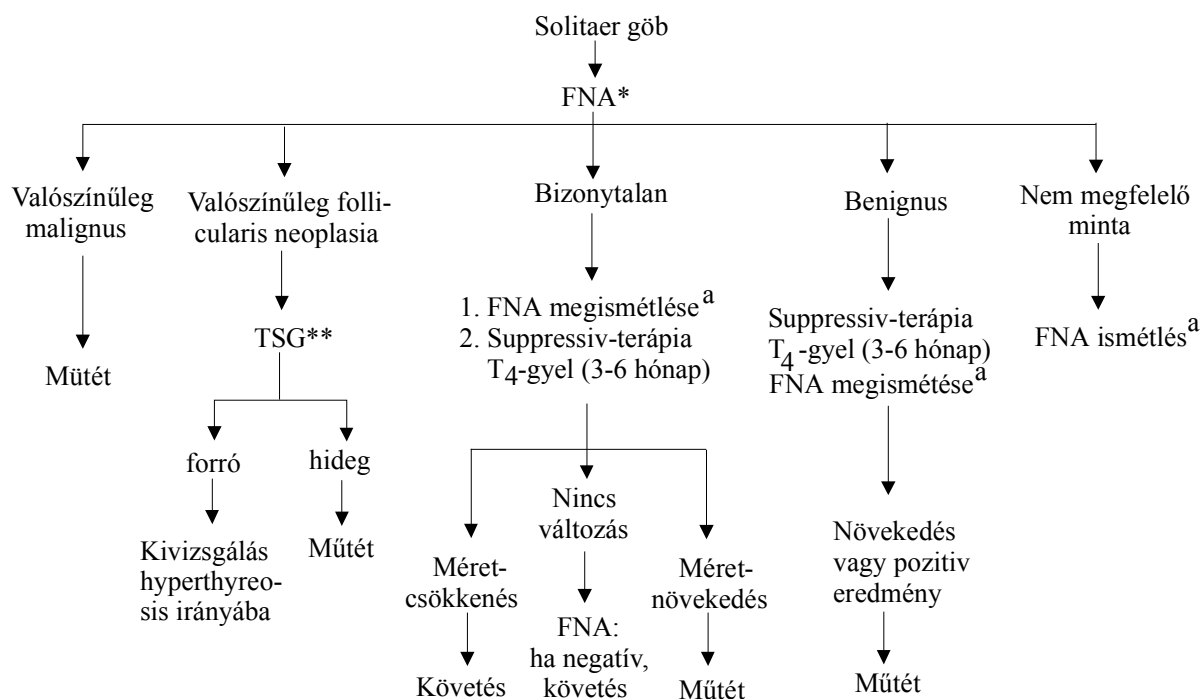
A papillaris adenomák az EVSz osztályozásából kikerültek; ma carcinomáknak tekintik őket.

*Megjegyzés:* A pajzsmirigyhez tartozó (az extrathyreoidealis környezethez nem rögzült) göbös elváltozások nyeléskor elmozdulnak, míg a pajzsmirigyhez nem tartozók, vagy a rögzültek nem.

Kétes esetekben használható a diagnosis megközelítésére a **T<sub>4</sub>-gyel végzett suppressiók terapiás próba:** a hormont 3-6 hónapon keresztül adjuk TSH-supprimáló adagban (TRH-próba negatív), s ha a göb mérete *legalább felére csökken* (echographiás volumen-meghatározással követve), akkor az elváltozás feltehetőleg jóindulatú. Olyan, nagy carcinoma-kockázatú elváltozás is létezik azonban, mely kezdetben válaszol, de később már nem. A módszer tehát nem specifikus és nem is sensitív, mégis egyik lehetséges diagnostikai eljárás. Sokkal fontosabb a vékonytű-biopsiát követő **cytologiai** vizsgálat és – még inkább – a **szövetteni** (l. pajzsmirigydaganatok).

**Kezelés:** a fenti adatok függvénye (l. pl. a vékonytű-biopsiára alapozott algoritmust); mások az ultrasonographiás vizsgálat eredményéből indulnak ki; ismét mások a döntést az anamnesztikai, klinikai és laboratóriumi adatok együttes figyelembevételével hozzák meg.

**Sebészeti a megoldás kifejezett rákgyanú esetén: fiatal, 30 év alatti férfinél (ill. 60 év felett, ha egy régi göb hirtelen növekedni kezd), de nőknél is, ha a solitaer „hideg” göb képmény tapintatú, gyorsan nő, felülete szabálytalan, környezetét infiltrálja, rögzített, compressiók tüneteket okoz (pl. rekedtséget, dysphagiát), ill. regionalis nyirokcsomók tapinthatók. Ha gyermekkorában nyaki régióját besugarasták, ez szintén a műtéti megoldás mellett szól. Ha a cytologiai eredmény bizonytalan, nagyobb tüvel kell megismételni a punctiót, és szükség esetén elvégezhető az előzőekben ismertetett suppressiók terapiás próba (l. 46. ábra).**



46. ábra. A solitaer göb elkülönítő kórisméje vékonytű-biopsia (FNA\*) segítségével

TSG\*\*: thyreoscintigramm; a: a megismétlés vastagabb tűvel történjék

Ha nem állnak fenn ezek a javallatok, akkor előbb a **suppressiók terápiás próbát** végezzük el, kb. napi 100 µg T<sub>4</sub>-gyel 3-6 hónapon keresztül. Vannak akik jódot (200 µg/nap), vagy kombinált kezelést (T<sub>4</sub> + jódot) alkalmaznak hasonló ideig. Ha ezalatt nem csökken a göb mérete legalább felére, ez műtéti indicatio (de a csökkenés sem mindig perdöntő, l. a felmerülő problémákat előbb). A kezelés általában 1 évet tart. Műtét után *recidíva-profilaxist* alkalmazunk (l. ott).

**b)** Idősebbeknél gyakoriak a **functionális autonómiák**, melyek kimutatására (esetleg suppressiók) scintigraphia lehet szükséges. Ezek *nem válaszolnak konzervatív kezelésre*, sőt a gyógyszerek (a T<sub>4</sub> vagy a jódot, utóbbi pl. autonóm folyamatok aktiválódását váltva ki) *súlyosbítják* a beteg hyperthyreoticus állapotát. Idősebb korban különben is csekély – főleg a bevezetőben említett degeneratív és nodularis elváltozások miatt – a golyvák válaszkészsége jódra, ill. pajzsmirigyhormon-kezelésre (már az is jó terápiás eredménynek számít, ha növekedésük leáll). Rendszerint *radiojodterápiát* alkalmazunk, az autonóm hyperfunctio megszüntetésére, ill. a golyva méreteinek csökkentésére.

### c) Polynodularis egyszerű (normofunciós) golyva

A golyva kezdetben rendszerint diffúz, idővel nodularizálódik. Lehet azonban megjele-nésétől kezdve polynodularis. A pajzsmirigy globálisan megnagyobbodott, és benne iso-, hyper- vagy hypofunciós göbök találhatók, de az összfunctió normális határok között van.

Ha hypo-, és hyperfixáló göbök egyaránt előfordulnak benne, **polyheteronodularis struma** a neve. Gyakoribb endémiás vidékeken. Az uninodularis formához hasonlóan, (főleg jódbevitelre) autonómmá válhat, s így *polynodularis toxicus golyva* jön létre. A benne lévő „**hideg**”-göbök **elrákosodhatnak**. Ilyenkor, de más esetekben is, compressiók tünetekre vezethet. Idő múltával összfunctiója csökkenhet, *hypothyreosist* okozva. Ha begyullad, *strumitis* alakul ki. *Differentialdiagnosist*, megelőzését, kezelését és más részleteket l. az endémiás golyvánál.

### 2.2.3.5. Pajzsmirigy-gyulladások

Lehetnek heveny, félheveny és idült gyulladások. Ha a golyva gyullad be, *strumitis* a neve. Nincs olyan osztályozás, amely etiopathogenetikai, morfológiai és klinikai szempontokat egyaránt tekintetbe venne. *Heterogén* kórképcsoport, amelyben csak a gyulladásos, infiltrációs jelenségek fennállása közös. Ezért sok a vitatott kérdés osztályozásuk tekintetében; pl. sokan a fájdalomtalan („painless” vagy „silent”) thyreoiditist, amely egy lymphocytás autoimmun thyreoiditis – lefolyása alapján a subacut formáknál, míg mások – a Hashimoto-thyreoiditishez hasonló vonásai miatt, a chronicus thyreoiditiseknél tárgyalják. Ugyanez a helyzet a post partum thyreoiditis-szel is, amely tkp. az előző egyik formáját képezi. Magát a Basedow-kórt is – bizonyos vonatkozásokban – a chronicus thyreoiditisek közé sorolják, ugyanis – nem-specifikus kísérőjelenséggként – ebben is felléphet focalis lymphocytás immunthyreoiditis (de ez adenomában és daganatokban is fennáll).

#### 24. táblázat. A pajzsmirigy-gyulladások osztályozása

##### **Acut thyreoiditisek\*\*:**

- gennyes (suppurativ) thyreoiditis
- nem-gennyes (non-suppurativ): pl. irradiációs thyreoiditis

##### **Subacut thyreoiditisek\*\*:**

- **de Quervain**-féle thyreoiditis
- „**silent**”, „**painless**” lymphocytás autoimmun thyreoiditis
- **post partum** thyreoiditis (tk. az előző egyik változata)

##### **Chronicus thyreoiditisek:**

###### **Immun-thyreoiditisek:**

- **hypertrophiás** forma: struma lymphomatosa **Hashimoto**
- **atrophiás** formák: – asymptomás
- felnőttkori idiopathiás myxoedema
- **focalis lymphocytás\***

###### **Invasiv-sclerotizáló thyreoiditis (Riedel-struma)**

###### **Specifikus thyreoiditisek** (tbc, syphilis, sarcoidosis)

\*: pl. Basedow-kór, adenoma, pajzsmirigy-daganat esetén

\*\* : acut és subacut thyreoiditisekben: focalis vagy diffus formák

#### 2.2.3.5.1. Heveny pajzsmirigygyulladások

Lehetnek gennyes (ritkán), vagy nem-gennyes folyamatok. A de Quervain-féle gyulladást egyesek hevenynek, de a legtöbb szerző félhevenynek esetleg félheveny/hevenynek tartja

##### **A. Acut gennyes thyreoiditis**

Nagyon ritka kórkép ma már; érintheti az egész pajzsmirigyét, de rendszerint csak egy részét, göbös elváltozást képezve.

**Etiológia.** Rendszerint szokványos gennykeltők okozzák (strepto-, staphylo-, pneumo-coccus, valamint anaerobok), localis vagy haematogen úton (pl. mandulagyulladás, sinusitis következményeként) jut el a fertőzés a pajzsmirigyhez. Olykor gombás fertőzések következménye.

**Klinikai tünetek.** Rossz általános állapot, elesettség, magas láz (40-41°C), azaz septicus tünetek és kifejezett localis elváltozások jellemzik. A *gyulladás* klasszikus, *Celsus* által leírt jelei állnak fenn: tumor (a pajzsmirigy részben vagy egészben megnagyobbodik), dolor (fájdalom jelentkezik spontán vagy tapintásra, mely gyakran a nyak, a fülek, a nyakszirt irányába sugárzik ki), calor (meleg tapintat), ritkán rubor (helyi bőrpír), valamint functiolaesa (működési zavar). A pajzsmirigybeli fájdalmas csomót ugyancsak fájdalmas regionalis lymphadenitis kísérheti.

Ma az abscedálás ritkaság, de ha bekövetkezik és perforáció jön létre, vagy ha meg kell nyitni, hosszantartó fistulák maradhatnak vissza.

**Paraklinikai vizsgálatok.** A RIC értékei alacsonyak, a TSG "hideg" zónákat, ill. göböket mutat ki, sonographiával a kóros területek elhatárolhatók (echoszegény zónák). Jelentős funkció-zavarok általában nem lépnek fel, de átmeneti hyperthyreosis (folliculus-rupturák miatt) előfordulhat; csak kimondott szövethárosodás okozhat időleges vagy maradandó hypothyreosist.

**Laboratórium.** A vörösvértest-süllyedési sebesség erősen emelkedett, leucocytosis és neutrophilia lép fel. A T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> átmenetileg emelkedhet.

**Elkülönítő kórisme:** subacut thyroiditisektől, haemorrhagiás cystától.

**Kezelés.** Széles spektrumú antibioticumokat alkalmazunk, szükség esetén célzottan (anti-biogramm alapján). Ugyanakkor gyulladáscsökkentőket is (NSAID) adagolunk. Ágynyugalom, localis jegelés egészíti ki a fenti kezelést. Ha a folyamat begennyedt, az abscessust sebészileg meg kell nyitni („Ubi pus, ibi evacua!"). Ha hyperthyreoticus tünetek jelentkeznek, csak  $\beta$ -blokkolókat és nyugtatókat adunk; thyreostaticumokra nincs szükség.

**Prognosis.** Nagyon jó, a gyulladás lefolyása után restitutio ad integrum következik be.

## **B. Acut nem-gennyes thyroiditisek**

**Irradiációs thyroiditis:** Sugárzás váltja ki, rendszerint *radioiodtherapia* vagy a *nyaki régió külső* besugárzása.

A besugárzás adagjától és típusától függően különböző hatásokat észlelhetünk.

Acut esetben sejtnecrosis, folliculus-pusztulás, neutrophil infiltratio, oedema lép fel. Nem sokkal ezután helyi vérzések és thrombosisok alakulnak ki.

Évekkel később fibrosis, tüsző-atrophia, sejtmag-laesiók, lymphocytás infiltrációk és arteriola hyalinisatio következik be.

**Klinikai tünetek:** A tünetek általában a besugárzás utáni héten belül jelentkeznek és kb. 3-4 hét alatt megszűnnek. Fájdalom, duzzanat és *átmeneti hyperthyreosis* jöhet létre. Ritkán thyreotoxicus crisist is észleltek. Nincsen azonban lázas reakció. Általában nem okoz komoly gyulladást, spontán gyógyul, vagy gyulladáscsökkentők (pl. glucocorticoidok) alkalmazása rendezi. Néha, a fellépő kompressziós tünetek miatt, tracheotómiát kell végezni.

Idült szövödményként, leggyakrabban *hypothyreosis* fejlődik ki, ezért a beteget hosszú időn keresztül követnünk kell. Ki kell emelnünk, hogy ilyen kezelés után *nem fokozódik a pajzsmirigy-rák incidenciája*.

Ezzel szemben a *nyaki régió kis dózisú külső besugárzása* főleg *csecsemő- és kisgyermek-korban* gyakran vezet *rákos elfajulásra*, valamint golyva megjelenésére. Ilyen szövödményeket rendszerint 1000 rad alatt (thymushyperplasia, mandulagyulladás, vagy acne kezelése során), de egészen kis dózis (10 rad alatt) is észleltek. Érdekes, hogy a fej- és nyakrákok vagy

lymphomák *nagy dózisú* (4-5000 rad) besugárzása nem jelent fokozott pajzsmirigyrák-kockázatot, viszont hónapokkal vagy évekkel később *hypothyreosist* válthat ki.

**Egyéb formák:** *Vérzés* szintén létrehozhatja; az echographia s a haemorrhagiás cysta aspiratiója (rendszerint a vérzés után több napra) biztosíthatja a kórismét.

Ritkán *Echinococcus-cysta* rupturája okozza a pajzsmirigygyulladást.

#### 2.2.3.5.2. Félheveny pajzsmirigygyulladások (subacut thyroiditisek)

Lehetnek de Quervain-típusú, vagy fájdalomtalan (syn. „painless” „silent”, subacut lymphocytás) thyroiditisek.

##### A. De Quervain-féle subacut thyroiditis

**Synonimák:** nem-specifikus granulomás, pseudotuberculosus, óriássejtes, non-suppuratív heveny, ill. heveny/félheveny (ti. többnyire félheveny, ritkábban heveny lefolyású), vagy vírus-thyroiditis.

A pajzsmirigy leggyakoribb fájdalmas, gyulladásos megbetegedése, főleg középkorú, 30-50 éves nőknél fordul elő.

**Etiológia:** nem ismert. Többnyire felső légúti hurut után 2-3 héttel alakul ki. Néha járványszerűen halmozódik. Valószínűleg vírusinfekciók okozzák (mumps-, adeno-, echo-, Cox-sackie, influenza-, Epstein-Barr vírus stb.). Genetikailag determinált, főleg a HLA Bw35 hajlamosít rá.

**Szövettan:** Kezdetben a folliculusok *mononuclearis*, histiocytás, lymphocytás, plasmocytás és neutrophil granulocytás *infiltrációja* alakul ki. Ezután a tüszők destruálódnak és kerek, tuberculoid *granulomák* képződhetnek, többmagvas *óriássejtekkel*, melyek részben Langhans-, részben idegentest-típusúak (utóbbiak a colloidot kebelezik be). Enyhe fibrosis is észlelhető.

**Klinikai tünetek.** A kezdet rendszerint gyors, néha ijesztő, hamar progrediál. A Celsus által leírt gyulladásos tünetek jellemzik: a pajzsmirigy *duzzadt*, tömött (néha ez a folyamat egy lebenyre vagy gócba lokalizált), fájdalmas, tapintásra érzékeny. Jellemző a *fájdalom* kisugárzása: a fülek, a mandibula, vagy a nyakszirt felé, esetleg presternalisan. A fájdalom nyelésre fokozódik. Léteznek azonban olyan esetek is (30% körül), melyekben a fájdalom nem kifejezett, minimális vagy éppen hiányzik. A megduzzadt pajzsmirigyrész felett a bőr *meleg* és igen ritkán piros színű lehet. Regionalis nyirokcsomóduzzanat nincs.

A betegek jelentős része *subfebrilis* vagy *láz*as, *rossz a közérzete*, de korántsem olyan rossz, mint heveny thyroiditisben. Levertség, izomfájdalmak, arthralgia fellépése gyakori. Kezdetben *thyreotoxicosisra* utaló tünetek jelentkeznek (magyarázatát s a betegség további lefolyását l. az evolúciónál). Egyes esetekben a *thyreotoxicosis* a betegség egyedüli klinikai megnyilvánulása lehet.

**Evolúció.** Klasszikus forma esetében négy stádiumra osztható:

– *I. stádium:* A betegek *felénél* *thyreotoxicus* tünetek jelentkeznek, fogyás, tachycardia, tremor, izgalom, termophobia, izzadás formájában, ugyanis a gyulladt parenchimából pajzsmirigyhormonok szabadulnak fel. E szakasz laboratóriumi jellemzői: a  $T_4$ -,  $T_3$ -, s a *thyreoglobulin-szint emelkedése* (vagy a normális felső határán levő értékeik), a *TSH csökkenése* (vagy normális értéke); a *RIC alacsony* értékeket mutat, a TSG meghatározása rendszerint kivihetetlen (ezek igen fontos jelek a diagnosishoz). *Egy-három hét* letelte után megszűnik a thyreotoxicus állapot.



- *II. stádiumot euthyreosis* jellemzi, mert kezdenek kimerülni a pajzsmirigyparenchima hormontartalékai, s így leesik a hormonok vérszintje a normális értékekre.
- *III. stádium: hypothyreosis* jellemzi, ami csak a betegek 25%-nál alakul ki. Magyarázata az, hogy a hormonrezervek már kiürültek, de a parenchima még gyulladt.
- *IV. stádium. A restitutio* stádiuma: a gyulladásos tünetek megszűnnek, s ezzel párhuzamosan helyreáll a pajzsmirigy-funkció.

Mint láttuk, nem minden beteg megy át az említett szakaszokon.

A folyamat általában 6 hetet tart, de olykor 3-6 hónapig is elhúzódik. A gyulladás migrálhat egyik területről a másikra, egyik lebenyről a másikra („thyreoiditis migrans“, „kúszó thyreoiditis“). A de Quervain-thyreoiditisnek vannak könnyű, abortív formái is, melyeket sokszor fel sem ismernek

**Laboratóriumi és paraclincai eredmények.** A *vörösvértest-süllyedési sebesség* igen nagy (pl. 60/80, 80/120 mm, néha nagyobb is); lehet leucopenia, relativ lymphocytosissal (vírus-infectio), s enyhe anaemia. A *gyulladás* más laboratóriumi jelei is fennállnak: a fibrinogén-, az  $\alpha$ -2-globulin-, s a CRP-(C-reactiv protein-)szint emelkedése. A PBI s a serum thyreoglobulin-szint egyaránt jelentősen nő (utóbbi a hyperthyreosis factitiától elkülönítő jelként is felhasználható). A *RIC* rendszerint olyan *alacsony* fokú, hogy a *TSG* elvégzéséhez *nem* elegendő. Az enyhébb és a gócos formákban a jódfixálás nem csökkent ennyire, így a *TSG* kivitelezhető és inhomogén aspectust ad. A vékonytű-biopsia óriássejtes, granulomás infiltratiót és enyhe fibrosist mutat (fontos pl. egy gyorsan növvő anaplasticus ráktól való elkülönítésben). A gyulladt terület echoszegény.

**Elkülönítő kórisme:** Ha valaki pajzsmirigy-táji fájdalomról panaszkodik, elsősorban de Quervain-féle thyreoiditisre kell gondolni. El kell azonban különíteni:

- *acut thyreoiditistől:* melyet nagyon rossz általános állapot, magas láz, súlyos helyi gyulladásos tünetek jellemeznek
- *chronicus thyreoiditisektől:* (pl. Hashimoto-thyreoiditistől): láz nincs, fájdalom enyhébb; a Hashimoto-kór kezdődhet néha subacut formában, de a pajzsmirigy-ellenes antitestek, főleg az az anti-thyroidperoxydase antitestek – anti-TPO-Ab vagyis TPO-AK – titere kezdettől nagyon magas (ezek azonosak az antimicrosomalis antitestekkel – MAK); ugyancsak emelkedett, ha valamivel ritkábban is, mint az előző, az anti-thyreoglobulin antitestek – TgAb vagyis TAK –titere;
- *pajzsmirigyráktól* (főleg az anaplasticus formától): rendszerint gyors evolutio, kemény tapintat, infiltráló növekedés, compressiók tünetek, regionalis lymphadenopathia jellemzi;
- *haemorrhagiás cystától:* nagyon ritka, az anamnesisben trauma mutatható ki;
- *egyéb nyaki daganatos* elváltozásoktól: thyreoglossus-cysta, lymphoma, tbc stb.
- a fájdalmat a *környezeti* (fül-orr-gégészeti, stomatologiai, spondyloticus) elváltozások okozta fájdalomtól kell differenciálni
- az első fázisbeli *thyreotoxicus* tüneteket a thyreotoxicosis egyéb formáitól kell elkülöníteni; a *RIC* kiértékelésénél főleg azokra a formákra kell tekintettel lenni, amelyek – ehhez a kórképhez hasonlóan – *csökkent captatiós értékekkel* („*blokált*” *pajzsmiriggyel*) járnak, így: subacut lymphocytás thyreoiditis, exogen jód okozta hyperthyreosis, papillaris rák aktív áttétei, struma ovarii, thyreotoxicosis factitia.

**Szövődmények:** A *restitutio ad integrum* igen ritkán marad el. Kialakulhat hyperthyreosis (ekkor *hyperthyreoiditis* az elnevezése), olykor a gyulladás *chronicussá* válik, vagy maradandó *göb* keletkezik. A „hideg” göb rákveszélyt jelent.

**Kezelés.** Spontán is meggyógyulhat. Enyhébb esetekben *NSAID* adása elegendő: pl. *acidum acetylsalicylicum* (2 g/nap), *phenylbutazon*, *indomethacin*, *diclofenac*, *piroxicam*. Két hétig nagyobb adagokban, majd 4-6 hétig fenntartó adagokban alkalmazzuk ezeket.

Súlyosabb esetekben *glucocorticoidok*at kell használnunk: *Prednison 40-60 mg/nap*, kb. két hétig, majd az adagot progressíve csökkentjük *15-20 mg/napra*. Ezután, a klinikai képtől függően, de legalább még 6-8 héten keresztül adni kell a *glucocorticoidok*at, pl. 15 mg *prednison*ot másodnaponként (vagy *NSAID*-ot). A mellékhatásokat (pl. *ulcus*) ki kell védenünk. A  $\beta$ -blokkolók (*propranolol*) társítása fontos a *thyreotoxicus* fázisban, egyrészt tüneti, másrészt *pathogenetikai* (gátolja a  $T_4 \rightarrow T_3$  átalakulást) céllal. Nyugtatókat is adhatunk, de *nem adunk thyreostaticumokat*. A kezelés hatására a vörösvértest-süllyedési sebesség rendszerint 4-6 hétre, a  $T_4$ -,  $T_3$ -szint 6-8 hétre normalizálódik. A kezelésre nem reagáló esetekben egyesek gyulladáscsökkentő röntgen-therapiát ajánlanak (200-400 r adagban) – mások szerint ez ma már túlhaladott. Gócok fennállását (pl. a fül-orr-gégészeti, fogászat területén) keresni kell, s ha vannak, meg kell azokat szüntetni.

Sokan az első stádium végétől pajzsmirigyhormonokat társítanak (1-2 hónapra), attól tartva, hogy a csökkenő  $T_4$ ,  $T_3$  miatt fellépő fokozott TSH-secretio a gyulladásos folyamat súlyosbodásához vezet. Más vélemények szerint ez csak *hypothyreosis*, vagy golyva előzetes fennállása esetén szükséges, különben ellenjavallt, mert az endogen TSH-ra szükség van a pajzsmirigy-funkció helyreállításához.

**Prognosis:** általában jó (3-6 hónap alatt *restitutio ad integrum*), de vannak *recidíváló* formák is (1-6 havi *recidívák*), s ezek több (1-3) éven át is elhúzódhatnak. Nagyon ritkán alakul ki *permanens hypothyreosis*. Ha nem-captáló göb marad vissza, azt el kell távolítani (rákveszély).

A fokozott *recidíva-hajlam* miatt a kezelést nem szabad korán abbahagyni és nagyon fontos a betegek rendszeres követése, legalább 1-2 éven át (klinikai, laboratóriumi és paraclinicai vizsgálatokkal, pl. *sonographiával*: echoszegény területek újra megjelenése *recidívára* utal).

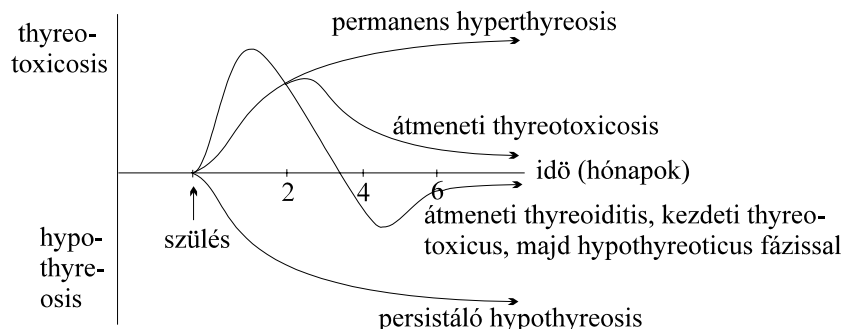
## **B. Fájdalmatlan (painless vagy silent) subacut lymphocytás thyreoiditis**

Autoimmun subacut gyulladás jellemzi, amely heteket, hónapokat tart, és spontánul javul. A betegség reális gyakorisága nem ismert, feltehetően a *thyreotoxicosisok* 5-20%-áért felelős. Az esetek 2/3-ában nőknél, főleg fiataloknál fordul elő. Egyik variánsa a *post partum thyreoiditis*.

**Etiopathogenesis:** Sok vonatkozásban hasonlít a Hashimoto-kóréhoz. *Autoimmun* jellegű, fokozott a HLA-DR3 és HLA-DR5 antigének előfordulása; fennállhat családi hajlam pajzsmirigy-betegségekre. Gyakran *post partum* lép fel (a szülő nők 5-9 %-ánál), a terhességi immunsuppressziós állapot megszűnése kapcsán. Létrejöttében, mint az autoimmun thyreoiditiseknél általában, a jód egyre gyakoribb alkalmazásának (pl. jód-profilaxisra) is szerepet tulajdonítanak, ugyanis a jód sejtleaesiókat válthat ki és serkenti az immunológiai folyamatokat (*Wiersinga*).

**Szövettan:** lympho-plasmocytás infiltratio, az esetek 1/3-ban Hürthle-féle sejtekkel, discret fibrosissal – vagyis hasonlít a *chronicus lymphocytás thyreoiditis* szövettani képéhez.

**Tünettan.** A pajzsmirigy enyhén megnagyobbodik, keményebb tapintatú, de nem fájdalmas. Tipikus formánál – mint a de Quervain-thyreoiditisben is – kezdetben thyreotoxicus tünetek jelentkeznek, majd *hypothyreosis* lép fel, de mindkettő átmeneti jellegű (l. 47. ábra).



**47. ábra.** A post partum autoimmun thyreoiditis lefolyása (Amino és Miyai, 1983)

A thyreotoxicosis általában közepes vagy enyhe intensitású, maximum 3 hónapot tart, sem ophthalmopathiával sem pretibialis myxoedemával nem jár. Gyakran előfordul átmeneti thyreotoxicosis önmagában is. Ritkán, tartós hypothyreosis vagy thyreotoxicosis is bekövetkezhet (47. ábra).

#### Laboratóriumi eredmények:

Vörösvértest-süllyedési sebesség emelkedett lehet, de kevésbé, mint az előző formánál ( $\leq 50$  mm/1 h). A  $T_4$ ,  $T_3$  szintén emelkedett (az első periódusban), és a RIC-értékek – látszólag paradox módon – csökkentek, s a TSG kivitelezhetetlen – éppúgy mint a de Quervain-formánál. A vérben pajzsmirigyellenes antitestek találhatók (főleg az *anti-TPO*, azaz antimicrosomalis antitestek), de szintjük csak enyhén emelkedett. A golyvát confirmálhatja az ultrasonographia.

**Kórisme:** gyakran post partum kezdet, fájdalomtalan golyva, thyreotoxicus tünetek, csökkent RIC-értékek, kivitelezhetetlen TSG, s a vérben pajzsmirigyellenes antitestek.

**Elkülönítő kórisme:** l. az előző formánál.

**Kezelés.** Rendszerint csak *tüneti* kezelést igényel az I. fázisban ( $\beta$ -blokkolók, nyugtatók). Ha a thyreotoxicus fázisban *glucocorticoidokat* társítunk (prednison, 40-50 mg/nap) kb. egy hónapig, ez jelentősen lerövidíti e fázis időtartamát, de nem befolyásolja esetleges evolúcióját permanens *hyperthyreosis* irányába. *Hypothyreosis* felléptekor rendszerint kis adag  $T_4$ -gyel substitutiót (de nem suppressiót) végzünk 3-6 hónapig, majd újraértékeljük a pajzsmirigy-funkciót. Csak nagyon ritkán, ha a hypothyreosis permanenssé válik, lehet szükség tartós substitúciós terapiára.

A thyreostaticumok, a sebészeti beavatkozás (utóbbi rendkívül ritka kivételektől eltekintve), vagy a radiotherapia általában ellenjavalltak.

**Evolútió:** Hasonlít a de Quervain-formáéhoz. A beteget 6 havonként ellenőrizni kell, 3 éven át. Egyesek *recidívára* hajlamosak, így náluk nagyobb a tartós hypothyreosis valószínűsége.

**Prognosis:** az esetek 2/3-ában kb. 1 évre teljes a *restitutio*, a többenél *hypothyreosis* alakul ki. A *post partum thyreoiditisek* 10 %-ánál alakul ki végleges *hypothyreosis* (ez 1-2 éves szabad intervallum után is bekövetkezhet), ami substitúciós kezelést igényel.

### 2.2.3.5.3. Idült pajzsmirigygyulladások (chronicus thyreoiditisek)

Ide tartozik elsősorban a hypertrophiás autoimmun (lymphocytás, Hashimoto) thyreoiditis, az atrophias forma, valamint a thyreoiditis lignosa (Riedel-struma). A specifikus thyreoiditiseket külön tárgyaljuk.

#### A. Thyreoiditis lymphomatosa Hashimoto

*Synonimák:* chronicus lymphocytás vagy autoimmun thyreoiditis, struma lymphomatosa, Hashimoto-kór.

Golyvával járó idült thyreoiditis, ami évek során pajzsmirigy-elégtelenséghez vezethet. Tipikus autoimmun kórkép, a 30-50 éves felnőtt népesség 3%-ánál jelentkezik, főleg nőknél (nő/férfi arány 8/1). Gyermekek- és ifjúkori változata a *juvenilis chronicus lymphocytás thyreoiditis*, mely a felnőttkori formától több vonatkozásban eltér (l. e fejezet végén).

**Etiopathogenesis:** Nem teljesen tisztázott. A *genetikai tényezők* jelentőségére utal, hogy gyakran családi jellegű és bizonyos HLA-antigénekkal (DR4, DRw5), valamint *más, hasonló* mechanizmusú betegségekkel (LED, rheumatoid arthritis, miasthenia gravis, Biermer-anaemia, Addison-kór stb.) társul.

Bizonyított, hogy – mint az említett betegségek is – autoimmun mechanizmuson alapszik. Nem ismert, hogy milyen tényezők (bakteriumok, vírusok, stressz, hormonok) váltják ki az autoagressiót. A cellularis és humorális immunitás egyaránt érintett, alapdefectusnak tartják a *suppressor T-lymphocyták* elégtelen működését, ami lehetővé teszi az *autoagressív T-lymphocyták* klónok aktiválódását. Utóbbiak a B-lymphocyták proliferációját és a plasmasejtek antitest-termelését váltják ki, és a pajzsmirigy szintjén cytotoxicus reakciókra vezetnek. Zavart az *antitest-dependens, sejtközvetített cytotoxicitás* (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) is. E tényezők idült gyulladást tartanak fenn, mely a pajzsmirigy működő állományának pusztulásához és így hypothyreosishoz vezet.

**Szövettan:** parenchima-pusztulás, *lymphocytás-plasmocytás infiltratio*, fibrosis, *Hürthle-* vagy *Askanazy-sejtek*, olykor *oncocytás metaplasia* jellemzi (sokáig egyesek precancerosus állapotnak tartották – a pajzsmirigyrákok 6-10%-ához társul). A parenchima többi része hyperplasiás tendenciát mutat, kisebb tüsző- és magasabb hengerhám-sejtek képzésével; így együtt fordulnak elő mind *hyperplasiás*, mind *atrophias* laesiók.

**Tünetei:** Rendszerint lassan, alig észrevehetően kezdődik, nyaki diszkomfort-érzéssel. *Diffus* vagy *göbös*, tömött, *kemény tapintatú*, gyakran szabálytalan felszínű golyva, mely lassan, progresszív módon fejlődik (néha tapintható a pyramidalis lebeny is). Nagy mérete miatt nyomásérzést, ritkán fájdalmat is okozhat. Nincs regionalis nyirokcsomó-duzzanat.

Az általános jellegű panaszok hiányoznak vagy enyhék (gyengeség, elesettség), láz nincs. *Kezdetben enyhe thyreotoxicosis* jöhet létre (hormonvesztés a sérült tüszőkből). A betegek nagy részénél *euthyreosis* áll fenn, majd rendszerint enyhe *hypothyreosis* alakul ki (5%-ban, főleg öregeknél, ezek myxoedema irányába evoluálnak). Olyankor alakul ki pajzsmirigyelégtelenség, amikor a szövetpusztulás meghaladja a hyperplasiás területek compensációs képességét. A csökkenő pajzsmirigyhormon-szintek miatt fokozódik a TSH-secretio, ami további golyvanövekedést vált ki.

Ritkán *hyperthyreosis*sal társul, s ha ez Basedow-kórral történik, „*Hashitoxicosis*” a neve. Ilyenkor egyidőben fordulnak elő a Basedow-kór és a Hashimoto-thyreoiditis szövettani elváltozásai. Rendszerint a hyperthyreoticus folyamat viszonylag rövid időn belül lezajlik, s marad a progresszív hypothyreosis. Előfordulhat *endocrin ophthalmopathiával* járó euthyreosis is (2%).

### Laboratóriumi eredmények:

- A vörösvértest-süllyedési sebesség enyhén emelkedett, a leucocyta-szám normális.
- A *pajzsmirigy-ellenes antitestek* nagy töménységben vannak jelen a plasmában: az *anti-microsomális (anti-TPO vagy MAK, szinte minden esetben), thyreoglobulin-ellenes antitestek (anti-Tg vagy TAK, 60-80 %-ban)*. A negatív eredmények azonban nem zárják ki a diagnoszt, és az említett antitestek jelenléte más pajzsmirigybetegségekből is kimutatható. A  $\gamma$ -globulin-szint magas és sok esetben más gátló jellegű antitestek is előfordulnak.
- Az *ultrasonographia echoszegény* területek jelenlétét bizonyítja.
- A *vékonytű-biopsia* kimutatja a jellegzetes *lympho-plasmocytás* infiltrációt, de értékelése, főleg a rákos folyamatoktól való elkülönítése, nemegyszer nehézségekbe ütközik.
- Ha csupán a *TSH emelkedik*, az *subclinica* hypothyreosisra vall; a *T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>) csökkenése* manifest hypothyreosist erősít meg; lehetnek normo-, ritkán hyperthyreosisra utaló eredmények is.
- *RIC* általában normális értékeket mutat, de extrem egyéni különbségek is fennállhatnak. A *pajzsmirigy jódtartalma* mindig *csökkent*, s ez fokozott *jód-turnover*hez és *emelkedett PBI*-hez vezet. Előfordulhat az is, hogy a *RIC 24 és 48 órás értékei emelkedtek*. A jódfelhasználás zavart, ami a perchlorat-próba pozitívításában is megnyilvánul. A *TSG* gyakran globálisan csökkent jódfixálást mutat, és *aspectusa inhomogén („molyrágta”)*; ha körülírt, a *zona hypercaptáló* lehet.

**Kórisme:** diffúz vagy göbös, tömött tapintatú golyva, mely rendszerint hypothyreosis irányába evoluál. Nagyon fontos a pajzsmirigy-ellenes antitestek emelkedett titere (noha egyik sem specifikus jel e betegségre nézve), valamint a vékonytű-biopsia eredménye. Ennek értékelésénél azonban figyelembe kell venni, hogy az adenomák és malignomák határterületein kifejezett focalis vagy diffúz lymphocytás infiltrációk alakulhatnak ki. További problémát jelent, hogy együtt fordulhat elő malignus lymphomával. Ezeket tekintetbe véve, kétes esetekben műtétet kell végezni, mert végleges diagnoszt csak a szövettani vizsgálat biztosíthat. Echoszegény sonographia, magas TSH, inhomogén TSG egészítheti ki a képet.

**Elkülönítő kórisme:** elsősorban *pajzsmirigyráktól*, a többit (részletezve) l. a de Quervain-féle *subacut thyreoiditis*nél; az *egyszerű* (sporadikus és endémiás) *golyva*, valamint a *hypothyreosis* egyéb formái szintén kizárandók. A ritka, hyperthyreoticus formát a *hyperthyreosis* egyéb formáitól kell differenciálni.

**Kezelés:** a pajzsmirigy functionális állapota és a golyva nagysága dönti el:

- *euthyreosisban* (TSH, pajzsmirigyhormonok szintje normális) *nincs* szükség kezelésre;
- *subclinica* hypothyreosisban kis adagban (25-50 µg/nap) *T<sub>4</sub>*-et adunk, substitutív céllal;
- *normofunctiós golyvánál* (méretének csökkentésére, ill. növekedésének gátlására), és még inkább *manifest hypothyreosisban* a *T<sub>4</sub>*-et nagyobb, *100-150 µg/nap* adagban alkalmazzuk;
- *Hashitoxicosisban thyreostaticumokat, pajzsmirigyhormonnal* kombinálva 2-4 hónapon át – a gyors válasz konfirmálja a diagnoszt;
- *atípusos* esetekben, mely a golyva gyors növekedésével és fájdalommal jár, időlegesen *glucocorticoid*-kezelés javasolható (elsősorban a kedvező localis hatások miatt): Prednison 60-80 mg/nap kezdeti adagban, fokozatosan csökkentve 3-4 hét alatt;
- *műtét ritkán* választandó: *rákgyanú* esetén, vagy nagy, *compressiót* okozó, esetleg a beteget zavaró (pl. esztétikai szempontból) golyvánál; postoperative egész életen át substitutio.

**Evolutio, szövődmények:** Az evolutio előreláthatatlan, a remissio ritka, általában hypothyreosis felé evolúál. *Elkerülendő a fokozott jódbevitel*, mert ez maga is hypothyreosist válthat ki; emiatt a jódpofilaxis ellenjavallt. Szükséges a betegség követése a beálló *hypothyreosis* felismerése érdekében, valamint az esetleges *rákos elfajulás* miatt: kis számban ugyanis *papillaris rák* alakul ki és *malignus lymphoma* is létrejöhet. Igaz ugyan, hogy nincs bizonyosan kimutatva, hogy Hashimoto-kór talaján lymphoma alakul ki, de a két betegség együttes előfordulása figyelmet érdemel.

**Prognosis:** általában jó (az esetleges rákos elfajulást leszámítva).

### **Juvenilis chronicus lymphocytás thyroiditis**

A Hashimoto-thyreoiditis juvenilis formája, amely a gyermekkori thyreoiditisek leggyakoribb változata. Előfordulása valószínűleg 14-18 éves kor közt maximális, főleg leányoknál gyakori; 5 éves kor alatt igen ritka.

**Etiopathogenesisében** a *növekvő jódkinálattal* tartják fontosnak, mely egyrészt sejt-laesiókat okoz, másrészt pedig serkenti az immunmechanizmusokat (l. a subacut lymphocytás thyreoiditisnél). Fontos az *öröklött tényezők* szerepe, mint a felnőttkori formában is, de itt a DQw7 és a DQa1 gének állnak előtérben. Nem egyszer társul más autoimmun, ill. genetikusan determinált betegséggel (diabetes mellitus, ill. Turner-, Klinefelter-syndroma, Down-kór).

**Klinikai kép:** Több vonatkozásban *eltér* a felnőttkori Hashimoto-kórtól, amennyiben klinikai megnyilvánulásai *enyhébbek* (a golyva kisméretű, kevésbé fibroticus, ritkán hiányozhat is), a kórlefolyás lassúbb. Mégis, gyakran változó erősségű, rendszerint *subclinikai hypothyreosis* észlelhető (a gyermekek mintegy *felénél*). Ez megzavarhatja a *csontosodást* (növekedési zavart okozva), a *nemi érést* (késik a pubertas), s a *havicérezéseket*.

**Laboratóriumi és paraclinikai eredmények:** Az *anti-TPO* és az *anti-Tg antitestek* titere emelkedett, de korántsem érnek el olyan magas értékeket, mint felnőttkorban. Sokat segít a diagnosisban a *vékonytű-biopsia* (diffus, vagy focalis lymphocytás infiltratio, esetleg plasmasejtek is, néha Hürthle- vagy Askanazy-sejtek), valamint az *echographia* (echoszegény területek). Functionalis szempontból a *hypothyreoticus* tendencia dominál, de lehet euthyreosis és – igen ritkán – hyperthyreosis is (a functionalis vizsgálatokat illetően a felnőttkori formára utalunk).

**Diagnosis:** Rendszerint kisméretű struma (lehet göbös jellegű is), mely spontán, vagy tapintásra érzékeny lehet. Általában *eu-* vagy *hypothyreosis*szerű, de *ritkán* átmeneti vagy tartós *hyperthyreosis*szerű jár. Nincs teljes egyetértés a szerzők között a diagnosticus kritériumokat illetően. Az emelkedett *antitest-titer*, a *vékonytű-biopsia* s az *ultrasonographia* eredményei döntik el a kórismét (ha kettő közülük pozitív, kimondható a JCLT fennállása).

**Elkülönítő kórisme:** A fentiekből kitűnik, hogy a diagnosist nem könnyű gyermekkorban megállapítani. Utalunk a *felnőttkori* forma differentialdiagnosisára (egyéb *thyreoiditisek*, *pajzsmirigyrák*, egyszerű *golyva*, más etiológiájú *hypo-* és *hyperthyreosisok*), hozzáfűzve, hogy gyermekeknél a kórképet gyakran nem ismerik fel, és *egyszerű golyvaként* tartják számon. Nem ritkán a műtét kapcsán végzett szövettani vizsgálat tisztázza a kórismét.

**Kezelés:** a manifest vagy subclinikai *hypothyreosis*  $T_4$ -készítményekkel kezeljük (kezdeti adag 2-5  $\mu\text{g}/\text{tkg}$ ; a kezelés követésére ez esetben alkalmas a TSH-meghatározás is).

### **B. Atrophias thyroiditis**

Ez is *autoimmun* thyreoiditis: parenchima-pusztulás (amely lehet kisebb vagy nagyobb kiterjedésű), atrophia és fibrosis, valamint *diffus vagy gócos lymphocytás infiltratiók* jellemzik. Az említett folyamatok intenzitása igen változó, így a következményes

morphofunctionalis zavarok is jelentős eltéréseket mutatnak. Enyhe formákban alig mutathatók ki, míg súlyos esetekben a pajzsmirigy megkisebbedik vagy kifejezetten heges jellegűvé válik és myxoedemás elváltozások következnek be.

**Etiopathogenesisében** a Hashimoto-thyreoiditisnél is említett mechanizmusok szerepelnek (pl. gyakoribb családi előfordulása és társulása más autoimmun-megbetegedésekkel, genetikai tényezők ill. immunfolyamatok jelentőségére utal). Itt azonban a *cytotoxicus* hatások állnak előtérben, amelyek a pajzsmirigysejtek és -tüszők pusztulására, s ezáltal atrophíára vezetnek. A cytotoxicus hatásokat részben közvetlenül a „*natural killer cell*”-típusú lymphocyták (valószínűleg cytolyticus enzimek felszabadításával), másrészt *növekedésgátló antitestek* termelődése váltja ki.

Két alapformája ismeretes:

a) az **asymptomás** formában gyakorlatilag nem mutathatók ki a hypothyreosis klinikai jelei, ugyanis a gyulladás csekély intenzitású;

b) a másik forma viszont súlyos parenchima-pusztulásra, atrophíára vezet, s az ún. **felnettorkori idiopathias primaer myxoedemát** okozza. Az atrophias immunthyreoiditis a felnettorkori hypothyreosis leggyakoribb oka. Tkp. rokonfolyamat mind a Hashimoto-thyreoiditis-szel, mind a Basedow–Graves-kórral, hiszen mindhárom hasonló autoimmun-mechanizmus eredménye, s az immunrendszer genetikai jellegű zavara alapján fejlődik ki. Ez az állapot mindhárom folyamat végstádiumát képezheti.

**Klinikai kép:** Eltekintünk részletes ismertetésétől, hiszen ez a felnettorkori hypothyreosis fejezetében megtalálható. Itt csak azt emeljük ki, hogy a *tünetmentes* formáktól a latens formákon át a súlyos *myxoedemás* formáig, minden változat előfordul.

**Laboratóriumi eredmények:** Az említett fokozatos functio-csökkenések árnyaltan tükröződnek ezekben az eredményekben (kezdetben csak a TSH emelkedik, majd a  $T_4$ ,  $T_3$  szintje egyre erősebben csökken). Emelkedett a *thyreoglobulin-ellenes antitestek* (*Tg-Ab*, *TAK*) és az *antimicrosomal* (*anti-TPO*, *MAK*) *antitestek* titere (utóbbiak cytotoxicus hatásúak). Újabban kimutattak *növekedésgátló* (thyroid growth-blocking immunoglobulins, azaz *TGBI*) és *működés-gátló antitesteket*, amelyek szintén szerepelnek pathogenesisében.

**Lefolyás, prognosis:** Túlnyomó többségük (mintegy 90 %-uk) *asymptomás* stádiumban marad, s csak kis részük evoluál. Az *asymptomás* forma – hyperlipoproteinémiák kialakulásának elősegítésével – fokozott *atherosclerosis*-veszélyt jelent, annak minden következményével. A *hypogonadismus* bizonyos formái – a fokozott PRL-secretio gyakoribb előfordulása miatt – valamint egyes *növekedési zavarok* szintén a subclinikai hypothyreosis számlájára írhatók. Csak magas antitest-titer és kifejezetten emelkedett TSH esetén kell további evolúció lehetőségére gondolni.

**Kezelés:** *T<sub>4</sub>-készítményekkel:* *asymptomás* formákban csak 25-50 µg/nap, manifest, ill. súlyosabb formákban nagyobb substitúciós adagokban. *Asymptomás* formákban *jódagolás tilos*, mert elősegítheti az atrophia kialakulását, s így a manifest hypothyreosis kifejlődését.

### C. Thyreoiditis lignosa (Riedel) (invazív-sclerotizáló thyreoiditis)

Igen ritka kórkép (pl. a Mayo Klinikán pajzsmirigy-műtéten átesett 42 000 beteg közül csak 20 esetben észlelték ilyet), etiológiája ismeretlen. Nőknél 4-szer gyakoribb. Gyakran társul más fibroticus folyamatokkal (fibroticus mediastinitis, Takayashu-kór, retroperitoneális fibrosis).

Lényege, hogy a pajzsmirigyet sclerotizáló, fibroticus kötőszövet invadálja. Igen kemény (lignum = fa) tapintatú golyva jellemzi, mely compressiók tünetekre vezet. A folyamat rend-

szerint csak a pajzsmirigy egy részét érinti, ritkán az egész mirigyet. Jellemző, hogy a gyulladásos folyamat befogja a környező szöveteket is, pl. a nyakizmokat. Az invazív folyamat teljesen elpusztítja az érintett pajzsmirigyszövetet. Szövettani kép: kiterjedt, invadáló fibrosis, óriássejtek és oncocyta nincsenek, kevés lymphocytá észlelhető. Egyesek a Hashimoto-thyreoiditis végfázisának tartották, de ez az álláspont ma már túlhaladott.

**Klinikai kép:** Gyorsan növekvő golyva, mely súlyos *compressió*s tünetekre, gyakran légzési zavarokra vezet. Nincs láz, sem rossz közérzet. Rendszerint *eu-*, később *hypothyreosis* áll fenn.

**Elkülönítő kórisme.** Elsősorban pajzsmirigyráktól és a chronicus pajzsmirigygyulladások más formáitól kell differenciálni. Echoszegény területek, a TSG-n nem captáló zónák jelentkeznek.

**Kezelés.** A Hashimoto-kórral ellentétben, a golyva (a fibrosis) nem válaszol T<sub>4</sub>-terapiára csak a hypofunctio. Szükség lehet decompressió *műtét*re (pl. a trachea felszabadítására); műtét után a folyamat általában enyhül, vagy teljesen megnyugszik (ez spontánul is bekövetkezhet).

#### 2.2.3.5.4. Specifikus thyreoiditisek

Nagyon ritkán a TBC, még ritkábban a syphilis, máskor brucellosis, sarcoidosis, lymphogranulomatosis, elvéve paraziták (Echinococcus-cysta) is előidézhetnek pajzsmirigygyulladást. Nagyobb kiterjedésű laesio esetén hypothyreosis kialakulására lehet számítani. A TSG „hideg” zónákat mutat. A kórismét rendszerint punctio és biopsia vagy a postoperatív szövettan biztosítja. Kezelés: az alapbetegség specifikus terapiája, esetenként partialis pajzsmirigy-resectio.

#### 2.2.3.6. Pajzsmirigydaganatok

**Osztályozásuk:** Lehetnek jó- és rosszindulatúak.

A **jóindulatú** adenomák képezik a pajzsmirigydaganatok 80-90%-át.

A jóindulatú tumorok nagy többségét a különböző **follicularis** adenomák: a *micro-*, *normo-*, *macrofollicularis* és a *trabecularis* adenomák képezik. Benignus daganatok minden életkorban előfordulhatnak, elsősorban a nőknél. Rendszerint *solitaer* göb formájában, olykor polynodularis elváltozásként jelentkeznek. A follicularis adenomák többsége „hideg” göbként jelentkezik. „Meleg” göb esetén ki kell zárni a *functionalis autonómia* lehetőségét, ill. ennek fennállása esetén ablatív kezelést kell alkalmazni (pl. radiojodtherapiát). „Hideg” göböknél csak *műteti* kezelés jöhet szóba, főleg rákgyanú esetén; a postoperatív szövettani vizsgálat tisztázza a kórismét. A Hürthle-sejtes (oxyphil, oncocyta) adenomákat ma már a papillaris carcinomák között tartjuk számon, azok egyik alfajaként. Kisméretű és malignitási jelekkel nem járó adenománál csupán (főleg ultrasonographiás) megfigyelés szükséges.

A *teratomák* főleg gyermekeknél fordulnak elő és általában jóindulatúak. *Mesenchymalis daganatok* (pl. leiomyoma, haemangioma) kivételesen ritkán jelentkeznek. A *papillaris* adenomákat az EVSz osztályozásából törölték: kiderült ugyanis, hogy ezeket differenciált carcinomáknak kell tartanunk. A valódi adenomát *el kell különíteni a göbös golyvától*, ami tkp. a pajzsmirigyszövet adenomatosus hyperplasiája (25. tábl.).



**25. táblázat. Az adenomatosus (hyperplasiás) göbös golyva és a valódi adenomák elkülönítésének kritériumai (Meissner és Warren, 1968)**

Adenomatosus (hyperplasiás) göb	Valódi adenoma
több göb	solitaer göb
a tokja rosszul határolja el	a tokja jól elhatárolja
szerkezete változatos	szerkezete egynemű
növekedése a környező szövetéhez hasonló	növekedése a környező szövetétől eltérő
mirigyszövet-környezetét nem comprimálja	mirigyszövet-környezetét comprimálja

#### A pajzsmirigy rosszindulatú daganatai

**Előfordulás:** Nem gyakoriak: az *összes rákos* esetek kb. 1%-át képezik (célzott vizsgálatok során a halálesetek 1,8 %-ában mutattak ki occult carcinomát); a pajzsmirigy nem-captáló, ún. „hideg” göbjeinek 10-20%-át adják. A pajzsmirigyrák-morbiditás pl. Németországban 0,003 %, évi mortalitás 0,0005 % (vagyis 5 eset egy millió lakosra, tehát alacsony), ami a leggyakrabban előforduló differenciált carcinomák relative jóindulatú jellegét bizonyítja (a pajzsmirigyrák a rákos halálozásban kb. a 11. helyen található). A differenciált formák rendszerint összeegyeztethetők a normális életkilátásokkal, megfelelő kezelés esetén. A pajzsmirigyrák incidenciája egyes országokban (Hawai, Israel) magas, míg másutt (Dánia, Anglia) alacsony. A csernobili atomerőmű-katasztrófa után Kelet-Európa országaiban jelentősen nőtt a pajzsmirigyrákok incidenciája.

**Nőknél kb. kétszer-háromszor** gyakrabban észlelhetők. Kialakulásuk az **életkortól** is függ: az évente újonnan felfedezett esetek száma fiatal nőknél 1-2, míg időseknél 10-15 beteg 100 000 lakosra számítva. Az összes pajzsmirigy-malignomák megközelítően 95 %-a carcinoma, és utóbbiak kb. 80 %-a *differenciált papillaris vagy follicularis* rák, kb. 10 % *nem-differenciált* forma és 5-8 % *medullaris* rák. A **differenciált** formák sokkal gyakoribbak **fiatal** korban (pl. a papillarisrák előfordulása 30-35 éves korban maximális), míg az **anaplasticus** rák főleg **időseknél** (50-70 éves kor közt érve el a maximumot).

*Gyermekeknél ritka*, s ha ki is alakul, a magas differenciáltságú formák, elsősorban a *papillaris* és a vegyes forma dominál (90 %), s ritkább a follicularis (9 %). A medullaris rák igen ritka, az anaplasticus pedig nem fordul elő.

**Etiológiai tényezők:** közül az egyetlen bizonyított a csecsemő-, kisgyermek- esetleg ifjúkorban a nyakat ért *ionizáló sugárzás* szerepe, főleg kis adagok (~100 rd ) esetén. Az 1986-os csernobili atomerőmű-katasztrófa különösen az agresszív, metastatizáló follicularis daganatok incidenciáját növelte meg, de a papillaris formák száma is megnőtt. A felnőttkori besugárzás (pl. radiojodtherapia), ill. nagy adag ionizáló sugár nem jelent fokozott pajzsmirigyrák-veszélyt.

Újabb adatok szerint, melyeket nagyszámú epidemiológiai vizsgálat támogat, a régebben feltételezett *jódhiány*, vagyis az endémiás vidék, nem jelent fokozott kockázatot a pajzsmirigyrákok kialakulására. Senki sem igazolta embernél, hogy a fokozott TSH-szint nagyobb pajzsmirigyrák-incidenciával járna (mint az állatkísérletek alapján következtettek erre). Azt viszont kimutatták, hogy a jódpofilaxisnak kedvező hatása van a rák típusára nézve: bevezetése óta csökkent az alacsonyabb differenciáltságú follicularis ill. a differenciálatlan, anaplasticus formák aránya, a magasan differenciált, tehát jobb prognózisú papillaris rák javára. Az is általánosan elfogadott álláspont, hogy a *TSH serkenti a differenciált pajzsmirigyrákok sejtproliferációját*, fokozva mind a primaer tumor, mind a metastasisok

növekedését. E ténytet fel is használjuk a therapiában, ugyanis – a műtét +/- radiojódkezelés után – substitutív-suppressív céllal pajzsmirigyhormon-készítményeket alkalmazunk.

Egyelőre nincs magyarázat a follicularis carcinomák és a malignus lymphomák Hashimoto-thyreoiditisben észlelt gyakoribb előfordulására nézve (elképzelhető genetikai, immunológiai tényezők, ill. a fokozott TSH-secretio szerepe).

A *medullaris* carcinomák egy része az *endocrin polyadenomatosisok* keretében lép fel (MEA IIa és IIb), phaeochromocytomához és egyéb elváltozásokhoz csatlakozva, és családi, genetikai meghatározottságú (l. később).

A pajzsmirigydaganatok *genetikai-molekuláris alapját* illetően, kimutatták több kulcsfontosságú *oncogen* (ras, c-myc és c-fos, PTC/RET, TRK, Met, gsp) szerepét. Pl. a *ras* oncogen aktiváló jellegű pontmutációit észlelték benignus, malignus (papillaris, follicularis) pajzsmirigydaganatokban. A *PTC* és *TRK* oncogéneket főleg a papillaris rákokban mutatták ki. A *RET-protooncogének* fokozott expresszióját nemcsak medullaris, hanem papillaris rákban is észlelték.

A *tumor-suppressor gének* közül a *p53 gén-mutációknak* van fontos szerepe, nemcsak a pajzsmirigy (anaplasticus, ill. egyes follicularis, papillaris rákok), hanem más rákos elfajulások etiopathogenesisében is. Az ilyen típusú mutációk, s az *EGFR* (epidermal growth factor receptor) fokozott expressziója jellemző a legrosszabb prognózisú pajzsmirigyrákokra. Fokozott expressziót találtak az *EGF* (differentiált carcinomáknál), és egyéb *növekedési factorok*, pl. *FGF* (follicularis rák-sejtekben több volt, mint adenomában), *PDGF* (főleg papillaris carcinomában) esetében is. TSH-receptor gén-mutációkat ( $G_{s\alpha}$ ) szintén észleltek. A c-Met (egy transmembranalis tyrosin-kinase receptor) erős expressziója papillaris rákban jó prognosist jelent. A CD44-es adhesiós molekulának a metastasisok kialakulásában van szerepe. Elősegítené, hogy a papillaris rák elérje a nyirokcsomókat, s ott évekig „szunnyadó”, nyugvó állapotban maradjon.

A **10 éves túlélést** illetően, a legjobb prognózisú a *papillaris carcinoma* 80-90 %-kal, ezt követi a *follicularis* 60-75 %-kal, majd az utóbbi *oxyphil* változata 50-60%-kal, s a *medullaris* sporadicus változata kb. 50-70%-kal, míg a differenciálatlan *anaplasticus* rák a legrosszabb indulatú, a túlélés csupán 0-5 %. A **férfibetegek 5 éves** átlagos túlélése 51 %, sokkal alacsonyabb a **nőkénél**, amely kb. 70 %; ezt a különbséget a jó prognózisú papillaris rák nőknél észlelt gyakoribb előfordulása magyarázhatja. Ugyanakkor fiatal nőknél a papillaris forma prognosisa jobb, mint időseknél vagy férfiaknál (oestrogén-hatás indokolná ?).

Hyperthyreosiszal (pl. toxicus adenomával) társuló pajzsmirigycarcinoma rossz prognosist jelent, a daganat agresszívebb. Papillaris carcinoma előfordulása gyakoribb familiaris polyposisban.

**Osztályozásuk:** Több szempontból történhet, pl. *rosszindulatúságuk* fokozata alapján. Megkülönböztethetők alacsony malignitású formák (ezek *magasan differenciált* rákok): papillaris, follicularis és vegyes carcinomák.

**26. táblázat. A pajzsmirigy daganatok EVSz-osztályozása (1986) szövettani kritériumok alapján**

I. Hámeredetű daganatok		Más malignus daganatok
A) Jóindulatú	B) Rosszindulatú	
1.follicularis adenomák	1. follicularis carcinoma	II. Nem-hámeredetű malignomák
2.egyéb daganatok	2. papillaris carcinoma	III. Malignus lymphoma
	3. medullaris carcinoma	IV. Különleges daganatok*
	4. anaplasticus (nem-differentiált) carcinoma	V. Secundaer daganatok
	5. egyebek	VI. Osztályozatlan daganatok
		VII. Daganatszerű laesiók

\*: carcinosarcoma, malignus haemangioendothelioma, malignus teratoma

A medullaris carcinoma malignitás szempontjából tkp. már átmenetet képez az igen kifejezett malignitású *anaplasticus* forma irányába. Ismertebb osztályozási formák az EVSz 1974-es, majd az 1986-os *szövettani* classificatiói, amelyek mind a jóindulatú, mind a rosszindulatú pajzsmirigydaganatokat magukban foglalják. Az utóbbit adja vissza a 26. táblázat.

Nehéz az elkülönítés az adenomatosus (hyperplasiás) göbös golyvák, az adenomák ill. a magasan differenciált follicularis carcinomák közt: ha a capsulát tartalmazó tumorszövet 6-10 paraffin-blokkjában nem mutatható ki érinfiltráció a tokban, akkor kizárható a carcinoma-gyanú (l. előbb a *follicularis neoplasia* megfogalmazást).

*Különleges* helyet foglal el az *oxyphil-* (*oncocyta* vagy *Hürthle-sejtes*) carcinoma, amely a *follicularis* (ritkábban a *papillaris*) rák egyik változatának tekintendő és 45 év felett gyakoribb. Jellemző rá, hogy nem vesz fel radiojódot, de thyreoglobulint választ el. Ezért metastasisai nem mutathatók ki egésztest-scintigraphiával, csak a Tg meghatározásával.

Másik különleges helyzetű forma a *papillaris microcarcinoma*, melynek átmérője nem haladja meg a 1,5 cm-t. Ez a forma klinikailag nem nyilvánul meg és autopsiás anyagban 5-30% gyakoriságú. Egy újabb, ugyancsak *szövettani* alapú, EVSz-felosztás, gyakorlati, *klinikai* szempontból sokkal jobban beválik (27. tábl.):

**27. táblázat. A pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak szövettani-klinikai osztályozása**

A daganat szövettani-klinikai formája	A terjedés módja	Előfordulás
I. Follicularis <b>hámeredetű</b> carcinomák		
1. <i>differenciált carcinomák</i>		
a) papillaris	elsősorban lymphogen	50-55%
b) follicularis (vesicularis)	elsősorban haematogen	25-35%
2. <i>differenciálatlan, anaplasticus carcinoma</i>	haematogen/lymphogen	5-10%
II. Parafollicularis, „C”-sejtek carcinomája		
1. medullaris carcinoma	lymphogen/haematogen	5-7%
III. <b>Kötőszöveti</b> stroma- és éreredetű carcinomák		2,7%
1. malignus lymphomák	lymphogen/haematogen	
2. sarcomák	lymphogen/haematogen	
3. malignus haemangioendotheliomák	lymphogen/haematogen	
IV. <b>Metastasisok*</b> (secundaer pajzsmirigyrákok)		0,3%

\*: **metastasisok**: kiindulási szövetől függetlenül, környező és távoli folyamatokból, pl. leggyakrabban vesedaganatok, emlő-, bronchus-, gyomor-, colon- és cervix-rákok metastasisai

Prognosztikus és terápiás megfontolásokból használatos a TNM-classificatio, ami kizárólag a carcinomákra vonatkozik. Ez magában foglalja a daganat anatómiai kiterjedését, a

regionalis nyirokcsomók és a távoli áttétek létezését. Szövettani bizonyítás minden esetben szükséges.

**28. táblázat. A pajzsmirigy carcinomák TNM-classificatiója (UICC, 1987, alapján)**

<b>T/pT-primaer tumor</b>	
<b>TX</b>	Nem ítéhető meg
<b>T0</b>	Nincs kimutatható daganat
<b>T1</b>	A daganat legnagyobb átmérője $\leq 1$ cm
<b>T2</b>	A daganat legnagyobb átmérője 1 és 4 cm között van
<b>T3</b>	A legnagyobb átmérő $> 4$ cm, de a daganat a pajzsmirigyokon belül van
<b>T4</b>	A pajzsmirigyotokot meghaladó, bármilyen méretű daganat

Minden daganat lehet solitaer vagy többgócú.

<b>N/pN-regionalis nyirokcsomók</b>	
<b>NX</b>	Nem ítéhető meg
<b>N0</b>	Nincs kimutatható regionalis nyirokcsomó-áttét
<b>N1</b>	Kimutatható regionalis nyirokcsomó-áttét van
<b>N1a</b>	Áttét az azonos oldali nyaki nyirokcsomó(k)ba
<b>N1b</b>	Áttét mindkét oldali, középvonali, ill. ellentétes oldali nyaki nyirokcsomó(k)ba, vagy a felső mediastinalis nyirokcsomó(k)ba

A nyaki nyirokcsomó-megnagyobbodás a pajzsmirigyrák első megnyilvánulása lehet gyermek- és ifjúkorban.

<b>M/pM-távoli áttétek</b>	
<b>MX</b>	Nem ítéhető meg
<b>M0</b>	Nincs kimutatható távoli áttét
<b>M1</b>	Távoli áttét mutatható ki

A primaer tumor nagysága, vagy egyetlen regionalis nyirokcsomóáttét létezése nem befolyásolja a prognoszt, hacsak a nyirokcsomó nem fixált – utóbbi már rontja az életkilátásokat. Kivételt képez a medulláris carcinoma, ahol már egyetlen nyirokcsomó-áttét jelenléte is jelentősen rontja a prognoszt. Az életkilátások romlanak, ha a daganat áttöri a pajzsmirigyotokot, infiltrálja a nyak lágszöveteit vagy a környező szerveket, ill. távoli metastasisokat ad.

## **I. Follicularis hámeredetű carcinomák**

### **A. Differenciált szerkezetű carcinomák**

A pajzsmirigycarcinomák között a magasan differenciált, viszonylag jóindulatú formák vannak túlsúlyban. A jóddhiányos területeken bevezetett jód-profilaxis még inkább csökkentette a differenciálatlan carcinomák incidenciáját a differenciált formák javára.

#### **a) Papillaris carcinoma:**

A leggyakoribb pajzsmirigyrák, az összes formák 50-55 (mások szerint 70) %-a.

Gyakoribb *gyermekeknél* és *fiataloknál*, akiknél a pajzsmirigydaganatok 80%-át képezi és jó prognoszt. Ha időseknél következik be, súlyosabb lefolyású (náluk kb. 20%-ban észlelhető

tumor-infiltratio a nyak lágyrészeibe). A papillaris carcinoma a nőknél 2-3-szor gyakoribb (mint általában a pajzsmirigyrákok). Sokszor kapcsolatba hozható a kórelőzményben szereplő *nyaki besugárzással*. Hashimoto-*thyreoiditis* következtében is kialakulhat, a hypothyreoiddá vált pajzsmirigyben. TSH-dependens forma. Sok papillaris carcinoma tartalmaz follicularis komponenst, de ez nem befolyásolja biológiai alaptermészetét. A diploid daganatok prognosisa kedvezőbb, mint az aneuploidoké (ez a jellegzetesség DNS-analissal állapítható meg).

*Szövettani* szempontból malignitási kritériuma a papillaris szerkezet. Legtöbb formára az infiltratív növekedés, a psammomatestek, az elágazódó papillaris struktúra, a papillák felszínén levő többrétegű hám, a "tejüvegmag", s a multifocalitas jellemző.

Kedvező prognostikai jel a lymphaticus infiltratio fennállta, immunreactio jeleként.

Lehet intra- vagy extrathyreoidealis forma (utóbbi rosszabb prognosissal). *Variánsai*: *microcarcinoma* (ennek prognosisa kitűnő), *encapsulált* forma (kötőszövetes tokkal körülzárt, prognosisa az előbbinél is jobb), *follicularis* variáns (a magstruktúra s a gyakori intratumoralis sclerosis segíti kórismézését, prognosisa az alapformáéval egyezik), *diffus sclerotizáló forma* (kifejezett sclerosis, tömeges psammomatestek, gócos laphám-metaplasia, rosszabb kórjóslat), *oxyphil-sejtes* typus (magszerkezete tér csak el az alaptípustól).

**Klinikum:** Gyakran *solitaer göb* formájában, sőt occult módon (mérete 1,5 cm alatt) jelentkezik, máskor multifocalis. Lassan nő. *Lymphogén* úton terjed: gyakran ad nyirokcsomó-áttétet (a metastasisok 35-80%-a). Később távoli metastasisok (1-9%) alakulnak ki, elsősorban tüdő-, ill. csont-, agy-, máj-metastasis.

**Therapia:** korai műtét és jódot kötő metastasis esetén (ez csak kb. 25 %) nagy adag radiojódkezelés (l. később). Ha a daganat **1,5 cm-nél kisebb, 40 éves kor alatt** jelentkezik, és **nincsenek metastasisai**, kezelése **lobectomiából** és isthmectomiából áll, műtét után pedig suppressiv T<sub>4</sub>-therapiából, radiojódkezelés nélkül. A 1,5 cm-t *meghaladó* vagy diffúzan terjedő daganatok esetén totalis vagy közel **totalis thyreoidectomiát** kell végezni. Műtét után, hypothyreoid állapotban 150 mCi I<sup>131</sup>-et adnak, a residualis pajzsmirigyszövet, s az esetleges metastasisok kiirtására. 6-12 hónaponként ismételt kezelésekre lehet szükség, a fennmaradó pajzsmirigyszövet elpusztítására.

**Prognosisa jó:** 80%-ban teljes gyógyulás vagy 10-20 évet meghaladó túlélés (főleg ha a daganat átmérője 1,5 cm alatt van); a 15 éves mortalitás csupán 5%. Különösen kedvező a prognosisa a tokbazárt formáknál. Fiatal nőknél jobb a prognosisa, mint idősebeknél és férfiaknál. Nyitott kérdés, hogy mennyiben van ebben szerepe az oestrogeneknek. Kedvezőtlen a prognosisa a T<sub>4</sub>-stádiumban, extrathyreoidealis expansio, oxyphil forma, kezdeti haematogen áttét, 45 év feletti életkor esetén.

#### **b) Follicularis carcinoma:**

A pajzsmirigy malignomák 15-25%-a (mások szerint 25-35%). Leggyakoribb *endemiás* vidéken; főleg nőknél, 40-50 éves kor között fordul elő. Néha ez is összefügg az anamnesisben szereplő nyaki besugárzással.

*Szövettani* szerkezete igen változatos: jól differenciált, kolloidokkal töltött folliculusok, de rosszul differenciált follicularis vagy atipusos struktúra egyaránt észlelhető. Az infiltratio mértékének megítélése a legfontosabb szövettani-prognostikai paraméter. Két formája ismeretes: *minimálisan invasív* (encapsulált) és *kifejezetten invasív* carcinoma.

Az **encapsulált (minimálisan invazív)** forma macroscóposan tokbazárt, solid daganat, és malignitásának diagnosztizálását az *érinvázió* (endothellel fedett intravascularis daganattömeg) és/vagy a *tok* teljes vastagságának *infiltrációja* biztosítja.

A **kifejezetten invazív** formára a kiterjedt érbetörés, a tok részleges hiánya és a pajzsmirigy-állomány infiltrációja jellemző.

E szempontok (érinvázió, s a tok infiltrációja) *aspirációs* cytológiával rendszerint nem ítélték meg, s így e módszer nem is képes a follicularis carcinomát diagnosztizálni (ezért használják a már többször is emlegetett **follicularis neoplasia** fogalmát, ami egyben műtéti javallatot is jelent a szövettani diagnosis tisztázása érdekében). Sok esetben az intraoperatív szövettan sem ad biztos diagnosist, csak a teljes szövettani feldolgozás.

A DNS-analysis itt is indokolt, mert a diploid daganatok prognosisa kedvezőbb, mint az aneuploidoké.

A follicularis carcinoma ismertebb *variánsai*: *oxyphil-sejtes*, *világos sejtes* és *insularis* (utóbbi gyakran ad nyirokcsomóáttétet, prognosisa rossz). Az **oxyphil-sejtes (Hürthle-sejtes vagy oncocytaer) follicularis carcinomára** jellemző az eosinophil cytoplasmaticus testecskék és számos mitochondrium jelenléte. *Nem vesz fel radioactiv jódot*, így ezzel nem kezelhető. 10 éves túlélése 50-60%-os. Esetében kezdettől maximális műtéti radikalitás indokolt (l. előbb is).

**Klinikailag** a follicularis carcinoma a papillaris formánál *malignusabb*. Rendszerint *solitaer göb*, gyakran kötőszöveti tok veszi körül. Differenciáltsági foka változatos: lehet magasan differenciált, a follicularis adenomához hasonló, és alacsony differenciáltságú, invazív növekedésű. *Haematogen úton terjed*, már kezdettől adhat áttéteket (összesen kb. 25-75%-ban), leggyakoribbak a csont-, tüdő-, s az agyi metastasisok. Ritkán van nyirokcsomóáttét (2-15%).

Gyakran (40%) a csontelváltozások hívják fel rá a figyelmet: a hosszú csontok, vagy a rövid és lapos csontok (csigolya-, lapocka-, koponyacsontok) spontán frakturái.

**Kezelés:** Korai **totalis thyreoidectomia** (a méretétől függetlenül) és radioactiv jód-kezelés. A **radioactiv jódkelésre** ez a forma érzékenyebb az előzőnél, ugyanis a metastasisok közel **75% kaptál** radioactiv jódot.

**Prognosisa:** kezelés nélkül az előző formánál agresszívebb, az 5 éves túlélés 72-85%, a 10 éves (mások szerint) 60-92%. Ismét más szerzők 60%-os általános mortalitást találtak, dupláját a papillaris carcinomáénak (*DeGroot* és munkatársai). Az említett szerzők anyagában e forma kiújulása szinte mindig halálhoz vezetett, s ez az első 13 évben bekövetkezett. Jobb volt a prognosis (nem volt kiújulás) 45 éves kor alatt, illetve ha a daganat 2,5 cm-nél kisebb volt és nem haladta meg a pajzsmirigyet, vagy csak nyaki nyirokcsomó-metastasis állott fenn. A radikálisabb sebészeti beavatkozás és postoperatív radioactiv jódtherápia nem biztosított jobb prognosist.

## **B. Anaplasticus carcinoma**

A pajzsmirigycarcinomák kb. 5-10%-át alkotja. Főleg **idősebbeknél** (60 év felett) fordul elő, nőknél valamivel gyakoribb, mint férfiaknál. Ez a típus régen fennálló papillaris carcinomából vagy egyéb differenciált pajzsmirigyrákból szintén kifejlődhet. A **kombinált** papillaris/follicularis /differenciálatlan daganatokat szintén anaplasticus carcinomának kell tekinteni, de a differenciált /differenciálatlan összetevő arányát meg kell adni, mert ez a kórjóslatot befolyásolja. Rendszerint változatos szövetkomponenseket tartalmaz. Evolúciója két szakaszban történhet: **intracapsularis szakasz** (az egyik lebeny vagy az egész mirigy gyors növekedése), majd az **extracapsularis** fázis, amikor a folyamat áttöri a pajzsmirigy tokját.

*Gyorsan, infiltrative* növekszik, gyakran fájdalmas; rendszerint *heterogén* (szabálytalan), *nagyméretű, kemény tapintatú* struma. Infiltrálja a környezetet, comprimálja a nyelőcsövet, légcsövet, környéki ereket, idegeket. A n. recurrens compressiója révén gyakran vezet *rekedtség*re. A nyaki sympathicus infiltrációja a *Horner-triádst* (enophthalmus, ptosis, myosis) eredményezi.

Korán és gyakran ad helyi (nyirokcsomó-) és távoli (tüdő-, csont-) *metastasisokat*. Felismerése pillanatában általában *inoperabilis*. El kell különíteni *malignus lymphomától*, mert az lényegesen jobbindulatú.

A **prognosisa nagyon rossz**: 8-12 hónap alatt rendszerint halálhoz vezet (1 éves túlélés kb. 20%, az 5 éves 9%, a 10 éves csupán 3%).

**Kezelés**: A metastasisok többsége nem kaptál radioactiv jódot, csak kb. 20%-a, ezért döntő a **műtét** (captatio esetén természetesen kiegészítve nagy dózisú radioactiv jód-kezeléssel), valamint **külső besugárzás** (inoperabilitás esetén) és **chemotherapia** (pl. Doxorubicinnel), rendszerint igen szerény eredményekkel. Külső besugárzást végezhetünk pre- vagy postoperative, a nyaki lágyrészek és a megnagyobbodott nyirokcsomók szintjén. Helyi recidíva esetén meg kell ismételni a műtétet (ha lehetséges), s chemotherapiát kísérelhetünk meg: pl. Doxorubicin 60 mg/ m<sup>2</sup> és Cisplatin mg/m<sup>2</sup> 3 hetente.

## **B/ 1. Medullaris carcinoma**

A **parafollicularis C-sejtekből** fejlődik ki, melyek calcitonint termelnek. Lehet **sporadicus** (kb. 70 %-a, ilyenkor féloldali), vagy familiaris (30%, gyakran kétoldali).

A familiaris forma a **multiplex endocrin adenopathia** keretében lép fel, társulva mellékpajzsmirigy-adenomával vagy -hyperplasiával, phaeochromocytomával, esetleg Cushing-kórral (MEA II/a **Sipple-syndroma**). Máskor phaeochromocytomával és ganglioneurinomákkal (nyelvben, ajkakban) együtt jelentkezik, marfanoid habitusú betegnél (MEA II/b, vagy MEA III). Előfordul *önmagában* is, mint familiaris medullaris pajzsmirigycarcinoma (**FMTC**) A familiaris forma autosomalis dominans jelleggel öröklődik. A medullaris carcinoma dignitása a magasan differenciált és a differenciálatlan (anaplasticus) pajzsmirigyrákok között helyezkedik el.

**Szövettan**: Solid sejtkötegekből, *sejtfészkekből* épül fel. A daganatsejtek *orsóalakúak* vagy *polygonalisak*, finoman szemcsés cytoplasmájuk (immunhisztokémiával) pozitív **calcitonin-reakciót** ad. Megjelenése nagyon változatos, és emlékeztethet az összes többi pajzsmirigycarcinomára. Jellemző (de nem kizárólagos) az **amyloid** felszaporodása a primaer tumorban s a metastasisokban is (*kongóvrőssel* mutatható ki). A túlnyomórészt *orsósejtekből* felépülő, nagy mitoticus aktivitású daganatok *prognosisa rosszabb*. Ezek rendszerint kevésbé intensiven reagálnak calcitoninellenes ellenanyaggal, de kifejezetten pozitív reakciót adnak **CEA**-val. Mint a ganglionléc származéka, tkp.apudoma, s így termelhet monoaminokat (serotonint, hisztamint), prostaglandinokat (ezek hasmenést okozhatnak), VIP-et, ACTH-t.

**Klinikum**: Kemény tapintatú képlet, néha több gócú, gyakran metastatizál lymphaticus úton a nyaki s a mediastinalis nyirokcsomókba, de tüdő-, máj- és csont-metastasisokat is adhat. Prostaglandinokat és nagymennyiségű serotonint termelve (l. előbb), hasmenést okozhat. A sporadicus forma rendszerint unifocalis, a congenitalis (familiaris) pedig mindkét lebenyt érinti.

**Laboratórium**. Emelkedett a **calcitonin**, akár a normális (< 1,5 ng/L, RIA) többezer-szeresére is (pl. 2000-62 000 ng/L értékeket észleltek egy nemrég közölt tanulmányban – ez a be-tegség *legjobb* diagnosticus tesztje). Néha szükség lehet stimulációs próbákra: Ca<sup>2+</sup>-terhelésre (15 mg/ttkg Ca-ot 4 óra leforgása alatt iv. perfundálva) vagy *pentagastrin-teszt*re

(0,5 µg/kgs iv. bolus formájában, l. előbb a teszt leírásánál is). Más tumormarkerek: **CEA** (carcinoembryonalis antigén) és **CGRP** (calcitonin-gene related peptide). Ha a Tg is megemelkedik, vegyes daganatra kell gondolnunk, ilyenkor radiojód-vizsgálatokat szintén végeznünk kell.

**Paraclinikai vizsgálatok:** Az echographia echoszegény zónát mutat ki. A TSG „hideg” göböt mutat. Rtg.felvételen *homogén calcificatiók, conglomeratumok* észlelhetők, a metastasisok is elmeszesednek. A metastasisok felderítésére a CT mellett újabban  $Tc^{99m}$ -jelölt-sesta-MIBI-scant használnak. Próbálkoznak F-18-FDG PET-tel is, de ennek sensitivitása alacsonynak bizonyult. Helyi recidívákat és metastasisokat különösen nehéz kimutatni.

**Kezelés:** Nem reagál pajzsmirigyhormonokra és radioaktív jódra, a **korai** műtét az egyetlen jó megoldás (**totalis thyreoidectomia**, és szükség esetén **nyaki dissectio**), *metastasisok* esetén **palliatív radiotherapia** (ez képes meghosszabbítani az élettartamot),  $I^{123}$ -MIBG-kezelés (ha van MIBG-captatio), esetleg **cytostaticumok** (utóbbiak, Doxorubicin és Epirubicin palliatív célra alkalmazhatók minden más therapiás beavatkozás kimerítése után). Octreotid alkalmazása nem csökkenti a daganatot, de a hasmenést szünteti. Amennyiben hyperparathyreosis vagy mellékpajzsmirigy-adenoma is fennáll, a hyperplasiás vagy adenomás mellékpajzsmirigyeket is el kell távolítani. *Pajzsmirigyhormonokat* csak *substitutív* célra alkalmazunk. Ha phaeochromocytomával jár, az rendszerint kétoldali, így megoldására a hasi behatolás tanácsos. A hypertoniás crisisek elkerülésére, a phaeochromocytomákat a thyreoidectomia előtt kell eltávolítani.

A kezelés eredményességének követésére calcitonint, CEA-t, illetve képalkotó eljárásokat műtét után 6 héttel kell végezni, majd további ellenőrzéseket félévente. Recidíva vagy metastasis gyanúja esetén contrast-anyagos CT-t, MRI-t, calcitonin-meghatározást kell végezni. Pozitív esetben reoperálni kell.

A *calcitonin-szint követése* az esetleges recidívák felismerésében segít. *Familiaris* formáknál (MEA IIa, IIb) keresni kell az *egyéb megnyilvánulási* lehetőségeket ugyanannál a betegnél, s az elsőfokú rokonoknál is. A calcitonin-meghatározás és még inkább a *RET*-protooncogen-mutációk vizsgálata igen fontos náluk. *DNS-vizsgálatok* elvégzésével a mutációk idejében felismerhetők, s fennállásuk esetén már gyermekkorban (*6 éves kor előtt*) *preventív totalis thyreoidectomiát* végeznek, a medullaris carcinoma kifejlődésének megakadályozására (l. előbb, a molekuláris-genetikai vizsgálatok ismertetésénél is).

**Prognosis:** rosszabb a differenciált carcinomáénál. A daganat *extraglandularis inváziója* (a capsula meghaladása) rossz prognosist jelent. Más kockázati tényezők: metastasis léte, idős kor (60 év felett), férfibeteg, vegyes sejt-subtypus, 4 cm-nél nagyobb daganat, az amyloid hiánya. Ha *nincs metastasis a műtét időpontjában*, a *túlélést nem befolyásolja*, de ha van, akkor a *10 éves túlélés* csak 40-55%-os. A MEN-syndromák keretében jelentkező formák jobbindulatúak, mint a sporadikusok, így a MEN II-höz tartozó betegek túlélése jobb, mint a sporadicusaké, több mint 2/3-uk él 10 év múltán. A MEN II/a-hoz tartozók jóindulatúak, a MEN II/b-hez tartozók rosszindulatúak. A familiaris formák prognosisa együttvéve jobb, mint a sporadicusaké.

### C. Kötőszöveti stroma- és éreredetű carcinomák

Nagyon ritkán fordulnak elő. Ide tartoznak a malignus lymphomák, sarcomák, malignus haemangioendotheliomák.

**Klinikumuk** nagyjából az anaplasticus carcinomáéhoz hasonló. A **malignus lymphoma** ultrasonographiás vizsgálattal és vékonytű-biopsiával rendszerint diagnosztizálható, az 5 éves túlélés kb. 50%, a szövettani típustól függően. Gyakran Hashimoto-thyreoiditis talaján alakul



ki, gyors növekedésű, el kell különíteni az anaplasticus formától. Therapia: csak műtéti, mert radioaktív jódot nem kaptál; külső besugárzás és chemotherapia is számításba jön. A **sarcomák** nagyon ritka, agresszív és rossz prognosisú daganatok. Kezelésük az anaplasticus carcinomáéhoz hasonló.

#### **D. Metastasisok (secundaer pajzsmirigydaganatok)**

Rendszerint nem indokolt a kezelésük. Ez alól csak akkor van kivétel, ha feltehetőleg ez a primaer daganat egyetlen metastasisa: akkor el kell távolítani.

#### **A pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak kórisméje**

##### **Anamnesis:**

- csecsemő- vagy kisgyermekkorai nyaki besugárzás;
- életkor: **fiatal (30-40 év alatti)** betegeknel - főleg **férfiaknál**, ill. **időseknél (60 év felett)** – valamivel gyakrabban nőknél, halmozódnak a differenciált, ill. az anaplasticus formák;
- familiaris anamnesis MEA II/a és II/b esetében;
- a golyva megjelenési időpontja, jellege (pl. solitaer csomó), növekedési üteme (gyors);
- compressiós tünetek (nyelési fájdalom, rekedtség, stridor vagy egyéb);
- esetleges nyaki nyirokcsomók megjelenése;
- műtét utáni recidíva; a golyva nem csökken T<sub>4</sub>-suppressióra.

**Klinikai tünetek:** Nincsenek specifikus korai tüneteik. Kb. 50 %-ban *solitaer csomóként* (főleg fiataloknál), vagy *polynoduláris*, kemény tapintatú, sokszor szabálytalan felszínű, gyorsan és infiltrative növekedő, a környezettől rosszul elhatárolódó, rögzített (esetleg nyelésre el nem mozduló), hamar compressiós tüneteket (l. fent s az endemiás golyvánál) okozó golyvaként jelentkezik, regionális (nyirokcsomó-) és nem egyszer távoli metastasisokkal. A daganatban finom calcificatiók (pl. psammoma-testek papillaris rákban) vagy olykor kifejezett elmeszesedések (medulláris rákban és jóindulatú daganatokban) jelentkezhetnek. Előfordul, hogy a nyaki nyirokcsomó-áttét az első tünet, s a pajzsmirigyben nem tapintható elváltozás (főleg fiataloknál).

A golyva rendszerint normo- vagy hypofunctiós, ritkán társul hyperfunctióval.

A klinikai adatok mellett a diagnosis előterében a paraclincai morphologiai vizsgálatok állanak.

##### **Paraclincai és laboratóriumi vizsgálatok:**

- **ultrahang:** az elváltozás rendszerint echo-szegény, elhatárolódása nem éles; lehet **solid** vagy **cysticus** (25%), de a cysticus képletben nem egyszer sejtburjánzás észlelhető;
- **scintigraphia:** a „hideg” göb mindig gyanús, mert kb. **5-25%-a** malignusan elfajul (lásd részletesebben a göbös golyvák tárgyalásánál, valamint a pajzsmirigy-scintigraphia ismertetésénél); a pajzsmirigyrák kb. 25%-a, „hideg” göbként jelentkezik; „meleg” göb mögött csak igen ritkán rejtőzik rák; néha egy polyheteronodularis golyva egyik göbje rákosodik el; műtét után **egésztest-scintigraphiat** kell végezni (radioaktiv jóddal), metastasis-vizsgálat céljára;
- néha szükség van nyaki és más testtáji (mellkas, hasüreg stb.) **CT** és **MRI** vizsgálatra;
- vékonytűvel** végzett **cytologiai** vizsgálat: szükséges a differentialdiagnosishoz, amelynek sensibilitása és specificitása – jó szakember kezében – **90%** körül van. A fals-negativ, ill. fals-pozitiv eredmények 5-25 % körülire tehetők. A cytologiai vizsgálattal kapcsolatban

felmerülő diagnostikai nehézségeket e vizsgálat leírásánál részleteztük, itt csak utalunk a follicularis adenoma és pajzsmirigyrák, a Hürthle-sejtes és világos sejtes carcinoma problematikájára (utóbbi kettő hypernephroma metastasisaihoz hasonlít). A gyors-szövettani vizsgálat sem mindig ad megbízható eredményeket. A végleges szövettannál is felmerülhetnek problémák, főleg ami a follicularis adenoma és carcinoma elkülönítését illeti (az elkülönítést cytológiával, ill. intraoperatív szövettani vizsgálattal megvalósítani rendszerint nem lehet).

**Röntgenvizsgálatok:** trachea-, nyelőcső-compressio, tüdő-, csont-metastasisok kimutatására. **Csontsűrűség-meghatározás:** a tartós, nagy adagban használt pajzsmirigyhormonok elősegíthetik a csonttrikulást, ami főleg nőknél lehet nagyobb jelentőségű.

**Gégészeti vizsgálat:** a hangszalagok mobilitásának tisztázására.

**Laboratóriumi eredmények:** *thyreoglobulin*-szint, a *TSH*-, esetleg a  $T_4$ -, ill.  $FT_4$ - szint (a pajzsmirigyhormon-therapia során követendő), medullaris carcinomában a calcitonin-szint stb.

### A pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak therapiája

Az ellenkező bizonyításáig minden „hideg” göb gyanús, ezért eltávolításuk - ha nincs lehetőség vékonytű-biopsziára, ultrasonographiára, vagy ezek eredményei pozitívak, esetleg kétesek - bármely életkorban indokolt. Műtéti indikációt jelent nemcsak a „hideg” göb, hanem minden más olyan eset is, amelyben anamnesticus és klinikai megfontolások alapján (l. előbb) a rák-gyanú komolyan felmerül.

A *differentiált pajzsmirigyrákok kezelése*: sebészeti, radioactiv jód, percutan, besugárzás, chemotherapia.

Műtét során gyors-szövettani vizsgálatot kell végezni, s pozitívítás esetén azonnali radikális, **totalis thyreoidectomia** és selectiv (paratrachealis és parajugularis) nyirokcsomó-eltávolítás javallt. Ha a gyors-szövetten negatív eredményt adott, akkor csak subtotalis thyreoidectomiát végeznek. Amennyiben a végleges szövetten kimutatja a rosszindulatú daganat fennállását, amilyen hamar csak lehet, a beteget reoperálni kell, a thyreoidectomia totalizálására. Fő indoka: recidíva alakulhat ki a másik lebenyben is (ennek valószínűsége 50% körül van).

Egyetlen kivétel a **differentiált papillaris rák**, ha átmérője nem haladja meg az **1,5 cm**-t, a beteg **fiatal** (35-40 éven aluli), és **nincs metastasisa** - ebben az esetben elegendő a lobectomy vagy subtotalis thyreoidectomia és a postoperatív suppressív  $T_4$ -kezelés (nem szükséges radiojódtherapia), amint ez az előzőekből. is kiderül.

A **differentiált carcinomáknál** általában, a **totalis thyreoidectomia** után kb. 4 (4-6) héttel (ennyit kötelező várni, hogy a *TSH* kellő mértékben, 30 mE/L fölé emelkedjen) rutinszerűen **radiojód**ot (**50-150 mCi  $I^{131}$ -et**, egyesek szerint csak 10 mCi-t) kell adnunk, a reziduális daganat- és pajzsmirigyszövet elpusztítására. Ezelőtt nem szabad pajzsmirigyhormont adni, hogy ne csökkentse a *TSH*-secretiót; a jodcontaminatio is ellenjavallt. Nem alkalmazunk radiojódot olyankor, ha a daganat ezt nem tudja megkötni (medullocarcinoma, oxyphil és anaplasticus carcinoma; az utóbbi kivételt képezhet, ha vannak differentiált, radiojód-kötő részei). Mintegy 5-7 napra rá **egésztest-scintigraphiát** végeznek az esetleges radiojód-kötő metastasisok kimutatására. Más vélemények szerint ekkor még nem látszanak a jódkötő metastasisok; ezek csak kb. 3 hónapra rá lesznek jól láthatóvá és kezelhetővé.

Ha van metastasis vagy visszamaradt pajzsmirigyszövet, akkor **újabb jódagot adunk (50-300 mCi-t)**. Szükség esetén – 3 havonként – ez az adag többször is *megismételhető*. A radiojód-therapiát addig kell folytatni, ameddig a therapiás beavatkozások után készült

egésztest-scintigrammon nem ismerhető fel radiojód-felvétel, és a Tg szintje normális határok között van.

A következő három táblázat összefoglalja a radiojód-therapia javallatait, ellenjavallatait, céljait, kivitelezését és mellékhatásait.

**29. tábl. A differenciált pajzsmirigyrákok radiojód-therapiájának javallatait, ellenjavallatait**

Javallatok	magasan és kevésbé differenciált papillaris és follicularis carcinomák primaer sebészeti kezelése (általában: totalis thyreoidectomia) után; (kivétel papillaris microcarcinoma)
Nem indikált	oncocytaer carcinoma medullaris carcinoma anaplasticus carcinoma szövettanilag bizonyított vegyes daganat, vagy anaplasticus carcinomák, melyek nem kötnek radioactiv jódot, microcarcinománál végzett hemithyreoidectomia
Ellenjavallat	terhesség (fiatalabb nőknél tesztelés)

**30. táblázat. A differenciált pajzsmirigyrákok radiojód-therapiájának céljai és kivitelezése**

Radiojódkezelés	Cél	Intervallum	Adag
I. Radiojódkezelés (pajzshormon-substitutio műtét után tilos)	Profilaxis: a maradék pajzsmirigy-szövet elpusztítása	Műtét után 4-6 héttel	Ha a $I^{131}$ - kaptáció >10% 1,85 GBq (50mCi) Ha a $I^{131}$ -kaptáció <10% 3,7-5,6GBq (100-150mCi)
II Radiojódkezelés (előtte 4 héttel hormon-substitutio elhagyása)	Curativ, ill. palliativ: a maradékszövet, ill. metastasis elpusztítása	Az I. radiojód-kezelés után 3 hónappal	Csak maradék szövet: 3,7 GBq (100 mCi) $I^{131}$ Távoli metastasisok: 11 GBq (300 mCi)-ig
III Radiojódkezelés* (előtte 4 héttel hormon-substitutio elhagyása)	Curativ, ill. palliativ: maradék szövet vagy metastasis elpusztítása	A II. radiojód-kezelés után 3 hónappal	Csak maradék szövet: 3,7 GBq (100 mCi) $I^{131}$ Távoli metastasisok: 11 GBq (300 mCi)-ig
IV. Radiojódkezelés*	Mint előbb	Mint előbb	Mint előbb

\* Ha loco-regionalis aktivitás vagy távoli metastasisok mutatkoznak.

**31. táblázat. A radiojod-therapia mellékhatásai:**

A mellékhatás típusa	Klinikai megnyilvánulásai
Rövid időtartamú ill. átmeneti (gyakoriságuk kb. 30%)	Heveny thyroiditis (csak nagyobb pajzsmirigycsonkoknál) Thrombocytopenia, leucopenia; Gastritis
Tartósabb somaticus károsodások	Nyálmirigy-gyulladás (főleg egyoldali): szájszárazság, ízérzés-zavarok; Tüdő-fibrosis (tüdő-metastasisok kezelése esetén)

A metastasisok felderítésére a  $I^{131}$ -gyel (vagy  $I^{123}$ -mal) végzett *egésztest-scintigraphia* (whole body scan – WBS) mellett újabban **octreoscant** is végeznek. Utóbbi nemcsak a differenciált, hanem az anaplasticus formákban is pozitív lehet, főleg a *follicularis* carcinomák *csont-metastasisai* esetén. Érzékenysége nagyobb, mint az előző módszeré, s a  $T_4$ -kezelést sem kell megszakítani alkalmazásakor. A  $Tc^{99m}$ -jelölt *MIBI-scant* is kezdik alkalmazni *Hürthle-sejtes carcinomák* követésére, melyek rendszerint nem kötik a radioactiv jódot.

Nagyon fontos a Tg-szint követése: ha ez kóros értékeket ér el, akkor is adhatunk nagy adag radioactiv jódot, ha a metastasis nem fixálja ezt.

Mivel a differenciált pajzsmirigycarcinomák csak kis mértékben sugárérzékenyek, a **percután-besugárzás** nem indikált. Ha viszont vannak *nyirokcsomóáttétek*, 4-6 hét után percután *besugarazhatók*. Kivételes esetekben, melyek sebészeti vagy radiojódkezeléssel nem befolyásolhatók (inoperabilis helyi recidívák), palliatív megoldásként jöhet szóba. Oncocytás pajzsmirigycarcinomákban – amelyek a radiojódot nem kötik, differenciálatlan formákban, vagy nyaki-mediastinalis daganat-infiltratio esetén szintén indikált lehet.

A radioactiv jod-therapia után elkezdjük a nagy adag **pajzsmirigyhormon-kezelést, substitutiós** célra és főleg **TSH-suppressio** érdekében (a TSH-suppressio kedvező hatását a túlélésre minden kétséget kizáróan bebizonyították). **L-thyroxin** 150-300  $\mu$ g/nap (50%-kal kezdve, kb. 2 hét után már 100%-os dózissal) vagy pedig  $T_3$ , minimum 100  $\mu$ g/nap adaggal, az adagokat minden esetben individualizálva. **D-thyroxint** akkor alkalmazunk (egyedül vagy  $T_4$ -gyel), ha súlyos cardiovascularis betegség miatt a  $T_4$  és  $T_3$  a szokott módon nem adhatók. Nagy adag  $T_4$  alkalmazása esetén az *osteoporosis* rizikója megnő, főleg postmenopausában. Megelőzésére/kezelésére meg kell tenni a szükséges intézkedéseket (l. az osteoporosisnál).

A kezelés hatékonyságát a **normális felső határán levő  $T_4$** , a **supprimált TSH** ( $< 0,1$  mNE/L), a negatív TRH-próba igazolja. Utóbbi időben a differenciált pajzsmirigyrákok *I-II. stádiumában* elegendőnek tartják a TSH-t  $0,3$  mNE/L, míg a *III-IV. stádiumban*  $0,1$  mNE/L körüli értékre levinni. A hormonkezelés megszakítása csak ellenőrzések elvégzése és/vagy radioactiv jodtherapia céljából indokolt. Ellenőrzés az első 3 évben átlagosan 3-6 havonta szükséges (ha a jódkötő-szövet eltűnt, az alacsony kockázatú eseteket – T0-3, N0-1a, M0 – elegendő fél/egy évenként ellenőrizni, míg a nagy kockázatúakat – T4,- N1b,- M1-stadiumok esetén – pedig két havonta). Három év elteltével a kontroll évenként esedékes, az egész élet folyamán. Ellenőrzések előtt a D-thyroxin-tartalmú készítmények adagolását 6 héttel, a  $T_4$ -tartalmúakét 4 héttel, a  $T_3$ -tartalmúakét 2 héttel abba kell hagyni. Újabban próbálkoznak recombináns-TSH adagolásával, ami lehetővé tenné a therapiás cél megvalósítására szükséges fokozott jódkaptációt anélkül, hogy a pajzsmirigy-substitutiót kihagynánk (l. a  $I^{131}$ -scintigramm leírásánál). Medullaris és anaplasticus carcinoma esetén csak substitutio szükséges.

Fontos követési lehetőség differenciált carcinomákban a **thyreoglobulin**-szint (és anti-Tg antitestek) vizsgálata, amely esetleges recidíva vagy metastasis esetén emelkedik.

**Cytostaticumok** (adriamycin, doxorubicin, cisplatin, mitoxanthron, actinomycin-D) alkalmazása differenciált carcinomákban nemigen jön számításba; az *anaplasticus* formákban megkísérélhető, de rendszerint gyakorlatilag eredménytelen. Palliatív céllal próbálkozhatunk:

- differenciált carcinomákban, ha minden kezelési lehetőséget kimerítettünk,
- inoperabilis, radioactiv jódot nemkötő oxyphil és anaplasticus carcinomákban, vagy localis recidívákban,
- medullaris pajzsmirigyrákban, ha a tumormarker-szintek kifejezetten emelkedettek és nem sikerült a folyamatot lokalizálni.

Therapiás lehetőségek: *Doxorubicin* 60-75 mg/m<sup>2</sup> testfelület (maximális adag 550 mg/m<sup>2</sup>); *Epirubicin* mg/m<sup>2</sup> testfelület (maximális adag 1000 mg/m<sup>2</sup>).

Mint már láttuk, az anaplasticus és a medullaris carcinomában a műtét a legfontosabb, s a *külső besugárzás* (100-120 Gy) *palliatív* céllal megkísérélhető (pl. a medullo carcinoma metastasisai esetében). A besugárzás használható még malignus lymphomában, *jódot nem-kötő áttétek* kezelésére, valamint palliatív célra más esetekben is (pl. nagyméretű, inoperabilis vagy elégtelenül műtött daganatokban). Külső sugárkezelésre ultrafeszültségű sugárforrás (telekobalt, linearis gyorsító) használandó (a gerincvelőt 40 Gy-nél nagyobb adag nem érheti).

Kezelni kell a therapiás szövödményeket is: a recurrens-paresist (foniátriai és inger-therapia), a mellékpajzsmirigy-eltávolítás okozta hypocalcaemiát (Ca, D-vitamin). Nagy adag radiojód leucaemiára, vagy csontvelőelégtelenségre vezethet, ezért kötelező a *vérkép* követése is.

Az egyes differenciált pajzsmirigyrákok **prognosisát**, túlélési esélyeit már részleteztük. Megjegyezzük, hogy a differenciált pajzsmirigycarcinomások kb. 20%-a már a diagnosis pillanatában rendelkezik metastasisokkal, míg a meták 90%-a a műtét utáni első 5 évben fejlődik ki. Fontos tehát a betegek követése, klinikai vizsgálattal (a nyaki tájék palpatiója), ultrasonographiával, thyreoglobulin-szint meghatározással, I<sup>131</sup>-egésztest-scintigraphiával. Előfordul, hogy a kezdetben jódot fixáló metastasisok később már nem kötik a jódot, s ilyenkor különösen fontos egyéb képalkotó vizsgálatok alkalmazása (CT, MRI, 201-thallium chlorid, F-18 FDG-vel végzett PET, 99m-MIBI). Az általánosan érvényes rossz prognosticai tényezők közül itt csak az invasív jelleget (ilyenkor hiányzik a localis lymphocytá-infiltratio), a 40 év feletti életkort, s a metastasisokat (főleg a csont-áttételeket) említjük meg.

### 2.3. A mellékpajzsmirigyek. A calcium- és foszfor-háztartás

**Anatómia, embriológia.** A két pajzsmirigy-lebeny hátulsó felszínén rendszerint 4 mellékpajzsmirigy található, de számuk változhat 2 - 6 között.

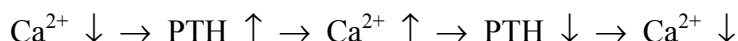
Átlagméretük 6×3×0,5-2 mm, súlyuk 30-50 mg körül van. Az alsó ill. a felső mellékpajzsmirigyek a 3., ill. 4. branchiális tasakokból származnak. Az alsók a thymussal közös eredetűek, és ennek leszállása mentén bárhol elhelyezkedhetnek ectopiásan, akár a mediastinumban is.

Szövettanilag kétféle sejtből állanak: stimulációra a fősejtek termelik a PTH-t, míg az oxyphil sejtek valószínűleg csak nyugalmi időszakban secretálnak.

**Élettan.** A parathormon (PTH), egy 84 aminosavból álló polypeptid, mely nagyobb molekulájú prehormonból képződik.

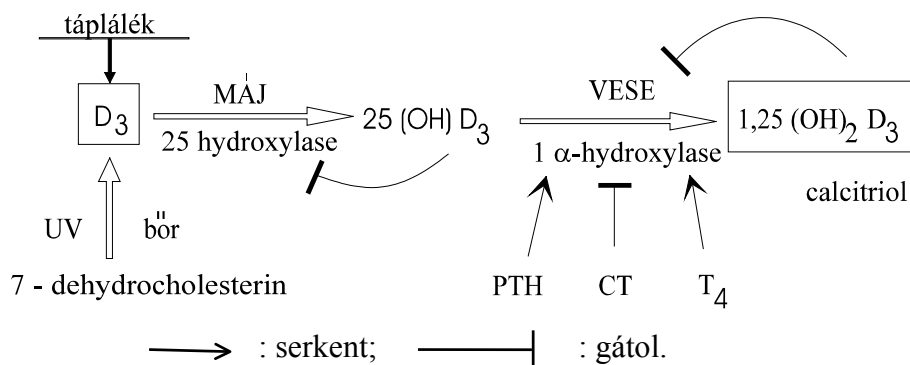
Meg kell említenünk itt a pajzsmirigy C-sejtjeit, az ún. parafollicularis sejteket. Ezek termelik a *thyreocalcitont*, melynek hatásai a contra – fő vonatkozásaikban – ellentétesek a parathormonéival (a  $\text{Ca}^{2+}$ -mobilisatio és az osteolysis gátlása, osteogenesis indirect fokozása).

**A PTH-secretio szabályozása.** A vér  $\text{Ca}^{2+}$ -szintjének függvénye: a hypocalcaemia kiváltja a parathormon-secretio fokozódását, s ennek következtében emelkedik a calcaemia. A vér  $\text{Ca}^{2+}$ -szintjének növekedése viszont, feedback mechanizmus útján, a parathormon-elválasztás gátlásához vezet, s így csökken a calcaemia.



A PTH lebontása a májban és a vesében történik proteolysissal, miközben három fragmens keletkezik: egy carboxi-terminális, egy közbülső és egy N-terminális rész (az utóbbi aktív). A teljes hormon, s a különböző fragmensek jelenléte nehézséget jelent a meghatározásban, ugyanis a hozzáférhető „kit”-ek rendszerint a carboxi-terminálist határozzák meg. Ezért immunradiometriás (IRMA), két specifikus antitesttel végzett meghatározás ajánlatos, amely az érintetlen PTH-molekulákat mutatja ki.

A  $\text{Ca}^{2+}$ -szint szabályozásában fontos szerepe van a *calcitriol*nak, vagyis az  $1,25\text{-(OH)}_2$ -cholecalciferolnak, azaz  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ -vitaminnak is. Ez  $\text{D}_3$ -vitaminból (cholecalciferolból) jön létre. A calcitriol szintén növeli a calcium-szintet, serkentvén felszívódását a bélcsatornából, s a csontokra is hat. A  $\text{D}_3$ -vitamin első hydroxylatiója a májban (a 25. posztionban), a második a vesében (az 1. helyzetben) megy végbe. Ezt a folyamatot a calcium-csökkenés, valamint a PTH serkenti (utóbbi a második, vesebeli hydroxylatiót), míg a  $\text{Ca}^{2+}$ -szint emelkedése fokozza a calcitriol inaktiválódását a vesékben, elősegítve átalakulását  $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ -má.



**48. ábra. A  $\text{D}_3$ -vitamin anyagcseréje.**

A  $25\text{ (OH) D}_3$ -vitamin  $1\alpha$ -hydroxylatiója a calcitriol-képződés sarkallatos pontja. A calcitriol a D-vitamin legerősebb természetes metabolitja. A PTH, az STH, a  $\text{T}_4$ , a PRL s az insulin serkenti az  $1\alpha$ -hydroxylaset, míg a calcitonin (CT) és a calcitriol gátolja ezt. UV: ultraibolya sugarak; PTH: parathormon.

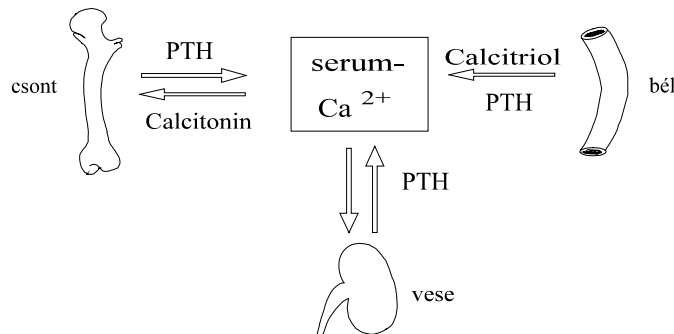
**A PTH hatásai:** fő hatása a  $\text{Ca}^{2+}$ -szint emelése a vérben. Ezt több mechanizmus biztosítja (l. 49. ábra):

1. mobilizálja a csontokból a  $\text{Ca}^{2+}$ -ot, P-ral együtt (hypersecretiója fokozza az osteolysist, emelvén az osteoclastok számát, serkentvén érését és aktivitását), cysták keletkezhetnek, a pótlás fibrosus szövetekkel történik: osteitis fibrocystica jön létre.

2. a vesékben serkenti a  $\text{Ca}^{2+}$  - reabsorptiót, s ugyanakkor fokozza a P-eliminációt, úgy, hogy csökkenti ennek tubularis visszaszívódását.

3. serkenti a Ca és P felszívódását a bélből.

A csontrendszer és a béltraktus területén a  $\text{D}_3$ -vitamin is szükséges hatásaihoz, sőt a gastrointestinalis absorptiót elsősorban a  $1,25 - (\text{OH})_2 - \text{D}_3$ -vitamin (calcitriol) serkenti.



49. ábra. A serum- $\text{Ca}^{2+}$  szintjét befolyásoló hormonális tényezők

A *PTH hatásmechanizmusa*: valószínűleg specifikus *G-proteinek*hez kötött membránreceptorokra hat, amelyek adenylat cyclase - *cAMP* közvetítésével, s különböző proteinkinázok aktiválása révén, hozzák létre a csontszövetben s a vesében az előbb említett hatásokat. Újabban kimutatták, hogy aktiválja a membrán *phospholipase-C*-t is, serkentve így a DAG s az  $\text{IP}_3$  képződését. Ugyanakkor növeli az intracellularis  $\text{Ca}^{2+}$ -szintet, főleg a raktárakból szabadítva fel a  $\text{Ca}^{2+}$ -ot. A Ca-csatornákat közvetlenül serkenti. Ez a komplex hatásmechanizmus a PTH különböző hatásainak közvetítésében szerepel, alkalmat adva a mellékpajzsmirigy-pathologia egyes zavarainak értelmezésére (pl. a pseudohypoparathyreosis különböző formáinak esetleges magyarázatára).

Ugyanakkor a PTH - mint láttuk - a  $\text{D}_3$ -vitamin (cholecalciferol) útján is fejt ki hatásokat. Utóbbi a táplálékkal kerül a szervezetbe, ill. UV sugarak hatására keletkezik a bőrben, 7 - dehydrocholesterinből.

### A mellékpajzsmirigyek pathológiája

Két alapvető funkciózavar következhet be: hypo- vagy hyperfunctio.

#### 2.3.1. Hypoparathyreosis

Már a latens, de még inkább a manifeszt mellékpajzsmirigy-elégtelenség acut vagy chronicus hypocalcaemiát vált ki. Előfordul az is, hogy normális mennyiségű parathormon secretálódik, de a receptivitás zavart (pseudohypoparathyreosis).

#### Etiopathogenesis:

*Felnőttkorban leggyakrabban pajzsmirigy-műtét okozza*, melynek kapcsán eltávolítják a parathyreoideákat is, vagy a beavatkozás során sérülnek a mellékpajzsmirigyeket ellátó erek; ritkábban *mellékpajzsmirigy-műtét* idézi elő.

*Autoimmun folyamatok* is előfordulhatnak: ilyenkor más autoimmun betegségek társulhatnak a hypoparathyreosishoz, pl. mellékvesekéreg-elégtelenség, candidiasissal (az ún. **I. típusú autoimmun polyglandularis hiánysyndroma**, vagyis a **Whitaker-syndroma** keretében).

*Gyermekeknél* egyik fontos etiológiai tényező a **congenitalis** mellékpajzsmirigy-hiány – ezt agenesis vagy dysgenesis okozza. Utóbbi legismertebb formája a **DiGeorge-syndroma**, melynél a 3. és 4. branchialis tasak fejlődési zavara nemcsak a mellékpajzsmirigyek, hanem a

thymus congenitalis hiányához is vezet, *immunodeficienciát* okozva. A T-sejt-mediálta immunreakciók csökkenése miatt a beteg recurrens vírusos és gombás fertőzéseknek van kitéve. Az említett tünetegyüttesen kívül számos más mellékpajzsmirigy fejlődési zavar is ismeretes, melyek különböző szindrómák alkotóelemeiként szerepelnek.

Gyermekekben jelentkezik az *idiopathiás* hypoparathyreosis is. Viszonylag ritka kórkép, etiológiája nem egységes. Létrejöhét az *I. típusú autoimmun polyglandularis hiányszindróma* keretében (l. előbb), máskor izolált sporadicus vagy familiaris formaként alakul ki.

Újszülötteknél leírtak átmeneti jellegű hypoparathyreosist is.

Ritkábban *gyógyszerek* (asparaginase, ethiofos stb.), *infiltratív* megbetegedések (pl. haemochromatosis, Wilson-kór, metastasisok, miliaris tbc, syphilis), súlyos Mg-hiány vagy -túlsúly – szintén okozhatnak átmeneti vagy tartós mellékpajzsmirigy-elégtelenséget.

A pathogenesis lényeges láncszeme a következményes **hypocalcaemia**, mely az ideg-izomingerlékenység fokozódását váltja ki.

**Klinikai kép:** tetaniában nyilvánul meg, mely lehet *latens*, *heveny*, azaz *manifest* (ez járhat típusos vagy atípusos tünetekkel) és *idült* forma.

**1) Latens tetania.** Kimutatására alkalmazhatunk a m.masseterre irányuló (a n. facialis stimuláló) gyenge ütések, melyek – pozitivitás esetén – izomcontractiókat váltanak ki; ez a *Chvostek-tünet*. Három fokozatát különíthetjük el: I. – csak a felső ajak (a m. orbicularis oris) rándul össze; II. – a megfelelő oldali orrszárnny, illetve III. – a belső szemzúg és az egész arcfél összehúzódik.

*Trousseau-tünet:* a felkarra helyezett vérnyomásmérő-mandzsettában a nyomást a systolés érték fölé tartjuk három percen keresztül (alkalmazhatunk gumicső-leszorítást is): pozitív esetben a kéz **őzfejtartásba** kerül (a hüvelykujj oppositíóba jut, a többi ujj előremered).

*Hyperventillációs próba:* hasonló hatást vagy egyenesen tetaniás rohamot válthat ki a legalább három percig tartó fokozott mélylégzés is.

## **2/a) Manifest tetania, típusos tetaniás görcsrohamokkal**

*Tünetei.* Megelőzi az ajkak s a végtagok paraesthesiája, anxietás és nyugtalanság. Kezdetben a kéz hirtelen vagy fokozatosan őzfejtartásba kerül.

Általában symmetricus contractio jön létre, előbb a végtagokra, majd az arcra terjed ki (*masseter-trismus*).

Amennyiben – ritkán – paravertebrális izomcontractio lép fel, **opisthotonus** jön létre: általános izomcontractio következik be, a beteg a sarkaira és a nyakszirtjére támaszkodik. Az **emprosthotonus** a test behajlított lábakkal történő előregömbülését jelöli, míg a **pleurosthotonus** az oldalirányú görbülést. A beteg az említett esetekben eszméleténél van, de izomfájdalmak gyötrik. A légzés frekvenciája fokozódik, ami alkalósra hajlamosít, sőt felléphet laryngospasmus is. Az általános izomcontractio következtében nő a tejsav-szint, acidosis jön létre, ami elősegíti az izomrelaxációt. Ha a polypnoe továbbra is fennáll, a kialakuló alkalosis lehetővé teszi az újabb izomcontractiót, megismétlődhet a görcsroham.

A tetaniás görcs után zsibbadásérzés maradhat vissza a végtagokon s az ajkakon. Fáradtságérzet áll fenn, szívdobogás, localisált contractiók észlelhetők, s a fokozott idegizomingerlékenység továbbra is persistál.

## **2/b) Atípusos manifest tetaniás jelenségek: erősségük, típusaik változatosak.**



*Tünetei:* Enyhe formákban a végtagok *paraesthesiája*, jelzett izomgörcsök fordulnak elő. A külső szemizmok contractiója *nystagmust*, convergáló vagy divergáló *strabismust* okozhat.

„Ponty-” vagy „potyka-száj”: legörbülő szájzugok, oka a m.orbicularis oris contractiója.

„*Risus sardonius*”: az arcizmok tonusos görcse okozza, súlyos esetekben fordul elő.

A *hasfal* izomzatának contractúrája, mely izomvédekezéshez hasonlít.

*Carpo-pedalspasmus* – az alsó végtagok contractiójával kezdődik, a láb plantarflexióba, equinovarus állásba kerül; a kéz ujjai a metacarpophalangealis ízületben flectálódnak, a hüvelykujj adductióba jut, a kézfej ulnaris felé húzódik, a könyökízület enyhén behajlik.

*Epilepsiához hasonló* megnyilvánulások is lehetnek: egész testet érintő convulsio és eszméletvesztés, máskor féltest-görcs, ujj-extenziók stb; gyermekeknél különösen nehéz a tetaniás roham elkülönítése epilepsiától.

Az igen súlyos formák hypocalcaemiás *encephalopathiát* és confusiót okoznak.

*Visceralis spasmusok:* oesophagus-, gastro- vagy pylorus-spasmus, *hasi* görcsök; a *coronariák* görcse hirtelen halálra vezethet; a szív táji nyomásérzés és tachycardia az esetek egy részében a szívizom ritka tetaniájának (*cardiotetania*) következménye. Kialakulhat kamrai fibrillatio, A-V blokk, szívstop is. A gyakori, nem ritkán *migraines* jellegű *fejfájás*, a végtagokon észlelt *Raynaud-syndroma*, a hideg, nedves kéz a *vegetatív tetaniás* tünetek közé tartoznak.

*Laryngospasmus:* glottis-görcs, mely **stridorosus** légzést okoz. A legijesztőbb és igen veszélyes tetaniás megnyilvánulás, messziről hallható hörgő légzéssel, súlyos dyspnoeal és cyanosissal jár. Pár perc alatt általában oldódni szokott. Veszélyesebb a helyzet, ha a bronchusok, s a rekeszizom görcse is társul. Ezt az állapotot el kell különíteni allergiás eredetű glottis-oedemától ill. asztmás rohamtól. Leggyakrabban gyermekkori idiopathiás formában lép fel.

Újszülötteknél különösen súlyos a laryngospasmus, halálos *apnoe* bármikor beállhat.

*Epehólyag* valamint *húgyhólyag*-görcsök szintén kialakulhatnak (kólika, ill. tenesmus).

A görcsök kiváltását *elősegítheti:* fáradtság, hideg, oestrogen-túlsúly, emotio, polypnoe.

**3.) Idült tetániában,** az eddig ismertetett megnyilvánulások mellett, **egyéb tünetek,** főleg **trophicus zavarok** is fellépnek, a *chronicus hypocalcaemia* következményeként:

– *bőr és függelékei* részéről: a bőr, a haj és egyéb szőrzet száraz, gyérül vagy alopecia alakul ki; a körmök fénytelenek, foltosak, mállekonyak, törnek, rajtuk harántirányú vonalak találhatók;

– a *fogak* piszkos-sárgák, rajtuk szürkésfekete harántirányú sáncok keletkezhetnek, a zománc rossz minőségű; gyermekeknél a fogzás késik, a mineralisatio és a dentin-képződés elégtelen, törésekre, abrasióra, cariesre hajlamosít, alaki eltérések is jelentkeznek (pl. csavar vagy szög alakú fogak, vagy a korona eltűnése);

– gyakoriak a *gombás* elváltozások (főleg a köröm, s a szájzug területén, máskor generalizáltan); különösen jellemző ez az idiopathiás hypoparathyreosis egyik formájára, a már említett ún. I. típusú autoimmun polyglandularis hiányszindrómára, melyhez candida-fertőzés társul (autoimmun-polyendocrinopathia-candidiasis-ectodermalis dystrophia: APECED- azaz Whitaker-syndroma);

– szem: *cataracta*-képződés: oka ciliaris spasmus, ami a lencse keringési zavarára vezet; kezdetben elülső-subcapsularis elhelyezkedésű, ha progrediál, kiterjed a többi területre is.

– az agyalapi ganglionok calcificációja miatt *parkinsonismus* léphet fel.

**Diagnosis:** 1. – *nem specifikus próbák:*

– EMG: repetitív megnyilvánulások

– EEG: diffus irritatio

– EKG: hypocalcaemiában a QT szakasz megnyúlik

– koponyafelvétel: calcificatio lehet a basalis ganglionok s a kisagyi magvak szintjén, gyakran az agyi ereken is.

2. – *specifikus próbák:*

– *parathormon*-meghatározás: a csökkent serum-calcium ellenére a plasmában PTH nem mutatható ki, vagy szintje igen alacsony (normálérték: 18-120 pmol/L); nem válaszol sem EDTA-ra, sem Ca-infúzióra;

– *hypocalcaemia*: az *össz-Ca* a normálértékek (9-11 mg% vagy 4,5-5,5 mEq/L, illetve 2,3-2,75 mmol/L) alá csökken, az *ionizált Ca<sup>2+</sup>* szintje (normálértékek: 4,2-5,2 mg%, azaz 1,05-1,30 mmol/L) ugyancsak alacsony.

– *hyperphosphataemia* (normálértékek: 0,8-1,6 mmol/L, más adatok szerint: 1,45-2,2 mmol/L), a *phosphat-ürítés csökkenése* miatt, melyet a PTH-hiány okoz (a phosphaturia normálértékei: 300-700 mg/24 h, ill. 32-48 mmol/24 h, de függnék a táplálék P-tartalmától is);

– *csökkent calciuria* (normálértékek 100-300 mg/24 h, ill. 2,6-7,8 mmol/24 h), a hypocalcaemia következtében.

**Differentialdiagnosis:**

– **Epilepsia** – a gyermekek és főleg az újszülöttek tetaniája nagyon veszélyes, epileptiform krízisekre is vezethet. Gyermekek tetaniája eszméletvesztéssel is járhat, felnőtteknél ez csak epilepsiában fordul elő.

– **Neurogén tetania**: a leggyakoribb forma; nem jár ion-háztartási zavarral, hanem bizonyos idegrendszeri típushoz, neurosishoz, vagy stressz-helyzetekhez kötött.

– **Ion-háztartási zavarok okozta tetaniák**: Az ideg ingerlékenységet befolyásoló ion-koncentrációkat a **György-féle formula** foglalja össze:

$$\frac{[K^+] \times [HCO_3^-] \times [HPO_4^{2-}]}{[Ca^{2+}] \times [Mg^{2+}] \times [H^+]} \quad \begin{matrix} \uparrow \\ \text{---} \\ \downarrow \end{matrix} = \uparrow\uparrow$$

Ha a tört értéke nő, akár a nevező csökkenése (ez a gyakoribb eset), akár a számláló növekedése révén, fokozódik az idegizom ingerlékenység.

**Hypocalcaemiás tetaniák** a leggyakoribbak, melyek közül a következőkben a pseudo-hypoparathyreosist, a spasmophiliát, majd az egyéb hypocalcaemiás állapotokat tárgyaljuk.

**Hypomagnesiemiás tetania**: társulhat metabolikus vagy therapiás alkalosissal. Gyakran Mg-felszívódási zavarok hozzák létre (pl. parazitózisok okozta malabsorbtíós szindrómákban). Hasonló tünetekkel jár, mint a hypocalcaemia, de a végtagok remegése is társul. A hypomagnesiemia hypocalcaemiát okoz, úgy, hogy csökkenti a PTH-secretiót, s gátolja ennek, valamint a D-vitaminnak a csontokra kifejtett hatásait.

**Hyperkalaemiás tetania**: hyperkalaemiás állapotokban, ritkán észlelhető.

**Alkalosis:** hyperpnoe váltja ki rendszerint, pl. huzamosabb futás után, vagy izgalom okozta hyperventillatio során jelentkezhet. Az alkalosis csökkenti az ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -szintet.

### 2.3.2. Pseudohypoparathyreosis (Albright-syndroma, vagy Albright-féle hereditær osteodystrophia).

Receptor-pathologia okozza: klasszikus formáiban a vesék tubulushámja és/vagy a csontszövet nem érzékeny PTH iránt, s így hatására nem fokozódik kellően a cAMP termelődése. A tartósan fennálló *hypocalcaemia* a mellékpajzsmirigyek állandó stimulációjához vezet: a PTH-szint a normális fölé emelkedik, a *parathyreoideák hyperplasiák* lesznek. Hypocalcaemia, hyperphosphataemia, s ennek ellenére hypophosphaturia áll fenn. Syntheticus PTH-terheléssel elvégezhető a betegség tipizálása (l. 32. tábl.). Klinikai tünetei:

- testmagasság alacsony, az esetek többségében 155 cm alatt van;
- kerek arc, rövid, nyak, elhízás;
- mentális zavar, többnyire oligophrenia (az esetek kb. 2/3-ában);
- szaglász-, ízérzés-zavarok;
- a III., IV. vagy V. metacarpusok és/vagy metatarsusok rövidebbek lehetnek;
- különböző fejlődési rendellenességek (pl. csípőficam, szívfejlődési zavarok);
- az arc zonális hyperpigmentációi;
- más endocrinopathiák társulása.

Több variánsa létezik, amint a 32. táblázat szemlélteti.

**32. táblázat. Pseudohypoparathyreosisok (PHP) jellegzetességei**

Típus	Exogen PTH-válasz		Albright-féle	Más endocrinopathiák társulása	Öröklődés
	G <sub>s</sub> -protein $\alpha$ -alegysége	cAMP-válasz	hereditær osteodystrophia		
I.a	↓	↓	+	+	+
I.b	n	↓	-/+	-	+
I.c	n	↓	+	+	?
II.	n	n	-	-	-
PPHP*	n ↓	n	+	+/-	+

\*PPHP: pseudo-pseudohypoparathyreosis; n: normális; ↓: csökkent; +: van; - nincs

A pseudohypoparathyreosisnak két típusa van (l. 29. tábl.). Az I. típusban az exogen PTH nem, vagy csak gyengén serkenti az *adenylat-cyclaset*, s így a cAMP-válasz csökkent. Ennek három alfaja ismert: az I.a altípusban a G-protein aktivitása kb. felére csökkent, de normális az I.b és I.c típusban. Az I.a altípus az Albright által leírt klasszikus forma: a G-protein  $\alpha$ -alegységének működése (mutáció miatt) zavart, ezért sem az endogen, sem az exogen PTH nem tudja megfelelően kifejteni hatását (a cAMP-válasz csökkent). Ebben az altípusban resistentia állhat fenn más hormonok iránt is (így pl. hypothyreosis, petefészek-elégtelenség is észlelhető), hasonlóan az I.c altípushoz (l. a következőkben). Az I.b altípusban az  $\alpha$ -alegység aktivitása normális, még sincs kellő cAMP-válasz, mert a PTH-receptorban van a hiba. Ebben

a típusban a betegek klinikai megjelenése normális. Az *I.c altípus*nál több hormon iránt is észleltek resistenciát (éppúgy, mint az *I.a* -ban), anélkül azonban, hogy a  $G_s$  vagy  $G_i$  szintjén elváltozást találtak volna. Ennek oka ismeretlen, de feltételezik, hogy az említett szinteken jelenleg még kimutathatatlan elváltozás állhat fenn, illetve a receptor katalitikus egységében lenne a zavar.

A *II. típusú* pseudohypoparathyreosisban a vese adenylat-cyclasa válaszol ugyan exogen PTH-ra (nő a cAMP), de *nem fokozódik a phosphaturia*. Ez feltehetően *postreceptorális* zavarokkal magyarázható.

A pseudohypoparathyreosis kezelésére vonatkozóan érdemes megjegyezni, hogy a csontot nem érintő részleges resistencia esetén tanácsos a calcium-szintet a normális magasabb zónáiban tartani, amitől valamelyes PTH-suppressió elérése remélhető (különben idővel kialakulhat a hyperparathyreoidismusra jellemző osteoporosis).

PTH iránti resistencia – pseudohypoparathyreosison kívül – észlelhető még veseelégtelenségben, aktív D-vitamin-hiányban (pl. malabsorbtio esetén), és az osteoclast-tevékenységet gátló gyógyszerek (calcitonin, bifoszfónátok, plicamycin) alkalmazása során.

A *pseudo-pseudohypoparathyreosis*ban fennáll a pseudohypoparathyreosisra jellemző Albright-féle hereditær *osteodystrophia*s tünetcsoport, de e kórkép jellegzetes *biokémiai eltérései nem* mutathatók ki (l. 32. tábl.).

### 2.3.3. Spasmophilia (constitutionalis idült tetania)

Enyhe, latens tetania, minimális ion-zavarokkal: a  $Ca^{2+}$ - és/vagy  $Mg^{2+}$ -szint a normális alsó határán található vagy enyhén csökkent.

Etiológiája nem teljesen tisztázott, labilis psychés alapon, rendszerint fiatal nőknél jelentkezik. Tünetei:

- „hyperventillációs syndroma”, anxietas, polypnoe, következményes alkalosis
- paraesthesiák, hangyamászás-érzés a végtagokon, fulladásérzés (a laryngospasmus miatt), palpitatio; a beteg gyakran csomót, gombócot érez a torkában, amit nem képes lenyelni.
- a Chvostek-, a Trousseau-tünet, valamint az EMG-vizsgálat pozitív.

### 2.3.4. Egyéb hypocalcaemiás állapotok – a hypocalcaemiák elkülönítő kórisméje

a) Az *össz- $Ca^{2+}$ -szint csökkent*, de az *ionizált  $Ca^{2+}$ -szint normális* (4,2-5,2 mg%, illetve 1,05-1,3 mmol/L) *hypoproteinaemiás állapotokban: nephrosis, cirrhosis, súlyos leromlás esetén*. Mivel az ionizált  $Ca^{2+}$ -szint normális, ezekben a kórképekben nem jelentkeznek fokozott idegizomingerlékenységi tünetek.

A *veseelégtelenség csak részben* tartozik ide, ugyanis ebben komplex mechanizmusok szerepelnek: a phosphat-retentio miatti hyperphosphataemia, a calcitriol-termelés csökkenése a vesékben, a csontszövet resistenciája PTH-ra; a hypocalcaemia tartós fennállása később secundaer hyperparathyreosishoz vezet, amelyben – feltehetőleg – a calcitriol-hiánynak is szerepe van. Az uraemia hyperazotaemiával és acidosisal társul, ezek kimutatása fontos az elkülönítő kórismében. Meg kell jegyeznünk azt is, hogy veseelégtelenségben az ionizált  $Ca^{2+}$ -szint is csökkent lehet, s ilyen alapon e kórkép a b.) csoportba is tartozik.

b) *Csökkent az ionizált  $Ca^{2+}$ :*

1) *endocrin zavarok:*

- hypoparathyreosis
- pseudohypoparathyreosis
- hyperoestrogenismus (az oestrogenek fokozzák a  $\text{Ca}^{2+}$  fehérjékhez való kötődését) pl. anticoncipiens, terhesség

## 2) felszívódási zavar

- malabsorbtíós syndroma (Giardia lamblia vagy egyéb bélparazita okozta megbetegedésekben)
- D-vitamin anyagcserezavar (rachitismus), vagy D-vitamin resistentia
- görcsgátlók, pl. a phenytoin gátolja a  $\text{Ca}^{2+}$  felszívódását és enzimindukció révén fokozza a D-vitamin lebontását.

3) *egyéb okok*: pl. emlő-, prostata-, tüdőrák osteoblasticus áttétei, acut pancreatitis.

**Hypomagnesiaemiás tetania:** társulhat metabolicus vagy therapiás alkalosissal. Gyakran Mg-felszívódási zavarok hozzák létre (pl. parazitózisok okozta malabsorbtíós syndromákban). Hasonló tünetekkel jár, mint a hypocalcaemia, de a végtagok remegése is társul. A hypomagnesiaemia hypocalcaemiát okoz, úgy, hogy csökkenti a PTH-secretiót, s gátolja ennek, valamint a D-vitaminnak a csontokra kifejtett hatásait.

**Hyperkaliaemiás tetania:** hyperkalaemiás állapotokban, ritkán észlelhető.

**Alkalosis:** hyperpnoe váltja ki rendszerint, pl. huzamosabb futás után, vagy izgalom okozta hyperventillatio során jelentkezhet. Az alkalosis csökkenti az ionizált  $\text{Ca}^{2+}$ -szintet.

## 2.3.5. A hypoparathyreosis és más hypocalcaemiás állapotok megelőzése és kezelése

**Megelőzés.** Pajzsmirigy-műtétek során vigyáznunk kell a parathyreoideák megőrzésére, épségére és ereire. Fontos a megfelelő Ca-bevitel biztosítása: Ca-sók (ha kell D-vitaminokkal), Ca-ban és fehérjékben gazdag élelmiszerek (tej, túró, hal, egyes zöldségek stb.) formájában. A Ca-sók felszívódásának elősegítésére az esetleges gyomorsavhiányt rendezni kell (pl. C-vitamin, Acidopeps<sup>R</sup>, ammonium chlorid adagolásával).

Ki kell küszöbölnünk az elősegítő tényezőket, amilyenek: a fáradtság, hyperventillatio, hideg környezet, hyperoestrogenismus, vagy a Ca-felszívódási zavarok egyéb okai (pl. bélparazitózisok), D-vitamin-hiány. Rendszeres napfény, illetve UV-sugárzás ajánlott, hogy elősegítsük a bőrben a D<sub>3</sub>-vitamin (cholecalciferol) képződését.

**Latens tetaniában:** Ca-sók (gluconat, lactat, gluconolactat, chlorat, carbonat), napi 1-2 g Ca-nak megfelelő adagban (pl. Calciu-200<sup>R</sup>, Calcium-Sandoz<sup>R</sup> pezsgő tabletták) alkalmazhatók. Tartós kezelés esetén tanácsos intermittálóan adagolni ezeket (pl. havonta 20 napot, 10 nap szünettel). Felszívódásuk és hatásuk elősegítésére társítható Tachystin<sup>R</sup>, vagy AT-10<sup>R</sup> (dihydrotachysterol, a D-vitaminhoz hasonló szerkezetű, syntheticus vegyület); ezt súlyosabb esetekben, 1-2 mg/nap (3x10-20 csepp/nap) adagban adjuk.

Ma már helyette szívesebben alkalmazunk természetes D-vitaminokat: D<sub>2</sub>- (pl. Calciferol<sup>R</sup> cseppek, tabl., caps., Vitamin-D<sup>R</sup> tabl., caps.) vagy D<sub>3</sub>-vitamint. Utóbbiból szokványos hypocalcaemiás állapotokban 800-1000 NE-t (40 NE = 1 µg) adhatunk naponta, pl. Vigantol Oel<sup>R</sup> – 1-2 csepp/nap - 3 x 5 csepp/nap adagig, vagy Vigantoletten 500<sup>R</sup> – 2-10 tabl./nap; hypoparathyreosis okozta hypocalcaemiákban több, mintegy 50 000-100 000 NE, azaz 1,25-2,5 mg szükséges naponta, ügyelve azonban az esetleges túladagolás elkerülésére. Alkalmazhatjuk a D<sub>3</sub>-vitamin aktivált formáját, a calcitriolt is (Rocaltrol<sup>R</sup>, 0,25-0,5 µg/caps., Calcijex<sup>R</sup>, 1 és 2

µg/mL, iv. injekció). Egyes szerzők ajánlják Mg-tartalmú készítmények (Trimag<sup>R</sup>, Trimagent<sup>R</sup>, Aspacardin<sup>R</sup>, Magne-B<sub>6</sub><sup>R</sup>) társítását a kalcium-kezelés mellé.

**Manifeszt tetániában:** Injectabilis *Calcium bromidum*, vagy *gluconicum*, vagy *chloridum* 1-2 g (1-2, 10%-os flóla) iv. nagyon lassan, kb. 5 perc alatt adandó be (a beteg figyelmét fel kell hívni a melegérzés jelentkezésére); a Calcium gluconicum elvileg im. is befecskendezhető; ezután lassú perfúsióban, vagy per os még 1 g-ot adunk, 6-8 óra leforgása alatt. Diazepam<sup>R</sup> im. 10 mg, vagy más kis tranquillans szintén alkalmazható; ezek nyugtató, s egyben izomelazító hatásúak. Vannak akik a calciummal együtt injectabilis Mg-készítményeket is alkalmaznak (pl. 1-2, magnesium sulphat 10 vagy 20%-os oldatát tartalmazó, flólát iv., lassan).

A tetaniás krízist kiváltó okokat (pl. hányás, hasmenés, alkalosis, egyéb elektrolit-zavarok) – ha ismertek – szintén rendezni kell.

### 2.3.6. Hyperparathyreosis

A *primaer* hyperparathyreosist a mellékpajzsmirigyek daganatos, vagy hyperplasiás elváltozásai hozzák létre, a PTH relatíve autonóm hypersecretióját okozva, mely **hypercalcaemiára** (>11 mg%), hypophosphataemiára és fokozott csontresorptióra vezet.

Egyes vélemények szerint, *gyakoriság* szempontjából a *primaer* hyperparathyreosis a diabetes mellitus és a hyperthyreosis után a harmadik endocrin megbetegedés (felnőtteknél előfordulása 1-3/1000). Az Egyesült Államokban 100 000 lakosra számítva évente 28 új beteget diagnosztizálnak. Valamivel gyakoribb férfiaknál (más adatok szerint viszont nőknél, a nő/férfi arány 3/2 lenne), és főleg az ötödik-hatodik évtizedben fordul elő. Gyermekekben ritka, s ha mégis kialakul, elsősorban MEN-szindrómára kell gondolni.

**Etiopathogenesis.** Legtöbbször (az esetek 80%-ában) egyetlen **adenoma** okozza, máskor a víztiszta sejtek *primaer hyperplasiája*, mely mindenik mirigyet érinti (15-18%-ban), és igen ritkán **carcinoma** (2-4%-ban). Adenomák esetében csak 10%-ban mutatható ki előzetes *nyaki besugárzás*, így többségük etiológiája ismeretlen. Általában monoclonalis eredetűek, sejteik olyan chromosoma-átrendeződést mutatnak, mely egy oncogen aktiválása révén, a sejteket a G<sub>1</sub>-fázisból az S-fázisba viszi át, proliferációt okozva.

**Multiplex endocrin adenomatosis** (vagy neoplasia) részjelensége is lehet, ez familiaris jellegű. Az **I.** típusú **MEA** (vagy **Wermer-szindróma**) mellékpajzsmirigy, hypophysis és pancreas szigetsejttumorok társulását jelenti; csatlakozhat még mellékvesekéreg adenoma, és más daganat is: lipomák, pajzsmirigydaganatok (medulláris carcinomát kivéve).

A szigetsejtdaganat insulint vagy gastrint termelhet – utóbbi esetben Zollinger–Ellison-szindróma jön létre, ulcus pepticummal.

Az **I.** típusú MEA autosomális domináns öröklődést mutat, a **11. chromosoma** zavarával társul, oka a 12-13q régió deletiója (az antioncogen elvesztése). Kimutattak egy mitogén jellegű keringő plasmafactort is, mely nagyon hasonló, vagy azonos az FGF-fel (fibroblast növekedési factorral).

A **MEA II/a** vagy **Sipple-szindróma** keretében a mellékpajzsmirigy adenoma vagy hyperplasia a pajzsmirigy medulláris rákjával és phaeochromocytomával társul. A MEA II/a öröklődésmenete hasonló az **I.** típuséhoz, de a zavar a **10. chromosomán** található.

A *secundaer hyperparathyreosis* szintén elősegítheti az adenoma kialakulását, ugyanis hosszú fennállása esetén autonóm, azaz *tertiar* formává alakul át.

Az adenoma, ill. hyperplasia *relatív autonóm* módon viselkedik. Nem teljes ugyan az autonómiájuk, mert PTH-secretiójuk csökken hypercalcaemiára, de ez csak igen magas szintek elérése után jön létre, míg élettani töménységre nem reagálnak (magas a calcaemia set-pointja).

A magas PTH-szint *osteolysist* okoz, fokozódik a Ca- és phosphat-ürítés a veséken át, a Ca teljes visszaszívódása nem lehetséges, s ennek eredménye vesekőképződés és olykor nephrocalcinosis.

### **Klinikai kép:**

Kezdetben nem jellegzetes. Jelentős asthenia, végtagfájdalmak, étvágytalanság, hányinger, szomjúság, polyuria, esetleg vesecolica lép fel. Ez a bevezető időszak több évet tarthat. Egy ilyenkor végzett – gyakran rutin jellegű – calcaemia-meghatározás, vagy EKG-vizsgálat felkeltheti a gyanút a helyes diagnosis irányába. Később, a klinikai képet három tünetcsoport dominálja: *csontelváltozások*, *emésztőszervi* és *veseelváltozások* (ez a hyperparathyreosis általános, *teljes* formája), vagy a három tünetcsoport közül csak az egyik jelentkezik (*parciális* formákban).

**Neuropsychés** zavarok: A calcium-szint emelkedése miatt az ideg-izomingerlékenység csökken: asthenia, somnolentia, izomhypotonia, súlyosabb esetekben lethargia, confusio, obnubilatio, delirium, psychosis, stupor, coma jöhet létre.

**Gyomor-bél traktusi** zavarok: A nyálmirigyek secretiója zavart, sialorrhoea és fájdalom jelentkezhet, máskor nyálkő fejlődik ki. Epulis kialakulása pathognomonicus primaer hyperparathyreosisra. Ez egy gingiva-tumor, a mandibulában elhelyezkedő myeloplaxos daganat megnyilvánulása. A fogak kihullhatnak.

Diffus hasi fájdalmak, anorexia, obstipatio, ritkán ileus, *hyperaciditás ulcussal* (a hypercalcaemia fokozza ugyanis a gastrin-secretiót, ez pedig a sósav termelését) cholelithiasis, esetleg pancreatitis fejlődhet ki.

**Vese-elváltozások:** Osmoticus polyuria, nycturia. A Ca és phosphat fokozott, tartós ürítése vesekőképződést, majd *nephrocalcinosis*t okoz (a Ca lerakódik a vese interstitiumába). Infeciók, később veseelégtelenség következik be, metabolicus acidosisal.

*Polyuro-polydipsiás* syndroma (napi 3-4 L) jön létre, ugyanis a fokozott Ca-ürítés az ADH hatását is csökkenti a distalis tubulusokra s a gyűjtőcsatornácskákra.

**Csont- és ízületi elváltozások:** Csontfájdalmak (ezek korán jelentkeznek és megelőzik a többi csontelváltozást), majd duzzanatok, törések és deformitások jöhetnek létre.

Előbb alakul ki és nyilvánvaló az általános és fájdalmas **osteoporosis**. Rtg.felvételen jellemzőek a *subperiostalis resorptiók* (a proximális vagy distalis *ujjperceken*, ill. a III., IV. ujj középső percein, az öregujjon, a claviculák distalis részén, vagy a bordákon), s a *koponyatető „molyrágta”* aspektusa.

Később előfordulhatnak jól körülhatárolt *csont-cysták* is, főleg a *hosszúcsontokban*. A hosszú csontok, gerincoszlop, medence, alsó végtagok szintjén tehát a **Recklinghausen-kór** (*osteitis fibrocystica*) tünetei alakulnak ki. Ezt a fokozott PTH-secretio váltja ki, serkentve az osteoclastok működését (a demineralizált zonákban keletkeznek a csont-cysták). Létrejöhetnek ún. „*barna tumorok*” is (ezeket osteoclastok, osteoblastok és fibrosus szövet alkotja). A leírt csontelváltozások súlyosabb esetekben *törésekre*, *deformitásokra* vezethetnek. A betegek nagy részénél ma már nincs ugyan klinikailag kimutatható elváltozás (a kórképet korábban, már az osteoporosis fázisában felismerik), de punctióval az esetek 80-90%-ánál

észlelhetők az említett csontlaesiók. Kialakulhat *chondrocalcinosis* (a Ca lerakódása a porcszövetekbe), ami nagyon fájdalmas.

**Szív-ér rendszeri tünetek:** 50%-ban renális eredetű *vérnyomásemelkedés*, tachycardia, ES-k jelentkeznek. EKG: Q-T megrövidül, T ellaposodik, az erek falába Ca rakódik le.

A **szemen** a sclera és cornea találkozásánál  $\text{CaPO}_4$  kristályok rakódhatnak le. Ezek láthatóak, és cheratoconjunctivitist okoznak (e tünet veseelégtelenségre utal). Különböző más szövetekben és szervekben is kialakulhatnak calcificatiók (pl. a bőr alatt, a pajzsmirigyben, a tüdőben stb.).

#### A **primaer hyperparathyreosis** klinikai formái:

1) *Általános tünetekkel járó, teljes* forma. Az esetek kb. 10%-át képezi. Legismertebb változat (a tüneteket l. előbb).

2) *Ossealis* forma. Ez is kb. 10%-os gyakoriságú. Jellemző tünete az *acroosteolysis*, mely leginkább a distalis phalanxokon nyilvánul meg (rtg.felvételen jól kimutatható). Gyakori a *csont-cysta*-képződés, ami a fokozott csontbontás következménye; a cysták kötőszövettel töltődnek fel. Jellemző a *diffus ossealis calcipenia*, melyben elsősorban a *corticalis* állomány csökken (hasonlít a szokványos osteoporosishoz, de ennek postmenopausalis formájában elsősorban a trabecularis állomány érintett). A csonttörés után beálló javulás viszont gyorsabb a trabecularis csontállományban.

3) *Renalis* forma. Egyrészt *vesekövességben* nyilvánul meg (ez kétoldali folyamat, s ilyen esetben gondolni kell hyperparathyreosis lehetőségére), másrészt *nephrocalcinosisra* vezethet (ami veseelégtelenséget okozhat).

4) *Gastrointestinalis* forma. Ez ritkábban fordul elő, relatíve idős embereknél, és fekély-betegség kialakulására vezet, ami kezelésre rosszul reagál. *Fekély* jelentkezhet hyperparathyreosishoz társuló Zollinger–Ellison-syndroma keretében is. Acut pancreatitisben a serum-calcium csökken és elfedheti átmenetileg a hypercalcaemiát.

5) Leggyakoribb az *asymptomás*, kémiai forma, amely csak a laboratóriumi eredmények alapján diagnosztizálható.

A **hyperparathyreoticus krízis** tkp. **súlyos hypercalcaemia** (>14 mg%) eredménye. Tünetei: lethargiáig menő asthenia, polyuria, polydipsia, hányás, *exsiccosis*, erős szomjúság-érzés, extrarenális azotaemia, obstipáció, meteorismus, fejfájás, kifejezett psychés izgalom, majd delirium is lehet, confusio, psychosis, stupor, coma következik be.

A hypercalcaemiás krízis életet veszélyeztető sürgősségi állapot. A halál oka rendszerint *szívmegállás* (a hypercalcaemia miatt) vagy *heveny veseelégtelenség*.

#### **Laboratóriumi és paraclinikai vizsgálatok**

Meghatározó, hogy a **calcaemia 11-12 mg%** (azaz 2,75 mmol/L) **felett** (ritkán 14-15 mg% felett) van. A hypercalcaemia következtében *hypercalciuria* (>300 mg/24 h) jön létre; a fokozott PTH-secretio miatt megnövekedett ugyan a Ca-reabsorptio is, de ez nem képes ellensúlyozni a nagyfokú glomeruláris Ca-filtrációt. A hypercalciuria nem jelentkezik minden betegnél.

A *phosphataemia csökkent*, 3 mg% (0,6 mmol/L) alatt található, a fokozott phosphaturia miatt, ami 700-800 mg/ 24 h feletti értékeket ér el. A *chloraemia/phosphataemia* aránya *emelkedett* (>33), egyrészt a hypophosphataemia miatt, másrészt a hyperchloraemia révén (utóbbit a fokozott PTH-secretio következtében fellépő bicarbonáturia eredményezi).



Az *alcalicus phosphatase* szintén emelkedett lehet, jelentős csont-laesiók esetében. A hydroxyprolinuria is magas.

A *PTH* (két antitesttel végzett IRMA-módszerrel meghatározva) ugyancsak magas értéket mutat (normális: 18-120 pmol/L), főleg a magas calcaemiához viszonyítva. (Ha a parathormon szintjét C-terminális módszerrel határozzuk meg, normálértéke 0,3-0,6 ng/mL, N-terminális módszerrel vizsgálva 10-65 pg/mL). A diagnózis megállapításában a legfontosabb a serum-calcium és a parathormon meghatározása.

A *vizelet cAMP* ürítése emelkedett, de ez nem specifikus.

Az *EKG*-n a Q-T távolság megrövidült.

A **képalkotó eljárások** közül adenoma kimutatására felhasználható: az *ultrahangvizsgálat* (echographia) és *CT* (a kettő együtt az esetek 50%-át localizálja), de a legérzékenyebbnek és *legspecifikusabbnak* az *MRI* tűnik jelenleg. A *thallium – technetiummal*, ill. a *seleno-methioninnal* végzett scintigraphia specificitása meghaladja a CT-ét, de kevésbé érzékenyek. Atypusos (pl. mediastinalis) elhelyezkedés esetén jobb *subtractió MIBI-scintigraphiát* alkalmazni. Ha a betegnek még nem volt nyaki műtete, ezeket a vizsgálatokat elvégezni nem kötelező. Ha sikertelen műtét után második operációra kerül sor, akkor nemcsak az előbbieket elvégzése fontos, hanem a v. thyreidea és más kapcsolatos *venák* PTH-meghatározással kombinált *catheterezését* is tanácsos elvégezni az adenomák lokalizálására.

Megjegyzendő, hogy a **vesekövesek kb. 10%-ánál** hyperparathyreosis áll fenn (vesefelvételt is kell végezni).

A **kórisme** legfontosabb elemei a következők:

- hypercalcaemia és következményes hypercalciuria;
- hypophosphataemia, a hyperphosphaturia miatt;
- magas (legalábbis a hypercalcaemiához képest emelkedett) serum-PTH;
- emelkedett cAMP-ürítés a vizeletben.

**Elkülönítő kórisme:** Más **hypercalcaemiás** állapotoktól. Ha a PTH is emelkedett, legvalószínűbb a primaer vagy secundaer hyperparathyreosis fennállása. Számításba jön még a **familiaris hypocalciuriás hypercalcaemia**, de ez kizárható a csökkent calciuria alapján. **Paraneoplasziás** PTH-secretio rendkívül ritka. Előfordulhatnak viszont PTH-hoz *hasonló* peptideket (ilyen a **PTHrP**, azaz a parathyroid hormone-related peptide, pl. tüdő- vagy vesedaganatokban) termelő paraneoplasziás formák, ahol a RIA-meghatározással vizsgált PTH-szint emelkedett (kereszt-reakció folytán), de az IRMA-val mért PTH csökkent. A vizelet cAMP is emelkedett, de ez nem specifikus jellegű.

1. **Secundaer hyperparathyreosis.** A *chronicus hypocalcaemia* (pl. idült veseelégtelenség, pseudohypoparathyreosis, malabsorptio, D-vitamin hiány esetén) fokozott PTH-secretiót vált ki, reactiv módon. Ugyanakkor nem termelődik elegendő 1,25-(OH)<sub>2</sub>-cholecalciferol, s így romlik a Ca<sup>2+</sup> felszívódása a bélcsatornából. A fennálló metabolicus acidosis kompenzálja a hypocalcaemiát, meggátolva a tetania létrejöttét.

2. **Tertiaer hyperparathyreosis.** A tartós *secundaer formából* alakul ki: az állandó ingerhatásra a mellékpajzsmirigyek hyperplasiája jön létre, amely relatíve autonómmá válik (csökken érzékenysége a calcaemia változásaira).

3. **Polyostoticus fibrosus dysplasia (McCune–Albright-syndroma):** Itt csont-cysták, deformitások és -törések lehetnek, de a gyakran társuló pubertas praecox, az egyéb

endocrinopathiák, s a tejescávésszerű pigment-foltok jelenléte segítenek az elkülönítésben. A betegség különben társulhat is hyperparathyreosisal.

4. Egyéb hypercalcaemiás állapotok (serum Ca > 11 mg%) – l. a következőkben.

### 2.3.7. Hypercalcaemiás állapotok – a hypercalcaemiák differentialdiagnosisa

Az endocrin tényezőkön kívül előidézhetik anyagcserezavarok, malignus kórképek (utóbbiak a hypercalcaemiás esetek felét képezik, legtöbbször emlőrák és plasmocytoma hozza ezeket létre), sarcoidosis és még sok egyéb ok, amelyekről a továbbiakban szó lesz.

- **Endocrin** természetű a – primaer hyperparathyreosis
- secundaer hyperparathyreosis
- tertiaer hyperparathyreosis
- McCune–Albright-syndroma
- hyperthyreosis (fokozza az osteoclastok tevékenységét)
- mellékvesekéreg-elégtelenség (ritkán).

**Anyagcserezavarok:**

– **D-vitamin-túladagolás.** Angolkór, osteomalacia, hypoparathyreosis kezelésében nagy adagokban (50 000–100 000 NE/nap, 40 NE = 1 µg) tartósan alkalmazott D-vitamin-készítmények váltják ki. A hypercalcaemia okozta kezdeti tünetek (polyuria, polydipsia, izomgyengeség, idegesség, vizsketés) később veselaesiókkal (albuminuria, cylindruria, vese-calcificatiók, fajsúlycsökkenés, hyperazotaemia) folytatódnak. A D-vitamin-intoxicatio okozta hypercalcaemiás syndroma nagyon hasonlít a hyperparathyreosis kiváltotta hypercalcaemiához, de az előbbi rendszerint *hyperphosphataemia* kíséri. Megnehezíti az elkülönítést, ha az acut hyperparathyreosishoz veseelégtelenség társul, ami a jellemző hypophosphataemiát elfedheti, sőt hyperphosphataemiára is vezethet. A D-vitamin-túladagolás szokásos kezelése: a készítmény elhagyása és glucocorticoidok adagolása (ezek gátolják a D-vitamin okozta Ca-felszívódást a bélcsatornából)

– **fokozott Ca-bevitel: tej-alkáli- (Burnett-) syndroma:** a nagy tejfogyasztóknál és főleg az ulcusosoknál lép fel, a fokozott alkalinisatio (napi 5 g-on felüli CaCO<sub>3</sub>-bevitel) eredménye lehet; hypercalcaemia, alkalosis, nephrocalcinosis és hyperazotaemia jellemzi

– **Malignus kórképek** (a hypercalcaemiás esetek 50%-át adják):

– **szolid tumorok:** emlő-, gége-, nyelőcső-, gyomor-bél traktus, prostata-, pajzsmirigy-rák metastasisai (az **emlőrák** okozza a malignomákhoz társuló hypercalcaemiák 50%-át). Ezek daganatos sejtjei direkt módon vezetnek csontfelszívódáshoz, és/vagy localis factor révén aktiválják az osteoclastokat. A tüdő- és a veserák metastasisok nélkül, humorális mediációval hoz létre hypercalcaemiát. Ritkábban, squamosus-sejt rákok (hypernephroma, petefészekrák) PTH-t vagy PTH-related peptidet termelve okoznak Ca-szint emelkedést.

– **malignus haematológiai kórképek:** így a **myeloma multiplex** (vagy plasmocytoma, a neoplasiás hypercalcaemiák több mint 30%-ért felelős), a reticulosisok, lymphomák, lymphosarcomák osteoclastokat aktiváló tényezőt termelnek, mely csontresorptiót és/vagy diffus osteopeniát okoz.

### 33. táblázat. Gyakoribb hypercalcaemiás állapotok laboratóriumi differentialdiagnosisa

	Szérum
--	--------

	Ca	Pa*	1,25(OH) <sub>2</sub> D	PTH
Primaer hyperparathyreosis	↑	↓	↑, N	↑
Malignus betegséghez társuló hypercalcaemiák:				
– Humorálisan mediált (HHM)	↑↑	↓	↓, N	↓, N
– Localis destructio (osteolyticus metastasisok)	↑	N	↓, N	↓, N

Pa\* = anorganicus phosphat; N = normálérték.

– **Granulomatosisok** különböző formáiban (sarcoidosis, tbc, histoplasmosis) a mononuclearis sejtek fokozott 1,25 (OH)<sub>2</sub>-D synthesise miatt jön létre az esetek bizonyos százalékában hypercalcaemia és hypercalciuria (ezek különben jól reagálnak glucocorticoid-kezelésre). A kórismét a fokozott 25 (OH)-D-szint kimutatása igazolja.

– **Paget-kór:** jellegzetességeinek leírását l. később, az osteoporosis fejezetében

– **Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia:** csökkent a calciuria, ami hypercalcaemiához vezet; családi halmozódás, gyermekkori jelentkezés, enyhe PTH-emelkedés jellemzi.

– **Heveny veseelégtelenség,** mely rhabdomyolysissal társul.

– **Tartós immobilizáció,** az inaktivitás következtében.

– **Gyógyszerek** pl. thiazid-szerkezetű diureticumok (Nefrix<sup>R</sup> stb.), lithium, A-vitamin-intoxicatio; a tartós immobilizáció, s az említett gyógyszerek egy része (Nefrix<sup>R</sup>, A-vitamin), fokozott Ca-csont-turnoverrel társulnak, míg a lithium stimulálja a PTH-secretiót.

A hypercalcaemiás állapotokat összefoglalva **gyakoriságuk** alapján, három alcsoportot különíthetünk el:

#### 34. táblázat. Hypercalcaemiás állapotok előfordulása gyakoriságuk szerint

Gyakoriság	Kórképek
gyakoribb	malignus kórképek, primaer hyperparathyreosis
ritkább	thyreotoxicosis, sarcoidosis, D-vitamin intoxicatio
nagyon ritka	heveny veseelégtelenség, tej-alkáli syndroma, immobilisatio, Addison-kór

**Evolutio:** Rendszerint lassú, progresszív, de vese- és csontszövődmények jöhetnek létre. A hypercalcaemiás krízis és a veseelégtelenség exitust okozhatnak. Ezért arra kell törekednünk, hogy lehetőleg még ezek fellépte előtt radikális, sebészi megoldást találjunk.

#### 2.3.8. A primaer hyperparathyreosis és más hypercalcaemiás állapotok kezelése

**Konzervatív** kezelés akkor indokolt, ha *tünetmentes* hyperparathyreosis áll fenn, s a Ca-szint 10,5-11,5 mg% közt van (vagyis a betegek mintegy felénél).

*Teendők:* fokozott *folydékbevitel*, a Ca-bevitel csökkentése, 1-2 g *phosphat* naponta (veszélyes, elősegítheti a Ca csontszöveten kívüli lerakódását), *mobilisatio*, *calcitonin* (fokozott csontresorptio esetén), premenopausában *oestrogen*-kezelés (elősegíti a Ca lerakódását a csontba, csökkenti a csontturnovert – enyhe formákban hatékony).

*Etiológiai* kezelés – lehetőség szerint. A **biphosphonatok**, pl. per os etidronát, clodronát, azaz Bonefos<sup>R</sup> tabl., pamidronát, alendronát (Fosamax<sup>R</sup>) stb. (l. az osteoporosis kezelésénél) alkalmazása új, modern therapiás lehetőség. A vesefunkció s a csontanyagcsere 6-12 hónapos intervallumokban ellenőrzendő.

**Hypercalcaemiás krízis**, vagy igen magas Ca-szint ( $>14 \text{ mg\%}$ ) felléptekor a calcaemia gyors csökkentése szükséges, etiológiájától függetlenül. Teendők:

- a beteg hidratálása 2,5-4 L *fiziológiás-oldattal*, melyből 2-3 L-t iv. gyorsan viszünk be;
- megfelelő hidratálás után *furosemidet* adunk iv. ( $4-6 \times 40 \text{ mg/nap}$ ) a calciuria fokozására (a Nefrix<sup>R</sup> csökkenti a calciuriát, alkalmazása tilos); a többi elektrolit szintjét is követni kell (főleg a hypokalaemia kerülendő, l. az EKG-t is);
- *biphosphonatok* jó eredményt adnak: etidronát (7,5 mg/kgs, iv.), clodronát, *pamidronát* (Aredia<sup>R</sup>, iv. perfúzióban). A legtöbbször ma a pamidronátot ajánlják: 90 mg-os adagja 24 h alatt infundálva, a calcium-szintet 4-7 nap alatt normalizálja. Az eredmény fenntartása érdekében szükség lehet még néhány hétig 30-60 mg pamidronátra hetente.
- *calcitonin*: gátolja a csontresorptiót, de hatása elég gyenge, s pár nap után resistencia alakul ki. Adag: 5-10 NE/ttkg/nap, iv. infúzióban (nagyon lassan, minimum 6 h alatt). Előnye, hogy a beadás után órákon belül csökkenti a calcium-szintet, s a betegek nagy (75) százaléka reagál a 12 óránként sc. vagy im. adott 4-8 NE/ttkg calcitoninra. A néhány hét alatt gyakran bekövetkező hatásvesztés miatt pamidronáttal társítva adják, kihasználva hatásának gyors jelentkezését.
- *mitramycin* vagy *plicamycin* – cytostaticumok, gátolják az osteoclastok működését (sajnos sok mellékhatásuk van: a mitramycin hepato- és nephrotoxicus);
- *glucocorticoidok*: pl. hydrocortison hemisuccinát iv.  $4-6 \times 100 \text{ mg}$  – ezek hyperparathyreosisban nem hatékonyak, de jól csökkentik a calcaemiát *D-hypervitaminosis*, illetve *daganatok* esetén, pl. myeloma és sarcoidosis eseteiben;
- *haemodialysis*: heveny veseelégtelenség fennállásakor.

A primaer hyperparathyreosis **végleges megoldása a műtét**. Ez feltétlenül indikált klinikai **tünetek** fennállása esetén (vagyis a betegek másik felénél), vagy ha a **calcaemia**  $2,8 \text{ mmol/L}$  felett, vagy  $11,5-13,5 \text{ mg\%}$  között van. Ha nincsenek tünetek, vagyis csupán *kémiai* hyperparathyreosis áll fenn, nincsen biztos műtéti kritérium. Tanácsolható a műtéti beavatkozás 50 év alatt főleg nőknél, hiszen a menopausa beálltával várható az osteoporosis kialakulása. Ha a beteg nem vállalja a műtétet, követni kell a serum-calciumot, a BMD-t, vesekő esetleges kialakulását. A Mayo klinika adatai alapján 10 éves követés során a betegek 20%-ánál kellett elvégezni a műtétet. A műtét javallt *hypercalcaemiás epizódok* fellépése, a *BMD* jelentős *csökkenése* esetén, vagy akkor, ha a *társuló betegségek* indokolják.

A műtét során rendszerint *eltávolítják az adenomát* (ez lehet ectopiás, pl. a mediastinumban), s még egy mellékpajzsmirigyet biopsziás vizsgálatnak vetnek alá – ha ennek eredménye normális, a műtét befejezhető. Különben recidíva, illetve a bennhagyott adenoma növekedése következhet be.

A másik műtéti lehetőség, amelyet mellékpajzsmirigy-hyperplasiában alkalmaznak, mind a négy mellékpajzsmirigy felkereséséből és *három eltávolításából* áll. A bennmaradó egyetlen pajzsmirigy rezekálását is elvégzik. A három eltávolított mirigyből egyet beültetnek az alkar bőre alá, s szükség esetén visszaültetik.

*Carcinoma* esetén egyetlen megoldás a műtét; vigyázva arra, hogy a daganat tokja ne sérüljön (recidíva-veszély).

Műtét után átmeneti hypocalcaemia léphet fel, mert a parathyreoideák működése még egy ideig (rendszerint csak 3-4 napig) suppressált, s az osteoporoticus csontok fokozottan kötik a Ca-ot. Ezért postoperatív pár napig, esetleg hétig, Ca-sókat és/vagy Tachystin<sup>R</sup>-t, ill. D-vita-

min-készítményeket adunk (l. a hypoparathyreosis kezelésénél). Ilyen kezelésre inkább akkor van szükség, ha a műtét nagyon radikális volt, vagy ha a csontok calcium-éhsége kifejezett (súlyos hyperparathyreosis állt fenn).

A műtét utáni kezelés egyik lehetséges változata a következő: az első 24 h után Ca-substitutio, Calcium gluconicum vagy chloridum (Gluconat de calciu<sup>R</sup>, ill. Clorură de calciu<sup>R</sup>) formájában, iv. 1-3 ampulla naponta, 8 óránként; Clorocalcin<sup>R</sup> 3×1 kiskanál/nap; ezek mellett Tachystin<sup>R</sup> 3×20 csepp/nap. A calcium-sók adhatók iv. infúzióban is: pl. 10 ml 10%-os calcium gluconat 15-30 perc alatt. Mivel ennek hatása csak néhány óráig áll fenn, az adás megismételhető, és/vagy adható 20-30 ml a fenti oldatból 1 L 5%-os glucose-oldatban, 12-24 órán keresztül. A Ca-infúzio veszélyes *digitalizált* betegeknél: lassan kell bevinni, folyamatos EKG-monitorozás mellett. Az iv. calcium chlorid thrombophlebitist okozhat, paravenás adása erősen irritál. Egyik említett Ca-injekciót se alkalmazzuk im., ugyanis még a gluconát is necrosist okozhat. A Ca-adagokat fokozatosan csökkentjük, a beteg általános állapotától és a hypocalcaemiás tünetek erősségétől függően. 7-8 nap után, substitúciós Ca-kezelés mellett, a beteg hazaengedhető. Rendszerint 1-3 (6) hónap alatt teljesen helyrejön; a csont-laesiók nélküli betegeknél a javulás nagyon gyors. A mellékpajzsmirigy rák postoperatív evolúciója meglehetősen változó.

**Prognosis:** Az adenoma eltávolítása után a trabecularis csont hamar regenerálódik, a corticalis azonban csak lassan (évek múltán) és részlegesen. Viszonylag jó a prognosis, ha a műtét idejében, kifejezett csont- és irreversibilis veseelváltozások létrejötte előtt elvégezték.

Tekintve, hogy a MEN I és II/a keretében is jelentkezhetik, minden primaer hyperparathyreosisban szenvedő beteget ki kell vizsgálni multiplex endocrin neoplasiák irányába.

### 2.3.9. Osteoporosis

Systemás csontváz-megbetegedés, melyet a *csonttömeg* csökkenése jellemez, anélkül, hogy az ásványianyag-tartalom / matrix arány megváltozna.

A csont microarchitecturájának kóros elváltozása miatt fokozódik a törésekre való hajlam. Főleg a csigolyák, a csukló, a csípő, a felkar és a sípcsont törése gyakori.

A csonttömeg-csökkenés mértékét tekintve 3 formája különböztethető meg:

*Osteopenián* a csonttömeg kis mértékű csökkenését értjük, ilyenkor a csontdensitás (BMD: bone mineral density) 1-2,5 SD-val (standard deviációval) kisebb mint egy átlagos egészséges fiatal nőé. *Osteoporosis* esetén ez a különbség kifejezettebb, meghaladja a 2,5 SD-t, míg *manifest osteoporosisban* emellett legalább egy osteoporoticus etiológiájú törés is fennáll. Osteopenia esetén profilacticus módszereket kell alkalmazni, osteoporosisban a therapiás beavatkozás már absolut indicatio (különben törés fog bekövetkezni), manifest osteoporosisban pedig nyilvánvaló a kezelés szükségessége.

Az osteoporosist el kell határolni a Ca-hiány okozta csontbetegségektől, így az *angolkórtól* és az *osteomaláciától* (utóbbi hasonlít az előzőhöz, csak felnőtteknél jelentkezik), melyeknél szintén csökken a csontdensitás, de a csonttömeg nem változik. Mindkét esetben csak a mésztartalom csökken, s így a csont mineralizálatlan osteoid szövetből áll.

**Etiopathogenesis:** A csontszövet állandó *átépülés* alatt van. Ez két, ellentétes irányú folyamat: a *csontképzés* (osteoblastok működése), és a *csontresorptio* (osteoclastok tevékenysége) relatív egyensúlyának eredménye. Osteoporosis akkor jön létre, ha a resorptio meghaladja a csontképzést. Az emberi élet első két évtizedében a csontképzés dominál – ez eredményezi a növekedést. Ezt követi a kb. egy évtizedet tartó consolidatio időszaka, amikor

az egyén eléri csonttömegének maximumát (peak bone mass), majd a csonttömeg lassan csökkenni kezd az életkorral, ugyanis az osteoclastok működése kerül előtérbe: ez a csökkenés már 30 év után elkezdődik, 10 évenként kb. 3%-kal. 50 éven felüli nőknél ez hirtelen fokozódik, évente 2%-os ütemben. E csökkenést különböző kóros tényezők súlyosbíthatják. Mind a trabecularis, mind a corticalis csonttömeg csökkenése kifejezettebb nőknél.

### **Etiopathogenetikai osztályozás:**

#### **I. Essentialis (primaer) osteoporosis:**

- I típusú vagy **postmenopausalis** osteoporosis (51-75 éves kor)
- II típusú vagy **senilis** osteoporosis (70 éves kor felett)
- megkülönböztethető egy **juvenilis** típusú osteoporosis is.

#### **35. táblázat. Az essentialis osteoporosis I. és II. típusának jellegzetességei**

	<b>I. típus (postmenopausalis)</b>	<b>II. típus (senilis)</b>
Életkor (év)	51 - 75	> 70
Nő / férfi arány	6 / 1	2 / 1
Csonttömeg csökkenése	gyors	lassú
Törés localisatiója	csigolya, alkar distalis segmentuma	combnyak és csigolya, proximalis humerus és tibia, medence
Hormonzavarok	oestrogen, progesteron, PTH, D-vitamin ↓	oestrogen, progesteron, androgén, D-vitamin ↓ PTH ↑
Ca-absorptio	csökkent	csökkent

#### **II. Secundaer osteoporosisal járó kórképek: ide tartoznak**

- az *endocrin*-eredetű,
- a *malignus betegségek*, és
- *egyéb* elősegítő tényezők miatt létrejövő osteoporosisok.

#### **36. táblázat. Endocrin-eredetű osteoporosisok**

<b>– hyperfunctiók kórképek:</b>	<b>– hypofunctiók állapotok:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– hyperparathyreosis</li> <li>– hyperthyreosis</li> <li>– hyperprolactinaemia</li> <li>– hypercorticismus (endogen, vagy exogen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– növekedési factorok hiánya: STH-, IGF-I-hiány vagy -resistentia, diabetes mellitus</li> <li>– hypogonadismus (női vagy férfi, pre- és postpubertalis, primaer vagy secundaer)</li> <li>– calcitonin-hiány</li> <li>– D-vitamin-hiány vagy -resistentia</li> </ul>

1) **endocrin** tényezők (l. a 36. táblázatot)

Az endocrin-eredetű osteoporosisokat osztályozhatjuk az egyes endocrin mirigyek és hormonok secretiós zavarait véve alapul. Ilyen szempontból 5 csoportot különböztethetünk meg:

- a) a nemi hormonok hiánya okozta osteoporosis
- b) a calcium-anyagcserét szabályozó hormonok zavarai
- c) a növekedési hormon és növekedési factorok zavarai
- d) pajzsmirigyhormonok túltermelése vagy túladagolása okozta osteoporosis
- e) mellékvesekéreg-eredetű vagy exogen glucocorticoidok okozta osteoporosis

**a) A nemi hormonok hiánya okozta osteoporosis**

**aa) Oestrogen-hiány**

Az oestrogeneknek fontos szerepe van a normális csontállomány megtartásában. Oestrogen-hiányban főleg a trabecularis szerkezetű corticalis csontállomány szenved komoly zavarokat. Az oestrogenek direct és indirect hatásmechanizmus útján befolyásolják a csontokat.

Kimutatták, hogy az oestrogenek receptorokkal rendelkeznek az *osteoclastok* szintjén gátolván ezek csontresorptiós hatásait (a csontfelszívódásban szereplő lysosomiális enzimek synthesisét bloklják). Az *osteoblastok* szintjén ugyancsak léteznek oestrogen-receptorok, de ezek nem serkentik funkcióikat (pl. a kollagén- vagy az osteocalcin-synthesist). Serkentik a TGF- $\beta$  synthesisét és secretióját, mely a csontresorptio erős gátlója. Az oestrogenek a csontfelszívódást serkentő IL-1 és IL-6 termelődését is gátolják. Ugyanakkor serkentik a calcitonin secretióját, melynek erős csontresorptio-gátló hatása van.

Így, az oestrogen-hiány a csontállomány gyors, kifejezett és irreversibilis csökkenését okozza, a csontturnover és az osteoclast-tevékenység fokozása és a calcium-felszívódás csökkentése révén (utóbbit a calcitriol serum-szintjének süllyedése okozza).

**bb) Progesteron-hiány**

Tekintve, hogy a menopausa után fellépő törések csak kb. felét előzhetjük meg oestrogen-adással, feltehető, hogy a csontképzésben a progesteronnak is élettani szerepe van. Ezt a feltételezést támasztja alá, hogy anovulatoricus ciklusok (azaz progesteron-hiány) esetén csökken a trabecularis csont, s a progesteron gátolja a corticalis csontállomány redukálódását.

A progesteron feltehetőleg kettős mechanizmus útján hat: az *osteoblastok* felületén saját receptorokkal rendelkezvén, serkenti a csontképzést (direct hatás), míg *anti-glucocorticoid* hatása révén, gátolja a glucocorticoidok csontszövetre kifejtett negatív hatásait (indirect hatás).

**cc) Androgén-hiány**

A mellékvese- és gonád-eredetű androgéneknek szintén jelentős szerepe van a csontszövet integritásának biztosításában.

*Direct* hatások: Mivel az androgének *receptorokkal* rendelkeznek az *osteoblastok* felületén (mindkét nemnél), jelentősen serkentik a *corticalis* és kisebb mértékben a trabecularis csontképzést. *Gátolják a csontresorptiót* (főleg perimenopausában), valószínűleg direct az *osteoclastokra* hatva (utóbbiak felületén is mutattak ki androgén-receptorokat).

*Indirect* mechanizmussal szintén rendelkeznek, ugyanis a mellékvesekéreg androgénjei nemcsak a zsír- és izomszövetben, hanem a csontszövetben is *oestrogenekké* alakulnak, amelyeknek csonttömegvédő hatása van (l. előbb). Az említett androgének, s így a belőlük

keletkező oestrogenek a VI. évtizedben csökkennek, súlyosbítván a csontszövet demineralisatióját. Egyes tanulmányok postmenopausás osteoporosisban szenvedő nőknél is észleltek DHEAS-csökkenést. Az androgének egyéb indirect mechanizmusokkal is hatnak a csontszövetre: gátolják az interleukineket (IL-1, IL-6), befolyásolják a TGF- $\beta$  és a PGE hatásait, fokozzák a calcitonin secretióját.

Az androgének főleg az endocorticalis felszín csontosodását fokozzák. Ugyanakkor, az izomtömeg megnövelésével, ennek teljesítményét is javítják

A férfiaknál fellépő *androgén-hiány* csökkenti a corticalis és trabecularis csontszövetet egyaránt, fokozván a csontfelszívódást és gátolván a csontok mineralisatióját. Ugyanakkor csökken a calcium-felszívódás, a *calcitriol* plasma-szintjének redukciója következtében. Mint az előzőekből nyilvánvaló, csökken a keringő *oestradiol*, s így a *calcitonin*. Egyéb tényezők, amelyek a férfiak osteoporosisát elősegítik: dohányzás, alkoholfogyasztás, mozgáshiány, az izomzat csökkenése, csökkent mértékű calcium-fogyasztás, glucocorticoid-kezelés, gastrectomia, myeloma multiplex vagy egyéb társuló betegségek, görcsgátlók.

A férfiak osteoporosisa később alakul ki, és nem olyan kifejezett mint a nőké, elsősorban azért, mert az *andropausa* létrejötte hosszabb időt foglal magába, s a nemi hormonok szintje csak lassan, fokozatosan csökken, nem egyszerre, mint a menopausa során a nőknél (l. az andropausa fejeztében). Ugyanakkor, a férfiak nagyobb kezdeti csonttömeggel rendelkeznek, mint a nők, csontvesztésük (40 éves kor után 10 évenként 5%) így kevésbé nyilvánvaló.

Tartósan fennálló *hypogonadismus*ban (centralis, vagy perifériás formákban, pl. Kallmann–De Morsier-, Klinefelter-syndroma, parotiditis epidemica okozta orchitis, castratio stb.) szenvedő fiatal férfiaknál kötelező az osteoporosis fennállását tisztázó vizsgálatok elvégzése.

*Összefoglalva* a nemi hormon-hiányok szerepét az osteoporosisban, elkülöníthető:

a) – *egyetlen* nemi hormon (oestrogenek, progesteron, androgének) hiánya

b) – *kombinált* nemi hormon-hiány: oestrogen + progesteron, oestrogen + androgén

a) Az izolált oestrogen-hiányt egyelőre csak a férfi-pathológiában írták le (egy 28 éves férfinél észleltek oestrogen-resistentiát, receptor-gén mutatio miatt), akinél tartós hossznövekedést, magasnövést, a csontváz érésének jelentős késését és osteoporosist találtak. Az izolált progesteron-hiány sárgatest-elégtelenségben, valamint praemenopausában jelentkezik. A tiszta androgén-hiány a hypogonadismus velejárója, progressiv jellegű, s a pubertás körül, illetve idősebb korban jön létre. Előfordulhat globális mellékvesekéreg-elégtelenségben is.

b) A kombinált oestrogen-progesteron-hiány primaer vagy secundaer, pubertás előtti vagy utáni petefészek-elégtelenségben, menopausában és hyperprolactinaemiás állapotokban jelentkezik. A teljes nemi hormon-hiány (oestrogen + progesteron + androgén) jellemzi a hypothalamo-hypophysealis elégtelenséget, hyperprolactinaemiát és az előrehaladott életkort.

## **b) A calcium-anyagcserét szabályozó hormonok zavarai**

ba) A *primaer hyperparathyreoidismust* illetően utalunk az eddig leírtakra.

bb) *Calcitonin-hiány*:

A calcitonin fő szerepe a csontváz védelme, fokozott calcium-szükséglettel járó állapotokban: terhesség, szoptatás idején, s valószínűleg időskorban.

A calcitonin csonthatásait az *osteoclast*okon található nagyszámú calcitonin-receptor útján hozza létre. *Acut* hatása révén *gátolja a csontfelszívódást*, eltávolítva az osteoclastokat a resorptiós felületekről, és eltüntetve a resorptiós membránt. Tartós hatása révén progressiv



módon csökkenti az osteoclastok számát. Újabban kimutatták receptorait az osteoblastok felületén is, így feltehető, hogy a calcitonin a csontképzést is befolyásolja.

Egyes adatok arra utalnak, hogy a calcitonin hiánya szerepelhet az osteoporosisban. Így, a nők calcitonin-szintje kisebb mint a férfiaké, és menopausa után ez méginkább csökken. Osteoporoticusoknál csökkent calcitonin-reserveket észleltek. Azt is kimutatták, hogy postmenopausás nők oestrogen-therapiája, illetve hypogonád férfiak testosterone-kezelése a calcitonin-szinteket significánsan emeli.

#### bc) D-vitamin-hiány:

A D-vitamin aktív formája a *calcitriol*, tkp. steroid hormon, mely mélyrehatóan befolyásolja a calcium- és phosphor-anyagcserét. Serkenti a calcium és a phosphátok felszívódását a bélcsatornából, valamint a csontok mineralisatióját. Az osteoclastok precursorainak differenciálódását indukálva, serkenti a csontfelszívódást. Elősegíti a csontképzést is.

A calcitriol-hiány fontos szerepet játszik *primaer* osteoporosisban. A calcium felszívódási zavara egyik fontos tényezője a *II. típusú (senilis) osteoporosis*nak. Ez a felszívódási zavar D-vitamin-elégtelenségnek tulajdonítható. Ennek létrejötté komplex: 65 éves kor után csökken a calcitriol-képzés a vesék szintjén, az  $\alpha$ -hydroxylase-aktivitás elégtelensége folytán; az életkorral csökken a 25-OH-D-vitamin serum-concentratiója, és fokozódik a bélfal resistenciája calcitriol iránt; időseknél csökken a D-vitamin synthesise a bőrben, a csökkent napfényhatás miatt is, valamint a D-vitamin bejutása a szervezetbe, különböző diéták következtében. A D-vitamin abszolút vagy relatív hiánya a calcium-felszívódás csökkenésére vezet, ami rontja a mineralisatiót, és fokozza a *secundaer hyperparathyroidism*ust.

Itt említjük meg, hogy oestrogen-hiány esetén mindkét nemnél csökken a calcium felszívódása a bélből. Ez nőknél megszüntethető oestrogen-adással, hypogonad férfiaknál testosterone alkalmazásával.

### c) A növekedési hormon és a növekedési factorok zavarai

#### ca) GH- és IGF-I-hiány felnőtteknél.

Utóbbi időben észlelték, hogy – noha a fejlődésben levő szervezetben a legfontosabb a szerepük – hiányuk a felnőtteknél is zavarokat okozhat. Kimutatták ugyanis, hogy az *osteoblastok* GH-receptorokkal rendelkeznek, és a növekedési hormon serkenti az osteoblastok precursorainak differenciálódását érett formákká. A GH növekedési hatásait az IGF-I közvetíti. Ennek anabolicus hatása van, serkenti az osteoblastok mitosisait és differenciált funkcióit (pl. a collagen-synthesist). A növekedési hormon serkenti az IGF-BP-3 synthesist is, mely az IGF fő transportor-fehérjéje és hatásának elősegítője. A trabecularis csontok IGF-I szintjét a PTH s az oestrogenek is emelik. Régen ismert, hogy az osteoblast-tevékenység az életkorral csökken, s ez alapvető fontosságú a II típusú osteoporosis létrejöttében.

A GH- és az IGF-I-hiány fontos szerepet játszik az *osteoporosis* kialakulásában, mind az *I.*, mind a *II.* típusú formában (melyekben csökkent IGF-I-, IGF-II- és IGFBP-3-szinteket találtak), valamint a *felnőttkori GH-hiány* syndromában jelentkező osteopenia létrejöttében is.

#### cb) Insulin-hiány.

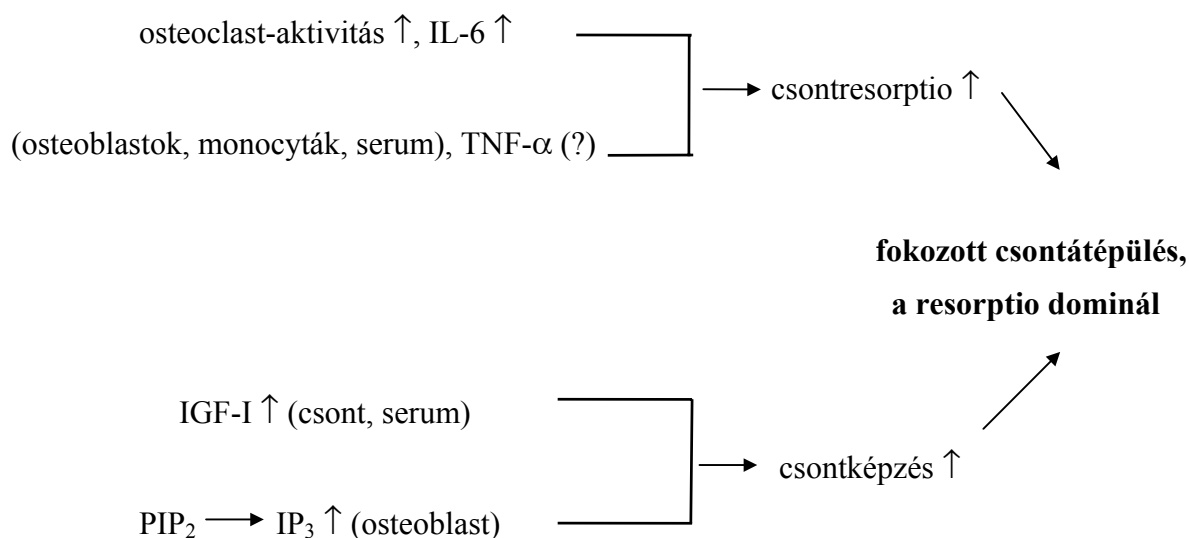
Az insulin a normális *csontváz kialakulásának* egyik fontos hormonális modulátora. A csontképzést direct és indirect mechanizmusok útján fokozza.

Direct az *osteoblastokra* hatva serkenti az alapállomány synthesist és mineralisatióját, míg az *IGF-I* szintézisét fokozva, az osteoblastok stimulációját és proliferációját váltja ki.

Noha az osteoporosis nem képezi a *diabetes mellitus* jelentős szövődményét, a csonttömeg diabetesben csökken, s a csonttörések valószínűsége nő. E betegségben az osteopenia ill. az osteoporosis több, nem teljesen tisztázott mechanizmus eredménye lehet: az insulin-hiány csökkent csontképzésre vezet, a glycosuria fokozott Ca-vesztésre, s fokozódik (ismeretlen mechanizmus révén) a csontresorptio.

**d) A pajzsmirigyhormonok túltermelése vagy túlادagolása okozta osteoporosis**

A pajzsmirigyhormonok okozta osteoporosisban szerepet játszik a *csontturnover* fokozódása, a *calcium-vesztés*, valamint a *fehérje-komponens* és az egész *csonttömeg* csökkenése.



Jelmagyarázat: IL-6: interleukin-6; PIP<sub>2</sub>: phosphatidyl-inositol-diphosphat; TNF-α: tumor necrosis factor-α; IP<sub>3</sub>: inositol-triphosphat; IGF-I: insulin-like growth factor-I.

**50. ábra. A hyperthyreosis hatásai a csontátépülésre (a cytokinek és a növekedési factorok befolyásolásával)**

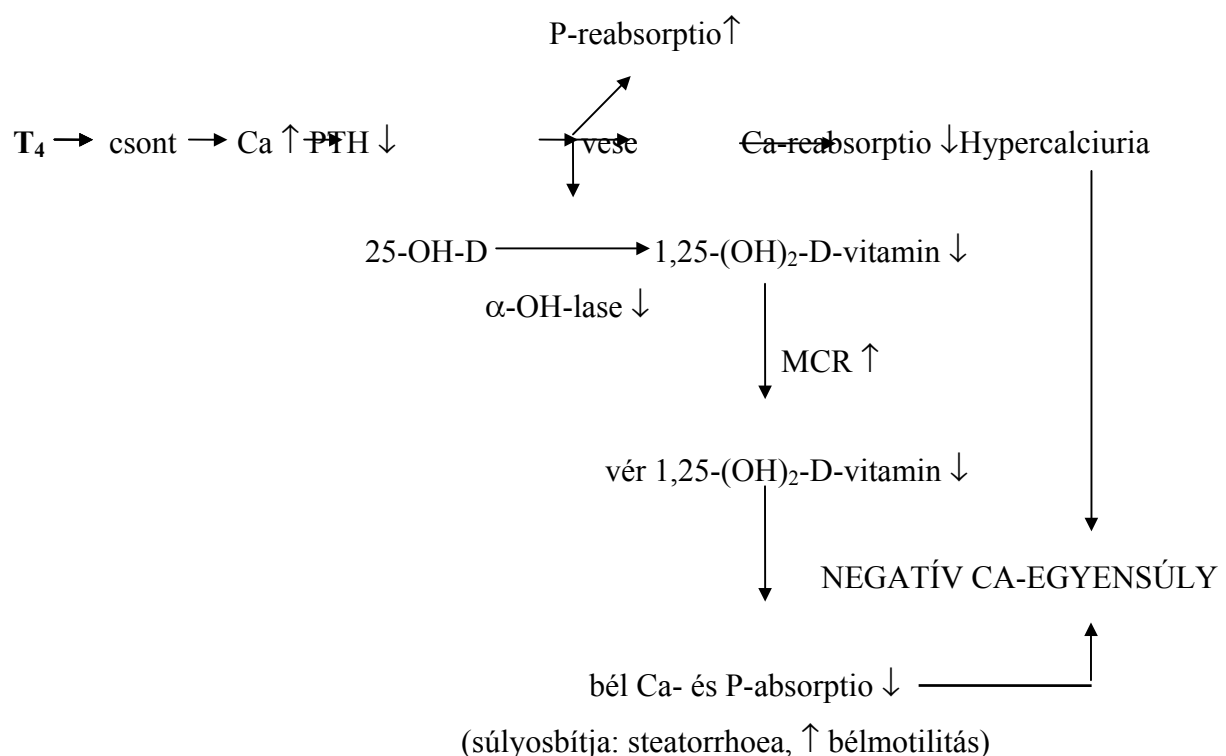
Kimutatták, hogy a pajzsmirigyhormonok serkentik a *csontfelszívódást* (részben az interleukineken, pl. IL-6, és más cytokineken, részben pedig a prostaglandinokon keresztül), de az *osteoblastok* tevékenységét is (50. ábra), valamint az alkalikus foszfátáz, az osteocalcin s az IGF-I termelődését (a collagen-synthesisre viszont nincs hatásuk). Az osteoblast-vonal sejtjein *T<sub>4</sub>-receptorok*at észleltek.

A *pajzsmirigyhormonok* fokozzák a csont *remodellációs* ciklusainak aktiválódási frekvenciáját (mind az osteoblastok, mind az osteoclastok aktivitását, de főleg a *csontresorptiót*, l. az 50. ábrát). A mineralisatio latencia-ideje csökken, s így az osteoid-réteg elvékonyodik. Csökken a trabecularis csont, és fokozódik a corticalis porozitása. A hyperthyreosisban fellépő csonttömeg-hiány csak részben reverzibilis: a thyreostaticumok alkalmazása 2-8 hét alatt a csontturnover csökkenését, az osteoblast-tevékenység normalizálódását, a csontresorptio, s a corticalis porozitásának csökkenését eredményezi.

A *calcium-phosphor* homeostasisát szintén befolyásolják a pajzsmirigyhormonok (l. az 51. ábrát). A *thyroxin-túlsúly* a *calcium*-anyagcserére a következő hatásokat fejt ki:

- a *csontresorptiót* fokozva, *hypercalcaemiás* tendenciát vált ki ;
- az okozott hypercalcaemia enyhén *gátolja a PTH-secretiót*;

- a PTH-suppressio következményeként csökken a calcium-reabsorbtio a vesékben, és *fokozódik a calciuria*, a fennálló hypercalcaemia miatt is;
- *csökkenti a calcium felszívódását* a bélcsatornából (gátolja ugyanis a 25(OH)-D<sub>3</sub>-vitamin hydroxylatióját a vesék szintjén, és fokozza a bélmotilitást, csökkentvén ezáltal is a Ca-felszívódást);
- a *calcitriol-termelés* T<sub>4</sub>-okozta *gátlásának* egyik mechanizmusa a vese 1- $\alpha$ -hydroxylase enzimének bénítása; ugyanakkor nő a calcitriol metabolicus clearance-e is (51. ábra);
- a hypercalcaemia *hyperphosphataemiával* társul, mely egyenesen arányos a pajzsmirigy-funkcióval s az osteoclast-aktivitással, és fordítottna a PTH-szintekkel (ezt azzal magyarázzák, hogy a PTH-suppressio következtében fokozódik a foszfátok tubularis reabsorptiója, l. 51. ábra). A phosphaturia a phosphataemiával van kapcsolatban, és a pajzsmirigy-funkcióval pozitíve korrelálódik.



Jelmagyarázat: PTH: parathormon; MCR: metabolic clearance rate

↑ : nő; ↓ : csökken

#### 51. ábra: T<sub>4</sub> hatása a csontszövetre, a Ca, a P, a PTH és a D-vitamin anyagcseréjére

Összefoglalva a hyperthyreosis hatásait a *calcium*-anyagcsere szabályozását befolyásoló *hormonokra*, megállapítható, hogy:

- a PTH és a calcitriol serum-szintje csökken
- a 25(OH)-D<sub>3</sub>-vitamin szintje általában normális, de significánsan csökkenhet fokozott bél-peristaltica esetén
- a serum-calcitonin normális, de a C-sejtek reaktivitása fokozott.

Osteoporosis alakulhat ki *hyperthyreoticus* kórképekben és *exogen* hormonok hatására is olyankor, amikor ezeket TSH-suppressio céljára alkalmazzuk. *Hyperthyreosis*ban csökken a csonttömeg, de ez klinikailag ritkán evidens, inkább csak a *meno-* vagy *postmenopausal*

periódusban mutatkozik meg. Az a tény, hogy más körülmények között ritkábban nyilvánul meg, valószínűleg annak tulajdonítható, hogy a hyperthyreosis evidens klinikai tüneteit *hamar felismerik*, és kezelését elkezdik, még mielőtt jelentősebb osteoporosis kialakulna. Ha mégis kialakul, főleg tartós fennállás után, a manifest hyperthyreosis kezelése az osteoporosis mérséklésére vagy akár megszűnésére vezethet, a teljes restitutiót rendszerint több éves terápia után érve el. Az a tény, hogy a csontképzés és -felszívódás egyensúlya nagyjából megmarad (főleg a csontturnover fokozott), adhatja a másik magyarázatát annak, hogy a csonttömeg hyperthyreosisban csak kisebb mértékben csökken. Az endogen *subclinikai hyperthyreosis* is okozhat osteopeniát, de ez többnyire csak postmenopausás, oestrogen-hiányos nők egy részénél jelentkezik.

Az *exogen* pajzsmirigyhormonok hatásait illetően ki kell emelnünk, hogy elsősorban a differenciált *pajzsmirigyrák*ok kezelésére alkalmazott *nagy adagok* veszélyesek, különösen ha erős TSH-suppressiót kell elérnünk (ezért a legkisebb szükséges adagok használata ajánlott). Klinikailag az exogen pajzsmirigyhormon-túlsúly is többnyire csak akkor nyilvánul meg osteoporosisban, ha más fennálló tényezők (pl. *postmenopausa*) is elősegítik kialakulását. A menopausa körül fennálló endogen vagy exogen thyroxin-túlsúly azzal is előmozdítja az osteoporosis bekövetkezését, hogy a fogyás, illetve az izomtömeg redukálódása révén csökkenti vagy megszünteti az utolsó oestrogen-forrást is, ami a mellékvesekéreg-androgének aromatizálásából származhatna a zsír- illetve az izomszövetben. A BMD-csökkenést, ami ilyenkor fellép, hatékonyan ki lehet védeni *biphosphonátok* (pl. etidronat) egyidejű alkalmazásával.

Kevésbé veszélyesek a *golyvák* suppressiók kezelésében alkalmazott kisebb pajzsmirigyhormon-adagok. *Hypothyreosis* kezelése során is észleltek mineralizáció-csökkenést (elsősorban a csontresorptio gyorsulását), de itt inkább az ilyenkor fennálló hypermineralisatio normalizálódásáról lehet szó (a remodelláció fokozódása következtében), s nem osteoporosis kiváltásáról. A hypothyreosis substitúciós kezelésének második évében a csonttömeg helyreáll, a normális csontképzés következtében. A postmenopausások hypothyreosisa kezelésénél viszont óvatos substitutio szükséges, amely a TSH-t nem suppressálja.

#### **e.) Mellékvesekéreg-eredetű vagy exogen glucocorticoidok okozta osteoporosis**

A glucocorticoidok okozta osteoporosis a csontok *remodellációs* folyamatainak *csökkenése* idézi elő, és az, hogy nem jön létre a csontátépüléshez szükséges *alapállomány*. Csökken a szivacsos és a tömör (corticalis) csontállomány egyaránt. Mindezek eredményeként rendkívül törékeny csont keletkezik. Az osteodensitometria kimutatja, hogy a csontok érintettségének sorrendje: csigolyák, bordák, a fej csontjai, majd a combcsont feji és nyaki szakasza.

Endogen hypercortisolismus, vagy exogen, terápiás célú glucocorticoid-bevitel idézi elő. A csontpusztulás intenzitása egyenesen arányos az endogen vagy exogen cortisol mennyiségével, hatásának időtartamával, a corticoterapia kiváltó okának pathológiájával, a patients életkorával, nemével és fajtájával, valamint a társult pathológiával (hypogonadismus, diabetes mellitus, alkoholizmus, dohányzás, immobilisatio, görcsgátlók stb.).

A cortisol okozta osteoporosisban a fehérje-anyagcserére és a calcium-phosphor homeostasisra kifejtett hatásokat kell tekintetbe venni.

A *fehérje*-anyagcserét a glucocorticoidok negatívan befolyásolják, antianabolizáló és katabolizáló hatásokat fejtve ki, azaz negatív nitrogén-mérleget okozva. A fehérje-synthesis csökkenése a DNS- és RNS-synthesis gátlásának következményei.

A *calcium-phosphor homeostasisra* azáltal hatnak, hogy *csökkentik* a calcium és phosphor *felszívódását* a bélcsatornából (ez részben direkt sejthatás eredménye, l. később, részben az 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>-vitamin synthesisének csökkentése útján jön létre), és *fokozzák* a *calciuriát*.

Sejtszinten a hypercortisolaemia csökkenti a mitochondriumok calcium-mennyiségét, a cytosol calci um-tartalmát és a calcium membrán-transportját.

Az alapállomány fehérjéinek csökkentése és a calcium-kötés gátlása vezet osteoporosishoz. A hypercortisolismus *gátolja a csontképzést*, csökkentvén az *osteoblastok* számát és fehérje-synthesist, az osteocalcin- és a collagen-synthesist. Az osteoblastok gátlása az osteocalcin-szint csökkenésében nyilvánul meg.

A *hypercortisolismus* a csontszövet micromorphológiáját, valamint a csontképzésben és -resorptióban szereplő hormonokat egyaránt befolyásolja. A micromorphológiai elváltozásokban a csontképzés jelentős csökkenése és az osteoclastok túlsúlya nyilvánul meg. Negatívan befolyásolja a *D-vitamin hatásait*: gátolja az  $1-25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ -vitamin bélcsatornai receptorait, *csökkenti a calcium felszívódását* a Na és a glucose javára, gátolván a calcium-ion transportját. A csökkent calcium-felszívódás, és/vagy a fokozott calciuria okozta *hypocalcaemia* révén *secundaer hyperparathyreosist* vált ki. Direct módon is serkenti a *PTH*-felszabadulást és növeli az *osteoclastok* érzékenységét PTH iránt, ami számuk megnövekedésére és a csontresorptio fokozódására vezet. Ugyanakkor más úton is serkenti az *osteoclastok* képződését, így a gátló hatású *calcitonin secretiójának csökkentése* révén.

Nem-specifikus feedback útján a hypercortisolismus *gátolja a gonadotropin-secretiót*, s ennek következtében a gonádok androgén- és oestrogen-elválasztását, utóbbiak fehérje-anabolizáló hatását kikapcsolva. A gonadotropin-secretio postmenopausalis csökkenése hasonló eredményre vezet. A *GH-secretio* felnőttkori elégtelensége vagy időskori redukálódása ugyanilyen irányban hat. Számos olyan anyag – így OAF (osteoclast-aktiváló factor), EGF,  $\text{PGE}_2$ , VIP, valamint PTH-val synergista *interleukinek* – felszabadulására vezet, melyek lokálisan mediálják a csontresorptiót.

A hypercortisolismus okozta osteoporosis *klinikai*lag megnyilvánul csontfájdalmakban, alaki deformitásokban (főleg a gerincoszlop szintjén), törésekben, asepticus csont-necrosisokban (csombcsont feje, térd, boka szintjén). A csonttörések 11-25%-os gyakorisággal jelentkeznek, más osteoporosisokhoz képest fiatalabb korban. Napi 20 mg vagy ezt meghaladó prednison-adag 6-12 havi adása gyors osteoporosist vált ki; ha más elősegítő tényezők is fennállnak, már 5 mg-os prednison-adag is destruálja a csontot.

Az endocrin zavarok mellett, **más okai** is lehetnek a **secundaer osteoporosisnak**:

## 2.) **malignus** kórképek:

– myeloma multiplex, leukaemia, mastocytosis, carcinomák, stb.

## 3.) **egyéb** tényezők:

– *genetikai* tényezők: a *D-vitamin-receptorok* genetikai típusa: a Bb- és bb-típusban pre-pubertás idején kisebb a csontdenzitás, mint a BB-genotípusú egyéneknél; genetikai zavar lehet a csontszövet collagen-synthesisében;

– *faj* : gyakoribb fehér nőknél

– *táplálkozási* tényezők: Ca- és/vagy D-vitamin hiány, súlydeficit

– egyes *betegségek*: malabsorptiós szindrómák, primaer biliaris cirrhosis

– *inaktivitások (immobilisatión)* csonttrikulások: ízületi gyulladások, főleg rheumatoid arthritis esetében

– egyes *gyógyszerek*: glucocorticoidok, ritkán heparin tartós adagolása, alkohol

– *dohányzás*: fontos tényező, abbahagyása sokat javít az evolúción.

**Klinikai kép:** Leggyakrabban 50 éven túli nőbetegnél kell osteoporosisra gondolnunk, ha körülírt vagy diffúz háti fájdalomra panaszkodik. A gerincoszlop ütügetésre érzékeny, könnyen keletkezik fractura – spontán módon vagy enyhe traumára – főleg csigolyaösszeroppanás, s így a beteg testhossza csökken és kyphosis alakul ki. A *fájdalmat* a csonttörés, vagy a periosteum izgalma és izomspasmus okozza. A gerincoszlop megrövidülése miatt *csökken a távolság a bordaív és a crista iliaca között*, ezért a has bőre harántráncokba szedődik, míg a végtagok túl hosszúnak tűnnek. A folyamat előrehaladása során a csigolyatestek belapulnak, ékalakúvá válnak, corticalisuk elvékonyodik. Főleg az alsó thoracalis és a felső lumbalis csigolyák elváltozása kifejezett. Súlyos esetben a beteg mozdulatlanságra kényszerül. *Csigolyatörések* mellett combnyak-, alkar- és csípőcsonttörés is bekövetkezhet.

### **Paraclinikai és laboratóriumi vizsgálatok:**

#### *a) Paraclinikai vizsgálatok:*

**Röntgen-felvételen** csak akkor látszik az osteoporosis, ha a Ca-veszteség eléri a 30-40%-ot. A csontok mészszegevények, halványak, a csigolyák spongiosája világos, a vízszintes trabecularis szerkezet eltűnik, a függőleges még megmarad. A csigolyatestek ékalakúvá válnak, összeroppannak. A hosszúcsontok corticalisa elvékonyodik; az esetleges előzetes törések (pl. észrevétlen bordatörés) felismerhetők.

Hamarabb diagnosztizálható a kórkép modern módszerek alkalmazásával. Elsősorban az **osteodensitometria** használatos erre a célra, mely ma már kettős fotonabsorptiós módszerrel (DPA), vagy kettős röntgen-absorptiós módszerrel végezhető (DEXA). Így síkban, g/cm<sup>2</sup>-ben kapjuk meg az ásványianyag-tartalmat (bone mineral content – BMC). Ez nemtől (férfinél nagyobb) és kortól (időseknél kisebb) függ. Rendszerint a gerincoszlop lumbalis szakaszán, ill. a combnyak és a radius szintjén történik a meghatározás. A DEXA-módszer a legelterjedtebb és igen értékes, mert nagyon precíz és nagyon kis sugármennyiséget használ. Újabban alkalmaznak quantitativ CT-t (QCT) is, mely térben, mg/cm<sup>3</sup>-ben adja meg a BMC-t. A jövő az ultra-felbontású computertomographé (UHR-CT).

*Az osteodensitometria javallatai:* Fokozott kockázati tényezők fennállása esetén: korai menopausa (45 éves kor alatt), tartós secundaer amenorrhoea, primaer hypogonadismus, glucocorticoidok alkalmazása (7,5 mg/nap adagnál nagyobb mennyiségben legkevesebb 1 éven át), szervátültetések, anorexia nervosa, malabsorptiós syndroma, primaer hyperparathyreosis, veseelégtelenség, myeloma multiplex, hyper- és hypothyreosis, tartós immobilisatio esetén. Ugyancsak javallt osteopeniára utaló vagy csigolyadeformitást bizonyító rtg. Elváltozások mellett. Ha az anamnesisben csigolya, csípő, vagy kar osteoporoticus törései szerepelnek, e módszer alkalmazása szintén indokolt. A kezelés követésére is alkalmas.

#### *b) Laboratóriumi vizsgálatok:*

A I. és II. típusú osteoporosisban a serum Ca, phosphat és alcalicus phosphatase szintjei rendszerint normális határok között találhatók. Az 1,25 (OH)<sub>2</sub> D normális vagy csökkent. A PTH normális vagy enyhén csökkent az I. típusban, emelkedett a II.-ban.

Az endocrin kórképek okozta secundaer osteoporosisokban a megfelelő hormonzavarok is kimutathatók.

### **A csontturnover biokémiai markereinek meghatározása:**

A **csontképzés** markerei a serumban:

– *alcalicus phosphatase*: az *osteoblast*-membrán egyik enzime. Mivel sok szövet tartalmazza, sem nem érzékeny, sem nem specifikus a csontképzés jellemzésére. Enyhe emelkedését időseknél a csont mineralizációs zavarai, ill. a gyógyszerek májra kifejtett hatásai magya-

rázhatják. Újabban kifejlesztettek egy monoclonalis antitest-meghatározáson alapuló eljárást (*Delmas és mtsai*), mellyel felismerhető a csont-eredetű *izoenzim* – ennek meghatározása radioimmunometriás módszerrel már a csontképzés érzékeny indikátorának bizonyult.

– *osteocalcin*: az *osteoblastok* szintetizálják, s a csont extracellularis alapállományába épül be, de egy része a keringésbe jut, s ott RIA-val meghatározható. Nem-collagen természetű specifikus fehérje a csontszövetben és a dentinben. Az osteocalcin-mérés az osteoblast-tevékenység kitűnő markere, és így szintje emelkedik: pubertás, primaer és secundaer hyperparathyreosis, hyperthyreosis, Paget-kór és acromegalia esetében. Csökken viszont: hypoparathyreosis, hypothyreosis, Cushing-syndroma stb. fennállásakor. Meghatározása jól tükrözi a *csontképzést*.

A **csontresorptio** markerei a serumban:

– *tartarát-resistens savanyú phosphatase*: A savanyú phosphatase nem specifikus lysosomal enzim, amely sok szövetben, így a csontban is jelen van. A csontokban található *izoenzim osteoclast*-eredetű és tartarát-resistens. Ha sikerül a jövőben meghatározására egy specifikus IRMA-módszert kifejleszteni, értékes indikátora lehet majd az osteoclastok tevékenységének. Egyelőre nem érzékenyebb a vizelet OH-prolin meghatározásánál.

– *calciuria, OH-prolinuria, OH-lysin-glikozidák*: reggel, éhgyomorra vett vizeletből meghatározott (s a creatinin-excretióval egybevetett) *calciuria* a legolcsóbb, de a legkevésbé érzékeny csontresorptió teszt.

A *OH-prolinuria* a collagen bontásából származik – mivel ennek fele a csontban található, ahol turnover valószínűleg nagyobb mint a lágy szövetekben; ez a paraméter a resorptio markereként értékelhető.

Ennél valamivel érzékenyebb indikátor a *galactosyl-OH-lysin*, melynek meghatározása nehéz (ugyanis HPLC – high pressure liquid chromatography – módszert igényel).

– *pyridinolin és társuló peptidek vizeletbeli meghatározása*: e peptidek ugyancsak a collagenben találhatók és nagymértékben szabadulnak fel csontresorptio során. Szintén HPLC előzetes alkalmazása szükséges fluorimetriás meghatározásukra. A pyridinolin- és desoxypyridinolin-meghatározásoknak számos előnye van a OH-prolin vizsgálatához képest (többek közt relatív specificitásuk), de figyelembe kell venni circadian ritmusukat is. Újabban ELISA-val is meghatározhatók.

Általában elegendőnek látszik a csontturnover jellemzésére *egy-egy* csontképződési, ill. resorptió marker meghatározása.

Menopausa után gyorsan fokozódik a csontturnover – ezt több tanulmány bizonyítja, kimutatván számos előbb említett paraméter nagyfokú (50-100%-os) emelkedését. Ez a turnover-fokozódás sokáig fennáll, és előrehaladott életkorokban is megmarad.

A fokozott csontturnover negatív correlációt mutat a DEXA-módszerrel meghatározott csonttömeggel; ez a negatív összefüggés még fokozódik is az életkorral.

A fokozott csontturnoverú egyének csontvesztése kifejezettebb, így e paraméternek *prediktív* értéke van a később bekövetkező törésekre vonatkozóan. Ugyanakkor az osteoporosis *kezelésének hatékonyságát* is jól felbecsülhetjük a csontturnover jellemző markerek követésével.

**Elkülönítő kórisme:**

– gyermekkorban **angolkórtól**, felnőttkorban **osteomaláciától**: mindkét esetben csak a mésztartalom csökken, a csontállomány nem változik, vagyis a csont osteoid szövetből áll.

Így, a csontszövet elveszti merevségét, meghajlik, deformálódik. Mindkét kórkép oka leggyakrabban a D-vitamin-hiány vagy -resistentia.

– **hyperparathyreoidismustól** (l. előbb és a 37. táblázatot)

– **polyostoticus fibrosus dysplasiától (McCune–Albright-syndroma)**: lásd a hyperparathyreosis valamint az acromegalia elkülönítő kórisméjénél.

– **osteopathia deformans** (Paget-kórtól): ez idősebb korban kezdődik, jellemző rá az összes csontok, elsősorban a koponya- és a hosszú csövescsontok erős megvastagodása, deformálódása, csökkent consistentiája; spontán fracturák, a velőüreg beszűkülése; az alcalicus phosphatase kifejezett emelkedése; compressiók tünetek, hallási és látási zavarok, csontvelőkárosodás, szívelégtelenség; nagyobb koponya, facies leontina, görbe láb és majomszerű testtartás.

**37. táblázat. Az osteoporosis, az osteomalacia és a hyperparathyreosis elkülönítése laboratóriumi leletek alapján**

	Osteoporosis	Osteomalacia	Hyperparathyreosis	
			primaer	secundaer
serum-Ca	N	N vagy ↓	↑	↓
serum-phosphat	N	↓	↓	↑
vizelet-Ca	N	N vagy ↓	↑	↓
vizelet-phosphat	N	↓	↑	↓
serum alcalicus phosphatase	N	↑	↑	↑
TRP%	N	N vagy ↓	↓	↓

TRP = phosphor tubularis resorptiója; N = normálérték.

**Az osteoporosis kezelése:** Két fő célja van: a csonttömeg megnövelése vagy legalábbis stabilizálása és az osteoporoticus törések előfordulásának csökkentése

Sokkal hatékonyabb a *profilacticus* kezelés, amely megelőzi az osteoporosis kialakulását, de ha már létrejött, akkor *curativ* terapiával meg kell előznünk az újabb törések felléptét. Ezeket a célokat csak a therapia individualizálásával érhetjük el. Ez feltételezi a helyes etiopathogenetikai besorolást és a pathogenetikai kezelés egyénre szabott kivitelezését. Így, két teendőnk van: kezelni az osteoporosist létrehozó (pl. endocrin) elváltozást, valamint csontresorptiót gátló és csontképzést serkentő gyógykezeléseket alkalmazni.

A therapiás eredmények felmérésében fontos a BMD ismételt meghatározása, a csontturnover biokémiai markereinek követése, valamint a fellépő csonttörések regisztrálása.

### 2.3.9.1. A primaer (essentialis) osteoporosis kezelése

1. A postmenopausalis (I. típusú) forma terapiája: Ez a forma elsősorban az oestrogen-hiány közvetlen következménye, és két-háromszor kifejezettebben érinti a trabecularis csontot, mint a corticalist. Kezdetben tünetmentes csonttömegvesztés, 5-10 év múlva válik evidenssé.

Legfontosabb az **oestrogen-substitutio**, melyet ha a menopausa után azonnal elkezdünk, meggátolja a csonttömeg csökkenését és legalább 50%-kal csökkenti a törések előfordulását. Kialakult osteoporosisban a csigolya csonttömegét 5-10%-kal növeli, és a csigolyatöréseket felére csökkenti. Az oestrogenek az osteoblastokra hatva, IL-ek s főleg a TGFβ növelése révén, *gátolják az osteoclastok működését*, s így az osteolysist; ugyanakkor *fokozzák a*



*calcitonin*-secretiót is. Az  $E_2$  növeli az *IGF-I* secretióját és csökkenti az osteolysist fokozó  $PGE_2$ -t.

Emellett előnyös hatásuk van a szív-ér rendszer működésére, mind a lipidanyagcsere kedvező befolyásolásával, mind közvetlen érhatásaik révén (l. a climax-syndrománál). Ugyanakkor megszüntetik a hőhullámokat, és javítják a húgyivari szervek troficitását. A kezelést legalább két, mások szerint hét évig kell folytatni. Az oestrogenek bevihetők szájon át, vagy transdermalisan. *Per oralisan* adhatók *conjugált* oestrogenek 0,625 mg napi adagban, vagy adható *17- $\beta$ -oestradiol*, 1-2 mg/nap mennyiségben. *Transdermalisan* tapaszok formájában, 0,05 mg dózisban alkalmazva hetente 2 alkalommal, vagy percutan, 1,5 g gel/nap mennyiségben hasonló hatást érünk el.

Oestrogen-kezelést önmagában (pl. *Estrofem<sup>R</sup>* tabl.) csak *hysterectomisált* nőknél alkalmazhatunk (legalábbis Európában), tekintetbe véve az endometrialis (és az emlő-) rák veszélyét. Hysterectomia nélküli esetekben kötelező társítani az oestrogen-kezeléshez progestagent. Két alkalmazási mód használatos:

- *ciklikus oestrogen-progestagen* kezelés, melynek során 25-28 napon át adunk oestrogent (pl. oestradiolt, oestriolt), s a kezelés megkezdése utáni 12-14. naptól 10 napon át progestagent (pl. napi 1 mg noraethisteron acetátot, vagy 5-10 mg medroxyprogesteront) társítunk hozzá; ez a ciklikus vérzések további fennmaradását eredményezheti (pl. *Trisequens<sup>R</sup>* tabl.);

- *állandó kombinált kezelés*, mely az endometrium atrophijára vezet, és nem jár ciklikus vérzésekkel (pl. a 2 mg oestradiolt és 1 mg noraethisteron acetátot tartalmazó *Kliogest<sup>R</sup>* tabl.).

Sokan nem fogadják el azonban az oestrogen-substitutiót, endometrium- és emlőráktól tartva, s alábecsülve a szív-ér rendszeri megbetegedések kialakulásának kockázatát. A hormonpótló-kezelés egyéb részleteit (pl. az oestrogenek ellenjavallatait) l. a climax fejezetében.

Az oestrogen-kezelés jó eredményeket ad: pl. 51 és 60 éves kor közt 3 éven át alkalmazva, a BMC -t 10%-kal emelte a kontroll-csoportéhoz képest. Ez a kezelés hatékony, bármikor használható a postmenopausalis periódusban (egészen időseknél is).

A **calcitonin** alkalmazása ugyancsak elterjedt kezelési lehetőség. Ez egy polypeptid hormon, amely gátolja az *osteoclastok* okozta csontresorptiót, és – más mechanizmusok révén – fájdalomcsillapító hatást is kifejt. A legjobbak a csontoshalakból származó készítmények, pl. a lazac-calcitonin (*Miacalcic<sup>R</sup>*). Ezek 50-100-szor erősebbek, mint az emlős-eredetű calcitoninok. Általában im. vagy sc. alkalmazzák őket, de mellékhatásaik (hányinger, érreakciók) miatt új gyógyszerformákat is létrehoztak (orr-spray, végbélkúp). A calcitonin mind preventív, mind curatív célra bevált szer, de csak *fokozott csontturnover* esetén, ugyanis az osteoclastok gátlása révén hat: növeli a BMD-t, és csökkenti a trabecularis csontvesztést. 50-400 NE/nap adagban intranasalisan alkalmazva, Ca társítása mellett, a calcitonin mérsékelte a csigolyák csonttömeg-vesztését, de a corticalist nem befolyásolta.

Ha a csontturnover alacsony, a calcitonin-kezelésnek nincs hatása, éppen ezért ezt a paramétert követni kell a kezelés során.

**Biphosphonátok:** a pirophosphat syntheticus analógjai. Ez a vegyület a csontmineralisatio élettani gátlója, de az *osteoclastok* működését is csökkenti. Képviselőik: **etidronat**, **clodronat** (*Bonefos<sup>R</sup>* 0,4 g-os caps. és infúziós concentratum), **pamidronat** (*Aredia<sup>R</sup>* infúziós concentratum), **tiludronat**, **alendronat** (*Fosamax<sup>R</sup>* 10 mg-os tabl.), **risedronat**. Az etidronat, ciklikusan adagolva, képes a csonttömeg-csökkenést megelőzni (főleg a csigolyák szintjén), és csökkenti a törések gyakoriságát is. Az újabb biphosphonátok (a fenti felsorolásban a pamidronáttól kezdődően) képesek a csontresorptiót sokkal kisebb adagokban gátolni, mint a

mineralisatiót – így ezek folytonos adagolásban használhatók. A biphosphonátok hatékonysága összemérhető az oestrogenekével, azaz *nagyon jó*; hatásuk minimális a compact állományra.

Ha magas a beteg csontturnovere, a menopausától kezdve oestrogen-kezelést kell alkalmaznunk; emlőrák-veszély esetén (pl. pozitív családi anamnesis fennálltakor) viszont, alternatív kezelésként, biphosphonátok adandók.

Ez a vegyületcsoport is csak *magas csontturnover* esetén hatékony (kifejezett antiresorptív hatás), más esetben alkalmazása eredménytelen. Gyakorlatilag nincs különbség a diphosphonátok hatékonysága között.

**Fluor-vegyületek.** Az *osteoblastok* precursoraira hatva serkentik a *csontképzést*, azáltal, hogy fokozzák az IGF-ek hatásait. A NaF nagy adagokban alkalmazva nem bizonyult megfelelő hatásúnak, mert a trabecularis csonttömeget növelte meg a corticalis rövására, osteosclerosisra vezetett, s a keletkezett csonttömeg rossz minőségű volt. Újabban lassú felszívódású NaF-készítményeket alkalmazva, jobb eredményeket észleltek: a csigolyák BMD-je 20%-kal nőtt (anélkül, hogy a radiusra negatív hatással lettek volna), a csigolyatörések osteopeniában 86%-kal, osteoporosisban 50%-kal csökkentek. Ezek az eredmények az alendronat hatását is felülmúlják, de ki kell várnunk az idő próbáját. Mindenesetre, nagy statisztikai adatok szerint, a fluoridok nem fokozzák a csonttöréseket. Ha *nem* áll fenn *fokozott csontturnover* (főleg 10-20 évvel a menopausa után), fluoridot alkalmazhatunk. A Ca, a D-vitamin s a biphosphonátok alkalmazása is jó ilyenkor.

Hozzáfűzhetjük, hogy évtizedekkel ezelőtt *Csögör L.* professzor jóvoltából Marosvásárhely volt az egyik első európai város, ahol az ivóvíz rendszeres fluorozását (megfelelő adagokkal) bevezették, melynek következtében a fogszuvasodás gyakorisága szignifikánsan csökkent.

**Calcium-sók** pótlása mérsékli a postmenopausalis csonttömeg-vesztést, de antiresorptív kezelés nélkül nem elég hatékony: oestrogen-kezelés mellett elég belőlük napi 100 mg, míg önmagukban alkalmazva 1,5 g szükséges. Jól felszívódó készítményeket tanácsos használni (pl. Calciu-200<sup>R</sup>, Calcium-Sandoz<sup>R</sup>). Kötelező társításuk minden antiosteoporoticus kezeléshez. Jó eredményeket észleltek napi 0,5 g *Ca-só* és 700 NE *D-vitamin* adagolásával: a csonttörések több mint a felére csökkentek (Ziegler, 1998).

Próbálkoznak újabban **PTH** adagolásával is, amely kis adagban és intermittáló módon nem a szokott catabolicus, hanem éppen anabolicus hatást fejt ki a csontokra.

**Antioestrogenek** (*raloxifen, droloxifen, levomeioxifen*) hatékonyak lehetnek az emlőrák és a szív-ér rendszeri szövödmények megelőzésére, de nem csökkentik a climaxos hőhullámokat. Az említett újabb antioestrogenek a tamoxiphénnél előnyösebbek, ez ugyanis serkenti az endometrium proliferációját, s míg emlőrákban jó hatású, a méh szintjén rákveszélyt jelent. Ezek az agonista/antagonista vegyületek (melyeket az *oestrogen-receptorok selectiv modulatorainak* is neveznek) másképpen hatnak mint az activ oestrogenek: más géneket aktiválnak és sok egyéb hatásukban is különböznek tőlük. Alkalmazásuknak komoly perspektívája van.

A postmenopausalis osteoporosis terapiájának egyéb részletei a **climax-syndroma** fejezetében kerülnek meg tárgyalásra.

## 2. A senilis vagy késői (II típusú) osteoporosis kezelése

Létrejöttében nőknél ugyancsak az oestrogen-hiány a domináló tényező, úgyhogy kezelésében az **oestrogen-substitúciónak** lenne elsőrendű szerepe, mely növeli a BMD-t (pl. a gerincoszlopét 12%-kal és a combnyakét 5%-kal, 1 éves kezelés után). E kezelés elfogadását

elősegíthetik a folyamatosan (vérzések nélkül) alkalmazható kombinált készítmények (pl. Kliogest<sup>R</sup>).

A **calcitonin** növeli a gerincoszlop BMD-ét, de nincs védő hatása a corticalis csontra. Főleg fokozott csontturnoverű esetekben, valamint a csonttörések és -deformációk okozta idült csontfájdalmakban jó hatású.

A **biphosphonátok** hatása jobbnak mutatkozik – pl. az **alendronáttal** elért eredmények összemérhetők az oestrogen- vagy a D-vitamin-kezelések hatékonyságával (a combcsont BMD-ét 3-6%-kal növelik, a csípőtörések gyakoriságát 20-30%-kal csökkentik); ugyanakkor hatásuk tartós is. Egyesek kétségbevonják kedvező hatásait a csípőtörésekre.

A **D-vitaminoknak** és metabolitjaiknak igen fontos szerepet tulajdonítanak e forma kezelésében, ugyanis ebben a korban csökken a bevitel, s a bőrbeli synthesis is (kevés napfényhatás). Az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> plasmaszintje és receptorainak száma ugyancsak csökken, sőt ennek synthesise is a vesék szintjén. Mindezek miatt csökken a Ca-felszívódás és fokozódik a PTH-secretio. Alkalmazott therapiás schemák: napi 800 NE D-vitamin és 1,2 g Ca, ill. újabban aktív metabolitjai: a *calcitriol* (0,5 µg/nap), a syntheticus precursorok közül pedig az *α-calcidol* (főleg a compact csont resistenciáját fokozza). Utóbbi két metabolitról feltételezik, hogy a *csontképzést* is serkentik.

A **Ca-sók** adagolását e formában is fontosnak ítélik. Önmagukban ezek csak mérséklék a csonttömeg csökkenését; ennek megállítására, vagy éppen növelésére más szerekekkel kell a Ca-sókat társítani, pl. D-vitaminokkal. Vigyázni kell azonban, mert az említett aktív metabolitokkal társítva hypercalcaemia, ill. hypercalciuria veszélye áll fenn.

Az **anabolizáló steroidok** (metandrostenolon - *Naposim<sup>R</sup>*, tabl., ill. nortestosteron, azaz nandrolon fenilpropionát - *Norbetalon<sup>R</sup>*, ill. decanoat - *Decanofort<sup>R</sup>*, Decadurabolin<sup>R</sup>) *gátolják a csontresorptiót és serkentik a csontképzést*. Idősek csigolyatöréseiben, ill. *férfi hypogonadismus* okozta osteoporosisban használhatók elsősorban (pl. Decanofort<sup>R</sup> 50 mg, 1 amp., im. 3 hetente).

Tekintve, hogy a növekedési hormon az életkorral csökken, próbáltak alkalmazni STH-készítményeket is, de gyakorlatilag eredménytelenül. A GH ugyanis nemcsak a csontképzést, hanem a resorptiót is fokozta, ezért még kimutatott GH-hiány esetén is hatástalannak bizonyult.

### 2.3.9.2. Endocrin betegségekhez társuló secundaer osteoporosisok kezelése

#### 1. Cushing-syndroma, ill. exogen glucocorticoidok okozta osteoporosis

A glucocorticoidok súlyos osteoporosist okoznak, több mechanizmus útján hatva, melyek röviden így összegezhetők: direkt módon gátolják az osteoblastokat és serkentik az osteoclastokat, gátolják a Ca felszívódását és fokozzák kiürülését a vesékben. A hypocalcaemia secundaer hyperparathyreosist válthat ki. Gátolják ugyanakkor a D-vitamin hatásait, a calcitonin-secretiót, s az alapállomány synthesisét is (l. az előzőekben).

Az osteoporosis *elkerülése* érdekében minél kisebb adagban és minél rövidebb ideig kell alkalmaznunk a glucocorticoidokat, vagy a csontot kevésbé befolyásoló készítményeket (pl. *deflazacortot*) kell választanunk. A megelőzés másik lehetősége: glucocorticoidok helyett, illetve ezekkel váltakozva ACTH-t alkalmazhatunk. Az *ACTH* ugyanis – a zona reticularis stimulálásával – fokozza az androgén-secretiót is, s az androgének anabolizáló hatása ellensúlyozhatja a glucocorticoidok katabolizáló hatásait. Ugyanakkor, az intermittáló módon alkalmazott ACTH kedvezően befolyásolja a mellékvesekéreg troficitását és működését.

fenntartását. Magukat a glucocorticoidokat (pl. a methylprednisolont) is tanácsos *megszakításokkal* adagolni.

Ilyenkor a *Ca-vesztés pótlására* használhatunk Ca-készítményeket (0,8, ill. 1,5 g napi adagban pre-, ill. postmenopausában), *D-vitamint* (50.000 NE, heti 1-3 alkalommal), calcifediolt (hetente  $3-5 \times 50 \mu\text{g/nap}$  adagban),  $\alpha$ -caldiol (adag 0,25-0,5  $\mu\text{g/nap}$ ), calcitriolt (0,5  $\mu\text{g/nap}$ ). A corticoterapia, vagy a Ca-mal társított aktív D-vitamin-metabolitok okozta *hypercalciuria csökkentésére* alkalmazható a *hydrochlorothiazid* (Nefrix<sup>R</sup>) is,  $3 \times 25-50 \text{ mg/nap}$  adagban..

Az *osteoclast*-serkentés okozta csontresorptio ellensúlyozására alkalmazható: *calcitonin*, *biphosphonátok*, ill. *postmenopausálisan* feltétlenül szükséges az *oestrogen-substitutio*. Újabban kimutatták az E<sub>2</sub>-receptorok jelenlétét az osteoblastokon is, melyeken keresztül az oestrogenek a csontképzés kismértékű fokozódását váltják ki. Ugyanakkor, az E<sub>2</sub> fokozza az IGF-I secretióját, és gátolja a csontresorptiót serkentő PGE<sub>2</sub>-t (részleteket l.előbb).

Az *osteoblast*-működés fokozására: napi 40-50 mg *NaF*, 1 g Ca-mal társítva, anabolizáló steroidok és aktív *D-vitamin metabolitok* ( $\alpha$ -caldiol, calcitriol) alkalmazhatók. A progesteron (pl. medroxi-progesteron acetát, napi 20 mg) ugyancsak jó hatású (antiglucocorticoidként viselkedik sok esetben). Elméletileg a GH is indokolt lenne (serkenti az osteoblastokat, s a csontturnovert). Az osteoblastok proliferációját fokozhatjuk *anabolizáló steroidokkal* is, melyek serkentik a fehérjeszintézist, emelik az osteocalcin-szintet és a csontdensitást. *Testosteront* alkalmazva férfiaknál, illetve ennek kevésbé virilizáló származékait nőknél, megnövelhető a csonttömeg, csökkenthető a collagen lebontása és a hydroxyprolin ürítése.

Az endogen hypercortisolismus megfelelő kezelésével és megszüntetésével kedvezően befolyásoljuk a szövödményként fellépő osteoporosist is.

**2. Primaer hyperparathyreosis** enyhe formái osteopeniát, ill. -porosist okoznak, csak a súlyosak vezetnek Recklinghausen-kóros csontelváltozásokra. Az *adenoma eltávolítása* után a trabecularis csontszövet hamar, míg a corticalis csak évek múltán és elégtelenül regenerálódik. A Ca-ot pótolni, felszívódását biztosítani kell.

### 3. Thyreotoxicosis okozta osteoporosis

Endogen vagy exogen pajzsmirigyhormon-túlsúly okozza. Fokozott csontturnoverrel és -resorptióval jár.

a.) *Endogen* formák: különböző thyreotoxicus kórképek váltják ki. Rendszerint nem okoznak klinikailag evidens osteoporosist, egyrészt mert általában a csontképzés és -bontás egyensúlya nagyjából megőrzött, másrészt mert e kórképeket hamar felismerik és kezelik. Egyéb eredetű (pl. *postmenopausal*) osteoporosist súlyosbíthatnak, akár csonttörések kiváltásáig. Az *alapbetegség* megfelelő terapiája az osteoporosist is kedvezően befolyásolja, postmenopausában pedig a szokványos kezelés (főleg oestrogenek és biphosphonátok alkalmazása) ilyen esetekben még inkább indokolt.

b.) *Exogen* formák: Elsősorban *pajzsmirigyrákban*, TSH-suppressio céljára használunk nagyobb adagban pajzsmirigyhormon-készítményeket – ez az osteoporosis veszélyét rejtí magában, különösen postmenopausában. Ezért igyekeznünk kell a legkisebb szükséges pajzsmirigyhormon-adagot alkalmazni (l. ott). Együtt adott *biphosphonátok* (pl. etidronát) meggátolják a BMD csökkenését. Kisebb a diffúz vagy göbös golyvák esetében alkalmazott suppressiók kezelése osteoporoticus hatása, míg a *substitutio* therapia csak a kezelés első évében borítja fel a csontképzés és -resorptio közti egyensúlyt, az utóbbi fokozása révén. Menopausában azonban fokozottan vigyáznunk kell arra, hogy a substitutio ne váltson ki TSH-suppressiót.

4. **Hyperprolactinaemiás állapotok** tartós fennállása szintén elősegíti az osteoporosis kialakulását (nem maga a hyperprolactinaemia, hanem indirect módon, az *oestrogen*-, ill. az *androgén*-secretio csökkenése miatt). Ezért is szükséges az ilyen állapotok rendezése.

5. **Férfiak hypogonadismusa, ill. az andropausa s az idős kor okozta osteoporosis.** *Hypogonadismus*ban szenvedő fiatal férfiak kivizsgálása osteoporosis lehetősége irányába ma már kötelező (l. előbb, ebben a fejezetben). Testoszon- (össz és szabad-frakció) és LH-szint meghatározása mellett, el kell végezni az osteodensitometriát, valamint a csontátépülés biokémiai markereinek vizsgálatát.

Az andropausa során fellépő ill. a senilis osteoporosisra is kezdenek egyre jobban odafigyelni, hiszen a férfiak combnyaktörése adja az összes ilyen fracturák egyharmadát, és ezek mortalitása nagyobb, mint a nőknél. Az osteoporosist lehetőleg *meg kell előzni*, s erre a következőkben említendő, a kezelésre is használt eljárások és gyógyszerek alkalmasak.

A bizonyított hypogonadismussal járó osteoporosist *kezeln*i kell *androgén*-substitúcióval (főleg tartós hatású testoszteron-észterekkel, l. az andropausa kezelésénél), *Ca*-ban gazdag diétával (napi szükséglet: 10 éven aluli gyermekeknél 0,8, fiataloknál, terheseknél, szoptató anyáknál 1,2, felnőtteknél 1 g, nyilvánvaló osteoporosisban és 65 év felett 1,5 g). Biztosítanunk kell a megfelelő *D-vitamin*-bevitelt is (l. a primaer osteoporosis kezelésénél). Az elősegítő tényezőket (főleg a dohányzást, alkoholfogyasztást, mozgáshiányt stb.) ki kell iktatnunk *Biphosphonátokat* (a csontresorptio kitűnő gátlóit), *calcitonint*, *anabolicus steroidokat* jó eredményekkel alkalmazhatunk (a részleteket l. előbb, a primaer osteoporosis kezelésénél).

## 2.4. A mellékvesék

Retroperitonealisan helyezkednek el zsírszövetbe ágyazva, a XI. hátcsigolya és az első ágyékcsgigolya között, a vesék csúcsán, elülső-belső felszínükön. Ugyanakkor, a gerincoszlophoz viszonyítva elülső-oldalsó helyzetben találhatók.

Két állományt különíthetünk el bennük, a külső kéregállományt s a belső velőállományt.

### 2.4.1. A mellékvesekéreg

**Anatómia.** A mellékvesék piramidális képletek, a kettő súlya 5 - 8 g. A jobb mellékvese vastagabb középén, míg oldalt két vékonyabb része van (a CT-n Y-alakú), a bal mellékvese félhold alakú. A mellékvesék külső rétege a kéregállomány, mely lipid-tartalma miatt aranyárga színű, míg a belső, velőállomány, barnászöröses. A kéregrész a szerv 80%-át adja.

Arterialis vérrellátásuk bő, számos érvariáció lehetséges, és a vérrellátás sinusoidalis jellegű. A jobb v. suprarenalis direkt a v. cava inferiorba ömlik, míg a bal oldali a bal v. renalisba.

**Embriológia.** A primitív *mezodermából* jön létre, az urogenitális sánc medialis részéből. Összes sejtjei egyetlen sejttypusból származnak. Fejlődése a 4-ik foetalis hét után kezdődik, és már a 4-ik hónapra steroidogenesisre alkalmas. A felnőtt típusú mellékvesekéreg ontogenesisé csak postnatalisan fejeződik be.

**Szövettan.** Három rétege van:

- 1.– *zona glomerulosa* (15%), aldosteront secretál,
- 2.– *zona fasciculata* (78%), glucocorticoidokat, főleg cortisolt synthetizál,

3.– *zona reticularis* (7%), sexualsteroidokat, főleg androgént, de oestrogeneket is termel.

Az egyes zónák enzim-tartalma különböző. Noha szövettanilag eltérőek, a zona fasciculata és a reticularis mind glucocorticoidokat, mind androgéneket képes szintetizálni. Kóros folyamatok során az egyes zónák hormontermelése jelentősen megváltozhat (gyakran enzim-zavarok miatt is).

#### Hormonok

A secretált steroidhormonok közös vázzal, cyclopentano-perhydrophenantrén-szerkezettel rendelkeznek, melyhez különböző gyökök csatlakoznak, létrehozva a pregnán-, androsztán- és estran-alapvázat.

*Pregnan-váz*: 21 szénatomot tartalmaz, a 21-es posztíóban hydroxylálva nyer közös jelleget a glucocorticoidok és mineralocorticoidok strukturája számára.

*Androsztan-váz*: 19 szénatomos, közös androgén-struktúra.

*Estran-váz*: 18 szénatomos, közös oestrogen-szerkezet, jellemző az A-gyűrű telítetlen, aromás jellege, 3 db. kettős kötéssel.

**Biosynthesis:** *cholesterin*ből indul ki (l. a 38. táblázatot), amelynek három forrása van. Fő forrása a keringő LDL-cholesterin (ami a corticalis sejtek lysosomáiban lebontódik), a második a cytoplasmaticus vacuolákban raktározott cholesterin (ami az előbbiből képződött), a harmadik pedig a de novo synthesis, activ acetátból (acetyl-coenzym A-ból).

A C 21-steroidok a mellékvesekéregben termelődő fő steroidhormonok, corticosteroidok, azaz a glucocorticoidok és a mineralocorticoidok.

A C 19-steroidok az androgének (testosztéron, dihydrotestosztéron, dehydroepiandrosteron – DHEA – és androstendion).

A C 18-steroidok az oestrogenek (legaktívabb, s így legfontosabb az oestradiol-17-β, majd az oestron, míg az oestriol a leggyengébb).

### 38. táblázat. A steroid-hormonok biosynthesis

Mineralocorticoidok	Glucocorticoidok	Androgének	Oestrogenek
Cholesterin			
0,22 ↓			
Pregnenolon	$\xrightarrow{17}$ 17-OH-Pregnenolon	$\xrightarrow{17,20}$ DHEA	
3 ↓	↓ 3	↓ 3	
Progesteron	$\xrightarrow{17}$ 17-OH-Progesteron	$\xrightarrow{17,20}$ Androstendion	$\xrightarrow{19}$ Oestron*
21 ↓	↓ 21	↓ 17 β	↓ 17 β
11-Desoxycorticosteron (DOC)	11-Desoxycortisol	Testosteron <sup>⊗</sup>	$\xrightarrow{19}$ 17 β-Oestradiol*
11 ↓	↓ 11		
Corticosteron	<b>Cortisol</b>		
18 ↓			
18-OH-Corticosteron			
18 ↓			
<b>Aldosteron</b>			

Jelmagyarázat: 3 = 3 β-OH-steroid dehydrogenase

11 = C 11 β-hydroxylase (P-450-C 11)

17 = C 17 α-hydroxylase (P-450-C 17)

17 β = C 17 β-oxydoreductase (vagy 17 ketosteroid-reductase)

17, 20 = 17, 20-lyase

18 = tulajdonképpen CYP11B2 enzim, mely C 18 hydroxylase (P-450-C18) és C 18 oxydase-aktivitással is rendelkezik (utóbbi tkp. a 18-OH-steroid-dehydrogenase); ennek 11 β-hydroxylase aktivitása is van. Ez az enzim a cortisol-synthesisért felelős a zona fasciculatában.

19 = C 19 aromatase

20, 22 = 20, 22 desmolase

21 = C 21 hydroxylase (P-450 - C 21)

Mint a fentiekből is kiderül, a *cytochrome P-450 (CYP)*-enzymek felelősek a steroid-hormonok synthesisében szereplő legtöbb enzymaticus átalakulásért. Öt P-450 enzim-típus szerepel a cortisol és az aldosteron synthesisében. Három – CYP11A (cholesterin-desmolase), CYP11B1 (11 β-hydroxylase, P-450-C11) és CYP11B2 (aldosteron-synthase, P-450-aldo, amely a már említett három enzimet foglalja magában, azaz a 11 β-hydroxylaset, 18-hydroxylaset és a 18-oxydaset) – a mitochondriumokhoz kötött, míg kettő – CYP17 (17 α-hydroxylase/17, 20-lyase, P-450-C17), és a CYP21 (21-hydroxylase, P-450-C21) – az endoplasmás reticulumhoz.

Egyes steroidok synonimái: cortisol = F-steroid, cortison = E-steroid, corticosteron = B-steroid, 11-desoxycortisol = S-steroid (a nagy betűk a Kendall-féle jelölésekre vonatkoznak, kivéve az S-steroidot, ami Reichsten jelölése).

⊗ : itt kis mennyiségben keletkezik; \* : normálisan jelentéktelen mennyiségben képződnek.

A zona glomerulosában nincsen 17 α-hydroxylase, ezért nem képes cortisol-synthesisre, viszont csak ez a réteg rendelkezik CYP11B2-vel (azaz 18-oxydaseval is), s így egyedül ez képes *aldosteront* előállítani. Ezzel szemben a zona fasciculatában a főleg 11 β-hydroxylase-aktivitással rendelkező CYP11B1 isoenzym fordul elő, s így itt *cortisol* képződik. Ennek synthesisében fontos előzetes lépés a 11-desoxycortisol kialakulása 21-hydroxylase hatására. A zona reticularisban termelődnek a mellékvesekéreg-*androgének*. Elsősorban DHEA (dehydroepiandrosteron) keletkezik, mely többnyire szulfáttá észterifikálódik. Kisebb mennyiségben jön létre klasszikus androgén, így androstendion és testosteron. Utóbbiak

elsősorban a herékben synthesálódnak. Jelentéktelen mennyiségben keletkeznek az androgénekből *oestrogenek*: oestron és 17  $\beta$ -oestradiol. Ezek normális körülmények között főleg a petefészkekben secretálódnak, de pathológiás állapotokban (pl. rosszindulatú daganat) a mellékvesekéregben is jelentős mennyiségben termelődhetnek.

Ha valahol *enzymgátlás* lép fel, a katalizált lépés előtti *precursorok* (előanyagok) *felszaporodása* következik be.

#### *Secretiós ráta*

- glucocorticoidok (cortisol és cortison) 16-25 mg/nap
- mineralocorticoidok – aldosteron 100  $\mu$ g/nap
- desoxycorticosteron 0,6  $\mu$ g/nap
- androgének: – dehydroepiandrosteron 10-30  $\mu$ g/nap.

#### **Farmakokinetikájuk:**

##### **Serum-concentratio:**

- plasma-cortisol (RIA): reggel 8-kor 10-20  $\mu$ g%, este 20 h-kor kevesebb mint 5  $\mu$ g%,
- aldosteron-szint: 2-9 (5-25) ng% körül (normális sóbevitel mellett, álló helyzetben).

##### **Transport**

A *cortisol* 90-93%-a fehérjékhez kötődve kering, elsősorban a *CBG*-hez (80%), kisebb mértékben az albuminhoz és más plasmafehérjékhez. A *CBG* (transcortin) képes a corticosteront, a 11-desoxycorticosteront, a progesteront és a prednisolont is kötni. A *CBG*-szintet emelő tényezők, például az *oestrogenek*, melyek fokozzák synthesisét, *magas össz-cortisol*-szintet eredményeznek, de a szabad fractio nem változik.

*Aldosteron*: 60%-a kötődik fehérjékhez, főleg albuminhoz. Az aldosteronnak van a legerősebb mineralocorticoid hatása; a desoxycorticosteron (DOC) hasonló hatású, mivel azonban 95%-a fehérjékhez kötődik, biológiai aktivitása sokkal gyengébb. A DHEA és az androstendion csak kismértékben kötődnek a plasma-fehérjékhez, viszont a DHEA-S (-Sulphat) erősen (ez magyarázza csökkent clearance-ét és stabil plasma-szintjét). Az SHBG és az albumin a *testosterone* 97-98%-át köti, míg az oestradiol iránti affinitása alacsonyabb. Az *SHBG*-termelés fokozódik *oestrogenek*, bizonyos májbetegségek, hyperthyreosis hatására és előrehaladott életkorban; csökken androgén-hatásra, hypothyreosisban és nephrosis-syndromában. Így a testosterone/SHBG arány sokkal reálisabb képet nyújt a biológiailag aktív androgén-ellátottságról, mint az össz-testosteronszint önmagában. A testosterone hatása az SHBG-re tkp. nem kívánatos állapotot hoz létre az androgén-szabályozásban: fokozza a női hyperandrogenismust, súlyosbítja a férfi hypogonadismust.

*Plasma  $T_{1/2}$* : cortisolé 80-120 perc, aldosteroné 15 perc.

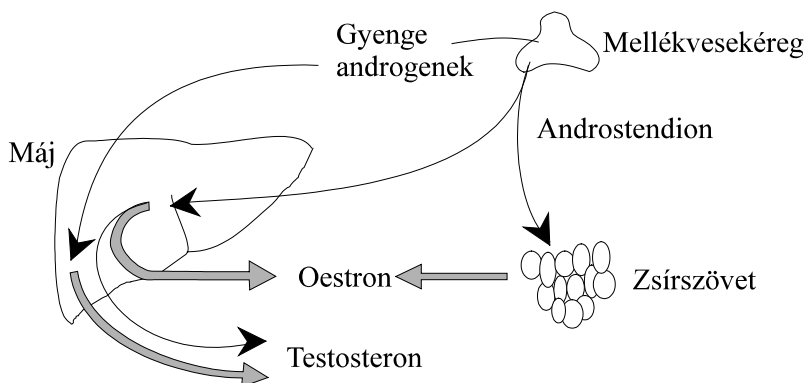
A biológiai  $T_{1/2}$  sokkal hosszabb, 8-12 h, mivel az intracellularis receptorokhoz való kötődésük után tartós hatást fejtenek ki.

#### **Lebontás és eliminatio. Aktiválás.**

*Lebontásuk* elsősorban a **májban** történik, ahol a steroidok vízzoldékonyabb vegyületekké alakulnak, ugyanis minden keton-csoportjuk hydroxylálódik, az A-gyűrűbeli kettős kötésük redukálódik, míg a C<sub>3</sub>-, C<sub>21</sub>-ben glucurono- vagy sulphoconjugatio történik.



Nemcsak steroid-lebontás és -inaktiválás történik azonban a máj szintjén, hanem *aktiválás* (l. 52. ábra) is: a mellékvesekéreg-termelte *gyenge androgének* a májban erős androgénné, *testosteronná* alakulnak (férfiakban ennek gyakorlatilag nincs jelentősége, nők androgén-egyensúlyában valamelyes szerepe lehet, pl. a virilizáció létrejöttében). A mellékvesekéregben termelődött *androstendion* viszont a *májban* és a *zsírszövetben* *oestronná* alakul: ennek fokozott termelődése szerepelhet a postmenopausalis *oestrogen-dependens rákok* kialakulásában, ugyanis ekkor (és gyermekkorban) ez az oestrogenek fő forrása.



**52. ábra. A mellékvesekéreg-androgének (a gyenge androgének és az androstendion) átalakulásai a májban és a zsírszövetben**

A mellékvesekéreg-eredetű steroidok több mint 90%-a a **veséken** keresztül ürül, a többi a bélcsatorna útján. A cortisolnak viszont csak 0,1 %-a ürül szabadon a vizelettel (*szabad vizelet-cortisol* formájában), s ez 100 µg/nap alatt van.

A veséken át ürülő, klinikai szempontból fontos steroid-metabolitok a következők:

– *17-OH-CS* (17-OH-corticosteroidok). A cortisol és cortison (+ desoxycortisol) metabolitjait jelentik a vizeletben. Porter–Silber-reactio mutatja ki, mely színreakció, ezért meghatározása idején semmilyen gyógyszer nem alkalmazható.

Laboratóriumunkban normális értéke 3,5-5,5 mg/24 h-ás vizelet – nőknél, illetve 5-7,5 mg/24 h – férfiaknál. Más laboratóriumi érték: 4 mg/g creatinin-ürítés (pontosabban  $4,7 \pm 1,2$ )/24 h.

– *17-KS* (17-CS, 17-ketosteroidok) – androgének és androgén-metabolitok alkotják: DHEA, DHEAS és metabolitjai, valamint az androstendion. A testosteron a C<sub>17</sub>-en hydroxylálódik, metabolitjai a 17-KS-nak csak 1%-t adják, tehát a plasma-testoszon nem tükröződik benne.

Laboratóriumunk normális értékei: 8-10 mg/ 24 h-ás vizelet nőknél, 12-15 mg/ 24 h férfiaknál.

Más laboratóriumok adatai szerint: felnőtteknél 10-20 mg/24 h, 1 éves korban < 1 mg/24 h, 2 éves korban < 2 mg/ 24 h, 3 éves korban < 3 mg/24 h.

A *17-KS*-at *chromatographiával* szétválasztva, 3 frakció különíthető el, melyek segítenek eredetük tisztázásában:

I. DHEA – *mellékvesekéreg-eredetű*

II. A + E; A = androsteron, E = etiocholanolon – *főleg gonád-*, részben mellékvesekéreg-eredetű frakció; A/E adja a virilizációs indexet, ami férfiaknál 1 felett, nőknél 1 alatt található (az etiocholanolon gyenge androgén).

III. frakció: 11-OH-származékok, ezek glucocorticoid-metabolitok, *mellékvesekéreg-eredetűek*.

– *11-OH-CS* (11-OH-corticosteroidok): Ezek meghatározása minden, a 11-es pozícióban OH-csoportot tartalmazó steroidot mér (ebbe a cortisol is beletartozik).

### **A corticosteroidok hatásmechanizmusa**

A glucocorticoidok nagy affinitással kötődnek *saját* receptoraikhoz (ezek **intranuclearis receptorok**, s a DNS-tartalmú *szabályozó géneken* találhatóak); kisebb affinitással ugyan, de a *mineralocorticoid*-receptorokhoz is képesek kötődni. A vesék szintjén a cortisol inaktív cortisonná alakul, s ezáltal kiküszöbölődik mineralocorticoid-hatása (a cortisol 100-szor nagyobb töménységben van a vesében, mint a mineralocorticoidok).

Mind az aldosteron, mind a DOC hasonló affinitással kötődik a mineralocorticoid-receptorokhoz.

### **Hatásaik:**

**A glucocorticoidok ( elsősorban a cortisol) az intermediaer anyagcsere számos alappozzanatát befolyásolják.**

*Szénhidrát-anyagcsere:* A cortisol serkenti a gluconeogenesisist és enyhén a glycogenolysist. Gátolja a glucose behatolását a sejtekbe, fokozva az insulin-resistentiát. Mindezek eredményeként növeli a vércukorszintet, tartós hypersecretiója esetén steroid-diabetest okozhat.

*Zsíranyagcsere:* fokozza a lipolysist, növeli a szabad zsírsav-szintet, a phospholipideket és a cholesterint a serumban; insulin jelenlétében fokozza a lipogenesisist (a zsírszövet redistribúciója jön létre, törzsre localisálódó elhízással: holdvilág-arc, bikanyak, „narancs fogpiszkálókön”-aspectus).

*Fehérje-anyagcsere:* antianabolicus, sőt catabolicus hatást fejt ki (fokozza a proteolysist), ami hypersecretio esetén trophicus zavarokban nyilvánul meg (striák, izomatrophia, osteoporosis, nyirokszövet-involutio, sebgyógyulás gátlása, fekély – ugyanis csökken az epithelium-regeneratio, a nyák-termelés, de nő a sósav-secretio).

*Víz- és electrolitháztartás:* a glucocorticoidok kis mennyiségben fokozzák a diuresist, de nagy adagban  $\text{Na}^+$ - és víz-retentiót okoznak, és fokozzák a  $\text{K}^+$ - , s a  $\text{Ca}^{2+}$ -ürítést.

A *csontokra* hatva: a matrix képződését lassítják, a Ca excretiót fokozzák; gyermekeknél törpenövést, felnőtteknél osteoporosisist okoznak (a részleteket l. az osteoporosis fejezetében).

A *szív-ér rendszerre* hatva növelik a vérnyomást, fokozván a catecholaminok iránti reaktivitást, s nagyobb mennyiségben a volaemiát is.

A *vérképzésre:* serkentik a vörösvértest-képzést, akár polycythaemiáig, a fehérvérsejt-képzést (enyhe leucocytosist és neutrophiliát váltva ki), de lymphopeniát és eosinopeniát okoznak.

*Endocrin hatásaik:* Negatív feedback hatás révén gátolják az ACTH- és a CRH-secretiót, de az STH felszabadulását és hatásait is. A gonadotropinok hatásait, s a TSH elválasztását szintén negatív irányba befolyásolják.

Farmakológiai (nagy) adagokban gyulladás-csökkentő, antitoxicus, antishock, valamint (még nagyobb adagokban) immunsuppressív hatásokat is kifejtenek. Ugyanakkor jól ismertek a kiváltott trophicus zavarok (főleg az ulcerigén hatás), valamint központi idegrendszeri hatásaik (főleg psychés: izgatottság vagy depresszió, mely akár suicidiumig mehet).

**Mineralocorticoidok (aldosteron):**  $\text{Na}^+$ -retentiót idéznek elő, azáltal, hogy a másodlagos kanyarulat csatornákban fokozzák a  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ - s a  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -cserét. A  $\text{Na}^+$ -retentio miatt víz-retentio is bekövetkezik, ami vérnyomás-emelkedést és oedemát válthat ki .

A fokozott K-ürítés miatt csökken a vér K-szintje; a hyperkaliuria ugyanakkor csökkenti a tubulusok érzékenységét vasopressin iránt, következményes polyuriát váltva ki. A mineralocorticoidok enyhe gyulladás-fokozó hatással is rendelkeznek.

**Androgének, oestrogenek:** A DHEA gyengén virilizál, fehérje-anabolizáló. A mellékvese-eredetű nemi hormonok is részt vesznek a másodlagos nemi jellegek kialakításában, sőt – átalakulásaik révén – egyéb hatásokat is kifejthetnek (l. előbb).

#### **A mellékvesekéreg-hormonok secretiójának szabályozása**

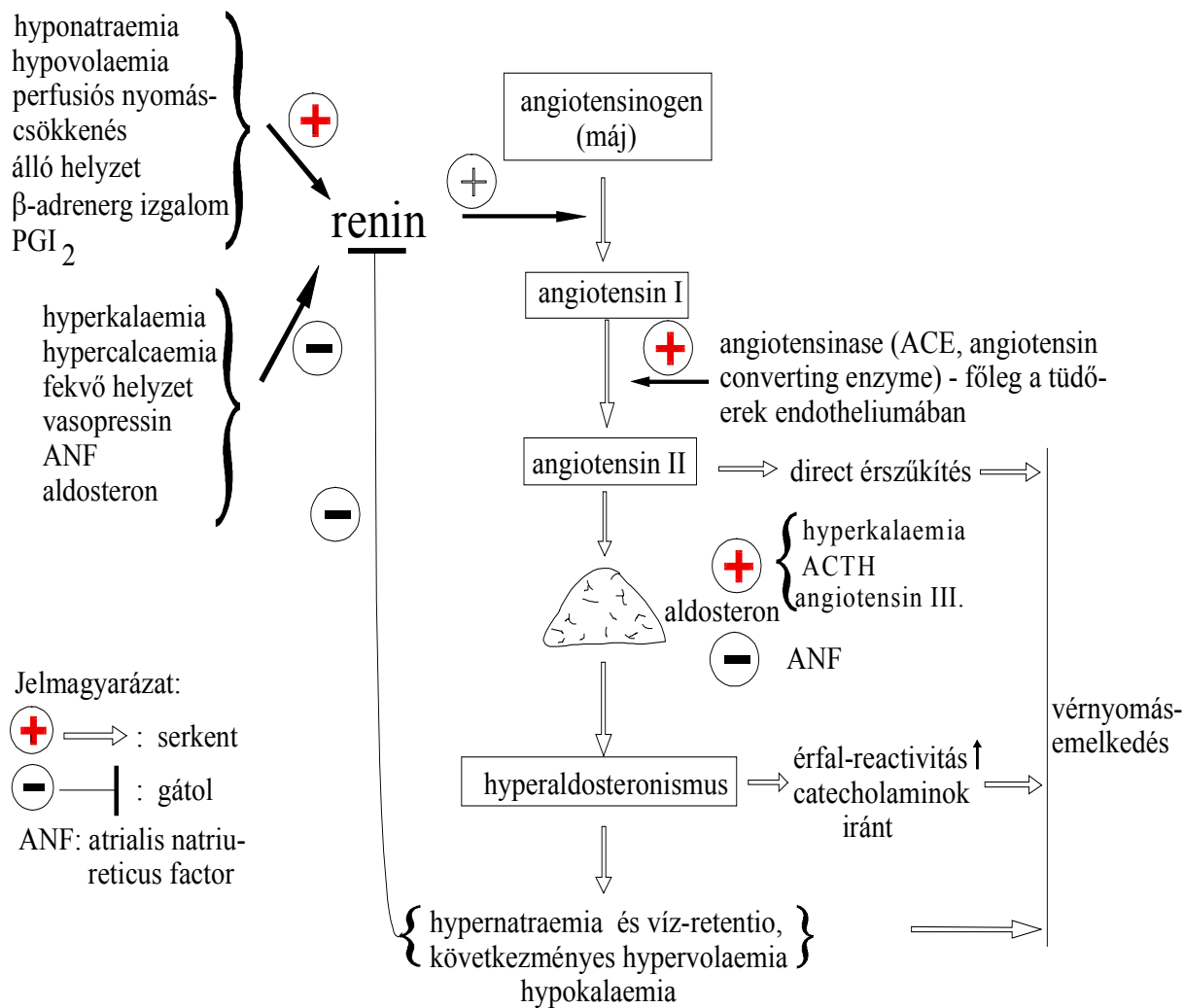
A hypophysisben secretált **ACTH** serkenti a zona fasciculatát és reticularist, vagyis a **cortisol-** és **dehydroepiandrosteron-**secretiót. A neurogén szabályozás az elsőt fokozza (pl. stressz-hatásra akár hatszorosára is), a másodikat gátolja.

A mineralocorticoid-secretiónak csak az egyik első lépését stimulálja: a cholesterolin átalakulását pregnenolonná. A hypophysisben az ACTH-val együtt POMC is felszabadul. Az ACTH negatív feedbackjét a cortisol plasma-szintjének emelkedése váltja ki.

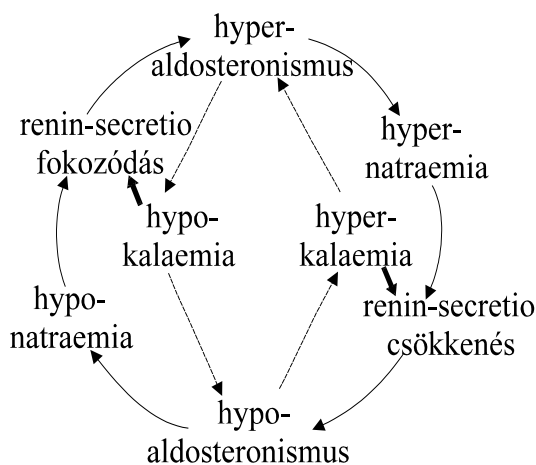
A hypothalamicus *CRH* szintén részt vesz a negatív feedback-ben. A szabályozással kapcsolatos többi részletet (a feedback részletezését, a bioritmust stb.) l. a hypothalamus és az adenohypophysis fejezetében.

#### **Az aldosteron-secretio szabályozása.**

A **renin-angiotensin rendszer** valósítja meg elsősorban. A hypovolaemia, ill. hyponatraemia hatására a juxtaglomerularis apparatusból renin secretálódik, amely a már ismertetett mechanizmus révén kiváltja az aldosteron-secretio fokozódását (l. a DNER-nél). Az aldosteron a vese másodlagos kanyarultatos csatornácskái szintjén fokozza a  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , s a  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -cserét. A fokozott  $\text{Na}^+$ -retentio miatt nő a plasma-térfogat, ami csökkenti a juxtaglomerularis apparatus renin-secretióját. A hyperaldosteronismus okozta hypokalaemia csökkenti az aldosteron-termelést, ismert lévén a K-ionok direkt stimuláló hatása az aldosteron biosynthesisére. Az elektrolit-egyensúlyt így kettős hormonális feedback mechanizmus biztosítja. Részletek az 53. és 54. ábrán.



53. ábra. Renin – angiotensin – aldosteron rendszer



54. ábra. Renin-angiotensin-aldosteron rendszer: kettős hormonális feedback kontroll (Gláz E.)

## A mellékvesekéreg hyperfunctiókórképei

Ide tartozik a metabolicus hypercorticismus (Cushing-syndroma), a primaer hyperaldosteronismus (leggyakoribb formája a Conn-syndroma), valamint az adrenogenitalis syndroma.

### 2.4.1.1. Cushing-syndroma

A plasma-cortisol emelkedése jellemzi, mely kihat a szénhidrát-, zsír-, fehérje-, elektrolit- és vízanyagcserére. Társulhat hozzá hyperandrogenismus és hyperaldosteronismus is. A Cushing-syndroma elnevezés az autonóm endogen vagy exogen *hypercorticismus* klinikai megnyilvánulásaira vonatkozik, létrehozó okától függetlenül.

Gyakorisága átlagpopulációra számítva: 1-5 új eset/ egy millió lakosra, évente.

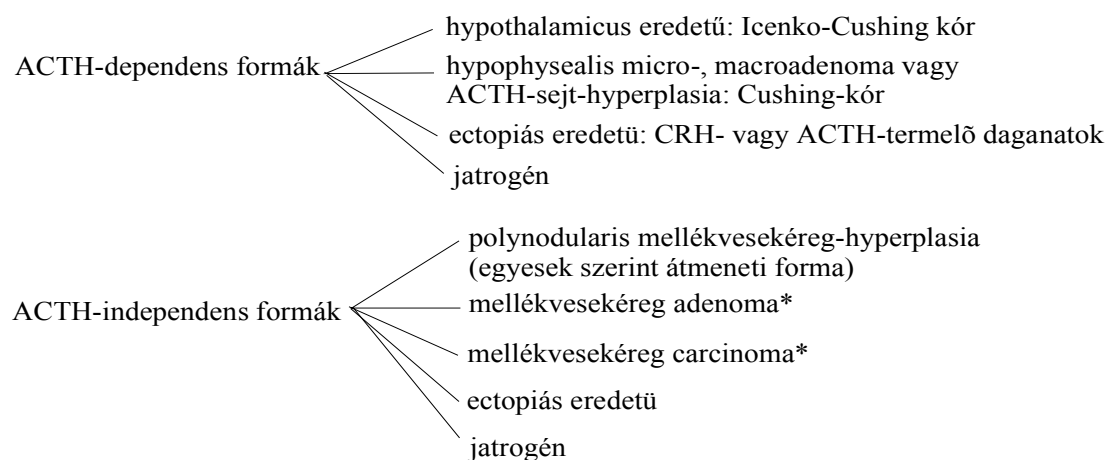
**Etiopathogenesis:** Leggyakoribb a Cushing-kór (ACTH-termelő hypophysis adenoma) – 68% körül, majd a mellékvesék cortisol-termelő daganatai (adenoma, carcinoma) következnek (17%), ill. az ectopiás ACTH-termelés (15%, leggyakrabban bronchuscarcinoma); előfordulnak ritkább okok is (pl. a mellékvesekéreg macronodularis hyperplasiája).

Ha a betegek korát vesszük tekintetbe: gyermekkorban a leggyakoribb a mellékvesekéreg-carcinoma, fiatal felnőttél a Cushing-kór, míg időseknél (főleg dohányzó férfiaknál) az ectopiás ACTH-termelő daganat.

Gyakorlatilag két csoportra oszthatók:

- 1) ACTH-dependens és
- 2) ACTH-tól független formákra.

#### 39. táblázat. Az endogen Cushing-syndroma főbb formáinak osztályozása:



\* : autonóm secretio

1) **ACTH-dependens** formák: Az ACTH-szint emelkedése váltja ki a mellékvesekéreg fokozott hormontermelését.

– *Icenko-Cushing kór* : hypothalamicus eredetű (CRH-secretio növekedése miatt)

– *Cushing-kór*: ACTH-t termelő hypophysealis micro- vagy macroadenoma, ritkábban az ACTH-sejtek hyperplasiája

– *paraneoplasiás*, azaz *ectopiás* ACTH vagy ACTH-like secretio okozza, pl. bronchus-, thymus-, pancreas-tumor, carcinoid, pajzsmirigy medullaris carcinoma, phaeochromocytoma, ganglioneurinoma, ritkán emlő-, petefészek-, prostata-, parotis-daganatok esetében. Ezekre jellemző a *gyors evolutio*, *fogyás*, *melanoderma*, *oedema*, *súlyos hypokalaemia* és *alkalosis*.

– *jatrogén* (ACTH-adagolás) – ritka.

## 2) ACTH-independens formák:

– a *mellékvesekéreg* polymicronodularis vagy -macronodularis *hyperplasiája* (autonom göbökkel). Ritka, sok szerző átmeneti formának tekinti a központi és peripheriás típusú formák közt; többé-kevésbé ACTH-independens

– benignus mellékvesekéreg-*adenomák*

– mellékvesekéreg-*carcinomák*. Ezek elsősorban *androgéneket* termelnek – erősen fokozódik így a *17-KS* ürítés; ezenkívül mineralocorticoid-precursorokat, pl. DOC-ot, és cortisolt is szintetizálhatnak. E formákat *gyors evolutio* jellemzi (kifejezett virilismus, *hirsutismus*, hamar kifejlődő Cushing-syndroma, *súlyos hypokalaemia*); ha nem termel hormont – a megfelelő klinikai tünetek hiányoznak.

Ez utóbbi két esetben (adenomában és carcinomában) az *ACTH* csökken, az ellenoldali mellékvesekéreg, sőt az ipsilateralis ép mellékveseszövet is atrophizál, a *cortisol*-szint *emelkedett és nem suppressálható*.

– *ectopiás* mellékvesekéreg-szövetet tartalmazó daganatok (here, ovarium, máj szintjén)

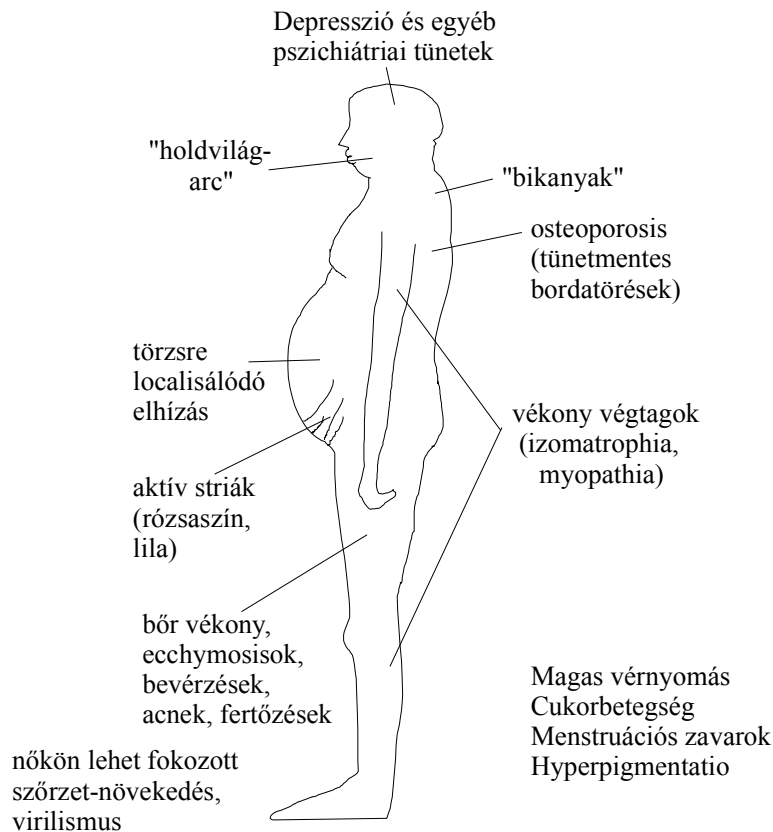
– *jatrogén* Cushing-syndroma: asthma, rheuma kezelésekor alkalmazott nagy dózisú és hosszú ideig tartó glucocorticoid-kezelés miatt.

Több *életteni* változás kapcsán is fokozódik a mellékvesekéreg működése, pl. pubertáskori elhízás, terhesség, stressz, vagy malnutritio esetén.

## Klinikai tünetek

**Bőrelváltozások:** Vékony, száraz, hámló, hyperpigmentált bőr (utóbbi, ha az ACTH-szint emelkedett), főleg a dörzsölésnek kitett területeken; fokozott a faggyúmirigy-elválasztás (seborrhoea, acne), a bőrfertőzésekre való hajlam (pyodermák).

Jellemzőek a **striák** (rózsaszín, majd vöröses-lilás, vagy lila színűek): a has alsó részén, a csípő, a paraumbilicalis regio, az emlők, a végtagok tövénél fordulnak főleg elő. Keletkezésük magyarázata: derma-szakadások, s így anyagihiány, valamint capillaris-rupturák (mindez a fokozott fehérje-katabolizmus miatt). A striák az esetek 2/3-ában fellelhetők. Gyakoriak az **ecchymosisok**, purpurák, varicositások, trophicus zavarok, főleg az alsó végtagokon.



**55. ábra. A Cushing-syndroma klinikai megnyilvánulásai**

**Elhízás:** nem kifejezett, főleg a **törzsre** localisált míg a végtagok vékonyak (az izom-atrophia miatt – „fogpiszkálókön álló narancs”); „**holdvilágarc**”, **bikanyak** is jellemző – a zsírszövet redistribúciójának eredményeként.

**Izomhypotrophia:** általános jellegű, de főleg a végtagokon szembetűnő; az izomerő is csökkent (utóbbi kezdetben a K-hiány, majd az izomtömeg csökkenése miatt) .

**Csontelváltozások:** fájdalmas **osteoporosis** lép fel, főleg a fokozott fehérje-katabolizmus, a calcium-ürítés növekedése, s absorbtíójának csökkenése következtében. Az így kialakuló hypocalcaemia secundaer hyperparathyreosist okoz, s ez tovább serkenti az osteolysist (részletek l. az osteoporosisnál). **Csonttörések**, vascularis combfej-necrosis, csigolya-laesiók jöhetnek létre.

**Nemi hormon-termelési zavarok** : fokozott **szőrzet**növekedés az arcon (főleg pretragialisan), a felső ajak felett, a periareolaris, s ritkán az intermammaris zónákon, interscapularisan, a linea alba, comb és lábszár területén. Szőrzetnővekedési zavarok az esetek kb. 70%-ában jelentkeznek. Seborrhoea, acne, férfias típusú **kopaszodás** szintén gyakoriak nőbetegeknél.

A kifejezett **virilizáció**, hirsutismus, kopaszodás és clitoris-hypertrophia *mellékvesekéreg-carcinomára* jellemző. Jelentkezhet defeminizáció is: az emlők méreteinek csökkenése, nemi szervek involúciója, menstruációs zavarok, amenorrhoea. Utóbbiak a gonadotropin-secretio csökkenésének következményei, mely a fokozott androgén-termelés miatt lép fel.

Férfiakban viszont néha **feminisatiós** tünetek alakulhatnak ki, nemi működési zavarokkal, szőrzetcsökkenéssel. Gynaecomastia, medencetájéki fokozott zsírlerakódás is jelentkezik. Mindez oestrogen-termelő mellékvesekéreg~~re~~**grákra** utal.

A **szív-ér rendszeri zavarok** gyakoriak. Jellemző a **convergens hypertonia** (főleg a diastolés nyomás nő), nem túl magas értékekkel; ez az esetek kb. 75%-ban jelentkezik és szívhyper-trophiát eredményezhet. Az erek rugalmas rétegének resistenciája csökken (a fokozott fehérje-katabolizmus miatt), ami elősegíti az agyvérzés és egyéb vérzéses szövődmények megjelenését (pl. a bőrön az említett ecchymosisok, suffusiók, haematomák kialakulását).

A **psychés elváltozások**, kb. 60%-ban lépnek fel, főleg depresszió vagy izgalmi tünetek, a teljesítőképesség csökkenése, fokozott emotivitás, mánia, melancholia, hallucináció, delirium, önvád vagy suicid-hajlam formájában. Főleg centrális formákban jelentkezik fejfájás, látási zavar, néha pedig galactorrhoea. Gyermekeknél *megáll a növekedés* – ez az STH secretiójának (ugyanis mind a glucocorticoidok, mind a hyperglycaemia csökkentik az STH-secretiót) és peripheriás hatásai gátlásának következménye.

**Intermediaer anyagcserezavarok** közül kiemeljük a szénhidrátanyagcsere zavarait. A gluconeogenesis fokozódása s az antiinsulin-hatás jellemzi (kb. 90%-ban **insulin-resistentia** van), noha spontán éhomi hyperglycaemia csak kb. 5%-ban fordul elő. A kialakuló **steroid-diabetes** általában jóindulatú, ketoacidosisal nem jár, de az angiopathiák (főleg a retinopathia) kifejlődhetnek. Kialakulásukban a hyperlipidaemia ill. a hypercholesterinaemia is szerepel.

## Laboratóriumi és paraclinikai vizsgálatok

### A. Specifikus vizsgálatok

#### A hormonok alapsecretiójának meghatározása

- A **cortisolaemia 20 µg % felett** van *reggel 8 h-kor*, s magas marad; normálértéke nálunk: 8-24 µg% (µg/dl).
- a napi *bioritmus felborul*; a bioritmus követése első vizsgálatként nem javasolt, stresszmentes körülményeket igényel, viszonylag alacsony sensitivitású (77%);
- *cumulatív cortisol productió-s-ráta* meghatározása: ismételt vérvételeket igényel,
- 24 órás (6 órás) *integrált* cortisol-szint meghatározás: hátránya mint az előző próbáé;
- a **vizelet szabad-cortisol** eliminációja **150 µg/24 h felett** van (normálisan: 30-80 µg/24 h);
- a **17-OH-CS-ürítés 8 mg/24 h felett** (a normálérték 3,5-5,5 mg/24 h nőnél, 5-7,5 mg/24 h férfinél), a fals-negatív eredmény ritka, a fals-pozitív viszont 20-30%; pontos vizelet-gyűjtés szükséges,
- *vizelet cortisolmetabolit-ürítés*: 20 α-dihydrocortisol, 6 β-OH-cortisol, tetrahydrocortisol: sensitivitásuk és specificitásuk magasabb, de csak kevés laboratóriumban határozhatók meg.

Az **ACTH plasma-szintjének** meghatározása (*norm.: 9-52 pg/mL radioimmunometriás módszerrel*) hasznos adatokat nyújthat az elváltozás eredetére nézve. Szintje normális vagy magas (**50-100 pg/mL**) az **ACTH-dependens** formákban (különösen nagy a *paraneoplasias* esetekben: **200-1000 pg/mL**), az átmenetiekben pedig lehet magas. Ezzel szemben az **ACTH-independens**, autonóm formákban (*mellékvesekéreg-adenoma, -carcinoma* vagy *ectopias* glucocorticoid-secretio esetén), valamint glucocorticoid okozta *jatrogén* Cushing-syndromában az ACTH-secretio *supprimált* (**10 pg/mL alatt** van). Nem különbözteti el biztosan a hypophyseas és az ectopias ACTH-hypersecretiót (kivétel, ha az utóbbi extrém magas).

- elsősorban a mellékvesekéreg androgén-secretióját tükröző **17-KS értéke 15 mg/24 h felett** lehet (normálisan 8-10 mg/24 h nőnél, 12-15 mg/24 h férfinél).



– A vizelet 17-KS-ok *chromatographiás elválasztása* segíthet eredetük tisztázásában: 3 frakció különíthető el. E módszerrel a teljes 17-KS mennyisége: 4-6 (nő), ill. 6-8 mg/24 óra (férfi).

**40. táblázat. A 17-KS-ürítés chromatographiás vizsgálatának normálértékei (mg/24 h-ás vizelet)**

Frakció	Metabolit	Nő	Férfi	Származás
1.	DHEA	0,6-1	1-1,4	DHEA=dehydroepiandrosteron (dehydrozoandrosteron), főleg mellékvesekéreg-eredetű
2.	A + E	1,8-3	3-4,2	A = androsteron, E = etiocholanolon, A + E – vegyes, főleg gonád-eredetű;
3.	11-oxy-17-KS	1,2-2	2-2,8	főleg mellékvesekéreg-eredetű
Összérték		4-6	6-8	

Felnőtteknél a 3 frakció aránya 1: 3 : 2.

A plasmában is meghatározható a *DHEAS*, a *6-β-OH-cortisol*, az *androgének*, s a “gyenge” *mineralocorticoidok* szintje.

## Dinamikus próbák

### a) Suppressió tesztek:

Rendszerint **dexamethasonnal (DXM)** végzik, mert ennek igen erős ACTH-gátló hatása van. A DXM metabolizmusát befolyásoló máj- és vesebetegségek, egyes gyógyszerek (pl. antiepilepticumok), oestrogenek megzavarhatják e próbák eredményeit. Több variánsa használatos.

*Orientatív* (screening) célra éjjel 23 vagy 24 órakor adunk **1 mg DXM-t** (70 kg-os testsúly-nál), és másnap reggel 8-kor mérjük a cortisol- (és az ACTH- ) szintet („overnight” próba). Ha a *cortisol*-szint **5 µg% alá** csökken, a *normális* feedback megőrzött, míg ennél nagyobb érték Cushing-syndromára gyanús. Az ACTH-szint normális esetben < 20 pg/mL (RIA), ill. < 9 pg/mL (IRMA). A próba előnye, hogy járóbetegknél végezhető, alap-cortisol-vizsgálat nem szükséges és a fals-negatív eredmény ritka. A fals-pozitív jelleg (vagyis a csökkenés hiánya) viszont gyakran (20-30%-ban) jelentkezik, így depressióban, elhízottaknál, hyperoestrogenismusban, hepatogén (alkohol-abusus miatt fellépő) Cushing-syndromában, hyperthyreosisban, sőt kórházi beutaltaknál, vagy a DXM metabolizmusát befolyásoló gyógyszerek hatására is.

Ha a kisdózisú DXM-próba negatív, de a Cushing-gyanú továbbra is fennáll (pl. **cyclicus Cushing-syndroma** esetén), ismételt, illetve további vizsgálatok indokoltak.

Rendszerint **2×2 mg DXM**-tesztet (2 napon át napi 2 mg per os, azaz 6 óránként 0,5 mg) végzünk, követve a cortisol-szintet, ill. a 17-OH-CS-ot (ha kell a 17-KS-ot is) a vizeletben. Normális körülmények közt és reaktiv hypercorticismusban az említett értékek – a kiindulási értékekhez képest – több mint 50%-kal csökkennek, de ez a csökkenés nem következik be *organicus* Cushing-syndromában, *konfirmálván* a diagnoszt. A próba sensitivitása viszonylag magas, de problémát jelent a pontos vizeletgyűjtés, általában kórházi fekvést igényel.

Ha az előző DXM-adagra nem következett be ACTH-suppressio, nagyobb adagokkal próbálkozunk. Például: **2× 8 mg**-mal (8 mg/2 napon keresztül: 6 h-ként 4 dr

b. 0,5 mg-s tablettá).

Ilyen nagy adagokra *válaszol a Cushing-kór* (melyben a fokozott ACTH-secretio előbb a mellékvesekéreg diffus hyperplasiáját okozza), de néha (kb. 30%-ban) még a mellékvesekéreg micronodularis hyperplasiája is.

Nem reagálnak viszont az autonóm folyamatok: *mellékvesekéreg-adenoma* vagy - *carci-noma*, *ectopiás ACTH*- (kivéve 10%-ot) vagy *CRH*-termelő daganatok.

Kórházi betegeknél alkalmazható egy gyorsabb teszt is: **8 mg DXM** egy adagban 23 h-kor (per os vagy iv.), s másnap reggel 8 h-kor mérjük a cortisol-szintet.

#### **b) Stimulációs tesztek:**

A **CRH-teszt** (esetleg *lysine-vasopressin-teszt*): CRH hiányában egyesek az utóbbit alkalmazzák, melyről azt tartják, hogy CRH-ként viselkedik, és normális körülmények között fokozza az ACTH-secretiót, s így a mellékvesekéreg-functiót.

A CRH-próbát *1 µg/ttkg* juh-eredetű, vagy humán CRH iv. adásával végezzük. A normális válasz kritériuma nincs általános érvényűen megállapítva (kórosnak tekintik, ha a plasma-ACTH emelkedése meghaladja az 50, a cortisolé a 20%-os emelkedést). A próba specificitása 95%.

Fokozott *választ* kapunk *Cushing-kórban* (azaz ACTH-termelő hypophysis adenomában): CRH-adásra tovább emelkedik az ACTH- és a cortisol-szint. *Ectopiás ACTH-syndromában* azonban (akiknél szintén magas az ACTH- és a cortisol-szint) *rendszerint nincs* válasz. Jól használható a CRH-próba műtött microadenoma ellenőrzésére is: ha nincs reziduum vagy recidíva, az ACTH-szint nem emelkedik. A mellékvesekéreg-daganatok (adenoma, carcinoma) szintén nem válaszolnak CRH-stimulációra (a macronodularis hyperplasia viszont *válaszol*).

A CRH-teszt és a nagy adag DXM-teszt kb. azonos specificitású. A CRH-teszt specificitása azonban felülmúlja a nagy adag dexamethasonét a hypophysis ACTH-termelő adenomája és az ectopiás ACTH-túltermelés elkülönítésében. A két teszt közül a CRH-teszt az egyszerűbb.

**Metopiron-**(Methyrapon-) **teszt**: A 6×0,75 g metopiron specifikusan gátolja a 11-hydroxilációt, így csökkenti a cortisol-termelést, ami – normális körülmények között – kiváltja az ACTH-hypersecretiót, ez pedig a 11-desoxycortisol-secretiót, s így a 17-OH-CS-ürítést növeli. A próba *Cushing-kórban fokozott* választ ad (nagy a hypophysis ACTH-rezerve), míg ectopiás ACTH-termelés vagy mellékvesekéreg-daganat esetén az eredmény csökkent vagy normális értékű (sajnos, nem ritka a fals-pozitív eredmény sem).

Elméleti előnye DXM-metabolismus-zavarral járó állapotokban van. Hypophysealis ACTH-termelő adenomákban a teszt sensitivitása 98%.

**ACTH-stimulációs teszt** (Cortrosyn<sup>R</sup> -nal): *ACTH-dependens formákban pozitív*, a teljesen *independens formákban* (pl. mellékvesekéreg adenomában, vagy carcinomában) *negatív*.

**Insulin-hypoglycaemiás teszt**: 0,1 - 0,15 NE/ttkg adagban iv. adott insulin, hypoglycaemiát okozva, a hypothalamus izgatása folytán ACTH-t szabadít fel, mely normális körülmények között a *cortisolaemiát 10 µg%-kal* emeli. Ez a hatás *Cushing-syndromások* nagy részénél *nem* jön létre, míg functionalis hypercortisolismusban bekövetkezik.

Az említett tesztek nem rendelkeznek abszolút specificitással, sem sensitivitással – ezt a tényt mindig tekintetbe kell vennünk értékelésükkor.

#### **B. Nem-specifikus vizsgálatok**

- *vérvép*: enyhe polyglobulia, leucocytosis, neutrophilia, lympho- és eosinopenia,
- *hyperglycaemia*, a glucose-tolerantia csökkenése (utóbbi kb. 20%-ban),

- *hyperlipidaemia*, hypercholesterinaemia, szabad-zsír-sav-szint emelkedés lehet
- *hypernatraemia*, víz-retentio (vérnyomás-emelkedés), *hypokaliaemia*, alkalosis-hajlam,
- *szemfenék*-elváltozások (a magas vérnyomás, s az érelváltozások tükröződnek benne),
- *EKG* (szív-hypertrophia a hypertonia miatt),
- *vesefunctió*s próbák (a vérnyomás-emelkedés miatt végzendők el),
- csontfelvétel: *osteoporosis* kimutatására.

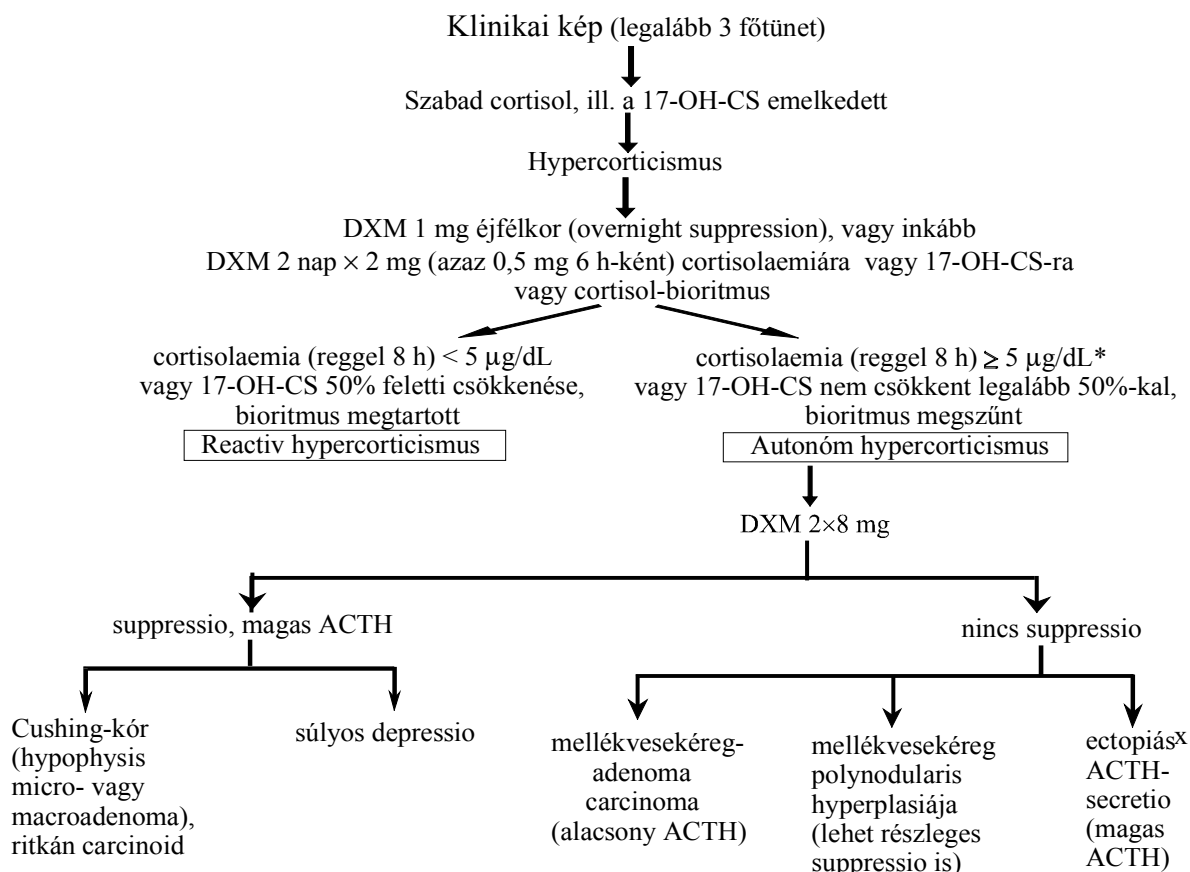
**Képző eljárások:** nagyon fontosak a diagnosztikában

- *sella-felvétel*: hypophysis-adenoma esetén a sella méretei csak ritkán nőnek meg – ezt az elhelyezkedés (mely sokszor medián), s a microadenomák gyakorisága (80%) magyarázza. *CT* elvégzése nem elegendő, az *MRI* döntő jelentőségű, de olykor ez sem mutatja ki a pár mm-es microadenomát vagy hyperplasiát.
- egyszerű vesetájéki rtg.felvétel, urographia, retrográd pyelographia, arterio- és phlebographia: utóbbiak veszélyesek az erek szakadékonysága miatt; tumor-gyanú esetén javallhatók;
- *mellékvese-tájékok* ultrasonographiája (**echo**): a nagyobb daganatokat mutatja ki;
- **mellékvese-CT, -MRI, -scintigraphia** (radioaktiv jód-cholesterinnel vagy selénnel): Megjegyzendő, hogy ACTH-dependens formákban mindkét mellékvese hyperplasiás. Mellékvesekéreg-daganatoknál (adenoma, carcinoma) egyik oldalon a daganat látható, az ellenoldali mellékvese atrophias. E vizsgálatok bevezetése óta sok esetben fedeznek fel „néma” mellékvesedaganatokat, amelyek rendszerint nem termelnek hormont és nem nyilvánulnak meg klinikailag (ún „*incidentalomák*”);
- az *ectopiás* ACTH-termelő daganatok felkutatására néha *mellkas-* vagy *abdominalis rtg, utrahang, CT, MRI* elvégzése is szükséges; octreoscan-vizsgálat, ill. tumor-marker-meghatározás ugyancsak fontos lehet;
- Cushing-kór gyanúja esetén, amikor a képző eljárások a *hypophysis* microadenomát nem mutatják ki, szükség lehet a *sinus petrosus katéterezésére* (itt az ACTH-szint 2-3-szor nagyobb, mint a peripheriás vérben), de e vizsgálatot csak bizonyos specializált intézetekben végzik. Az ACTH-secretio pulsatilis jellege miatt, simultan sinus petrosus inf. és periferiás véna-katéterezés szükséges. A teszt indikációi nem általánosan elfogadottak, mert a hormonleletek ellentmondóak lehetnek, az ectopiás és a hypophysealis ACTH-termelő adenoma elkülönítése nehézségekbe ütközik, és problémákat vet fel a hypophysealis ACTH-termelő adenoma jobb vagy bal oldali elhelyezkedése is. Specificitását csökkenti, hogy a CRH-termelő ectopiás daganatokban is magas a sinus petrosus ACTH-szintje. Specificitása növelhető azzal, ha a tesztet CRH-stimulatio alatt végzik.
- *mellékvese véna-punctio és hormonmeghatározás* – a daganatos folyamatok localisatiójában jelentős segítséget nyújtanak (szintén csak specializált intézetekben végzik).

**Kórisme:** A klinikai tünetek közül főleg a törzsre localisálódó elhízás, az activ striák, a magas vérnyomás, osteoporosis jelentősek.

A cortisol (és metabolitjai) emelkedett szintje vagy a normális felső határán lévő alapértékei (a cortisolaemia mindig emelkedett 22<sup>00</sup> és 0 óra között), a kis-, majd a nagy dózisú DXM-suppressziós próbák eredményei, az ACTH-szint, a metopiron – és szükség esetén a CRH-, vagy egyéb stimulációs próbák – amellet, hogy konfirmálják a kórismét, az elváltozás szintjére is következtetni engednek. A képző eljárások a kórkép morphologiai alapját és localisatióját segítik tisztázni.

A diagnózis megállapítását szolgáló egyik lehetséges algoritmust tünteti fel az 56. ábra, amely a klinikai képből indul ki, s a mellékvesekéreg-hormonok (vagy azok metabolitjainak) alapsecretiója és napi bioritmusa meghatározásán keresztül jut el a suppressió próbáig. Tekintettel kell lenni arra is, hogy a suppressió próbák eredményeit (főleg az 1 mg DXM-nal végzett „overnight” tesztet) számos nem-specifikus tényező képes befolyásolni, pl. stressz, depressio, alkohol (alkoholos pseudocushing), orális fogamzásgátlók, bioritmus-változások. Kétes esetekben ezért tanácsos *megismételni* a próbákat (pl. az alkohol elhagyása után 3 héttel), mielőtt komoly therapiás döntésre szánnánk el magunkat.



\*: pseudocushing: stressz, orális anticoncipientek, alkoholos májlaesio, depressio, anorexia nervosa kizárandó  
x: ACTH-secretáló carcinoma (pl. bronchuscarcinoma)

**56. ábra. A Cushing-syndroma diagnosizálásának algoritmus**

#### **Elkülönítő kórisme:**

- elsősorban az *elhízás* különböző formáitól kell elkülöníteni, így: magasvérnyomással, striákkal, glycoregulációs zavarokkal járó formáktól,
- *idült alkoholizmus, alkohol- és drog-megvonás, anorexia nervosa, pánikbetegség, depressziós syndromák, anticoncipientek, chronicus stressz, tartós fizikai terhelés, terhesség,*
- *glucocorticoidok iránti primaer resistenciától*
- *jatrogén Cushing:* tartós glucocorticoid-therapia hozza létre, amelyet pl. corticodependens asthma, rheumatoid arthritis kezelésére, heveny rheumás láz recidiváinak megelőzésére használnak. Az anamnesis, s az alacsony ACTH-szint tisztázza ezt a lehetőséget.
- *reactiv hypercorticismus.* Fokozott táplálékfogyasztás okozza, elhízottaknál lép fel, különösen pubertás-körüli lányoknál: cushingoid elhízás, striák, plethora, néha magas

vérnyomás jelentkezik, de izomhypotrophia nincs. A cortisol-, 17-OH-CS-, esetleg a 17-KS-érték is magas, de kis adag (1 mg, illetve 2×2 mg) DXM-nal elnyomható.

– *adrenogenitalis syndroma*: főleg olyan Cushing-syndrománál jelent problémát, melyben az androgén-secretio a szokottnál kifejezettebb; ilyenkor a laboratóriumi próbák és a képalkotó eljárások orientálnak.

**Evolutio:** az etiológiától és az időben elkezdett kezeléstől függ.

**Kezelés:** – a betegség formája határozza meg:

– *reactiv Cushing-syndroma* esetén rendszerint elegendő a fogyókúra és tüneti kezelés;

– *mellékvesekéreg adenomában* vagy *adenocarcinomában* a daganatot kell eltávolítani, ectopiás hormon-termelés esetén pedig a hormon-termelő tumort kell kiirtani;

– *Cushing-kórban*: idegsebészeti *műtét* (80%-ban microadenoma áll fenn), rendszerint *transspenoidális* adenomectomy vagy – ha a mellékvesekéreg bilaterális hyperplasiája nodularissá, autonóm jellegűvé válik – *subtotalis, bilaterális adrenalectomia* (vagy egyik oldalon totalis, másikon subtotalis – l. a részleteket a hypophysis fejezetében, a Cushing-kór tárgyalásánál). A műtét, a steroid-feedback megszüntetésével, aktiválhat egy hypophysis microadenomát, Nelson-syndromát okozva. Hypophysis adenoma gyanúja esetén CT- és MRI-negatív esetekben is indokolt lehet a műtét. Mivel a rutin ACTH-vizsgálat sokszor nem ad reális eredményeket, utóbbi időben intraoperatív méréseket végeznek, melyekkel a műtét eredményessége is azonnal ellenőrizhető. Microadenoma-műtéteknél újabban nem tesznek tömőanyagot, a későbbi fejfájás megelőzésére. A műtét után 3-4 hónapig nem szükséges MRI-ellenőrzés.

– *gyermekkori Cushing-kórban*, és ritkán felnőtteknél is (ha a klinikai állapot nem túl súlyos) konvencionális *hypophysis-besugárzást* végzünk. Ugyanezt kell alkalmazni bilaterális adrenalectomia után is, a *Nelson-syndroma megelőzése*, ill. kezelése érdekében.

*Gyógyszeres kezelés: Ablatio után substitutiós kezelés szükséges.*

A *steroid-synthesist* gátló szereket és a *steroid-antagonistákat* alkalmazhatjuk *műtét* (előtt vagy után) és *radiotherapiás* kezelés *adjuvánsaiként*. Így, használhatók mellékvesekéreg daganatok vagy bilaterális micronodularis dysplasia műtétei előtt, a klinikai tünetek mérséklésére, ill. Cushing-kórban, a hypophysis-besugárzás eredményeinek kivárási periódusában. Súlyos, *inoperabilis* esetekben, vagy ha a beteg *nem vállal* egyéb kezelést, ugyancsak alkalmazzuk. Az *adrenostaticumok* úgy gátolják a steroidogenesist, hogy különböző enzimeket bénítanak: így az

– *o, p'-DDD* (*Mitothane<sup>R</sup>*, *Lisodren<sup>R</sup>*) *cytotoxicus* anyag, és gátolja a cytochrom P-450-hez kötött enzimek működését. Napi 4-12 g-os (első három hónapban), majd 6-8 g-os adagban mellékvesekéreg-carcinomában és ectopiás ACTH-secretióban használják elsősorban, rendszerint más adrenostaticumokkal együtt. Jó eredménnyel alkalmazható Cushing-kórban is, hypophysis-besugárzáshoz társítva. Hatékony szer, de számos *mellékhatást* okoz: hányinger, hányás az esetek 70-80%-ában jelentkezik, confusio, aluszékonyság, szédülés, étvágytalanság, ataxia 45-60%-ban, máskor gynaecomastia, bőrkütiés, máj-próbák pozitívalódása, leucopenia és egyéb zavarok léphetnek fel.

– *metirapon* (*Methyrapon<sup>R</sup>*, *Metopiron<sup>R</sup>*): a P-450-C11 *hydroxylaset* gátolja, adagja 1 - 4 g/nap; functionális vizsgálatra is alkalmazzák

– *ketoconazol* (Nizoral<sup>R</sup>): imidazol-szerkezetű antimycoticum, sajnos kifejezetten májtoxicus, főleg tartós alkalmazás esetén. Gátolja a P-450-21 hydroxylaset, valamint a 20, 22- és a 17, 20-desmolaset. Adagja 0,4 - 1,2 g/nap.

– *aminoglutetimid* (Cytadren<sup>R</sup>, Orimeten<sup>R</sup>): A 20, 22-desmolaset gátolja, adagja 0,5-2 g/nap. Mivel általános steroidsynthesis-gátló, jó eredményekkel használható előrehaladott steroid-érzékeny rákokban, így emlő- és prostatarákban is.

– *trilostan*, a 3 $\beta$ -OH-steroid-dehydrogenaset blokája a mellékvesekéreg *mindhárom* zónájában, gátolván így az aldosteron, a cortisol, s az androstendion synthesisét. Napi adagja 120-360 mg. Átmenetileg hatékony Cushing-kórban, a betegek kevesebb mint 25%-ánál. Mellékhatásai: hasmenés, hányinger, hasi fájdalmak, fejfájás, orrfolyás, bőrkiütések.

A steroidogenesis gátlói mellékvesekéreg-elégtelenséget okozhatnak, s ilyen esetben substitúciós terapiát kell társítani hozzájuk.

A *Mifepriston*<sup>R</sup> (RU-486<sup>R</sup>) nem a steroidok synthesisét gátolja, hanem elsősorban *proges-teron-antagonista*, mely a glucocorticoid-receptorokat is blokája, s így *antiglucocorticoid* hatást fejt ki. Napi adagja 400 mg.

*Centrális* formákban (Icenko–Cushing-, ill. Cushing-kór) megpróbálható és néha eredményes:

– a serotonin-antagonista *cyproheptadin* (Peritol<sup>R</sup>, Periactin<sup>R</sup>), adagja 12-24 mg/nap, 15-50%-ban hatékony; mellékhatásai: aluszékonyság, hyperphagia, súlygyarapodás,

– dopamin-agonisták: pl. *bromocriptin* 25-50 mg/nap,

– GABA-antagonisták: pl. natrium-valproat,

– reserpin.

Ezek a gyógyszerek az ACTH-secretio hypothalamicus modulálását befolyásolják, s a hypophysis szintjén hatnak.

Az *octreotid*: *ectopiás* ACTH- és/vagy CRH-syndromákban biztató eredményeket adott (3 $\times$ 150  $\mu$ g/nap sc. adagban). Mellékhatásai közül az epekő-képződés gyakoribb. Az említett *ectopiás* syndromákban adrenostaticumok is alkalmazhatók.

A *hypertonia* ACE-gátlókkal,  $\beta$ -blokkolókkal, aldosteron-antagonistákkal kezelendő. A többi diureticum (a hypokaliaemia veszélye miatt) és a digitalis-származékok (a hypokaliaemiában fokozott arrythmiás hajlam miatt) csak óvatosan adhatók.

**Prognosis:** A *centrális* Cushing-kór – *idejében elvégzett műtét* esetén – *jó prognosisú*. Benignus mellékvesekéreg-adenoma műtéti megoldása szintén *jó* perspectivát biztosít. Radikális kezelés nélkül viszont mindig súlyosbodás, rossz prognosis jellemzi.

*Rosszindulatú daganatok* esetén általában gyakori a progressio, recidíva és metastasis, így a prognosis *rossz*. Az *ectopiás* Cushing prognosisa a *primaer daganat* természetétől függ: pl. ACTH-t termelő jóindulatú carcinoid – idejében végzett – sikeres műtete tartós gyógyulást eredményez. Sajnos, a primaer daganat gyakrabban rosszindulatú.

### Glucocorticoid-resistentia

Lehet familiáris vagy szerzett. A *familiáris* forma oka glucocorticoid-receptor *gén-mutáció* (a steroid-kötő régióban mutáció Val641). Emiatt a *hypothalamo-hypophysealis* rendszer *nem érzékeny a cortisol-feedback* iránt, így az ACTH-secretio megnövekedik, ami fokozott glucocorticoid-, mineralocorticoid- és androgén-secretióra vezet. A mineralocorticoidok szintjén a DOC- és a corticosteron-képződés fokozódik, amelyek Na<sup>+</sup>-retentio révén

megnövelik a keringő plazmatérfogatot, a vérnyomást, s ugyanakkor csökkentik a  $K^+$ , a renin- és az aldosteron-szintet.

A tüneteket a defectus súlyossága határozza meg:

- enyhe formában: nincs klinikai tünet,
- közepesen súlyos esetekben: *hyperandrogenismus* áll fenn, amely acne, fokozott szőrzet-növekedés és menstruációs zavarok forrása; pseudopubertas precox is kialakulhat,
- súlyos formákban: *mineralocorticoid hypertonia* alakul ki már gyermekkorban.

**Diagnosis** legfontosabb szempontjai:

- *Cushing-syndroma* tüneteinek hiánya, vagy szegényes volta,
- magas plasma- és vizelet-cortisol, magas plasma-*ACTH* (magas androgén- és DOC-szint),
- *DXM*-nal – szokványos adagokban – *nem suppressálható* a cortisol; nagy adag DXM képes viszont az ACTH-t csökkenteni, s így a vérnyomást és a K-szintet normalizálni,
- insulin hypoglycaemia-teszt, ill. családvizsgálat megerősítheti a diagnosist.

A szerzett glucocorticoid-resistentia *chronicus alkoholizmusban* jelentkezik, amely *pseudo-cushing*-syndromát idéz elő. Szerzett formát *AIDS*-ben is leírtak.

#### 2.4.1.2. Hypermineralocorticismus

A mineralocorticoidok a víz és ásványi sók anyagcseréjét befolyásolják. Secretiójuk szabályozása főleg a renin-angiotensin rendszer révén történik (l. előbb). Az *endogen* hypermineralocorticismus két csoportját különböztetjük meg:

a) *hyperaldosteronismus* – ez lehet primaer, mellékvesekéreg-eredetű (pl. adenoma okozta Conn-syndroma, hyperplasia stb.), secundaer és ritkán tertiaer jellegű;

b) *egyéb hypermineralocorticismusok, ún. pseudohyperaldosteronismusok* – más, gyengébb mineralocorticoidok (pl. mineralocorticoid-precursorok) hypersecretiója miatt bekövetkező hypermineralocorticismusok, vagy a cortisol excessiv mennyisége okozta mineralocorticoid-receptor-stimulálásnak következményei. Ide tartoznak:

– *hyperdesoxycorticosteronismus*, melynek három formája van:

– DOC-termelő mellékvesekéreg *adenoma* (tünetileg a Conn-syndromához hasonlít, de csökkent aldosteron-secretio áll fenn),

– *17  $\alpha$ -hydroxylase defectus*,

– *11  $\beta$ -hydroxylase defectus*;

E három esetben a DOC-secretio fokozott, ez okozza a hypertoniát és hypokalaemiát. A *két utóbbi* enzimdefectus esetén (amelyek a *CAH* keretében jelentkeznek), a cortisol-hiány ACTH-hypersecretióhoz vezet, ami a DOC fokozott termelődését váltja ki. *17  $\alpha$ -hydroxylase-hiányban* ezenkívül hypogonadismus (nőknél: primaer amenorrhoea) is jelentkezik, mert az enzimzavar a gonádok szintjén is fennáll. Glucocorticoidok alkalmazása – az ACTH. Hypersecretio gátlásával – mindkét esetben megszünteti a magasvérnyomást és a hypokaliaemiát.

– *hypercorticosteronismus*: corticosteron-termelő mellékvesekéreg adenoma okozza;

– *látszólagos hypermineralocorticismus (AME – apparent mineralocorticoid excess)*: a vesék *11 $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase* enzimdefectusán alapszik. Normális viszonyok közt ez alakítja át a vesék szintjén a cortisolt inaktív cortisonná (l. a mellékvesekéreg hormonológiájá-

nál); funkciókiesése esetén az 1000-szer nagyobb töménységű cortisol a mineralocorticoid receptorokra is jelentős izgató hatást fog kifejteni ("renalis Cushing-syndroma"). Ezt az enzimet gátolják pl. a *glycyrrhetin-sav* és származékai (l. a továbbiakban), amelyek exogen "hypermineralocorticistmust", azaz ugyancsak nagy cortisol-töménység kialakulását eredményezik. A mineralocorticoid-receptorok izgatása  $\text{Na}^+$ -retentiót, hypertenziót, hypokalaemiát okoz, a  $\text{Na}^+$ -retentió supprimálja a renin- és az aldosteron-secretiót.

– hypermineralocorticismus *kevert* formái:

– *Cushing-syndroma* (melyet pl. paraneoplasias ACTH-termelődés okozhat),

– *primaer cortisol-resistentia* (l. előbb);

– *Liddle-syndroma* (I. típusú *pseudohyperaldosteronismus*): a distalis vesetubulusok *amilorid-érzékeny Na-csatornáinak* mutáció okozta állandó *aktiválódása* jellemzi (állandó  $\text{Na}^+$  –  $\text{K}^+$ -cserével), amely már nincs aldosteron-ellenőrzés alatt. Hypertensio, hypokaliaemia és alacsony plasma-renin aktivitás jellemzi, noha az aldosteron-szint nem magas. Ez a hypertonia egyik ritka veleszületett oka, melyet az említett fokozott ioncsere jellemez nemcsak a vesében, hanem más szövetekben is (*Botero-Velez* és mtsai, 1994);

– II. típusú *pseudohyperaldosteronismus*, mely primaer renalis eredetű sóretentio következménye (*Holland*, 1991).

*Exogen hypermineralocorticistmust* okozhatnak a *glycyrrhetin-sav* és származékai, pl. glikozidja, a *glycyrrhizin* (amely az édesgyökér édes ízét adja), ill. egyéb hasonló anyagok (*Licorice*, *Carbenoxolon* – utóbbit pl. fekély kezelésére használják), – hatásmechanizmusukat l. előbb. Mineralocorticoid-kezelés, pl. fludrocortisonnal, vagy nagy dosisú glucocorticoid adagolása (utóbbi a mineralocorticoid-receptorok izgatása révén) hasonló következményre vezethet.

#### 2.4.1.2.1. Primaer hyperaldosteronismus

Mellékvesekéreg-eredetű fokozott aldosteron-secretióval járó kórkép, amely nátrium-retentióra, s így hypertensióra vezet; ugyanakkor a kálium-ürítés fokozásával hypokalaemiát okoz, annak klinikai megnyilvánulásaival. A primaer hyperaldosteronismus – a só- és víz-háztartásra kiváltott hatásai következtében – a plasmarenin-aktivitást (PRA) csökkenti.

**Előfordulás.** A hypertóniás betegek 2-5%-a secundaer magasvérnyomásban szenved. Ezeknek 25-30%-a endocrin eredetű, elsősorban primaer hyperaldosteronismus okozza. Az 1980-as évekig ennek gyakoriságát csak 0,05-2%-ra becsülték, de egy 1994-es adat szerint (*Gordon*) a secundaer hypertóniák 8,5%-át képezi. Jellemző, hogy az 1993-1997-es években gyakorisága tízszeres növekedését észlelték a Mayo klinikán (*Young*).

**Etiopathogenesis.** Legtöbbször (65-85%-os gyakorisággal) **benignus adenoma** okozza (melynek átmérője az esetek 3/4-ében 2 cm-nél kisebb), míg kb. 15%-ban **diffus hyperplasia**. Az első variánst Conn írta le 1955-ben, az ő nevééről nevezték el Conn-szindrómának. A 41. táblázat a primaer hyperaldosteronismus formáit ismerteti.



**41. táblázat. A primaer hyperaldosteronismus formái**

Forma	Gyakoriság (%)
<b>Aldosteron-termelő adenoma (APA)</b>	
“autonóm”	60-70
renin-dependens	3-5
családi II. típusú hyperaldosteronismus (FH II)	nem ismert
<b>Adrenocorticalis hyperplasia</b>	
idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA)	20-30
glucocorticoiddal suppressálható forma (GSH) (FH I)	1-3
primaer adrenal hyperplasia (PAH)	1-3
<b>Aldosteron-termelő carcinoma</b>	< 1
<b>Aldosteron-termelő ectopiás adenoma és carcinoma</b>	< 0,05

FH: familiáris hyperaldosteronismus (I. és II. típus)

Ritkán *ectopiás* aldosteron-termelés is előfordul (pl. ovarium-carcinómában).

Az aldosteron hypersecretiója miatt fokozódik a  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , s a  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -csere a vesék másodlagos kanyarulatot csatornácskáiban. A  $\text{Na}^+$ -retentio vérnyomás-emelkedést, hypervolaemiát és így renin secretio-csökkenést vált ki. A  $\text{K}$ -vesztés miatt izomasthenia, pseudoparalysis, polyuro-polydipsiás syndroma lép fel. A  $\text{H}^+$ -vesztés metabolicus alkalosishoz vezet, a  $\text{NaHCO}_3$  plasma-szintje nő, s tetaniás krízisek jelentkezhetnek (az alkalosis miatt).

**42. táblázat. A primaer hyperaldosteronismus klinikai tüneteinek gyakorisága**

Tünet	Gyakoriság (%)
Hypertonia	100
Izomgyengeség	73
Polyuria	72
Fejfájás	51
Polydipsia	46
Paraesthesia	24
Látási zavarok	21
Intermittáló izom-paralysis	21
Tetania	21
Fáradékonyság, gyengeség	19
Tünetmentes (?)	6

**Klinikai kép:** rendszerint 30 - 40 éves nőknél lép fel. A *vérnyomás* nem túl magas: 170 - 200 / 90-110 Hgmm között van, fejfájással jár, de jól tolerált, enyhe bal kamra-hypertrophiát

okoz. Olyankor kell gondolni rá, ha nincs hypertonia a családban (természetesen a családi formáktól eltekintve), ha a magas vérnyomás kezelésre resistens, ha nincs párhuzam a magas vérnyomás és a szemfenéki lelet között, és hypokalaemia áll fenn. Az utóbbi azonban jelentős számú esetben nem evidens (pl. csak diureticum váltja ki) vagy hiányzik. Alkalosis is lehetséges.

A  $K^+$ -vesztés miatt *polyuro-polydipsiás* syndroma következik be (napi 4-5 L vizelet, fajsúlya 1012 körül), mert a fokozott  $K^+$ -ürítés csökkenti a tubulusok reaktivitását ADH-ra. A hypokalaemia ugyanakkor súlyos tubulus-elváltozásokat, ún. *hypokalaemiás nephropathiát* vált ki, mely ADH-resistens és irreversibilis lehet.

Szintén a hypokalaemia miatt állandó *izomgyengeség*, valamint *periodicus pseudoparalysis* jelentkezik, ez különösen az alsó végtagokra, főleg azok tövére lokalizálódik, illetve a has és a mellkas szintjére: a beteg annyira elgyengül, hogy nem képes lábraállni. Ezt sokszor  $K^+$ -ürítő diureticumok váltják ki. Jelentkezhetnek arc- és végtag-paraesthesiák, fájdalmas izomgörcsökkel. Nőknél manifest vagy latens *tetania* is létrejöhet. *Nincsenek oedemák*, mint secundaer hyperaldosteronismusban.

#### Laboratóriumi eredmények:

- *hypokalaemia* (fontos, hogy normális sófogyasztás mellett és a kar leszorítása nélkül vegyük a vért  $K^+$ -meghatározásra), hyperkaliuria;
- *hypernatraemia* (ez nem kötelező), normális vagy csökkent natriuriával; emiatt a plasma-volumen nő;
- *metabolicus alkalosis*, hypochloraemiás tendencia;
- paradox módon fokozott alkaliuria s enyhe proteinuria is lehet (utóbbi a kaliopenia okozta tubularis laesio miatt);
- előszeretettel végzik a *nyál  $Na^+/K^+$  arányának meghatározását*, ugyanis primaer hyperaldosteronismusban a  $K^+$ -excretio nemcsak a vizeletben, hanem a nyálban is fokozódik; ez az arány normális esetben 0,5-1,3; 0,5 alatt hyperaldosteronismusra, 2 felett mellékvesekéreg-elégtelenségre utal.

*Hormon-meghatározások:* Elvégzésük feltétele, hogy a beteg legalább 2 héttel *előtte* ne vegyen *gyógyszereket* (diureticum, major tranquillans), s 2 hónappal *előtte* anticoncipienseket. Másik feltétel, hogy a  $K^+$ -szint normális legyen, ugyanis a hypokalaemia *supprimálja* az aldosteron-secretiót s így *denaturálja* az eredményt. A  $K^+$ -szintet normalizálандó, 1-2 hétig 10-30 g  $K^+$ -t kell adni naponta, orálisan vagy infúzióban.

#### 43. táblázat. A renin–angiotensin–aldosteron rendszer aktivitásának vizsgálatát befolyásoló gyógyszerek

Gyógyszer	Hatás	Elhagyandó a vizsgálat előtt
Spironolactonok	↑ PRA	6 héttel
Oestrogenek	↑ plasma-renin substrat	6 héttel
ACE-gátlók	↑ PRA, ↓ aldosteron	2 héttel
Diureticumok	↑ PRA	2 héttel
Nem-steroid gyulladásgátlók	↓ PRA ( $Na^+$ -retentio)	2 héttel
β-adrenerg blokkolók	↓ PRA	2 héttel
Calcium-csatorna blokkolók	↓ aldosteron	2 héttel

PRA: plasma-renin aktivitás

Az RAA-rendszer aktivitását *nem befolyásoló* antihypertensivumok: Prazosin (Minipress<sup>R</sup>), Guanethidin (Ismelin<sup>R</sup>), Guanfacin (Estulic<sup>R</sup>). Ezeket nem szükséges kihagyni.

– **Aldosteron-meghatározás.** Végezhető alapérték-meghatározás (éjjel, reggel), stimulatio és suppressio;

– *alapértékek:* éjjel 5 ng% alatt, reggel 7-15 ng% között normálisak: pontosabban férfinél 5-15, nőnél (follicularis fázisban) 15-25 ng%; primaer hyperaldosteronismusban emelkednek. Ha a plasma-aldosteron > 15 ng%, és szintje ACE-gátlókra csökken, renin-dependens hypertonia áll fenn; a plasma 18-OH-corticosteron emelkedése ugyancsak hyperaldosteronismusra utalhat, a kifejezett, 100 ng%-ot meghaladó növekedés APA-ra;

– *aldosteron-18-glucuronid-ürítés* vizsgálható a vizeletben; feltétele: a diureticumok három hetes kihagyása és 4 napos fokozott sóbevitel; hyperaldosteronismusban értéke 20 µg/24 h fölé emelkedik;

– *stimulációs próba:* Volumen-depléciót váltunk ki 80 mg po. furosemiddel és/vagy orthostasist biztosítunk (a beteg 4 órán át nem fekdühet le); normális körülmények között az aldosteron-szint az alapérték 2,5-4-szeresére emelkedik.

Primaer hyperaldosteronismusban az éjszakai és reggeli értékek *magasak, stimulációra* még tovább *emelkednek (IHA-ban a kiindulási szint 2-3-szorosára)* vagy éppen *csökkennek (APA-ban, a cortisol napi bioritmusával párhuzamosan)*.

– *suppressió próbák* egyes formái (sóinfúziós teszt) óvatosságot igényelnek, másokra (pl. a DXM-tesztre) pedig ritkábban van szükség (utóbbira a DXM-nal suppressálható ACTH-dependens hyperplasiás formákban). Sóinfúzió helyett alkalmazhatók exogen mineralocorticoi-dok: DOCA 10 mg im. három napon keresztül, vagy 2×200 µg fludrocortison po. három napon át – melyek *primaer hyperaldosteronismusban nem* fejtenek ki suppressáló hatást (a plasma-aldosteron-szint 10 ng% felett marad). A legkevésbé veszélyes az ACE-gátló *captopril-teszt:* 25 mg beadása után 2 órára normális körülmények közt és IHA-ban csökken az aldosteron-szint, míg az APA nem reagál. A *spironolacton-teszt* (4 × 100 mg/nap, 5 hétig) hyperaldosteronismusban normalizálja a vérnyomást és a K-szintet.

– ha felmerül, hogy a primaer hypermineralocorticistmust nem hyperaldosteronismus okozza, hanem az *aldosteron előanyagainak* (desoxycorticosteron, corticosteron, 18-hydroxylált származékok) *felszaporodása* miatt jön létre, vagy éppen a vesékben nem metabolizálódó cortisol-excessus okozza, akkor ezeket az anyagokat kell kimutatnunk a vérből, ill. a vizeletből.

Meg kell említenünk még a nagyon ritka ún. *tertiar hyperaldosteronistmust*, amely secundaerként indul (renin-hypersecretio miatt), s idővel autonómmá, azaz primaer jellegűvé válik.

**44. táblázat. A primaer hyperaldosteronismus jellegzetes laboratóriumi adatainak gyakorisága**

Tünet	Gyakoriság (%)
Suppressált renin-aktivitás	100
Emelkedett aldosteron-aktivitás	100
Hypokalaemia, kaliuresis	95
Hyposthenuria	80
Hypernatraemia, hypervolaemia	65
Alkalosis	40

– **Renin-meghatározás:** fontos mind a diagnosis, mind az elkülönítő kórisme szempontjából. A reggeli alapértékeket normál nátrium-tartalmú diéta és 8 órai fekvés után határozzuk meg. A stimulációt orthostasissal (4 órás járkálás), és/vagy Na- és volumendepletióval (80 mg furosemid po.) váltjuk ki.

Reggel mért normál-alapértékei 1,5-2,5 ng/mL/h; stimulálva 4,5 - 8 -ra emelkedik.

– Secundaer hyperaldosteronismusban magasak a reggeli értékek: az alapérték 6-8, a stimulált 10-20 ng/mL/h.

– Primaer hyperaldosteronismusban a **renin-secretio csökken** (0,1-0,3 ng/mL/h körüli értékekre) és *nem válaszol* (adenomában), vagy csak *kissé* reagál (hyperplasiában) provokációs tesztekre (orthostasis, furosemid, captopril, sószegény diéta).

– Ha a syndroma a *gyenge mineralocorticoidok* felszaporodása miatt jön létre, ezek szintje nő meg (szokványos, aldosteron-kittekkel nyilván nem határozhatók meg). Itt jegyezzük meg, hogy a *DOC*-t termelő adenomák nagy része rosszindulatú.

**Képalkotó vizsgálati eljárások.** A mellékvesekéreg izotóppal végzett *scintigrammja* (radioactiv jódocholesterinnel jelzett Scintandren-nel), ill. az *ultrahang* nem mindig mutatja ki az adenomát, mert ez rendszerint kisméretű. A scintigraphiát megelőzően tanácsos a pajzsmirigyet stabil jóddal, a mellékvesekéreg többi részét pedig DXM-nal blokálni, hogy a radioactiv jódocholesterin az autonóm daganat-szövetben halmozódjék fel. Legfontosabb a **CT**, amely egy- vagy kétoldali adenomát, vagy hyperplasiát bizonyíthat, s e két elváltozást jól elkülöníti.

Olykor *sebészi exploráció* tisztázza a kórkép eredetét.

*Aldosteron-meghatározás mellékvese vénákból* illetve a v. cava inferiorból lehetővé teszi az aldosteron hypersecretio eredetének a kimutatását (jobb vagy bal mellékvesekéreg – bal oldalt háromszor gyakoribb; a cortisol-szint meghatározásával ellenőrizhető a catheter helyzete). Előfordulhat pl. olyan kétoldali mellékvesekéreg adenoma, melyek közül csak az egyik termel fokozott mértékben aldosteront.

**Kórisme:** Ritka kórkép, hypertóniás betegek 0,5-8,5%-ában fordul elő; gondolni kell rá, ha a hypertonia nem, vagy csak rosszul reagál szokványos vérnyomáscsökkentőkre, ha nem családi jellegű, ha nincs párhuzam a vérnyomásértékek és a szemfenék-eredmények között, s ha 30-40 éves nőknél jelentkező nem túl magas hypertóniáról van szó. Ha fennáll még egy polyuro-polydipsiás syndroma, tetania, hypokalaemia, izomgyengeség, periódikus pseudo-paralysis, nagyon valószínű a diagnosis. Ezt a laboratórium igazolja: magas a plasma-aldosteron-, alacsony a renin-szint. A képalkotó eljárások (CT) kimutathatják a daganatot vagy a hyperplasiát.

#### 45. táblázat. Primaer hyperaldosteronismus alapformáinak elkülönítő diagnosisa

Laboratóriumi vizsgálat	APA	IHA	Glucocorticoiddal supprimálható forma
Plasma-aldosteron fekvő helyzetben álló helyzet + furosemid	magas csökken	magas emelkedik	magas változó
Plasma-renin aktivitás			

fekvő helyzetben	alacsony	alacsony	alacsony
álló helyzet + furosemid	változatlan	emelkedik	változó
Plasma 18-OH-corticosteron	> 100 ng/dL	< 50 ng/dL	< 50 ng/dL
Plasma 18-OH-cortisol	alacsony	alacsony	magas
Plasma-aldosteron DXM-suppressio	(nem?)	nem	igen

**Két alapformáját** különíthetjük el:

1. **adenomás** forma, azaz **aldosterone-producing adenoma – APA**, benignus, legtöbbször solitaer elváltozás; ez a Conn-syndroma, amit az említett szerző 1955-ben leírt.

2. **diffus és micronodularis hyperplasia**, azaz idiopathiás hyperaldosteronismus – **idiopathic hyperaldosteronism – IHA**.

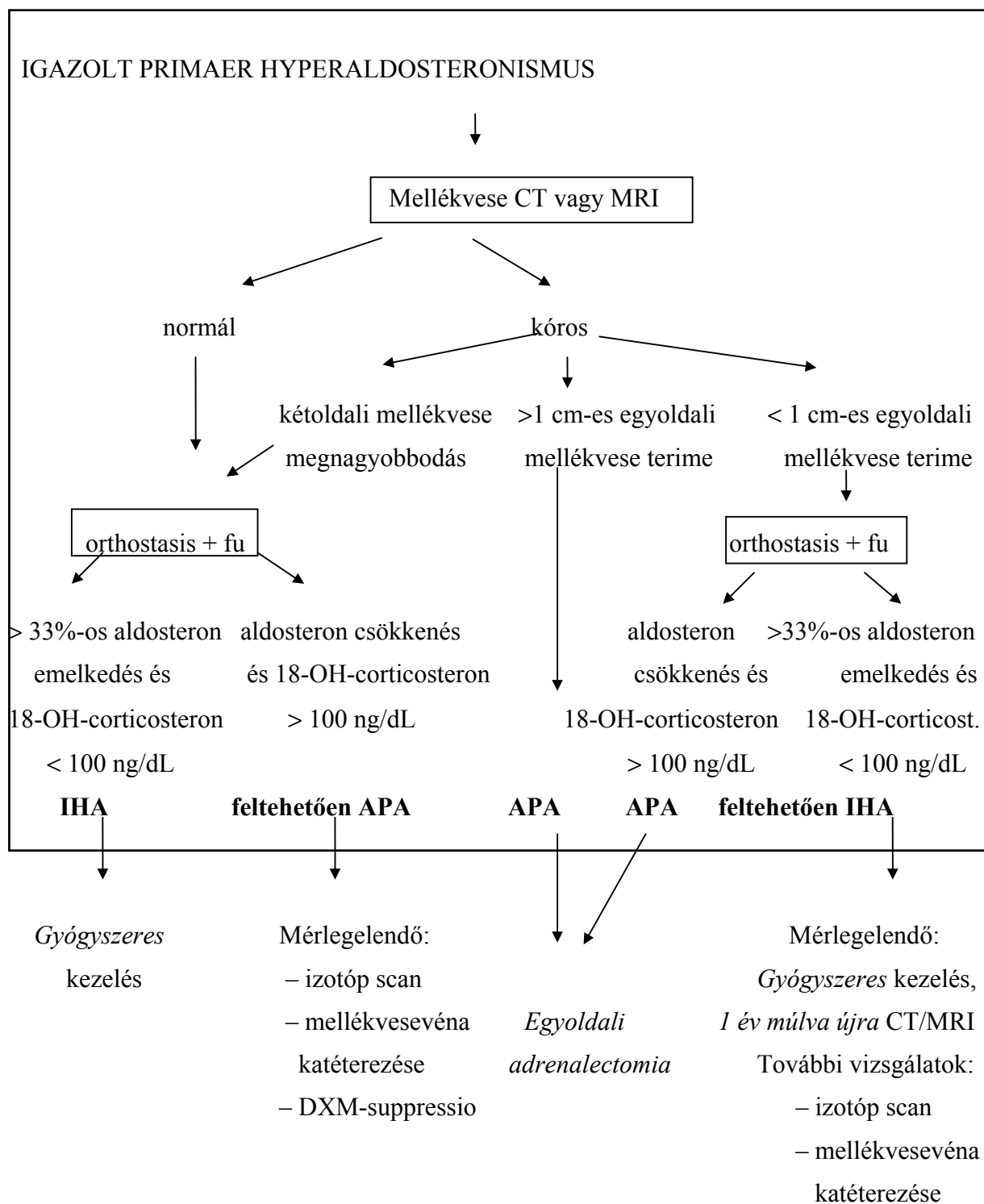
Mindkét alapformában magas a plasma aldosteron-szint, alacsony és nem, vagy csak alig stimulálható a renin-szint; stimulatio után az aldosteron-szint hyperplasiában nő, míg adenomában csökken.

Újabban az aldosteron közvetlen előanyaga, a *18-OH-corticosteron* plasma-szintjének meghatározása segít az adenoma és a hyperplasiák elkülönítésében: *100 ng/dL feletti érték adenomára* utal.

Létezik ugyan egy harmadik forma, a familiáris **DXM-nal suppressálható hyperaldosteronismus**, (GRA – glucocorticoid-remediable aldosteronism, vagy GSH – glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism, Sutherland-syndroma) de ez jóval ritkább. Ezt a formát, vagyis a glucocorticoid-dependens hyperaldosteronismust az okozza, hogy az aldosteron-synthetase inkább a z. fasciculatában exprimálódik, mint normális helyén, a z. glomerulosában. Az aldosteron-synthetase és a 11- $\beta$ -OH-lase génjeinek fusionálásából *hybrid-gén* származik, mely hybrid-steroidok (18-oxo- és 18-OH-cortisol) létrejöttéhez vezet. Így az aldosteron-secretiót főleg az ACTH ellenőrzi, kevésbé az angiotensin II. Klinikailag rendszerint *fiatal hypertoniás* betegnél jelentkezik, *családi* halmozódás jellemzi, két oldali mellékvesekéreg hyperplasiával jár, *korán apoplexiára* vezethet. Érdekes módon, általában *normokalaemiát* találunk, hypokalaemia sokszor csak thiazid diureticum adására alakul ki. Öröklődése autosomalis dominans, diagnosisa molekulár-genetikai vizsgálatokkal (a mutatio kimutatásával) is bizonyítható.

Az aldosteron-termelő **carcinoma** különleges irodalmi ritkaság, steroid-termelő szervekben (pl. a petefészkekben) fordulhat elő.

Az 57. ábra az aldosteron termelő adenoma (APA, vagy Conn-syndroma) és az idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA) elkülönítésének algoritmusát ismerteti és e két forma kezeléséhez nyújt támpontokat.



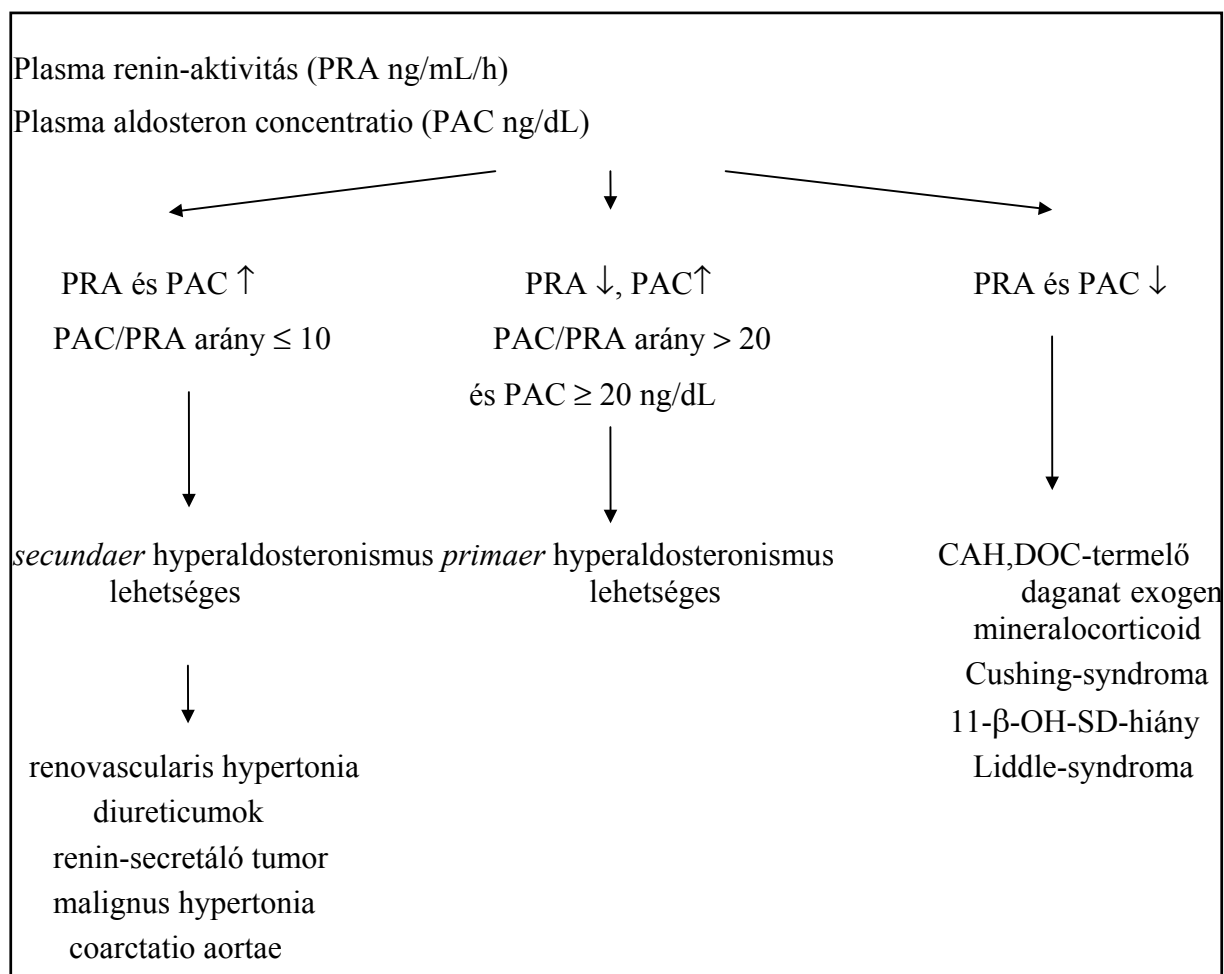
**57. ábra. Aldosteronoma (APA) és idiopathiás hyperaldosteronismus (IHA) elkülönítésének algoritmus és kezelése**

A primaer hyperaldosteronismust **el kell különíteni** más *primaer hypermineralocorticismusok*tól, így:

– *primaer mellékvesekéreg-elváltozások* okozta

- *Cushing-syndromától* (11-DOC-, corticosteron-, vagy cortisol-emelkedés az ok),
- *congenitalis adrenalis hyperplasiától* (enzymdefectusok),
- *más, ritkább hypermineralocorticismusoktól* (ezeket l. részletesebben a kórkép bevezető részében), pl. izolált *11-DOC-*, izolált *corticosteron-*, izolált *18-OH-corticosteron-*, vagy egyéb mineralocorticoid-túltermelés – melyeket rendszerint különböző enzymdefectusok okoznak (pl.  $11\text{-}\beta\text{-OH-lase}$ ,  $17\text{-}\alpha\text{-OH-lase}$ ), s melyeknél az aldosteron-szint nem magas;
- *primaer cortisol-resistentiától* (ok: 11-DOC- és corticosteron-emelkedés);
- *látszólagos hypermineralocorticismustól* (AME, melyet a vesében nem inaktiválódó cortisol okoz); ezt ritkán *exogen tényezők* (liquiritia, carbenoxolon, más gyógyszerek) is kiválthatják;
- I. típusú (azaz *Liddle-syndromától*) és II. típusú *pseudohyperaldosteronismustól*
- *secundaer mellékvesekéreg-elváltozások* okozta *hypermineralocorticismusoktól* (pl. Cushing-kór, paraneoplasias aldosteron- és ACTH-termelés, acromegalia, diabetes súlyos nephro- és neuropathiával stb.)
- *secundaer hyperaldosteronismusoktól* (l. a következőkben), melyek magas renin-secrecióval járnak
- *tertiar hyperaldosteronismustól*, melyet az *a. renalis stenosis* okoz; ez a renin-termelés fokozódása miatt a RAA-rendszer stimulálását váltja ki, kétoldali hyperplasiát okozva.

Az 58. ábra. a magasvérnyomáshoz társuló hypokalaemia laboratóriumi kivizsgálásának egyik lehetséges algoritmusát ismerteti.



*Megjegyzések:* – primaer hyperaldosteronismus 7-38%-a normokalaemiás,

– gyógyszeres kezelésre resistens vagy rosszul reagáló hypertoniások normokalaemia esetén is szűrendők primaer hyperaldosteronismus irányába,

– PAC/PRA arány 20–30 felett és a PAC 20 ng/dL felett 90%-os érzékenységgű és 91%-os specificitású primaer hyperaldosteronismus diagnózisában.

11-β-OH-SD: 11-β-hydroxysteroid-dehydrogenase \* A primaer hyperaldosteronismus fejezetéhez tartozó összes ábrák és táblázatok *Gláz Edit* előadásából (1998. 01. 14, Haynal Imre ETE) kerültek átvételre.

## 58. ábra. Hypertóniához társuló hypokalaemia laboratóriumi kivizsgálása\*

### Hypermineralocorticismusok kezelése:

–  $K^+$ -megtakarító diureticumok: triamteren, amilorid, spironolacton; ez utóbbit lehetőleg csak kis adagban alkalmazzuk (kezdetben ugyan 200 mg/nap adandó, de utóbb csak 50-100 mg/nap), mert tartós kezelés mellett férfiaknál gynecomastiát, impotenciát, nőknél pedig menstruációs zavarokat okozhat; a *Liddle-syndroma* viszont csak *amiloridra* válaszol, a spironolacton nem képes hatni a mutatiót szenvedett Na-csatornára; az ACE-gátló captopril (25-50 mg/nap) IHA-ban használható (itt csökkenti az aldosteron-szintet);

–  $Ca^{++}$ -antagonisták, egyrészt azért, mert csökkentik a magas vérnyomást, másrészt azért, mert az aldosteron-secretio calcium-dependens; nifedipin (lehetőleg retard), nitrendipin, amlodipin (Norvasc<sup>R</sup>) stb. használhatók;



- *trilostan*, steroid synthesis-blokkoló, gátolja a mineralocorticoid-synthesist is;
- a *CAH* keretében jelentkező 17 $\alpha$ -hydroxylase- és 11 $\beta$ -hydroxylase-defectust glucocorticoidokkal, pl. *cortisollal*, DXM-nal kezeljük, melyek az ACTH-hypersecretiót is gátolják;
- a glucocorticoidokkal *supprimálható hyperaldosteronismust* DXM-nal kell kezelni (pl. 4  $\times$  0,5 mg/nap 10 napon át adva, a magas vérnyomást normalizálni képes); adhatók *K-megtakarító diureticumok* (amilorid, triamteren, spironolacton) is;
- a *látszólagos hypermineralocorticismus* okozta zavarokat *spironolactonnal*, vagy DXM-nal kezeljük (utóbbit a cortisol-szint csökkentésére adjuk, de nem mindig hatékony);
- *antiserotoninerg* gyógyszerek (pl. Icenko-Cushing-syndromában);
- *atrialis natriureticus hormon* (ANP);
- az igen ritka aldosteron-termelő carcinomában főleg a műtét és cysplatin javallt.

A *hyperplasiás* formákat (IHA) *gyógyszeresen* kezeljük, míg az egyoldali *adenomát műtéttel*, s az utóbbi az esetek nagy részében teljes gyógyulást biztosít. Ritkán, ha a hyperplasiás forma egyoldali, ugyancsak műtéti megoldáshoz folyamodunk. A postoperatív hypoaldosteronismus megelőzésére az adrenalectomia előtt 4 hetes spironolacton-előkezelés indokolt. A bilaterális adrenalectomia ellenjavallt, mert csak kb. az esetek egyharmadában javítaná a hypertóniát, de a kialakuló mellékvesekéreg-elégtelenség egy életre szóló substitutiót tenne szükségessé (Gärtner és mtsai, 1998).

**Evolutio:** a *magas vérnyomás* tartós fennállása *bal kamra-hypertrophiára*, myocardium infarctusra, *agyi katasztrófákra* vezethet és más szövödmények (pl. veszélyes arrythmiák, hypokalaemiás nephropathia, uraemia) is bekövetkezhetnek.

**Prognosis:** az *idejében végzett műtét utáni eredmények jók* (teljes gyógyulás, normotensio 60-70%-ban). Ha nem ismerjük fel idejében, korai szövödményekre vezethet (l. előbb). A hyperplasiás forma tartós kezelést és ellenőrzést igényel. A nagyon ritka carcinoma rossz prognosissal.

#### 2.4.1.2.2. Secundaer hyperaldosteronismus

**Etiopathogenesis:** lényegében a juxtaglomerularis apparatuson átfolyó vér hypovolaemiája vagy hyponatraemiája váltja ki, *renin-hypersecretiót* okozva. Okai:

- *hypovolaemiás állapotok:* okozhatja sóvesztés (pl. hányás, hasmenés), de máj-cirrhosis, nephrosis, szívelégtelenség miatt is létrejöhet;
- *hyponatraemia:* pl. sószegény diéta vagy diureticus kezelés kapcsán;
- *magas vérnyomással járó kórképek:* nephropathiák (polycystás, ischaemiás vese stb.), az a. renalis stenosisa, renovascularis hypertóniák, terhességi toxicosisok, anticoncipiensek, malignus hypertóniák, phaeochromocytoma;
- csökkenhet az aldosteron lebontása a *májban*;
- *Bartter-syndroma:* normális vérnyomással és súlyos hypokalaemiával jár. Oka az, hogy a proximális tubulusok nem képesek Na<sup>+</sup>-ot reabsorbálni, s a hyponatraemia miatt a *juxtaglomerularis apparatus compensatoricus hyperplasiája* jön létre. Az arteriolák angiotensin II. presszor-hatásai iránti érzékenysége csökken, mint más magas endogen angiotensin-szinttel járó állapotokban is. A hypotóniás tendencia még növeli a hyponatraemia renin-secretiót stimuláló hatását, ami extrém hyperaldosteronismust okoz. Ez (a primaer

tubularis K-transport-zavarhoz társulva) másodlagos hypokalaemiát okoz, valamint  $H^+$ -vesztést, s így alkalosist is.

– *ciklikus idiopathiás oedema (Mach-syndroma)*: pathomechanismusában két alapvető tényező a *hyperoestrogenismus* és a *tartós orthostatismus* (álló foglalkozású nőknél fordul elő). E kettő miatt fokozódik a capillaris- és nyirokerek permeabilitása, mely alsó végtag-oedemákhoz vezet. Az exsudatio miatt hypovolaemia lép fel, ami a renin-angiotensin rendszer útján hyperaldosteronismust, ez pedig  $Na^+$ - és víz-retentiót, vagyis újabb oedemákat hoz létre; fennállhat ADH hypersecretio is.

**46. táblázat. A primaer és secundaer hyperaldosteronismus elkülönítő kórisméje**

Tünetek és laboratóriumi leletek	Primaer hyperaldosteronismus	Secundaer hyperaldosteronismus
Hypertonia	van	van / nincs
Oedema	nincs	gyakran van
Plasma-renin aktivitás	alacsony	magas
Plasma-aldosteron	magas	magas
Serum-kálium	alacsony	alacsony
Serum-nátrium	kissé magasabb	alacsony vagy normális

### 2.4.1.3. Adrenogenitalis syndroma

*Mellékvesekéreg-eredetű hyperandrogenismussal* járó, *virilizáló* kórkép. Ritkán *feminizáló* jellegű (férfiaknál jelentkező rosszindulatú daganat esetén), amikor az oestrogen-secretio uralja a képet. Az adrenogenitalis syndroma oka rendszerint enzymdefectus (ami *congenitalis adrenalis hyperplasiát* hoz létre), ritkábban pedig androgént secretáló *daganat*.

Az említett klasszikus értelmezés mellett, fölfogható az adrenogenitalis syndroma tágabb értelemben is, mint a mellékvesekéreg steroidogenesisének genetikailag meghatározott zavara, amely a pre- és/vagy postnatalis *szexualizációt* károsítja. Így, fogalmába már beleférnek a virilizálódással nem járó, de a normális szexualizációt ugyancsak megzavaró enzymdefectusok is (pl. androgén-hiányt okozó enzymzavarok, melyek sokszor a gonádok szintjén is fennállnak, l. a továbbiakban).

Bármilyen *hyperandrogenismus* fennállásakor általában három kérdésre kell válaszolnunk: az androgén-képződés helyét, okát, illetve a klinikai manifestatio idejét kell tisztáznunk.

1) *Helye*: Az androgén-túltermelésért a gonádok (ovariumok, herék), a mellékvesekéreg, vagy egy heterotop mirigyszövet lehet felelős. A klinikai megnyilvánulások szempontjából fontos a genetikai tényezők befolyását, valamint a receptorszervek érzékenységét is tekintetbe venni.

2) *Okai*: – *daganat* (mellékvesekéreg-, gonád- vagy egyéb localisatiójú tumor),

– *congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH)*: *enzymdefectusok* okozzák, melyek a steroidogenesis megzavarják. Az enzymdefectusok autosomális recessiv öröklésmentet követnek; részleges vagy teljes enzymzavar állhat fenn.

*Közös vonásaik* közé tartozik, hogy az enzymdefectus érinti a *cortisol* synthesisét, ami miatt cortisol-hiány alakul ki (sokszor már a 8-10. gestációs héttől, vagyis a mellékvesekéreg-működés kezdetétől). Ez – a negatív feedback-hatás kiesése miatt – fokozott *ACTH*-secretióra

vezet, ami mellékvesekéreg-hyperplasiát és a steroidogenesis fokozódását váltja ki. Azok a steroid-előanyagok fognak felszaporodni, amelyek közvetlenül az *enzymdefectus előtt* található. Ugyanakkor azok a steroidok is intenzívebben fognak termelődni, melyek vonalán nem áll fenn akadályozó enzymzavar. Előbb csak a leggyakrabban előforduló, *főbb zavarok* általános vonatkozásait ismertetjük, majd – főleg az újszülöttkori adrenogenitalis syndroma keretében – a többi forma is sorra kerül.

a) **21- $\beta$ -hydroxylase hiánya** – ez a forma a leggyakoribb (95%). Ilyenkor a *cortisol- és aldosteron-képzés elégtelen*, előanyagaik főleg androgénekké alakulnak. Ennek *klasszikus* változata megnyilvánulhat **sóvesztéssel járó** (súlyos) és **tiszta virilizációs syndroma** formájában. A congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) klasszikus homozygota formájának mindkét allélje kóros, már gyermekkorban felismerik. A *nem-klasszikus*, késői kezdetű (*late-onset*) CAH-t enyhe allél-variációk jellemzik. E formában születéskor még nincsen virilisatio, csak gyermekkorban vagy peripubertálishan alakul ki. A felnőttkori virilisatio nem túl gyakori okát képezi, amenorrhoeával vagy rendetlen menses-szel járhat. Gyakran szabályos a ciklus, és a betegek ovulálnak (48. tábl.).

b) **11- $\beta$ -hydroxylase-hiány**: klinikailag hasonlít az előzőhöz, de hypertóniával jár. Csökkent a cortisol-termelés, ugyanakkor fokozott a *11-desoxycortisol s a 11-DOC* (11-desoxycortico-steron) synthesise. Utóbbi erős mineralocorticoid, s így só-retentiót, vérnyomásemelkedést és hypokalaemiát okoz. Az androgén-secretio fokozott, de kevésbé, mint a 21-hydroxylase-hiány esetében. Végeredményben, (az esetek 2/3-ában) **hypertensióval** társuló **virilizációs syndroma** alakul ki. Ritka forma, 5-8%-ban jelentkezik

c) A **3- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase/isomerase** zavara miatt gyakorlatilag *teljes gluco- és mineralocorticoid-hiány* alakul ki, s ugyanakkor a *sexual-hormonok* synthesise is károsodik, a DHEA kivételével. *Ha* az enzymdefectus a *gonádokban is* fennáll, az egyetlen androgén-forrást a mellékvesekéreg *gyenge androgénjei* fogják képezni: a cortisol hiánya miatt fokozott ACTH-secretio extrém mértékű DHEA-képződésre vezet. Ez extraadrenalisán, részben androstendionná és testosteronná alakul át. A mellékvesekéreg-androgének arra elegendők, hogy a **leánymagzatot virilizálják** (de *enyhábban*, mint a két előző syndromában), arra viszont *elégtelenek*, hogy a *fiúmagzatot* normálisan sexualizálják (így hy-pospadias jön létre).

A virilizáció mellett a kórképet a só- és vízvesztés, valamint a hyperkalaemia jellemzi. Így alakul ki a **sóvesztő virilizációs syndroma**. Ha az enzymdefectus súlyos, kezelés hiányában az újszülött heteken belül elpusztul. Substitutio mellett is nagyon rossz a prognosisa.

Sóvesztő virilizációs syndroma jön létre a 21- $\beta$ -hydroxylase teljes, decompensált hiányakor is (az esetek kb. 1/3-ában, l. előbb). Tiszta sóvesztő syndroma lép fel izolált *hypoaldosteronismusban* (így 18-hydroxylase, vagy 18-hydroxysteroid-dehydrogenase, azaz 18-oxydase hiányában), valamint I. típusú pseudohypoaldosteronismusban (l. később).

d) **17- $\alpha$ -hydroxylase hiánya**. Ez a syndroma **nem jár virilizációval**, mert az enzym-hiány miatt már az első lépéseknél gátolt a steroidogenesis. Így *cortisol-, androgén-, oestrogen- hiány* jön létre, *mineralocorticoid túlsúllyal*. Az utóbbi **hypertóniát** és hypokalaemiát okoz.

Ez az enzymdefectus a *gonádok szintjén is* fennáll, így nem alakul ki normális pubertás se: a nőknél *primaer amenorrhoea*, a férfiaknál *pseudohermaphroditismus masculinus* jön létre.

3) A klinikai megnyilvánulás *időpontja* szerint a hyperandrogenismus már az intrauterin életben kialakulhat, congenitalis mellékvesekéreg hyperplasiát okozva. Megnyilvánulhat később, gyermekkorban (gyakran pubertáskor), vagy akár felnőttkorban is. A későn megnyilvánuló formák rendszerint partialis enzymdefectusok.

#### 2.4.1.3.1. Újszülöttkori adrenogenitalis syndroma (Congenitalis adrenalis hyperplasia, CAH)

A *cortisol biosynthesis*éhez szükséges öt enzim bármelyikének zavara, de rendszerint (95% körül) a *21-hydroxylase* hiánya okozza. Így kevesebb cortisol szintetizálódik, s ez mellékvesekéreg-elégtelenséget eredményez. A cortisol negatív feedback hatásának kiesése ACTH-hypersecretiót okoz, ez idézi elő már a magzatban a mellékvesék veleszületett megnagyobbodását (congenitalis adrenalis hyperplasiát, CAH). Többnyire (az előzőleg említett három legfontosabb enzimdefectus esetén) az androgén-secretio fokozódásával jár, ami a külső nemi szervek differenciálódási zavarához vezet (innen az adrenogenitalis syndroma, AGS elnevezés).

Mint már szó volt róla, nem mindig CAH okozza a hyperandrogenismust, hanem ritkán más androgén-források: anyai, vagy magzati androgén-secretáló daganatok vagy más szövetek, placentalis P-450 aromatase-hiány, exogen eredetű androgének (pl. az anya kezelése anabolicus steroidokkal, vagy egyéb androgénizáló gyógyszerekkel, pl. progesztagénnel).

A hyperandrogenismus mértékétől függően minden átmenet lehetséges a tipikus női és a tipikus férfi külső nemi szervek között. **Prader 5 formát** vagy *típust* különít el, az átmeneti jellegzetességek alapján. Az I. típust *clitoris-hypertrophia* jellemzi, a II.-at emelett a *nagyajkak* változó mértékű *összenövése* is, a III.-nál már *jelentősebb* a clitoris-hypertrophia, s a nagyajkak hátulról kezdődő fusiója, a hüvely és a húgycsőnyílás pedig közös üregbe, a *sinus urogenitalis*ba nyílik. A IV. typusnál *peniformis clitoris*, a nagyajkak teljes, *herezacskószerű* *összenövése* áll fenn, a hüvely a húgycsőbe, az utóbbi pedig a clitoris alapjánál nyílik. Az V. typus már *teljesen férfias* jellegű, *herezacskóvá* összeforrt nagyajkakkal, *normális* *hímvesszővel*, vagy *hypospadias* jelenlétével, de természetesen herék a scrotumban nem találhatók. A IV. és V. typus könnyen összetéveszthető hímnemű genitáliákkal.

A gonádok kezdetben normálisak, később az androgén-túlsúly leányoknál polycystás ovariumok kialakulásához vezet. Az androgének – a gonadotropin-secretio gátlása révén – primaer amenorrhoeát, a női genitálék atrophizálódását, sterilitást, csökevényes emlőfejlődést okoznak. Ugyanakkor szakállnővést, kopaszodást, mély hangszínt idéznek elő.

#### Laboratóriumi eredmények:

A hyperandrogenismussal járó formák közös vonása, hogy a *cortisolaemia* s a *17-OH-CS-ürítés* *alacsony* értékűek, míg az *ACTH*-szint és a *17-KS*-ok értékei *magasak*. *DXM-próbára* ( $2 \times 2$  mg/nap) az ACTH és a *17-KS* értékei *csökkennek*, *ACTH-stimulációra* a *cortisolaemia* s a *17-OH-CS-ürítés* *nem* válaszol.

Ezzel szemben androgén-termelő *mellékvesekéreg-daganat* esetében a *cortisolaemia*, a *17-OH-CS-ürítés* és az *ACTH* szintje rendszerint normális (hacsak a daganat nem pusztította el a működő kéregparenchima nagy részét), a *17-KS* -ürítés *igen magas* és *nem válaszol* sem ACTH- stimulációra, sem *DXM-suppressióra*, mert autonóm folyamat.

Az említettek mellett, mellékvesekéreg-hyperplasiában elsősorban a következő hormonszintek emelkednek a plasmában:

- *21-hydroxylase*-hiányban: a *17-OH-progesteron*, s a *progesteron*
- *11-β-hydroxylase*-hiányban: a *11-desoxycortisol*, s a *11-DOC*
- *3-β-hydroxysteroid-dehydrogenase*-hiányban: a *17-OH-pregnenolon*, s a *DHEA*.

A *21-hydroxylase*-hiány okozta *klasszikus* congenitalis adrenalis hyperplasiában a *17-OH-progesteron*  $> 45$  nmol/L (vagy  $> 30$  ng/mL).

A *nem-klasszikus* CAH-ban az alap-17-OH-progesteron  $> 6 \text{ nmol/L}$ . ACTH-teszt (Synacthen<sup>R</sup> 0,25 mg iv.) után a 17-OH-progesteron  $> 30 \text{ nmol/L}$  (vagy  $> 10 \text{ ng/mL}$ ). Ha az alap-17-OH-progesteron  $> 15 \text{ nmol/L}$ , ACTH-teszt nem szükséges (úgyis konfirmálnak tekinthető ez a variáns). Heterozygotánál: 17-OH-progesteron  $> 8 \text{ nmol/L}$ , és emelkedik ACTH-tesztben. Ha a *OH-progesteron értéke 10-30 ng/mL közt van*, meg kell határozni a 11-desoxycortisolt is, a 11-hydroxylase-zavar kizárására.

47. táblázat. A fontosabb mellékvesekéreg enzymdefectusok laboratóriumi jellemzői

Enzymdefectus és megnyilvánulásai	Csökken		Emelkedik	
	Plasma-szint	Vizelet-excretio	Plasma-szint	Vizelet-excretio
<b>21-hydroxylase-hiány</b> (95%) tiszta virilizáció ± sóvesztés	cortisol 11-desoxycortisol 11-DOC corticosteron aldosteron	17-OH-CS 11-OH-CS aldosteron	17-OH-progesteron progesteron DHEA, androsteron testosteron ACTH	pregnantriol pregnandiol 17-KS
<b>11-β-hydroxylase-hiány</b> (4%) virilizáció hypertonia	cortisol corticosteron aldosteron	17-OH-CS 11-OH-CS aldosteron	11-desoxycortisol 11-DOC androsteron ACTH	11-desoxycortisol 11-DOC 17-KS
<b>3-β-hydroxysteroid-dehydrogenase</b> (ritka) virilizáció sóvesztés	cortisol 11-desoxycortisol 11-DOC corticosteron aldosteron testosteron oestrogenek	17-OH-CS 11-OH-CS aldosteron testosteron oestrogenek	17-OH-pregnenolon DHEA ACTH	pregnandiol, -triol, -tetrol 17-KS (csak a DHEA)

A hormon-meghatározások mellett fontos szerepük lehet a diagnosishoz a mellévese-pathológiában alkalmazott **képalkotó eljárásoknak** (echo-, RMI, scintigraphia stb.) is.

**Formái és klinikai tünetei:** A cortisol synthesisében szereplő 5 enzymnek megfelelően összesen 6 etiopathogenetikai formát ismertetünk, mert a *21-hydroxylase-hiányos* változatnál külön kell tárgyalni az egymástól jelentősen eltérő tiszta virilizációs ill. a sóvesztéssel járó formát.

**1) 21-hydroxylase-hiány okozta klasszikus változat tiszta virilizációs formában** (48. tábl.) a determináló génhiba a 6. chromosomán található és ebben a formában csupán a cortisol synthesisét zavarja meg. Fiúknál már születéskor **macrogenitosomiát** észlelünk, ugyanakkor a herék kicsik (az androgén-túlsúly gátolja a gonadotropin-secretiót). Korán kialakul az **isosexualis pseudopubertas praecox**, annak szokványos jeleivel (fokozott testi fejlettség, izomhypertrophia főleg a vállöv területén, férfias szőrzet, mély hang stb.).

**Leányoknál** már prenatalisan **női pseudohermaphroditismus** alakul ki, hiszen genetikailag nők. A hyperandrogenismus miatt a clitoris hypertrophizálódik, a nagyajkak scrotumszerű képletté alakulnak, míg az urethra s a hüvely egymáshoz közel, vagy akár egy közös üregbe, sinus urogenitalisba nyílnak (l. előbb, az *intersexualis külső nemi szervek Prader-féle* ötfokozatú beosztását). Később a leányoknál **heterosexualis pseudopubertas precox** alakul ki.

**48. táblázat. A 21-hydroxylase-hiány okozta congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) formái**

Az enzym-hiány típusa	A kórkép formája	Klinikai manifestatio
Klasszikus 21-hydroxylase-hiány	Egyszerű virilizáló (NSL)	Leánymagzatok intrauterin virilizációja, intersex külső nemi szervekkel ( <i>női pseudohermaphroditismus</i> ). Fiúknál: macrogenitosomia, később <i>isosexualis pseudopubertas precox</i>
	Sóvesztő-virilizáló (SL)	A fentiek mellett sóvesztő-syndroma 2-4 hetes korban
Nem-klasszikus 21-hydroxylase-hiány (NC)	Későn manifestálódó forma (LO)	Postnatalis virilizáció (pubarche 4-8 éves korban, hirsutismus, cikluszavarok)
	Tünetmentes forma	A 21-hydroxylase-hiányos betegek rokonainál hormonvizsgálatokkal diagnosztizálható

Klasszikus formában mindkét nemnél még az első életévekben (2-3 éves korban) kialakulhatnak a másodlagos nemi jellegek, de ezek – mint láttuk – a leánykáknál férfias jellegűek. A növekedés és a csontérés az első időszakban fokozott, de hamar leáll és végeredményben a betegek alacsony termetűek maradnak (magyarázat: az androgének fokozzák az epiphysis-fugák aktivitását, de nagy mennyiségben secretálódva, hamar el is csontosítják azokat).

A 21-hydroxylase defectushoz társulhat hormonálisan inaktiv mellékvese-adenoma is.

**2) A 21-hydroxylase-defectus** okozta klasszikus **virilizáló** forma súlyos esetben **sóvesztő-syndromával** jár (48. tábl.), mely az *aldosteron*-synthesis csökkenése miatt lép fel.

Ennél a formánál az enzymdefectus ugyancsak a 6. chromosomára lokalizálódik, de *súlyosabb* mint a tiszta virilisatiós formában, ezért érintett az aldosteron-secretio is. A virilisatio jelentős mértékű és már praenatalisan kialakul, a sóvesztő-syndroma pedig már a születéskor megnyilvánul, dehydratio, hyponatraemia, hyperkalaemia és acidosis formájában. Heveny mellékvesekéreg-elégtelenség lép fel tulajdonképpen, amely kezeletlenül halálhoz vezet. Gyakorisága 10 000-14 000 újszülött közül egy eset. (Az enyhe, nem-klasszikus esetek sokkal gyakoribbak: 1:1 000; valószínűleg ezek felelősek a nők 9%-ának hirsutismusáért és korai pubarchéjának 6%-áért).

Emelkedett a 17-OH-progesteron, valamint metabolitjainak (pregnandiol/pregnantriol-komplexum) értéke a vizeletben, ill. magas a androstendion és a vizelet 17-ketosteroidjainak plasma-szintje. Az ACTH fokozza az említett értékeket, míg a DXM normalizálja ezeket.

**3) 11-hydroxylase-defectus.** Ebben a formában a virilizáció **hypertenzióval** társul. Az adrenogenitalis syndromák 5-8%-át képezi, 100 000 újszülött közül egynél jelentkezik. Két gén határozza meg a 11-hydroxylase kódját a 8. chromosomán: az egyik a zona fasciculata ACTH-dependens 11-hydroxylase-ját, a másik a zona glomerularis ACTH-independens 11-

hydroxylase-ját kódolja. Az enzim hiánya cortisol-hiányra, valamint a *11-desoxycortisol* és a *11-desoxycorticosteron* fokozott secretiójára vezet, az androgén hormonok túltermelése mellett. A *11-DOC* idézi elő a magasvérnyomást és hypokalaemiát, az androgén-túlsúly pedig a prae- és postnatalis virilizációt.

Magas a 17-OH-progesteron és a 11-desoxycortisol-szint (2-30 µg%) a serumban. Az androstendion és a 17-ketosteroidok ugyancsak emelkedettek. ACTH-stimulációra mindezek emelkednek, DXM-ra normalizálódnak. Ez a variáns is megnyilvánulhat klasszikus, vagy késői formában, s így a kóros virilisatio bármilyen életkorban bekövetkezhet, míg a hypertonia, hyperkalaemia általában csak 6 éves kor után szokott előfordulni.

**4) A 3-β-OH-steroid-dehydrogenase-hiány.** Ez az enzim az 1. chromosoma rövid karján található. Mint már említve volt, defectusa *mineralocorticoid*-, *cortisol*-, *androstendion*-, *testosteron*-hiányt okoz, csak a DHEA-synthesis fokozódik. *Sóvesztéses syndroma* alakul ki, és **nagyon enyhe virilisatio leányoknál**, míg a fiúknál **férfi pseudohermaphroditismus**, a virilisatio hiányával. *Nem-klasszikus*, sóvesztés nélküli formái is vannak, ezek gyakoribbak és peripubertalis virilisatiót okoznak lányoknál (pubarche praecox, discret virilismus). Enyhe formákban csak ACTH-stimulatio mutatja ki a 17-OH-pregnenolon/17-OH-progesteron hányadosának emelkedését (13 fölé), mely megerősíti a kórismét.

**5) 17-α-hydroxylase-(17,20-lyase)-defectus.** Ennek génje a 10. chromosomán található. *Nincsen androgén-synthesis*, sem a mellékvesekéreg, sem a gonádok szintjén. Nem termelődnek *glucocorticoidok* és *oestrogének* sem. A fiúk női jellegű intersexualis nemi szervekkel születnek, vagyis *férfi pseudohermaphroditismus* alakul ki. A leányok nemi szervei női jellegűek, viszont *primaer amenorrhoea*ban szenvednek. Pubertás egyik nemnél sem jön létre. A *mineralocorticoid-secretio* túlsúlya *hypertoniára* és *hypokalaemiára* vezet.

**6) 20-22 desmolase**, vagyis az oldallánc hasító enzymeinek **hiánya** a mellékvesék lipoid hyperplasiáját okozza. Ezt az enzimet a 15. chromosoma kódolja. A *mellékvesekéreg* és a *gonádok teljes steroidogenesise zavart, sóvesztő* syndromát, *férfi pseudohermaphroditismust* okozva (születéskor mindenik női jellegű genitáliákkal születik). Ha életben maradnak, genitalis infantilismus és *primaer*, hypergonadotrop *amenorrhoea* fogja jellemzi őket.

### **Prenatalis diagnosis** (a 21-hydroxylase-defectus kimutatására)

Három fő vizsgálati lehetőség van:

1. A *magzatvíz hormontartalmának vizsgálata*. Nézhető *17-OH-progesteron*, androstendion, *11-desoxycortisol*, *testosteron*; sajnos, a 17-OH-progesteron nem mindig emelkedik significansan a 21-hydroxylase-hiány egyszerű virilizáló és nem-klasszikus formája esetén. Ezeket a vizsgálatokat a 16.-17. gestatiós héten végzik. Végezhető 17-OH-progesteron-meghatározás ACTH-stimulatio után is (pozitív esetben értéke nő).

2. *Amniocentesis, chorionboholy-biopsia során nyert sejtek HLA-tipizálása*. Ennek alkalmazása a HLA-rendszer és a CAH közötti kapcsolat felismeréséből adódik. A módszernek azonban sok hibája van, a gének vizsgálata gyakran nem megbízható. Ezt a vizsgálatot a 9-11. gestatiós héten végzik.

3. A *21-hydroxylaset kódoló gén molekuláris genetikai vizsgálata*. Genetikai módszerekkel végezhető. Így pl. polymerase-láncreakció, allélspecifikus amplifikatio segítségével tisztázhatók azok a mutációk, amelyek adott enzimzavarhoz vezetnek. A szóban forgó enzim génje, a CYP-21-gen a 6-os chromosoma rövid karján, a HLA-III. complexen belül helyezkedik el. Itt található a TNF (tumor necrosis factor), a HSP 70 (egy hősokkfehérje génje), a C2 (a complement 2. komponensének génje), a BF (a properdin B-factor génje), a complement 4. komponense. A C4-CYP-21-génpár megduplázódva van jelen. A két szakasz nem teljesen

azonos, így megkülönböztethető C4A-, C4B-gén, valamint CYP-21 és CYP-21P, azaz pseudogen. Erről aktív enzim nem íródhat át. Számos olyan sequentiát tartalmaz azonban, amely az aktív génre átjutva, annak termékét, a 21-hydroxylaset károsítja. A három említett formának (sóvesztő, tiszta virilizáló, nem-klasszikus, azaz későn manifesztálódó) három különböző súlyosságú 21-hydroxylase-defectus felel meg, melyeket a CYP-21-gén különböző mutációi határoznak meg. Amikor az *anya és az apa ugyanazt a mutációt hordozza, összefüggés mutatható ki a genotypus (a mutáció jellege) és a fenotypus (az említett három forma) között*. Többszörös heterozygota mutációk esetén a fenti összefüggés jóval pontatlanabbul jósolható meg.

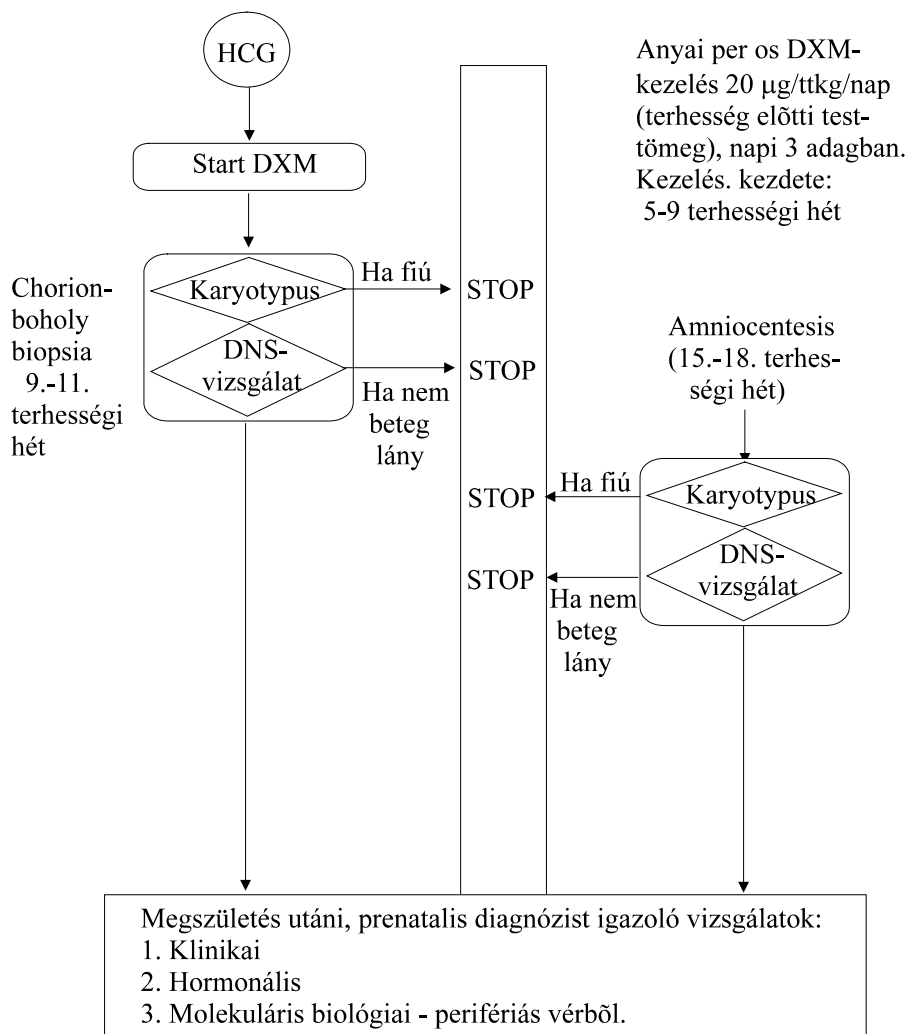
**Prenatalis diagnosis és kezelés** csak akkor javallt, ha az anyának **már született** egy diagnosztizált **CAH-os gyermeke** és a következő hasonló eset elkerülése érdekében glucocorticoid-**therapiát (dexamethasont)** óhajtunk alkalmazni.

Ezt a kezelést mindenképpen a 17. gestációs hét előtt kell elkezdni, de a legjobb az 5-7. gestációs héten.

A mellékhatások elkerülése érdekében a gyógyszert a lehető legkisebb hatásos adagban (20-25  $\mu\text{g/kg/nap}$ , a terhesség előtti testtömegre számítva, azaz kb. 1– 1,5 mg/nap), naponta háromszor kell adni. Ha az anya CAH-ban szenved, s már kap glucocorticoidokat, klasszikus forma fennállása esetén a kezelést adaptáljuk, nem-klasszikus formánál nem változtatjuk meg.

Az említettekben következik, hogy a kezelést *vakon*, még az intrauterin diagnosis felállítása előtt tanácsos elkezdni. A *chorionbiopsiával* a 9-11. terhességi héten, az *amniocentesissel* a 15-18. héten elvégezhető a magzat nemének megállapítása. Fiúmagzat esetén az anyai DXM-kezelés azonnal leállítható. Leánymagzat létezésekor a kezelés további folytatása a DNS-vizsgálat eredményének függvénye. Ha kiderül, hogy a magzat nem érintett, a kezelés abbahagyható, pozitív esetben azonban a szülésig folytatandó (l. a mellékelt ábrát).





DXM: dexamethason;

Arlene, B.M. (J. Clin Endocrinol Metab 80, 2014-2020, 1995) után, módosítva.

### 59. ábra. Intrauterin diagnosztika és terápia CAH-gyanú esetén

Mind az intrauterin diagnosztika, mind a terápia *veszélyekkel* járhat. Így, az amniocentesis és a chorion-biopsia során vetélés következhet be (0,3, ill. 1-1,5%-ban). A DXM-kezelés mellékhatásai közül az anya cushingoid elhízása, vérnyomásemelkedése, fejfájása, hangulatlansága, esetleg preeclampsia, gestációs diabetes fellépése jöhet számításba. A DXM-nak teratogen hatása is lehet. Általában azonban az anyák a kezelést jól tolerálják. Ellenőrzésre az anyai cortisol- és oestriol-szint mérése javallt. Azt is figyelembe kell venni, hogy a mellékvese fejlődésében nemcsak az ACTH, hanem a hCG is szerepet játszik, az utóbbi azonban glucocorticoid-kezeléssel nem befolyásolható. E kezelés hatékonysága különböző lehet, attól függően, hogy mikor kezdték el, milyen adagban alkalmazták, és milyen a cortisol placentaris transportja, illetve metabolizációja. A magzati hypothalamus-hypophysis-mellékvesetengely DXM-érzékenysége is fontos tényező a sikeres terápia szempontjából.

#### Postnatalis kezelés:

Mint láttuk, a korai formák (gyakoriságuk 1:15 000) kiszűrésére sok országban már a magzati korban lehetőség nyílt (azoknak az anyáknál, akiknek ilyen betegségben szenvedő gyermeke van), s így időben (már „in utero”) megkezdődhet a kezelés.

A 21- $\beta$ -hydroxylase-, illetve a 11- $\beta$ -hydroxylase-defectusok kezelésére *cortison* (po. 20-25 mg/m<sup>2</sup>, acetát formájában), vagy *hydrocortison* felel meg, (egyések szerint 2/3-át célszerű este, 1/3-át reggel adni az ACTH-suppressio érdekében, tekintve, hogy az ACTH-secretio hajnalban maximális, mások azonban inkább napi 3 alkalommal adják); prednisolont vagy DXM-t ne adjunk, mert gátolják a növekedést; sóvesztő formában *fludrocortison*t társítunk (napi 2×50  $\mu$ g adagban). A beállítás akkor jó, ha a serum 17-OH-progesteron szintje, illetve a vizelet *pregnantriol* értéke normalizálódik (pl. a 17-OH-progesteron < 1000 ng/dL), és a növekedés megfelel az életkornak.

Leányoknál szükséges lehet plasztikai *correctiós műtétek* elvégzése.

Esetleges *hypadreniás* crisis jelentkezése esetén a kezelés megegyezik a heveny mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésével. Megelőzésére – a szervezet heveny túlterhelése, pl. fertőző betegségek, láz, műtét, vérvesztés, éhezés stb. esetén – a glucocorticoidok adagját átmenetileg 2-3-szorosára kell emelni.

#### 2.4.1.3.2. Gyermekkori adrenogenitalis syndroma

A gyermekkorban fellépő virilisatiós syndromákat rendszerint mellékvesekéreg-*daganat* (adenoma vagy adenocarcinoma) okozza, sokkal ritkábban congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH). A virilizációs tünetek *gyors* kifejlődése különbözteti meg elsősorban a daganatos formát a későn manifesztálódó (LO – late onset) enzimdefectusoktól.

Az utóbbiakat előidézhetheti a 21-hydroxylase-hiány LO formája (pubarche 4-8 éves korban, gyors növekedés, hirsutismus, primaer amenorrhoea vagy cikluszavarok, polycystás ovarium), részleges 11 $\beta$ -hydroxylase-defectus (rendszerint 6 éves kor után jelentkező virilisatio, hypertensio, hypokalaemia, emelkedett – 2-30  $\mu$ g% – 11-desoxycortisol serum-szint), vagy a 3 $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase-hiány *késői formája* (peripubertalis pubarche precox, enyhe virilismus leánygyermekeknél).

**Laboratóriumi és paraclincai leletek:** Daganat esetén a 17-KS-ok nagyon magas értékeket érnek el (akár 40-100 mg/24 h-t is), és *nem suppressálhatók DXM-nal*, illetve *nem stimulálhatók ACTH-val*, hiszen a secretio autonóm jellegű. A többi hormon-meghatározást részletesen l. az újszülöttkori CAH keretében. A daganat diagnosisában fontos szerepe van a mellékvese-CT-nek, s az egyéb képalkotó eljárásoknak (echo-, RMI, scintigraphia stb.).

**Kezelés:** Daganat esetén annak mielőbbi *eltávolítása*, enzimzavarokban *glucocorticoid* substitutio-suppressio, ill. szükség szerint *antiandrogének* alkalmazása (l. a felnőttkori formát).

#### 2.4.1.3.3. Felnőttkori adrenogenitalis syndroma

**Etiopathogenesis:** A mellékvesekéreg későn manifesztálódó (late onset – LO) *enzymdefectusai* okozzák, melyek rendszerint partialis jellegűek. Hasonló klinikai megnyilvánulásokat virilizáló mellékvesekéreg-*daganatok* is előidézhethetnek.

**Klinikai tünetek:** A nőknél evidensek, férfiaknál nehezebben felismerhetők.

A **nőknél virilizációs tünetek** jelentkeznek: a szőrzet férfias típusúvá válik, akár hirsutismusig, a faggyúmirigy-secretio kórosan fokozódik, acnek, comedók alakulnak ki; az izomzat a vállöv területén fejlődik ki jobban, a medence elkeskenyedik, a hang mélyül, a clitoris hypertrophisálódik.

Egyidejűleg **defeminisatiós** tünetek is fellépnek (mert a hyperandrogenismus gátolja a gonadotropin-secretiót – l. előbb, s így a női nemi hormonokét, vagyis az oestrogenekét is), ami megnyilvánul a kisajkak, a méh és más belső női nemi szervek atrophisálódásában, az

emlők méreteinek csökkenésében. Megváltozik a beteg psychéje is: fokozott emotivitás, ingerlékenység, impulsivitás, depressio, alaptalan kritikára való hajlam jellemzi.

A személyiség más vonásai is megváltoznak: kisebbségi komplexumok jelentkeznek, nehéz a szociális adaptatio. A beteg agresszív lehet, depressiók zavarai suicidiumig súlyosbodhatnak. Nemi functiói instabilak, zavartak.

Egyszerű ruházkodás, nagy teherbíróképesség s kitartás jellemzi őket.

**Férfinél** a hyperandrogenismus csak fokozza a normálisan fennálló, másodlagos nemi jellegeket (szőrzet, izomzat stb.); ugyanakkor – a gonadotrop-secretio gátlása révén – potenciaza-varokat, akár sterilitást is előidézhethet.

### **Laboratóriumi eredmények:**

A 17-KS-értékek *magasak*, de válaszolnak DXM-ra (mellékvesekéreg-hyperplasia esetén), vagy nagyon magasak, és nem reagálnak DXM-ra (daganat esetén).

Mellékvesekéreg-hyperplasiában a cortisolaemia s a 17-OH-CS-ürítés alacsony, az ACTH-szint magas, de DXM-próbára supprimálódik. Hasznos lehet *ACTH-stimulálás* elvégzése is, az enzimdefectust megelőző steroidmetabolitok meghatározásával kombinálva.

A mellékvesekéreg-hyperplasia különböző formáira jellemző egyéb laboratóriumi eredmények szempontjából utalunk az újszülöttkori adrenogenitalis syndrománál ismertetett adatokra (l. a táblázatot is). Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a vizelet-metabolitok (pl. a 17-OH-progesteron-szintek) gyakran csak ACTH-stimulációra érnek el kóros értékeket, míg a korai formákban stimulatio nélkül is extrém magasak. Az is lényeges, hogy a pregnantriol megnövekedése nem patognomonicus adrenogenitalis syndromára, mert ennek fokozott synthesisére pl. PCOS-s ovarium is képes.

**Elkülönítő kórisme:** Egyéb hyperandrogenismussal járó syndromáktól:

- *intersexualitasoktól*: valódi hermaphroditismus és egyéb okból létrejövő női pseudo-hermaphroditismus eseteitől,
- *androgén-termelő ovarium-daganatoktól* (pl. a *szakállas nők diabetesének* is nevezett Achard–Their-syndromától, melyet petefészek-daganat okoz, és öregedő nőknél lép fel),
- *polycystás ovarium syndromától* (PCOS, Stein–Leventhal-syndroma), illetve *HAIR AN-syndromától*. Meg kell jegyeznünk, hogy az ovarialis eredetű hyperandrogenismusokban a DHEA nem nő, a testosteron viszont gyakran magas; PCOS-ben ezenkívül jellemző az LH/FSH arány emelkedése (2,5–3 körül van),
- *idiopathiás hirsutismustól* (a nők jelentős részénél),
- *iatrogén hyperandrogenismustól* (androgének, anabolizáló steroidok, danazol alkalmazása után); ilyen esetekben a 17-KS-, és testosteron-szintek normális értékűek,
- *ectopiás androgén secretiótól*,
- *férfi pubertas praecox* (pl. heredaganat miatt), vagy *pseudopubertas praecox* eseteitől.

**Evolutio:** Idővel a virilizációs jelenségek fokozódnak. Ha daganat okozza a syndromát, annak jellege határozza meg az evolútiót.

**Szövődmények:** Infertilitás, illetve az említett psychés problémák jelentkezése.

**Kezelés:** *Substitutiv-suppressiv* kezelés DXM-nal, a lehető legkisebb ACTH-t és 17-KS-t supprimáló (azaz az androgén secretiót gátló) *adagban*, rendszerint 0,5-1 mg-ot alkalmazva este; alternatív kezelés: 5 mg prednison naponta. A kezelés célja a hirsutismus és acnek

csökkentése, illetve a cikluszavarok megszüntetése. Alkalmazhatók *antiandrogének* (cyproteron és acetátja, spironolacton, flutamid – l. a PCOS -nál is). Daganat esetén minél korábbi *műtét* javallt.

### Adrenalis feminisatio

*Oestrogen*-termelő mellékvesekéreg-daganatok, rendszerint carcinomák okozzák; igen ritkák. Férfiaknál demasculinisatiót (here-atrophiát stb.) és feminisatiót (gynaecomastiát) okoznak. **Laboratórium:** az oestrogen-szint magas, s az oestrogenuria fokozott. **Kezelés:** *műtét*i, ill. *antioestrogének* (tamoxifen, nafoxidin) alkalmazása.

#### 2.4.1.4. Mellékvese „incidentaloma”

Az incidentalomák olyan mellékvese-daganatok, melyek klasszikus értelemben vett klinikai hormon-túlprodukciós kórképet nem okoznak (“némák”), és egyéb okokból végzett hasi képalkotó eljárás, pl. ultrahang vagy CT-vizsgálat során fedezik fel, rendszerint mellékleletként, váratlanul.

*Gyakoriság:* autopsiás anyagban 1,4-8,7%; CT-vizsgálat során 1-2%-ban fordul elő.

*Szövettani megoszlás:*

- mellékvesekéreg-eredetű: nagyrésze *jóindulatú adenoma*, hyperplasia, de lehet carcinoma is,
- mellékvesevelő-eredetű: *phaeochromocytoma* (néha),
- *más* mellékvese-daganat: myelolipoma, neurofibroma, teratoma, xanthoma, amyloidosis, cysta, granulomatosis, hemangioma,
- *metastasis:* emlő, tüdő, gyomor-bél tractus, lymphoma,
- *pseudoadrenalis* daganat: vese, pancreas, lép, nyirokcsomó.

**Diagnosis:** Célja a daganat jó- vagy rosszindulatú természetének tisztázása, hormonális aktivitásának kivizsgálása.

**Képalkotó eljárások:** *Ultrahangos vizsgálat:* csak pozitív lelet esetén értékelhető, screening célra felel meg, vagy cysta felismerésében jelent segítséget. A daganatok követésére is felhasználható.

*CT:* a mellékvesét 100%-ban ábrázolja, annak méretét, alakját, lokalizációját tisztázza. A kéregadenomát a metastasisoktól maximális specificitással és 60-90%-os sensitivitással tudja elkülöníteni. Anyagilag is a *leghasznosabb* screening.

*MRI:* elsősorban gyermekkorban hasznos, azért is, mert nincs sugárterhelés. A malignus daganatok *eredetének* tisztázására (primaer vagy metastaticus), *adenoma* kimutatására alkalmas (a kéreg-adenoma és hyperplasia elkülönítésére). A *mellékvesevelő* daganatok differentialdiagnosisában ugyancsak jó eredménnyel használható (phaeochromocytoma elkülönítésére neuroblastomától, ganglioneurinomától).

*Izotóp diagnostica:* A *mellékvesekéreg* folyamatainak tisztázására  $I^{131}$ -gyel vagy seleniummal jelzett anyagokat alkalmazhatunk. Ezek nomenklatúrája három variánst foglal magába: lehet *concordans* (mellékvesekéreg adenoma vagy hyperplasia esetén), *dyscordans* (egyéb benignus daganat, vagy destructiv folyamat esetén, illetve primaer vagy metastaticus malignománál), vagy *intermediaer* (pseudoadrenalis daganat vagy 2 cm-nél kisebb tumor esetében).

*Mellékvesevelő: MIBG-vizsgálattal – ectopiás, illetve metastaticus pheochromocytoma (ganglioneurinoma ?) kimutatására.*

*PET: (FDG-vel) a jó- és rosszindulatú elváltozásokat teljes biztonsággal képes elkülöníteni (?).*

*Vékonytű-biopsia: megbízható a kéri folyamatok és a metastasisok elkülönítésére, de nem megbízható a kéri malignus és benignus elváltozások differenciálására. Jelentős szövőd-mények lépnek fel 3-13%-ban, fals-negatív eredményt ad 7%-ban.*

**Hormon-meghatározások:** A congenitalis mellékvesekéreg hyperplasia pathogeneticai tisztázásában segíthetnek. Mellékvesekéreg *adenoma* esetén *csökkent steroidogenesis* és *enzym-gén expressió*t igazolhatnak. Cushing-syndromát megelőző állapotot 5-12%-ban mutatnak ki, máskor autonóm szövetet bizonyítanak (pl. GIP- vagy vasopressin-érzékeny daganatot).

A mellékvesekéreg-folyamatok aktivitásának kivizsgálására a következő hormonmeghatározások végezhetők: *cortisol-secretio napi ritmusának* meghatározása, *DXM-suppressió*s próba, *ACTH*-meghatározás, *ACTH-stimulatio* (congenitalis adrenalis hyperplasiában, mellékvesekéreg-elégtelenségben), *DHEAS*, *testoszon*, *renin-aldoszon*-meghatározás, *K-szint* stb.

A mellékvesevelőállomány kivizsgálására használható: *VMA*-, catecholamin-meghatározás stb. (l. a pheochromocytoma fejezetében).

**Oncologiai screening** érdekében (a primaer tumor vagy metastasisok kimutatására), mellkas-röntgent, emlővizsgálatot, occult gyomor-bél traktusi vérzés-meghatározást végzünk.

Ismert malignus daganat mellett az incidentalomák 25%-a kéregadenoma.

Endocrin kivizsgálás rendszerint nem igazol egyértelműen Cushing-syndromát vagy primaer hyperaldoszonismust, sem pedig hyperandrogenismust. Mégis, az incidentalomák sokszor feltehetőleg corticosteroidokat termelnek, ugyanis gyakran észlelhető hypertonia, enyhe hypokalaemia vagy elhízás, melyek a daganat eltávolítása után megszűnnek. Sőt, ilyenkor még mellékvesekéreg-elégtelenség is jelentkezhet, mely a daganat által termelt steroidok okozta ACTH-suppressiónak tulajdonítható, előidéző az ellenoldali mellékvesekéreg atrophiaját.

**Kezelés:** Ha a daganat *hormont termel* (és magas vérnyomással, diabetésszel vagy osteoporossissal, esetleg hypokalaemiával társul – vagyis olyan tünetekkel, amelyek mögött aldosteronoma, DOC-oma, pre-Cushing állapot, pheochromocytoma stb. állhat), vagy *malignitásra gyanús*, vagy átmérője *3 cm felett* van (ilyenkor ugyanis a malignitás veszélye nagyobb), *műteti* indikáció áll fenn. Relatív műteti indikációt képez, ha a daganat feltehetően metastasis, a primaer malignoma operabilis és nincsenek multiplex metastasisai; ha a mellékvesekéreg izotóp-scan a daganat oldalán hiányzó, vagy csökkent felvételt mutat; a daganat enyhe steroid-hypersecretiót okoz (*Bencsik Zs. és mtsai, 1994, 1995*). Ha az említett jelek nem állnak fenn, nem kell műteni, hanem 3-6 hónap, majd 1 év múlva megismételjük a CT-t, s csak akkor javasolunk műtétet, ha a daganat nőtt. Mindenképpen szükséges a beteg tartós követése.

#### **2.4.1.5. Idült primaer mellékvesekéreg-elégtelenség (Addison-kór)**

Rendszerint a mellékvesekéreg *mindhárom* zonája érintett: elsősorban a *cortisol-secretio csökken*, de fennállhat mineralocorticoid- és mellékvesekéreg-androgén-hiány is. Akkor lép fel, ha a két mellékvesekéreg legalább 80-90%-a elpusztul.

### **Etiopathogenesis:**

1. **Autoimmun** folyamatok okozzák az esetek kb. 70%-ában. Ilyenkor kimutatható auto-antitestek jelenléte, és gyakran társul más autoimmun megbetegedésekkel, pl. Biermer-anaemia, haemochromatosis, vitiligo, diabetes mellitus stb.

Felléphet **PGA<sub>1</sub> - syndroma (I.-típusú autoimmun polyglandularis hiánysyndroma**, amely **Whitaker** nevét is viseli) keretében, mellékpajzsmirigy-elégtelenséggel és nyálkahártya-, valamint bőrgombásodással társulva. Primaer autoimmun gonád-elégtelenség is felléphet.

**PGA<sub>2</sub>-syndroma (azaz II.-típusú autoimmun polyglandularis hiánysyndroma, Schmidt-syndroma)** keretében társulhat Hashimoto-thyreoiditissel, s általa okozott hypothyreosisal (ritkábban Graves-Basedow-kórral), és I.-típusú diabetes mellitusszal.

2. **Tbc** keretében (secundaer formákban) alakul ki az esetek kb. 20-30%-ában.

3. **Egyéb megbetegedések, ill. beavatkozások** ritkábban szerepelnek kiváltásában, pl. bilaterális adrenalectomia, mellékvese-vérzések, haemochromatosis, daganatok metastasisai mindkét mellékvesekéregbe, intoxicatiók, AIDS, gombás fertőzések (cryptococcosis, histoplasmosis, blastomycosis), gyógyszerek (pl. a ketoconazol és más adrenostaticumok).

4. **Gyermekeknél** egyéb okok is létrehozhatnak mellékvesekéreg-elégtelenséget, így congenitalis adrenalis hypoplasia (adrenal hypoplasia congenita – AHC), familiaris glucocorticoid-deficientia, a steroidképzés veleszületett zavarai, adrenoleucodystrophia.

**Congenitalis adrenalis hypoplasia.** Általában újszülöttkorban manifestálódik, de akár tíz éves korban is jelentkezhet. Jellemző rá a hyperpigmentatio, a sóvesztés és a mellékvesekéreg-steroidok alacsony szintje. Elsősorban fiúkat érint, akiknél hypogonadotrop hypogonadismus (gyakran cryptorchismussal) is fennáll. Kiderült, hogy mindkét kórképet a DAX-1 gén mutációja okozza. Az AHC Duchenne-syndromához és/vagy glycerol-kinase-hiányhoz is társulhat, deletiós syndroma részjelenségeként.

**Familiaris glucocorticoid-deficientia:** a glucocorticoidok izolált hiánya jellemzi, ami ACTH-emelkedésre vezet. Elsősorban hyperpigmentatio, hypoglycaemia, fokozott görcskészség áll fenn, sóvesztés nincs (a zona glomerulosa megtartott).

Újabban leírtak egyeseknél *ACTH-resistentiát* is, melynek bizonyos eseteiben az ACTH-receptor-gén mutációját mutatták ki. ACTH-resistentia előfordulhat a cardia achalasiájával és alacrimiával (a könnyelválasztás zavarával) társultan is – ezt a syndromát három A- vagy Allgrove-syndromának nevezik. Ilyenkor mentalis retardatio és egyéb idegrendszeri zavarok is fennállnak.

A **steroidképzés veleszületett zavarait** az adrenogenitalis syndromát kiváltó enzim-defectusok (leggyakrabban a 21-OH-lase hiánya okozza, l. ott).

Az **adrenoleucodystrophia** eseteiben *központi idegrendszeri demyelinisatio* társul a mellékvesekéreg-elégtelenséghez. A nagyon hosszú szénláncú zsírsavak (very long chain fatty acids – VLCFA), lebontásuk zavarai miatt, magas szintet érnek el a szövetekben és a testnedvekben. A kórkép autosomalis, recessiv öröklődésű, súlyos mentalis zavarokkal társul (elbutulás, érzékszervi zavarok, beszéd és járási zavarok); a legtöbb beteg 5 éves kora előtt meghal. Az X-chromosomához kötött adrenoleucodystrophia izolált Addison-kórként is jelentkezhet.

### **Kórleletana: A cortisol-secretio csökkenése:**

– extracellularis dehydratatiót és intracellularis hyperhydratatiót okoz, s így hányingert, fejfájást, collapsust vált ki;

- a negatív energia-mérleg megnyilvánulásai miatt asthenia, fáradtságérzés, izomgyengeség, hypoglycaemia lép fel;
- hyperpigmentatio jelentkezik az ACTH/POMC hypersecretiója miatt;
- fogyással járó betegség lévén, cikluszavarok, impotencia, sterilitás következik be a GnRH-secretio csökkenése folytán.

A **mineralocorticoidok csökkent** secretiója miatt:

- hyponatraemia fokozott natriuriával, orthostaticus hypotensio vagy collapsus, hyperkalaemia.

A mellékvesekéreg **androgén-hiánya** nőknél a hónalj- és fanszörzet kihullását okozza.

**Klinikai tünetek:** rendszerint lassan alakulnak ki, asthenia, adynamia, fogyás, étvágytalanság, émelygés, hányás, kólikaszerű hasi panaszok, melanodermia, vérnyomásesés formájában. Jellemző a súlydeficit és a rossz általános állapot.

Az **asthenia** a szokványos napi tevékenység minden vetületét érinti, csökkent szellemi és fizikai teljesítőképességgel, sexualis zavarokkal jár. A legkisebb erőfeszítés is kimerüléshez vezet. Az asthenia egész napra kiterjed és a betegség előrehaladásával progrediál.

A **melanodermia** kezdetben a bőr napfénynek és dörzsölésnek kitett részeit, a tenyér redőit, friss hegeket, majd az emlőket, nemi szerveket, a linia albát, ízületek környékét, végül az egész testet érinti. Kávébarna színárnyalatú.

**Nyálkahártya hyperpigmentatio**, mely lilás árnyalatú, elsősorban a szájüreg szintjén szembetűnő, az ajkak alatt, a nyálkahártya áthajlási redőin. Ha fennáll, értékes tünet a diagnosis felállításában. Gyakori a parodontosis kialakulása is.

**Szív-ér rendszeri tünetek:** az **alacsony vérnyomás** constans tünet: 80-100 / 50-60 Hgmm, de krízisben ennél is alacsonyabb. Kifejezettebb *orthostatismus* vagy erő kifejtés után.

A szív térfogata csökkent, a pulzus könnyebben elnyomható, néha gyors, extrasystolék is felléphetnek. A verőtérfogat alacsony a dehydratio miatt is.

Az EKG-n low-voltage, alacsony P-hullámok, a P-Q távolság s a QRS-complexum megnyúlása észlelhető. A hyperkalaemia EKG-tünetei (pl. U-hullám) is jelentkezhetnek.

**Gyomor-bél traktusi tünetek:** Az esetek 80%-ában étvágytalanság, kb. felében teljes savhiány, de ritkán (5%) fekély is előfordulhat. A só iránti éhség kifejezett. Decompensatio esetén hányinger, hányás lép fel.

Jellemző a **súlycsökkenés**: ez progresszív jellegű, s az étvágytalanság és az anyagcsere-zavarok következménye. A zsírszövet elvékonyodik.

**Hypoglycaemiás krízisek:** gyakran reggel vagy étkezések után 3–4 órára jelentkeznek. A vércukorszint 60 mg% alá esik. Tünetei: gyengeség-érzés, fejfájás, látászavarok (diplopia), remegés, izzadás, szívdobogás, mydriasis majd coma következik be.

**Idegrendszeri zavarok:** asthenia, adynamia, gyengeség-érzés, ingerlékenység.

**Nemi működés-zavarok:** potencia-csökkenés, hypo- vagy oligospermia, ciklus-zavarok, sterilitás. Terhesség ritkán következik be, de ha mégis létrejön, az rontja a beteg állapotát. Gyakori az abortusz. Gyermekeknél pubertas tarda alakulhat ki.

## Laboratóriumi kivizsgálás:

### – specifikus vizsgálatok:

**Alap** hormon-szintek: – reggel 8 órakor mért **cortisolaemia alacsony** ( $< 5 \mu\text{g}\%$ );

– az **ACTH** plasma-szintje **magas**,  $> 200 \text{ pg/mL}$  (peripheriás elégtelenségben);

– a vizeletben a 17-OH-CS- és 17-KS-értékek csökkentek.

**Dinamikus** tesztek: **ACTH-stimulatio**, lehetőleg syntheticus ACTH-val (tetracosactid – **Cortrosyn<sup>R</sup>** vagy Synacthen<sup>R</sup>) – nem váltja ki a cortisolaemia és/vagy a 17-OH-CS emelkedését. Kétféleképpen végezhető: iv. vagy im. teszt formájában.

Az első esetben *Cortrosyn<sup>R</sup> 0,25 mg iv.* adása után *30 és 60 percre* meghatározzuk a *cortisolaemiát*: ez normális körülmények közt *legalább 8  $\mu\text{g}\%$ -kal nő* az alapértékhez képest (mások szerint: *legalább egyszer 20  $\mu\text{g}\%$ -os értéket ér el a vizsgálat során*), míg mellékvesekéreg-elégtelenségben ez a növekedés elmarad. A teszt önmagában nem képes elkülöníteni a primaer és a secundaer formát, az elkülönítésre az ACTH-meghatározás alkalmas: ha ennek szintje magas, akkor primaer, ha alacsony, secundaer mellékvesekéreg-elégtelenség áll fenn. Azt is meg kell jegyeznünk, hogy a normális válasz kizárja a primaer elégtelenséget, de nem alkalmas egy frissen kialakult secundaer forma kizárására. Erre a célra – többek véleménye szerint – csak az insulin-hypoglycaemia, vagy a metopiron-teszt felel meg. A próba előnye, hogy rossz állapotban lévőknél, ill. ambulanter is elvégezhető.

Sok szerző szerint a primaer mellékvesekéreg-elégtelenség létezése megbízhatóan csak a 24 órás tetracosactid-tesztrel igazolható (ezért az előbbi teszt elvégzését főlegesen tartják). Kivitelezése: *Cortrosyn-depot<sup>R</sup> 1 mg im.* befecskendezése előtt, és 24 órával utána, meghatározzuk a cortisolaemiát és/vagy a 17-OH-CS-kat. Normális körülmények között az értékek több mint *100%-kal nőnek* (akár 3-4-szer is), viszont primaer mellékvesekéreg-elégtelenségben alacsonyak maradnak. Ha alacsony az alap-cortisolaemia, de ACTH-stimulációra erőteljesen nő, az secundaer mellékvesekéreg-elégtelenségre utal (l. a 60. ábrát is). A mellékvesekéreg minimális functionális tartalékai esetén az ACTH-stimuláció hatásos lehet 24 órára, és a csökkent cortisolaemia és/vagy 17-OH-CS-szint csak 48-72 órára lesz nyilvánvaló.

A primaer, ill. a centralis (secundaer vagy tertiaer) formák elkülönítésére *prolongált ACTH-stimulációs tesztek* is végezhetők.

A secundaer, ill. a tertiaer formák differenciálásában segíthet a *CRH-teszt* (negatív a válasz secundaer formában, pozitív tertiaerben – normális hypophysealis ACTH-secretiós kapacitás esetén, míg perifériás mellékvesekéreg-elégtelenségben a válasz egyenesen fokozott).

### – nem-specifikus vizsgálatok:

– *hyponatraemia* (fokozott  $\text{Na}^+$ -ürítéssel), *hyperkaliaemia* (csökkent  $\text{K}^+$ -ürítéssel); a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -arány a vizeletben és a nyálban emelkedik (normálisan = 2); a hyperkalaemia EKG-tünetekben is megnyilvánulhat (a PQ megnyúlik, a QT megrövidül, a QRS-komplexum amplitúdója csökken; az ST-szakasz normális, a T symmetricus és csúcsos);

– *hypoglycaemia* (80 mg% alatt), *oralis glucose-tolerantia teszt* alacsony értékeket mutat, gyakran 3-4 óra múlva jelentkezik a hypoglycaemia (akár 40 mg% körül is lehet);

– a *lipidaemia* és *cholesterinaemia* szintén csökkent;

– *anaemia*, *enyhe leucopenia*: *neutropenia*, de *eosinophilia*, *lymphocytosis*;

– az anaemiát a hemoconcentratio elfedheti (a haematocrit nő);



– *hyperazotemia* léphet fel a glomeruláris filtráció csökkenése és a hypovolaemia miatt; utóbbi a renin-secretio emelkedését okozza;

– *vízterhelés*es próba vagy vízexcretiós-teszt (Robinson–Power–Kepler-teszt): a leg-  
régábbi módszer a mellékvesekéreg-elégtelenség kórismézésére, de csak szűrővizsgálatként  
használható, ugyanis kóros eredményeket ad myxoedemában, hypophysis-elégtelenségben,  
activ acromegáliában, és elhízásban is. A teszt a vese vízdiuresisén alapszik, ami cortisol  
hiányában csökken. Mechanismusa nem teljesen tisztázott, talán a glucocorticoidok  
sejtmembrán-permeabilitást szabályozó hatásán alapszik. A próbának két része van: előbb a  
vízdiuresis károsodását mutatjuk ki, majd ennek normalizálását kíséreljük meg 50 mg cortisol  
alkalmazásával. Aspecifikus jellege ma már túlhaladottá teszi.

– **képalkotó eljárások:**

– egyszerű hasi **röntgen**felvétel: *tbc* esetén *calcifikációt* mutathat ki (az esetek kb. 15%-  
ban); a *tbc*-s mellékvesék hypertrophiásak, a kéreg- és velőállomány egyaránt laedált. Külön-  
ben a specifikus eredet gyakoribb férfiaknál, 30-40 éves kor körül, s a primaer folyamat után  
5-10 évvel jelentkező secundaer forma megnyilvánulása. Fontos az anamnesis, a rtg.tünetek,  
az intradermoreactio, a Koch-bacillus keresése különböző váladékokban. Előfordulhat a *tbc*-s  
folyamat reaktiválódása is (pleuro-pulmonalis megnyilvánulások, kifejezett fogyás, láz stb.).

– **CT-** és **MRI-**vizsgálatok: – *autoimmun* folyamat esetén látszólag normális vagy meg-  
kisebbedett mellékvesék; ilyenkor csak a kéregállomány érintett;

– bilaterális adrenalectomia után a **sella** megnagyobbodhat (Nelson-syndroma esetén);

– *autoimmun kórkép* fennállásakor 65-75%-ban **autoantitestek** mutathatók ki.

**Kórisme:** klasszikus esetekben nem nehéz. Az asthenia, melanodermia, alacsony vérnyomás,  
súlyvesztés és -deficit eléggé jellegzetesek a kórkép gyanújának felkeltésére. Nehezebb az  
*atípusos* formák diagnózis. Ilyenek a:

– részleges formák: csak egyes tünetek észlelhetők, s ezek intenzitása is gyenge;

– hyperpigmentatio nélküli formák: ilyen a centrális forma („fehér Addison” – ilyenkor  
ugyanis nincsen – ACTH/POMC-hypersecretio, mint a peripheriás formákban), vagy ritkán:  
szőkékénél;

– hypotensio nélküli formák – ritkán fordulnak elő (pl. ha fennáll egy magas vérnyomást  
fenntartó ok);

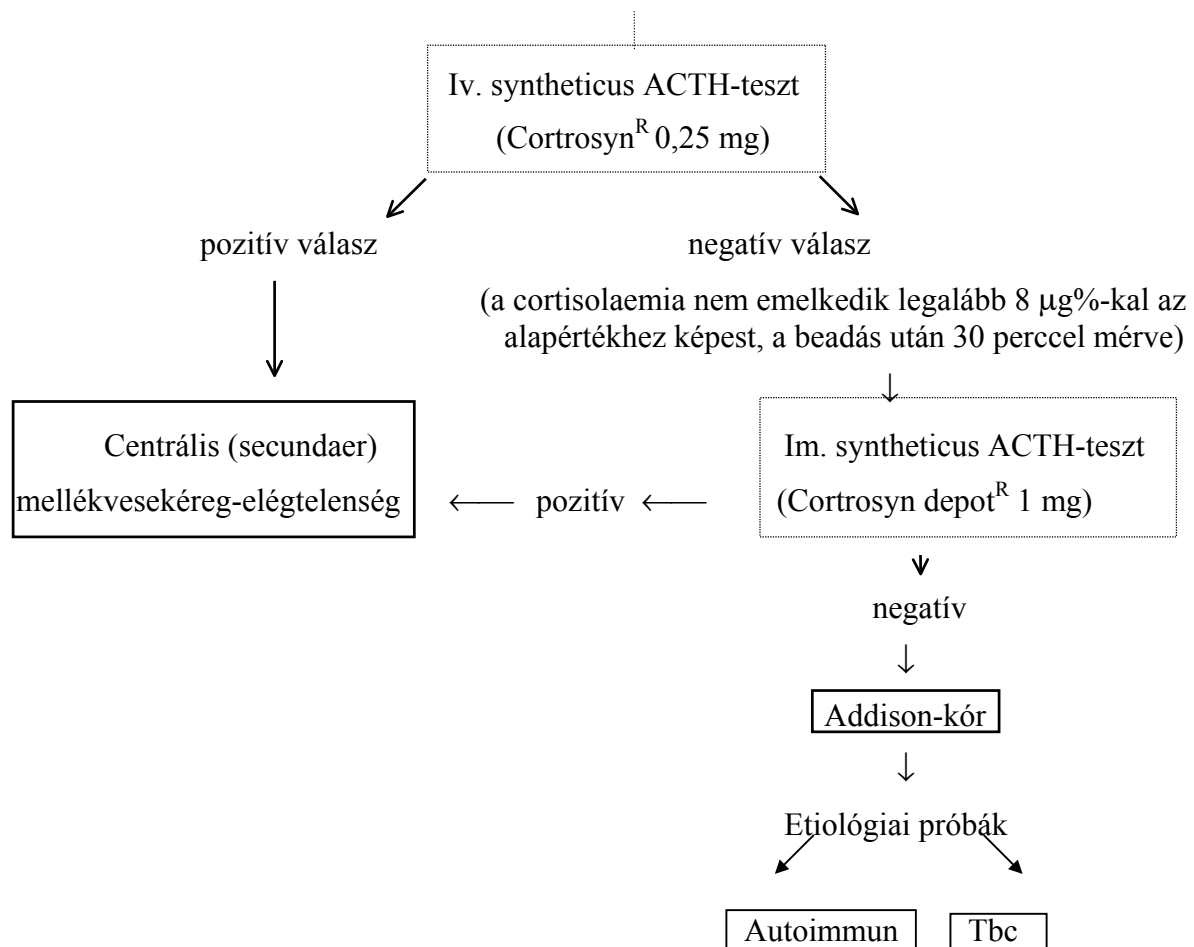
– emésztési zavarok állhatnak előtérben: pl. gyermekeknél, pseudoulcus, pseudocholecysto-  
pathia, terheseknél első trimeszterben dysgravidia; szüléskor fennáll a decompensatio  
veszélye;

– partialis formák: különböző enzymdefectusok eredményei; így előfordulhat csak gluco-  
corticoid- vagy csak mineralocorticoid-hiány. Ezek a formák rendkívül ritkák (pl. izolált  
*hypoaldosteronismus*, l. ott ).

Az Addison-kór diagnózisában jól felhasználható a következő *algoritmus*:

Reggel 8 h-kor mért *cortisolaemia*  $8 \mu\text{g}\%$  alatt

vagy : a vizelet 17-OH-CS  $3 \text{ mg/g creatinin}$  / 24 h alatt



**60. ábra. A mellékvesekéreg-elégtelenség diagnosísának algoritmusa**

**Elkülönítõ kórisme:** Tünetek szerint tanácsos sorra venni:

- *asthenia*: elkülönítendő psychastheniától, amely reggel kifejezettebb; myastheniától, organicus betegségektől;
- *melanodermia*: okozhatja napfény (leburnulás), etnikai hovatartozás, Riehl-féle melanosis (a dekoltázs területén, vagyis rendszerint az arcon és a nyakon), chloasma (terhesség, hyperoestrogenismus esetén), haemochromatosis, elsősorban haemosiderosis (viszont haemochromatosis társulhat mellékvesekéreg-elégtelenséggel is), nehézfém-mérgezések (Ag – argirosist okoz, Pb stb.), sóvesztő nephropathiák, paraneoplasziás szindrómák, hypophysis-adenomák;
- *hypotensio*: előidézheti alacsony vérnyomás-betegség, hypophysis-elégtelenség, hypothyreosis, Biermer-anaemia, diabeteses polyneuropathia, idegrendszeri megbetegedések: pl. intra-cranialis daganatok, tabes, syringomyelia, Guillain-Barré szindróma, haemorrhagiás polyencephalitis, agyi infarctusok, amyloidosis;
- *emésztőszervi* panaszok: gyomor-bél traktusi megbetegedésektől.

## Kezelés:

Nagyon fontos a kímélő *életmód*, stressz-helyzetek, fertőzések, erőfeszítések, komolyabb igénybevételek elkerülése. Súlyosabb esetekben ágynyugalmat kell biztosítani. Gyakori étkezések (naponta 5-6-szor), a gyors felszívódású szénhidrátok elkerülése, bőséges sóbevitel, ízletes és kíváncsú ételek biztosítása, megfelelő vitaminok (főleg a steroid-synthesishez szükséges C-vitamin) bevitele. Fekélybetegség esetén – az antacidok mellett – a glucocorticoid-substitutiót parenteralisan biztosítjuk.

*Preventív kezelés:* Tbc esetén specifikus antituberculosus kezelést kell alkalmazni, megfelelő módon és ideig. Adrenalectomia után kellő substitutiót kell biztosítani. Nagy adagokkal folytatott glucocorticoid-kezelést fokozatosan kell megszüntetni, esetleg exogen ACTH-val (Cortrosyn-depot<sup>R</sup>, 1 mg im. 7-10 naponként, Synacthen-depot<sup>R</sup>, 0,5 mg im. néhány napos intervallumokban) kell kezelni a fellépett bilaterális mellékvesekéreg-atrophiát.

*Etiológiai kezelés:* célja a mellékvese-laesio kiterjedésének megakadályozása. Így, pl. mellékvesekéreg-tbc esetén olyankor kell antituberculosus gyógyszereket alkalmazni, ha a betegnek tbc-s maradványtünetei vannak (pachypleuritis, pleura-összenövés, tüdőfibrosis stb.), amelyeket nem kezeltek vagy nem megfelelően kezeltek. Ugyanez vonatkozik azokra nézve is, akiknek a tuberculin-tesztje pozitív, vagy mellékvesekérgük még nem rendelkezik functionális tartalékokkal. A syphiliticus mellékvesekéreg-gyulladás szintén specifikusan kezelendő.

*Substitúciós kezelés:* Glucocorticoidok, így **cortizon acetát**, pl. 20 mg reggel 8 órakor és 10 mg délután 5 órakor po., vagy ennek megfelelő egyéb glucocorticoidok equipotens adagokban: leggyakrabban **prednison** (rendszerint **napi 7,5-10 mg**-os adagban, 2-3 részletre elosztva po.), vagy oralis, ill. injectabilis **hydrocortison** (20-40 mg/nap) használatos; adott esetekben mineralocorticoidok társítására is szükség lehet. Így, ha az elektrolitháztartás zavarai is fennállnak, s ezek nem reagálnak csupán prednisonra, adhatunk DOCA-t (*Mincortid*<sup>R</sup>) – 5-15 mg-ot, megfelelő intervallumokban (pár nap – egy hét gyakorisággal), vagy fludrocortisont, azaz *Astonin*<sup>R</sup>-t, vagy *Florinef*<sup>R</sup>-et, 0,05-0,2 mg/nap adagban (po. vagy parenterálisan).

Az adagot *növelni kell* (akár 4-5-szörösére is) fokozott igénybevételek, lázas állapotok, fertőzések, traumák, sebészeti beavatkozások, szülés és a terhesség első trimesztere idején.

Előforduló *hibák:*

- sószegény diéta vagy egyéb diétás megkorlátozások javallata, amelyekre a glucocorticoidok farmakodinámiai-célú adagolásakor van szükség;
- az adag csökkentése fertőzés esetén, amikor éppen növelni kellene;
- az adag emelésének elmaradása fokozott igénybevétel, trauma, sebészeti beavatkozások esetén;
- túladagolás, amely hypertensio, oedemák, súlygyarapodás kialakulásához vezet.

Tanácsos, hogy az addisonos beteg – éppúgy, mint a cukorbeteg – hordjon magával valamilyen figyelmeztető *dokumentumot* (könyvecskét, vagy hasonlót), amely tartalmazza kórisméjét és ismertesse a sürgősségi esetekben alkalmazandó therapiás beavatkozásokat.

### 2.4.1.6. Secundaer mellékvesekéreg-elégtelenség

**Etiológia:** ACTH-hiánnyal járó teljes vagy részleges hypophysis-elégtelenség (pl. gyermeknél lehet a hypophysis congenitalis hypo- vagy aplasiája következménye, felnőttél Sheehan-

syndroma részjelensége). Előfordulhat több mint 4 hetes corticosteroid-kezelés után is, ha a kezelést hirtelen hagyták abba, s a beteg stressz-helyzetnek van kitéve.

**Klinikai kép:** Hasonlít az Addison-kórhoz, de az electrolit- és volumen-zavarok kevésbé kifejezettek. Ennek oka az, hogy az aldosteron-secretio elsősorban angiotensin-szabályozás alatt van, s ennek mértékét az ACTH-secretio csökkenése alig befolyásolja. Jellemző a hyperpigmentatio hiánya (ún. „fehér Addison”), mert az ACTH-POMC (MSH?)-secretio csökkent.

**Laboratórium:** Az eredmények hasonlítanak az Addison-kórban észleltekhöz:

- a cortisolaemia, s a 17-OH-CS értékei alacsonyak;
- alacsony, esetleg normális az ACTH-szint (szemben a primaer Addisonnal);
- insulin-hypoglycaemiára nincs ACTH- és cortisol-válasz;
- ha a CRH-teszt azonnali ACTH-felszabadulást vált ki, akkor a kórkép valószínűleg hypothalamicus eredetű; negatív válasz esetén feltehetően hypophysealis;
- fennállhatnak a hypophysis-elégtelenség egyéb laboratóriumi tünetei is.

**Képalkotó eljárások:** Organicus elváltozások (pl. hypophysis-adenoma) esetén lehet szükség rájuk.

**Kezelés:** Hasonlít az Addison-kóréhoz. Substitúciós therapiára ezek a betegek jobban reagálnak, mint a peripheriás mellékvesekéreg-elégtelenségben szenvedők. Polytop hypopituitarismus esetén a többi hiányzó peripheriás hormont is substituálni kell (de csak a glucocorticoid-substitutio után kezdhetők el; ez a sorrend érvényes Schmidt-syndromára nézve is).

#### 2.4.1.7. Izolált hypoaldosteronismus és pseudohypoaldosteronismus

Néha a mellékvesekéreg-elégtelenség egyetlen vagy predominans jele az *aldosteron secretiójának, ill. hatásának csökkenése, normális cortisol-termelődés mellett*. Ez az *izolált hypoaldosteronismus, ill. a pseudohypoaldosteronismus (mineralocorticoid-resistentia)*.

**Klinikailag** *sóvesztő syndromában* nyilvánulnak meg (a II. típusú pseudohypoaldosteronismust kivéve), az élet második hetétől kezdődőleg, különböző súlyossággal. Csecsemőkorban előfordul tünetzegény, később klinikailag rejtett, enyhe változatuk is.

Az *izolált hypoaldosteronismusnak* két fontosabb formája ismeretes: a *primaer* és a *secundaer* hypoaldosteronismus. *Pseudohypoaldosteronismus* akkor áll fenn, amikor az aldosteron-secretio normális ugyan, de a hormon hatása elégtelen.

**1) Az izolált hypoaldosteronismusra** jellemző a hyponatraemia (posturalis hypotensióval), hyperkalaemia (ami akár szív-blokkot is okozhat), alacsony serum-aldosteron, míg a 17-OH-progesteron- és a cortisol-szint normális. Két csoportot különíthetünk el, megkülönböztetve primaer és secundaer formákat.

**a) Primaer formái** ritkán fordulnak elő: az aldosteron-biosynthesis veleszületett defectusai, autoimmun folyamatok, vagy súlyos betegségek (septicus állapotok, súlyos hemodinamikai zavarok) kapcsán léphetnek fel. A primaer formák **hyperreninaemiával** (magas PRA-val) járnak..

A *veleszületett* formát két *enzymdefectus* okozhatja: ilyen a *18-hydroxylase-defectus*, melyet neveznek még **“corticosteron methyloxydase I.”** (CMO-I.) típusúnak, amelyben a corticosteron magas, a 18-OH-corticosteron viszont alacsony (metabolitjaik összegének hányadosa 20 felett van), s aldosteron nem termelődik. A másik a *18-oxydase* (vagy dehydrogenase) *defectusa*, vagyis a **CMO-II.** típus, melyben a 18-OH-corticosteron magas, mert az aldosteron

termelődése gátolt, s így a 18-OH-corticosteron/aldosteron hányados 10 (típusos esetben 100) felett van. Az említett két enzim-deficientia oka az *aldosteron-synthase* (ez az enzim mediálja az aldosteron-synthesis három utolsó lépését) *génjének* mutációja.

*Autoimmun* folyamatok során is létrejöhet izolált hypoaldosteronismus, ilyenkor mellékvesekéreg-ellenes autoantitestek mutathatók ki. Ez gyakran teljes mellékvesekéreg-elégtelenség irányába fejlődik (kb. egy év leforgása alatt kialakul a glucocorticoid-elégtelenség is), és fokozatosan jelentkezik az *I.-típusú autoimmun polyglandularis hiányszindróma* egyéb megnyilvánulásai is (mellékpajzsmirigy-elégtelenség, moniliásis).

*Súlyos, idült* megbetegedésekben a hyperreninaemiás hypoaldosteronismust feltehetően különböző *cytokinek* (TNF, IL-1) felszabadulása okozza, amelyek károsítják az aldosteron-secretiót (pl. az angiotensin II. és az ACTH aldosteron-felszabadulást stimuláló hatását).

**b) Secundaer formák** létrejöhetnek *hyporeninaemia* következtében, máskor *mellékveseirtás* (pl. aldosteronoma-műtét) után, vagy az aldosteron-secretio *gyógyszeres* gátlása folytán (pl. heparin, cyclosporin A, Ca-csatorna blokkolók,  $\beta$ -blokkolók, prostaglandinsynthesis-gátlók stb. hatására).

A **hyporeninaemiás hypoaldosteronismus** viszonylag gyakrabban fordul elő, azonban enyhe formáit ritkán diagnosztizálják. Rendszerint *chronicus vesebetegséghez* társul, mely főként a tubularis és az interstitialis szövetet érinti. 45 éves kor után gyakoribb, *diabetes mellitusszal* együtt is előfordul. Alapvető jellemzője az idült *hyperkalaemia*, amely hyperglycaemia kapcsán rosszabbodik. A nátrium-szint alacsony vagy normális, a plasma-renin ugyancsak alacsony (feltehetőleg a *juxtaglomerularis apparatus* zavara miatt). Hyperchloraemiás metabolicus acidosis gyakran előfordul.

**Az izolált hypoaldosteronismus kezelése:** Megfelelő *nátriumbevitel*, az acidosis megszüntetése. *9- $\alpha$ -fluorocortisol* (naponta 0,05-0,1 mg) óvatosan kell adni, hogy a hyperkalaemiát congestiv szívelégtelenség előidézése nélkül korrigálhassuk. A heveny esetek kezelése megegyezik az *acut hypadreniás crisis* (heveny mellékvesekéreg-elégtelenség, Addison-crisis) kezelésével.

**2) Pseudohypoaldosteronismusban** (azaz mineralocorticoid-resistentiában) az aldosteron hatása elégtelen, oka *mineralocorticoid receptor-hiba*, mely *gen-defectus* következtében lép fel. Ilyenkor sem a magas aldosteron-szint, sem az exogen synthetic mineralocorticoidok nem képesek nátrium-konzerválásra, s így hyponatraemia, hyperkalaemia és acidosis jön létre. Két típusa ismeretes: *I. típus* (a klasszikus forma) és a *II. típus* (Gordon-szindróma).

Az **I. típus** ritka congenitalis kórkép, és *sóvesztő* szindrómában nyilvánul meg. El kell különíteni e szindróma egyéb okaitól. Rendszerint 5 napostól 7 hónapos korig jelentkezik, és gyakoribb fiúcskáknál. A mineralocorticoid-resistentia különböző fokú. Hyponatraemia, hyperkalaemia és fejlődési zavar jellemzi. Ha a gyermek az első évet túléli, prognosisa jó. A *súlyos sóvesztés*, mely rendszerint kezelhetetlen *hyperkalaemiával* társul, okozhatja a halált az élet első heteiben. Megfelelő *nátrium- és folyadékbevitel*, s a káliumbevitel csökkentése megszüntetheti a tüneteket, normális vagy jobb növekedést biztosítva (mineralocorticoid-therapia hatástalan). Nagyobb életkorban a tünetek spontán javulása következik be.

A **II. típusú** pseudohypoaldosteronismus *postreceptorialis zavar* következménye. Ez *nem jár sóvesztéssel*, de gyakran *hypertensióval* és *hyperkalaemiával* társul. A hyperkalaemia és a relatív víz-retentio a renin- és az aldosteron-szint csökkenésére vezet. A primaer defectus a *fokozott chlorid-reabsorptio* a vesetubulusok szintjén. Több hypothesissel próbálkoznak magyarázni a kórképet. Késői gyermekkorban vagy felnőttkorban diagnosztizálják. Gyakran

familiáris jellegű, s kezdetben csak a magas vérnyomás családi jellegét fedezik fel; alaposabb vizsgálat azonban kideríti az említett elektrolit-zavarokat is.

**Kezelése:** *diureticumok* (hydrochlorothiazid vagy furosemid) megszüntetik a hyper-kalaemiát, csökkentik az acidosist és a magas vérnyomást. Feltehetőleg e diureticumok a chlorid-excretio megnövelése útján hatnak, csökkentve fokozott reabsorptióját és a következményes térfogatnövekedést. Próbálkoznak acetazolamid-adagolással is, több-kevesebb eredménnyel. A *desmopressin* szintén hatékonynak bizonyult, s ugyancsak a chlorid-excretio fokozásával hatna.

#### 2.4.1.8. Heveny mellékvesekéreg-elégtelenség

Életet fenyegető sürgősségi állapot, amely hirtelen fellépő, heveny agresszió, vagy idült mellékvesekéreg-elégtelenség decompensálódása következtében jön létre, súlyos gluco- és/vagy mineralocorticoid-elégtelenséget okozva.

##### **Etiológia:**

- *sóvesztő syndromát* okozó mellékvesekéreg-enzymdeficientiák
- *septicaemia (Waterhouse–Friderichsen-syndroma)*: rendszerint csecsemőknél, kisgyermeknél jelentkezik, súlyos fertőző betegségek (pl. meningococcus meningitis, streptococcus, pneumococcus fertőzés) kapcsán – mellékvese-bevérzések vagy infarctusok keletkeznek;
- *anticoagulans therapia* túladagolása – hasonló szövődményekre vezethet;
- bilaterális (vagy ellenoldali mellékvesekéreg-atrophiával társuló unilaterális) *adrenalectomia* után, megfelelő substitutio nélkül;
- *hypophysectomia* során, vagy más etiológiájú heveny *hypophysis-elégtelenség* (akár első megnyilvánulásaként is jelentkezhet);
- leggyakrabban chronicus *glucocorticoid-kezelés* hirtelen *abbahagyása* váltja ki; előfordulhat adrenostaticumok tartós, ellenőrizetlen adagolása miatt is.

A fenti esetekben nem szerepelnek a tünetek között az idült Addison-kór szokványos megnyilvánulásai (hyperpigmentatio, súlydeficit stb.).

- létrejöhet *idült* mellékvesekéreg-elégtelenség *decompensálódása* következtében is (Addison-krízis), amelyet lázas betegség, trauma, műtét, stressz, fokozott megterhelés, vagy víz- és sóháztartási zavar, intercurrents megbetegedés vált ki. Ilyenkor természetesen fennállnak és órák alatt súlyosbodnak az idült Addison-kór tünetei.

**Klinikai tünetek:** Az asthenia *adynamiába* megy át, étvágytalanság, hányinger, hányás, dehydratio, gyors súlyvesztés jelentkezik. A vérnyomás egyre inkább csökken *orthostaticus collapsusig*; a pulzus frequens, könnyen elnyomható, a bőr livid, hideg veríték borítja. Előfordulhat *láz* is (még ha nem is a kiváltó ok közvetlen következménye), és *diffus hasi fájdalmak* jelentkeznek (akut hasi tünetek utánzásáig). Myalgiák, izomgörcsök, derékfájdalmak, arthralgiák, dyspnoe, néha Kussmaul-légzés, fejfájás és fotofóbia, hypothermiás tendentia, anxietas és izgalmi tünetek, később confusió állapot, majd obnubilatio következik be. Szomjúságérzet nem jelentkezik, oliguria áll fenn.

Idült formák decompensálódása esetén is a vérnyomás órák alatt gyorsan és kifejezetten csökken (pl. 60/20 Hgmm-re), majd mérhetetlen értékekre zuhan, s a hyperpigmentatio szemünk előtt fokozódik. A halált általában a heveny keringési elégtelenség okozza.

Laboratóriumi eredmények: l. az Addison-kórnál. Kiemeljük a súlyos hyponatraemiát és a kifejezett hyperkalaemiát ( $\text{Na/K} < 20$ ), hypoglycaemiát, acidosist, valamint a lymphocytosist és eosinophiliát. Nincs idő megvárni a laboratóriumi eredményeket, a terapiát azonnal el kell kezdeni.

**Elkülönítő kórisme:** Más shock-állapotoktól, pl. vérzéses, anaphylaxiás, septicus shocktól, heveny myocardium infarktustól. Olyan shock-állapotokban, melyekre nincs kellő magyarázat, mindig kell mellékvesekéreg-elégtelenségre gondolni.

**Kezelés:** Minél hamarabb (pl. már otthon) el kell kezdeni a *rehydratatiót* *fiziológiás oldattal*, és 5%-os *glucose-infúzióval* – az első 3 litert gyorsan kell bevinni, majd 70 mL/kg-ot kell lassan perfundálni 24 óra alatt. Intravénásan *hydrocortison hemisuccinátot* (100 mg-os bolus kezdetben, majd perfúzióban, 400-600 mg/első nap), vagy *dexamethason phosphatot* (4 mg) adunk.

Követni kell a *K-szintet* is: ez rendszerint normalizálódik volumen- és hormonpótlás során, de ha ez nem, akkor hyperkalaemia esetén 10%-os Calcium gluconicum adható iv. lassan; insulint is társíthatunk perfúzióban.

Ugyanakkor *mineralocorticoidok* is adandók, pl. *DOCA* (Mincortid<sup>R</sup>), naponta 2×1 mg csecsemőnél, 10 mg felnőttél, esetleg *aldosteron* (0,5-1 mg/nap im. vagy iv.), vagy pedig *9- $\alpha$ -fluorohydrocortison* (Astonin<sup>R</sup>), 0,1-0,2 mg/nap, injectabilis formában. Noradrenalin perfúzió nem javallt. Láz esetén *antibioticumot* egyesek csak a cortisolhiány pótlása után adnak, mert a láz fellépését sokszor a hypocortisolismusnak tulajdonítják.

A beteget *intenzív therapiás* osztályon kell kezelni, monitorizálva az életfontos functiókat (vérnyomás, központi vénás nyomás, vérgázak, EKG, légzés, pulzus stb.), és követve haematocritját, nátrium-, kálium-, vércukorszintjét. A heveny mellékvesekéreg-elégtelenséget kiváltó okokat szintén kezelni kell.

Csecsemőnél és gyermeknél: a fiziológiás- és 5%-os glucose-oldat adagja 120 mL/ttkg (negyedét kell perfundálni az első 2 órában); a hydrocortison haemisuccinat adagja 150-200 mg/24 h. Peroralis táplálás során a tejhez fiziológiás oldatot adagolunk.

**Prognosis:** A megfelelő kezelés azonnali elkezdése esetén quo ad vitam jó.

#### 2.4.2. A mellékvese-védőállomány

Előbb a normális viszonyokat és paramétereket, majd daganatos elfajulását, az ún. phaeochromocytomát tárgyaljuk.

##### 2.4.2.1. Embriológia, anatómia, élettan

A mellékvese velőállománya eredetét, fejlődését, szerkezetét, élettani functióit illetően alapvetően különbözik a kéregállománytól.

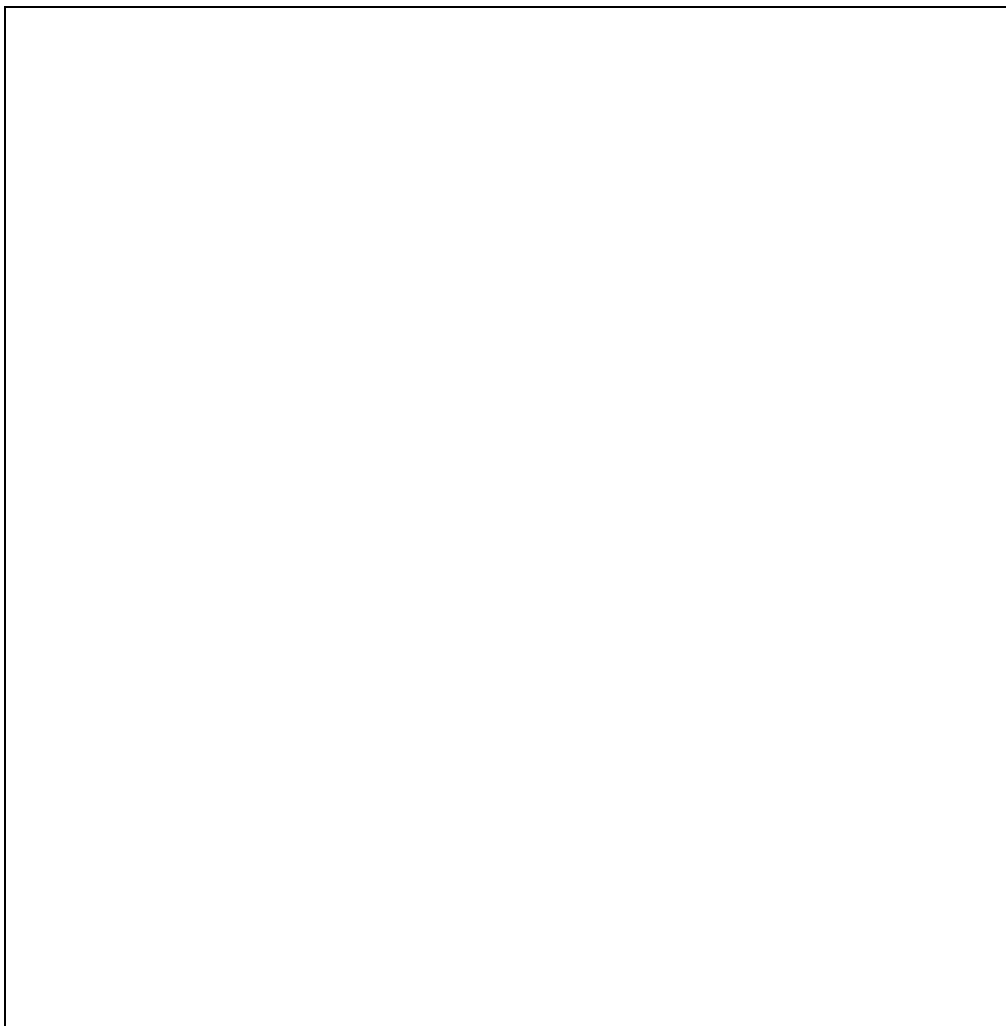
**Embriológia:** Eredete hasonló a sympathicus postganglionáris neuronokéhoz és más chromaffin-sejtekéhez – mindannyian neuroectodermális eredetűek, s együtt a chromaffin-rendszert képezik. A mellékvesevelő szövete az ectodermális ganglion-lécből kivándorolt sejtekből származik. A sympathicus „össejtek”, a *sympathogoniumok*, átalakulnak *sympathoblastokká* (ezekből lesznek a sympathicus ganglion-sejtek), illetve *phaeochromoblastokká* (ezekből képződnek majd a phaeochromocyták, azaz a mellékvesevelő-sejtjei). Ezek alapján érthető, hogy szoros összefüggés van a sympathicus idegrendszer és a mellékvesevelő működése között.

**Élettan:** A mellékvesevelőt felfoghatjuk módosult sympathicus postganglionáris neuronok tömörülésének; ezt támasztja alá az a tény is, hogy cholinerg synapsis útján szabadul fel belőle az adrenalin. A különbség csak az, hogy a mellékvesevelő sejtjei elsősorban (85%-ban) adrenalint termelnek, és csak 15%-ban noradrenalint, míg az említett neuronok főleg (90%-ban) noradrenalint synthetisálnak és csak 10%-ban adrenalint (vagyis a fő sympathicus neurotransmitter a noradrenalin). A catecholaminokon (adrenalin, noradrenalin, dopamin) kívül, a mellékvesevelő granulumában enkephalinok is találhatóak (a sejtek kb. 20%-ában).

Daganatok esetén más peptidek is keletkezhetnek itt (pl. a calcitonin, olyan mennyiségben, hogy zavart kelthet medullaris pajzsmirigy-carcinoma diagnosztizálásában).

**A catecholaminok biosynthesis:** A tyrosin (p-oxyphenylalanin) nevű aminosavból indul ki, vagy phenylalaninból, ennek hydroxylálása után.

A tyrosinból tyrosin-hydroxylase (TH) hatására l-dopa keletkezik, ebből dopa-decarboxylase (DC) révén dopamin jön létre, ezt a dopamin- $\beta$ -hydroxylase (DBH) noradrenalinná alakítja, amiből phenylethanolamin-N-methyl-transferase (PNMT) hatására adrenalin szintetizálódik (l. az ábrát). Mivel PNMT csak a mellékvese-velőállományban, a Zuckerlandl-szervben és – kis mennyiségben – a központi idegrendszerben található, csupán ezekben termelődik adrenalin, míg a postganglionaris idegvégződésekben noradrenalin keletkezik. Ezek az idegvégződések a bennük található kismennyiségű adrenalint nem saját maguk szintetizálják, hanem a vérből veszik fel. Az említett enzim működését a mellékvesekéreg-steroidok szabályozzák (vagyis a *cortisol* fokozza a *PNMT* aktivitását, s így a mellékvesevelő adrenalin-secretióját, ami vasoconstrictiót és perctérfogat-emelkedést vált ki; ilyen mechanizmus útján jön létre pl. a hypertonia Cushing-kórban).



NB: A sympathicus postganglionaris neuronok végződéseiben elsősorban noradrenalin található, míg a mellékvese velőállományában adrenalin.

A tyrosin-hydroxylase katalizálta átalakulás a synthesis sebességmeghatározó (rate limiting) lépése. A noradrenalin (mint végtermék) gátolja ezt a lépést (csökkentvén az enzim-aktivitást).

**61. ábra. A catecholaminok biosynthesis**



A *tyrosin-hydroxylase* határozza meg a synthesis mértékét (*rate-limiting enzyme*), így ennek gátlása (pl.  $\alpha$ -methyl-p-tyrosinnal) hatékonyan csökkenti a catecholamin-synthesist. A dopa-decarboxylaset  $\alpha$ -methyl-dopával, a dopamin- $\beta$ -hydroxylaset disulfirammal (illetve ennek aktív metabolitjaival, pl. diethylthiocarbamáttal), vagy fusarsavval lehet bénítani.

A catecholamin-synthesis phenylalaninból is kiindulhat (phenylalanin-hydroxylase hatására); ez a folyamat para-chlor-phenylalaninnal gátolható, ami az említett enzimet bénítja. Mivel ez az enzym katalizálja a serotonin előanyagának, a tryptophannak a hydroxylálását is, a para-chlor-phenylalanin nemcsak a catecholamin-synthesist, hanem az 5-HT keletkezését is gátolja.

**A catecholaminok serum-szintje:** Az adrenalin szérum-koncentrációja 20-90 pg/mL (kifejezetten nő hypoglycaemiában), a noradrenaliné 10-450 pg/mL (a mellékvesevelő ehhez csak kismértékben járul hozzá alapkörülmények között, de izgalom hatására ez a hozzájárulás erősen megnő).

**A catecholaminok inaktiválása:** Elsősorban a sympathicus idegvégződésekre történő *recaptatio* útján valósul meg (amin-pumpa révén, energia-befektetés rovására) kisebb részük lebontódik. Az intraneuronális részt a *MAO* (monoaminoxidase), míg az extraneuronális a *COMT* (catecholoxymethyltransferase) bontja le. A catecholaminok és metabolitjaik egy része a májban sulfo- és glucurono-conjugatiót szenved, és ilyen formában ürül ki a veséken keresztül.

A vizeletben ürülő catecholaminok, illetve fontosabb anyagcseretermékeik a következők: adrenalin (10  $\mu$ g/nap, mellékvese-eredetű), noradrenalin (30  $\mu$ g/nap, főleg a sympathicus idegrendszerből származik), conjugált noradrenalin + adrenalin (100  $\mu$ g/nap, az élelmiszerekből származik), metanephrinek (kb. 1000  $\mu$ g/nap), vanillylmandulasav (kb. 7 mg/nap), – utóbbi kettő egyrészt a mellékvesevelőből, másrészt a sympathicus idegrendszerből származik.

**A catecholaminok hatásai:** Az  $\alpha_1$ -receptorokra hatva, legtöbb helyen simaizom-contractiót váltanak ki, ami vasoconstrictiót, mydriasiszt, splenocontractiót, méhcontractiót, pilomotoros izgalmat eredményez. A bélellazulás kombinált,  $\alpha$ - és  $\beta$ -stimulálás eredménye. Az  $\alpha_2$ -receptorok főleg presynapticusan helyezkednek el, s ezek izgatása (pl. clonidin-hatás) gátolja a catecholaminok felszabadulását az idegvégződésekből.

A  $\beta_1$ -receptorokon keresztül valósulnak meg a szívizgató (pozitív inotrop, chronotrop, dromotrop, bathmotrop) hatások, valamint a renin-secretio fokozása és egyes anyagcserehatások (pl. lipolysis) is. A  $\beta_2$ -receptorok közvetítik a simaizom-ellazító hatásokat, így értágulatot, hörgtágulatot és méhellazulást, valamint anyagcserehatásokat (a májban glycogenolysist és glyconeogenesiszt) váltanak ki. A két utóbb említett anyagcserefolyamatra az  $\alpha_1$ - és a  $\beta_3$ -receptorok is serkentőleg hatnak; a zsírszövet lipolysisét fokozza a  $\beta_1$ - és a  $\beta_3$ -receptor izgatása és gátolja az  $\alpha_2$ -é.  $\beta_3$ -agonisták alkalmazása új kezelési lehetőség lehetne elhízásban (a lipolysis serkentése révén), és talán II. típusú diabetesben is (fokozzák a szövetek insulin-érzékenységét).

**A mellékvesevelő működésének szabályozása és élettani szerepe:**

A szabályozás idegi, cholinerg ingerület-áttevődés révén valósul meg, nicotin-receptorokon keresztül. A receptorok érzékenysége adott körülmények között fokozódhat, illetve csökkenhet (up- és down-regulation).

Élettani szerepét illetően, ki kell emelnünk, hogy fontos, de nem nélkülözhetetlen tényező a sympatho-adrenerg rendszer aktiválódásában. Adrenalectomia következtében gyorsan

csökken ugyan az adrenalin-kiválasztás, de a noradrenalin-ürítés csaknem változatlan marad, vagyis a sympathicus idegrendszer továbbra is biztosítja az alkalmazkodóképességet. Ezért, a mellékvese-velőállomány kiirtása nem okoz klinikailag manifest catecholamin-hiányt.

Teljes nyugalomban hormon-elválasztása minimális, enyhe izgalomra már reagál, míg nagyobb szerepe komoly megterhelések, stresszes állapotok esetén van (Cannon-féle „vészreakció”).

Hypofunctiójával járó kórkép nem ismeretes, de szerepet játszhat a primaer autonóm dysfunctióban, melyet az egész sympatho-adrenalis rendszer elégtelensége jellemez, és fő tünete az *orthostaticus hypotensio*. Ennek kezelésére érszűkítő sympathomimeticumokat, valamint fludrocortisont (Astonin<sup>R</sup>) alkalmazhatunk.

Hyperfunctiója daganatos elváltozás (phaeochromocytoma) során jelentkezik.

#### 2.4.2.2. Pheochromocytoma

A mellékvese-velőállományból kiinduló daganat, mely catecholaminokat, encephalinokat és más peptideket termel. Rendszerint magas vérnyomást (mely többnyire crisis formájában jelentkezik), valamint egyéb vegetatív megnyilvánulásokat vált ki.

A *magas vérnyomások 0,5-1%-áért* felelős, leggyakrabban (90%) a mellékvesében helyezkedik el. Ha hasonló természetű daganat a sympathicus dúcokból indul ki, azt *paragangliomának* nevezzük. A paragangliomák (tkp. extraadrenalis pheochromocytomák) előfordulhatnak a has, a mellkas szintjén, vagy másutt, nemritkán (10%) a húgyhólyagban.

A chromaffin-rendszer daganatainak 90%-a solitaer, 10%-ban bilaterális vagy multiplex forma. Kb. 10%-ban familiárisan halmozódik (ilyenkor bilaterális és gyermek- illetve fiatal korban jelentkezik). Legtöbbször jóindulatú (90%), ritkábban (10%) malignus. Jelentkezhetik az endocrin polyadenomatosisok (MEA II/a, MEA II/b, l. ott) keretében is. A MEA II/a domináns autosomális öröklődésű (a 10. chromosoma rövid karjának rendellenessége és a ret protooncogen mutációja jellemzi). A MEA II/b más neuroectodermális syndromákkal, így neurofibromatosis, vagy Hippel–Lindau-syndromával (cerebello-retinealis haemangioblastomatosis) is társulhat.

**Klinikai tünetek:** A magas vérnyomást a fokozott *catecholamin*-termelés (adrenalin, noradrenalin, dopamin) okozza. Ezek egyrészt a peripheriás resistenciát, másrészt – a szívtstimuláció révén – a perctérfogatot növelik meg, de a renin-angiotensin-aldosteron-rendszer ugyancsak aktiválódik. Ha a daganat még *peptideket* és *egyéb* anyagokat is termel (pl. VIP, 5-HT, hisztamin, melatonin, ACTH, GHRH, TRH, PTH, somatostatin, NPY, opioidok, renin, insulin stb.), ezek hatása tarkíthatja a klinikai képet. Helyi *compressiók* is felléphetnek. Nem ritka a *hypercalcaemia* (a MEN-II keretében, vagy külön fellépő fokozott PTH-secretio miatt), s a hasmenés (VIP-hypersecretio folytán).

A magas vérnyomás jellegzetességei alapján több formát különböztethetünk meg:

– *paroxysmalis magasvérnyomással járó forma:* hirtelen, krízisszerűen, *igen magas értékekre* emelkedik a vérnyomás (mind a systolés, mind a diastolés). Ez spontánul, vagy banális változások kapcsán következik be, pl. stressz, emotio, minimális erőfeszítés (székelés, vizelés, nemi contactus), hirtelen helyzetváltozás, a vesetájék ütögetése vagy palpatiója hatására. A krízisben más catecholaminerg tünetek is jelentkeznek: nagyfokú *izzadás*, *remegés*, *sápadtság*, gyengeségérzés, éles *fejfájás*, látási zavarok, *szívtáji fájdalom*, palpitiatio, *ritmuszavarok* (rendszerint tachycardia, fibrillatio, flutter stb.), *izgalmi* tünetek, csillogó szemek, tágult pupillák, piloerectio, halálfélelem-érzés, olykor hasi fájdalmak, hányinger,

hányás, hasmenés vagy obstipatio, paralyticus ileus. A krízis *után* polyuria, bradycardia, hypotensio (utóbbiak a reactiv vagus-túlsúly miatt) lép fel.

A catecholaminergiás krízis során tehát elkülöníthető egy prodromális fázis (melyet psychés zavarok fellépte jellemez), ezt követi a paroxysmalis vérnyomásemelkedés más izgalmi tünetekkel együtt, majd az oldódás és a kimerülés fázisa .

– *állandó magas vérnyomás*: a systolés és diastolés értékek egyaránt magasak (pl. 250/140 Hgmm), érelváltozások (szemfenék, korai atherosclerosis), szívélváltozások (*balkamra-hypertrophia*) következnek be. Leggyakrabban erre az *állandó magas vérnyomásra* tevődnek rá a *paroxysmalis krízisek*.

– *Basedow-kórhoz hasonló* megnyilvánulások: megtartott étvágy mellett fogyás, tachycardia, izzadás, remegés, termophobia, csillogó szemek – de itt golyva nem észlelhető;

– súlyos, vagy tartós formákban polyuria, polydipsia, polyphagia, azaz *diabeteses* állapot alakulhat ki;

– *atípusos formák*: jelentkezhet *angina pectoris* ritmuszavarokkal, vagy akár myocardium infarctus is, fejfájás, agyvérzés bénulásokkal; ha a daganat elsősorban *adrenalin*t vagy *dopamin*t secretál, akkor *vérnyomásesés* következhet be, akár collapsusig; ugyanakkor jelentős tachycardia és ritmuszavarok, és nem szíveredetű tüdőoedema léphet fel. A ritkán tapasztalható alacsony vérnyomást plasmaterfogát-csökkenéssel, ill. catecholaminok iránti tolerantia fellépésével, bizonyos esetekben pedig a hypertensiv crisis okozta reactiv mechanizmusokkal magyarázzák.

## Laboratórium:

### Alapmeghatározások:

– a 24 órás *vizeletben* meghatározhatók a *catecholaminok* és a *catecholamin-metabolitok* (vanillylmandulasav – **VMA**, metanephrinek). A vizeletgyűjtés során ki kell védenünk az említett anyagok oxydatióját (a gyűjtőedénybe előzetesen kb. 50 mL 20%-os sósav-oldatot öntünk). A vizeletgyűjtést lehet a tünetek jelentkezésekor is végezni. Nagyon fontos elkerülni olyan gyógyszereket és élelmiszereket (pl. banán), amelyek fokozott catecholamin-ürítéshez vezetnek. Tanácsos mindenféle gyógyszert legalább 5-10 nappal korábban kihagyni. *Normálértékek*: *VMA*: 8-10 mg/24 h, *catecholaminok*: < 150 pg/24 h; *normetanephrin+metanephrin*: 200 - 900 µg/24h.

– a *plasma-catecholaminok* meghatározása (normálértékek: adrenalin: 0,3-0,5, ill. noradrenalin: 1,5-2,5 mg/L) önmagában gyakran nem perdöntő. Jelentősége lehet azonban a clonidin suppressió-teszt elvégzése kapcsán.

### Dinamicus tesztek:

#### a) suppressió próbák:

– legfontosabb a **phentolamin (Regitin<sup>R</sup>)-teszt**. Ez az α-blokáló 1-5 mg adagban intravénásan adva, a hypertonia azonnali, jelentős csökkenését váltja ki (pozitívnek értékeljük a próbát, ha a systolés érték 30-40, a diastolés 20-30 Hgmm-rel esik). Csak akkor végezzük, ha a beteg hypertensiv és lehetőleg nem szedett vérnyomás-csökkentőket.

– **clonidin-teszt**: 0,3 mg clonidint adunk szájon keresztül, mely a presynapticus α<sub>2</sub>-receptorok izgatásával gátolja a catecholamin-felszabadulást, s így csökkenti a plasmacatecholamin-szintet 3 óra leforgása után. Ez a csökkenés csak normális körülmények között vagy essentialis hypertoniában jön létre, phaeochromocytomában nincs válasz. Biztos vizsgálati módszer, de csak akkor, ha a catecholamin-értékek magasak.

## **b) stimulációs-tesztek:**

Veszélyesek, ezért ezeket csak *normotensiv* állapotban, gondos felügyelet mellett végezhetők. Szükség lehet rájuk jellemző anamnesis esetén, *amikor a catecholaminok értékei* ismételt vizsgálatra is *normálisnak* mutatkoznak. Ilyen lehetőségek: *glucagon*-próba (0,1-1 mg iv.), *histamin*-próba (0,25 mg iv.), *tyramin-teszt* (0,5-2 mg iv.), *metoclopramid-teszt* (1-10 mg iv.).

## **Nem-specificus vizsgálatok:**

- csökkent glucose-tolerantia, vagy diabetesre utaló vércukor-görbe,
- a szabad zsírsav-, és cholesterolin-szint emelkedése,
- az EKG az említett ritmuszavarokat mutathatja ki, valamint balkamra hypertrophiát, és repolarisációs zavarokat,
- a szemfenék-vizsgálat: súlyos és gyorsan kialakuló hypertensiv ér- és retina-elváltozásokat találhat.

**Képző eljárások :** Rendszerint csak biokémiai megerősítés után kerül sor rájuk, vagy olyankor, ha a diagnosis klinikai valószínűsége nagy (pl. familiáris anamnesis esetén).

Gyakran már **ultrahanggal** diagnosztizálhatók (tapasztalt vizsgáló könnyen felismeri, többnyire nagy méretük miatt). Másor **CT** vagy **RMI** szükséges, először a mellékvese-tájáról illetve, a hasüregéről, majd ha – a mellékvese zonája negatív – a kismedencéről és a mellkasról, paragangliomára gondolva. Ha a vizeletbe ürített össz-catecholamin több mint 15%-a adrenalin, majdnem teljesen biztos, hogy adrenális phaeochromocytomáról van szó.

A meta-jód-benzyl-guanidinnel (**MIBG-I<sup>131</sup>**) végzett izotóp-scan a functionális szövetet lokalizálja, így a *paragangliomák* kimutatására is alkalmas (az izotópot selectiven raktározzák a catecholamin-granulák).

**Diagnosis:** Nem könnyű: a catecholamin-termelő daganatok felét csak post-mortem mutatják ki. A klinikai tünetek közül a *fejfájás*, *szívdobogás*, *profúz izzadás*, a *magasvérnyomás-crisis* mérvadó. A családi anamnesis szintén útbaigazít. A gyanút megerősíti a plasma- és vizelet-catecholaminok, illetve metabolitok magas értéke, alapfeltételek mellett vagy stimulációra (85 ill. 15%-ban). A meghatározások során el kell kerülni a különböző gyógyszerek (pl. vérnyomáscsökkentők többsége) és táplálékok zavaró hatásait.

## **Elkülönítő kórisme:**

- a *magas vérnyomás más formáitól* – a magas diastolés vérnyomású betegek csak 1 %-e phaeochromocytomás,
- *hyperthyreosistól*, vegetatív krízisektől, szorongásos állapotoktól,
- *diabetes mellitustól*,
- *coffein* és egyéb izgatószeresek túladagolásától.

**Evolutio és prognosis:** Az evolutio rendszerint lassú, a spontán remissio kivételes. A MEA II/a átlagos túlélése kb. 60 év, a II/b-é sokkal kisebb (kb. 30 év).

**Szövődmények** léphetnek fel, így a magas vérnyomás komplikációi (pl. *agyvérzés*), a *catecholaminok* okozta *cardiomyopathia*, ritkán collapsus, a. renalis stenosis, paralyticus ileus.

*Sikeres műtét* esetén a prognosis általában jó. A *malignus* phaeochromocytoma azonban recidiválhat, és áttéteket képezhet, s így ennek prognosisa *rossz*. Terheseknél és műtétek kapcsán, véletlenszerűen felismert esetekben a prognosis rezervált.

**Kezelés:** Tartós kezelés céljára, ill. a műtéti  $\alpha$ -blokkolókat adunk, elsősorban *fentol-amint* (1 mg iv. vagy 20 mg per os), *phenoxybenzamin* ( $2 \times 10$  mg/nap kezdetben, fokozatosan emelve az adagot 40-80 mg/napig; hatása tartós, mert irreversibilisen, kovalens kötéssel kötődik az  $\alpha$ -receptorokhoz), *prazosint* (Minipress<sup>R</sup>, 6-10 mg/nap adagban, négy részletre elosztva, mert hatása viszonylag rövid). Az adagokat úgy választjuk meg, hogy normális értékeken tartsuk a vérnyomást, és megelőzzük a paroxysmalis emelkedéseket.

$\beta$ -blokkoló alkalmazása  $\alpha$ -gátló előtt vagy anélkül – a szerzők többségének véleménye szerint – szigorúan *tilos*, mert magasvérnyomás-kризист idézhet elő. Egyesek szerint alkalmazhatók  $\beta$ -blokkolók önmagukban is, de csak olyan phaeochromocytomában, amely kizárólag adrenalin termel.  $\beta$ -blokkoló (általában  $\alpha$ -gátlóval társítva) javallt még *140/percet meghaladó tartós tachycardia* és – ezen belül – főleg *persistens kamrai extrasystolia* esetén.

A *calcium-antagonisták* csökkentik a vérnyomást, s a noradrenalin-szintet is.

A catecholamin-synthesist gátló  $\alpha$ -methyl-p-tyrosin (*Metyrosin*<sup>R</sup>, l. a 61. ábrát) egyedül, vagy  $\alpha$ -blokkálókkal társítva, szintén alkalmazható.

**Hypertoniás krízisben** rendszerint **phentolamint (Regitin<sup>R</sup>)** alkalmazunk, 2-5 mg-ot iv., szükség esetén ismételve az adagot. Más értágító-vérnyomáscsökkentők is használhatók, pl. *nitroprussid-Na*, *diazoxid*, de ezek hatékonysága kisebb. **Arrhythmia**k esetén 50-100 mg *lidocain* alkalmazható iv., és ritkán propranolol iv., utóbbi csak hatékony  $\alpha$ -blokkálás után.

Igazolt phaeochromocytoma esetén abszolút indikált és végleges megoldást jelent a daganat **eltávolítása**. Műtéti előkészítésre alkalmazható  $\alpha$ -blokkáló, metyrosin, vagy e kettő társítva, 1-2 héten keresztül. Ha a műtét előtt sikerült jól beállítani a vérnyomást, magas sótartalmú diéta ajánlott a vértérfogat emelésére. Atropin a műtéti előkészítésben kerülendő. Speciális narcosis szükséges (olyan narcoticumokkal, melyek nem okoznak ritmuszavarokat, pl. a narcosis bevezetésére alkalmazható thiobarbiturát); *jól felkészült teamet* igényel, mert a daganat műtéti manipulációja nagymennyiségű catecholamin felszabadulására vezet, ami súlyos szövödményeket okozhat. A daganat kiirtása után viszont a catecholamin-szint hirtelen leesik, olyan körülmények közt, amikor a *receptorok alulszabályozott* állapotban vannak. A műtét közben fellépő hipertensív rohamokat phentolaminnal (1-5 mg iv.) vagy nitroprussid infúzióval (óránként 2-4  $\mu$ g/ttkg adagban), a tachyarrythmiákat propranolollal (0,5-2 mg iv.) kell kivédeni. Kamrai ectopiák esetén lidocain adandó (50-100 mg gyors iv. injectio, majd 2-4 mg/perc sebességű infusio formájában). A daganat eltávolítása előtt 0,5-1 L vért kell a betegnek adni, a várható vérvesztéstől függően. Vérnyomáscsökkentés esetén noradrenalin-infúziót (4-12 mg/L) kell beállítani. Ha erre nem reagál megfelelően, vagy kétoldali daganat gyanúja áll fenn (pl. MEA keretében), hydrocortison hemisuccinat (2x100 mg/nap iv.) is szükséges.

A műtöttek kb. 10%-át kell *reoperálni* recidíva miatt, a daganat multiplex, vagy bilateralis jellege folytán, vagy a MEN-II.-syndroma egyéb daganatainak későbbi jelentkezése kapcsán.

*Inoperabilis* rosszindulatú daganatokban –  $\alpha$ - és  $\beta$ -blokkálók mellett –  $\alpha$ -methyl-p-tyrosin (*Metyrosin*<sup>R</sup>) indikált, 1-4 g naponta. Tartós adagolás mellett nehezen tolerálható. Hasonló esetekben *MIBG-I<sup>131</sup>*-t is lehet használni, de az eddigi eredmények értéke vitatható. Chemo-therapiás szerekkel szintén történtek próbálkozások.

## 2.5. A gonádok endocrinológiája

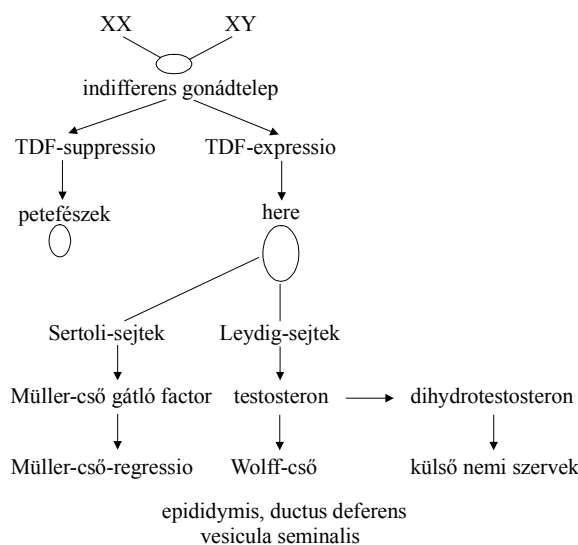
### 2.5.1. A nemi differenciálódás és zavarai

#### Kórélettan:

A nemi differenciálódásban hat szintet, fejlődési szakaszt különböztetünk meg:

1) *Genetikai nem.* Az egyén nemét alapvetően a chromosomák határozzák meg. A női szervezetben XX, a férfiban XY a nemi chromosomapár. A második X chromosoma az ún. *Barr-test*ben nyilvánul meg – erősen basophil chromatin testecske, mely a sejtmaghártyához tapad és peripheriás elhelyezkedésű. Speciális technikával kimutatható a nők sejtjeinek 30-40 %-ánál, de legalábbis 15%-nál (férfiaknál viszont csak 0-4%-ban). Szájnyálkahártya- vagy leukocita-kenetben vizsgálják. A negatív Barr-teszt azt jelenti, hogy az illető férfi vagy Turner-syndromában szenved. Férfiaknál F testecske (Y-chromatin) észlelhető ultraibolya fényben, fluoreszkáló anyaggal kezelt készítményekben.

2) *Gonadalis nem.* Kezdetben *bipotenciális gonádelep* alakul ki, ez differenciálódik a nemi chromosomák induktorainak hatására: X chromosoma jelenlétében a gonádelep kérgi részéből ovarium alakul ki (a 10. héten), míg Y hatására a velőállományból here fejlődik ki (ez a 7. hét körül valósul meg). A velőállomány ilyen irányú differenciálódása az Y chromosoma terméke, az *SRY (sex determining region, Y chromosome)* kódolta *TDF (testis determining factor)* hatására történik. A Leydig-sejtek a 8. terhességi héten jelennek meg és testosteront termelnek előbb a hCG, majd a foetus hypophysise által elválasztott LH hatására.



62. ábra. A nemi differenciálódás első 3 szakasza (genetikai, gonadalis, genitális nem)

A férfínemet meghatározó géntermék a TDF (testis determining factor), melynek hatására az indifferens gonádelep herévé alakul. A TDF-et az Y chromosoma rövid karjának distalis részén, közvetlenül a pseudoautosomális terület mellett található SRY (sex determining region, Y chromosome) locus kódolja. A TDF tulajdonképpen az *SRY-gén* 80 aminosavból álló fehérje-terméke (SRY-fehérje).

3) *Genitális nem.* A gonádok hormon-termelése határozza meg: a here *testosteron*ja hatására a *Wolff-cső* fejlődik, míg a Sertoli-sejtek termelte Müller-cső-gátló anyag hatására a Müller-cső regressziót szenved. A Wolff-csőből lesz: a mellékhere, az ondóvezeték, az ondóhólyag és a

ductus ejaculatorius. Nőnemű embrióban a Müller-cső kezd fejlődni, s a Wolff atrophisál; a Müller-csőből alakul a petevezető, a méh s a hüvely felső része. Ez petefészkek hiányában, spontán módon is létrejön. Ha hím nemi hormonhatás éri e korai szakaszban (a 12. hét előtt) a leánymagzatot (pl. az anya mellékvesekéreg- vagy ovarium-daganata termel nagy mennyiségű androgént, vagy gyógyszerként kerül be), a Wolff-csővekből férfi nemi szervek alakulnak ki, a fejlődő női nemi szervekkel párhuzamosan.

A sexualhormonok hatására fejlődnek ki a *külső nemi szervek* is a III.-IV. hónapban: női nemi hormonok esetén a szeméremtest képletei, hím nemi hormonok hatására a here burkai s a hímvessző. Az élet első néhány hónapjában a serum LH és FSH szintjei, illetve a testosteron szintje magasabb a prenatalis szinthez képest; ezután, a VI. hónaptól kezdődően a pubertásig, az említett hormon-szintek alacsonyan maradnak.

4) *Somaticus nem* vagy *phenotypus*. Kialakulása szintén a nemi hormonoktól függ: a *külső nemi szervek* (vagy elsődleges nemi jellegek) és a *másodlagos nemi jellegek* (termet, csont- és izomrendszer, zsírszövet és a szőrzet eloszlása, hangmagasság) képviselik. Ez utóbbiak a *pubertáskor* alakulnak ki – pubertális nemről, szexualizációról beszélhetünk.

5) *Psychosexualis* (vagy *neurocomportamentalis*) *nem*. Kialakulása valószínűleg a 7. hónap után kezdődik, a *felső idegi struktúrák*, s a *hypothalamus* szintjén. A chromosomal, gonadal és somaticus nemmel összhangban fejlődik ki, meghatározza a nemi tudatot, viselkedést, motivációt. Jellemzőek a gesztusok, a járás, a preferenciák. A psychosexualis nem kialakulásában a környezetnek és a nevelésnek is fontos szerepe van. A nőknél az LHRH secretiója *pulsatilis* és *periodikus* (ciklikus), s ennek megfelelően psychocomportamentalis tendenciák is változnak. A férfiaknál az LH-secretio nem ciklikus, hanem *állandó*, és fontos szerepe van a férfias viselkedés meghatározásában.

6) *Törvényes (legalis, jogi) nem* – az anyakönyvben, ill. a személyazonossági okmányban szereplő nem. A törvény előtt ez egyértelmű akkor is, ha a chromosomal, gonadal, genitális vagy somaticus nemben zavarok állnak fenn.

### 2.5.1.1. Intersexualitások

Ha *ugyanazon egyénben* a *férfi és női* nemi jellegzetességek egyaránt előfordulnak, intersexualitásról van szó. Ez tágabb értelemben azt jelenti, hogy a chromosomal, a gonadal, a genitális (belső és külső nemi szervek), a somaticus, a psychosexualis, ill. az anyakönyvi nemek közül legalább egy eltér a többitől. Az intersexualitások okai rendszerint *gonad-dysgenesisek*, de vannak esetek, amikor az *ellenkező nem hormonjainak* jelenléte zavarja meg a belső és külső nemi szervek és/vagy másodlagos nemi jellegek kifejlődését. A klinikai gyakorlatban, a nemi differenciálódás zavarait a gonadal nem alapján tárgyaló felosztás vált be leginkább.

A gonad-dysgenesisek a gonádok fejlődési zavarai, az agenesistől a különböző morfológiai és functionális zavarokig. Ritkán valódi hermaphroditismus áll fenn (amikor az illető személy gonadal determináltsága is kétnemű), máskor, sokkal gyakrabban, álhermaphroditismus (amikor a genetikai és gonadal nem eltér a további nemi differenciálódás jellegétől). Számos más gonad-dysgenesis, pl. Turner-, Klinefelter-syndroma, tiszta gonad-dysgenesis, az „elenyésző” („eltűnő”) here syndroma (bilateralis anorchidia), Leydig-sejt aplasia, „tüsző-szegény” és afunctionális ovarium syndroma stb. ismeretes.

#### 2.5.1.1.1. Valódi hermaphroditismus (Ovotesticularis intersexualitas)

**Etiopathogenesis:** Az egyénnek here- és ovarium-szöve van egyidőben. Az esetek többségében kialakulásának oka ismeretlen. Az összes betegek 70%-ában, ill. a beteg afrikai négek 45%-ában a karyotípus 46,XX, míg kevesebb mint 10%-uk rendelkezik 46,XY

chromosoma-garnitúrával. Kb. 20%-uknál 46,XX/46,XY *mozaicismus* áll fenn, s ezek fele több zygótából fejlődött ki (chimaera). Az 46,XX karyotipusú esetek 10-30 %-ában mutatható ki az *SRY-gént* is tartalmazó Y-chromosomarészlet. Ezekből az adatokból nyilvánvaló, hogy a kórkép genetikai háttere heterogén és csak részben tisztázott. A két, különböző nemű gonádszövet nem egyforma erősséggel nyilvánul meg, így a belső és külső nemi szervek szexualizálódása is egyenlőtlen, és átmeneti jellegű.

**Klinikai kép:** Gonádjuk rendszerint *ovotestis*, azaz ovarialis és testicularis szövetek egyaránt megtalálhatók ugyanabban, vagy az ellenoldali gonádban. A gonádok jellegét és localisatióját tekintve, különböző variánsok léteznek:

- egyik oldalon ovotestis, másikon rendszerint ovarium, de here is lehet,
- egyik oldalt ovotestis, másikon gonádhány,
- mindkét oldalon ovotestis,
- egyik oldalt here, másik oldalt ovarium.

Az ovarium szöveti szerkezete normális, a heréé azonban dysgeneticus. A nemi szerveket illetően a férfi és női jellegek közt számos átmenet jöhet létre, de az egyik vagy másik dominál. Jelentős maszkulinizáció, működő hereszövet (ennek megállapítására alap- és hCG-stimulált testosteron-szintet nézünk) és a méh hiánya esetén fiúként kell a beteget felnevelni. Ha viszont a maszkulinizáció és a működő hereszövet csekély, és uterus mutatható ki, a gyermeket leányként kell nevelni. El kell távolítani a választott nemmel ellentétes gonádszövetet. A betegek 5%-ában gonadoblastoma, dysgerminoma vagy seminoma alakul ki.

Az 46,XX karyotipusú, nőnek tekintett esetek terhességeiből élő gyermekek születtek; ezzel szemben a férfiak majdnem mindig infertilisek.

#### 2.5.1.1.2. Pseudohermaphroditismus

A genetikai és gonadalis nem jellegétől eltérő további nemi differenciálódás okozza.

##### 1. Női pseudohermaphroditismus (Ovarialis intersexualitas)

Genetikailag nők, chromosomaképletük *XX*, *ovariumuk* van, *belső* nemi szerveik lehetnek *vegyes* (ha a hím nemi hormonok hatása a leánymagzatnál már a 12. hét előtt érvényesült), vagy *női* jellegűek.

*Külső nemi szerveik*, s másodlagos nemi jellegük (*phenotypusuk*) többé-kevésbé férfi jellegűek – *androgének* hatása révén. A klinikai tünetek leírását, a Prader-classificációval együtt l. az adrenogenitalis syndroma fejezetében.

##### Etiologia:

- *magzati: adrenogenitalis syndroma* (azaz CAH): 21-hydroxylase, 11-β-hydroxylase, 3-β-OH-steroid-dehydrogenase részleges vagy teljes hiánya miatt (részletesen l. ott). Az adrenogenitalis syndroma (elsősorban a 21-hydroxylase-hiány) képezi az ovarialis intersexualitas *leggyakoribb* okát.
- *anyai:* – virilizáló mellékvesekéreg- vagy ovarium-daganatok,
  - külső *androgén* vagy androgenizáló *progestagen* bevitele terhesség alatt.
- *vegyes kóroktanú: aromatase-defectus* (ritka), ilyenkor az intrauterin virilisatio azért jön létre, mert az anyai aromatase hiányában az oestrogen-synthesis az androgén-precursorok szintjén elakad, s ezek a magzatba jutva, virilizáló hatást okoznak. Van amikor az *aromatase-*



*defectust* csak később ismerik fel (a pubertás elérésekor, amikor a virilisatio fokozódik, a gonadotrop hormonok megnövekedett secretiója miatt).

Az ovarialis intersexualitásokhoz sorolják egyes szerzők a *Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser-syndromát*, valamint az *X-polysomiákat* is.

## 2. Férfi pseudohermaphroditismus (Testicularis intersexualitas)

Genetikailag férfiak, karyotypusuk (rendszerint) *XY*, *heréik* vannak (normális vagy csökevényes, dysgeneticus hereszövettel, de a herék olykor hiányozhatnak is), a *belső és külső nemi szervek maszkulinizációja hiányzik vagy részleges*, és phenotypusuk többé-kevésbé nőies.

### Etiológia:

#### a) A here differenciálódásának zavarai

A bipotenciális gonádtelep csak akkor differenciálódik here irányába, ha a *TDF* (testis determináló factor), amely az *Y-chromosoma rövid* karján levő *SRY-génszakasz* terméke, zavartalanul ki tudja fejteni hatását. Egyes here-differenciálódási zavarokban ki tudták mutatni e folyamat kóros voltát, sok esetben azonban az elváltozások oka még ismeretlen. Az *Y-chromosoma hosszú* karjának kiterjedt deletiója viszont azoospermiát és alacsonynövést eredményez.

**XY tiszta gonad dysgenesis (Swyer-syndroma):** A “tiszta” jelző megkülönbözteti ezt a formát a chromosoma-eredetű és somaticus rendellenességekkel társuló gonad dysgenesistől. A betegek termete normális, ebben is különböznek a Turner-syndromától. A cytogenetikailag normális *Y-chromosoma* ellenére *csíkgonád*, *női* jellegű és infantilis *phenotypus* jellemzi őket: hüvelyük, méhük, petevezetékük vannak, de pubertáskor az emlők nem fejlődnek és nem indul be a menstruációs *cycilus*; a betegek ekkor jelentkeznek vizsgálatra, *primaer amenorrhoea* miatt. A betegek kb. 15%-ánál kimutatták, hogy a *SRY-gén* (kb. 24-féle) *pontmutációja* folytán *inaktív TDF* keletkezik, vagy a *TDF-receptor* működése zavart. A legtöbb beteg esetében azonban az etiológia ismeretlen. Kezelése: oestrogen-, majd oestrogen-progesteron-substitutio. A Turner-syndroma kezelésétől eltérően, GH és anabolicus steroidok adása nem szükséges. A csíkgonádokat minél hamarabb ki kell írtani, mert malignizálódhatnak. *XX-személyeknél* is kialakulhat tiszta gonad dysgenesis.

**XY gonad agenesis (embrionális here regressiós syndroma, “vanishing testis” – “elenyésző” herék).** Ritka kórkép. A külső nemi szervek kissé átmeneti jellegűek, de a női typushoz állnak közelebb. Gonádszövet, méh és rendszerint hüvely sincs. Pubertáskor nincs sexualis fejlődés és a gonadotropinok szintje emelkedett. A hereműködés megszűnésének időpontja határozza meg a következményeket:

- ha a 8. hét előtt következik be Swyer-syndromát okoz,
- a 9–12. hét között: méh nem fejlődik ki, a külső nemi szervek átmeneti, de döntően női jellegűek,
- a 14–20. hét között csökevényes here-syndroma jön létre,
- a 20. hét után bilaterális here-hiány, de a belső és külső nemi szervek normálisak.

**Bilateralis anorchia**ban hiányoznak a herék, de a fenotípus férfi jellegű. Így feltehető, hogy a magzat hereműködése a nemi szervek differenciálódása idején fennállott, s csak később károsodott. Az előbbi kórképpel együtt családon belül halmozódhat, így valószínű, hogy kettejük közt kóroktani kapcsolat van.

**Denys-Drash-syndroma.** Nephropathia, átmeneti jellegű genitáliák vagy Wilms-tumor jellemzi. Az eddig kórismézett betegek döntő többsége *46,XY karyotypus*ának bizonyult. Gyakori a persistáló Müller-cső, ami a magzati hereműködés teljes hiányára utal. Csecsemőkorban proteinuria áll fenn, ez 3 éves korig nephrosis syndromába, majd veseelégtelenségbe megy át. A Wilms-tumor 2 éves kor előtt kialakul. Az esetek egy részében a *Wilms-tumor suppressor gén* (WT 1) constitutionalis *pontmutatióját* bizonyították.

**WAGR-syndroma.** Ez egy multiplex malformatiós syndroma, elnevezése a tünetegyüttest alkotó kórképek angol initialéit foglalja magában: Wilms-tumor, aniridia, genitourinary anomalies, mental retardation. Az egyik 11p13 chromosoma régió deletiója miatt *hiányzik a Wilms-tumor suppressor gén* (WT 1), s ez okozza a here differenciálódásának elmaradását (ugyanis ez a gén a gonádok kialakulásánál *transscriptiós factor*ként is működik), valamint a tumor rendszerint 2 éves kor előtti kifejlődését.

**Camptomeliás syndroma.** Jellemző a rövid, dysplasiás végtagok, a comb- és sípcsont előre convex görbülete, és más fejlődési rendellenességek jelenléte. Az eddig kórismézett *46,XY karyotypusú* betegek több mint felében észlelték a külső és belső nemi szervek női, ritkábban átmeneti jellegét. A gonádokban here- és ovariumszövet mutatható ki. Nemrég ismerték fel, hogy e kórképet a 17q24.1-q25.1 régióban elhelyezkedő SOX3 (SRY-related HMG-box) gén mutatiója okozza. E gén szerkezetileg kapcsolódik az SRY-hoz, mely a here differenciálódásában s a chondrogenesisben egyaránt szerepel.

A **46,XX-férfiak** női chromosoma-képpel rendelkeznek, sexchromatinjuk pozitív. Férfi jellegű phenotypus mellett hypogonadismus, testicularis dysgenesis és a Klinefelter-syndroma bizonyos jelei állnak fenn. Sok szerző e kórképet a *Klinefelter-csoportba* sorolja (a leíró *Ferguson-Smith*, 1966, az említett syndroma variánsának tekintette). Annyiban különböznek a klasszikus Klinefelter-syndromától, hogy testmagasságuk alacsonyabb és mentális problémák ritkábban jelentkeznek náluk.

Etiológia: Az *SRY-génnek az X-chromosomára történő translocatiója* magyarázza az XX-férfi eseteket, ugyanis a férfi meiosis profázisában az X és Y chromosomák egy kis része között egyesülés és kóros recombatio jön létre, a rövid kar distalis részén.

A 46,XX karyotypusú, gonádjukban hereszövetet tartalmazó esetek három csoportra oszthatók: maszkulinizált 46,XX férfiak, intersex phenotypusú 46,XX férfiak, intersex phenotypusú valódi 46,XX hermaphroditák.

A 46,XX férfiak két különböző klinikai képet mutathatnak:

a) a *klasszikus*, de la Chapelle által leírt kórforma, általában felnőttkorban kerül felismerésre, amikor a betegek *sterilitás* miatt keresik fel az andrológiai rendelőt; ez *nem mutat külső nemi szervi eltéréseket*.

b) *intersex* forma, melynek phenotypusa hasonlít a valódi hermaphroditákéhoz, de gonádjaik csak hereszövetből állnak.

A 46,XX valódi hermaphroditák abban *különböznek* a 46,XX férfiaktól, hogy gonádjaikban here- és ovariumszövet egyaránt megtalálható (l. a valódi hermaphroditismusról). Genitáliáik intersexek, a Müller-csőből származó képleteket (petevezető és méh) tartalmaznak.

A phenotypus variabilitása mellett jellemző rájuk az is, hogy – míg gyermekkorukban heréik tartalmaznak ivarsejteket – felnőttkorukra ezek eltűnnek. Ennek magyarázatára több hypothesis született: az egyik szerint az ok a hibás X–Y-chromosoma összekapcsolódás lenne, a másik szerint a Sertoli-sejtek hiánya, míg a harmadik feltételezés az Y-chromosoma hosszú karján található AZT (azoospermia factor) hiányát teszi felelőssé.

Vannak szerzők, akik a férfi pseudohermaphroditismushoz sorolják a *Klinefelter-syndromát*, az *XXX-syndromát* és a *kevert (incomplett) gonad-dysgenesist* is.

A **gonad-dysgenesisek más sajátos eseteit** kell még itt megemlítenünk, így a *Turner-syndroma* klinikai képében jelentkező egyes formákat, amelyek a szokott karyotypus (45,X0 ill. 45,X0/46,XX mellett Y-sequentiókat is tartalmaznak).

**b) A testosteron-biosynthesis veleszületett zavarai:** enzymopathiák, Leydig-sejt agenesia, ill. a gonadotropin-secretio következményes zavarai, valamint a persistáló Müller-cső-syndroma sorolható ide.

Az **enzymopathiák** autosomalis recessiv öröklésmentet mutató enzymdefectusok, a steroid-synthesist nemcsak a herében, hanem a mellékvesekéregben is érintik. Ezek csak a külső nemi szervek kifejlődését befolyásolják, *pseudohermaphroditismus masculinus externus* okozva. A *20-22-desmolase*, a *3 $\beta$ -OH-steroid-dehydrogenase*, s a *17- $\alpha$ -OH-lase/17,20-lyase* zavarait már részletesen tárgyaltuk az adreno-genitalis syndroma (CAH) keretében.

Így, megemlítettük, hogy a **20-22-desmolase**-hiányában a mellékvesekéreg nem képes semmiféle steroid-synthesisre, lipoid-hyperplasia és teljes mellékvesekéreg-elégtelenség áll fenn, melynek egyik súlyos, életet veszélyeztető megnyilvánulása a *sóvesztő syndroma*. Tekintve, hogy az enzym-defectus a gonádokban is fennáll, nem termelődik testosteron, s így a herével ugyan rendelkező fiúmagzat női típusú genitáliákkal születik.

A **3 $\beta$ -OH-steroid-dehydrogenase** defectusa, a mellékvesekéreg-elégtelenség mellett (amely ugyancsak *sóvesztő* syndromára is vezet), fokozott *DHEA*-secretiót okoz, amelynek gyenge virilizáló hatása arra elegendő, hogy leánykákon enyhe virilismust hozzon létre, de arra már nem, hogy a fiúmagzatot normálisan maszkulinizálja, s így a fiú újszülöttnél női típusú nemi szerveket találunk, csökevényes férfi jellegekkel. Mindkét említett enzymdefectusnak vannak partialis, későn manifesztálódó (ún. "late onset") formái is (l. ott).

A **17- $\beta$ -OH-steroid-dehydrogenase** (*17-oxydo-reductase* vagy *17-KS-reductase*) felelős az *androstendion* *testosteronná* való átalakításáért. Hiányában átmeneti külső nemiszervek alakulnak ki, így a pubertás előtt rendszerint leányoknak tartják őket, viszont a *pubertás* elérésével jelentős maszkulinizáció következhet be. Ez valószínűleg annak tulajdonítható, hogy ilyenkor a herék *androstendion*-termelése fokozott, s emiatt a periférián ez jelentősebb mennyiségben konvertálódik *testosteronná*. Gyakran ekkor diagnosztizálják az enzymzavart – a menarche, ill. a maszkulinizáció elmaradása alapján –, a 46,XY karyotypusú férfibetegeknél (a testosteron/*androstendion* hányadost határozzák meg, amely ilyen esetben csökkent).

Ha a *herék intraabdominalisan* helyezkednek el, jobb eltávolítani őket az androgén-termelés csökkentése és az elrákosodás megelőzése érdekében, tekintve, hogy a beteget addig leánynak tartották és fertilitás úgysem érhető el. Ha *leányként nevelt* gyermeknél pubertás előtt felismerik a kórképet, szintén a castratio részesítendő előnyben.

Ha viszont a gyermeket *fiúnak nevelték*, és a herék a herezacskóban találhatók, pubertáskor testosteron-kezelést kell végezni, a megfelelő maszkulinizáció elérése és a gynaecomastia csökkentése érdekében. Az utóbbit az *androstendion* *oestronná* való átalakulásának tulajdonítják. E kórképben az *androstendion- és oestron-szintek magasak* és hCG-tesztben szignifikánsan emelkednek, míg a *testosteron* szintje *alacsony*, és alig válaszol hCG-re.

Ha normális férfi fenotípus alakul ki, az azt jelzi, hogy az enzym működése embrionális korban zavartalan volt. Pubertáskor a testosteron-szint emelésének – a csökkent enzym-aktivitás miatt fennálló – képtelensége kiváltja a gonadotropinok hypersecretióját, ami *Leydig-sejt hyperplasiát* okoz, tovább emelve az *androstendion- és oestron-concentrációt*. Adott idő után az oestron-termelés függetlenné válik a gonadotropin-elválasztástól és

hyperoestrogenismushoz vezet. Utóbbi viszont feedback mechanizmus révén gátolja a gonadotropin-secretiót, ami a spermatogenesisist súlyosan és helyrehozhatatlanul károsítja.

A *17-KS-reductase-deficientia későn kialakuló* formája fiatal férfiakban *gynaecomastiát* okozhat.

A **Leydig-sejt agenesia (aplasia)** női phenotypusra vezet (mert *nincs testosteron-képzés*), herével és méh nélkül, mivel a Müller-cső atrophizálódik (a Sertoli-sejtek ugyanis termelnek Müller-cső-gátló factort). A testosteron-szint csökkent és LH-ra nem válaszol. A gonadotropin-szintek magasak.

**Persistáló Müller-cső-syndroma** vagy **uterinalis hernia-syndroma** (pseudohermaphroditismus masculinus internus). Teljesen virilizált férfibetegnél Müller-cső-eredetű képződmények (petevezető, méh) találhatóak, ugyanis a Sertoli-sejtekben *nem* képződik elegendő *Müller-cső-gátló factor*, vagy e factor receptorának működése zavart, a MIS-t kódoló gén mutációi miatt. A második elnevezése onnan ered, hogy rendszerint cryptorchismus vagy hernia miatt végzett műtét során kórismézik, ugyanis ilyenek gyakran előfordulnak. A here szövettani képe rendszerint atrophias, de ritkán fertilitás is lehetséges. Kezelése a Müller-cső származékainak lehető legteljesebb eltávolításában áll.

**c) A testosteron iránti receptivitás zavarai:** Az *5- $\alpha$ -reductase-hiány*, ill. az *androgénreceptorok anomáliái* tartoznak ebbe a csoportba. Ahhoz ugyanis, hogy megfelelő maszkulinizáció jöjjön létre, a testosteron-termelés önmagában még nem elég, e hormonnak aktív formává, *5- $\alpha$ -dihydrotestosteronná* kell alakulnia (mely 50-szer hatékonyabb a kiinduló vegyületnél); ezt az átalakítást az *5- $\alpha$ -reductase* végzi. Az is nyilvánvaló, hogy a képződő aktív vegyület csak megfelelő érzékenyséű androgénreceptorokon képes hatni.

Az **5- $\alpha$ -reductase** aktivitásának **csökkenése** vagy **hiánya** az 1. vagy 2. típusú *5- $\alpha$ -reductase*-gén mutációjával magyarázható, amelyek a megfelelő két izoenzym synthesisét kódolják. A kóros elváltozásokat az *5- $\alpha$ -reductase* 2. típusú génjének mutációja okozza, mely a 2. Chromosómára lokalizálódik. Az *5- $\alpha$ -reductase* géndefectus relatíve ritkán fordul elő vagy ritkán azonosítják. Az eddigi vizsgálatok 35 mutációt mutattak ki, ezek többsége pontmutáció. Az *5- $\alpha$ -dihydrotestosteron* kialakulásának zavara átmeneti, *döntően női jellegű külső nemi szervek* létrejöttét idézi elő. A beteg fiúknak micropenise, kis méretű scrotuma, sinus urogenitalisa, perinealis hypospadiása és vak hüvelytasakja van. A herék a canalis inguinalisban vagy a labioscrotalis hajlatban vannak, a belső nemi szervek férfi jellegűek.

*Fiúkként* kell e betegeket felnevelni, mert *serdüléskor kifejezett masculinisatio* következik be, s a herék leszállnak és normálisan működnek. Gynaecomastia nincs. Kórjelző (újszülöttnél és postpubertalisan) a *magas testosteron/dihydrotestosteron* arány (ez prepubertalisan is kimutatható, hCG-stimulációs teszttel). Ha a betegséget újszülöttkorban diagnosztizálják, indokolt az androgén-kezelés és a külső nemi szervek sebészi rekonstrukciója. A betegség autosomalis recessiv öröklődésű.

Az ismert adatok arra utalnak (amint azt állatkísérletek is igazolták), hogy az intrauterin életben a *testosteron* felelős a *Wolff-cső* virilisatiójáért, míg az urogenitalis tractus és a *külső nemi szervek* masculinisatiójáért a *dihydrotestosteron* (különben a prostata és az arc szőrzetének növekedéséért is).

Az androgén-receptorok iránti **insensitivitas-syndroma** lehet partialis vagy komplett.

**Complett androgén insensitivitas syndroma (CAIS)** vagy **testicularis feminisatio (Morris-syndroma)**. A betegnek férfi chromosoma-garnitúrája és heréi vannak – de szervei, szövetei testosteron iránt nem érzékenyek (noha a serum-testosteron-szint magas), s így a fej-

lődés úgy alakul, mintha a tesztoszteron hiányozna. Női phenotypus jön létre, emlők kifejlődésével. A secundaer nemi jellegek közül a hormondependens szőrzet (a fan- és hónaljsszőrzet) csekély vagy hiányzik (*“hairless women”*). Rendszerint magasak, feltűnően csinosak. Nemcsak phenotypusuk, hanem psychosexualis determináltságuk is női jellegű. Általában a pubertás környékén jelentkeznek orvosi vizsgálatra, primaer amenorrhoea miatt. A herék a kismedencében vagy a lágyékcsatornában vannak, és *normális férfinak megfelelő mennyiségű tesztoszteront és dihidrotesztoszteront termelnek*. Méhük nincs (hiszen a Sertoli-sejtekben a Müller-cső-gátló factor működik), a hüvely vakon végződik, közösülésre rendszerint alkalmas.

*Oka:* a dihidrotesztoszteron *receptorainak* hiánya, amelyet az androgénreceptort kódoló gén (Xq 11-12) hibája okoz. Öröklődése X-hez kötött, recessív jellegű.

Pubertáskorúaknál ezt a kórképet *el kell különíteni más XY-typusú férfi pseudohermaphroditismusoktól*, melyekben *complett feminisatio* van, így XY tiszta gonád-dysgenesistől (azaz Swyer-szindrómától), valódi *gonadismustól*, *Leydig-sejt aplasiától*, *17-KS-reductase-defectustól*. Ezekben az állapotokban viszont – a testicularis feminisatiótól eltérően – a *tesztoszteron-szint* újszülött- és felnőttkorban egyaránt *alacsony*, és prepubertális korban nem válaszol hCG-re.

*Kezelése:* Mivel phenotypusuk, psychoneurocomportamentális meghatározottságuk és jogi nemük is női jellegű, rendszerint a herék (melyek elrákosodás veszélyét hordozzák magukban) eltávolítását végeztetjük el, valamint női nemi hormon-substitutiót alkalmazunk.

#### **Részleges androgén insensitivitas syndroma (PAIS, incomplett testicularis feminisatio).**

Az androgénreceptor-hiány csak részleges, így a *külső nemi szervek átmeneti* jellegűek, különböző intenzitású maszkulinizációval. A hüvely vakon végződik, uterus nincs. Ha az enzimzavar nem kifejezett, akkor a phenotypus döntően férfi jellegű, de hypospadias, micropenis, kis méretű here vagy cryptorchismus, pubertas tarda, azoospermia léphet fel, vagyis **Reifenstein-syndroma** alakul ki. A nemi identitás-tudat itt már közel sem olyan egységes, mint a teljes androgén-insensitivitas esetén. A pubertáskori maszkulinizáció nem megfelelő, a pubes szőrzete női typusú marad, az arc szőrzete nem alakul ki, s a hangmagasság sem változik.

A felnevelési orientatio döntően *női irányba* javasolt, egyrészt azért, mert a therapiásan használt androgének csak csekély mértékben lennének képesek tovább maszkulinizálni, másrészt mert a feminizáló sebészeti korrekció esélyei jobbak, mint a férfi genitoplasticái. Az androgén-insensitivitas syndromában lehetséges újszülöttkori diagnostica is (a plasma-tesztoszteron- és LH-szintek magasak, éppúgy mint a felnőtteknél is).

A betegség etiológiája az előző formáéval azonos, de a gén és a receptorfehérje hibája csak enyhe (pontmutációk).

#### **2.5.1.1.3. Turner-syndroma**

A Turner-syndroma a leggyakoribb chromosoma-defectusok egyike (1-3 eset, mások szerint 5 eset 10 000 újszülött közül).

**Etiológia:** Klasszikus formában a karyotypus 45,X0, ez magyarázza a gonád-hiányt vagy a streak-gonad (csíkgonád) jelenlétét. Ez a karyotypus az esetek 50–60%-ában észlelhető. Máskor mozaicismusok vannak jelen, leggyakoribb a 45,X0/46,XX variáns, de előfordul 45,X0/ 46,XX/47,XXX forma is. Ritkábban észlelhetők egyéb mozaicismusok, pl. isochromosomák, gyűrű alakú chromosomák, illetve fragmentumok megjelenésével járó formák. Petefészek- és következményes női nemi hormon-hiány esetén a belső és külső nemi szervek spontánul, passzív módon, női irányba fejlődnek. A gonosomal is monosomiát

leggyakrabban meioticus non-dysjunctio jellemzi, ennek 75%-a apai eredetű (a spermatogenesis során jön létre), 25% anyai eredetű és életkor-specifikus. Mások szerint a 45,X0 karyotipusú betegek 75%-ában az anyától származik az egyetlen X-chromosoma, és a syndroma kialakulásának kockázata nem függ az anya életkorától. A Turner-syndromás embriók és magzatok mintegy 98%-a a méhen belüli selectio áldozatául esik, és csak 2%-uk születik meg.

Az X-chromosoma hiányának oka nem ismert, de úgy tűnik, hogy ez a hiány határozza meg az életkorhoz kötött, normálisan is végbemenő petesejtszám-csökkenés felgyorsulását, melynek eredményeként 2 éves korra csaknem az összes petesejt elvész.

**Klinikai tünetek:** Ma már sok beteget újszülöttkorban diagnosztizálnak, az ilyenkor észlelhető jellegzetes kéz- és lábhat-oedema, valamint a tarkótáji bőrredő felismerése alapján. Születési súlyuk gyakran alacsony, testhosszuk rövid. Az első három évben növekedésük viszonylag normális, de ezután lelassul, és nyilvánvaló lesz az **alacsonynövés**. A betegek felnőttkori magassága ritkán haladja meg az 1,4 métert.

A működő petefészkek hiánya miatt, rendszerint **primaer amenorrhoea** (ennek leggyakoribb oka), a külső **nemi szervek** (vulva, hüvely) **infantilis** jellege, valamint a pubes, az emlők és az axilla szőrzetének csökevényes volta vagy hiánya jellemzi. A pubertás korának megfelelő életkorban nem fejlődnek tehát ki a másodlagos női nemi jellegek. Számos **fejlődési rendellenesség** is kíséri:

- a homlok keskeny, az orr kicsi, benyomott; a szemek mongoloid vagy antimongoloid állásúak, epicanthus észlelhető;
- a nyak rövid, szfinx-szerű – a két oldalsó bőrredő (**pterygium colli**) miatt, a haj lenő a nyakra, a fülcimpák letapadtak és alacsonyan ülnek;
- a mellkas széles és horpadt, pajzsszerű, a vállak szintén szélesek, míg a végtagok rövidek;
- a szájüreg csúcsíves, a fogak fejlődése rendellenes, micrognathia állhat fenn;
- gyakoriak a **szívfejlődési rendellenességek** (coarctatio aortae, aorta stenosis, billentyűhibák), vese-malformációk (pl. patkóvese, zsákvese, kettős üregrendszer, egyoldali vesehiány), hypertonia is lehet;
- a **váz** rendellenességei közül megemlíthető a **genu varum, cubitus valgus, brachi-, poly-** vagy **syndactilia** (főleg a *IV. metacarpus és metatarsus* lehet rövidebb);
- **mentalis retardatio** is előfordulhat (gyűrű-chromosoma esetén, mert ez nem tud inaktíválódni); infantilis női identitás a jellemző, az ebből adódó beilleszkedési és magatartásbeli zavarok befolyásolhatják negatív irányba a tudatot és intellectust. Gyakori (75%-os előfordulású) az otitis media és a sensorineuralis halláskárosodás, egyensúlyérzés-zavarok szintén előfordulnak. Ezeket a szempontokat figyelembe kell venni már gyermekkorban, a megfelelő szakmai orientálás érdekében (Julesz és mtsai, 1998). Egészeben a beteget koráven külső jellemzi.

Amennyiben csíkgonád mellett alacsonynövés, sexualis infantilismus és az előző stigmák közül még kettő előfordul, a Turner-syndroma fennállása bizonyítottnak tekinthető. A végleges döntést természetesen a chromosoma-vizsgálat, esetleg laparoscópos gonadbiopsia biztosítja.

**Mozaicizmusok** esetén a klinikai tünetek lényegesen módosulhatnak; több mint 50 terhességről számoltak be, spontán menstruáló Turner-syndromásoknál. Az általunk észlelt egyik

beteg (chromosoma-képlete: 45,X0/46,XX/47,XXX) 6 hetenként menstruált, és háromszor volt terhes (egy gyermeknek adott életet, egy spontán és egy művi vetélése volt).

A syndromához nemritkán *autoimmun thyroiditis* (és következményes hypothyreosis), ritkábban pedig diabetes mellitus *társulhat*.

**Laboratórium:** A Barr-teszt negatív, a karyotípus **XO** (50–60 %-ban), X-isochromosoma 46,X, i(Xq) – ez kb.15%, **mozaicizmus** 45,X0/46,XX vagy 45,X0/47,XXX. (15%), Xp deletio 46,X del (Xp) – ez kb.10% gyakoriságú. Az X-chromosoma hosszú karjának deletiója gonad dysgenesist okoz, Turner-stigmák nélkül. A chromosoma-zavarok leggyakrabban non-disjunctio eredményei. Nem ritkán *Y-chromosoma-fragmentum* is megjelenik, ekkor a *gonadectomy* abszolút módon javallt, ugyanis fennáll az elrákosodás veszélye (30%-os esély gonadoblastomák kialakulására).

A *nemi hormonok* (oestrogen, progesteron) plasma-szintje nagyon *alacsony*, a *gonadotropin-szint* extrém *magas*. A nőgyógyászati vizsgálat kimutatja a méh hiányát vagy csökevényes voltát, illetve a **petefészek hiányát**, hypotrophiás állapotát vagy **csíkgonádok** jelenlétét.

**Paraclincai vizsgálatok.** Teljes *cardiologiai* kivizsgálás javallt (echocardiographia is), a gyakori szívfejlődési rendellenességek kiderítésére (pl. a betegek 1/3-ában non-stenoticus bicuspidalis aortabillentyű fordul elő). A húgy-ivari szervek echographiája kb. hasonló gyakorisággal mutat ki *vesefejlődési* rendellenességeket. Az ovariumok ultrahangvizsgálata az esetek felében kicsi, de nem csíkovariumokat talál az első 4 évben, viszont a 4-10. életév között már 90%-ban *csíkovarium* észlelhető.

**Kórisme:** Tipikus esetben nem nehéz: a jellemző klinikai kép (primaer amenorrhoea, másodlagos nemi jellegek hiánya, alacsonynövés, fejlődési rendellenességek), valamint a nőgyógyászati és laboratóriumi lelet tisztázza.

#### **Elkülönítő kórisme:**

– *Enyhe feminisatióval* járó Turner-syndroma: pubertáskor a másodlagos nemi jellegek (pl. emlők, pubo-axillaris szőrzet) megjelennek ugyan, de nem fejlődnek ki teljesen; néha szabálytalan menstruációs ciklusok is fennállhatnak. A feminisálódás rendszerint mozaicizmusokban jelentkezik (l. előbb), ahol egyes sejt-vonalakon normális chromosoma-képlet található.

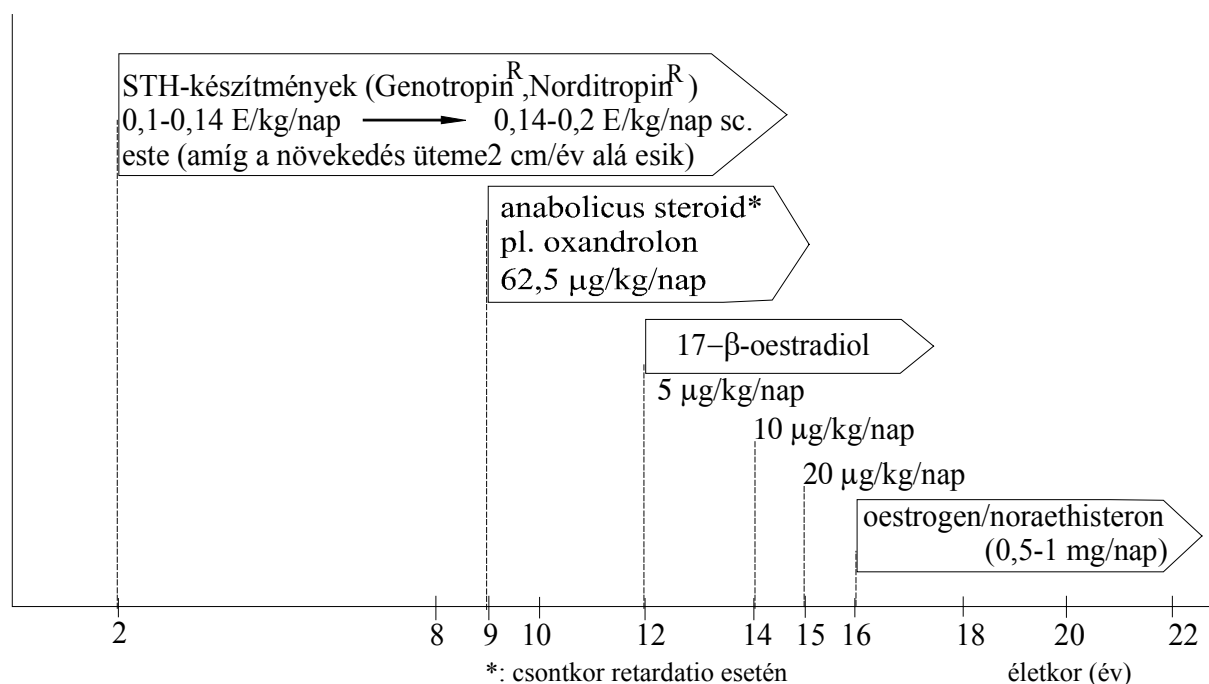
– *Tiszta gonád-dysgenesis* (gonadismus). A tiszta ovarialis dysgenesis karyotípusa 46,XX, mégis csíkgonád áll fenn. A beteg *magassága normális*, eunuchoid jelleggel (a végtagok hosszúak, a medence keskeny); a Turner-syndromára jellemző *fejlődési rendellenességek hiányoznak*. Ritkán ismerik fel gyermekkorban, mert az általános fejlődés és a külső nemi szervek normálisak. A sexualis fejlődés a *pubertás* periódusában marad el, s ugyanakkor a gonadotropinok szintje emelkedik.

– *Hypothyreosis*: gyermekkorban szintén alacsonynövésssel járhat, főleg a súlyos formák. A többi jellegzetes tünet jó támpontot szolgáltat elkülönítésükre. Gondolni kell azonban arra is, hogy e kórkép társulhat pajzsmirigy-elégtelenséggel (l. előbb).

**Kezelés:** A kezelést forradalmasította az a felismerés, hogy idejében alkalmazott **somatotrop hormon** (Genotropin<sup>R</sup>, Norditropin<sup>R</sup>, Saizen<sup>R</sup> stb.) adagolása képes megnövelni a betegek magasságát. Megjegyzendő azonban, hogy ilyenkor sokkal *nagyobb adagokra* van szükség, mint hypophyseal törpenövésben.

A pubertáskor elérésekor, általában a 12-13. éves életkorban – amenorrhoea esetén – substitutiót alkalmazunk női sexualhormonokkal. Nincs teljes egyetértés arra nézve, hogy mikor optimális az oestrogen-kezelés elkezdése. Ma már a GH-val kezelt lányok jobb

növekedése lehetővé teszi az oestrogen-kezelés bevezetését viszonylag korán, a fent jelzett életkorban.



63. ábra. A Turner-syndroma hormonális kezelése

Előbb csak oestrogent adunk (kb. 3-6 hónapon keresztül), majd a másodlagos nemi jelek kifejlődése után, oestro-progestagen kezelést írunk elő (pl. lehetőleg 17-β-oestradiolt 21 napon át és norethisteront az utolsó 10 napon keresztül), **mesterséges ciklusokat** hozva létre (az adagokat l. az ábrán). Az így előidézett megvonásos vérzés nemcsak psychésen kedvező, hanem az endometriumcarcinoma megelőzésének is fontos eszköze. Az oestrogen-substitutio a GH hatását potenciálja. Szükség esetén a fejlődési rendellenességek sebészi korrekcióját is elvégezzük.

### Férfi Turner-syndroma

Ritkán férfiaknál is előfordul Turner-syndroma, amely klinikailag nagyon hasonló a női Turner-syndromához, és hypogonadismussal jár. A *külső nemi szervek* természetesen *hím jellegűek*, de csökevényesek. A herék kisméretűek, kemény tapintatúak, gyakori a maldescensus testis.

**Etiológia:** Egyesek szerint *45,X0/46,XY mozaicizmus* idézné elő, mások azonban ezt a formát teljesen különválasztják, s mint önálló gonad dysgenesist (kevert gonad dysgenesisként) tárgyalják. Valószínűbb az, hogy a karyotypus látszólag normális (*46,XY*), de az Y csökkent értékű, kóros (pl. ultraviola fényben nem fluoreszkál).

**Klinikai kép:** Tény az, hogy itt is fennáll a nanismus, és jelen vannak a Turner-syndromára jellemző fejlődési rendellenességek, valamint a hypogonadismus.

### Pseudo-Turner-, vagy Noonan-, vagy Ullrich-, vagy Ullrich-Noonan-syndroma

Szintén férfiaknál (*46,XY* chromosoma-képlet mellett) jelentkezik, (de egyes szerzők szerint nőknél is, *46,XX* karyotypus mellett). Hasonlít az előzőhöz, de nem mindig jár hypogonadismussal – legalábbis a szerzők jelentős részének véleménye szerint.



Itt is fennállnak a Turner-syndromában észlelt fejlődési rendellenességek, mind a külső klinikai megjelenést illetően (pl. az arc jellegzetes anomáliái, alacsonynövés) mind a szívfejlődés szempontjából (gyakori *a pulmonalis stenosis* és a *pitvari septum-defectus*). Hypogonadismus jellemzi, előfordulhat maldescensus testis, terméketlenséggel társulva. Mentalis retardatio is lehet.

Mint a fentiekből kiderül, könnyen összetéveszthető férfi Turner-syndromával, sok szerző annak is tartja.

#### 2.5.1.1.4. Klinefelter-syndroma és Klinefelter-csoport

**Etiológia:** Chromosoma-elváltozás (rendszerint 47,XXY kariotípus) okozta gonad dysgenesis, mely férfiaknál a leggyakoribb (1/400) sexuális fejlődési zavart képezi (előfordulása: 0,1-0,2%), és a herecsatornácskák hialinizációjára vezet. Kb. 20%-ban más típusú anomáliák hozzák létre a kórképet, s ezek alkotják a *Klinefelter-csoportot*, így 48,XXXY, 49,XXXXY, vagy mozaicizmusok: 46,XY/47,XXY, 46,XY/48,XXYY, 45,XO/46,XY/47,XXY, 46,XX/47,XXY. Előfordulhat 48,XXYY kariotípus is, ami bűnözési hajlammal társul, és nagyobb testmagassággal jár. Hasonló devians magatartása van – az ebbe a csoportba nem tartozó és hypogonadizmussal nem járó – 47,XYY és a 48,XYYY kariotípusú férfiaknak is.

Látható tehát, hogy más genetikai anomáliákhoz hasonlóan, itt is többfajta elváltozás fordulhat elő: X vagy Y polysomia, deletio vagy különféle mozaicizmusok. Az Y-chromosoma – mint az előbbiekből kitűnik – még 4 X-chromosoma jelenléte mellett is, férfi phenotypust határoz meg.

Két X chromosoma jelenléte esetén Barr-testecske is észlelhető, s minden további X újabb Barr-testecské megjelenésére vezet (ezek száma =  $n - 1$  X chromosomával).

**Klinikai kép:** A fenotípus férfi jellegű, de általában **eunuchoidismus** jellemzi : *magas testméret*, főleg az *alsó végtagok megnyúlása* révén, széles medencével, gynoid-típusú zsírszövet-lerakódással.

A *herék kicsik* (általában 2-3 cm-nél kisebbek), kemény tapintatúak (a herecsatornácskák hialinizációja miatt), lehet cryptorchismus, hypospadias, a *külső nemi szervek infantilisek*, néha normálisak (az androgén-hiány függvényében), jellemző az irreversibilis sterilitás. Kb. 40-60%-ban *gynaecomastia* fordul elő (ez ifjúkorban alakul ki), mely bilaterális, gyakran asymmetriás. Ez a testosteron-hiánynak, valamint a következményes LH-hypersecretiónak tulajdonítható, ami fokozza az oestradiol-termelést a herékben; később a testosteron → oestradiol átalakulás is fokozódik. Az *emlőrák* kockázata 20-szor nagyobb, mint a normális férfiaknál. A hang magas, ritkán borotválkoznak, gyakoriak a *mentalis* és *viselkedési zavarok*, kisebbségi komplexumok, irritabilitás, psychés instabilitás és zavart psycho-socialis alkalmazkodóképesség.

Pubertás előtt ritkán diagnosztizálják, mert kora gyermekkorban tünetei igen enyhék.

Az ivarérettség vonatkozásában *négy forma* különböztethető meg:

- a) *eunuchoid* forma, hosszú alsó és rövid felső végtagokkal
- b) *dysplasticus* forma, melyre az igen rövid láb jellemző
- c) *normális somaticus* forma, *eunuchoid* jellegzetességekkel
- d) *picnicus, nőies* forma.

Társulhat elhízás, közép fokú szellemi fogyatékoság (de oligophrenia is, a kórkép gyakorisága a *mentalis retardáltak* között 1% körül van.), pajzsmirigyfunktio-zavarok, diabetes mellitus, tüdőbetegségek, mediastinalis daganatok, fekély, leukaemia stb.

#### **Laboratóriumi eredmények:**

- a Barr-teszt pozitív;
- a kariotípus klasszikus formában 47,XXY, a többi lehetőségeket l. az etiológiánál;
- a spermogramm aspermiát, azoospermiát, ritkán csak oligospermiát mutat;
- plasma-testoszteron általában csökkent, néha normális;
- FSH plasma-szintje mindig emelkedett (mert az inhibin-termelés csökkent, a here-csatornácskák laesiója miatt);
- az LH emelkedett vagy normális, a testoszteron-hiány függvényében (a Leydig-sejtek nem mindig laedáltak);
- a here-biopsia kimutatja a herecsatornácskák hialinizációját, a germinális sejtek aplasiáját, a peritubularis fibrosist; a Leydig-sejtek normálisak, néha hyperplasiásak;
- csökkent glucose-tolerantia és hyperlipaemia állhat fenn;
- nem ritka a hypothyreosis (néha subclinikai forma).

**Kezelés:** Fertilitás nem érhető el. *Androgén-substitutio* (11-12 éves kórtól testoszteron enanthat vagy cypionat) mérsékli az eunuchoidismust, csökkenti az LH-secretiót, és lehetővé teszi az erectiót s a nemi aktus megvalósítását. *Testoszteron enanthatból* pl. kezdetben rendszerint 50 mg-ot adunk háromhetente, és 6-9 havonként 50 mg-mal növeljük az adagot, a felnőttkori fenntartó adag (200-250 mg/3-4 hét eléréséig). A gynaecomastia, szükség esetén, sebészileg kezelhető.

#### **2.5.1.1.5. Egyéb gonad-dysgenesisek**

A tiszta ovarium-dysgenesis, a „tüsző-szegény”- és az afunctionalis ovarium-syndromák a primaer petefészek-elégtelenség keretében kerülnek megtárgyalásra. A „felszívódó” („elenyésző”) here-syndroma (bilateralis anorchia), Leydig-sejt aplasia stb. részletes ismertetése a primaer, pubertas előtti férfi hypogonadismus fejezetében található.

#### **2.5.1.1.6. Az intersexualis állapotok kivizsgálása**

A kivizsgálás legfontosabb célja a *kórisme* korai, pontos tisztázása a további somaticus és psychés nemi fejlődés biztosítása érdekében. Fő lépései a következők:

1. Egyéni, familiáris, gestatiós *anamnesis* felvétele. Ennek keretében egyéb betegségek, gyógyszerhatások (pl. teratogenitás) felmérése is, illetve a sexualis identitás és orientáció tisztázása.
2. *Külső morphologiai* vizsgálat: elsődleges és másodlagos nemi jellegek részletes és pontos vizsgálata, a szőrzet jellegének és mennyiségének vizsgálata, antropometria.
3. *Képalkotó* eljárások: kismencedei, főleg az urogenitalis rendszerre centrált ultrahangvizsgálat (fejlődési rendellenességek).
4. *Laboratóriumi* vizsgálatok: Barr-teszt, chromosoma-vizsgálatok, egyéb cytogenetiai vizsgálatok, hormon-meghatározások (főleg steroidok és steroid-precursorok vizsgálata).
5. *Laparoscopia*: Elsősorban akkor van rá szükség, ha a képalkotó eljárások nem tisztázták a gonádok és a belső nemi szervek jellegét. A közvetlen vizsgálaton kívül másik előnye:

mintavétel lehetősége a gonádok területéről szövettani vizsgálatra. Ez különösen valódi hermaphroditismus és gonad dysgenesis gyanúja esetén indokolt.

## **2.5.2. Normális és kóros pubertás**

Előbb a normális nemi éréstől, majd a pubertás zavarairól lesz szó.

### **2.5.2.1. Normális pubertás**

A pubertás a gyermek- és felnőttkor közötti átmenet szakasza, egymást követő fokozatos változások sorozatából áll, melyek végül minőségi ugrást eredményeznek a nemi szervek morphológiájában és működésében, valamint az általános somaticus fejlődésben is. Elnevezése a latin „pubescere” szóból származik (jelentése: szőrzettel befedődni).

A tágabb értelemben vett serdülés kora 4-5 évet tart: lányoknál általában 9-10 éves, fiúknál két évvel később, 11-12 éves kor körül kezdődik. Három szakaszra osztható:

1. *Prepubertas*. Elsősorban az *STH*-secretio fokozódása jellemzi. A somaticus változások közül – egy lelassult növekedési periódust követő – meggyorsult növekedés a legszembetűnőbb, ami a fokozott csontnövekedés eredménye. Ekkor kezdődik a sexualhormonok secretiója is.

2. *Pubertas*. Nálunk 11 (leányok), ill. 13 éves (fiúk) kor körül kezdődik. A hossznövekedés folytatódása mellett a nemi érés uralja a képet, amit a *gonadotrop- és sexualhormonok* fokozott elválasztása határoz meg, a gonádműködések pubertáskori fokozódása, vagyis a *gonadarche* idején. A genitáliák morphologiai és functionalis fejlődése döntő módon erre a szakaszra esik, aminek betetőzése lányoknál az első havivérzés (*menarche*), fiúknál az első magömlés (*ejaculatio*) jelentkezése. A második szezámcsont megjelenése (12 éves korban) megelőzi a menarchet (nálunk 13 éves átlagéletkorban).

3. *Postpubertas* (adolescentia = ifjúkor). A pubertástól a *növekedési porcok elcsontosodásáig* tart, ami lezárja a hossznövekedést. Ez általában egybeesik a bölcsességfog áttörésével. Kitejesedik a nemi érettség és a lelki alkat, magatartás, személyiség kialakulása. Ebben a szakaszban főleg a *pajzsmirigyhormonok* határozzák meg a szövetek növekedését és differenciálódását.

#### **2.5.2.1.1. A fiúk normális nemi érése**

A következő időrendi sorrend jellemzi:

a) A *heretér* fogat növekedése 12 éves kor körül kezdődik, 13-14 éves kor között kimondottan fokozódik és a maximumot 17-18 éves kor körül éri el. A here növekedése első-sorban a herecsatornácskák fejlődésének következménye, ami a spermatogenesis beindulásával magyarázható.

b) A *herezacskó* megnő, redőzötté és festenyzetté válik – a folyamat 11-12 éves kortól indul be.

c) A *penis* növekedése 11 éves korban kezdődik, növekedési üteme 14 éves korban a legnagyobb és 18-19 éves korban éri el mérete maximumát.

d) A *prosztata* és az *ondóhólyagok* fejlődnek és 15-16 éves korban válnak működőképpé, amikor megjelenik az első *ejaculatio* – rendszerint pollutio formájában. Ez jelenti a tulajdonképpeni pubertas kezdetét.

e) *Másodlagos nemi jellegek* kialakulása az androgén secretiótól függ. A *fanszőrzet* 11-12 éves korban jelenik meg, kezdetben háromszögletű, később válik jellegzetes rombusz alakúvá (15-18 éves kor körül).

Fokozatosan kialakul a *hónaljszőrzet*, a felső ajak fölött pelyhedző *bajusz*, változik a hangmagasság – mindez 14-15 éves kor körül. Később, a 16-18. év körül, kifejlődik a *szakáll*, valamint a törzs és a végtagok szőrzete. Az emlőbimbó-udvarok kiszélesednek, néha megduzzadnak, ami nem jelent kimondott gynaecomastiát. Kialakul a robusztusabb csontváz, keskeny csípők, széles váll, fejlettebb izomzat, kevesebb zsírpárna. A haj tapadása mélyebb lesz a nyakon, magasabb a homlokon, korai kopaszodás lehetséges.

Tanner (1962) a következő 5 stádiumot állapítja meg:

I. *Prepubertalis stádium*: a herék, a herezacskó és a penis mérete és formája alig különbözik a gyermekkoritól; a fanszőrzet hiányzik.

II. *Pubertalis stádium*: az előbbi képletek *enyhe növekedése* jellemzi, néhány hosszú szőrszál jelentkezik a penis tövénél.

III. A herék, a herezacskó és a penis *intenzív növekedése* jellemzi, a fanszőrzet dúsabb lesz, a szőrzet sűrűbbé, festenyettebbé és göndörre válik.

IV. A nemi szervek méretei *tovább* nőnek. A fanszőrzet mellett kifejlődik a szőrzet a hónaljban, majd az arcon is kezd fokozatosan megjelenni.

V. A nemi szervek érése befejeződik, formájuk és nagyságuk eléri a  *felnőtt* méretét. A fanszőrzet kifejlődése szintén befejeződik és hím jellegűvé válik. Kialakul a szakáll és a bajusz.

#### **2.5.2.1.2. A leányok normális nemi érése**

Általában előbb kezdődik, mint a fiúké. Lányoknál a prepubertás szakasza a thelarchetől a pubarcheig, a pubertas pedig a pubarchetől a menarcheig tart. A változások időrendje a következő:

a) Az első lépés az emlőmirigyek kialakulása, előbb az emlőbimbók, majd az emlők növekedése (*thelarche*).

b) Ezt követően a *fanszőrzet*, majd a vulva- és a hónaljszőrzet alakul ki. A fanszőrzet megjelenése a *pubarche*.

c) A *vulva* fejlődése: a szeméremrés függőleges helyzetből vízszintesbe kerül, a nagyajkak és kisajkak közelebb kerülnek egymáshoz, festenyettebbé válnak. A clitoris növekszik, erectilissé válik, beindul a Bartholini-mirigyek működése.

d) A *méh* erős növekedésnek indul 12 éves kortól, s ez a növekedés 18 éves korig folytatódik. Ezzel párhuzamosan fejlődik a hüvely is.

e) A *petefészkek* már 8 éves kortól kezdenek növekedni, maximálisan 13-15 éves korban nőnek, míg a teljes érettséget 18-19 éves korban érik el.

f) Az első havivérzés (*menarche*) a lányok 60%-ánál 11-14 éves korban jelentkezik, *átlag 13 éves* korban. Sok szerző szerint a menarche megjelenési éve megfelel a csontkor átlagértékének, és ez a 13. év. Az első ciklus általában az emlőmirigyek fejlődésének kezdete utáni 1-3. évben jelentkezik. Kezdetben – 1-1,5 éven át – a ciklusok általában anovulatoricusak. A menarche ingadozásainak földrajzi, családi, faji okai lehetnek.

A század eleje óta a pubertás mindkét nemnél, így a menarche megjelenése is egyre korábbi életkor felé tolódott. Ez az ún. *acceleratio* jelensége, mely a modern életkörülmények térhódításával, főleg a megvilágítási periódus jelentős megnyúlásával magyarázható.

g) A *másodlagos női nemi jelek* a pubertás és az ifjúkor során alakulnak ki. Jellemző a karcsúbb alkat, a széles csípők, a keskeny váll és a kisebb fej. Az izomzat kisebb tömegű és gyengébb, a zsírpárna kifejezettebb, a test vonalai gömbölydedebbek, a bőr vékonyabb, finomabb, a haj dúsabb, tapadása mélyebb a homlokon, magasabb a nyakon, később hull ki. Az arc és a törzs szőrtelen, a hónalj- és fanszőrzet kivételével; az utóbbi jellegzetesen háromszög alakú.

Tanner a következő 5 stádiumot különbözteti meg:

I. *Praepubertas*: a külső és belső nemi szervek mérete és formája majdnem olyan, mint gyermekkorban.

II. Az emlőmirigyek, elsősorban az *emlőbimbók* növekedésének kezdete, megjelenik a fan- és hónaljszőrzet, növekedni kezdenek a nagy- és kisajkak.

III. Az *emlőmirigyek* növekedése folytatódik, a bimbóudvarok kiszélesednek, s megjelennek a Montgomery-féle tuberculumok. Folytatódik a kis- és nagyajkak fejlődése is.

IV. Az *emlőmirigyek* és a külső *nemi szervek* eléri a felnőtt nőknél észlelt méreteket.

V. Megjelenik a *menstruációs* ciklus.

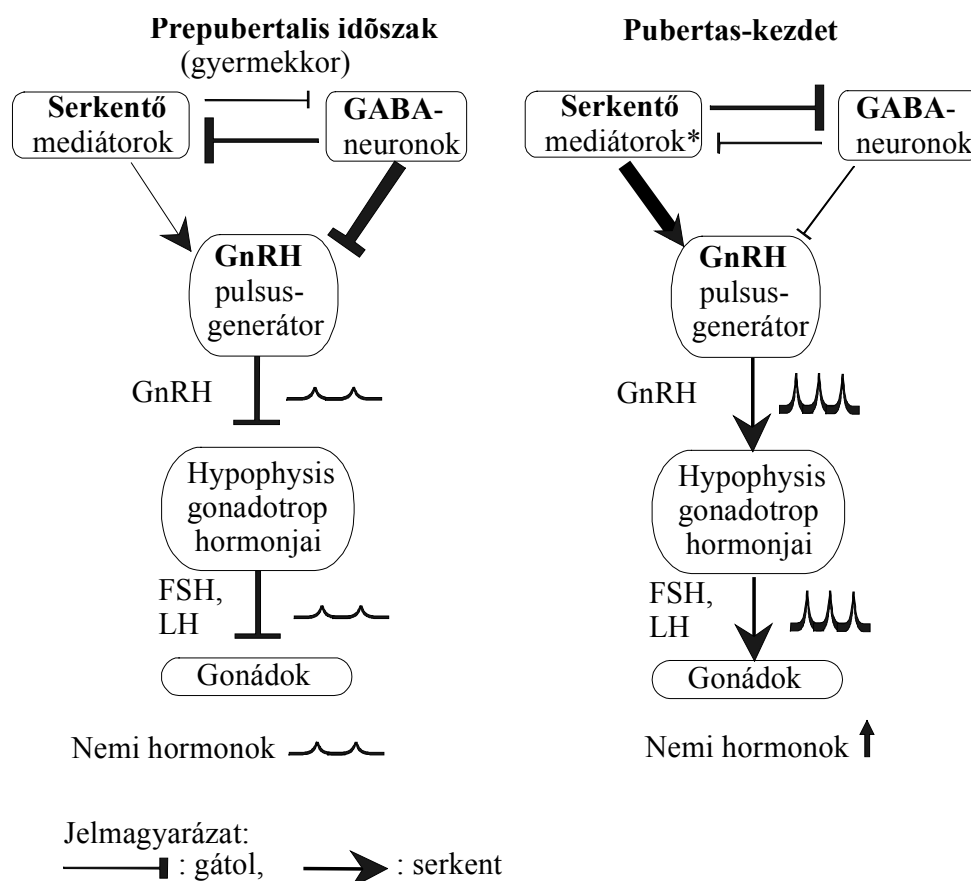
#### **2.5.2.1.3. A pubertás meghatározói**

A pubertás kialakulását és fejlődését idegrendszeri és hormonális tényezők határozzák meg.

Döntő jelentőségű a hypothalamo-hypophyseo-gonadalis tengely szerepe. Ez a tengely már korán, a foetalis életkortól kezdve működik, így a hypophysis válaszol GnRH-ra, ill. a gonádok gonadotropinokra. A pubertás kialakulásában *meghatározó* tényező a *GnRH-secretio* beindulása, melyet a *mediobasalis hypothalamus* nucleus arcuatusában lévő ún. *pulsus-generátor*, „*oscillator*” („*Zeitgeber*”) valósít meg. Feltételezik, hogy ez egy *intrinsic központi idegrendszeri gátló* mechanizmus, valamint egy nemi hormon-dependens, igen érzékeny negatív feedback rendszer ellenőrzése alatt áll. A GnRH episodicus termelődése indítja be a pubertást, a gonadotropinok hasonló jellegű secretio-fokozódását váltva ki. Ehhez nem szükséges a gonadalis feedback működése, hiszen a GnRH fokozott episodicus termelődése agonád betegeknél is fellép. Előbb csak alvás idején fokozódik a GnRH-elválasztás, majd idővel szabályosabbá, nagyobb amplitúdójúvá válik, és nappalra is kiterjed. Leányoknál ennek kialakulása az emlők fejlődésének kezdetére esik.

Közvetett bizonyítékok (hypothalamicus daganatok, pl. suprasellaris arachnoidealis cysta, vagy GnRH-secretáló hypothalamicus hamartoma okozta pubertas praecox vera) alapján feltehető, hogy a *hátsó hypothalamusban* található az *intrinsic gátló idegi mechanizmus* központja. A *GnRH-secretiót* szabályozó *pulsus-generátor* prepubertalis *gátlásában* sok tényezőt feltételeztek, így noradrenerg, dopaminerg, serotoninerg és opioid mechanizmusokat, egyéb *gátló mediátorokat* (elsősorban a GABA-t), egyesek még izgató jellegű aminosav-mediátorokat (glutaminsav, asparaginsav) is, valamint peptideket (pl. CRH-t, növekedési factorokat). Ma már kizárható a melatonin ilyen jellegű szerepe a főemlősöknél, és az bebizonyosodott, hogy az endogen opioid peptideknek sincs nagy jelentősége ebben a gátlómechanizmusban. Jelenleg a legtöbb adat a *GABA* GnRH pulsus-generátort gátló szerepét támasztja alá.

Az LHRH felszabadulását *facilitáló* neurotransmitterek közül a noradrenalin, az NPY, a galanin nem bizonyult döntő tényezőnek a pubertas beindításában, annak ellenére, hogy a már beindult GnRH pulsus-generátor működését fokozhatják. A *leptin* facilitáló szerepét embernél vitatják, de rágcsálóknál bizonyítást nyert. Jelenleg a legvalószínűbbnek látszik az *NMDA*- és más glutamát-receptorokat *izgató aminosavak* szerepe a GnRH pulsus-generátor aktiválásában (l. 64. ábra).



A prepubertalis időszakban (kisdéd- és gyermekkorban) a GnRH pulsus-generátort *gátló* intrinsic idegrendszeri mechanizmusok dominálnak (ezek feltehetően elsősorban *GABA*-erg folyamatok). A pubertás kezdetekor előtérbe kerül a GnRH-secretiót *facilitáló* neuromediátorok\* hatása, melyek közül a legfontosabbak az *NMDA-receptor* *izgatók* (serkentő jellegű aminosavak, pl. az asparaginsav, glutaminsav). Ezt a folyamatot elősegítik a noradrenalin, az NPY, a NO, neurotrop és növekedési factorok; miután beindul a pubertas, ezek is szerepet játszanak a GnRH-stimulálásában. Nő a GnRH-secretio amplitúdója, s kisebb mértékben a frekvenciája is, s mindez fokozza a gonadotropinok pulsatilis secretióját, és aktiválja a gonádokat. A GnRH pulsus-generátor hypothalamicus serkentő factorok nélkül is képes alapszinten működni.

#### 64. ábra. A pubertas beindulásának hypotheticus mechanizmusa

Egy másik felfogás szerint, a pubertást a *hypothalamicus receptorok gonádhormonok iránti érzékenységének megváltozása* váltaná ki, vagy ez képezné a pubertás beindulásának egy második meghatározó tényezőjét. Eszerint, gyermekkorban a hypothalamicus receptorok érzékenysége a nemi hormonok gátló hatásai iránt jóval kifejezettebb. A fejlődés során ez az érzékenység csökkenne és egyre magasabb nemi hormon-szintek lennének szükségesek a gonadotropinok secretiójának gátlásához. Adott idő után a gátlás hatástalanná válik, s a magasabb gonadotropin-szint serkenteni kezdi a herék, illetve a petefészkek növekedését és hormonelválasztását, ami új egyensúlyi helyzethez vezet.

Fiúknál – androgén hormonok hatására – már a magzati élet során, a hypothalamus periodicus gonadotropin elválasztása folytonossá válik. Lányoknál megmarad periodicus jellegűnek, ami a menstruációs ciklust hívatott biztosítani.

A hypothalamuson kívül más idegi struktúrák, így a *limbic rendszer*, s az *agykéreg* befolyásolják a pubertás kialakulását (a természeti és társadalmi tényezők hatása pl. az agykérgen keresztül valósul meg).

A hormonális változásokat illetően összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy a pubertás determinizmusában kezdetben az STH-termelés (a növekedés kiugrása), a továbbiakban pedig a gonádok és a mellékvesék működése a meghatározó tényező. A mellékvesekéreg-eredetű androgének hozzájárulnak a növekedés kiugrásához, és ezek idézik elő a fanszőrzet kialakulását. Mindezek mellett azonban más hormonoknak (pajzsmirigyhormonok, insulin, növekedési factorok stb.) is jelentős szerepe van a normális pubertás kifejlődésében, és működés-zavaraik esetén pathológiás elváltozások jelenhetnek meg (lásd a kóros pubertás-formákat).

### 2.5.2.2. Kóros pubertás

Kétféle lehet: korai pubertás, amely a normális pubertáskor előtt, illetve késői pubertás, amely a normális időszak meghaladása után jelentkezik.

#### 2.5.2.2.1. Korai pubertás (pubertas praecox)

Korai pubertás alatt értjük a *nemi érés bármely jelének* kialakulását az átlagnál 2 SD-val korábbi életkorban, vagyis *leányoknál 8, fiúknál 9 éves kor előtt* (más, régebbi adatok szerint: leányoknál 9, fiúknál 10 éves kor előtt).

Két csoportra osztható: *valódi* pubertas praecox (vera), és *pseudopubertas* praecox. Ide sorolhatók még – harmadik csoportként – az utóbbi *részleges* formái is (más néven a pubertalis fejlődés izolált formái).

A *valódi* pubertas praecoxot a hypothalamo-hypophyseogonadalis tengely működésének korai beindulása okozza, melyet a fiúknál az androgén-secretio fokozódása és fecundatióra képes spermiumok termelése jellemzi, míg leányoknál a ciklikus oestrogen- és progesteron-secretio, tehát a menstruációs ciklus kialakulása, és az ovulatio megjelenése.

Ha a nemi érést nem a hypothalamo-hypophyseogonadalis tengely aktiválása hozza létre, nincs harmonikus pubertáslefordulás, és csak a nemi hormon-secretiók jelentkeznek spermatogenesis, ill. ovulatio nélkül, *pseudopubertas praecox*ról beszélünk.

Ha a gyermek saját genetikai és gonadalis nemére jellemző pubertalis változások jönnek létre, úgy *isosexualis* pseudopubertas praecox, ha az ellenkező nemre jellemzők, akkor *heterosexualis* pseudopubertas praecox áll fenn.

Itt jegyezzük meg, hogy egyes szerzők a korai pubertást *gonadotropin-dependens* és *-independens* formákra osztják, az elsőt a valódi pubertas praecoxot, a másodikon a *pseudopubertas praecox*ot értve.

#### 1. Valódi pubertas praecox (complett isosexualis pubertas praecox)

A *gametogenesis* beindulása jellemzi mindkét nemnél. A valódi pubertas praecox mindig isosexualis, az egyén genetikai és gonadalis nemének megfelelően fejlődik ki. A gonadotropin-secretio korai beindulása jellemzi, két formája ismeretes: *GnRH -dependens* és *-independens* forma.

1) **GnRH-dependens** forma (a *gonadotropin-dependens* formák első alcsoportja), mely felnőtt típusú, periodicus GnRH-secretióval jár, de a normális életkornál korábban, akár már

kisgyermekkorban (3-7 éves korban vagy hamarabb) jelentkeznek. Ebben a formában a *gonadotropinok s a nemi hormonok szintje* a normális pubertásban észleltekhöz hasonló, vagyis *emelkedett*, az *LHRH-próbára* pedig *pubertalis típusú LH-választ* kapunk

Okai: lehet *idiopathiás* vagy *központi idegrendszeri laesiók* idézhetik elő.

– *idiopathiás* pubertas praecox. *Leányoknál* ez a leggyakoribb forma, már 3 éves kortól jelentkezhet, általában sporadikus, ritkán familiáris. A gonadotrop- és a nemi hormon-secretio a pubertáskorinak felel meg, a másodlagos nemi jellegek szabályos sorrendben alakulnak ki (leányoknál előbb az emlő kezd fejlődni, majd a fanszőrzet jelenik meg). El kell különíteni a központi idegrendszer daganatait és más laesiói okozta pubertas praecoxtól. Kezdetben idiopathiásnak vélt formáról később bebizonyosodhat, hogy organicus elváltozás okozta.

– *központi idegrendszeri organicus laesiók*: főleg daganat, gyulladás, sérülés, hydrocephalus, irradiatio, fejlődési rendellenességek. A *daganatok* praevaletanciája azonos ugyan a fiúknál és a leányoknál, mégis a *fiúk* valódi korai pubertás eseteinek kb. 30-50%-ért felelősek, míg a leányoknál csak 5%-ért. Ezek a daganatok GnRH-t termelnek vagy mechanikai úton károsítják a GnRH-secretiót gátló hypothalamicus structurákat. A laesio lehet therapiás célú besugárzás következménye is.

A daganatok közül főleg a GnRH-t secretáló *hypothalamicus hamartoma* gyakori (mely lassan nő, és néha nevető-, máskor petit mal-typusú, olykor generalizált vagy psychomotoros görcsrohamokat okoz). Előfordul azonban opticus glioma, astrocytoma, ependymoma, cranio-pharyngeoma, pinealoma is (utóbbi főleg hypothalamicus laesiók kiváltása révén hat). Ritkán a központi idegrendszer hCG-termelő daganatai (pl. dysgerminoma) okozzák, *helyi hatás* útján, megszüntetve a hypothalamicus GnRH-pulsus-generátor gátlását. Máskor agytályog, infiltratív elváltozás (tbc, sarcoidosis), arachnoidealis cysta, myelodysplasia, súlyos agyi trauma váltja ki.

Ritkán *congenitalis syndromákkal* társultan jelentkeznek, így Russell–Silver-syndroma, neurofibromatosis (főleg schiasma-daganatok révén) vagy Pallister–Hall-syndroma okozza. A *Russell–Silver-syndromát* jellemzi az intrauterin és a későbbi növekedés lemaradása, végtag-asymmetria, háromszögletű arc, legörbülő száj, a húgy-ivari szervek rendellenességei.

2) **GnRH-independens** formák (a *gonadotropin-dependens* valódi korai pubertás második alcsoportja, tkp. kevert, *gonadotropin-dependens/independens* formák), amelyeknél nem a hypothalamicus GnRH-secretio hozza létre a korai pubertás megnyilvánulásait. Átmenetet képeznek a pseudopubertas praecox felé, és egyes kórformák besorolása az egyik vagy a másik csoportba sokszor nem teljesen egyértelmű. Nem ritkán pedig, adott idő eltelte után, a *pseudopubertas praecox, secundaer* módon, *valódi pubertas praecoxba* mehet át. Ilyen esetek fordulnak elő congenitalis adrenalis hyperplasia virilizáló formáinak, vagy más tartós nemi hormon hatással/secretióval járó állapotoknak (l. a továbbiakban) késői kezelése után

E kórképekben az *LHRH-próba* nem vált ki *pubertalis* típusú LH-választ, és *LHRH-agonisták* tartós adagolásával a nemi hormon-secretio *nem supprimálható* (legalábbis addig nem, amíg ezek nem mennek át valódi pubertas praecoxba).

Ebbe az átmeneti jellegű csoportba legtöbb szerző három-négy fontosabb kórképet sorol, noha koránt sincs egyetértés a besorolást illetően, – sokan el sem különítik ezt az alcsoportot a gonadotropin-independens pseudopubertas praecoxtól. Ide sorolható a *McCune–Albright-syndroma késői formája*, a *primaer hypothyreosis* (ezek mindkét nemnél előfordulnak), valamint a csak fiúknál előálló *familiaris testotoxicosis késői formája (familiaris masculin pubertas praecox)*. Más felosztás a primaer hypothyreosist nem ide, hanem a pseudopubertas praecoxhoz teszi, viszont a *kezelt congenitalis adrenalis hyperplasiát* ebbe a kategóriába



helyezi. Ugyanakkor kiterjesztik az utóbbi kórképben tapasztalt összefüggéseket a *korai gyermekkorban tartósan androgénnel vagy oestrogénnel kezelt*ekre is. A felsorolt kórképek mindenikére az jellemző (a *primaer* hypothyreosist kivéve), hogy evolúciójuk bizonyos pontján *secundaer* valódi *pubertas praecox*ba mennek át.

– *McCune–Albright-syndroma* (*pubertas praecox*, *polyostoticus fibrosus dysplasia*, „tejes-kávészerű” foltok, és számos hyperfunctió endocrin-zavar társulása). A *G-protein*  $G_{s\alpha}$ -alegységének mutációs eredetű aktiválódása folytán, működő *ovarialis cysták* jönnek létre, s beindulhat a nemi hormon-termelés és a gametogenesis, a gonadotropin-secretio fokozódása nélkül is. (A betegségben észlelt más autonóm hyperfunctió endocrin megnyilvánulásokat – pl. a hypophysealis glandulotrop-hormonok receptorainak működés-fokozódását – szintén a  $G_{s\alpha}$ -alegység aktiválódásával magyarázzák). Amikor a csont érettsége eléri a serdülőkori szintet, bekövetkezik a *gonadotropin-secretio* is, és valódi (*gonadotropin-dependens*) *pubertas praecox* fedti el a korábbi (*gonadotropin-independens*) formát.

– *familiaris testotoxicosis (familiaris masculin pubertas praecox)*: ritka, familiaris, autosomalis, domináns öröklődésű kórkép, melyben a *pubertas* jelei már 2-3 éves korban kialakulnak, s melyet *Leydig-sejt hyperplasia* és *germinalis sejt maturisatio* jellemez, LH-stimulatio fennállása nélkül (a basalis s az LHRH-stimulált gonadotropin-szintek prepubertalis jellegűek, és az LHRH-agonisták nem gátolják a here működését és érését). Oka a *G-protein*hez kötött *LH-receptor* aktiváló mutációja, mely cAMP-termelődésre vezet (Shenker és mtsai, 1993), vagyis itt is autonóm gonad-hypersecretio áll fenn, mint *McCune–Albright-syndromában*, sőt még patomechanizmusa is hasonló. A *pubertáskort* elérve, az LH-secretio és az LHRH-válasz felnőtt típusúvá válik, így *secundaer*, LHRH-dependens, *valódi korai pubertas* alakul ki. Medroxyprogesteron-acetát, ketoconazol, spironolacton testolactonnal kombinálva kedvező therapiás hatású e kórképben. Tekintve, hogy az említett kombináció gyakran *secundaer* valódi *pubertas praecox*ot vált ki, szükség lehet *LHRH-agonista* társítására a hypophysis gonadotrop-secretiójának gátlására. Erősebb *antiandrogének* (flutamid, nilutamid), illetve *aromatase-gátlók* (pl. letrozol) hatékonyabbak.

Egyes esetekben a *familiaris testotoxicosis pseudohypoparathyreosissal* társul, vagyis egyik sejtféleségben aktiváló mutatio, míg a másikban inaktiválódás lép fel (in vitro kísérleti eredmények alapján feltehető, hogy e két ellentétes irányú folyamatot az említett sejtek környezetének hőmérséklet-különbségei magyarázhatják).

Egyéb *virilisatiót okozó kórképek* (pl. CAH) és *tartós nemi hormon-kezelések* adott idő után valódi *pubertas praecox*ra vezető hatásáról már az előbbieken szoltunk.

– *primaer hypothyreosis*: súlyos, kezeletlen formáiban mindkét nemnél létrejöhet *pubertas praecox* (noha rendszerint *pubertas-késéssel* jár). Leányoknál okozhat csupán izolált hüvelyi vérzést is (egyéb megnyilvánulások nélkül). Feltételezik, hogy a csökkent pajzsmirigyhormon-szintek miatt nemcsak a TSH, hanem a *gonadotropinok* secretiója is fokozódik. Más vélemény viszont az emelkedett TSH-szintet okolja, mely képes lenne az FSH-receptorokat is stimulálni. Egy harmadik feltételezés szerint a *hypothyreosis hypothalamicus encephalopathiát* váltana ki, meggátolva így a hypothalamus normális gonadotropin-supprimáló hatását. Újabb elképzelések az *FSH hypersecretióját* helyezik előtérbe, mely a fokozott *TRH*-termelés eredménye lenne. A társuló hyperprolactinaemia leányoknál galactorrhoeát okozhat. A *hypothyreosis* okozta *pubertas praecox pajzsmirigyhormon-kezelésre* kedvezően válaszol.

Újabban valódi *pubertas praecox* kialakulását írták le (3 éves kor után) a fejlődő országokból a fejlettekbe *adoptált* gyermekeknél is. Etiológiája nem tisztázott, szerepe lehet benne az *alultápláltságnak*, ill. ezen állapot gyors megszűnésének.

**49. táblázat. A korai nemi fejlődés (valódi pubertas praecox és pseudopubertas praecox) etiopathogenetikai osztályozása**

**Valódi pubertas praecox**

**(gonadotropin-dependens)**

**I. GnRH-dependens forma (a gonadotropin-dependens formák első alcsoportja):**

- idiopathiás forma
- központi idegrendszeri organikus laesiók
  - hypothalamicus hamartoma
  - egyéb agydaganatok és laesiók
  - congenitalis szindrómák

**II. GnRH-independens forma (a gonadotropin-dependens formák második alcsoportja):**

- McCune–Albright-szindróma, késői forma
- familiaris testotoxicosis (familiaris masculin pubertas praecox) késői formája: izolált és pseudohypoparathyreosisal társuló
  - kezelt congenitalis adrenalis hyperplasia
  - tartós nemi hormon-kezelések után
  - primaer, nem kezelt hypothyreosis

**Pseudopubertas praecox**

**(gonadotropin-independens)**

**I. Isosexualis pseudopubertas praecox**

**1. Mindkét nemnél előforduló formák:**

- McCune–Albright-szindróma, korai forma
- primaer hypothyreosis (egyések szerint)

**2. Férfiak: isosexualis masculinisatio**

- hCG-secretáló daganatok:
  - központi idegrendszeri
  - Klinefelter-szindrómával társuló mediastinalis tumor
  - hepatoblastoma
  - LH- és PRL-secretáló hypophysis adenoma
  - congenitalis adrenalis hyperplasia
  - mellékvesekéreg-daganat
  - Leydig-sejt tumor

- familiaris testotoxicosis (familiaris masculin pubertas praecox): korai izolált és pseudohypoparathyreosisal társuló forma

- cortisol-resistentia
- teratoma
- jatrogén

**3. Nők: isosexualis feminisatio (oestrogen)**

- teratomák, központi idegrendszer germinális daganatai
- petefészek autonóm cystái
- oestrogen-termelő petefészek- és mellékvesekéreg-daganatok:
  - granulosa-sejtes tumor
  - chorionepithelioma
  - sex-chord tumorok anularis tubulusokkal (SCAT), Peutz–Jeghers-szindrómával
  - jatrogén okok

**II. Heterosexualis pseudopubertas praecox**

**1. Fiúknál feminisáló oestrogen-secretio:**

- mellékvesekéreg-daganatok
- enzimdefectusok (11 $\beta$ -OH-lase-hiány és late-onset mellékvesekéreg hyperplasia)
  - heredaganatok: pl. sex-chord tumorok anularis tubulusokkal (SCAT), Peutz–Jeghers-szindrómához társulva
  - exogen oestrogenek

**2. Leányoknál masculinisáló kórképek:**

- congenitalis adrenalis hyperplasia (21-OH-lase-, 11 $\beta$ -OH-lase-, 3- $\beta$ -OH-steroid-dehydrogenase-hiány); ha a virilizáció már az intrauterin életben kialakul: női pseudohermaphroditismus
  - mellékvesekéreg-daganatok
  - Cushing-szindróma
  - petefészek-daganatok (arrhenoblastoma)
  - glucocorticoid-receptor-hiány
  - exogen androgének

### Klinikai tünetek:

A pubertásra jellemző klinikai tünetek – a nemi szervek fejlődése és a másodlagos nemi jelek kialakulása – korábbi életkorban jelentkeznek.

A *lányok*nál az emlők fejlődését, a szőrzet növekedését, a magasság- és súlynövekedés változásait követjük. Fontos a menarche időpontjának rögzítése.

*Fiúk*nál a herék növekedését, a szőrzet kifejlődését, a külső nemi szervek érési folyamatát, valamint a magasság és a súly növekedési kiugrását kísérjük nyomon (a részleteket l. a normális pubertás leírásánál).

A testmagasság kezdetben gyorsan nő (mert a nemi hormonok korán stimulálják a növekedési porcok működését), a *végleges magasság* azonban *alacsony* lesz (mert a nemi hormonok hatására korán elcsontosodnak az epiphysis-fugák).

Az *alapteregség* tünetei is jelentkezhetnek, főleg az *agydaganatok* jelei, néha csupán a pubertas praecox kezdete után néhány évre.

### Laboratóriumi és paraclíniai vizsgálatok:

- követjük a *csontkort*, a *hossznövekedést*;
- meghatározzuk a *nemi hormonok* (oestrogen, progesteron, testosteron) plasma-szintjét, amelyek *magas* értékeket érnek el;
- a *gonadotropinok* szintje szintén emelkedett az életkorhoz képest, *LHRH-stimulációra fokozott az LH-válasz*;
- kimutathatók az *ovulatio* jelei;
- a nőgyógyászati vizsgálat (echo): felnőtt méretű méhet bizonyít;
- vizsgálatok az *etiológia tisztázására*: ideggyógyászati, szemészeti vizsgálat, sella-felvétel, CT, hCG, pajzsmirigyműködés vizsgálata (FT<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> és TSH) stb.

**Kórisme.** Korai nemi érés, pozitív spermatogram, illetve az ovulatio jelei. Ugyanakkor gyakran fellelhetők a kórkép etiológiájára utaló tünetek is (pl. hypophysis daganat, primaer hypothyreosis stb.).

### Elkülönítő kórisme:

- pseudopubertas praecoxtól;
- a pubertalis fejlődés izolált formáitól; mindkettőt lásd a továbbiakban;
- traumás, idegentest okozta, tumorális vagy egyéb eredetű hüvelyi vérzésektől.

**Evolutio és prognózis:** az etiológiától függ. *Fiúk*nál *quo ad vitam rezervált*, mert rendszerint organicus központi idegrendszeri elváltozás, főleg daganat okozza.

**Kezelés:** Ahol lehet, etiopathogenetikai kezelést kell alkalmazni. A daganatokat kezelni kell sebészileg, radiotherapiával és/vagy gyógyszerekkel. A pubertas praecoxot előidéző hormonsecretiókat gátolni vagy hatásukat antagonizálni szükséges. Erre több lehetőség kínálkozik:

- *LHRH-superagonisták* (pl. buserellin – Suprefact<sup>R</sup>, goserellin – Zoladex<sup>R</sup>, leuprorelin – Leuprolid<sup>R</sup>, nafarelin – Nafarelin<sup>R</sup>, valamint Tryptorelin<sup>R</sup>, Deslorelin<sup>R</sup>, Histerelin<sup>R</sup> stb.), folyamatos adagolás mellett a hypophysealis gonadotropin-receptorok alulszabályozását (down-regulation) váltják ki, így gátolva a gonadotropin-secretiót, s következményesen a gonad-működést; hátrányuk, hogy kezdetben stimuláló hatásúak. A *GnRH-antagonisták* előnye, hogy átmeneti stimulatio nélkül váltanak ki gonadotropin-secretio-gátlást.

- hypophysealis szinten ható gonadotropin-secretio gátlók: pl. az ethinyl-testoszon (ethisteron) isoxazol származéka, a danazol (*Danazol<sup>R</sup>*, *Danacrine<sup>R</sup>*); ez progesztagen- és androgén-hatású vegyület, a gonadotropin-secretio egyik legerősebb gátlója;
- progesztativ hatású vegyületek, pl. *medroxiprogoszteron-acetát* (szájon át vagy depo- formában): per os 5-10 mg-ot adunk naponta kétszer, ill. a depo-készítményeket hetente vagy két hetente egyszer adagoljuk. E progesztagen hatása komplex: a gonadotropin-secretiót hypothalamicus és hypophysealis szinten egyaránt gátolja, míg gonád-szinten a gonadotropinok hatásait csökkenti. Mivel glucocorticoid tulajdonságokkal is rendelkezik, az ACTH-secretiót szintén gátolhatja. Tartós adagolása során Cushing-szindrómához hasonló elváltozásokat is észleltek;
- antiandrogének, pl. *cyproteron-acetát* – testotoxicosisban; ez a vegyület antigonadotrop és progesztativ hatásokkal is rendelkezik. Ez is gátolja az ACTH-t, de nem okoz Cushing-szindrómaszerű tüneteket. Adagja, szájon át, 70-100 mg/m<sup>2</sup>/nap;
- az egyes formáknál előzetesen említett kezelési lehetőségek szintén figyelmet érdemelnek.

## 2. Pseudopubertas praecox (incomplett isosexualis és heterosexualis pubertas praecox)

Nem jár gametogenesis megjelenésével; a nemi érést nem a hypothalamo-hypophysis-gonad-tengely aktiválódása hozza létre, hanem egyes – rendszerint perifériás eredetű – sexualhormon-secretiók korai beindulása. Ezek – legalábbis kezdetben – az esetek többségében *gonadotropin-independens* formák.

A pseudopubertas praecox lehet *isosexualis* jellegű, amikor az egyén genetikai és gonadalis nemének megfelelő korai nemi érés indul be, és lehet *heterosexualis*, amikor az ellenkező nem jellegzetességei kezdenek kialakulni, vagyis a fiúk feminisatiója, ill. a lányok masculinisatiója.

### Etiopathogenesis és osztályozás:

A gonád- vagy a mellékvesekéreg-hormonok, exogen nemi hormonok és hCG- vagy LH-termelő daganatok (utóbbiak főleg fiúknál) hozhatják létre. Egyes elváltozások mindkét nemnél, mások csak (vagy elsősorban) férfiaknál, ill. csak (vagy főleg) nőknél fordulnak elő.

#### 2.1. Isosexualis pseudopubertas praecox:

a) Mindkét nemnél előforduló kórképek vagy elváltozások. Ide tartozik a *McCune–Albright-szindróma korai formája* (amely inkább lányoknál fordul elő, s adott idő után secundaer valódi pubertas praecox-szá alakulhat), és a *hypothyreosis* – e kórképek alkalmanként fokozott gonadotropin-secretióval járhatnak. Olyan esetekben, amikor ez fennáll, mindkettő kimeríti a valódi pubertas praecox jellegzetességeit (l. részletes tárgyalásukat ott).

b) Férfiaknál előforduló kórképek – isosexualis masculinisáló állapotok:

– gonadotropin-secretáló daganatok: a plasma hCG-szint magas anélkül, hogy az FSH- vagy LH-szint emelkedett lenne.

A központi idegrendszerben, így a hypothalamusban fordulhatnak elő chorionepitheliomák, germinomák, teratomák. Az itt termelődő kismennyiségű hCG nem mutatható ki az általános keringésben, egyeseknél viszont megjelenik a liquorban. Jelentős lehet e daganatok mechanikai, laesionalis hatása, amelyről a valódi pubertas praecox keretében volt szó.

Máskor hCG-t a mediastinumban (pl. gyakran *Klinefelter-szindrómában*), a gonádokban, a tüdőben vagy a retroperitoneumban előforduló chorionepitheliomák, egyes teratomák vagy

vegyes germinális daganatok secretálnak. Prepubertális lányoknál – noha ritkán náluk is észlelhető ilyen hormont termelő daganat – a hCG-nek alig van hatása.

A hCG forrása lehet más localisatiójú germinális daganat, hepatoma vagy *hepatoblastoma*. A germinomák válaszolhatnak chemo- és/vagy radiotherapiára, ami a pubertas praecox regressióját váltja ki, ha a csontkor még 11 év alatt van.

- fiúknál *LH- és PRL-secretáló hypophysis adenoma* is okozhat pubertas praecoxot;
- fokozott *androgén-secretio* a *mellékvesekéreg* vagy a *herék* szintjén:

- *congenitalis adrenogenitalis syndroma* (CAH), enzim-defectusok miatt: leggyakoribb a 21-OH-lase-hiány, ritkább a 11- $\beta$ -OH-lase-deficientia, melyek virilisatióra vezetnek (l. az adrenogenitalis syndroma fejezetében); ha e syndromát tartósan (a beteg 4-8 éves koráig) nem kezelték, a megfelelő glucocorticoid-kezelés felfedhet egy GnRH-dependens, *secundaer valódi pubertas praecoxot*, melyet a kezelés megkezdése előtt már tartósan ható androgének hoztak létre, a hypothalamicus és a somaticus maturisatio meggyorsításával;

- *mellékvesekéreg daganatok*: a virilisáló carcinomák (nagy mennyiségű DHEA-t, DHEAS-t és ritkán testosteront secretálva) isosexualis korai nemi érést és növekedési zavart okoznak fiúknál; a ritka adenomák – testosteront és aldosteront termelve – a korai nemi érés mellett hypertóniát és hypokalaemiát is kiváltanak.

- hormontermelő *heredaganatok*, pl. *Leydig-sejt tumor*, mely egyoldali herenövekedést okoz;

- *familiaris testotoxicosis (familiaris masculin pubertas praecox)*, melynek csak a *korai formája* tartozik ide, ti. a késői forma valódi pubertas praecoxra vezet (l. ott). A testotoxicosis lehet izolált vagy társulhat pseudohypoparathyreosis-sal.

- *cortisol resistencia-syndroma* (glucocorticoid-receptor-hiány);

- néha *teratomák* (pl. *hCG-t* vagy *LH-t* termelve), *bronchus-carcinomák* (paraneoplasziás syndromák keretében);

- jatrogén okok: *exogen androgének* alkalmazása kapcsán.

c) Nőknél előforduló kórképek – isosexualis *feminisáló állapotok*:

Közös bennük az *oestrogen-secretio*, amely meghatározza a női irányú fejlődést.

- *teratomák* (melyek oestrogent, hCG-t és placentalis lactogent termelnek), *teratocarcinomák*, valamint a *központi idegrendszer germinális daganatai* ugyancsak *oestrogen-secretio* révén okoznak korai nemi fejlődést leányokban (a tiszta hCG-termelő daganat nem jár ilyen következményekkel);

- *petefészek-cysták*: megnagyobbodott antrális tüszők termelhetnek oestrogent, és akár valódi pubertas praecoxot is előidézhhetnek. Az LH-szint alacsony, és LHRH-secretióra prepubertális típusú választ kapunk. Eddig az FSH-receptor szintjén aktiváló jellegű mutációkat nem írtak le, noha ezek léte nem kizárható, ugyanis mutációk előfordulnak. Koraszülötteknél leírtak olyan cystákat, melyek LHRH-ra reagáltak. A petefészek follicularis cystáinak kezelésére hasznosnak bizonyultak az LHRH-agonisták, más esetekben a medroxyprogesteron-acetát, illetve az aromatase-inhibitorok váltak be.

- *oestrogen-termelő petefészek- vagy mellékvesekéreg-daganatok*: a petefészek granulosasejt-daganatai gyermekkorban ritkák, nagyrészüik jóindulatú és bimanualis vizsgálattal (vagy echographiával) kimutatható; a plasma oestradiol-szint magas lehet, a gonadotropin-

szintek rendszerint supprimáltak. Egyéb daganatok is termelhetnek oestrogeneket, pl. csíkgonádokban kialakuló gonadoblastomák, petefészek-carcinomák, cystadenomák stb.

– *Peutz–Jeghers-syndroma*: az ajkak, az ujjak, a szájnyálkahártya pigmentációjával jár, a tápcsatorna szintjén hamartomaszerű polyposis alakul ki, s a beteg malignus daganatok létrejöttére hajlamos. A syndromához társulnak *sex-chord tumorok anularis tubulusokkal*, utóbbiak ilyenkor mindig benignusak, gyakran kétoldaliak. Az általuk secretált oestrogenek isosexualis korai nemi érésre vezethetnek (leányoknál), ill. feminisatióra (fiúknál, l. a következőkben).

– *iatrogén* okok: hCG, oestrogenek, androgének és anabolizáló steroidok (amelyek oestrogenekké metabolizálódnak), anticoncipienssek, oestrogen-tartalmú élelmiszerek, vagy helyi alkalmazású szerek.

## 2. 2. **Heterosexualis** pseudopubertas praecox:

– **fiúknál** *heterosexualis feminisáló* állapotokat idézhetnek elő: oestrogen-secretáló *mellékvesekéreg-* vagy *heredaganatok*,  $11\beta$ -OH-lase-hiány és late-onset mellékvesekéreg hyperplasia (utóbbiakban az ok a fokozott mértékben képződő mellékvesekéreg-eredetű androgének átalakulása oestrogénné), *sex-chord tumorok anularis tubulusokkal* (SCAT), Peutz–Jeghers-syndromához társulva, valamint *exogen oestrogenek*.

– **kislányoknál** a *heterosexualis masculinisáló* állapotok virilizációs tünetcsoportként lépnek fel; ezeket *adrenogenitalis syndroma*, *mellékvesekéreg-daganatok*, illetve *Cushing-syndroma* okozza. *Congenitalis* mellékvesekéreg hyperplasiában ( $21$ -OH-lase-hiány,  $11\beta$ -OH-lase-hiány, igen ritkán  $3\beta$ -OH-steroid-dehydrogenase deficientia), ha a virilizáció még az *intrauterin* életben létrejött, *női pseudohermaphroditismus* következik be, mely már a születéskor diagnosztizálható. Masculinisatiót okozhatnak még *petefészek-daganatok* (pl. arrhenoblastoma), *glucocorticoid-receptor-hiány* és *exogen androgének* is.

**Klinikai kép:** a termelődő sexualhormon(ok) függvénye, az etiológiánál említetteknek megfelelően.

**Kórisme:** Az *alapbetegség* kórisméjére kell törekedni, a fenti kóroktanból kiindulva. A szükséges paraklinikai és laboratóriumi vizsgálatok az említett kórképek jellegzetességeiből adódnak (sexualhormon-meghatározások, gonadotropinok kimutatása, képalkotó vizsgálatok stb.).

Fontos megjegyezni, – amint az előzőekben ezt már hangsúlyoztuk –, hogy a pseudopubertas praecox beindíthatja a hypothalamus-hypophysis-gonad tengely érését, és így *valódi pubertas praecox* kialakulását okozza. Így, főleg bizonyos kórképekben (McCune–Albright-syndroma, congenitalis adrenalis hyperplasia) a pubertas praecox *kevert* típusai jönnek létre, amikor a csontkor eléri a pubertalis fejlettséget (10,5-12,5 év).

## 3. A pubertalis fejlődés izolált formái (variánsai.) (Pubertalis dyscrepantiák. Részleges incomplett korai nemi fejlődés)

Számos szerző az itt következő megnyilvánulásokat, vagyis az izolált korai thelarchét, pubarchét, ill. menarchét nem ebben a fejezetben tárgyalja, hanem a pubertas praecoxtól elkülönítve, ugyanis az esetek túlnyomó többségében bizonyíthatóan nincs korai nemi érés. Mások az említett esetekben “*egyres somaticus jellemzők*” korai, izolált jelentkezéséről beszélnek.

### **Korai thelarche**

Az emlőmirigyek korai (8 éves kor alatti) kialakulását jelenti leánykáknál. Leggyakoribb két éves korban, 4 éves kor felett ritka. Lehet symmetricus, bilateralis, vagy asymmetricus,

unilateralis. Az emlőbimbók és bimbóudvarok kicsik maradnak és nem pigmentálódnak. Rendszerint nincsen pathológiás jelentősége, gyakran (70-80%-ban) spontán visszafejlődik, néhány hét vagy hónap alatt.

**Etiopathogenesis:** Jelentkezését *ovarialis cysták* kialakulása magyarázza, melyek meghaladják a 0,5 cm átmérőt, és intermittáló módon kismennyiségű oestrogenet secretálnak. Spontán alakulnak ki, és ugyanúgy el is tűnnek (echographiával kimutathatók). Mások szerint az elváltozás oka feltehetőleg az emlőmirigy *oestrogénreceptorainak* fokozott válaszkészsége lehet. A prolactinnak sokan nem tulajdonítanak ebben szerepet, s így vizsgálatát fölöslegesnek tartják

**Laboratórium:** oestrogen, gonadotropinok, prolactin általában normálértékűek, de az oestrogen- és az FSH-szint enyhén emelkedett is lehet. LHRH-ra fokozott az FSH secretiója, míg az LH-é nem.

Kezelést nem igényel, de **ellenőrzést** igen (ritkán előfordulhat *oestrogen-termelő daganatok* során, vagy *hyperprolactinaemiás* állapotokban, pl. *hypothyreosisban* is). Ez utóbbiak tisztázására, gyanú esetén, el kell végezni a megfelelő paraclinikai és laboratóriumi vizsgálatokat. Tartós (féléven túli) fennállás szintén indokolja ezek elvégzését.

A pubertas még a tartósan fennmaradó esetekben is idejében jelentkezik, de előfordul, hogy központi, vagy perifériás (ovarialis) eredetű korai túlműködés alakul ki.

### **Korai pubarche (adrenarche)**

Mindkét nemnél előfordulhat. Lényege, hogy korán (7 éves kor körül) fejlődik ki a fanszőrzet (korai pubarche) és/vagy a hónaljszőrzet (korai axillarche).

**Etiológia:** Rendszerint korai mellékvesekéreg-eredetű androgén-secretio (*korai adrenarche*) okozza. Kimutatható a *DHEA*, a *DHEAS*, az androstendion és ritkán a testosteron enyhén emelkedett secretiója, valamint ezek fokozott válasza *ACTH*-stimulációra és gátlása DXM-próba során. Korai adrenarche-ban a gonadotropin-szint normális, és LHRH-ra sem fokozódik a prepubertalis szintnél magasabb értékekre. Ritkán átmeneti ovarialis (petefészekcysta-eredetű) androgén-secretióval társul. Az esetek egy részében nem mutatható ki hyperandrogenaemia; ilyenkor magyarázatként felmerül az említett régiók szőrtüszőinek fokozottabb androgén-receptivitása.

### **Elkülönítendő:**

– fiúknál *congenitalis adrenalis hyperplasia* (CAH) késői formáinak megnyilvánulásaitól (*isosexualis pseudopubertas*, ill. *pubertas praecox*tól).

Más kóros folyamatoktól ugyancsak el kell különíteni, főleg ha egyéb androgenizációs tünetek (leányoknál clitoris-megnagyobbodás, hangmélyülés) is jelentkeznek Így:

- androgén-termelő *mellékvesekéreg-daganatoktól*,
- *petefészek-*, vagy *heredaganatoktól*,
- olykor valódi *pubertas praecox*tól.

Az említett kóros folyamatok tisztázására el kell végezni a megfelelő kórképek kimutatására szolgáló laboratóriumi és paraklinikai vizsgálatokat (mellékvesekéreg-eredetű androgének, petefészek-, illetve here-eredetű androgének meghatározása, stimulálása és gátlása, képalkotó eljárások).

Kezelés nem szükséges, *félévenkénti ellenőrzés* ajánlott.

## Korai menarche

A menstruációs ciklusok izolált megjelenése 9 éves kor alatt, anélkül, hogy a sexualizálódás más jelei is kialakulnának. Nagyon ritka elváltozás.

**Etiológiája** nem teljesen tisztázott.

**El kell különíteni** más hüvelyi vérzésektől: oestrogen-adagolás, idegentest, daganat, (pl. a genitáliák carcinosarcomája, botryoid sarcomája), granulomák, hüvelyi- vagy méhfertőzések fennálltától. Felmerül, hogy kisebb fokú méheredetű vérzés *átmeneti follicularis cysta* regressióját követően, "megvonásos vérzésként" jöhet létre. Ki kell zárni a valódi pubertas praecoxot is.

Javasolható *vizsgálatok*: gonadotropin- és nemi hormon-meghatározások, hasi és kismedencei ultrahangvizsgálat, vaginoscopia esetleg laparoscopia.

## A pseudopubertas praecox szokványos és partialis formáinak kezelése

Ha lehetséges, etiológiai kezelés (hormontermelő daganatok eltávolítása), substitutív, suppressív hormonkezelések (pl. adrenogenitalis syndromában), szükség esetén plasztikai műtéti korrekciók elvégzése (lásd a megfelelő fejezetekben).

### 2.5.2.2.2. Késői pubertas (pubertas tarda)

Ha a pubertas a másodlagos nemi jellegekkel (legalábbis kifejlődésük beindulásával) *leányoknál* csak 14, *fiúknál* pedig csak 15 éves kor után jelentkezik, késői pubetásról beszélünk. Az is előfordul, hogy a pubertas teljesen *elmarad*. Gyakorisága 1:150. Etiológiai szempontból az esetek 3 csoportba sorolhatók: hypothalamicus-, hypophysealis- vagy gonád-eredetű formák.

1) **Hypothalamicus formák.** A GnRH pulsatiós secretiója nem alakul ki időben:

- *idiopathiás* vagy pedig *genetikai* tényezők magyarázzák (családi jellegű). A családi jellegű késésnél spontán pubertas alakul ki, úgy 18-20 éves kor körül;
- *hypothalamo-adenohypophysealis syndromák* (Babinsky–Fröhlich, Laurence–Moon–Bardet–Biedl, Prader–Willi–Labhart, Kallmann–De Morsier és hasonló syndromák);
- *organicus* hypothalamicus elváltozások: craniopharyngeoma, glioma, germinoma, egyéb idegrendszeri laesiók (l. a hypothalamus pathológiájánál);
- *általános anyagcserezavarok* miatt: congenitalis cardiopathiák, nephropathiák, cirrhosis, anaemiák, tbc, diabetes mellitus, encephalopathiák, rossz táplálkozás, coeliákia stb.;
- súlyos *stressz*, kifejezett terhelés, versenysportok;
- kóros *elhízás* (rendszerint bulimia miatt) vagy *fogyás* (anorexia nervosa során);
- *endocrin* okok, pl. *hypothyreosis* miatt ( $T_4, T_3 \downarrow \rightarrow TRH \uparrow \rightarrow PRL \uparrow \rightarrow GnRH \downarrow$ );

2) **Hypophysealis formák** (hypogonadotrop hypogonadismusok). A hypophysis nem válaszol megfelelően a GnRH-secretióra. Oka lehet congenitalis vagy szerzett.

- *panhypopituitarismus* vagy *partialis hypophysis-elégtelenség*, csökkent gonadotropin-secretióval (pl. idiopathiás forma, izolált LH-hiány, prolactinoma, chromophob adenoma, empty sella syndroma, hypophysis környéki daganatok és gyulladások, trauma, besugárzás, műtét stb.).

3) **Primaer gonád-elégtelenség** (hypergonadotrop hypogonadismusok). A gonadotropin-secretióra nincsen válasz, a gonádok laesiója miatt. Előidézhetik: *gonád-dysgenesisek* (Tur-



ner-, Klinefelter-syndroma, tiszta gonad-dysgenesis), *traumák*, *gyulladásos gonád-laesiók*, fertőző betegségek (*parotiditis*), *besugárzás*, bizonyos *gyógyszerek* (cytostaticumok), *műtét*. Máskor a gonadotrop-hormonok iránti érzéketlenség idézi elő (pl. resistens ovarium-syndroma). A gonádok korai regressiója szintén okozhatja. Autoimmun oophoritis, Addison-kór, sarcoidosis, dystonia myotonica, ataxia teleangiectatica ugyancsak létrehozhatja. Társulhat egyéb *autoimmun* megbetegedésekkel (l. autoimmun polyglandularis hiányszindrómákkal) is.

**Diagnosis.** Az anamnesis alapján tisztázzuk van-e olyan előzmény, amely magyarázatul szolgálhatna a pubertas késésére (pl. családi, egyéni, stressz, betegségek, chemoterapia, műtét, sugárkezelés, gyógyszer stb.). Kezdhető a kivizsgálás *progesteron-teszt* elvégzésével, pl. lynestrenol adagolásával (10 mg/nap, 5 napon keresztül). Ha egy héten belül bekövetkezik a megvonásos vérzés, súlyosabb elváltozásra nem kell számítanunk. Ilyen esetben 2–3 cikluson keresztül tanácsos megismételni a kezelést. Alternatívaként clomiphen-citrat (2 × 50 mg/nap) alkalmazható a ciklus 2. napjától a 6.-ig. Ha rá 28–30 napra ez is kiváltja a vérzést, az endocrin eltérés minimális, s a kezelés kilátásai jók (stressz vagy intenzív fogyókúra mellőzendő).

Ha nincs terhelő kórelőzmény, két eset lehetséges. Lehet a beteg *családi jelleggel* vagy sporadicus módon *későn érő*, ilyenkor a gonadotropinok közel normális, míg a pajzsmirigy-hormonok s a prolactin normális szinten található. A *csontkor* elmaradhat az életkortól, de normális is lehet, és a nemi hormonok szintje alacsony. Az FSH-terhelés pozitív, a progesteron-teszt lehet pozitív (ez azt jelenti, hogy oestrogen-secretio létezik), vagy negatív (alacsony vagy hiányzik az oestrogen-termelés).

A másik forma a *hypothalamo-hypophyseogonadalis zavar*, melyben ugyancsak alacsony a nemi hormonok szintje. Ha ez *centrális* eredetű (hypothalamicus vagy hypophyseus), a *gonadotropin*-szintek *alacsonyak*, ha perifériás, azaz *gonád*-eredetű, akkor *magasak*. Az egyes diagnosisok tisztázására el kell végezni azokat a vizsgálatokat, amelyeket a konkrét eset szükségessé tesz (pl. laparoscopia, gonad-biopsia, chromosoma-vizsgálat, pajzsmirigy-, mellékvesekéreg-hormonvizsgálatok, általános laboratóriumi vizsgálatok).

*Amenorrhoea* esetén nagyjából érvényesek azok az eljárások, amelyeket a secundaer amenorrhoea kivizsgálásánál ismertetünk (prolactin-, progesteron-, oestrogen-teszt, FSH-, LH-meghatározás), és – szükség szerint – az előbb említett laboratóriumi kivizsgálások.

A késői pubertas **kezelését** illetően:

- a *családi* jellegű formáknál *várakozó* álláspontra helyezkedünk;
- ahol lehet, *etiológiai* kezelést végzünk (pl. általános anyagcserezavarokban);
- *hypothalamo-adenohypophysealis syndromákban* GnRH-készítményeket, míg hypophysealis eredetű hypogonadotrop hypogonadismusokban *gonadotropinokat* (hCG- és hMG-tartalmú készítményeket) adagolunk; bevezető kezelésként, a gonadotropin-receptorok érzékenységének fokozására, *sexuálhormonokat* is adhatunk, változó ideig.
- primaer gonád-elégtelenség eseteiben, ahol lehet, etiológiai kezelést alkalmazunk, másutt *sexuálhormon substitutiót* vezetünk be (pl. Turner-syndromában mesterséges ciklusokat hozunk létre, oestro-progestativ kombinációkkal).

A nőknél fellépő pubertas tarda és hypogonadismus hormonális kezelését illetően az 50. táblázat ad irányelveket.

**50. táblázat. A női pubertas tarda és hypogonadismus hormonális kezelése**

Hormon-típus	Hatóanyag	Beviteli út	Adag	Időtartam	Javallat
oestrogen	ethinyl-oestradiol (E <sub>2</sub> )	po.	10-30 µg/nap	előbb 3 hónap, majd	secundaer nemi jellegek fejlesztése, valamint a hossz-
	conjugált oestrogen	po.	0,15–0,3 mg/nap	21 nap/cyclus.	növekedés serkentése
később: E <sub>2</sub> + progesteron	medroxyprogesteron acetát	po.	5 mg/ nap	10 nap/cyclus	mesterséges cyclusok kialakításához
anabolicus steroid	oxandrolon	po.	0,05–0,1 mg/kg/nap	változó	constitutionalis növekedési késés
gonadotropin	hCG, hMG	im.	75-150 NE/nap	szükség szerint	ovulatio-inductio
GnRH, vagy -analóg	syntheticus decapeptidek	iv./sc. (pump.)	25–250 ng/kg	60–120 perc	ovulatio-inductio, hypothalamicus eredet esetén

### 2.5.3. A gonádok normális működése és functio-zavarai

Előbb a normális, majd a kóros gonád-működéseket tárgyaljuk, kezdve a here, s folytatva az ovarium problémakörével.

#### 2.5.3.1. A here

**Anatómia:** Páros szerv, a herezacskóban helyezkedik el, felszínét kötőszövetes tok (tunica albuginea) borítja. Fiatal felnőttnél a herék súlya (egyenként) 10-16 g, dimensiói 4×2,5×3 cm. 200 ékalakú lebenyre oszlik, parenchymáját kétféle szöveti elem képezi:

– a *herecsatornácskák (tubuli seminiferi)*: a herék 80-90%-át alkotják; a csatornácskákat bélelő *csírahám* képezi a spermiumokat; kb. 200 millió spermium termelődik naponta, normális körülmények között. Itt találhatók az ún. *Sertoli-féle dajkasejtek* is. A tubuli seminiferi contorti a tubuli rectibe, majd a rete testisen át a ductuli efferentesbe vezetnek; innen a mellékhere ductus epididymidise, majd a ductus deferens, illetve a ductus ejaculatorius képezi a spermiumok útját. A sperma-plasma a járulékos nemi mirigyekben, így a prosztatában, a vesicula seminalisban s a Cowper-féle bulbourethralis mirigyekben termelődik.

– a herecsatornácskák között található a *Leydig-féle sejtek*, ezek a *testosteront* termelő endocrin-functiójú sejtek.

**Élettan:** A fentiekből következik, hogy a here functiója kettős: excretoros, azaz a *spermiumok* termelése és secretoros, vagyis a *testosteron* elválasztása.

A testosteron, 19 C-atomos steroid molekula, a here fő hormonja.

Az *intrauterin* élet során a magzati *here* differenciálódása a 43. és 50. nap körül teljesedik ki. A Sertoli-sejtekben termelődő Müller-cső-gátló-anyag (egy glycoprotein), e cső képleteinek atrophiját váltja ki, s ez a terhesség kb. 60. napjáig bekövetkezik. A Leydig-sejtek *androgénjei* viszont a Wolff-cső fejlődését és differenciálódását idézik elő, belőle alakulnak ki a belső és külső férfi nemi szervek.

Születéskor a tesztoszteron-termelés hirtelen megszűnik, és csak a serdülőkor előtt néhány évvel indul be újra. A férfi nemi érettség korában a tesztoszteron elválasztása folyamatos, szemben a női hormonok ciklikus secretiójával. 50-60 éves kor után elválasztása fokozatosan csökken, de a spermatogenesisrel együtt a késő öregkorig fennmaradhat, a petefészek működésével ellentétben.

A vérben a tesztoszteron hordozófehérjéhez kapcsolódik: *SHBG*-hez (sex hormone binding globuline) kb. 60%-ban, albuminhoz 38%-ban és csak 2% marad szabadon. Csak a szabad tesztoszteron hatékony, mert csak ez képes átjutni a sejthártyán. *5 $\alpha$ -reductase* enzim hatására alakul át aktívabb formává, azaz *dihydrotestosteronná* (DHT); ez kapcsolódik a nuclearis receptorhoz és indítja be a specifikus gén-működést. A DHT kb. 80%-a a tesztoszteron peripheriás átalakulásából származik, míg 20% már a Leydig-sejtekben létrejön. Az *5 $\alpha$ -reductase* hiányában, vagy a peripheriás androgén-receptorok resistentiája esetén, férfi pseudohermaphroditismus jön létre (pl. testicularis feminisatio vagy Morris-syndroma).

A tesztoszteron, *aromatase* enzim hatására, oestrogenekké alakul át (fordított irányú át-alakulás nincs). Ennek tudatában kell lennünk, főleg androgén-kezelés alkalmazásakor.

Termelődnek a herében *egyéb steroidok* is, de jelentőségük normális körülmények között sokkal kisebb. Pl. az *androstendion* nemcsak itt, hanem a mellékvesekéregben is secretálódik, míg egy másik gyenge androgén, a *DHEA*, kizárólag mellékvesekéreg-eredetű. E két androgén együtt sem teszi ki a keringő össz-androgének 10%-át. Az *oestrogenek* még kisebb mennyiségben találhatók meg a férfi szervezetében, s az androgének peripheriás átalakulásából, valamint a Leydig-sejtekből származnak.

Újabban számos *peptidet* is kimutattak a hereszövetben, melyek, részben localis hormonokként, paracrin funkciót töltenek be a here működésében, részben pedig a centrális szabályozó mechanizmusokban vesznek részt. A *Sertoli-sejtek* termelik a már említett Müller-cső-gátló-anyagot, de az inhibineket valamint az activint is. Az *inhibinek* (A és B) a TGF $\beta$  (transforming growth factor beta) család tagjai s az FSH-secretiót gátolják, míg az *activin* ugyanezt a folyamatot serkenti. A Sertoli-sejtben termelődnek más peptidek is, pl. androgén-kötő fehérje (androgen binding protein – ABP), EGF, cytokinek, transferrin stb. (l. a DNER-nél).

A *Leydig-sejtekben* növekedési factorokat (pl. IGF-I), cytokineket (IL<sub>1</sub>), sőt CRH-t, GHRH-t, oxytocint, vasopressint, angiotensin-II-t is kimutattak. Endogen opioid peptideket ugyancsak találtak a hereszövetben, s paracrin hatásokat tulajdonítanak nekik.

### A hereműködés szabályozása

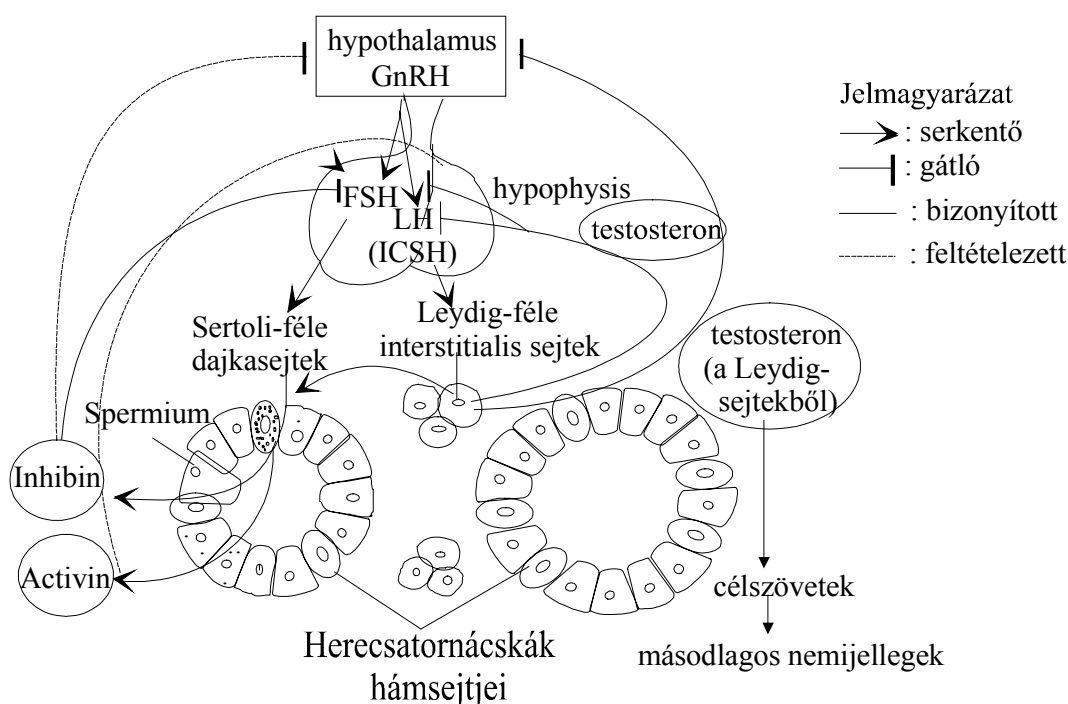
A here működését a gonadotrop hormonok serkentik: az *FSH* a here kanyarulatosa-csatornácskáinak növekedését, a *spermatogenesis* és a *Sertoli-sejteket*; az *LH* (ICSH: interstitialis sejteket stimuláló hormon) a *Leydig-sejtek* hormonelválasztását fokozza. A hyperprolactinaemia gátolja a here működését, bizonyára a gonadotropin-secretio, valamint a herék gonadotropin-érzékenységének csökkentése révén.

A gonadotropin-secretiót a hypothalamicus *LHRH* ellenőrzi, míg ennek elválasztását magasabb idegi központok (limbicus rendszer, agykéreg stb.) befolyásolják, neurotranszmittereken keresztül (l. a hypothalamus fejezetét). Az *LHRH* elválasztását a noradrenalin serkenti, míg a

DA s az 5-HT gátolja. A PRL-secretiót a DA gátolja, míg az 5-HT serkenti (l. részletesebben a PRL-nál).

Az LH serkenti a *testosteron-synthesist* a *Leydig-féle* interstitialis sejtekben. A *testosteron*-szint emelkedése viszont *negatív feedback* révén gátolja az LH-secretiót; az androgének *gátló* hatása főleg a *hypothalamus* szintjén jön létre (a belőlük localisan keletkező oestradiol útján), de a *hypophysisre* is hatnak. Az FSH serkenti a Sertoli-sejtekben a spermatogenesisist s az *inhibin*-secretiót. Az inhibin elsősorban direct *hypophysealis* szinten gátolja az FSH elválasztását, de feltehetően a hypothalamuson keresztül is. A sexual-steroidok szintén gátolhatják az FSH-secretiót, de ennek élettani jelentősége nem tisztázott. Az ugyancsak a Sertoli-sejtekben keletkező *activin* viszont *serkenti* az FSH elválasztását a hypophysisben. Az említett hatások intenzív kutatás, s így nem ritkán vita tárgyát is képezik.

Az LHRH-, ill. a gonadotropin-secretio *pulsatilis* jellege (90'-ként) a férfi szervezetében megtalálható, míg periodikus, ciklikus jellege elveszett. Ez a magzati here *testosteron-secretiójának* következménye, mely az ún. „kritikus periódusban” a hypothalamus „biológiai órájának” deszenzitizálását idézte elő (ez megtörténhet leánymagzatban is exogen vagy endogen androgének hatására, amely majd – a pubertás után – cikluszavarokra vezet).



64. ábra: A hypothalamus-hypophysis-heretengely hormonális szabályozása

#### A testosteron élettani hatásai:

A here endocrin működése az embrionális élet korai szakaszától beindul és szükséges:

- a belső és külső férfi nemi szervek kifejlődéséhez;
- zavartalan működésükhöz (libido, potentia);
- a másodlagos nemi jelek kialakításához és fenntartásához.

1. *Hatásai a herére és a nemi szervekre.* A herében, a csírahám kifejlődéséhez, táplálásához, valamint a spermatogenesis beindításához és fenntartásához szükséges. Ezt a hatást az FSH, továbbá feltehetőleg az STH és a  $T_4$  jelenlétében fejti ki. A *penis* növekedése és sexualis

működése (potentia coeundi), a prostata, ondóhólyag, valamint a mellékherék, Cowper-mirigyek kifejlődése és működése, továbbá a scrotum növekedése és pigmentáltsága ugyancsak a testosteron genitalis hatásának tulajdonítható.

2. *Extragenitális hatásai*: Ilyen a férfias szőrzet kifejlődése: bajusz és szakáll, rombusz alakban a köldök felé terjedő fanszőrzet, a törzsön jellegzetesen elhelyezkedő, valamint az orr- és fülnyílásokban előforduló szőrzet, a sajátos kopaszodás. Az ún. bisexualis szőrzet – hónaljszőrzet, distalis pubes, végtagszőrzet – az egészséges nőkre jellemző csekélyebb testosteron-hatás eredménye. Az „asexualis” szőrzet – haj, mérsékelt végtagszőrzet, szemöldök és szempilla – kifejlődésében a testosteronnak nincs szerepe. A bőr faggyúmirigyeinek és verejtékmirigyeinek (hónalj, genitálék) stimulálása szintén testosteron-hatás eredménye, és acnekat eredményezhet. A pubertás idején bekövetkező csontváz-növekedés, majd az epiphysis-fugák záródása, a jellegzetes csontváz, izomzat és zsíreloszlás ugyancsak testosteron-hatásra jön létre, éppúgy mint a gégefő kifejlődése és a vele kapcsolatos hangmagasság és hangszínezet megváltozása.

3. *Általános anyagcsere-hatások*: A testosteron fokozza a fehérje-synthesist, calcium- és phosphat-retentiót okoz, így elősegíti a csontosodást. Anabolizáló hatása révén a csontvelőben serkenti az erythropoesist, ezért a férfiak haemoglobin- és haematocrit-értékei fiziológiásan is magasabbak, mint a nőkéi. Ilyen alapon androgén-anabolikus steroidokat használnak bizonyos fajta anaemiák kezelésére.

*Idegrendszeri hatásai*: fokozza a teljesítőképességet fizikai és szellemi téren egyaránt, az assotiatíót, dynamisál és optimizmust sugall. Hypogonad férfiban fokozza a libidót, és helyreállítja a potenciát. Kasztráció után kisebbségi komplexumok, neurovegetatív zavarok lépnek fel.

Androgének felelősek a normális női libidóért is.

**A hereműködés vizsgálata**: Az *anamnesis* és a részletes *fizikális* vizsgálat – ami elsősorban a nemi szervekre és a másodlagos nemi jellegekre irányul – értékes adatokat szolgáltat. Így, fontos a testarányok, az izomzat, a zsírpárna eloszlása, az emlők, a szőrzet, a hangmagasság, az ádámcsutka megfigyelése. A here vizsgálata (tapintás, echographia, Prader-féle orchidometer), a penis morfológiai megítélése, s az urológiai vizsgálat (prostata) ugyancsak lényeges.

### **Morphológiai vizsgálatok:**

*Barr-teszt és caryogramm*: A Barr-testecskék a maghártya belső felszínén található, apró, félhold-alakú, sötétre színeződő képletek. A szájnyalukahártyából vett sejtkaparákon vagy leucocytákban vizsgálhatók. A módszer a sex-chromatin kimutatására szolgál (a Barr-testecskék száma:  $n-1$ , ahol az „n” az X chromosomák számát jelenti). Így, normális esetben, férfiaknál nem mutatható ki Barr-testecske.

A caryogramm megbízhatóbb adatokat ad gonad-dysgenesisek és más chromosoma-rendellenességek kimutatására. Férfinél normálisan 46 XY.

A spermatogram, a herebiopsia és a laparoscopia a férfi sterilitás fejezetében kerül ismertetésre.

**Képalakító-eljárások**: Sella-felvétel (hypophysis-adenoma gyanúja esetén), kéztő- és térd-izületi felvétel (a csontkor megállapítására és a növekedési porcok megítélésére), gerinc-felvétel (osteoporosis), deferentographia ( az excretiós sterilitás vizsgálatára) hasznos eljárások lehetnek.

## Hormonvizsgálatok:

**Alapszintek:** l. 59. táblázatban is :

- plasma *testosteron*-szint: normálértékek: 2,5-10,5 ng/mL vagy 5,2-22,9 nmol/L, más laboratórium szerint 9-30 nmol/L. A *testosteron*-meghatározások – a gonadotropinokéival ellentétben – specifikusak, érzékenyek, megbízhatóak. Mégis, a napi ingadozás miatt, tanácsos 3 vérmintát levenni 20 percenként, s a nyert savókból egyenlő mennyiségeket összeönteni a meghatározáshoz. Mivel a *testosteron* 98%-ban fehérjékhez kötött, utóbbiak mennyiségi változása jelentősen befolyásolja az összértéket. Ezért, ha az össz*testosteron* az alsó határ közelében van, ajánlatos a *szabad-frakciót* is meghatározni (normálértéke > 50 pg/mL-nél, 50-210 pg/mL);
- plasma-*DHT*-szint: a dihydrotestosteron normális értéke 15-75 ng/mL között van;
- *vizelet 17-KS*: a „gyenge” androgének metabolitjaiból származnak; döntő módon mellékvesekéreg-eredetűek, a *testosteron*ból csak 1 %-uk keletkezik (lásd a mellékvesekéregnél);
- plasma-*oestradiol*-szint: férfiaknál 15-40 pg/mL (mások szerint: 60 pg/mL alatt);
- plasma *FSH*-szint: 1,7-11 mNE/mL (enzymaticus módszerrel, más adatok szerint 2-15 mNE/mL); a herecsatornácskák primaer laesiója esetén, ha a spermiumok száma 20 millió/mL alá esik, az *FSH* emelkedik, míg centrális hypogonadismusban csökken;
- plasma *LH*-szint: normál tartománya szintén 2-15 mNE/mL (más adatok szerint 0,5-6 mNE/mL); értéke primaer hypogonadismusban nő, centrális formákban csökken.

A gonadotropin-eredmények értelmezése nem egyszerű (néha egészségeseknél sem mutathatók ki), ugyanis secretiójuk hullámzó, a csúcs és a mélypont közt jelentős különbségek vannak. Nagy szórás esetén az *LH*-értékeket ellenőrizni kell: három, 30 perces időközökben levett, majd összekevert vérmintákból ismételt meghatározást kell végezni.

Ha a *GnRH* pulsatiós zavara okozta hypogonadotrop hypogonadismusra gyanakszunk, ezt csak 10 percenként, vénás canülön levett vérminták *LH*-meghatározásával igazolhatjuk.

A gyakorlatban helyes diagnostikai és therapiás tájékozódásra rendszerint két egybehangzó gonadotropin-érték elegendő szokott lenni.

- *hCG*-meghatározás: normálisan nem mutatható ki *hCG*, heredaganatokban pozitív lehet. Vizsgálatát terhességi próbákkal végzik.

## Dinamikus próbák:

- *LHRH-(GnRH-)próba*: Meghatározzuk a serumban az *LH* és *FSH*, valamint a *testosteron* (nőknél az *E<sub>2</sub>*) alapértékeit, majd 100 µg (gyermekeknél 2,5 µg/ttkg) *GnRH*, iv. beadása után 30-60-90 perccel újra elvégezzük az említett meghatározásokat. Normális esetekben kifejezett *LH*- és *FSH*-emelkedést észlelünk (az első 2-5×, átlagban 3×↑, utóbbi 2×↑). Negatív próba gonadotropin-hiányra utalhat, de nem különíti el megbízhatóan ennek hypothalamicus vagy hypophysealis eredetét. Hypothalamicus eredet mellett akkor lehet a próba negatív, ha a stimulatio tartós hiánya miatt a gonadotrop-sejtek atrophizálódtak. Ilyenkor ismételt *GnRH*-bevétel (pl. 3-8 napig, pulsatilis módon) hatékony lehet, regenerálván az említett sejteket. A próba nem teljesen megbízható (amenorrhoeás nők kivizsgálásánál viszont jól bevált).
- *clomiphen-teszt*: Antioestrogenként viselkedve, a clomiphen gátolja az endogen oestrogenek centrális gonadotropin-blokáló hatását. 10 napig napi 2×50 mg adagban alkalmazva, az *LH*-secretiót 50-250 %-kal, az *FSH*-ét 30-200 %-kal, míg a *testosteron*ét 30-220 %-kal emeli

meg. *Centralis organicus* laesiók okozta hypogonadismusban *hatástalan*, primaer (gonád-eredetű) formákban a gonadotropinok szintje kifejezetten emelkedik, míg a testosteroné nem nő;

– *hCG-próba*: A Leydig-sejt-functio megítélésére szolgál. A serum-testosteront határozzuk meg a próba kezdetén és 4 napi hCG-adás után. Ennek adagja az életkor függvénye: 100 NE/ttkg gyermeknél, 4000 NE pubertáskor, 5000 NE felnőtténél. Normális viszonyok közt a *testosteron* szintje megduplázódik, centralis hypogonadismusban még jobban emelkedik, peripheriás (primaer) formákban nincs válasz. A próbát lehet végezni hetente kétszeri adagolás mellett, 3 héten keresztül is (egy adag: 500-1500 NE im., a testmérettől függően). Ez utóbbi schema esetén, gyermekeknél a *testosteron* szintje a felnőttek tartományába kell emelkedjen.

### **2.5.3.1.1. Férfi hypogonadismus**

Lehet primaer (amelynél a herékben van az elváltozás) és secundaer, illetve tertiaer (központi eredetű, melyben a hypophysis, ill. a hypothalamus érintett). A *primaer* forma fokozott gonadotropin-secretióval jár (*hypergonadotrop hypogonadismus*), míg a *központi* formákban ezek secretiója csökkent (*hypogonadotrop hypogonadismus*). Mindkét forma jelentkezhetik pubertás előtt vagy pubertás után.

#### **A. Primaer (hypergonadotrop) hypogonadismusok**

Jelen lehetnek már a pubertás előtt, vagy csak a pubertás után alakulnak ki. A primaer, pubertás előtt jelentkező hypogonadismusokat illetően elsősorban a már tárgyalt *intersexualitások*, ill. a *gonad-dysgenesisek* fejezeteire utalunk.

#### **A/1. Primaer (hypergonadotrop), pubertás előtti hypogonadismus**

##### **Etiológia :**

- *genetikai* tényezők : pl. férfi Turner-, Klinefelter-syndroma (l. az előző fejezetekben);
- *anyai ártalmak* : fertőzés, toxicus tényezők, gyógyszerek, hiányállapotok;
- *traumák* (gyermekkorban).

##### **Klinikai tünetek:**

- gyakran *eunuchoidismus*: testmagasság nagy, főleg az alsó végtagok hosszúak, „nyakigláb” fiúk; az etiológia függvényében lehet alacsonynövés is (pl. férfi Turner-syndroma)
- *herék* kicsik, hypotrophiásak;
- *penis* kisméretű, vékony, hypotrophiás;
- *herezacskó*: sima, nem redőzött, nem pigmentált;
- *szőrzet*: ritka, elvékonyodott, a pubison háromszög alakban helyezkedik el;
- *bőr*: vékony, áttetsző, sápadt, ráncos, erek kirajzolódnak;
- *finom ráncok* az arcon, főleg a szemek körül;
- *ál-gynaecomastia*; a zsírszövet főleg a medencére rakódik le – gynoid típusú;
- *hang* magas, gyermeki jellegű marad később is;
- *gerincoszlop* szintjén: lordosis, kyphosis, scoliosis;
- *psychés* zavarok: kisebbségi komplexumok, rossz alkalmazkodó készség, ingerlékenység, érdektelenség;
- gyakori *vegetatív* zavarok: szívdobogás, hőhullámok, acrocyanosis, memóriazavar.

**Klinikai formái.** A *gonad-dysgenesisek*, ill. az *intersexualitások* fejezeteiben már ismertetésre került a *Klinefelter-* és a *férfi Turner-*, valamint a *Noonan-syndroma*, s az *XX-férfiak* problémaköre; az *androgén-hormonok synthesisének zavarai* (veleszületett enzym-defectusok miatt), s az *androgen-receptorok zavarai* (*androgén insensitivitási syndromák*) – ezek a kórképek végső soron mind ide tartoznak, mert ezekre is primaer hypogonadismus jellemző, s így tkp. ennek a fejezetnek is részét képezik.

Sajátosságaik miatt itt külön meg kell említenünk még néhány primaer hypogonadismussal járó kórképet:

### **Bilaterális anorchia (“vanishing testis” – “elenyésző” here syndroma)**

A korábban meglevő herék a születés előtt vagy után eltűnnek. A syndroma gyakorisága 1 a 20 000-hez. Mivel a külső nemi szervek kialakultak, s a Müller-cső normálisan felszívódott, működőképes hereszövet mindenképpen jelen kellett legyen ahhoz, hogy a nemi differenciálódáshoz testosteront, s a Müller-cső atrophijához gátló anyagot (MIS-t) termeljen.

Klinikailag a cryptorchismushoz hasonlít, de *LH-ra nincs testosteron-emelkedés*.

**Csak Sertoli-sejt syndroma** (*germinalis aplasia vagy Del Castillo-syndroma*): ismeretlen etiológiájú, a spermatogenesis selectiv módon érintő testicularis hypogonadismus. A karyotypus rendszerint 46,XY, a *plasma testosteron- és LH-szint normális* (a Leydig-sejtek normálisan működnek), míg az FSH-szint magas. Kórismézésében döntő a herebiopsia: csak fejlett Sertoli-sejtek láthatók a tubulusokban, de a *spermatogenesis elemei hiányoznak*. A spermato-gram nem mutat ki spermiumokat, sem spermatogeneticus elemeket.

A vizsgálat a pár meddősége miatt történik. Klinikailag a beteg nemi szervei épek, másodlagos nemi jellegei normálisak, potenciája sem szenved zavart.

*Gócos* germinalis sejt-aplasia előfordul: Klinefelter-syndromában, 47,XYY karyotypusúaknál, cryptorchismusban, hypogonadotrop hypogonadismusban, chronicus vesebetegeknél és oestrogen-kezelés után.

### **Dystrophia myotonica:**

Az izmok gyengeségén és atrophiján kívül, 80%-uknál primaer hypogonadismus áll fenn. Károsodott a spermatogenesis, a testosteron-szint alacsony, vagy az alsó határon van, s a gonadotropin-szint magas. Mindehhez társulhat még kopaszság, szellemi fogyatékoság, cataracta, diabetes mellitus, primaer hypothyreosis, cranialis hyperostosis.

### **Laboratórium :**

- *testosteron-szint* pubertás körül nem emelkedik (kivéve: germinalis aplasiában) ;
- *gonadotropinok szintje* pubertáskor a *szokottnál is magasabbra* emelkedik ((kivéve az LH-szintet, germinalis aplasiában);
- a Barr-teszt negatív, a karyotypus rendszerint 46,XY, ill. az említett syndromákra jellemző: pl. a Klinefelter-, a férfi Turner-syndromára vagy az XX-férfi syndromára;
- az érett pubertáskor elérése után: kóros spermato-gram;
- a növekedési porcok nem csontosodnak el (kivéve: germinalis aplasiában).

**Kezelés:** Ahol lehetséges etiológiai kezelést alkalmazunk. A pubertáskor beálltakor (de nem előbb) testosteron substitutio szükséges, rendszerint általánosan adva. Micropenis esetén helyileg is alkalmazható, 1%-os kenőcs formájában.



## **A/2. Primaer (hypergonadotrop), pubertás utáni hypogonadismus**

### **Etiológia:**

- *traumák, sebészeti beavatkozások;*
- *fertőzések:* tbc, syphilis, mumpsz, gonorrhoea;
- *autoallergiás folyamatok;*
- *gyógyszerek (cytostaticumok), besugárzások.*

### **Klinikai kép:**

- *bőr elvékonyodik, megsárgul, ráncos lesz (főleg a szem körül)*
- *szőrzet megritkul és elvékonyodik;*
- *izomszövet tömege csökken;*
- *ál-gynaecomastia;*
- *zsírszövet gynoid elhelyezkedésű;*
- *libido csökkent, potencia-zavarok az impotentiáig;*
- *sterilitás;*
- *psychés-zavarok; kisebbségi komplexumok, asthenia, ingerlékenység;*
- *vegetatív zavarok: hőhullámok, izzadás, vérnyomás-ingadozások.*

### **Laboratóriumi és paraklinikai vizsgálatok :**

- *testoszteron-szint alacsony, csökkenésének mértéke a kiváltó tényezőtől függ;*
- *gonadotropin-szint magas;*
- *a spermatogram kóros elváltozásokat mutat egészen az azoospermiáig;*
- *az urológiai vizsgálat gyakran tisztázza az okot*

**Kezelés:** Ahol lehetséges etiológiai kezelést végzünk. Különben testoszteron-substitúcióval próbájuk enyhíteni a hypogonadismus következményeit.

## **B. Centralis (secundaer és tertiaer) hypogonadotrop hypogonadismusok**

Centrális, azaz hypothalamo-hypophysealis laesiók miatt jönnek létre. Ezek is jelentkezhetnek pubertás előtt vagy után. A gonadotropin-elégtelenség lehet veleszületett vagy szerzett, okozhatja hypothalamicus ok vagy hypophysis-elégtelenség, előfordulhat magában vagy más elváltozással (rendszerint egyéb hypophysis hormon-hiánnyal) együtt.

### **B/1. Centralis (hypogonadotrop), pubertás előtti hypogonadismus**

**Etiológia:** Leggyakrabban *veleszületett* hypogonad syndromákként (izolált congenitalis hypogonadotrop hypogonadismus) jelentkeznek, máskor egyéb természetű hypothalamicus vagy hypophysealis laesiók okozzák (gyulladás, trauma, tumor, esetleg műtét stb.). Meg kell jegyeznünk, hogy a hypophysis adenomák gyermekkorban ritkák.

**Klinikai kép:** Az elsődleges nemi jellegek (a nemi szervek) csökevényesek, a másodlagos nemi jellegek alig, vagy egyáltalán nem alakulnak ki. Nem ritka a maldescensus testis. A pubertás különböző mértékben késik, vagy kialakulása teljesen elmarad.

A hypogonadismus társulhat növekedési hormonhiánnyal, ilyenkor nanismus is fennáll. Társulhat TSH-hiánnyal, mely centrális hypothyreosis okoz.

**Izolált congenitalis hypogonadotrop hypogonadismus.** Heterogén betegségcsoport, előfordulási gyakorisága 1/10 000. A betegek 90%-a fiú, akik serdülőkorukban fordulnak orvoshoz pubertális elégtelenség miatt. Gyermekkori növekedésük normális, de kamaszkorban bekövetkezik egy kiugrás, a végtagok hirtelen megnőnek, a csontkor meghaladja a chronologiai életkort. A hosszú csöves csontok megnőnek, a növekedési porcok későn záródnak, nyakigláb, ún. eunuchoid testalkat alakul ki.

A *herék* rendszerint nem érik el a 4 mL-es nagyságot, 10-20 %-uknál egy vagy kétoldali cryptorchismus áll fenn. Gynaecomastia minden betegnél észlelhető. A nemi szőrzet (melynek létrejöttében döntő módon a mellékvesekéregben képződő DHEAS szerepel) kialakul, de gyéresebb. Az LH-szint alacsony, éjszaka nem ér el csúcspontot, a testosteron-szint ugyancsak alacsony, vagyis a helyzet hasonló a prepubertális állapothoz. A legtöbb betegnél kimutatható az LH- és az  $\alpha$ -egység, de *részleges GnRH-hiány* miatt nem termelődik kellő mértékben.

A pulsatoricusan alkalmazott GnRH-kezelés beindíthatja és teljessé teheti a pubertást. Helyesebb lenne a kórképet *részleges GnRH-hiánynak* nevezni.

**Hypothalamo-adenohypophysealis syndromák:** lásd a megfelelő fejezetben, itt csak felsoroljuk őket emlékeztetőül:

– Centrális *hypogonadismus* + *obezitás* + *alacsonynövés* jellemzi a következő tünetegyütteseket:

- **dystrophia adiposo-genitalis (Babinsky–Fröhlich-syndroma);**
- **pseudo-Fröhlich;**
- **Laurence–Moon–Bardet–Biedl-syndroma;**
- **Prader–Willi–Labhart-syndroma;**

Az említett közös tulajdonságok mellett, mindegyik tünetegyüttes rendelkezik néhány sajátos vonással is, melyek a hypothalamo-hypophysealis pathologia keretében részletesen megtalálhatók.

– A fentiekől klinikailag alapvetően különbözik a **Kallmann–De Morsier-** (vagy olfacto-genitalis-)syndroma, melyet centrális hypogonadismus mellett anosmia és eunuchoidismus jellemez. Ez azt jelenti, hogy a beteg magas, nyakigláb, az alsó végtagok fokozott növekedése miatt. Dominánsan öröklődő genetikai elváltozás, melyet a bulbus olfactorius agenesiája és hypothalamicus fejlődési zavar határoz meg. Az embriogenesis során nem alakulnak ki a *GnRH-neuronok*, vagy átvándorlásuk zavart a bulbus olfactoriusból a mediobasalis hypothalamusba.

A kórisme megállapításában a szaglászavar, a családi anamnézis, az eunuchoidismus fontos. Társulhat hozzá színvakság is. Kitűnően válaszol LHRH- vagy gonadotropin-kezelésre; a fertilitási prognosisa is jó, főleg a kezelést a pubertáskortól elkezdték.

Előfordulhat hypogonadismus *más központi idegrendszeri megbetegedésekben* is. Így a **Lowe-syndroma** (oculo-cerebralis-renalis syndroma), melynek oka ismeretlen, és valószínűleg X-chromosomához kötött öröklődésű, a hypogonadismuson kívül szemlencsehomályt, mentális retardációt, renalis tubularis acidosist foglal magában.

A **Carpenter-syndroma** pedig hypogonadismust, obesitást, craniosynostosist, kéz vagy láb agenesia társulását jelenti.

A **Rud-syndroma** jellemzői: hypogonadismus, ichthyosis és epilepsia.

A **hypophysealis hypogonadismusok** közül megemlítjük az **idiopathiás** hypogonadotrop hypogonadismust, melyben a gonadotropin-secretio valószínűleg gén-defectus miatt nem fokozódik a pubertás idején, s így a pubertális fejlődés elmarad. Ehhez a kórképhez társulhat nyúlajak, szájpadasadék, vagy craniofacialis asymmetria. A növekedés kezdetben normális, később azonban – az androgén-hiány miatt – eunuchoid testalkat alakul ki (a növekedési porcok nem zárulnak). Megkülönböztethető ennek egy incomplett formája is. Ez a forma társulhat más hypophysis hormon-hiánnyal, legtöbbször *GH-hiánnyal*. Etiológiai tényezőként feltételeznek méhenbelüli zavarokat, ill. szülési traumát. A sella MRI-felvétele kisméretű hypophysist mutat ki, vékony nyelet és a hátsó lebeny felfelé helyeződését.

Természetesen, bármilyen etiológiájú **adenohypophysealis elégtelenség** részjelenségeként létrejöhét hypogonadismus is (pl. acromegalia, Cushing-kór, prolactinoma, klinikailag nem-secretáló adenoma, egyéb destruktív folyamatok, hypophysitis, empty sella-syndroma, trauma, környékbeli, főleg hypothalamicus elváltozások során).

Létezik **izolált LH (ICSH)-hiány** (*Pasqualini-syndroma*), melyben csak az LH-secretio hiányzik, s ún. *fertilis eunuchoidismust* hoz létre. Mivel az FSH-secretio megtartott, a herék csaknem normális méretűek, a spermatogenesis ép, viszont a Leydig-sejtek hiányoznak. Így, a testosterone-hiány jelei: eunuchoidismus, fejletlen penis, szőrzethiány, magas hang, alacsony testosterone-szint és csökkent 17-KS-ürítés jellemzi. A kórismét az erősen csökkent LH-szint s a here-biopsia biztosítja.

Ritkán előfordul **selectív FSH-hiány** is. A masculinisatio ilyenkor normális, de infertilitás áll fenn. *Cryptorchismus* és hypospadias mellett, ha az FSH mérhetetlenül alacsony, de az LH- és a testosterone-szint normális, *GnRH-kezeléssel* próbálkozhatunk: már három napos adagolás is normalizálhatja az FSH szintjét.

**Laboratóriumi eredmények:** – mind a *testosterone*, mind a *gonadotropin(ok)* szintje alacsony, és nem növekszik, vagy csak kismértékben nő a pubertáskor elérése idején (kivéve a selectív FSH-hiányt, amelyben az LH- s a testosterone-szint normális).

**Kezelés:** Az etiológiától függ. Hypothalamicus eredet esetén (melynek oka GnRH-hiány), *LHRH-superagonistákat* adunk, megfelelő időközönként, pulsatilis módon, kúrák formájában (lásd pl. a maldescensus testis kezelésénél).

Hypophysealis laesiók fennálltakor gonadotrop hormonok adagolása (LH-hatású *hCG*-, azaz humán choriogonadotropin-készítmények, pl. Pregnyl<sup>R</sup>, Choriogonin<sup>R</sup>, Primogonyl<sup>R</sup>, Pro-fasi<sup>R</sup>, illetve az FSH-hatású *hMG*-készítmények, pl. az Urofollitropin<sup>R</sup>, újabban a tiszta FSH-tartalmú Puregon<sup>R</sup>, valamint a Humegon<sup>R</sup>, Menotropin<sup>R</sup> – utóbbiak gyengébb LH-hatással is rendelkeznek) indokolt. Szükség esetén fentiekhez testosterone-származékokat társíthatunk: sok esetben ezekkel tanácsos kezdeni a kezelést, a gonadotropin-receptorok érzékenységének fokozása érdekében.

## **B/2. Centralis (hypogonadotrop), pubertás utáni hypogonadismus**

**Etiológia:** Nagyjából hasonlít a centralis, pubertás előtti hypogonadismus kóroktanához. Ezt is *hypothalamo-hypophysealis organicus laesiók* (daganatok, gyulladások, traumák, műtétek), vagy functio-zavarok okozzák. Gyakran *hyperprolactinaemiát* okozó gyógyszerek, pl. nagy adagban alkalmazott neurolepticumok, antidepresszív szerek stb., vagy egyéb körülmények (stressz, tartós és erős fizikai igénybevétel, idült alkoholizmus, mely fokozza az androgén – oestrogen átalakulást és rontja az oestrogenek lebontását a máj szintjén, az oestrogenek pedig hyperprolactinaemiát okoznak) felelősek létrejöttéért. A hyperprolactinaemia ugyanis indirect módon (a GnRH-secretio csökkentésével) gátolja a gonadotropin-secretiót. Más gyógyszerek direct blokkálják az FSH-, LH-termelődést (pl. antinoradrenerg hatású szerek). A gyógyszerek

okozta hypogonadismusokról a továbbiakban külön is szó lesz. A szerzett immundeficientia-syndroma szintén csökkenti a hypothalamus gonadotrop-működését (a betegek kb. felénél kimutatható).

**Klinikai tünetek:** Hasonlít a primaer, pubertás utáni hypogonadismushoz. Ez azt jelenti, hogy a nemi szervek normálisan kialakultak, elérték szokott méreteiket és csak bizonyos fokú visszafejlődést mutatnak. Annál kifejezettebb viszont a *nemi működések zavara*, amely impotenciára, illetve sterilitásra vezethet, valamint az ezekkel járó psychés és egyéb functionális tünetek.

Amennyiben hypophysealis daganat okozza, fennállnak a hypophysis tumor syndroma tünetei: fejfájás, látási zavarok, szemfenék elváltozások, és más endocrin-zavarok, pl. diabetes insipidus.

**Laboratóriumi eredmények:** Mind a *testosteron*, mind a *gonadotropinok* szintje csökkent. Exogen gonadotropinok képesek hatékonyan stimulálni a herék testosteron-secretióját. A PRL-szint emelkedett lehet.

**Elkülönítő kórisme:**

- súlyos, leromlással járó megbetegedésektől;
- súlyos májbetegségektől (cirrhosisban csökken az oestrogen lebontása);
- anyagcserebetegségektől (pl. haemochromatosisban csökken a hypophysis-gonád tengely működése);
- súlyos neurológiai megbetegedésektől (pl. diabeteses neuropathia, idegi compressiók, lófarok-syndroma, degeneratív megbetegedések);
- a monoaminerg-mediációt befolyásoló gyógyszerek hatásaitól.

**Kezelés:** Ha lehet etiológiai kezelés; emellett gonadotrop-, valamint sexualhormon-substitutio.

**C. Más endocrin és általános megbetegedésekhez társuló, valamint gyógyszerek okozta hypogonadismusok**

Hypogonadismus számos egyéb endocrin kórképben és általános megbetegedésben is fellép, valamint nemritkán gyógyszeres kezelés során, rendszerint mellékhatásként. A továbbiakban előbb néhány endocrin kórkép, ill. az általános anyagcserét érintő betegségek keretében kialakuló gonad-működési zavarról lesz szó, de a részletek mellőzésével, azok ugyanis a megfelelő kórképek leírásánál szerepelnek.

**C/1. Más endocrin és általános megbetegedésekhez társuló hypogonadismusok**

**Hypothyreosis.** A hypothyreoticus betegeknél csökken a libido, a spermatogenesis és a Leydig-sejt functio. Ennek oka elsősorban a már többször is felvázolt mechanizmus:  $T_4, T_3 \downarrow \rightarrow TRH \uparrow \rightarrow PRL \uparrow \rightarrow \downarrow GnRH$ . Az utóbbi eredményeként a *gonadotropin-secretio csökken*, ami a spermatogenesis, ill. a Leydig-sejt-functio zavarát okozza, az *össztestosteron-szint csökkenésével*. Az említettek miatt potencia-zavarok következnek be, akár sterilitás is felléphet. A hyperprolactinaemia ritkán gynaecomastiát válthat ki. Hypogonadismus már a hypothyreosis enyhe (latens, vagy subclinicai) formáiban felléphet.

A thyroxin-kezelés javít mindezen, de előbb az SHBG-concentrációt emeli.

**Hyperthyreosis.** Hyperthyreosisos férfiakban nem ritka a gynaecomastia, az impotentia, infertilitás és az e tüneteket okozó hormoneltérések. A plasma össztestosteron és oestradiol szintjei magasabbak mint egészségeseknél, mert a thyroxin megemeli az SHBG-szintet. A

szabad testosteron-szint a normális alsó harmadában található, de a szabad oestradiol-szint emelkedett. Ennek oka a *testosteron fokozott átalakulása oestradiollá* a periférián. A megemelkedett szabad oestradiol-szint okozza a herefunctio romlását.

A **Cushing-syndroma** gyakran jár hypogonadismussal (nőknél bradyhypomenorrhoeát, majd amenorrhoeát és sterilitást okozhat, sőt néha galactorrheát is). A férfiaknál potencia-zavarok és sterilitás következhet be, a herék hypotrophiásak lesznek, a spermatogenesis zavart.

A **mellékvesekéreg-elégtelenség (Addison-kór)** szintén hypogonadismussal jár. Ha már prepubertalis periódusban kialakul, késlelteti a pubertas normális kifejlődését. Nőknél csökkenti a libidót, s állandó jellegű frigiditást okoz. Hypobrady-, majd amenorrhoea alakul ki. A férfiaknál korán potencia-zavarokra vezet, a libidó csökken, az erectio megszűnik, a herék hypotrophisálódnak. Mindkét nemnél sterilitás jelentkezik.

**Chronicus vesebetegségek:** Csökkent libido, potentia-zavarok, a herék megkisebbedése, azoospermia és gynaecomastia gyakran előfordul a *chronicus veseelégtelenségben* szenvedőknél. Ugyanakkor azt is megfigyelték, hogy csaknem mindegyikük infertilis, a dialysis ellenére. Az ejaculatum mennyisége kevés volt azoknál, akiknél sikerült nyerni, a spermiumok motilitása és száma szintén elmaradt az egészségesekétől. A here-biopsia előregedett spermiumokat és germinális aplasiát mutat. Ezekben a betegekben a hypogonadismus kialakulása komplex pathophysiologiai folyamatok eredménye és mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Az *elsődleges testicularis elégtelenséget* a serum alacsony testosteron- és magas LH-szintje, s a hCG-re adott elégtelen válasz sugallja. A serum FSH-szintje ugyanakkor kissé emelkedett vagy normális.

Az endogen és exogen LH-stimulációra adott válaszokból az következik, hogy a *GnRH-secretio csökkent*. Chronicus betegség, elégtelen táplálkozás, az emelkedett cortisol, az oestrogen- és prolactin-túlsúly szintén a GnRH-szint csökkenéséhez vezet. Az alacsony glomeruláris filtratio ugyancsak hozzájárul az LH-szint emelkedéséhez, mivel csökken metabolizmusa és az LH-clearance.

A sikeres vesetranszplantáltaknál a serum testosteron-szint emelkedése, és az LH-szint csökkenése észlelhető. A sperma mennyisége is nő. Azoknál a betegeknek, akik sokáig dialysisre szorultak, az FSH-szint emelkedett marad, s a csökkent spermatogenesis persistál. A hyperprolactinaemiát bromocriptinnel kezelve, egyes esetekben sikerült uraemiások nemi működéseit javítani; más dializáltaknál a Zn-pótlás segített. A transplantatio előtt és után alkalmazott gyógyszerek: antihypertensiv-szerek, glycocorticoidok és más immunsuppressiv szerek, antibioticumok szintén hozzájárulhatnak a hereműködés csökkenéséhez.

Idült veseelégtelenségben késlekedhet a *pubertás*: az LH- és a testosteron-szint normális, de az FSH magas, germinatív hám-laesióra utalva még a spermatogenesis kialakulása előtt.

**Diabetes mellitus.** Az erectio és az ejaculatio gyakran abnormális ezeknél a betegeknek. E zavarok *komplex mechanizmus* következményei, ami *neurális, vasculáris, metabolicus* és *gyógyszeres* összetevőket foglal magában. Az említett tényezők együttesen járulnak hozzá a testicularis elégtelenség kialakulásához. Jellemző ezekre a betegeknek a herék csökkent térfogata, a spermiumok számának és motilitásának csökkenése, a rendszerint emelkedett serum LH-, FSH-szintek. A zavarok kialakulásában az erectiót, ill. ejaculatiót ellenőrző reflexek is érintettek (emiatt pl. nem ritka a retrográd ejaculatio), a *microangiopathia* okozta diabeteses polyneuropathia következményeként. Létrejöttükben szerepet játszik sok más mechanizmus is (pl. vitaminhiány).

**Alkoholos májbetegség:** A hypogonadismus *igen gyakori* valamennyi chronicus májbetegségben. Klinikai tünetek: gynaecomastia, atrophias herék, gyér testszőrzet, csökkent libido

és impotentia. A hypogonadismus eredete itt is *multifactoriális*. A szabad és össztesztoszon-értékek általában csökkentek, míg az LH-, FSH-szintek emelkedettek, *primaer testicularis elégtelenségre* utalva. Kísérletesen bebizonyították, hogy az alkohol direct károsítja a herét.

Kimutatható azonban az endogen *GnRH-secretio csökkenése* is. A megnövekedett *oestrogen, prolactin, cortisol*, IL-1 mennyisége, valamint az elégtelen táplálkozás, mind hozzájárulnak a GnRH-secretio csökkenéséhez (a hyperoestrogenismus s a következményes hyperprolactinaemia szerepét e folyamatban l. a centralis postpubertalis hypogonadismus fejezetében).

E betegségben *fokozódik* a máj szintjén az *androgén – oestrogen átalakulás*. A máj-laesio következtében *csökken az oestrogének lebontása* is, ami végső soron ugyancsak keringő mennyiségüket emeli. A kifejezett *nőiesedést* a csökkent tesztoszon-termelőds és a fellépő *hyperoestrogenismus* okozza. Alkoholos májbetegségben az SHBG szintje magas. A tesztoszon fokozottabb mértékben kötődik ehhez a fehérjéhez mint az oestrogének, viszont az oestrogének a szövetekhez kötődnek inkább. Alkoholos májbetegségben nő a májban az oestrogen-receptorok száma is, ami kihat a sexual-steroidok mennyiségére és szöveti hatásaira. Mindezeket figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a tesztoszon-anyagcsere sajátos zavaráról van szó, amely mellett nem elhanyagolható tény az alkohol direct károsító hatása sem. A hyperoestrogenismus a hepatocyták proliferációját serkentvén, férfiak májcirrrosisában cocancerogén-tényező lehet.

**Haemochromatosis:** Autosomalis recessiv módon öröklődő vasanyagcserebetegség. Az alkoholos májbetegséggel megegyezően, májcirrrosisra alapul. A bélben fokozott vass felszívódás miatt, a szervekben nagymértékű vaslerakódás történik, így a *herében* is, ami here-atróphiával, a spermatogenesis és az androgén-functio romlásával jár. Klasszikus klinikai jelek: hepatomegalia, a bőr elszíneződése és diabetes mellitus (“bronz-diabetes”). A vaslerakódás miatt más szervek működése is károsodhat, mint pl.: hypothalamus, hypophysis, mellékvese, pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy. A *hypothalamo-hypophysealis* károsodás miatt hypogonadotrop hypogonadismus is felléphet, főleg az idiopathicus haemochromatosis végstádiumában.

### **Hypogonadismussal járó egyéb betegségek.**

*Általános anyagcserezavarok miatt:* congenitalis cardiopathiák, nephropathiák, cirrhosis, anaemiák, tbc, encephalopathiák stb. keretében.

A kóros *elhízás* (rendszerint bulimia miatt), vagy a *fogyás* (anorexia nervosa során) szintén hypogonadismust okozhat.

*Mucoviscidosis*ban a spermatogenesis megtartott lehet, de azoospermiát is sokszor észlelünk. Az ondó kevés, viszkozitása fokozott, fructose nem, vagy csak alig található benne.

*Sclerodermiában* a heretubulusok károsodnak.

A *sarcoidosis* feltehetőleg centrális úton, hypophysealis infiltráció keresztül okoz hypogonadismust. Erre utalnak az alacsony plasma-LH-, FSH-értékek.

*Myotonia dystrophica* (*Curschmann–Steinert-betegség*). Öröklődő, autosomalis domináns fehérjeanyagcsere-zavar; a herék atrophijája az életkor előrehaladtával fokozódik, fiatal felnőttkorban a betegek még fertilisek.

*Werner-syndroma:* spermatogenesis és tesztoszon-termelést egyaránt érintő hypogonadismus, hajhullással, érzészavarokkal, zsír- és izomatrophijával, diabetessel és cataractával.

## C/2. Gyógyszerek okozta hypogonadismusok

**Cytotoxicus therapia.** A különböző, daganatos és immunológiai betegségekben használt chemotherapeuticumok (cytostaticumok) csökkentik a here működőképességét. A kamasz- és felnőttkorban alkalmazott kezelés károsabb, mint a gyermekkori. A chemotherapia-indukálta herekárosodás jellemzője a serum emelkedett FSH-szintje, oligospermia, azoospermia. Hodgkin kóros betegek kezelésében alkalmazott készítmények esetében, az oligospermia és az azoospermia 100%-ban fordul elő. A herekárosodás mértéke arányos az alkalmazott hatóanyag mennyiségével. Az együttesen alkalmazott teljestest-besugárzás hatására a tesztoszteron plasma-szintje csökkent, az LH-szint emelkedett; gynaecomastia egyéenként változó mértékben alakul ki. A herefunctio védeése céljából alkalmazott steroid-, illetve GnRH-kezelés eltérő eredményeket ad.

**Neurolepticumok, antidepressiv szerek, egyes neurosympatholyticumok és vérnyomás-csökkentők, egyes antihistaminicumok,** főleg a H<sub>2</sub>-receptor antagonisták, egyes diureticumok (pl. a **spironolacton**), **oestrogenek** és ezeket tartalmazó **anticoncipiens**ek, **hisztamin, opiátok** és más, **drogként** használt vegyületek stb., vagyis mindazok a gyógyszerek és hatóanyagok, amelyek **hyperprolactinaemia** előidézésével (ennek mechanizmusát l. előbb, a hypothyreosis említésénél), vagy közvetlen mechanizmus révén gátolják a GnRH-, ill. a gonadotropin-secretiót, hypogonadismusra vezethetnek. Érdemes ilyen vonatkozásban megjegyezni, hogy kísérleti állatoknál a döntő módon antidopaminerg neurolepticumok hyperprolactinaemiás állapotot hoznak létre (ami a dioestrus megnyúlásában nyilvánul meg), míg a főleg antiadrenerg hatásúak ovulatio-gátlást okoznak. Ebből vontuk le a '70-es években mi is azt a következtetést, hogy a prolactin-secrecio szabályozásában a dopaminnak van döntő, gátló jellegű szerepe, míg a gonadotropinok ovulatiós secretióját noradrenerg/adrenerg mechanizmusok serkentik. Ez a következtetés összhangban volt más gyógyszerekkel elért kísérleti eredményeinkkel is: a catecholaminsynthesis-gátlók (pl. a dopamin- $\beta$ -hydroxylase-gátló disulfiram), vagy az  $\alpha$ -receptor-blokkolók (fenoxibenzamin, fentolamin) szintén antiovlatoricus hatásúaknak bizonyultak. Ezt a hatást – a disulfiram esetében – meg tudtuk szüntetni a catecholamin-precursor l-dopa alkalmazásával. Az l-dopát – mint a dopamin és a noradrenalin/adrenalin előanyagát – alkalmaztuk azután klinikai körülmények között is, potenciazavarok és gynaecomastia kezelésére (ill. nőbetegeknél negatív irányú cikluszavarok, anovulatio, ill. galactorrhoea megszüntetésére), abban az időszakban, amikor még bromocriptin vagy más dopaminomimeticum nem volt számunkra hozzáférhető.

Ismert tény az is, hogy az endogén és exogén **opiátok** gátolják a GnRH- és fokozzák a PRL-secretiót, hyperprolactinaemiás állapotokat okozva. Feltehetőleg a hypothalamus catecholaminerg mediációját gátolják presynapticus mechanizmus útján, megakadályozva ezáltal a releasing- és inhibiting-hormonok secretióját. Az opiát-antagonista naloxon – megszüntetve ezt a gátlást – növeli az LHRH, s így az LH secretióját, kedvező hatást fejtve ki impotentiában (tartós erectiókat észleltek pl. anaesthesiológiai alkalmazása után).

**Amiodaron:** Azoknál a betegeknél, akiknél ezt az antiarrythmiás szert alkalmazták, gyakran észlelték a nemi functiók csökkenését. Az ugyancsak szívbeteg, de amiodaronnal nem kezelt egyéneknél ez a functiozavar nem olyan kifejezett vagy egyáltalán nincs. Az LH- és FSH-szintek a plasmában significansan emelkednek. Tekintettel arra, hogy az amiodaron jódban gazdag vegyület, és tartós adagolása gyakran vált ki hypo- vagy hyperthyreosist és olykor thyreoiditist is, jogosan felmerül, hogy az említett pajzsmirigyfunkció-zavarok hozzájárulnak az okozott hypogonadismushoz (pl. a gyakori hypothyreosis, hyperprolactinaemia kiváltása révén).

**Antiandrogének:** Az antiandrogének kötődnek az androgén-receptorokhoz, megakadályozva a célsejteken az androgénhatást. Az antiandrogén-szereknek van egy steroid összetevője és egy nem-steroid alkotóeleme. A steroid összetevő kölcsönhatásba lép a progesteron- és glyco-corticoid-receptorral is, és testosteron hiányában gyenge agonistaként viselkedik.

A **spironolacton** egy steroid analog, amely kötődik a mineralocorticoid-receptorhoz. Ezért a hatásáért alkalmazzák, mint diureticumot és antihypertensivumot. Ugyanakkor kötődik az androgén-receptorhoz is, csökkenti a cytochrom P450 17- $\alpha$ -hydroxylase/C 17-20-lyase enzim-komplex mennyiségét a here microsomalis rendszerében. Az eredmény az androgén-hatás részleges gátlása, a testosteron biosynthesisének csökkenése, ugyanakkor a progesteron-szint emelése. A testosteron csökkenése maga után vonja az LH- és FSH-szintek emelkedését. A *testosteron* aromatizálása *oestradiollá* szintén fokozott, aminek eredménye a *gynaecomastia*.

**Cimetidin:** H<sub>2</sub>-receptor blokkoló, csökkenti a gyomorsav-termelődést, fekélybetegségek, oesophagitis és gastro-oesophagialis reflux kezelésében használják. A Zollinger–Ellison-szindrómás betegeknél alkalmazott nagy adagú cimetidin-kezelés után a kezelték majd mindegyikénél leírtak *gynaecomastiát*, míg a fekélybetegek 1%-a számolt be erről. Cimetidin-kezelés után *impotentiát* szintén észleltek. A cimetidin egyrészt *hyperprolactinaemiát* idéz elő, másrészt gyenge *antiandrogén* hatást fejt ki, amiért a nem-steroid rész a felelős.

**Ketoconazol:** Syntheticus imidazol-származék, gombaellenes szer. Gátolja a cytochrome-P450 enzimrendszert nemcsak a gombában, hanem az emlőssejtekben is, így a herében, ovariumban, mellékvesében, vesében és a májban is. A *testosteron-biosynthesisre* kifejtett gátló hatása miatt csökken a plasma testosteron-szintje, és emelkedik a 17- $\alpha$ -OH-progesteron koncentrációja. A serum LH-, FSH-concentrációja szintén emelkedik. A ketoconazol felezési ideje rövid, ezért egy napi kezelés után a testosteron-szint rendeződik. A *gynaecomastia* kialakulása tartós kezelés után következik be. A steroid-biosynthesis gátlása miatt a ketoconazolt alkalmazzák prostatacarcinómában, pubertas praecoxban, hyperandrogén nők kezelésében. Mivel a cortisol biosynthesisét is gátolja, alkalmazzák a Cushing-kór terapiájában is. Nemkívánatos mellékhatásként hányingert és komoly *májsejtlaesiókat* okoz, ezért tartós kezelésre nem használható.

**Finasterid:** az 5- $\alpha$ -reductase bénítója. Prostata-hyperplasiás betegek kezelésében alkalmazzák, mivel csökkenti a prostata méretét, és ezáltal a tünetek is mérséklődnek. Említést érdemel, hogy a spermatogenesisre nem hat.

**Sulphasalasin:** Sajátos, a bélfalhoz kötődő sulphonamid, ulcerativ colitisben, illetve Crohn-betegségben alkalmazzák. Oligospermiát, a spermiumok motilitásának csökkenését és a nemzőképesség csökkenését okozza.

#### 2.5.3.1.2. Endocrin eredetű férfi sterilitás

A férfimeddség a házasságon belüli sterilitások kb. 30-40%-ért felelős. Kétféle lehet: secretiós (endocrin zavarok miatt) és excretiós (urológiai elváltozások folytán). Utóbbi azt jelenti, hogy a spermiumok nem tudnak kijutni a külvilágba, ugyanis a szállító csatornarendszerük valahol károsodott.

Az **excretiós** formában az obstructio lehet *veleszületett* (kb. 60%), a ductus deferens agenesiája, az epididymis feji és farki része közötti kapcsolat hiánya, a vesicula seminalisok hiánya, vagy a kivezető csatornarendszer teljes hiánya miatt. A *szerzett* obstructiók létrejöhetnek különböző nemi betegségek okozta húgy-ivarszervi gyulladások maradványtüneteiként vagy műtétek kapcsán (ductus deferens stenosisa, vasectomiák után).



A **secretiós** eredetű, azaz endocrin sterilitás lehet *centrális* (hypothalamo-hypophysealis) vagy *peripheriás* (primaer, testicularis) *hypogonadismus* eredménye (lásd a megfelelő fejezeteket).

A primaer (testicularis) hypogonadismust előidézhetik genetikai zavarok, *maldescensus testis*, *fejlődési rendellenességek*, *varicokele*, *traumák*, *gyógyszerek*, *alkohol* és lehet *idiopathiás* forma is (25-50%). A *genetikai zavarok* közül ki kell emelni a nemi chromosomák számbeli (pl. a Klinefelter-syndroma és -csoport mozaicizmusai, az ún. dupla Y-syndroma, a 46,XX férfi állapot) és strukturális (pl. centricus fusio) rendellenességeit. Az autosomalis chromosomák számbeli (pl. 21. trisomia, Down-kór) és strukturális (pl. a kiegyensúlyozott translocatio) eltérései is okozhatnak férfi meddőséget. Pathozoospermiák (6-9%-ban) genitalis rendellenességekben is előfordulnak. *Varicokele* (döntő többségében baloldalon helyezkedik el) a *vénás pangás* okozta hereparenchima-károsodás, illetve a here körüli *melegártalom* útján fejti ki meddőséget fokozó hatását (infertilis populációban 18-39%-ban található meg, egyes adatok szerint a varicokelés férfiak több mint felének kóros spermaképe van: csökken a spermiumszám és -motilitás, felszaporodnak a kóros alakok). Utóbbi időben felhívják a figyelmet a subclinikai formák jelentőségére is.

Hypogonadismus jelentkezhethet *más endocrin betegségek* következtében is, így: gyakran *hyperprolactinaemiás állapotok*, *hypo- vagy hyperthyreosis*, *mellékvesekéreg-elégtelenség*, *Cushing-syndroma*, *adrenogenitalis syndroma*, nagyon gyakran *diabetes mellitus* (complex mechanizmus révén), *elhízás*, *atherosclerosis* stb. kapcsán.

Újabban az infertilitás *immunológiai okait* is intenzíven vizsgálják. Antitestek termelődhetnek a *férfi* szervezetében saját spermiumaival szemben (pl. trauma vagy gyulladás során a here-vér barrier átjárhatóvá válik és a szétesett spermiumok vagy az ejaculatum alkotórészei felszívódva, ellenanyag-képződést indíthatnak be. A spermium különböző antigénjei ellen képződhetnek antitestek, amelyek direkt csíráhámgátlást (s így a spermium termelődésének csökkenését) vagy a spermiumok immobilisatióját illetve agglutinációját okozzák. A spermiumokkal szemben a *női* szervezetben is keletkezhetnek ellenanyagok. A spermiumellenes localis immunreakciók főleg a cervixnyákban következnek be (a spermiumok agglutinációja, immobilisációja). Az agglutináló antitestek jelenléte szegényes postcoitalis, penetratiós és SCMC- (sperm cervical mucus contact test – sperma–méhnyaknyák contact-teszt) próbákkal bizonyítható.

A férfi meddőségnek *biokémiai okai* is lehetnek: a spermiumok energiaforrása (fruktóz), az ejaculatum enzime (acrosomareactio, savanyú phosphatase-tartalom), fémtartalma (Zn), aminosav-tartalma (arginin és más aminosavak) lehetnek ilyen szempontból jelentősek.

**Kórisme:** el kell végezni a hypogonadismus fennálltát tisztázó vizsgálatokat, elsősorban hereméret-vizsgálatot, spermatogramot, genetikai vizsgálatot, gonadotropin-, prolactin-, testosteron-, oestradiol-meghatározást, LHRH-próbát, clomiphen-tesztet.

Központi (hypothalamo-hypophysealis) eredet feltételezése esetén az ide vonatkozó vizsgálatokat (lásd előbb) végezzük el. Az excretiós sterilitás lehetőségének tisztázására urológiai vizsgálatok szükségesek.

A **laboratóriumi vizsgálatok** közül itt négyet részletezünk:

1) *Hereméret-vizsgálat*. A *Prader-féle orchidométerrel* végezzük, amely fából készült, ismert méretű, gömbölyded-ovoid képletek felfűzött sorozata, melyekkel a vizsgálat során összevetjük a beteg heréinek méreteit. Alkalmazható a Hynie-féle testometer, vagy egyéb eszközök is.

2) *Spermatogram*. 3-5 napos abstinencia után masturbációval, megszakított közösüléssel, vagy elektromos vibráció felhasználásával nyerjük a vizsgálandó spermát. A legmegfelelőbb a masturbatio, mert így a teljes *spermamennyiség* tisztán nyerhető. (A műanyag gyűjtőedények használata elkerülendő.) Az ürülés után a sperma folyadék koagulálódik és csak 3-25 perc után folyósodik el. A vizsgálatot csak ekkortól lehet elvégezni, maximum 120 percig, ezután ugyanis megváltoznak a sperma paraméterei. Szobahőmérsékleten kell dolgozni, mert testhőmérsékleten tartva gyorsan csökken a spermiumok motilitása, míg alacsony hőmérsékletnek könnyebben ellenállnak. Lázás állapotok, fizikai és idegrendszeri megterhelések, pszichés traumák, carentiás állapotok, convalescentia, különböző gyógyszerek, pl. hormonok, antibiotikumok stb. módosítják a spermatogenezist.

A sperma normális mennyisége 2-5,5 ml. Ha a mennyiség 2 ml alatt van (prostata megbetegedések, vesicula seminalis-, ductus deferens-zavarok, pszichés gátlás stb.) *hypospermiának* hívjuk, teljes hiányát *aspermiának*. Ha az ejaculátum volumene meghaladja a felső határt (több mint 6, akár 10-15 ml-t is elérhet) *hyperspermiának* nevezzük (utóbbi a nemi mirigyek gyulladásainak tulajdonítható).

Mind a hypo-, mind a hyperspermia csökkenti a nemzőképességet.

A normális sperma sűrűn folyó, tejszerű, fehéres-sárga színű, zavaros aspektusú folyadék. Jellegzetes szaga, enyhén bázikus vegyhatása (pH: 7,2 - 7,8) van. Azoospermiában a folyadék átlátszó, vizes jellegű, chronicus gyulladásokban (prostata, vesicula seminalis) a sperma nyákos jellegű, akut gyulladásokban sárgás árnyalatú. A nyákos-gennyves-véres *haemato-pyospermia* leggyakrabban a nemi szervek, s az alsó húgyúti szervek idült gyulladásai és specifikus folyamatai miatt jön létre. Ezt el kell különíteni az ún. „*tiszta haematospermiá*”-tól, melyet rendszerint a húgyivarszervek tbc-s, daganatos elváltozása, vagy prostatakő okoz.

*Microscopos vizsgálat*: követjük a spermiumok számát, mozgékonyágát, morfológiáját. Számolásukat az alakos elemek számlálására használatos Bürker-Türk, Thomas vagy Zeiss kamerákban végezzük, megfelelő hígítás után. Metilénkéket tartalmazó oldatot, vagy 2%-os NaCl-ot alkalmazunk, amelyhez 1 csepp eozint cseppentünk. Desztillált víz is használható, akár festék hozzáadása nélkül is. A spermiumok native is láthatók, az immobilisatio gyors, elősegítve a számlálást. A fecundatiohoz szükséges spermiumok normális száma nagyon vitatott. Általában a normál-értékeket 60-120 millió/mL-nek adják meg, de a 40-250 millió/mL közöttiek is normospermiának tekintik (sőt van szerző, aki a 20 millió/mL-t is még normálisnak fogadja el). Ha a számuk 20-40 millió/mL alatt van, *oligozoospermiáról*, egy millió/mL alatt pedig *cyto-* vagy *cryptospermiáról* beszélünk.

Oligozoospermiában már csökkent a fertilitás, míg cryptospermiában gyakorlatilag megszűnik. Kivételesen leírtak azonban 1 millió/mL alatti értéknél létrejött terhességeket is. Törvényszéki orvostani szempontból – a spermiumok száma alapján – csak azoospermia esetén zárják ki biztosan az apaságot

*Azoospermia* alatt a spermiumok teljes hiányát értjük, amelynek secretoros vagy excretoros oka lehet (hypogonadismus, illetve a kijutás mechanikus akadálya). *Polyzoospermia* esetén sok spermium van az ondóban, számuk meghaladja a 250 millió/ mL-t.

A *motilitás* megítélése megközelítőleg történik, és nagy gyakorlatot igényel: megszámlálják a mozgékony és az immobilizált spermiumokat a microscop látóterének 1/3-án, és %-ban fejezik ki a motilitást. Precízebb eljárások is léteznek: az ürítés után 1 órára a spermiumok 60-90%-a mozgékony szobahőmérsékleten (alsó határ 40%). A reális helyzet felbecsülésére többször kell elvégezni a motilitás-vizsgálatot. A spermiumok mozgási sebességét is fel lehet becsülni: 0-tól négy keresztig szokás jelölni. *Asthenozoospermia* esetén a spermiumok mozgása nem kielégítő (a jól mozgók aránya 60%-nál kisebb). A súlyos esetekben fellépő

*akineziát* gyakran autoimmun folyamatok, antispermium antitestek okozzák. *Necrozoospermia* esetén supravitalis festéssel is „halottnak” (nemcsak mozdulatlan) igazolt spermiumok észlelhetők. Ilyen esetekben komoly hereelváltozások vannak, toxicus tényezők hatására vagy mellékhere-laesiók következtében. Törvényszéki orvostani vizsgálatoknál tekintettel kell lenni annak lehetőségére is, hogy szándékosan alkalmaznak spermicid anyagokat az eredmények meghamisítására.

A spermiumok *morphológiáját* vizsgálva, ismernünk kell normális formáikat. Négy részből állnak: fej, nyak, intermediaer és farki rész (összesen 6  $\mu$  hosszúságúak). Az embernél 60 feletti spermium-forma ismeretes. A normális spermában is van 20-30% kóros spermium. Fontos a pathológiás formák százaléka. Ha ez megnő, *teratozoospermia*nak nevezzük és rendszerint számbeli és motilitási anomáliákkal társul.

Specializált laboratóriumokban egyéb vizsgálatok is végezhetők: resistentia-tesztek, fructose- és citrát-meghatározás, különböző enzim-meghatározások.

3) A férfi sterilitás diagnosisában lényeges vizsgálat lehet a *herebiopsia*, noha ma már ritkábban indikáljuk, mert a hereméret s az FSH-érték rendszerint elegendő információt nyújt. Súlyos oligo-, valamint azoospermiában, ha az FSH magas, nincs értelme a biopsiának, mert úgysem tudunk hatékonyan beavatkozni. El lehet végezni viszont a biopsiát normális nagyságú herék és normális FSH-szint mellett fellépő *oligozoo-* vagy *azoospermia* esetén, mert ilyenkor a sterilitás rendszerint excretoros eredetű, s főleg az epididymis elzáródása okozza (utóbbi formák olykor sebészileg kezelhetők). Bármilyen életkorban elvégezhető, de nem feltétlenül szükséges gonad-dysgenesisekben, sem pedig varicokelében szenvedő betegeknel. Ambuláns körülmények között is kivitelezhető, de csak ha megfelelő antisepsziát tudunk biztosítani.

4) A spermiumok életképességének jobb megítélésére különféle vizsgáló módszereket hoztak létre. Közülük gyakorlati jelentősége a *postcoitalis és penetratiós teszteknek* van, az újabb vizsgálatok közül pedig az in vitro fertilisatcióban is szerepet kapó dinamikus paramétereknek (pl. „swim-up”-teszt) és a postcoitalis teszteknek (amelyek a spermiumok cervixnyákban történő viselkedését vizsgálják).

5) Az infertilitást néha *immunológiai tényezők* magyarázzák. Gyanú esetén a steril párokat vizsgálni kell: a nők serumában a sperma-agglutinineket, míg a férfi spermájában a spermium-immobilizáló antitesteket.

**Kezelés:** – ahol lehet, etiológiai kezelést végzünk (pl. hyperprolactinaemia esetén annak kezelése dopamin-agonistákkal, illetve a prolactinoma megoldása)

– szükség esetén gonadotropinokat, clomiphent, LHRH-készítményeket adunk pulsatilis módon, valamint nemi hormon-substitutiót alkalmazunk. Utóbbival kapcsolatban meg kell azonban jegyezni, hogy a hormonszint normalizálása sokkal könnyebb, mint a spermatogenesis helyreállítása.

### 2.5.3.1.3. Impotentia

Az impotentia szónak tulajdonképpen kettős jelentése van: az impotentia coeundi közösülés-képtelenséget jelent, míg az impotentia generandi nemzőképtelenséget. Az utóbbi következménye a férfi eredetű infertilitás (gyermektelenség) ill. sterilitás (meddőség), amellyel már foglalkoztunk. E fejezet témáját csupán az impotentia coeundi képezi.

*Impotentián* (impotentia coeundi) értjük azt az állapotot, amelyben a férfi nem képes normális nemi contactus megvalósítására az általa választott partnernővel. Az impotentia lehet teljes vagy részleges. A nemi működés a férfiaknál 18-25 éves korban éri el maximumát. Az esetek

többségében egy nemi contactus átlagosan 5-15 percet tart. A potenciazavarok a nemi működések különböző vonatkozásait érintik, így a libidót, az erectiót, az ejaculációt, vagy az orgasmust. A *libido* zavara a sexualis vágy csökkenését vagy megszűnését jelenti.

Gyakori az *erectilis dysfunctio*: ez jelentheti a merevedés elégtelenségét vagy teljes hiányát, valamint az intromissio zavarait (előtte megszűnhet a merevedés). Az erectilis dysfunctión tehát a normális nemi érintkezéshez szükséges *merevedés kialakulásának és fennmaradásának* tartós *hiányát* értjük, mely mind a partnerrel szemben, mind a masturbatio körülményei között megnyilvánul. Kimondott impotentia esetén ez az állapot *legalább 3 hónapot* fennáll.

*Ejaculatiós zavarok* felléphetnek ejaculatio praecox (korai magömlés), vagy tarda (késői), illetve a magömlés elmaradása formájában; retrograd ejaculatio is előfordulhat (a húgyhólyagba, pl. diabeteses neuropathiában).

Az *orgasmus* zavarai: teljes vagy részleges kielégülés-hiány (anorgasmia).

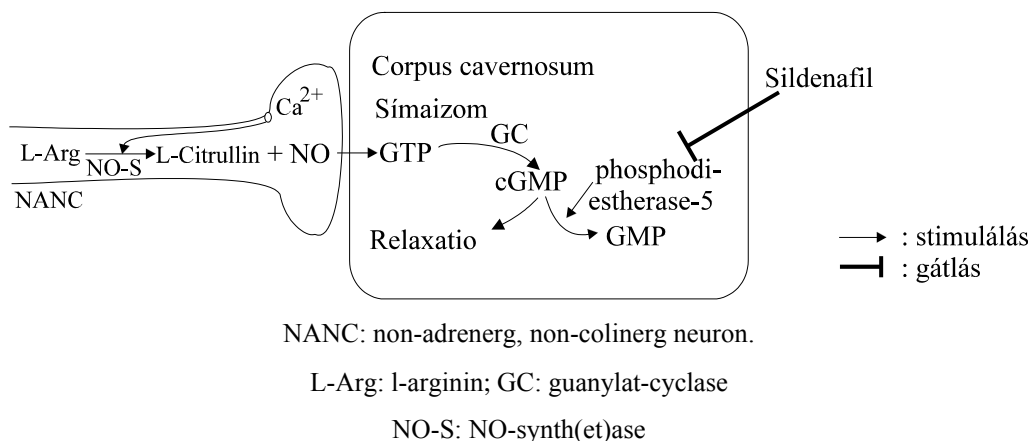
Leggyakoribb formák: a korai magömlés és az erectio elégtelensége.

Az **erectilis dysfunctio** diagnosztikája és therapiája az utóbbi 15 évben jelentős fejlődésen ment át. Az erectiót haemodynamikai változásként felfogó szemlélet úttörői – elsősorban a magyar származású, francia *Virág* és az angol *Brindley* – újraértékelték ennek mechanizmusát és az erectilis dysfunctio okait. Az erectilis dysfunctio gyakran előfordul. Így, az Egyesült Államokban 10-20 millió férfi szenved ilyen zavarokban, Németországban kb. 8 millió, míg nálunk a 35 éven felüli férfiak kb. egynegyede. Előfordulhat bármilyen életkorban, de az andropausa időszakától kezdve egyre gyakoribb, így a 60 éven felüli férfiak 30%-ánál észlelhető. A panaszok változatosak, s az erectio minőségét ill. időtartamát érintik. Kimondott impotentia esetén az erectio-zavar olyan fokú, hogy a beteg nem képes normális nemi contactusra.

Az erectio kiváltódhat *reflex*-mechanizmus útján, a nemi szervek közvetlen izgatásának eredményeként. Létrejöhet *psychogen* úton, látási, hallási ingerek hatására, vagy psychés fantázia kapcsán. *Tudatalatti* mechanizmusok hozzák létre a spontán éjszakai erectiókat, amelyek ébredés előtt is gyakran észlelhetők.

Az *erectio mechanizmusa*. Normális erectio során a corpus cavernosumok megtelnek vérrel és ez az állapot az ejaculatio pillanatáig tart. Az erectióban mechanizmusában 3 komponens szerepel: idegi, ér- és izomeredetű folyamatok.

Az erectiót nemi ingerek váltják ki, amelyek a *központi idegrendszerre* hatnak, részben az agyműködésre (az analizátorok ill. a tudat közvetítésével), részben a *gerincvelőre* (a nemi szervekből jövő és az odavezető afferens ill. efferens kapcsolatok révén). Idegi mechanizmusok hatására következik be a *símaizom-elernyedés* a barlangos testekben. Ezt a hatást *acetylcholin*, *nitrogen-oxyd* (NO) és a *VIP* közvetíti. Az utóbbi időben sikerült a NO-mediációt gyógyszeresen is befolyásolni (l. a későbbiekben pl. a sildenafilt).

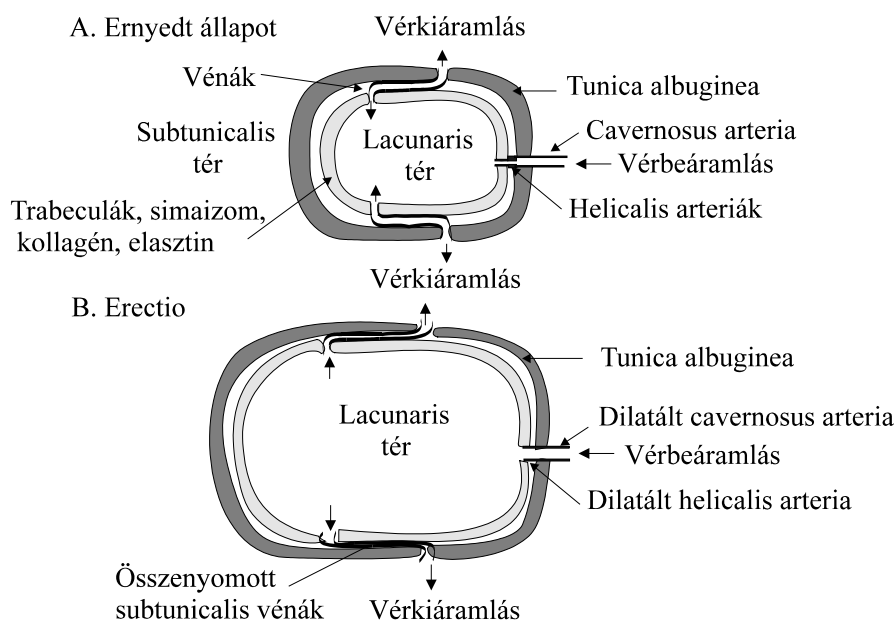


**65. ábra. Az erectio idegi és muscularis mechanizmusai**

Az *érkomponens*nek alapvető szerepe van az erectio létrejöttében. Merevedés során a cavernosus és spirális artériák *ellazulásának* eredményeként fokozódik a beömlő vér mennyisége, amely megtölti a *lacunaris üregeket*. Ezek kitágulva, a merev tunica albugineához nyomják a trabeculákat, a subtunicális vénák kompresszióját okozva, s így a vér kiáramlását megakadályozva. A hímvessző mérete s a barlangos testek belső nyomása megnő. Elnyedéskor – a sympathicus tónus fokozódása miatt – az artériák összehúzódnak, így a vér beáramlása csökken, a lacunaris üregek kitágulása megszűnik, s a subtunicális vénás rendszer kinyílik

A *m. ischio-cavernosus* contractiója teszi teljessé a merevedést, csontkemény consistentiát hozva létre.

**Etiopathogenesis:** Az erectilis dysfunctiók okait 3 csoportra oszthatjuk: *organicus*, *functionalis* és *vegyes* eredetűekre. Az erectilis dysfunctiók kb. 75-80%-ban *organicus* okokból lépnek fel, kb. 10%-ban psychogen okaik vannak, míg a megmaradó hányad vegyes eredetű. Nehéz a pontos százalékos megoszlást megállapítani, mert egyes esetek több kategóriába is beletartoznak.



**66. ábra. Az erectio vascularis mechanizmusai**

A 51. táblázat csökkenő gyakorisági sorrendben sorolja fel az *organicus* okokat. Mint a táblázatból kitűnik, messzemenően a leggyakoribb ok a cukorbetegség, mely komplex mecha-

nizmus révén hozza létre e zavarokat (elsősorban polyneuropathia, érelváltozások, metabolicus zavarok, endocrin következmények révén).

**51. táblázat: Az erectilis dysfunctiók leggyakoribb organicus okai**

Okok	Gyakoriság
Cukorbetegség	35%
Ér-eredetű	25%
Kismedencei műtét következménye	10%
Baleset (gerincvelő vagy más szerv sérülése)	8%
Élvezeti szerek (alkohol, drogok) túlzott fogyasztása	7%
Hormonális: centrális és perifériás hypogonadismusok, hyperprolactinaemiás állapotok, hypo- és hyperthyreoidismus, Cushing-kór, Addison-kór, adrenogenitalis-syndroma	6%
Sclerosis multiplex	3%

Alapszinten *endocrin-psychés*, *neurogen-vascularis* és *vegyes* etiológiájú impotentia különböztethető meg.

1) *Endocrin eredetű impotentia*:

- *primaer* vagy *secundaer hypogonadismus* (lásd a megfelelő fejezeteket);
- *hyperprolactinaemiás* állapotok: prolactinoma, hypothyreosis, oestrogenek, antidopaminerg vegyületek (neurolepticumok, antidepressív szerek stb.), egyes vérnyomáscsökkentők, egyes H<sub>1</sub>-, valamint a H<sub>2</sub>-antagonisták, spironolacton, veseelégtelenség stb. (l. a hyperprolactinaemiás syndroma fejezetében);
- *hypothyreosis* (főleg a PRL-secretio fokozása révén) és *hyperthyreosis*;
- *mellékvesekéreg-elégtelenség*, *Cushing-syndroma*, *adrenogenitalis syndroma*.

Speciális formája az *andropausa során* fellépő potenciazavar, amely progresszív jellegű és a herék involúciójának következménye (l. az andropausa fejezetében)..

2) *Vascularis impotentia*. Leggyakrabban *anyagcserezavarok és -betegségek* idézik elő.

- a *lipidanyagcsere* zavarai (HLP), amelyek hypercholesterinaemiára és *korai atherosclerosisra* vezetnek, főleg olyankor, ha az atherosclerosis az aortát, különösen a bifurcatio aortae alatti területet érinti;
- *diabetes mellitus*: metabolicus zavarok útján, de leginkább az érleziók (macro- és micro-angiopathiás szövödmények, így diabeteses polyneuropathia) következtében;
- *peripheriás arteriopathiák* (pl. trombangitis obliterans, atherosclerosis obliterans), thrombosisok, az aorta distalis elzáródása (*Leriche-syndroma*: claudicatio intermittens, impotentia, hideg alsó végtagok, az a. dorsalis pedis pulsatiójának eltűnése).

Ki kell emelnünk itt egy fontos megállapítást: *a hímvesző és a szív érstátusza hasonló*.

A fentiek alapján érthető, hogy a vascularis impotentia a szervi potenciazavarok *leggyakoribb* formáját képezi. Arteriális eredet esetén (l. a fenti példákat) az erectióhoz szükséges megfelelő vérmenyiség nincs biztosítva, vénás eredet fennállásakor a fokozott véreláramlás

miatt az erectio megrövidül, a merevedés gyenge minőségű, vagy létre sem jön. A vénás okok közül a nyitott véna-syndroma, a congenitalis anomáliák és a kötőszöveti betegségek (a corpus cavernosum hegesei, induratio penis plastica, azaz a Peyronie-betegség) a leggyakoribbak.

3) *Neurogén impotentia*. Az erectio létrejöttében szereplő idegi struktúrák károsodása okozza. Az előidéző *idegrendszeri laesiók* lehetnek *központi* idegrendszeri elváltozások (daganatok, gyulladások, compressiók, epilepsia), vagy *peripheriás* idegrendszeri zavarok: cauda equina-syndroma, discopathiák, gerincvelői daganatok, gyulladások, sclerosis multiplex, siringomyelia, tabes, trauma, polyneuropathiák. Az utóbbiak közül leggyakrabban diabetes, alcoholismus, vagy veseelégtelenség okozta polyneuropathiával kell számolnunk.

A gerincvelő erectiós központjának sérülése, vagy az ettől perifériásan létrejövő laesio teljes erectiós képtelenséget okoz, míg e központ feletti sérülés (gerincvelői vagy agyi laesio) esetében az erogén zónák direkt ingerlésével az erectio kiváltható.

4) *Psychogen impotentia*: főleg a libido csökkenése, incomplet erectio, ejaculatio praecox szokta jellemezni, de a nocturnalis erectiók megtartottak. Régebben eltúlozták jelentőségét, s az impotentiák java részét psychés eredetűnek tartották. Ma nagyon fontosnak ítéljük az organicus okok keresését és megbízható kivizsgálását, főleg komolyabb potenciazavarok esetén.

A psychés impotentia legtöbbször *fiatal* férfiaknál lép fel, alapja a szorongás és a gátlás. Gyakori előidézője a sikertelenség kapcsán fellépő kudarcélmény. Kórélettani alapja a fokozott sympathicotonia és a magas catecholaminszint, melyek az erectióhoz szükséges símaizomellazulás csökkenését eredményezhetik. Ez a fajta impotentia gyakran csak *átmeneti* jellegű és nem-ritkán partnerfüggő.

A psychogen tényezők idősebbeknél az organicus eredetű impotentiát súlyosbíthatják.

5) *Vegyes eredetű impotentia*. Ez a typus nagyon gyakori és heterogén. Elsősorban azok a formák tartoznak ide, melyek létrejöttéért a *beteg* jelentős mértékben felelős (dohányzás, alcoholismus, elhízás, hyperlipidaemia).

Ide soroljuk a *jatrogén impotentiát* is. Több *gyógyszer* okozhat potenciazavarokat különböző mechanizmusok révén; a legtöbb az idegrendszerre hat. A már említetteken kívül: a guanethidin (kikapcsolja az erectiós és ejaculációs reflexeket), antiepilepticumok, egyes vérnyomáscsökkentők, barbiturátok, drogokként használt vegyületek (pl. opiátok, cocain, LSD, marihuana, hasis stb.), salicylátok nagy adagban, brómsók. Ezek közül több hyperprolactinaemia előidézésével okoz centralis hypogonadismust (l. részletesen a hyperprolactinaemiás syndromáknál). Ugyancsak ide sorolhatók a különböző *sebészi* beavatkozásokat követő erectilis dysfunctiók is (pl. a penis műtéti sérülései, kismencedei műtétek, stb. l. a táblázatot).

Az *urológiai* okok közül más helyi laesiók: prostatarák, prostatectomia vagy recto-sigmoidalis resectio utáni állapot, a penis posttraumás deformitásai, stb. is magyarázhatják a potenciazavarokat. A nemi szervek direct traumája okozta potenciazavar lehet vegyes etiológiájú is. Ide sorolhatók még a corpus cavernosum fejletlenségével társuló micropenis, veleszületett rendellenességek (epi-, vagy hypospadias, phymosis), valamint a prostata és az ondóhólyag gyulladásai. Az induratio penis plastica a merevedés irányát is megváltoztatja.

*Idült megbetegedések*: pulmonalis és extrapulmonalis tbc, idült szív-, vese-, májbetegségek, légzési elégtelenség, gyomor-bél traktusi zavarok, chronicus alcoholismus és a már többször is említett diabetes, szintén komplex mechanizmusok révén váltják ki a potenciazavarokat.

**Kórisme:**– Alapos *anamnesis* az említett endocrin betegségek, anyagcserezavarok, vascularis, idegrendszeri zavarok, idült betegségek irányába; gyógyszer, drog, psychés vonatkozások tisztázása. Maga a potenciazavar típusa is segít a diagnosis orientálásában. A libido csökkenése lehet exogen eredetű, endocrin, de általános betegség is okozhatja. Az ejaculatio praecox inkább fiatalkori zavar, vagy helyi gyulladásos folyamat eredménye (ritkán organicus eredetű). Az ejaculatio hiánya vagy késése különböző gyógyszerek miatt, hyperprolactinaemiában, hypogonadismusban vagy idegrendszeri zavarokban fordulhat elő. Az orgasmus hiánya peripheriás neuropathiára utalhat.

A potenciazavarokat 3 típusra oszthatjuk:

1. típus: normális libido és erectio, de lehet ejaculatio praecox – főleg psychogen impotenciának felel meg. Ha az éjszakai merevedések (főleg kora reggel, ébredéskor) fennállnak, valószínűtlen, hogy az impotentia organicus eredetű lenne (a sensoros neuropathia kivételével). Az említett jelenségek különben műszeresen is regisztrálhatók.
2. típus: libido normális, erectiozavarok állnak fenn – ez vascularis vagy idegrendszeri eredetű impotenciára utal;
3. típus: libido csökkent vagy hiányzik, erectio sincs – endocrin eredetű potenciazavar, elsősorban hypogonadismus miatt jön létre.

A fenti beosztás természetesen csak orientatív jellegű. Etiológiai tisztázásuk érdekében klinikai, paraklinikai és laboratóriumi kivizsgálás szükséges.

A *klinikai vizsgálat* kimutathatja egy adott endocrin zavar objektív, sokszor látható jeleit (pl. hypothyreosis, Cushing-syndroma, Addison-kór stb.). A genitálékat alaposan szemügyre kell venni, meg kell tapintani stb. (penis mérete, herék, herezacskó é.í.t.).

A *laboratóriumi* eljárások (hormon-meghatározások, vércukor, cholesterolin, prostata-specifikus antigén – PSA, máj- és vese-paraméterek, és -próbák stb.), az esethez adaptált módon.

Az *erectilis dysfunctio* céldiagnosztikájával folytatódik a kivizsgálás. Vizsgáljuk az *éjszakai merevedést* (NPT – nocturnal penile tumescence), a *visualisan stimulált merevedést* (visual sexual stimulation), pl. perforált bélyegsor, mérőszalag, eroticus videofilm segítségével. E módszerek alapján bizonyos fokig elkülöníthetők az organicus és psychés impotenciák.

A *staticus cavernosographia* a corpus cavernosum anatómiai rendellenességeit mutatja ki, a *dinamicus*, folyadékáramoltatásos és a *pharmaco-cavernosographia* (utóbbit vasoactiv anyaggal végzik) pedig a functionalis viszonyokról nyújt felvilágosítást. A *cavernosometria* infúziós pumpa és nyomásmérő egység segítségével meghatározza a merevedés létrejöttéhez és fenntartásához szükséges folyadékáramlás mértékét (induction ill. maintenance flow). Ez tehát a vénás zárómechanizmus zavarait mutatja ki. A Doppler-vizsgálatok közül a *penobrachialis index* a penisen és az arteria brachialisra mért értékek hányadosát adja meg, míg a *color duplex* Doppler-vizsgálattal az arterialis elégtelenség jól elkülöníthető a vénás zárómechanizmus elégtelenségétől.

A gyakorlatban a legszélesebb körben a *vasoactiv injectiós tesztet* alkalmazzák, papaverin, phentolamin, prostaglandinok felhasználásával. A corpus cavernosumba injectált vasoactiv anyagok ugyanis csak az *impotentia nem-éreredetű* formáiban hatnak, helyettesítvén az erectiót kiváltó mediátorok értágító hatását. Ha viszont az erek károsodtak, akkor az értágítók nem hatnak kellő mértékben, az erectio nem jön létre. E tesztnek terápiás jelentősége is van: ha ugyanis pozitív, a kipróbált szer a kezelésre is alkalmazható lesz. Mindezek alapján ezt a



módszert ajánlják első lépésként olyan esetekben, amelyekben noninvazív vizsgálatok nem állnak rendelkezésre.

A kórismét szolgáló diagnosztikai eljárásokat a 52. táblázat foglalja össze.

**52. táblázat. Erectilis dysfunctiókban ajánlott vizsgálati eljárások**

Anamnesis
Objektív vizsgálat
Laboratóriumi vizsgálatok
Éjszakai merevedés
Visualisan stimulált merevedés
Vasoactiv injectiós teszt (pl. papaverin-teszt)
Doppler-echographia
Angiographia
Cavernosometria és -graphia

**Kezelés:** 1) *Általános alapelvek:*

- *preventív* kezelés: pl. prostatitis kezelése, a neurosis profilaxisa, alkoholizmus kiküszöbölése, megfelelő életmód és a mentalhigiene biztosítása;
- az *alapbetegség* kezelése, beleértve az endocrin kezelést is.

Természetesen, ahol *oki* kezelésre van lehetőség, ezt kell alkalmazni (pl. hypogonadismusban annak oki terápiáját, vagy legalábbis androgén-substitutiót, diabetes mellitusban az anyagcse-re kiegyensúlyozását, a dohányzás, az alkohol, ill. bizonyos gyógyszerek elhagyását, a hypertonia kezelésének megfelelő beállítását). Szükség esetén az oki terápiát egyéb eljárásokkal kombináljuk. A konkrét kezelési elveket a 53. táblázat foglalja össze.

**53. táblázat. Az erectilis dysfunctiók kezelési elvei**

Lehetőleg ne legyen invazív
Érje el a kitűzött célt
A beteg felvilágosítása, együttműködésének biztosítása
Partnerkapcsolatok minőségének biztosítása

2) *Konzervatív kezelés.* Fontos tudni, hogy *androgének* alkalmazása csak androgén-hiányos állapotokban hatékony (az androgén-tartalmú készítményeket a 54. táblázat részletesen felsorolja). A testosteron-származékok közül kiemelendő a tartós hatású undecanoat (pl. Andriol<sup>R</sup> vagy Undestor<sup>R</sup>). Hypogonadismusokban, így andropausában is, e kezelésnek van alapvető fontossága. Az androgén-kezelés részleteit illetően az andropausa fejezetére és a 54. táblázat adataira utalunk.

Erectiozavar kezelésére alkalmazhatók *aphrodisiacumok* is, így *yohimbin*-tartalmú készítmények (pl. Yohistrin<sup>R</sup> masc. 1 fiola im. másodnaponként, majd 5–10 inj. után, per os 3 x 1-2 drj./nap, 10–12 napon keresztül). A yohimbin a presynapticus  $\alpha_2$ -receptorok stimulálása útján hat, meggátolva az érszűkítő catecholaminok felszabadulását. Aphrodisiacumot tartalmaz

(sedatívummal és E-vitaminnal társítva) az *Afrodor 2000*<sup>R</sup> is, mely enyhébb esetekben önmagában is jól hat, testosteron undecanoáttal társítva pedig a mai konzervatív kezelés leghatékonyabb kombinációjának tekinthető (Papp, 1998).

Miután felfedezték a *nitrogen-oxyd* (NO) szerepét a corpus cavernosum símaizomzatának ellazításában, számos próbálkozás történt ennek az új felismerésnek az alkalmazására erectilis dysfunctiókban. A nitroglycerin (Nitrolingual spray<sup>R</sup>) makkra történő localis alkalmazása *nem* vált be, szív-ér rendszeri mellékhatásai miatt. Jelenleg arginin-therapiával próbálkoznak.

Az ebbe a hatás-kategóriába tartozó gyógyszerek közül beválnak tekinthető a *sildenafil* (Viagra<sup>R</sup>). Ez az anyag gátolja a corpus cavernosumok szintjén az 5. típusú phosphodiesteraset, s így blokája a cGMP inaktiválódását, meghosszabbítva ennek símaizom-ellazító hatását. Ebből a hatásmechanizmusból következik, hogy a sildenafil nem fokozza a libidót, viszont az erectiók minőségét jelentősen javítja és időtartamát meghosszabbítja.

Szájon át gyorsan felszívódik, legnagyobb plasmatöménységét 1/2 – 2 (átlagban 1) óra alatt éri el. Ezért 1 órával a tervezett contactus előtt alkalmazzák. A lipidekben gazdag táplálékok gátolják felszívódását. A májban metabolizálódik, cytochrome P-450 hatására. Időseknél (65 éves kor felett) kb. 40%-kal nagyobb plasmatöménység jön létre, mint fiataloknál (18-45 év közt).

Adagolását általában 50 mg-mal kezdjük, s a hatás és a tűrőképesség figyelembevételével növelhetjük (100 mg-ra) vagy csökkenthetjük (25 mg-ra). Ha a páciens meghaladja a 65 éves életkort, máj- vagy vesebetegségekben szenved, vagy cytochrome p-450-gátló gyógyszert használ (pl. ketoconazolt, erythromycint, vagy cimetidint), a kezdeti adag csupán 25 mg. Naponta csak egy alkalommal adható.

A gyógyszer használata során eddig észlelt mellékhatások nem jelentősek: fejfájás, hőhullámok, bőrpír, dyspepsiás tünetek, színlátási zavarok, fotofóbia. Komolyabb mellékhatások is előfordultak, így nitrát-kezelés alatt tartós (6 órát is elérő) hypotóniát észleltek. Ezért *nitrátokkal társítani tilos*. A sildenafillel kapcsolatos egyéb részletkérdéseket l. az andropausa kezelésénél.

Hyperprolactinaemiás állapotok jól reagálnak *DA-agonistákra* (bromocriptin, lisurid, pergolid – l. a hyperprolactinaemia fejezetében).

Az *ejaculatio praecox* tüneti kezelésére ajánlhatók: gyakoribb contactusok, *helyi érzéstelenítők* (pl. 5%-os lidocain krém) a penis makkjára, félórával a contactus előtt, tranquillansok (pl. thioridazin 25-50 mg per os), két órával a contactus előtt.

3) *Psychotherapia*. Önmagában alkalmazva csak akkor indokolt, ha az impotentia psychés eredetű, vagyis főleg fiatal férfiak esetében. Magábfoglal psychosexualis tanácsadást, viselkedés- pár- és csoportterápiát, hypnosit és egyéb módszereket. Időigényes és drága, de mégsem mellőzhető, mert az organicus eredetű impotentiára gyakran psychés gátlás is rakódik.

#### 54. táblázat. Az erektilis dysfunctiók kezelésének módszerei I.

Psychosexuális tanácsok és kezelések
Az életmód megváltoztatása
Acupunctura
<u>Gyógyszeres kezelés:</u> – nemi hormonokkal: – (testoszon 3×25 mg/hét) – testoszon-származékok – undecanoat (pl. Andriol <sup>R</sup> vagy Undestor <sup>R</sup> 120-160 mg/nap (2-3 héten át), majd 40-120 mg/nap (1 caps. 40 mg) – enantat (Testoviron <sup>R</sup> 200 mg/mL, inj., 1 f. im., 2-4 hetente), vagy cipionat (50-400 mg, hasonló időközönként) – bőrön keresztül, tapaszok formájában – Androderm <sup>R</sup> , Testoderm <sup>R</sup> – subcutan implantumok (Testopel <sup>R</sup> ) – 17- $\alpha$ -alkyl androgének (fluoxymesteron, Halotestin <sup>R</sup> ) – más gyógyszerekkel: – yohimbin (Yohistrin <sup>R</sup> ) – sildenafil (Viagra <sup>R</sup> ) – értágítók általános adagolásával

4) *Öninjectiós terápia*: SCAT (Sinus Cavernosus Autoinjection Therapy): A corpus cavernosumba juttat be a beteg vasoactív anyagokat, leggyakrabban papaverint, phentolamint, prostaglandin-E<sub>1</sub>-et. Az említett vasodilatátorok adagjaira nézve utalunk a 55. táblázatban szereplő adatokra. Pl. a *papaverin* 20 mg-os adagja 5-10 percen belül hatékony erectiót vált ki, ha az érrendszer ép. Csak az egyik oldali barlangos testbe adandó 20, maximum 80-100 mg, vékony tűvel. A beteg is megtanulhatja az alkalmazását.

Ki kell azonban emelnünk, hogy egymással társítva jobb hatások érhetők el, s így nemritkán ilyen formában (bimix, vagy trimix) alkalmazzák ezeket. Az *öninjectiós terápia hatásfoka* jó, 60-90% körül van. Más érhatású anyagok vizsgálata is folyamatban van, így a VIP, a NO-donor lysindomin chlorhydrat, az  $\alpha$ -blokkoló thymoxamin (moxisylate), ill. a calcitonin gen-related peptide (CGRP) terápiás kipróbálása. A SCAT *nem-éreredetű impotenciák* kezelésére javallt.

## 55. táblázat. Az erectilis dysfunctiók kezelésének módszerei II.

Corpus cavernosum öninjectiós terápia:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– SCAT (Sinus Cavernosus Autoinjection Therapy): 1982-ben bevezetett módszer (prof. Virág). Alkalmazható neurogén, <i>megpróbálható</i> osztó- vagy gyűjtőér-eredetű és vegyes (neurogen-arteriolaris), valamint átmeneti psychogen formákban. Hatástartam 30-180 perc.</li> <li>– Papaverin 40-80 mg</li> <li>– Papaverin 15 mg/mL + Phentolamin 0,5 mg/mL</li> <li>– PGE-1 (Alprostadil<sup>R</sup>) 5-20 µg (max. 40 µg) – ez alkalmazható intraurethralisan is</li> </ul>
Külső vacuumterápia
Érsebészeti beavatkozások
Penisprothesisek alkalmazása

A SCAT nem mentes a *szövődményektől*, melyeket az 56. táblázatban sorolunk fel. A *korai* szövődmények közül a localis haematoma, a fájdalom s a göbképződés említhető meg. Haematoma képződése esetén tanácsos várni a következő injectióval, ennek felszívódásáig. Az átmeneti fájdalom inkább prostaglandin után jelentkezik, de ez nem szokta megzavarni a beteget. Hegesedés és göbképződés a penisben jórészt a savas jellegű papaverin chlorhydrat szövődménye. A *késői* komplikációk közül, a három órát meghaladó merevedés, vagy a hat órát elérő kóros erectio (priapismus) főleg papaverin és phentolamin után, 3-10%-ban alakul ki. Prostaglandin nem okoz ilyen szövődményt, mert gyorsan elbomlik.

## 56. táblázat. A corpus cavernosum öninjekciós therapia (SCAT: Sinus Cavernosus Autoinjection Therapy) mellékhatásai

Localis haematomák
Fertőzések
Hegesedés
Májlaesiók
Keringési zavarok, átmeneti vérnyomásesés
Helyi paraesthesiák
Fájdalmas merevedések és magömlések
Hosszantartó fájdalmas merevedés ( <i>priapismus</i> ): kezelni kell, ha 6 órán belül nem szűnik meg. Klinikai (urológiai) kezelést igényel, dopamin vagy metaraminol injekciókkal

A priapismus kezelésére a penis hűtése, vérlebocsátás a corpus cavernosumokból, sympathomimeticus érszűkítők (metaraminol, dopamin, fenilefrin, noradrenalin) intracavernosus injectálása, esetleg műtét (shuntkészítés) szükséges. A *prostaglandin-E<sub>1</sub>* (Alprostadil<sup>R</sup>) tűnik legalkalmasabbnak öninjectiós kezelésre, hatékonysága és kevés mellékhatása miatt. Alkalmazható intraurethralisan is; hátránya, hogy drága.

5) *Vacuumterápia*. Kímélő kezelési forma, azoknál alkalmazzák elsősorban, akik *nem reagálnak localis vasodilatatorokra* (idős, merev érrendszerű, nagy komplikáció-kockázatú betegeknel), vagy pedig nem vállalnak invazív beavatkozásokat. Az erectiót a felületes vénák összenyomása eredményezi azáltal, hogy a penisre húzható műanyag hengerben pumpa segítségével vácuumot hoznak létre. E módszer előnye nem-invasív jellege, hátránya magas ára és illúzióromboló hatása. Összeszokott párok esetén előnyösebb a használata.

6) *Érsebészeti beavatkozások*. Célja lehet az arteriás oldal korrigálása (revascularisatio, microsebészeti technikával), vagy a kóros vénás elfolyás gátlása (a vena dorsalis penis lekötésével). Az első típusú műtét gyakran vezet szövődményekre, a második inkább csak rövid ideig tartó eredményeket ad, így kezdenek háttérbe szorulni.

7) *Penisprothesis beültetése*. Utolsó kezelési lehetőség. Több fajtája van: félkemény, lágy (mindkettő silicon-alapú), hajlítható (fémbetétes) és feltölthető (hydraulicus-folyadékpumpás). Az implantatio komoly komplikációkat okozhat: főleg vérzés, fertőzés és kilökődés léphet fel. Éppen ezért csak végső esetben indokolt a beültetés (pl. psychés impotentiában nem).

8) *Egyéb próbálkozások*. Nagy lelkesedést váltott ki évekkel ezelőtt opioid-antagonisták (*naloxon*) kedvező hatása – az eredmények, többszöri alkalmazás után, csökkentek. Próbálkoztak nem-specifikus reflextherapiával is.

#### **2.5.3.1.4. Rejtettheréjűség (maldescensus testis, cryptorchismus, cryptorchidia)**

Rejtettheréjűség esetén a herék hiányoznak a herezacskóból, mert leszállásuk (descensus) útján valahol elakadtak.

A cryptorchismust el kell különíteni az igen ritka *ectopiás* herék fogalmától, amikor a herék a normális leszállási utakon kívül helyezkednek el (pl. a combon a Scarpa-féle háromszögben, a gáton stb.).

**Etiopathogenesis:** Ma sem teljesen tisztázott. Normális körülmények között a here és a mellékhere az intrauterin élet 7.-9. hónapjában száll le a herezacskóba, a leszállás során a mellékhere megelőzi a herét. Normális körülmények között a herék születés után a herezacskóban találhatók, vagy idejutnak legkésőbb egy éves korig. Ha ez nem történik meg, a leszállás a születés után még néhány évig spontán is bekövetkezhet.

A normális leszállás folyamatában a foetus egész *hypothalamo-hypophyseogonadalis tengelyének* szerepet tulajdonítanak. A cryptorchismus sok esetben az LHRH-secretio vagy a hypophysis LHRH iránti érzékenysége csökkenésének (pl. autoimmun folyamatokban) tulajdonítható. Ez magyarázza a rejtettheréjűség gyakoriságát hypothalamo-hypophysealis és hypophysealis megbetegedésekben, így craniopharyngeomában, egyéb daganatokban, adiposo-genitalis (Babinsky-Fröhlich-) syndromában, pseudo-Fröhlich-, Laurence-Moon-Bardet-Biedl-, Prader-Willi-Labhart- és hasonló hypothalamo-adenohypophysealis syndromákban.

A *here primaer laesióiban* gyakran előforduló cryptorchismus oka a gonád LH iránti válaszkészségének zavara lehet. Ez a helyzet Klinefelter-syndromában, Reifenstein- és Royer-syndromákban (utóbbiban a belső nemi szervek vegyes jellegűek, pl. a betegnek méhe van, a további sexualisatio viszont férfi jellegű), férfi hermaphroditismusokban és pseudohermaphroditismusokban.

Egyesek szerint az *inhibin* kiemelt fontosságú a leszállás folyamatában, ez szükséges ugyanis a gubernaculum testis differenciálódásához, melynek a descensus elején lényeges szerepe van; a gonadotropinok csak ezután vennék át a leszállás irányítását.

A *hím nemi hormonoknak* is van jelentősége a normális leszállásban, ezért a *testosteron-képzés* zavarai szintén a maldescensus etiológiai tényezői lehetnek. A le nem szállt herék sok vonatkozásban hasonlítanak a dysgeneticus herékhez, de elváltozásaik kevésbé súlyosak, mint a gonaddysgenesisekben észleltek.

Meg kell említenünk végül azokat a ritka *anatómiai okokat*, mechanikai akadályokat (pl. szűk canalis inguinalis, kb. 3%-ban), amelyek eltéríthetik a heréket normális leszállási útjukból.

**Localisatio:** A rejtett here leggyakrabban a canalis inguinalisban található, ritkán a hasüregben vagy a scrotum előtt. Az esetek 2/3-ában egyoldali (rendszerint jobboldali), 1/3-ában kétoldali. A le nem szállt here térfogata általában kisebb mint a leszállotté. Ez a különbség hangsúlyozódik 12 éves körül, amikor a normális here növekedni kezd. A hasüregben maradt here az állandó meleg hatására irreversibilisen károsodhat, hiszen germinatív hámja az egyik legsérülékenyebb szövet. A cryptorchid herében szövettani elváltozások mutathatók ki, leggyakrabban a tubuli seminiferi szintjén. Már a második életévtől Leydig-sejt zavarok és a spermatogoniumok elváltozásai észlelhetők electronmicroscópos vizsgálatok során. Sebészi levitel után a herecsatornák elváltozásai javulnak, de a spermatogoniumok nem mindig normalizálódnak.

A laedált here, eddig ismeretlen mechanizmus útján, a másik oldali, leszállott here működését is károsítja. Így, rejtettheréjűség kapcsán gyakran alakul ki *infertilitás* (kétoldali formában 100%-ban, egyoldaliban kb. 20%-ban). A másik veszély a *heredaganatok* keletkezése, melyek bizonyítottan sokkal gyakrabban fordulnak elő rejtettheréjűség esetén.

**Gyakoriság:** Az előbbiekből alapján érthető, hogy a rejtettheréjűség leggyakrabban koraszülötteknél (kb. 9%), újszülötteknél (6%), és egy éves kor körül (kb. 2%) jelentkezik. Elhelyezkedhet intraabdominálisan, az inguinális csatornában (kb. 63%, melyek közül 50% sérvekben, míg 24% a herezacskó előtt található).

Az ectopiás here előfordulása kb. 10%-os gyakoriságú.

#### **Kórisme és elkülönítő kórisme:**

A beteg gyermek vizsgálatát nyugodt psychés körülmények között kell végezni, kellemes szobahőmérsékleten, a báméskodókat eltávolítva (kivéve mindkét vagy egyik szülőt). Amennyiben a herék nem találhatók a scrotumban, meg kell próbálni levinni őket, óvatos, de határozott, a hasfalra kifejtett folytonos compressióval, a canalis inguinalis orificium internu-mától kezdve, s a scrotum irányába lefele haladva. El kell különíteni az ún. *retrahált* heréktől, amelyek levihetők a herezacskóba, de elengedéskor újra visszakerülnek a canalis inguinalisba.

A *vándorherék* (vagy *ingaherék*) viszont többnyire a herezacskóban találhatók, s csak a m. cremaster hypertóniája miatt kerülnek vissza a lágyékcsatornába. E formának önmagában nincsen pathológiás jelentősége.

Elkülönítendő az *ectopiás* heréktől is (l. előbb), valamint az *anorchidiától* (ez sokszor nehezebb, ha a gyermeknek sérvműtete volt). Alapos anamnesis, illetve a műtőorvosától nyert adatok szükségesek, esetleg ultrasonographia, CT, laparoscopia, laparotomia – nagy a veszélye ugyanis a le nem szállt herék elrákosodásának, ami később, akár felnőttkorban is bekövetkezhet. Az elrákosodás veszélye 20-48-szor nagyobb, mint az átlagpopulációnál.

Ritkán okoz nehézséget elkülönítése a teljes virilizációval járó *congenitalis adrenogenitalis syndromától*.

**Paraklinikai és laboratóriumi vizsgálatok közül:**

- antropometria; a *sexchromatin* és a *karyotípus* meghatározása;
- a cryptorchid ill. ectopiás here méretének, helyzetének és környezetének megítélésére echographiás vagy CT-vizsgálat;
- szükség esetén *MRI*, laparoscopia; sella-felvétel;
- *herebiopsia*, a leszállt és le nem szállt herénél egyaránt;
- a plasma-testoszteron- és a gonadotropin-szintek normális határok közt találhatók, kivéve, ha simultan hypogonadismus (főleg anorchidia) is fennáll;
- a *hCG-stimulatio*: a plasma-testoszteron-szintet emeli, míg anorchidiában hatástalan.

**Szövődmények:** a cryptorchid here torsiója, sérv-strangulatio, daganatos elfajulás.

**Kezelés:** Alapelv: a herék minél korábbi levitele a scrotumba (a vélemények különböznek az időpontot illetően, de egy éves kor után mindenképpen tanácsos, s legkésőbb 4-5 éves korig szükséges), ugyanis a hasüregi magas hőmérsékleten működésük nem kielégítő. Egyes szerzők már pár hetes-hónapos korban javasolják a *műtétet*. Mi akkor gondolunk műtetre első kezelésként, ha a betegnek azonos oldali sérve is van. Más körülmények között, előbb mindig gyógyszeres kezeléssel próbálkozunk. A hormonkezelés gonadotropinok adagolásából vagy gonadoliberinek alkalmazásából áll (utóbbiakkal az endogén gonadotropinok secretióját stimuláljuk).

*Gonadotropin-kezelés:* olyankor indokolt, amikor hypothalamicus vagy hypophyzer etiológiát tételezünk fel, ill. akkor, amikor az enyhén csökkent gonadotropin-secretio nem hatott a leszálláshoz szükséges időben. A gonadotropinok adása egyrészt therapiás beavatkozás, másrészt a diagnoszt is szolgálhatja. Rendszerint *hCG*-tartalmú gyógyszereket (*Pregnyl<sup>R</sup>*, *Primogonyl<sup>R</sup>*, *Choriogonin<sup>R</sup>*, *Profasi<sup>R</sup>*) alkalmazunk kúraszerűen, az életkortól függő adagban (500-1500 NE, hetente háromszor im., 10-15 injekció egy kúrában). A *hCG*-készítmények alkalmazását megelőzheti előkészítésként nemi hormon- (testoszteron-) kúra, az előző készítmények hatékonyságának fokozása érdekében.

*Gonadoliberinek és agonistáik* alkalmazásának feltétele a hypophysis gonadotrop-funkciójának épsége, ugyanis a gonadotropin-secretio fokozása útján hatnak. Ezért, hypothalamicus elváltozásokban javalltak, és nem hatékonyak primaer hypophyzaer elégtelenségben. *LHRH-készítményeket* (pl. *Kryptocur<sup>R</sup>*, *Relefact<sup>R</sup>*, *GnRH Serono<sup>R</sup>* stb), vagy superactiv *analógokat* (pl. *buserellint*, *goserellint*, *nafarellint*, *deslorellint*, *leuprorellint*, *triptorellint* tartalmazó készítményeket) adhatunk, de ezek egyelőre nehezen hozzáférhető, drága gyógyszerek. Ezeket sc., im. injekciók vagy orr-spray formájában adagoljuk, pulsatilis módon (ha ugyanis állandóan hatnak, gátolják a gonadotropinok secretióját down-regulatio útján, és így prostatarák, endometrioszis, előrehaladott emlőrák kezelésére használhatók). A gonadoliberin és gonadotropin kezelés néha egymással társítható, jobb eredmények elérése érdekében. Mechanikus akadály esetén és here-dysgenesisben mindkét említett gyógyszer-kategória ellenjavallt.

Ha nem sikerült gyógyszeresen megoldani a rejtettheréjűséget, *orchidopexiát* kell végezni, minél hamarabb, legkésőbb 4-5 éves korig.

**Prognosis.** Ha a herék levitelét a herezacskóba későn valósították meg, a fertilitás prognosisa rossz.

### 2.5.3.1.5. Gynaecomastia

Az emlőmirigyek méreteinek megnövekedését férfiaknál gynaecomastiának nevezzük.

Az emlőmirigyek normalis kifejlődéséhez szinte minden hormonra szükség van, de különösen fontos az oestrogenek, a progesteron, a prolactin és az STH szerepe.

A férfiak emlőmirigyszövege vestigialis jellegű, de képes a hormonális milieu változásaira reagálni, főleg az oestrogen-szint emelkedésére, az androgén-szint csökkenésére, vagy a prolactin-szint változásaira.

#### **Etiopathogenesis:**

– *endocrin* megbetegedések vagy *hormontermeléssel/túlsúllyal* járó állapotok:

– elsősorban a *primaer* vagy *centralis*, *congenitalis* vagy *szerzett hypogonadismus* (pl. hypophysis-elégtelenség, Klinefelter-syndroma, castratio);

– *fokozott oestrogen-secretio*: pubertáskor, amelynek korai fázisaiban az oestrogen-szintek relatíve jobban emelkednek, mint a testosteronéi (átmeneti gynaecomastia). Az oestradiolt részben a herék termelik, részben a testosteron átalakulásából származik;

– *oestrogen-túlsúlyt daganatok* is előidézhethetnek, így choriocarcinoma, here-teratoma, hepatoma, bronchus-carcinoma – mindezek *choriogonadotropint* (vagy csak hCG  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -láncot) secretálhatnak, melyek a here interstitialis sejtjeiben serkentik az oestrogen- és androgén-termelést – az oestrogen pedig gynaecomastiát okoz; a *herék és a mellékvesekéreg* ritka, *feminizáló tumorai* szintén oestrogent termelnek;

– a *prostatarákban* alkalmazott *oestrogen-kezelés* is gynaecomastiát okozhat;

– *májbetegségek*: hepatitis, cirrhosis, stázisos máj: ilyen esetekben fokozódhat az SHBG-termelés, *felborítván az oestrogen/androgén egyensúlyt*; ugyanakkor zavart lehet az oestrogenek májbeli lebontása is;

– *hyperprolactinaemiával járó állapotok*: *hypothyreosis*, *oestrogenek*, *neuroleptikumok* és más *antidopaminerg* vegyületek, egyes  $H_1$ - és  $H_2$ -*histamin antagonisták* (pl. cimetidin, ranitidin), különböző drogok (pl. opiátok), *spironolacton* stb.;

– *pajzsmirigy* funkciózavarok (*hypothyreosis* – lásd előbb; ritkábban *hyperthyreosis* – az SHBG-termelődés fokozása révén);

– *mellékvesekéreg hyper- vagy hypofunctio* (Cushing-syndroma ill. Addison-kór);

– *neurológiai* kórképek: Parkinson-kór, syringomyelia, poliomyelitis, zona zooster – utóbbiak mellkasi szintű, gerincvelői localisatio esetén;

– egyes *tüdő-, mellkasi* vagy *mediastinális* folyamatok: daganat, abscessus, mellhártyagyulladás, a már említett zona zooster stb.;

– egyes *steroid-szerkezetű* vegyületek: oestrogenek, androgének, antiandrogének (pl. cyproteron acetát), cortisol-származékok, D-vitamin, digitalis.

A fent említett tényezők mellett bizonyos *genetikai predisponáló* factoroknak is szerepe van a gynaecomastia létrejöttében.

#### **Klinikai tünetek:**

– elhelyezkedés: a gynaecomastia egy- vagy kétoldali, symmetricus vagy asymmetricus,

– terime: változó, lenticuláris subareolaris képződménytől egészen narancs-nagyságúig,



- a mellbimbók és areolák nagyon gyakran hyperpigmentáltak,
- az areolák néha megnövekedhetnek,
- kemény, rugalmas állagú tapintat, főleg kisebb gynaecomastiában; nagyobb méretek esetén olyan a tapintata mint egy női mellé,
- lehet ritkán fájdalmas – spontánul vagy nyomásra – de lehet fájdalomtalan is,
- nagyon ritkán galactorrhoea is tapasztalható.

#### **Elkülönítő kórisme:**

- Ha a folyamat egyoldali, gyorsan nő, esetleg váladékozik is (spontán vagy compressióra), vagy a rákos burjánzás egyéb jellegzetességei jelentkeznek (összekapaszkodás a környezettel, szabálytalan felszín, inhomogén tapintat, localis nyirokcsomók) *rákos daganatra* kell gondolni, ami a férfiaknál ugyan nagyon ritka, de igen malignus, gyors progressiójú.
- *Postnatalis* (az első héten), a *pubertás* körül, valamint az *andropausában* jelentkező gynaecomastiák átmeneti jellegűek, spontán megszűnnek – általában nincs pathológiás jelentőségük, s nem igényelnek kezelést.

A postnatalis gynaecomastiáért az anyai oestrogenek, a pubertáskoriért és az andropau-sában fellépő formákért a *relatív oestrogen-túlsúly* tehető felelőssé (andropausában csökken az androgén-secretio, míg az oestrogeneké gyakorlatilag változatlan marad). E folyamatok akkor válnak csak gyanússá, ha fennmaradnak és evoluálnak.

**Laboratórium:** A vizsgálatok az alapbetegségtől függenek, de általában tanácsos oestrogen-szintet (vagy oestrogenuriát), illetve prolactin-szintet nézetni, főleg, ha a folyamat tartósan fennáll.

#### **Kezelés:**

- a *fiziológias* gynaecomastiákat nem kezeljük, de *megfigyelés* alatt tartjuk;
- oestrogen-secretiót eredményező *daganatoknál*: a daganat *kezelése* mellett *antioestro-genek* alkalmazása, esetleg mastectomia jön számításba;
- amennyiben *más betegségek* keretén belül jelentkezik (pl. hypothyreosis kapcsán), az illető betegség *kezelésével* javul a gynaecomastia is;
- a *dopamin-agonisták* (bromocriptin, lisurid) – főleg hyperprolactinaemiás állapotokban, valamint a progesteron-tartalmú kenőcsök (pl. *Mastoprofen<sup>R</sup>*) általában jó hatásúak;
- *recidiváló*, konzervatív kezelésnek ellenálló gynaecomastiákat *sebészileg* kezeljük.

#### **2.5.3.2. A petefészek**

**Anatómia:** Az érett petefészek 4 -10 g súlyú (a ciklus során változik), kb.  $1 \times 2 \times 4$  cm nagyságú, páros szerv. Szerkezetében két réteg különíthető el:

- a *kéregállomány*, mely kívül található, s különböző fejlődési fázisokban levő *tüszőket*, illetve *sárgatesteket* tartalmaz, valamint
- a *velőállomány*, mely stromát, azaz kötőszövetet, ereket, idegeket, contractilis sejteket s néhány interstitialis sejtípust foglal magában. Ez utóbbiak steroid-hormonokat, főleg androgéneket termelnek.

**Embriológia:** A bipotentialis gonádtelep kéregállományából fejlődik ki, ide vándorolnak a 4 hetes embrióban az endodermalis eredetű őspetesejtek (*ovogoniumok*). Számuk mitoticus osztódással néhány százról 6 millióra nő az embrionális élet 20. hetéig, s ez alatt az ovogoniu-

mok *primaer ovocytákká* alakulnak. Az ovocyták, az őket körülvevő egyrétegű hámmal a *primordialis folliculusokat* képezik. Ezek száma a születésig 1-2 millióra csökken, a többi elpusztul (atresia). A foetalis petefészek functionalis nyugalomban van, nem úgy, mint a here, mely - mint láttuk - aktív, működő állapotban található.

**Élettani működései:** Két alapvető működése van: a petesejtek termelése (1), és a nemi hormonok secretiója (2).

1. A *petesejtek* a *primordialis tüszőkben* találhatók. E tüszők degenerálódása a születés után folytatódik, így a pubertáskorra számuk kb. 300 ezerre csökken. Ennek az atresiás folyamatnak valószínűleg az lehet a magyarázata, hogy a postnatalis élet első hónapjai után csökken a gonadotropinok szintje – ezt egyesek a hypothalamo-hypophyseo-gonadalis tengely sexualsteroidok iránti fokozott érzékenységének tulajdonítják (6-15-ször nagyobb pl. az oestrogenek iránti receptivitás, mint pubertás után). Ennek következtében a gyermekkorra jellemző alacsony nemi hormon-szintek is képesek gátolni a GnRH- és a gonadotropin-secretiót. Pubertáskor csökken a központi struktúrák receptivitása e gátlás iránt, így a gonadotropin-secretio fokozódik.

A *tüszők érési folyamaton* mennek keresztül, mely már az intrauterin életben (V.-VI. hónap) elkezdődik: a primordialis tüszőből előbb *primaer tüsző*, majd – elsősorban a pubertás idején – *secundaer* és *tertiaer folliculus* alakul ki.

Főleg a prepubertáskor fokozódó FSH-secretio hatására egy-egy primaer tüsző növekedésnek indul, a benne lévő petesejt megnő, s a körülötte lévő hám granulosa-hámmá alakul. Amikor a tüsző átmérője 0,3 mm-t, a granulosa-hám 2-8 réteget, s a petesejt (mely a szervezet legnagyobb sejtje) mérete 90-130 µm-t, vagyis végső méretét eléri, *secundaer tüszőről* beszélünk. Egyesek közülük továbbfejlődnek *tertiaer tüszökké*. Ezekben üreg- (*antrum*-) képződés indul be. Bennük az oocyta, s a 8-12 granulosa-sejtrétegből álló, a lumenbe domborodó cumulus oophorus a tüszők oldalához nyomódik. Kívülről a tertiaer tüszőt kötőszöveti sejtek, azaz theca-sejtek veszik körül. A pubertásig már kialakult tertiaer folliculusok atretisálódnak.

Ezután viszont a tertiaer tüszők *érett*, ún. *De Graaf-tüszökké* alakulnak: átmérőjük 20-30 mm-re nő, theca-sejtrétegük megkettőződik (theca externa és interna), s az előzőekben említett képletek bennük tovább fejlődnek. Így, a cumulus oophorusban kialakul a zona pellucida, egy vékony, áttetsző hártya, mely az érett petesejtet határolja el, kialakul a corona radiata, növekszik a granulosa, s a tüszőfolyadék mennyisége. Az ovulatio előtti időszakban a tüsző, melynek mérete gyorsan nő, a petefészek felszínére vándorol.

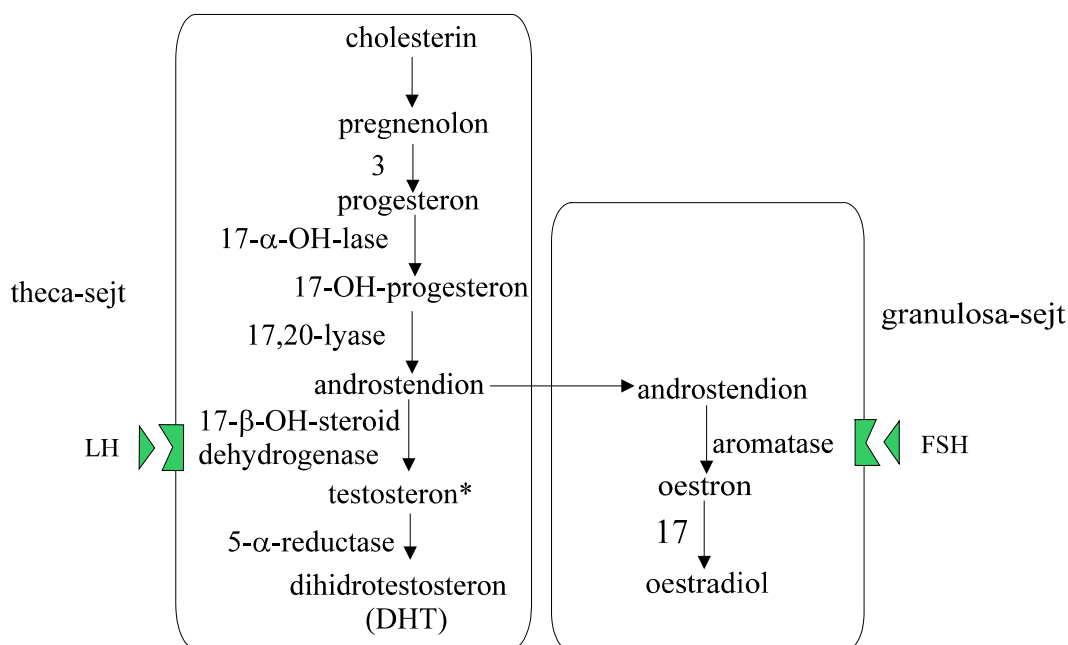
Az ivarérettség korában, kb. 30-35 év alatt, minden hónapban egy-egy tertiaer tüsző De Graaf-tüszővé érik, s így összesen 300-400 Graaf-tüsző képződik egy nő életében. A Graaf-tüsző megreped – *ovulatókor* – és a petesejt a petevezetőn át a méhüregbe kerül, ahol megtermékenyülés esetén beágyazódik (nidatio), ellenkező esetben a lelkődő méhnyálkahártyával a menstruatio során a hüvelyen keresztül kiürül. A megrepedt tüszőből *sárgatest* (corpus luteum) fejlődik, mely terhesség esetén fennmarad, különben pedig elsorvad (corpus albicans).

Egyik lényeges különbség a petefészek és a here működése közt, hogy előbbi kezdettől fogva meghatározott számú ivarsejttel rendelkezik, míg utóbbi az élet folyamán állandóan termel ivarsejteket (spermiogenesis).

2. A *petefészek-hormonok*: A petefészek hormon-termelése ciklikus, hullámzó (ellentétben a heréével, mely folyamatos, állandó).

A petefészekben háromféle steroid-hormon keletkezik: oestrogenek (oestron – E<sub>1</sub>, oestradiol – E<sub>2</sub>), progesteron, valamint androgének. Az oestriol (E<sub>3</sub>), mely egy gyenge oestrogen, a peripherián a másik kettőből keletkezik, s így nem tartják a petefészek genuin hormonjának.

Az oestrogenek közül leghatékonyabb az *oestradiol* (17- $\beta$ -oestradiol), mely a tüszőben s a sárgatestben egyaránt termelődik. A tüszőbeli oestrogen-synthesisben *mindkét gonadotropin* részt vesz, de fő szerepe az FSH-nak van. FSH-receptorok a granulosa-sejtekben vannak, míg LH-receptorok a theca-sejtekben. *Follicularis fázisban* az oestrogen-termelést e két sejttípus együttműködése biztosítja. A theca interna sejtekben a cholesterinből pregnenolon, majd 17-OH-pregnenolon, DHEA és  $\Delta_4$ -androstendion keletkezik (LH-hatásra), míg a granulosa-sában az A-gyűrű aromatizációja révén a  $\Delta_4$ -androstendionból oestron, illetve a testosteronból (ami szintén  $\Delta_4$ -androstendionból keletkezik) oestradiol jön létre (FSH-hatásra). Az oestron és oestradiol interconversióját a 17- $\beta$ -OH-steroid-oxydoreductase határozza meg, ennek aktivitása döntő az oestrogen-hatás szempontjából, ugyanis a 17- $\beta$ -oestradiol a legaktívabb oestrogen. A *lutealis fázisban* a folyamat hasonló, csak pregnenolon helyett progesteron a köztitermék, ebből 17-OH-progesteron, majd androstendion jön létre.



3: 3- $\beta$ -OH-steroid dehydrogenase; 17: 17- $\beta$ -OH-steroid dehydrogenase

\* : a nőknél a testosteron fele androstendionból képződik. Az androstendiont nem érdemes diagnostikai célra meghatározni, mert mind az LH-, mind az ACTH-stimulációra emelkedik.

#### 67. ábra. A petefészekhormonok termelése (két sejt, két gonadotropin).

A plasma DHT-t nem lehet mérni, ennek indirect meghatározására 3- $\alpha$ -androstendiol-glucuronidot a vizeletben kell vizsgálni.

A *theca-sejtek* csak *androgének*et tudnak képezni, mert csak az erre szolgáló enzym-garnitúrákkal rendelkeznek (l. a következőkben), míg P-450-aromatáz expressiójuk minimális, ezért oestrogén-képzésre képtelenek. Ezzel szemben a *granulosasejtekben* az androgén-synthesishez szükséges enzymek nincsenek meg, rendelkeznek viszont aromatáz, 17- $\beta$ -OH-steroid-dehidrogenáz, 3- $\beta$ -OH-steroid-dehidrogenáz enzymekkel, így ezek *oestrogen-synthesisre* képesek.

Az LH fokozza az *androgén-képzést* a theca-sejtekben, a gonádok és a mellékvesekéreg számára közös steroidogeneticus folyamat serkentésével. A theca-sejtekben keletkező andro-

gének *diffusio* útján átjutnak a granulosa-sejtekbe, ahol belőlük (főleg androstendionból) *FSH* hatására *oestradiol* szintetizálódik (a petefészkek steroidogenesisének „két sejt, két gonadotropin” modellje szerint). Az androgén-képzést intraovariális feedback szabályozza, mely a 17- $\alpha$ -OH-laze és a 17,20-lyase enzimek szintjén (mindkettő cytochrom-P-450-C17-enzym) valósul meg. Az androgén (testoszon) és az *oestradiol* gátolja, míg az inhibin, az *insulin*, s az *IGF-I* fokozza mindkét enzym aktivitását, vagyis az *androgén-synthesist*. (Gyakorlati aspectus: a gonadotropin-kezelésre rosszul reagáló meddő betegeknél GH-kezelést alkalmaznak, az *IGF-I* serkentésére). A nagyfokú androgén-termelést kiváltó LH-hypersecretio viszont kedvezőtlen: atresiát okoz (l. PCOS).

Az oestrogenek 60%-ban albuminhoz, ill. 37%-ban SHBG-hez (sex hormone-binding globulin), más néven TeBG-hez (testosterone-estrogen binding globulin) kötve keringenek, csak 3%-uk található szabad formában. Az *oestradiol* a májban oestronná alakul (ez sokkal gyengébb hatású); ugyanakkor az *oestradiol* s az oestron a peripherián oestriollá metabolizálódik (ez 100-szor gyengébb, mint a 17- $\beta$ -*oestradiol*, és antioestrogenként is viselkedhet).

A follicularis fázisban a granulosa-sejtekben kis mennyiségű *progesteron* termelődik, míg a lutealis fázisban – szinte kizárólag a plasma LDL-cholesterinből – a luteinizált sejtek nagy mennyiségű *progesteront* termelnek (de emellett oestrogent is).

A *progesteron* 53%-ban albuminhoz, 45%-ban CBG-hez kötött formában kering, és csupán 2%-a a szabad frakció.

*Androgéneket* (DHEA-t, androstendiont, testoszonst stb.) normális körülmények között csak minimális mennyiségben termelnek a theca-sejtek (l. előbb) és a stroma. Ezek peripheriás interconversiója igen élénk, ezért keringő mennyiségük nagyobb lehet, mint ez termelődésükből adódna. Főleg plasmafehérjékhez (SHBG, albuminok, CBG) kötődve keringenek, s csak kis hányaduk marad szabad formában. Az SHBG-synthesist az oestrogenek serkentik, s az androgének gátolják. A CBG-hez való kötődést a pajzsmirigyhormonok fokozzák (pl. hyperthyreosisban).

### **A petefészkek-hormonok hatásai:**

E hatásokat három csoportba sorolhatjuk: az ovariumra és a nemi szervekre, az extra-genitalis szervekre kifejtett, valamint általános anyagcsere-hatások.

#### *1. Hatásuk az ovariumra s a nemi szervekre:*

A petefészkek működésére kis adag oestrogen serkentőleg hat (folliculus-érés). Az endometriumban az oestrogenek a *proliferációs fázist*, a *progesteron* a *secretiós fázist* hozza létre. Az oestrogenek a myometrium hyperplasiáját és hypertrophiáját eredményezik. Oestrogen-hatásra a *méhcső* kinyílik, a cervix-nyák felszaporodik és elfolyósodik, ami diagnostikai értékű. *Progesteronra* viszont a méhnyak csukódik, a nyák-secretio csökken és megvastagodik. Az oestrogenek fokozzák a *petevezető* contractilitását, a *progesteron* gátolja ezt. A *hüvelyhám* szintjén az oestrogenek serkentik a proliferációt és az elszarusodást, a *progesteron* a sejtek leöklődését, csoportosulását, és széleik redőzöttségét (plicaturációját) fokozza. Ezen alapszik a cytohormonalis hüvelykenet értékelése.

#### *2. Hatásaik az extragenitalis szervekre:*

Összességükben a *másodlagos női nemi* jellegeket határozzák meg.

*Alkat.* Az oestrogenek alakítják ki a nőies alkatot, melyre jellemző a zsírpárna kifejezet-tebb lerakódása a csípő és a combok tájékán, a medence *nőies* alakja, a gégefő növekedésének hiá-

nya (magasabb hang), a nőies csontváz (az oestrogenek elősegítik a csontosodást, pl. a calcium- és foszfor-sók lerakódását a csontokban), az alacsonyabb termet stb.

*Szőrzet, haj.* Az oestrogenek serkentik a *haj* növekedését, az androgének a *szeméremtest, hónaljárok és törzs* szőrzetének képződését. A női pubes háromszög alakú; a has, a mellkas és a hát szőrzete nem alakul ki oestrogen-hatásra. A menopausa utáni fokozott szőrnövekedés androgén-túlsúly jele.

*Bőr és nyálkahártyák.* Az oestrogenek serkentik a nyálkahártyák *proliferációját* (uterus, vagina, stb.), ez a hatás progesteron és androgének esetében kevésbé kifejezett. A bőr *turgora* fokozódik oestrogen-hatásra (nagyobb víztartalom), így a bőr lágyabb, simább, rugalmasabb lesz. Az emlőbimbók, genitáliák fokozott *pigmentáltsága* – különösen terhesség alatt – szintén oestrogen-hatás következménye.

*Vegetatív idegrendszer.* Az oestrogen-hatás inkább parasympathicus, a progesteron-hatás sympathicus irányú. Utóbbi emeli a testhőmérsékletet is.

*Somaticus idegrendszer.* A sexualsteroidok végeredményben meghatározzák a *psychét*. Az oestrogenek ösztönzőleg hatnak, a progesteron gátlólag, depressziólag. A lelkiállapot is befolyásolja a hormonképzést, pl. anorexia nervosa, egyes amenorrhoeák.

### 3. Általános és anyagcsere-hatásaik:

Az oestrogenek serkentik a *PRL, az STH, a TSH és a cortisol* elválasztását. Ugyanakkor fokozzák több *transport-protein* synthesisét – pl. a *TBG*-ét is – és ezáltal csökkentik a pajzsmirigy-hormonok szabad frakcióját. Csökkentik a vér összlipid-tartalmát, főleg az LDL-cholesterint, így *antiatherogen* hatásúak; ez a hatás megvédi a procreatio periódusban lévő nőket az érleszedéstől, jelentősen hozzájárulva a férfiakénál jóval (kb. 7 évvel) nagyobb átlagéletkorukhoz. Kedvezőek *érhatásaik* is; gátolják a postmenopausalis *osteoporosist* (mindezeket l. ott). Az androgénekhez hasonlóan, fehérje-anabolicus hatásuk van.

Az oestrogenek nátrium-retentiót, *oedema*-képződést okoznak. Fokozzák a véralvadást, ill. a *thrombosis*-készséget, aminek terhesség folyamán, vagy anticoncipiens használatkor van nagyobb jelentősége. A progesteron – átmenetileg – bizonyos fokú diureticus hatást fejthet ki.

### A menstruációs ciklus és az ovulatio neuroendocrin szabályozása

Az ovarium funkciójának kontroll-mechanismusai jóval bonyolultabbak, mint más endocrin mirigyek szabályozási folyamatai. A női gonadostat komplex működését, így a külső és belső nemi szervek kifejlődését, a tüszők növekedését és érését, érett petesejt kialakulását, az ovulációt, conceptiót s a terhesség fennmaradását (annak első időszakában) egyrészt *centrális*, hypothalamo-hypophysealis, másrészt a *petefészkek önszabályozó* mechanizmusai biztosítják.

Ez a folyamat minden részletében ma sem ismert és nagyon sok egymásnak ellentmondó felfogás létezik több vonatkozásban is. A szabályozásban, didaktikai szempontból, 4 szintet különíthetünk el: a hypothalamus, a hypophysis, az ovariumok és a női genitáliák szintjét.

Az *első két szint* egymással olyan szoros anatomo-functionalis kapcsolatban van, hogy szerepüket közösen kell tárgyalnunk (l. a hypothalamus ill. az adenohipophysis fejezetét is).

A **hypothalamusban** termelődik a **GnRH** (LHRH), elsősorban a nucleus arcuatus szintjén, de az elülső preopticus mezőben is. Ez egy decapeptid, melynek secretióját *noradrenerg*-neuronok serkentik (melyek jelentős része a locus coeruleusból ered), míg a dopamin s az endogen opioidok gátolják.

A GnRH a hypophysis porta-rendszerén keresztül jut le az *FSH*-, ill. az *LH*-termelő sejtekhez, melyek secretióját stimulálja. Olyan kis mennyiségben termelődik, hogy az általános

keringésben gyakorlatilag nem követhető, s csak az anatómiai közelség s a speciális keringés teszi lehetővé hatását a gonadotropin-termelő sejtekre.

A GnRH-, s így a gonadotropinok elválasztása is *pulsatilis* (episodicus) jellegű. Ennek generátora valószínűleg a hypothalamus mediobasalis részének *nucleus arcuatus*-ában van. Az episodicus LH-elválasztást a ciklus során a *sexualsteroidok modulálják*, ezért a pulsatiók frekvenciája és amplitúdója *ciklus-függő*: a follicularis fázisban az emelkedő oestrogén-szint hatására egy-másfél óránként kis amplitúdójú pulsatiók jelentkeznek, melyek az ovulatio előtt megszorodnak; a lutealis fázisban viszont progesteron hatására nagy amplitúdójú, de csak ritkán, általában kettő-hat óránként, ill. naponta csak egyszer jelentkező pulsatiók észlelhetők. A gonadotropinok secretiója circadian ritmust is mutat: az *LH-elválasztás a délutáni órákban maximális*. A pulsatiók deregulálódása – mely egyes esetekben az endogen opioid peptidok túlsúlyának (pl. sportolók), vagy hyperprolactinaemiás állapotoknak tulajdonítható (l. a hypothalamus, ill. a hypothalamicus amenorrhoeák fejezetében) – menstruációs és ovulációs zavarokat eredményezhet.

A keringő **FSH** az előzetes menstruációs ciklus késői lutealis fázisában kezd emelkedni, a megelőző ciklus sárgatestjének csökkenő oestradiol-, progesteron- és inhibintermelése következtében, s ez az emelkedés folytatódik a korai follicularis fázisban. A fokozott FSH- és oestrogen-elválasztás a tüszők sorának (4-8 tüsző, azaz egy cohort) érését indítja be (recrutáció). Azok a tüszők fognak a preovulatoricus fejlődés útjára lépni, azaz *recrutálódni*, amelyek a legérzékenyebbek FSH iránt. Ezek közül is kiválik majd egy tüsző (*selectio*), mely a leggyorsabban kezdi meg az oestradiol-secretiót, s így *dominánssá* válik (*dominantia*). Ennek az a magyarázata, hogy az emelkedő FSH e tüsző granulosa-sejtjeiben indítja be elsőként az oestrogen-synthesisért felelős P-450 aromatáz (P-450arom) gén expresszióját. Ugyanakkor az FSH serkenti a petesejt érési folyamatait, s a granulosa-sejtek inhibin-secretióját is. Az emelkedő *oestradiol*-szint – adott értéket elérve – negatív feedback hatás révén visszaszorítja az FSH-secretiót, annyira, hogy ez nem lesz elég sem újabb tüszők recrutálódásához, sem a recrutált tüszők működésének és fejlődésének fenntartásához, úgy, hogy utóbbiak atretizálódnak.

A *dominánssá vált (ún. Graaf-) tüsző* több okból menekül meg az atresiától. Egyrészt azért, mert az FSH e tüsző felszínén *LH-receptorok* megjelenését indukálja, ami *progesteron*-secretióra vezet már az LH-csúcs előtt (ez a luteinizáció kezdetét jelenti). Ugyanakkor, a domináns tüszőben a vascularis endothelialis növekedési factor (*VEGF*) synthesisét meghatározó gén is fokozottabban expresszálódik, ami az érképződést serkenti. Az említett két tényező mellett a petefészekben számos más steroid és nem-steroid *paracrin* factor befolyásolja az FSH hatását, illetve a petefészek FSH és LH iránti érzékenységet (így pl. a theca-sejtekben LH hatására termelődő androgén steroidok, TGF- $\alpha$  és - $\beta$ , ill. a granulosa-sejtekben FSH hatására keletkező oestradiol, progesteron, inhibin, aktivin, IGF-I, IGF-II). A Graaf-tüsző oestrogen-secretiója a *“két sejt, két gonadotropin”* elv alapján valósul meg (l. előbb).

Az *emelkedő oestrogen-* ( mások szerint inkább az *inhibin-*) szint miatt *lecsökkent FSH-secretio* csak később, a ciklusközépi ovulatio során fokozódik újra, csúcserőérték érve el (l. 20. ábra). Ezután megint tovább csökken, s a lutealis fázis közepén éri el minimális szintjét, hogy azután, a késői lutealis fázisban ismét emelkedjék. (Csak zárójelben jegyezzük meg, hogy az *LH-secretio* az FSH-éhoz hasonlít, azzal a különbséggel, hogy a follicularis fázisban végig fokozatosan – átmeneti csökkenés nélkül – emelkedik és ciklusközépi ovulációs secretiója 1-3 napot tart).

A növekvő plasma-oestrogen-szint ezután „**criticus értéket**” ér el (azaz 250-350 pg/mL-t az LH-csúcs előtti napon, ill. – más adatok szerint – meghaladja az 1,1 nmol/L-t legalább 50 órán át), és pozitív feedback révén kiváltja a *hypothalamicus LHRH*-t, s így az *FSH* és **LH-csúcs-secretiót**, (ehhez hozzájárul a hypophysis LH-sejtjei érzékenységeinek fokozása GnRH iránt), ami *ovulatio*hoz vezet; a tüsző megreped, *sárgatestté* alakul, s a progesteron-secretio kifejezetten fokozódik. Meg kell jegyeznünk ugyanakkor, hogy a serum-progesteron már néhány nappal az ovulatio előtt elkezd emelkedni (l. előbb), s ez az emelkedés erősíti az oestrogen pozitív feedback hatását és elengedhetetlen a ciklusközepe LH-csúcs létrejöttéhez.

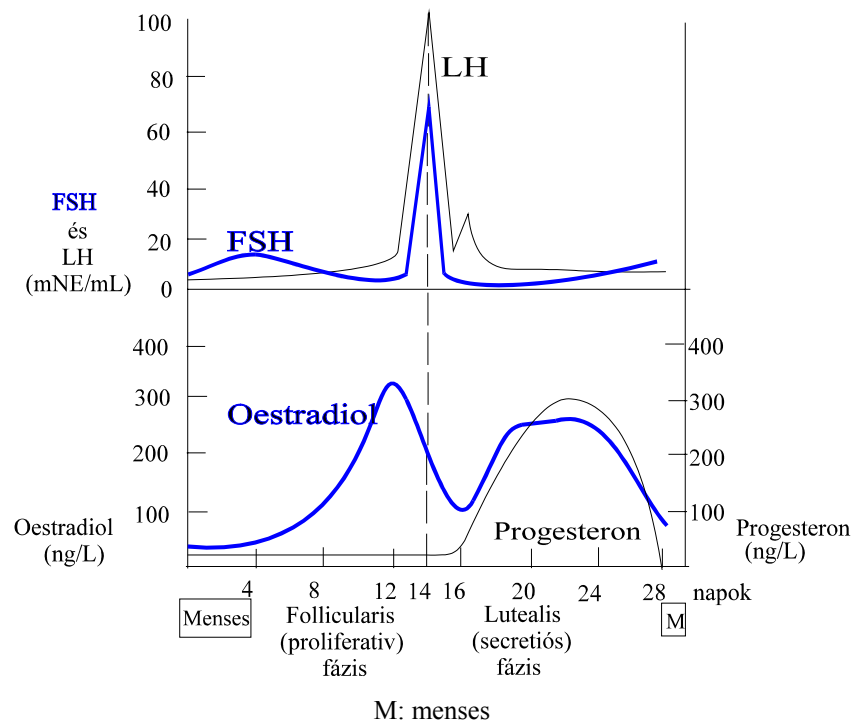
Az *ovulatio* leginkább gyulladásos folyamathoz hasonlítható, biokémiai alapja a *theca-* és a *granulosasejtek*ben található 3 postreceptor-rendszer (*cAMP*–proteinkináz, *PIP<sub>2</sub>*–Ca-függő proteinkináz, *arachidonsav*–prostaglandin, leukotrien) aktiválódása, mely helyi vérbőségre és a proteolyticus enzimek működésének fokozódására vezet. Ugyanakkor az érett tüszőben is fokozódik LH hatására a prostaglandinok és számos más hasonló anyagok termelődése; a *tüsző megrepedésében* a *prostaglandinok*nak és az *IL-1*-nek van döntő szerepe. Az ovulatoricus csúcs után az LH hirtelen csökken; mégis, az *LH-secretio*, s az ovariumok LH-receptorainak megfelelő száma fontos a *lutealis fázis* fenntartásában.

Összefoglalásként a gonadotropinok s a nemi hormonok secretiójának menstruációs ciklus során bekövetkező változásait bemutató 20. ábrát idézzük fel (részletesebben l. az adenohypophysis fejezetében, „A gonadotrop hormonok secretiójának szabályozása” címszó alatt).

A szabályozás 3. és 4. szintje (az ovarium és a genitáliák szerepe) ugyancsak együtt tárgyalható.

Az ovarium oestrogeneket, progesteront, androgéneket, inhibineket és activint választ el. Szó volt már az oestrogenek follicularis fázisban betöltött szerepéről, s mint láttuk, a gonadotropinok secretiójában pozitív és negatív feedback-hatást egyaránt kiválthatnak, a körülmények függvényében (mennyiség, hormonális milieu, a hatás idő- és támadáspontja).

A ciklus *lutealis* szakaszában a *progesteron* dominál, noha ezt egy második oestradiol-csúcs is kíséri. Mindkét hormon szintje a sárgatestfázis közepén éri el maximumát. A progesteron az oestrogen-receptorok down-regulációját váltja ki. Az oestrogen-dominálta proliferációs fázis endometriuma most, a lutealis fázisban, *secretiós* jellegűvé alakul. A lutealis fázisban az *FSH*- és *LH*-termelést feltehetően az *emelkedett oestrogen- és progesteronszint szorítja vissza* (castratio esetén ugyanis a gonadotropinok serum-szintje erősen megemelkedik, és ez oestradiollal megszüntethető; a progesteronról is jól ismert, hogy gátolja a GnRH-, s így a gonadotropin-secretiót). Progesteron hatására az LH-pulsatio frekvenciája is csökken: a korai sárgatestfázisban észlelt óránkénti egyről a késői szakaszra jellemző 4-8 óránkénti egyre esik le. Ugyanakkor az *inhibin* is (melynek serum-szintje a progesteron- és oestrogen-szinthez hasonlóan változik) gátolja (az *aktivin* pedig serkenti) az *FSH-secretiót*.



**20. ábra. A gonadotropin- és a sexualhormon-secretio a menstruációs ciklus folyamán**

A sárgatest működése csökken, majd kb. 2 hét után meg is szűnik (ún. *luteolysis* következik be), ami – a sexualhormon-szintek leesése következtében – az endometrium leelőkődését s a *menstruációs vérzés* beindulását okozza. Az új menstruációs ciklus létrejöttének elengedhetetlen feltétele a luteolysis. E folyamatért döntő módon a sárgatest LH iránti érzékenységének progresszív jellegű csökkenése felelős, a paracrin factorok szerepe csak másodlagos. Újabb (1994) irodalmi adatok szerint a *granulosasejtek programált pusztulása (apoptosis)*, mely a sárgatest regressiójáért (s a tüszők atresiajáért is) felelős, hormonális szabályozás alatt áll.

A 4. szintet a *női genitáliák* jelentik, vagyis a méh, a petevezetők, a hüvely s a vulva. Az emlő, s a húgycső distalis szakasza szintén érzékeny nemi hormonok iránt. Ezek a szervek a nemi hormonok célszervei, s hatásukra jól ismert változásokon mennek át a menstruációs ciklus során (ezek a nemi hormon-hatásoknál kerültek részletezésre). Maguk nem termelnek hormonokat, a prosztaglandinokon kívül.

### A petefészek-működés vizsgálata

**Anamnesis.** A ciklusra vonatkozó adatok: a menarche időpontja, a ciklusok szabályossága, időtartama, a menses időtartama és a vérzés foka, subjectív panaszok stb. érdekelnek bennünket.

Megtekintéskor, tájékozódunk az alkatról: az izomzat, zsírpárna, szőrzet-eloszlás férfias vagy nőies jellegéről. Megtekintjük a külső nemi szerveket: clitoris hypertrophia, nagyajkak alakja, pigmentáltsága, stb. Mérjük a testsúlyt és a magasságot, a testarányokat (feszítávolság, biacromialis és bitrochanterialis méretek).

A **nőgyógyászati vizsgálat** minden petefészekműködés-zavarnál indokolt, a cikluszavar egyes szervi okait (gyulladás, tumor, helyzeti- és fejlődési rendellenességek) a nőgyógyász hívatott tisztázni. Ugyancsak a nőgyógyász írja le a belső nemi szervek fejlettségi fokát, tapintási leletét.



## Az ovulatio diagnosisa

Jelentőségénél fogva több módszert is kell alkalmaznunk: alaphőmérséklet-mérés, a méhnyak állapotának és váladékának vizsgálata; a hüvelykenetek cytohumoralis vizsgálata és a különböző hormon-meghatározások ugyancsak segítségünkre lehetnek.

– **Alaphőmérséklet-mérés:** Gyakorlatias, hatékony, széles körben alkalmazott módszer, az ovulatio kimutatásának egyik legegyszerűbb de nem a legpontosabb klinikai lehetősége.

*Elve:* az ovulatio kapcsán secretálódó progesteron, a hypothalamus hőközpontját izgatva, az alaphőmérséklet emelkedéséhez vezet.

*Kivitelezése:* A nő minden reggel, ébredés után, de felkelés előtt, azonos időpontban, ugyanazzal a hőmérővel hőmérsékletet mér (lehetőleg végbélben, esetleg hónaljban). Ha a normális napi tevékenységet valamilyen szokatlan körülmény (láz, állapot, alkoholfogyasztás, a napi bioritmus felborulása) megzavarta, azt az illető napra be kell jelölni. A precízen megállapított hőmérsékletet, a ciklus 1. napjától a következő ciklus 1. napjáig, naponta – naptárszerűen – fel kell jegyezni. Normális körülmények között a ciklus közepe táján (14-17. nap) jön létre az ovulatio, amit három egymást követő napon legalább 0,2 °C-os napi hőmérséklet-emelkedés jelez (pl. 36,8, majd 37, ill. 37,2 °C). Ha ez az emelkedés egy-két napra kimarad, ezeket a napokat is hozzá kell számítani az ún. „kritikus periódus”-hoz. Az elért plató 12-14 napot tart; ha a 12 napot nem éri el, az azt jelenti, hogy a sárgatest rövid életű volt. A vizsgált személy legalább három hónapon keresztül kell végezze a hőmérőzést, s így megállapíthatja ovulatioja szokványos időpontját. Amennyiben terhes akar maradni, ezt a ciklus közepi periódust kell minél inkább kihasználnia, ha viszont el akarja kerülni a conceptiót, akkor ez alatt az időszak alatt óvakodnia kell a nemi contactustól, a biztonság kedvéért rászámítva még 2-2 napot előtte és utána is (tekintetbe véve a spermiumok viabilitását). Ez a módszer (tkp. az *Ogino–Knaus* módszer) képezi a természetes családtervezés egyik lehetséges formáját, amelyet sem erkölcsileg, sem vallás-erkölcsileg nem lehet elítélni. Természetesen nem a gyermekáldás teljes elutasításáról van szó (hanem elodázásáról), ez ugyanis összeegyeztethetetlen lenne a házasság lényegének vallás-erkölcsi megítélésével.

Mint a fentiekből kiderül, a *ciklusközépi hőmérséklet-emelkedés* az alapja az ovulatio diagnosisának (vagyis normálisan a hőmérsékleti görbe *bifázikus*), míg a monofázikus görbe anovulatiót jelent. Ennek értékei normális hőmérsékleti tartományokban, vagy alacsonyabb (pl. hypothyreosisban), olykor magasabb szinten (pl. hyperthyreosisban) is elhelyezkedhetnek.

Ovulatio-hiány tapasztalható primaer és secundaer hypogonadismusokban, valamint más anovulatióval járó endocrin zavarokban (pl. hyper-, hypothyreosis, mellékvesekéreg-elégtelenség, Cushing-kór, PCOS, hyperoestrogenismus, hyperprolactinaemia, hypophysis-elégtelenség stb.). Hosszabb ciklusok esetén későn jelentkezik az ovulatiós hőemelkedés, de időtartama normális.

Ezt a módszert mindig társítani kell más diagnostikai eljárásokkal, mert ha egymagában alkalmazzuk megbízhatósága – több szerző szerint – csupán 30 % körül van.

– **A méhnyak állapotának vizsgálata:** A méhnyak consistentiája, valamint nyitottsága alapján próbálunk az ovulatio időpontjára következtetni. Abból indulunk ki, hogy a ciklus preovulatoricus szakaszában a méhnyak kemény consistentiájú, de az ovulatio közeledtével egyre jobban felpuhul. Kezdetben zárt, de a ciklus közepe felé nyitottá válik, majd a lutealis fázisban újra csukott lesz („pupilla-jelenség”).

– **A méhnyak-nyák vizsgálata:** A méhnyak nyákot termel, melynek feladata, hogy csapszerűen elzárja a nyakcsatornát, megvédvén a méhüreget és a kismedencét a kórokozók és más idegen anyagok behatolásától. Termelése az oestrogen-elválasztás függvénye, tehát annak intenzitását tükrözi. A havivérzés idején s utána még néhány napig nincsen kimutatható nyáktermelés, azután egyre jobban fokozódik és a csúcsot az ovulatio körül éri el. Követhető a nyák mennyisége, nyújthatósága és *microscopos aspectusa*.

A *mennyiséget* a nő saját maga is megítélheti, tampon segítségével. A *nyújthatóságot* a nyákba mártott csipesz hegyeinek elszakadásig mért maximális fesztávolsága adja meg: 5 cm-es nyújthatóság a follicularis fázis közepére jellemző, 7 cm már a preovulációs szakaszt jelenti, míg a 8-9 cm és ennél nagyobb értékek az ovulatiót. A ciklus kezdete idején a nyák szerkezete szabálytalanul hálózatos (ezzel is a microorganismusok behatolásának megakadályozása a cél). Később az alkotó filamentumok szerkezete rendezetté, párhuzamossá válik, ilyenkor a nyújthatóság is fokozódik és a váladék átlátszóvá, üvegszerűvé válik (cél: a spermiumok behatolásának elősegítése az ovulatio periódusában).

*Microscopos* vizsgálata is fontos; előtte 68 órával tilos a hüvelyöblítés. Kezdetben szabálytalan a méhnyák *microscopos képe*, az ovulatio környékén viszont jellegzetes *páfránylevél-szerű aspectust* vesz fel.

A méhnyak változásait a menstruációs ciklus során *Insler* és *mtsai* (1972) pontrendszerbe foglalták (0 és 3 között).

**57. táblázat. Méhnyak-változások a menstruációs ciklus alatt (*Insler* és *mtsai*, 1972 pontrendszere)**

Változások	0	1	2	3
A méhszáj tá- gassága („ <i>pupilla-jelenség</i> ”)	zárt (nehezen szondázható); a nyálkahártya hal- vány rózsaszínű		közepesen nyitott (könnyen szondáz- ható); a nyálkahár- tya rózsaszínű	nyitott, a nyálkahártya vérbő
A méhnyak-nyák mennyisége	nincs	kevés (csak a nyakcsator- nában)	közepes (a külső méhszájban csillo- gó nyákcsepp)	bő (spontán kifolyik a nyakcsa- tornából)
A méhnyak-nyák nyújthatósága	egészen kismértékű	< 5 cm	5–10 cm	> 10 cm
Páfránylevél- szerű <i>microscopos aspectus</i>	nincs (a nyák amorf jellegű)	lineáris raj- zolat, oldal- elágazódás nélkül	részleges páfrányle- vélszerű rajzolat, oldalágakkal, bizo- nyos zónákban	teljes páfrány- levélszerű raj- zolat, oldalá- gakkal, a tárgylemez egész felüle- tén

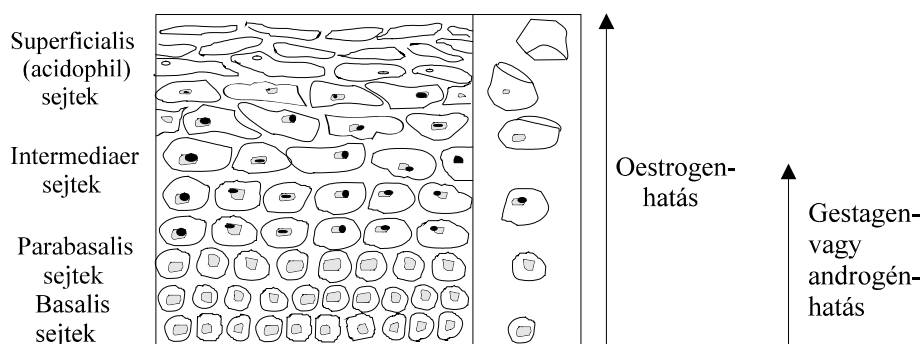
– **Hüvelykenet-vizsgálat (cytohormonalis vizsgálat).**

*Elvi* alapja: a hüvelynyálkahártyát mint hormon-receptort használja fel a női nemi hormonok secretiójának vizsgálatára. Ennek feltétele: e szerv morphologiai épsége és normális válaszkészsége. Éppen ezért hüvelyi fertőzésekben (pl. trichomoniasis, bacterialis, gombás

fertőzések, vagy egyéb vaginitisek esetében), pathológiás leucorrhoea, vagy más zavaró genitális laesiók fennálltakor e módszer nem alkalmazható. A vizsgálat előtt legalább 2 napos karencia tartandó, s a hüvelyöblítést el kell kerülni.

A lapocokkal feltárt hüvely receptaculum seminisében spontánul összegyűlt váladékból mikrobiológiai kacs segítségével veszünk mintát. A váladékot tárgylemezre kenjük, és belőle minél vékonyabb kenetet készítünk. Metilénkéssel vagy Papanicolaou-féle hármassfestéssel festjük.

A hüvelyt többrétegű elszarusodó laphám béleli, így a következő sejtípusokat tartalmazza:



**68. ábra. A hüvelyhám rétegei és a nemi hormonok hatásai a hüvelyhámra**

**Basalis sejtek.** Kisméretű, éretlen, kerekded, erősen bázikus festődésű (kék színű) sejtek, magjuk nagy és bázikus jellegű, kevés cytoplasmával rendelkeznek.

**Parabasalis sejtek.** Az előzőkhöz nagyon hasonlítanak, így sokan a basalis és parabasalis sejteket egy típusnak tartják. Méretük valamivel nagyobb és inkább tojásdad alakúak. Az előzőkhöz képest magjuk kisebb, így a cytoplasma mennyisége megnő.

**Intermediaer sejtek.** Nagyobb méretűek, magjuk hólyagos (vesicularis), de nem picnoticus. E sejteknél a bázikus festődés mellett a savanyú festődés is megjelenik. Gyakran kisebb-nagyobb csoportokban találhatók, s ez a jelenség elkülöníti őket a felületes sejtektől. Újabban ide sorolják a régebben navicularis sejteknek nevezett formákat is. Döderlein-bacillus jelenlétében cytolyticus jelenségek lépnek fel bennük.

**Superficialis (felületes) réteg:** Az elszarusodó és elszarusodott sejtek rétege (belső és külső superficialis réteg). Nagyméretű, gyakran sokszögletű sejtek, magjuk legtöbbször picnoticus vagy hiányzik, s intenzív eosinophil festődésük miatt rózsaszínűek vagy pirosak. Vékony sejtek, széleik gyakran cigarettapapírszerűen visszahajlanak (redőzöttek).

A hormonális impregnatio felbecsülésére különböző *indexek* alkalmazhatók.

Ilyen a *karyopicnoticus* index, melyet úgy határozzunk meg, hogy megvizsgálunk 300 sejtet, és kiszámoljuk a relatíve könnyen felismerhető, intenzíven pirosra festődő, picnoticus sejtmagok százalékát. Az elszarusodott, érett sejtek ugyanis picnoticus magokat tartalmaznak, s így jól elkülöníthetők az intermediaer sejtektől, melyek magjai hólyagos jellegűek. Ez az index a legértékesebb mutató.

**Maturisatiós index** a sejtek érettségi fokát fejezi ki. Meghatározzuk a parabasalis–basalis, intermediaer és superficialis sejtek százalékát :  $P / I / S$ . Ennek alapján könnyen számot adhatunk a maturisatio deviációjáról (jobbra vagy balra).

**Eosinophil (acidophil) index** az érett eosinophil és basophil sejtek arányát fejezi ki. Mivel a hüvelyi pH változásai nagymértékben befolyásolják, diagnostikai értéke kisebb. Csak a többi indexszel összhangban értékelhető.

*Plicaturatiós* index az érett, redőzött, és a lapos sejtek közötti arányt mutatja. Fordítottan arányos a karyopicnoticus indexszel. Értékes paraméter, mert a redőzöttség bizonyos esetekben nyilvánvalóbb, mint a karyopicnosis.

Követhető a sejtek csoportosulása (*agglomeratiós* indexe) is. Ez a négy vagy több sejtből álló sejtcsoportok arányát jelenti a csupán három sejtől álló sejttömörülésekhez képest. Értéke párhuzamos a karyopicnoticus indexével, felbecsülése azonban nehezebb.

*Oestrogenek* hatására fokozódik a hüvelyhám proliferációja és elszarusodása, így a sejtrétegek száma nő, és a sejtekben glycogen halmozódik fel. A hüvelykenetben a superficialis (pirosra festődő) sejtek dominálnak, vagy kizárólag ezek észlelhetők, s így a karyopicnoticus, a maturisatiós és az acidophil indexek magas (akár maximális) értékeket érnek el. Ugyanakkor az agglomeratiós index alacsony.

A *progesteron* (illetve a  $17\text{-}\alpha\text{-OH}$ -progesteron-származékok) hatására a sejtek nagyrésze basophil festődésű (kék), az elszarusodott sejtek aránya csökkent, a csoportosulási tendencia kifejezett. Az exfoliatio (a sejtek leválása) fokozódik, a sejtplasma szélei redőzöttek lehetnek, s a kenetben kevés leucocyta jelenik meg. A progesteron hatása azonban távolról sem olyan jellegzetes mint az oestrogeneké, és nagymértékben függ a hüvelyhám előzetes állapotától. Oestrogen-stimulatio után a proliferatiós aspectus megszűnésére vezet, kezdeti atrophia esetén szabálytalan hámnövekedést vált ki, míg az előzetes intermediaer sejt-dominantiát nem változtatja meg.

Az *androgén*-hatás. A hyperandrogenismusok a hüvelynyálkahártya atrophiját és a maturisatiós index balratolódását váltják ki (ezt oestrogen-therapia csökkenti). Ugyanakkor sajátos, kisméretű, poligonális sejtek jelenhetnek meg, melyek sejtmagjai picnoticusak.

A hüvelykenet-vizsgálat felvilágosítást nyújt a nemi hormonok hatásának fennállta vagy hiánya, illetve minősége vonatkozásában. Menstruációs ciklus létezése esetén az oestrogen és progesteron secretiójára és egymáshoz viszonyított arányára nézve nyerhetünk információkat. Ezek helyes megítélése érdekében a ciklus során minél gyakrabban, de minimálisan három alkalommal kell vizsgálatokat végezni: a 7., 14. és 21. napon.

Nemi hormonok hatásának hiányában a kenet *atrophias* vagy intermediaer jellegű. Ilyen aspectust találunk gyermekeknél, peripubertálisan, postmenopausában, secundaer amenorrhoeában, terhességben, de a ciklus második felében is.

A ciklus *proliferatív* (follicularis) fázisában vagy oestrogen-hatásra nő, majd dominánssá válik a superficialis sejtek száma. Így, az ovulatiós fázisban a picnoticus, a maturisatiós és az eosinophil index maximumát éri el. (Meg kell jegyeznünk azonban, hogy az abszolút értékek nagy egyéni szórásokat mutatnak.)

Postovulatoricusan, a *secretiós* fázis első hét napján, a superficialis sejtek száma, s ezzel a picnoticus index értéke gyorsan csökken. Ezután nő az intermediaer sejtek száma, és az agglomeratiós index, míg a Döderlein-bacillus hatása alatt a cytolysis fokozódik.

*Anovulatiós* ciklus esetén a hüvelykenet-vizsgálat igen hasznos lehet. Ilyenkor ugyanis a maturisatiós index változatlan az egész ciklus során (permanensen magas hyperoestrogenismusban és állandóan alacsony oestrogen-hiányban).

A *progestagenek* hatása is megítélhető: a *19-norsteroid-származékok* (ethisteron, norethisteron és acetátja, lynestrenol, norethynodrel, ethynodiol diacetát, norgestrel, desogestrel, 3-ketodesogestrel) *oestrogenekké* alakulva, proliferatív aspectusú hüvelykenetet idéznek elő, míg a *17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron-származékok* (medroxyprogesteron acetát, megestrol acetát, chlormadinon acetát, és cyproteron acetát) jellegzetes *progesteron-típusú* morfológiai képet.

Az *anti-concupiensek* hatására létrejövő képet ezek típusa (oestrogen, progestagen, vagy kombinációjuk) dönti el.

**58. táblázat. A hüvelykenet acidophil és karyopicnoticus indexeinek normálértékei**

A menstruációs ciklus napja	Acidophil index	Karyopicnoticus index
7. nap	20-30%	30%
14. nap	50-60%	60-80%
21. nap	30-40%	60%

**Hormon-meghatározások: – Alapszintek:** a normál értékeket l. az 59. táblázatban.

**59. táblázat. A gonadotropinok, a prolactin és a sexualhormonok normálértékei a vérplasmában (meghatározás: enzymaticus teszttel):**

Enzymaticus teszt	Nő				Férfi	Gyerek
	Follicularis fázis	Ciklus-közép (ovulatio)	Lutealis fázis	Post-meno-pausa		
FSH (mNE/mL)	3,9-10,0 *3,2-10,0 *2,5-10,0	6,6-29,0 7,5-20,0 25-70	2,3-8,0 1,3-11,0 0,3-2,1	26,5-139,0 36,0-138,0 > 30	1,7-11,0 1,5-11,5 1-7	0,5-3,3  < 5
LH (mNE/mL)	1,7-7,2 *1,2-12,5 *2,5-10	13-52 12-82 25-70	0,6-10 0,4-19 < 1-13	20-65 14-48 > 30	0,5-6,0 1,1-8,2 1-10	0,3-1,0  < 5
Prolactin (μNE/mL)	55-425				35-380	
	* < 360 (18 ng/mL)					
Oestradiol (pmol/L)	37-539	404-1424	99-906	41-169	37-143	22-139
Oestradiol (pg/mL)	12-48	153-237	48-172	< 66	< 60	
	*55-110	110-330	110-275	< 30	< 50	< 6
Progesteron (nmol/L)	0,95-3,5		5,7-67	< 0,95	< 0,95	
Progesteron (ng/mL)			7,6-25,6			
	* < 3		>10		< 2	
#Testosteron (nmol/L)	0-2,1				5,2-22,9	
#Testosteron (ng/mL)	< (0,1-0,96)				2,5-10,5	
	* 0,14-0,87				2,5-10,0	< 0,2
DHT (nmol/L)	0,3-93				1-2,6	
DHT(ng/mL)	0,087-0,27				0,3-0,76	

\*: egyéb laboratóriumi adatok szerint: egy sor számadatai egy adott laboratóriumra vonatkoznak, s nem jelentenek mindig enzymaticus teszt alkalmazásával nyert értékeket;

#: a vérben keringő testosteron csak 1%-a található szabad, biológiailag aktív formában, míg több mint 70%-a *SHBG*-hez kötött (utóbbi synthesist a májban az androgének csökkentik, így hyperandrogenaemiában a szabad testosteron-szint még inkább emelkedik, hypoandrogenaemiában pedig csökken; az *SHBG* synthesist viszont az oestrogenek fokozzák);

DHT :dihydrotestosteron;

NB: A prolactin  $\mu\text{NE/mL}$ -ben kifejezett értékeit 20-szal elosztva,  $\text{ng/mL}$ -ben kapjuk meg plasmaszintjét. Alkalmazhatók prolactin-stimulációs próbák is (TRH-, sulpirid-, metoclopramid-teszt).

*Hyperoestrogen*-kenet (AI = acidophil index és KPI = karyopicnoticus index a normális értékeket meghaladják): *absolut* hyperoestrogenismusban vagy oestrogen-termelő daganat esetén észlelhető. *Relatív* hyperoestrogenismusban az oestrogen-aktivitás (és ennek morfológiai jelei) normálisak, viszont a progesteron-secretio (s ennek cytohoronális jelei) csökkent intenzitásúak.

*Hypoestrogen*-kenet (fenti indexek alacsonyak): primaer és centrális petefészek-elégtelenségben észlelhető.

A gonadotropin-szintek emelkedése primaer petefészek-elégtelenségben következik be (normális körülmények között menopausában), míg csökkenésük centrális hypogonadismusra utal.

A 60. táblázat a *sexuálhormonok*, ill. *hormon-metabolitok vizeletbeli* értékeit tünteti fel.

#### 60. táblázat. Sexuálhormon-ürítés a vizeletben

##### Az oestrogen-ürítés normálértékei\*

Ciklus	7. nap	14. nap	21. nap
Nők	15-20	30-50	20-40
Férfiak	< 10 $\mu\text{g}/24\text{ h}$		

##### A pregnandiol normálértékei a vizeletben (mg/24 h)

Pregnandiol (mg/24 h)	Allen-módszer	Biokémiai módszer
	4-6	6-10

\*:  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ .

Fokozott az *oestrogen-ürítés*: terhességben, absolut hyperoestrogenismusban, oestrogen-termelő daganatokban. Csökkent értékeket elhalt terhességben, primaer és centrális petefészek-elégtelenségben, menopausában találunk.

A *pregnandiolt* progesteron helyett, annak metabolitjaként határozzuk meg, rendszerint a ciklus 21. napján. Emelkedett értékek terhességben, luteomában, csökkent értékek pedig progesteron-elégtelenségben, anovulációs ciklusokban fordulnak elő.

– Mind az oestrogenek, mind a progesteron szükség esetén meghatározható a tüszőfolyadékban, a peritonealis folyadékban, sőt újabban a nyálban is.

#### – Dinamikus próbák:

*Progesteron-(progestagen)-teszt*: Progesteront adunk injectabilis formában, 2-3 naponta 1, összesen 4-5 ampullát; ma már gyakrabban használunk *progestagen*-tesztet, pl. medroxyprogesteron-acetátot, naponta 10 mg-ot szájon át, 10 napon keresztül. Ha megvonásos vérzés lép fel, a teszt pozitív, ami proliferatív endometrium, azaz oestrogen-hatás jelenlétére utal. A vérzés elmaradását atrophias vagy hiányzó endometrium (Asherman-syndroma) magyarázza.

*Oestrogen-teszt* (azaz *oestrogen-progestagen-teszt*): Negatív progestagen-teszt esetén alkalmazzuk, az endometrium functionalis és organicus laesióinak elkülönítésére. Rendszerint

20-40 µg *ethinyloestradiol*t adunk szájon keresztül 3 héten át, s az utolsó 7-10 nap folyamán *progestagen* is társítunk.. Alkalmazható két fázisú vagy *sequentialis* típusú *oralis fogamzásgátló* is. Ha vérzés jelentkezik, akkor az endometrium válaszkészsége megőrzött. A vérzés elmaradása receptív endometrium hiányára, terhességre, vagy a nyakcsatorna elzáródására utal.

*Clomiphen-teszt*: A teszt a *hypothalamo-hypophysealis válaszkészséget* (gonadotropin-functiót) vizsgálja. A clomiphen fő hatása abban áll, hogy antioestrogenként viselkedve csökkenti az oestrogenek negatív feedbackjét a hypothalamus szintjén; ugyanakkor a hypophysisben közvetlenül fokozza az FSH- és kisebb mértékben az LH-secretiót, ill. sensibilizálja a gonadotropin-termelő sejteket GnRH iránt. Az ovarium-működést is serkenti, együttműködve az FSH-val.

Progestagen vagy oestrogen-progestagen okozta megvonásos vérzést követő 5 napon keresztül ( az 5-9. nap között) 100 mg/nap clomiphent adagolunk, ami a gonadotropin-secretio fokozódását eredményezi. Mások szerint *amenorrhoeában* adagoljuk, 3 mg/ttkg osztott adagokban (maximum 200 mg/nap), 7 napon át. Serum-FSH-t és LH-t határozzuk meg a 0, 4, 7 és a 10. napon – élettani körülmények között ezek egyértelműen meghaladják az alapértékeket, akár 50-100 %-kal is; nőknél a 21. napon serum-progesteron-emelkedés következhet be, az ovulatio jeleként. A súlyos anorexiások gyakran nem válaszolnak clomiphenre. Pre- és peripubertalisan a gonadotropinok paradox csökkenése jelentkezhet. A próba kiértékelése különben hasonló a GnRH-tesztéhez (l. a következőkben).

*GnRH-teszt*: Feltételezett centralis hypogonadismus esetén végezzük, nőknél a cyclus 3-10. napja közt. A próba megkezdése előtt (reggel 9 órakor), majd az LHRH (25-100 µg iv.) beadása utáni (20), 30 és 60. percben vett vérből határozzuk meg a gonadotropin-szinteket.

**61. táblázat. A GnRH- (LHRH-) teszt normálértékei**

Nem és életkor	Serum-FSH-szint (mNE/mL)			Serum-LH-szint (mNE/mL)		
	alap	20 perc	60 perc	alap	20 perc	60 perc
Nő	2,5-10	1-11	1-25	2,5-10	15-42	12-35
Férfi	1-7	1-7	1-5	1-10	13-58	11-48
Fiúk pubertás előtt	< 2,5	csúcs: ≤24		< 5	csúcs: < 21	
Fiúk pubertás alatt	1-7	csúcs: 1-22		3-17	csúcs: 21-75	
Lányok pubertás előtt	< 5	csúcs: 10-50		< 5	csúcs: < 21	
Lányok pubertás alatt	1-7	csúcs: 10-53		3-17	csúcs: 21-190	

*Hypothalamicus* laesio esetén a próba pozitív lehet, de csak akkor, ha a hypophysis gonadotropin-termelő sejtjeinek atrophíája még nem következett be. Utóbbi esetben hatékony lehet a próba megismétlése, többszöri LHRH-adagolás után. *Hypophysis* elégtelenségben viszont ekkor sincs gonadotropin-válasz. Mint az előzőkből is kiderül, nem különíthető el biztonsággal, hogy a zavar hypothalamicus, illetve hypophysealis eredetű-e. Primaer hypogonadismusban a GnRH-ra fokozott választ kapunk. Egészében véve e teszt nem megbízható, csak az amenorrhoea diagnosisában és követésében vált be (főleg anorexia nervosa esetében).

A *hCG-stimulációs teszt*re néha a nőknél is szükség lehet (l. részletesebben a hereműködés vizsgálatánál). *Primaer hypogonadismus*ban a próba *negatív*. Elvégzése nem javallt magas serum-gonadotropin-szint fennállásakor.

*Képző eljárások:*

*Ultrahang-vizsgálat:* Nélkülözhetetlen a *PCOS* diagnózisában. Az *ovulatio-inductio* követésére ugyancsak alapvető módszer: a terápiás hatás megítélésére, a hCG-adagolás időzítésére, az esetleges hyperstimulatio felismerésére. Az *in vitro* fertilizációs programokban megfelelő számú fertilisabilis petesejt nyerésére ugyancsak ezt alkalmazzák.

*Laparoscopia, pelviscopia:* széles körben használják a petefészkek közvetlen észlelésére, gyermekkortól időskorig. Cysták leszívása, biopsia elvégzése, daganatok felismerése, therapiás beavatkozások (pl. *PCOS*, endometriosis, összenövések megoldása) válnak így lehetővé.

#### 2.5.3.2.1. A petefészkek-működés elégtelensége

Lehet globális vagy partialis (utóbbi rendszerint a luteális functio elégtelensége). A megjelenés időpontját tekintve lehet pre- és postpubertalis. Etiológiáját illetően lehet primaer (ovarialis), illetve secundaer (hypothalamo-hypophysealis). Az előző forma hyper-, az utóbbi hypogonadotropismussal jár.

##### A/1. Primaer (hypergonadotrop) prepubertalis petefészkek-elégtelenség

**Etiológia.** Az esetek nagy többségében ovarium-dysgenesisek és csak kivételesen fertőzések (pl. mumpsz, tbc), daganatok, besugárzás vagy műtéti beavatkozás következményei.

Ismertebb formái: tiszta ovarium-dysgenesis vagy agenesis, monoovarialis dysgenesis, az ún. „tüsző-szegény ovariumok szindrómája”, s a nem működő, afunctionalis ovarium-syndroma. A Turner-syndromát és a hozzá hasonló (paraturner-) syndromákat az előzőekben tárgyaltuk.

**Klinikai kép:** A *nemi szervek* (vulva, clitoris, hüvely) csökevényesek, fejletlenek maradnak, és nem alakulnak ki a *másodlagos nemi jelek* (így az emlők) sem. Jellemző a *primaer amenorrhoea*. Rendszerint eunuchoidismus észlelhető: magasnövés (főleg az alsó végtagok megnyúlása révén, „nyakigláb” termet), gyakran soványság, keskeny csípő, szögletes vállak, hosszú ujjak.

Az említett kórképeknek megvannak a maguk sajátos vonásai is (pl. fejlődési rendellenességek).

A **tiszta ovarium-dysgenesisben** (*agenesisben*) hiányoznak a petefészkek, helyettük *csikgonád* (streak-gonad) található. Ilyen szempontból hasonlít a Turner-syndromához, sokáig annak is vélték. A tiszta gonad-dysgenesisben hiányoznak azonban a Turner-syndromára jellemző fejlődési rendellenességek és a növekedés elmaradása. Etiológia: monogén (AR, ill. XR) öröklődésű betegség

**Karyogram:** 46,XX vagy 46,XY, máskor mozaicizmus: 45,XO/46,XY.

A 46,XY gonad-dysgenesist *Swyer-syndromának* is nevezzük, s a férfi pseudohermaphroditismus keretében tárgyaltuk részletesebben. Az Y-chromosoma jelenléte miatt fokozott a csikgonád *malignizálódási* veszélye, ennek esélye kb. 30%-os.

A 45,XO/46,XY gonad-dysgenesist *kevert gonad-dysgenesisnek* is nevezik és igen változatos lehet, a Turner-szerű syndromától a normális férfi phenotypusig. A Turner-syndroma keretében van róla szó.



A 46,XX chromosoma-képletű tiszta ovarium-dygenesisben a *fejlődés látszólag normális*, egészen a *pubertásig*: ekkor viszont elmarad a női nemi szervek fejlődése és nem jelennek meg a másodlagos nemi jellegek sem. *Eunuchoid aspectus* jellemzi: a végső testmagasság a normális felső határán van, főleg az alsó végtagok nyúlnak meg, így a testalkat „nyakigláb” típusú lesz és szőrtelen. A testmagasság lehet azonban átlagos is. Amastia és primaer amenorrhoea egészíti ki a képet. A gonadotropinszint magas. Az intelligencia normális. 24 betegnél észleltek idegeredetű süketséget (*Perrault-syndroma*). A betegség nőkre korlátozott autosomalis recessiv öröklődésmenetű és Finnországban gyakori.

Kezelése annyiban tér el a Turner-syndromától, hogy csak oestrogen-substitutiót kell alkalmaznunk, GH-ra és anabolicus steroidokra nincsen szükség.

A **monoovariális dysgenesis**ben csak az egyik ovarium dysgeneticus, a másik oldalt egyáltalán nincsen petefészek.

Pubertáskor női fenotípus alakul ki, de a *szexualizálódás elégtelen*; *primaer* vagy *secundaer amenorrhoea*val jár.

Az ún. „**tüsző-szegény ovariumok szindrómájában**” a tüszők mennyisége csökkent, s a *pubertáskori szexualizálódás hiányzik vagy elégtelen*. Minél kevesebb a folliculusok száma, annál rövidebb ideig tart a petefészkek működése, s annál kisebb mértékű a pubertáskori szexualizáció. A tüszők számának és működésének csökkenése több tényező (pl. *genetikai, autoimmun*) következménye lehet, és pre-, intra- vagy postpubertalisan jön létre. Így, három klinikai formát határozhat meg: a *prepubertalis* formára jellemző a primaer amenorrhoea, amastia s az eunuchoidismus; az *intrapubertalis*ban megjelenik ugyan a menarche, de megtorpan a sexualizálódás; itt enyhébbek az eunuchoid vonások; a *postpubertalis* formát normális pubertalis sexualisatio jellemzi, de *adott idő után secundaer amenorrhoea* (korai menopausa) és a nemi szervek *involutiója* következik be.

Az **afunctionális ovariumok** esetén a *petefészkek látszólag normálisak*, de *nem reagálnak gonadotropin-stimulációra, receptivitási zavar* miatt a *tüszők primordiális* formában maradnak, vagy fejlődésük megáll.

A receptivitási zavar ugyancsak pre-, intra-, vagy postpubertalisan léphet fel, az előző szindrómában leírt formákhoz hasonló állapotokat hozva létre; így végeredményben *primaer* vagy *35 éves kor alatt jelentkező secundaer amenorrhoea (korai menopausa)* lép fel.

A petefészkek-elégtelenséghez *változatos pathologia* társulhat: alacsony-, normális vagy magasnövés, eunuchoidismus, acromicria, rövid nyak, nyúlajak, vékony, pókhálószerű ujjak, cubitus valgus, debilitás.

A **Turner-syndromát** és a *paraturner* mozaicizmusokat l. az előbbieken.

A **Noonan-syndroma** leggyakoribb tünetei megegyeznek a fiúknál leírtakéval (l. ott). Annak ellenére, hogy normális, 46,XX karyotypusuk van, sok tünetük a Turner-syndromásokéval közös, mások viszont eltérnek. Rendszerint létrejön a *nemi érés*, csak két évvel az átlagosnál *később*. Gyakoriak a *szív* fejlődési rendellenességei (főleg a pulmonalis stenosis és az atrialis septum-defectus), valamint a *mentalis* retardatio.

**Fölös számú X-chromosoma-syndromák (X-tri-, tetra-, pentasomiák) nőknél:**

**XXX nők.** Az X-trisomia a leggyakoribb X-chromosomához kötött rendellenesség, az élveszületett leányok kb. egy ezrelékénél fordul elő. Az esetek kétharmadában anyai meioticus nondisjunctio okozza. A *nemi érés* és a menarche megjelenése *normális* ugyan, de *mentalis zavarok* jelentkezhetnek. Ilyen a beszédfejlődési zavar (két éves korra nyilvánvalóvá válik),

csökkent értelmi képesség, koordinációs zavar, éretlen viselkedés; gyakran kerülnek kisegítő iskolába. Rendszerint magas, csontos termet, magatartásbeli zavarok állnak fenn.

**Tetra- és penta-X-syndromás** nők ritkán észlelhetők. *Nemi* érettségük gyakran zavart vagy létre sem jön, *mentalis retardatió*ban szenvednek. *Hypertelorismus*, *epicanthus*, *clinodactylia*, *szívfejlődési rendellenességek* lehetnek jelen.

**Autoimmun petefészek-elégtelenség.** Az *I. typusú autoimmun polyglandularis hiány-syndroma* részeként jelentkezhet, kb. 60 %-os gyakorisággal (l. ott). A *nemi* fejlődés *elmaradása* vagy *korai menopause* jellemzi. Az esetek 70 %-ában petefészek- és petesejtellenes *antitestek* mutathatók ki. *Glucocorticoidok* immunsuppressív adagjaival sikerült néhány esetben a menstruációs cyclust újraindítani.

**Egyéb** betegségek közül említésre méltó a *galactosaemia*, mely rendszerint petefészek-elégtelenséggel és magas gonadotropinszintekkel jár (feltehetőleg UDP-galactose hiány okozza), valamint az *ataxia-teleangiectasia*, melyet hasonló gonadzavar jellemez, oka viszont ismeretlen.

**Laboratórium:** Az említett változatos formák ellenére, közös vonásaik a következők:

- a *nemi hormonok* (oestrogen, progesteron) plasma-szintje *alacsony*, vagy ki sem mutatható, és pubertáskor nem emelkedik;
- vizeletbeli metabolitjaik szintén csökkentek vagy hiányoznak, és pubertáskor sem módosulnak;
- a *gonadotropin*-szintek (FSH, LH) *magasak*;
- a *gonadotropinokkal* végzett *stimulációs tesztek negatívak*, míg a *GnRH-stimulatio extrém magas FSH-választ* vált ki;
- *genetikai* elváltozások gyanúja esetén *Barr-teszt*, ill. *karyogram* elvégzése indokolt.

Az említett eredmények természetesen nem vonatkoztathatók a „tüsző-szegény ovariumok syndromájára” vagy más kórképekre olyankor, amikor a petefészek (általában vagy még) normális functionalis állapotban található.

A végső diagnoszt az említett kórképekben sokszor csak exploratív laparotomia, ill. a petefészek *szöveti* vizsgálata biztosítja.

**Kezelés:** Az etiológiától függ. Ha nem lehetséges etiológiai kezelés, a pubertástól *oestro-progestatív* substitúciót végzünk, mesterséges ciklusokat alakítva ki. *Tiszta gonad-dysgenesis-ben*, Y-chromosoma jelenlétekor, a *csikgonádokat ki kell irtani*, különben elrákosodhatnak.

Egyes növekedési zavarokkal járó syndromákban próbáljuk korrigálni a *hossznövekedés* elmaradását is, STH-tartalmú készítményekkel (pl. Turner- és paraturner-syndromákban).

## **A/2. Primaer (hypergonadotrop), postpubertalis petefészek-elégtelenség**

**Etiológia:** A petefészek pubertas után fellépő laesiói okozzák: fertőzések, gyulladások (pl. *nemi* betegségek), daganatok, műtétek (castratio), besugárzások és egyes gyógyszerek.

Ebben a korban nyilvánulhatnak meg a primaer, prepubertalis petefészek-elégtelenség fejezetében ismertett egyes kórképek is, melyek korábban még nem manifesztálódtak, pl. a „tüsző-szegény ovariumok”, ill. az afunctionalis ovariumok postpubertalis formái (l. ott).

**Klinikai tünetek:** Az elsődleges *nemi* jellegek (a *nemi* szervek) lassan regressziót szenvednek, a másodlagos *nemi* jellegek ugyancsak visszafejlődnek.

Negatív irányú ciklus-zavarok (brady-, oligo-, hypomenorrhoea, egészen az amenorrhoeáig), anovulatio, sterilitás, nemi működési zavarok alakulnak ki.

**Laboratórium:** I. a *primaer, prepubertalis* petefészek-elégtelenségnél leírtakat.

**Kezelés:** Etiológia-függő; ha ilyen kezelés nem lehetséges, substitutio oestro-progestativ szerekkel (mesterséges ciklusok).

### **B/1. Centralis (hypogonadotrop) prepubertalis petefészek-elégtelenség**

**Etiológia:** Hypothalamo-hypophysealis daganatok, gyulladások, traumák, fertőzések, craniopharyngeoma, vagy egyéb *organicus* elváltozások, valamint a jól ismert *isolált gonadotropin-hiányos* veleszületett *hypothalamo-adenohypophysealis* *syndromák*: Babinsky–Fröhlich stb., beleértve a Kallmann-De Morsier-féle vagy *olfacto-genitalis*-syndromát is, mely ugyan a nőknél ritkább, de náluk is előfordul (e *syndromákat* lásd részletesen a férfi *secundaer prepubertalis hypogonadismusnál*). Hypogonadotrop hypogonadismusokról van tehát szó.

**Klinikai kép:** Lényegében megegyezik a *primaer prepubertalis* petefészek-elégtelenségével, kivéve az előbbieknél sok esetben észlelhető genetikai meghatározottságú tüneteket. Fennállnak viszont a kiváltó *alapbetegségek* tünetei és klinikai jellegzetességei.

#### **Laboratóriumi eredmények:**

Mind a sexualhormonok, mind a gonadotropinok plasma-szintje alacsony, és pubertás-kor nem emelkedik.

Képalkotó eljárásokkal gyakran kimutathatók az *alapbetegség* jelei.

**Kórisme:** könnyebb olyankor, ha egyéb hypophysis hormonok hiánya is fennáll, ill. hypothalamo-hypophysealis *organicus* laesiók mutathatók ki. Nehéz viszont elkülöníteni az *isolált gonadotropin-hiányos* eseteket a *pubertas tardától*. Ismételt gonadotropin-meghatározások (főleg alvás idején végezve) fedhetik fel a nemi érés élettani késésének fennállását (ilyenkor a gonadotropinszintek emelkedő tendenciát mutathatnak).

**Kezelés:** Ahol lehetséges: *etiológiai* (pl. craniopharyngeoma esetén műtét), ahol nem, ott oestro-progestativ *substitutio*s therapiát vezetünk be a pubertas utáni időszakban (mesterséges ciklusok létrehozása). A részleteket I. a hypothalamus és az adenohypophysis fejezeteiben, valamint a centralis eredetű prepubertalis férfi hypogonadismusnál.

### **B/2. Centralis (hypogonadotrop) postpubertalis petefészek-elégtelenség**

**Etiopathogenesis:** Kiemeljük a *hypothalamo-hypophysealis organicus* elváltozások (daganatok, gyulladások, infiltratív folyamatok) jelentőségét, valamint a *hyperprolactinaemiás állapotok* szerepét, amelyeket igen változatos tényezők idézhetnek elő (hyperoestrogenismus, hypothyreosis, számos antidopaminerg és egyéb természetű gyógyszer, cirrhosis, nephrosis, veseelégtelenség stb.) – lásd a férfi centralis postpubertalis hypogonadismusánál.

**Klinikai kép:** Hasonlít a *primaer postpubertalis* petefészek-elégtelenséghez: a nemi szervek és a másodlagos nemi jellegek visszafejlődése, negatív irányú ciklus-zavarok, anovulatio, sterilitás, nemi működési zavarok állnak fenn.

#### **Laboratóriumi eredmények és képalkotó eljárások:**

– a *sexualhormonok* vérszintjei és vizelet-metabolitjai rendszerint *alacsony* értékűek, vagy hiányoznak;

- a *gonadotropin-szintek alacsonyak* és ha az elváltozás hypophysealis eredetű, *GnRH*-stimulációra nem válaszolnak; hypothalamicus eredet esetén azonban ez a próba gonadotropinemelkedést válhat ki;
- gyakran emelkedett lehet a *prolactin*-szint;
- a *képalkotó* eljárások (sella-felvétel, CT, MRI) kimutathatják az alapelváltozásokat.

**Kezelés:** *Etiológia*-függő: az esetek jelentős százalékában megoldható a hypothalamo-hypophysealis elváltozások rendezésével, illetve a hyperprolactinaemia kezelésével.

Ha a ciklusok nem jelentkeznek, *substitutio*s kezelés végzendő. Kivételt képeznek azok az esetek, amikor oestrogen-therapia nem alkalmazható (hypophysealis prolactin-termelő daganatok).

#### 2.5.3.2.2. Amenorrhoeák

A petefészek-elégtelenség egyik legjellegzetesebb megnyilvánulása az amenorrhoea: ez lehet a menstruációs ciklus megjelenésének a hiánya (*primaer amenorrhoea*), vagy legalább 3 hónapon keresztül fennálló elmaradása (olyanoknál, akiknek már volt cyclusa; ez a *secundaer* forma). Az amenorrhoea nem jelent mindig primaer (ovarialis) vagy secundaer (centrális) *hypogonadismust*.

A menstruációs ciklus a hypothalamo-hypophyseal-ovarialis tengely normális működésétől és a méhnyálkahártya normális válaszkészségétől függ. Ilyen alapon érthető, hogy a nők számos *más endocrin megbetegedése* is vezethet menstruációs zavarokra. A helyes diagnosis a rendszer valamennyi összetevőjének megfelelő vizsgálatán alapul, és számításba kell venni a *nem hormonális* tényezőket is.

A menstruáció lényege az endometriumra kifejtett oestrogen-, majd oestrogen- és progeszteron-hatás után, e hormonok megvonása során bekövetkező méhnyálkahártya-leválás. Így, az amenorrhoea vagy e hormonok részleges vagy teljes *hiánya* miatt (*hypo-* vagy *ahormonalis typus*), vagy azért jön létre, mert *nem* következik be e hormonok *megvonása* (*folyamatos hormonális typus*).

A *primaer amenorrhoea* tehát azt jelenti, hogy a betegnek soha nem volt menstruációja. Ez a diagnosis általában nem állítható 16 éves kor előtt. *Secundaer amenorrhoeában* az előzőleg meglevő menstruáció átmenetileg, legalább 3 hónapon át, vagy tartós módon szünetel.

A *hypohormonalis amenorrhoea* leggyakoribb fiziológias formája a *menopausa*, vagyis a petefészek-működés megszűnése. A *folyamatos hormonszinttel járó* – ugyancsak élettani – amenorrhoea legfontosabb példája a *terhesség*, amelyben a placenta által biztosított állandó nemi hormon-secretio megakadályozza a ciklikus megvonás létrejöttét. Ezt a két eshetőséget mindig ki kell zárni, mielőtt részletes diagnosticus vizsgálatokba kezdenénk.

Az amenorrhoea vizsgálatának főbb **diagnosticus módszerei** a következők:

- genetikai vizsgálat (Barr-teszt és caryogram);
- gonadotropin- (FSH-, LH-) és prolactin- (PRL-) szint megállapítása;
- nemi hormonok (oestrogen-, progesteron-, testosteron) plasma-szintjeinek meghatározása;
- sexualhormonok, ill. hormon-metabolitok vizsgálata a vizeletben (oestradiol, progesteron, pregnandiol, pregnantriol, 17-KS, DHEA, testosteron);
- hüvelykenet-vizsgálatok (az oestrogen-, s a progesteron-hatás megállapítására);
- a basalis testhőmérséklet követése;

- képkalkotó eljárások végzése a hypothalamo-hypophysealis zonáról (sella-felvétel, CT, MRI stb.), ill. a petefészkekről (főleg echographia); szemészeti, ideggyógyászati vizsgálat;
- bimanuális nőgyógyászati vizsgálat;
- progesteron-próba, diagnosticus és therapiás curettage (szükség esetén);
- endometrium-biopsia;
- gynaecographia, kismencedei exploratio, vagy laparoscopia és gonadbiopsia;
- a csontkor meghatározása (pl. pubertas tarda, hypophysis-, vagy pajzsmirigy-elégtelenség esetén).

### A. Primaer amenorrhoea

Mivel nem ritka a késői pubertas, a primaer amenorrhoea diagnosisa nem mondható ki addig, amíg a beteg életkora nem haladja meg egyértelműen a normális menarche korát.

Nálunk a menarche átlagos életkora 13 év; ha 16 éves korig nem jelentkezik a menstruáció, primaer amenorrhoea áll fenn.

A primaer amenorrhoea legtöbb esete *hypo- vagy ahormonális* típusú.

Nagyon fontos a genetikai vizsgálat, mivel leggyakoribb oka a Turner-syndroma. Mint az előzőekből kiderül (gondoljunk a „tűsző-szegény” vagy az afunctionalis petefészkek syndromáira), a diagnosis tisztázásához olykor kismencedei feltárás vagy laparoscopia lehet szükséges. Ugyanakkor ki kell vizsgálnunk a hypothalamo-hypophyseal gonadalis tengelyt is.

A következő **etiológiai tényezők** jöhetnek számításba (ezek csaknem azonosak a késői pubertás oki determinizmusával):

**a. Hypothalamicus okok.** Ilyen a menstruáció alkati (családi jellegű) késése, súlyos alultápláltság vagy elhízás, anyagcserezavarok, súlyos szervi betegségek, daganatok, trauma, gyulladás, műtét, a GnRH veleszületett hiánya (lásd hypothalamo-adenohypophysealis syndromák).

**b. Hypophysealis okok:** globalis vagy partialis hypophysis elégtelenség: daganatok (pl. craniopharyngeoma, klinikailag hormon-nem-termelő vagy -termelő adenomák), gyulladások, besugárzás, műtét, trauma – vagyis minden olyan folyamat, amely a hypophysis gonadotrop-secretiója csökkenéséhez vagy hiányához vezet; lehet veleszületett izolált gonadotropin-hiány is.

**c. Ovarialis okok** (magas gonadotropin-szinttel járnak): Turner- és paraturner-syndromák, tiszta ovarium-dysgenesis és monoovarialis dysgenesis, „tűsző-szegény” ovarium-syndroma, afunctionalis ovarium syndroma stb., l. előbb; ritkábban parotiditis és más fertőző betegségek, gyulladások, besugárzás, gyógyszerek (pl. cytostaticumok) stb. okozzák.

**d. Méh-eredetű okok:** a Müller-cső veleszületett dysgenesis, Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser-syndroma (a méh izolált hiánya jellemzi, a pubertás egyébként zavartalan, a caryotypus 46XX, a gonadotropin-szint normális), cervicalis atresia, perforálatlan és teljesen záró hymen, hermaphroditismus, rosszindulatú daganatok, nem reagáló, vagy atrophias endometrium.

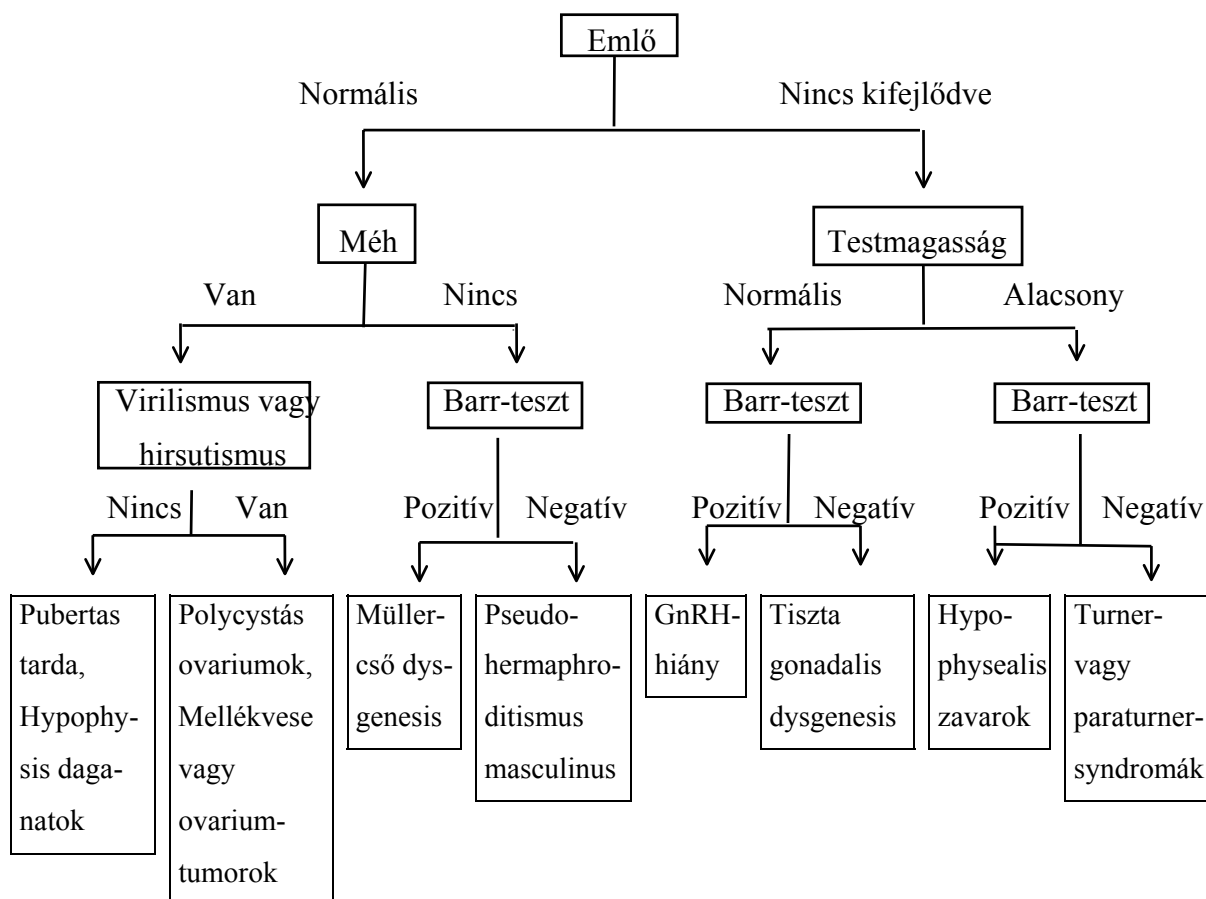
**e. Egyéb okok:**

- a *férfi pseudohermaphroditismus* minden formája (a testosteron-képzés enzim-hibái, androgén-resistentia-syndromák – pl. testicularis feminisatio): ezeknél is hiányzik a méh, valamint a hüvely felső része is, de az emlők kifejlődnek, mert az oestrogenek kifejtik hatásukat. E betegek genetikailag férfiak, de női fenotípusuk miatt nőknek tartják őket, és

csak akkor derül fény genetikai hovatartozásukra, amikor primaer amenorrhoea miatt orvoshoz fordulnak.

– *androgén-túltermeléssel járó kórképek*: congenitalis mellékvesekéreg-hyperplasia (pl. 21- vagy 11-hydroxylase-hiány), mellékvesekéreg- vagy petefészek-daganatok, polycystás ovarium syndroma.

Mivel a primaer amenorrhoea csak egyik megnyilvánulása egy komplex syndromának, lehetőleg mindig oki és egyénreszabott kezelést kell alkalmazni megoldása érdekében.



69. ábra. A primaer amenorrhoea diagnosisának algoritmus

## B. Secundaer amenorrhoea

A menstruatio időleges vagy tartós kimaradása (legalább 3 hónapra), olyan nőnél, akinek már azelőtt volt cyclusa. Elég gyakori, a nők 0,7%-ánál fordul elő, vagyis sokkal gyakoribb, mint a primaer forma. Nem mindig igényel alaposabb endocrinologiai kivizsgálást. Előbb mindig ki kell zárunk a *terhesség*, illetve a *menopausa* lehetőségét.

## **Etiológia és etiopathogenetikai osztályozás:**

A secundaer formákban is *hypothalamo-hypophysealis, ovarialis, méh-eredetű és egyéb (extragenitalis) okokat* különböztethetünk meg.

*Hypothalamo-hypophysealis okok:* Gyakoriak a *hyperprolactinaemiával* járó amenorrhoeák (l. a *hyperprolactinaemiák* fejezetét is). A *hyperprolactinaemiás* állapotok kétféleképpen lehetnek: *functionalis* vagy *organicus* elváltozások (*hypothalamo-hypophysealis* daganatok, *hypophysisnyél-compressio*) következményei (az EVSZ osztályozása szerint a *VI.*, ill. *V.* típusú amenorrhoeákat okozzák).

A fiziológiás *hyperprolactinaemia szoptatás* alatt amenorrhoeával járhat, s ez akár a szülést követően hosszabb ideig is eltart. Ha szülés után, de szoptatás nélkül jelentkezik (*galactorrhoeával* vagy anélkül), *Chiari-Frommel-syndroma* áll fenn, ami *functionalis* *dereglatio* következménye.

Ha normális, vagy közel normális *prolactinszint* mellett (azaz *functionalis hyperprolactinaemiában*) jelentkezik amenorrhoea  $\pm$  galactorrhoea, *Argonz del Castillo-syndromáról* van szó, amely feltehetőleg a *PRL-receptorok* fokozott érzékenységevel és a következményes *GnRH-csökkenéssel* magyarázható (az érintett nők *gonadotropin- és oestrogen-szintje* alacsony, *primaer sterilitás* áll fenn. E zárójelben azt is meg kell említenünk, hogy *del Castillo-syndroma* elnevezéssel illetik a férfiaknál előforduló, csak *Sertoli-sejt-syndromát* is, mely *germinalis aplasiával* s így sterilitással jár, míg a *Leydig-sejtek* *functiója*, vagyis a *testosteron-secretio* megtartott, ami normális *masculinisatiót*, s a másodlagos nemi jellegek szokványos kifejlődését eredményezi).

A *prolactin-meghatározás* és a *hypophysist* ábrázoló korszerű képalkotó eljárások (*CT, MRI*) révén növekvő számban fedeznek fel secundaer amenorrhoeát és gyakran galactorrhoeát okozó *prolactinómát (Forbes-Albright-syndroma)*. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy az amenorrhoea-galactorrhoea osztályozása a három említett *syndroma* megkülönböztetése alapján ma már indokolatlan.

Sok nő a *fogamzásgátló tabletta* elhagyása után hosszú ideig nem menstruál szabályosan, s ennek legalábbis egyik fontos tényezője a *functionalis hyperprolactinaemia*.

*Hypophysis elégtelenséget* kiváltó *hypophysis daganatok (VII. típus)*, traumák, *infectiók*, műtéti beavatkozások szintén secundaer amenorrhoeára vezetnek. Rendszerint a cikluszavar képezi időrendben a *hypophysis elégtelenség* első jelét.

*Érzelmi megrázkódtatás* (válás, az otthon elhagyása, megterhelő új munkahely stb.), *stressz*, nehéz fizikai erőfeszítés, alultápláltság, *anaemia* és más általános okok átmeneti amenorrhoeával járhatnak, de az említett okok megszűnte rendszerint helyreállítja a menstruációt. Ezek közül igen gyakori az érzelmi megrázkódtatásokhoz kötődő ún. *psychogen amenorrhoea*. Az *anorexia nervosa*, komoly *fogyás* vagy *elhízás*, különböző *elmebetegségi kórképek*, *pseudocyesis* szintén secundaer amenorrhoeára vezethet. Az itt említett etiológiai tényezők *hypothalamicus-eredetű* amenorrhoeát okoznak, amiről – jelentősége és a többi centrális formától eltérő viselkedése miatt – e fejezet végén külön szó esik. Kezdetben ez a forma a *II. csoportba* sorolható, tartós fennállása után azonban súlyos elégtelenség alakul ki, s így átkerül az *I. csoportba*.

A gyakori *hyperprolactinaemiás* állapotok miatt tehát az első elvégzendő vizsgálat a *PRL-meghatározás*. A *hyperprolactinaemia* kizárása után, vagyis a *normoprolactinaemiás* amenorrhoeásoknál el kell végezni a *progestagen- (progesteron-) próbát* (l. az ábrán).

*Progestagen-próbára nem válaszoló* secundaer amenorrhoea oka lehet:

– *peripheriás*, vagyis a *petefészek-működés* korai *elégtelensége (III. csoport)*;

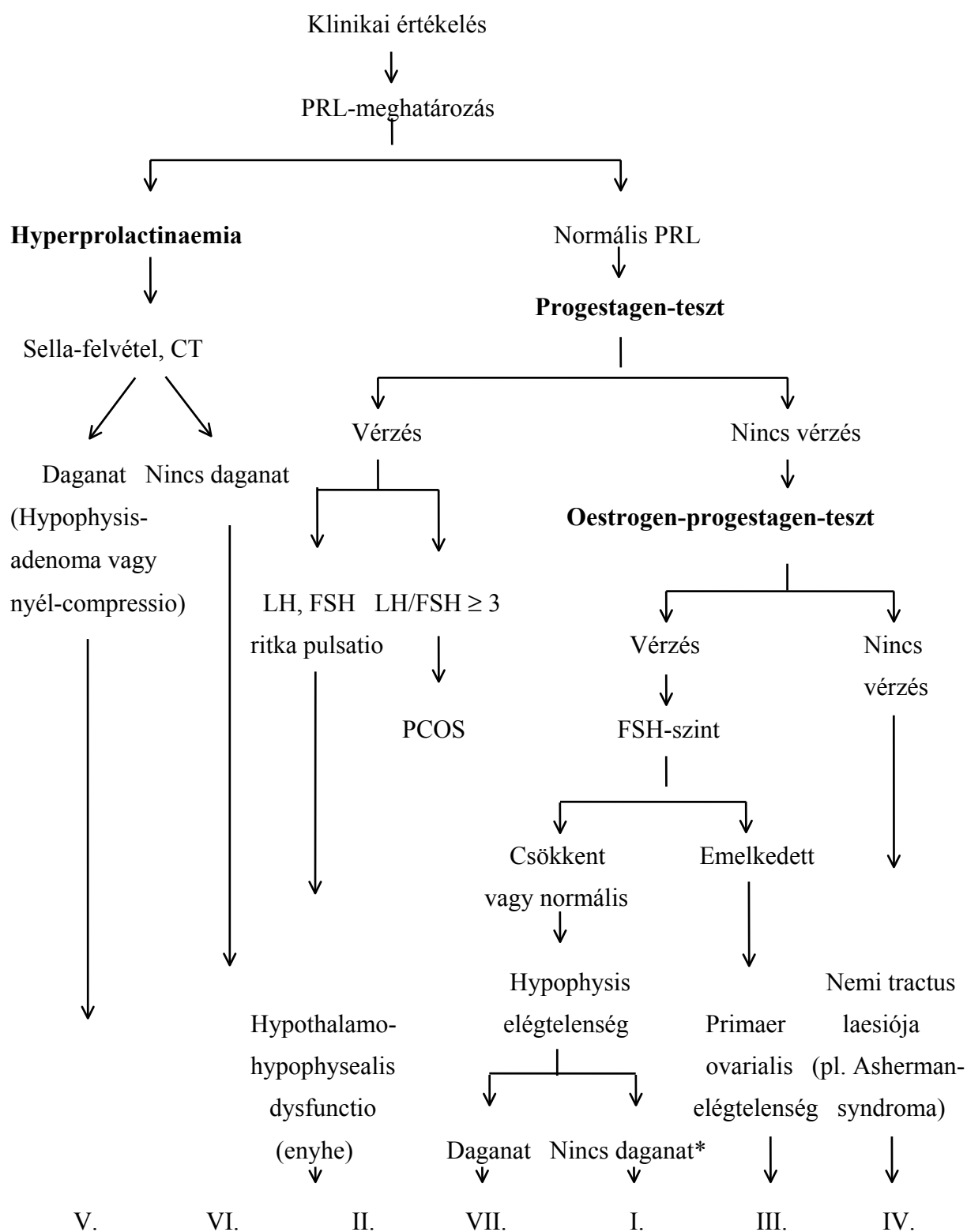
– centrális, amelyet *hypophysis-daganat* (VII. csoport), vagy *más* hypophysealis folyamat (infarctus, pl. Sheehan-syndroma, vagy súlyos, tartósan fennálló hypothalamo-hypophysealis *dereglatio* vált ki – ez utóbbi az amenorrhoeák I. csoportjába tartozik, lásd a hypothalamicus amenorrhoeánál is).

Az előző két csoport *elkülönítésében* nagy segítséget nyújt a serum-*FSH* és *-LH* meghatározása, ovarialis eredet esetén ugyanis magas gonadotropin-szinteket, míg centralis formákban alacsony értékeket észlelünk.

Nemcsak a progestagen-, hanem az oestrogen-progestagen próba is negatív a *genitalis tractus laesioi* esetén, pl. Asherman-syndromában (a méhűr hegesedése, synechia-képződéssel, IV. csoport).

Az említett csoportok mellett nem elhanyagolható a különböző virilizáló syndromákra vezető *hyperandrogén* kórképek, mint az adrenogenitalis syndroma, a Cushing-kór, az arrhenoblastoma, valamint *egyéb endokrin kórképek*, pl. az Addison-kór, a pajzsmirigybetegek, leginkább a súlyos *hypothyreosis*, ritkábban a hyperthyreosis (I. ott) jelentősége.





**70. ábra. A secundaer amenorrhoeák és/ vagy anovulatiók WHO classificatiója (1976) alapján készült diagnostikai algoritmus**

A római számok az EVSZ osztályozásán alapuló csoportokat jelölik.

Progestagen-teszt: pl. medroxyprogesteron, 10 mg/nap, 5-10 napon át.

PCOS: polycystás ovarium syndroma

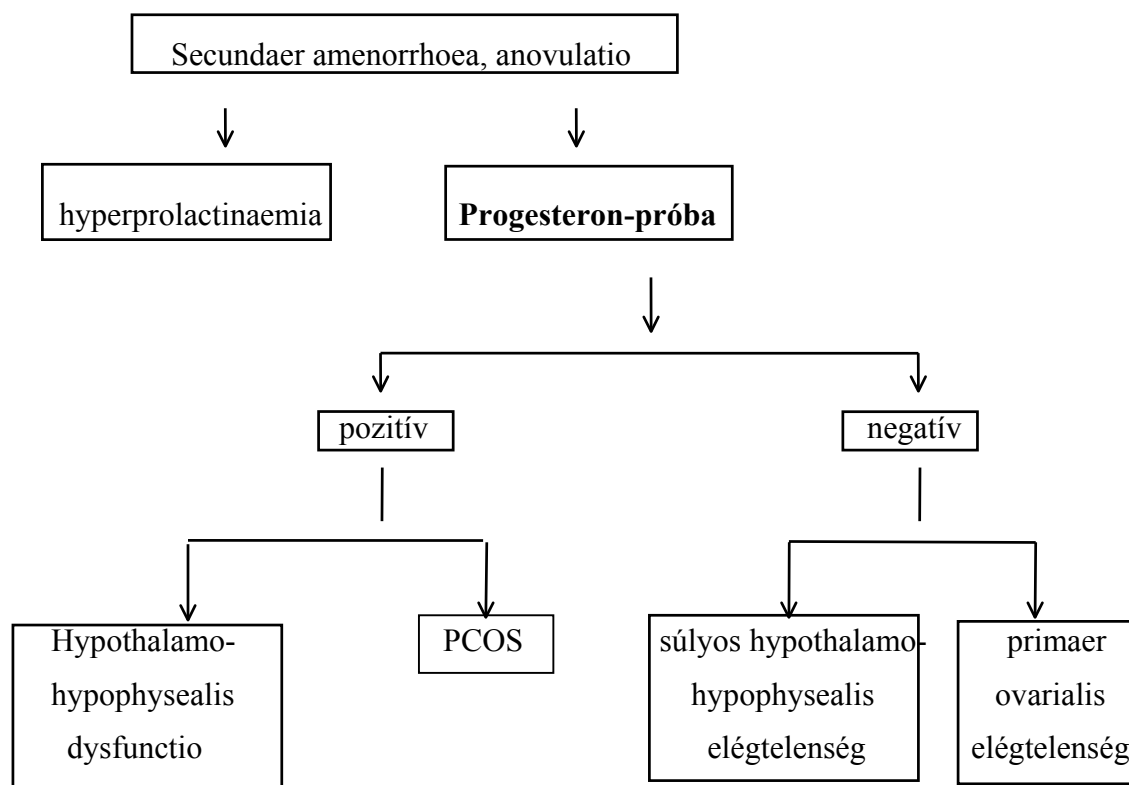
\* Rendszerint *súlyos hypothalamo-hypophysealis dysfunctio* vagy *egyéb hypophysealis folyamat* (infarctus, pl. Sheehan-syndroma) váltja ki (a plasma-oestradiol alacsony, az LH csökkent, a progesteron-próba negatív, a másodlagos nemi jelek involúciója jelentkezhet).

NB: Ha a secundaer amenorrhoea *androgenisatio* jeleivel társul, nemcsak PCOS-ra kell gondolnunk, hanem congenitalis mellékvesekéreg-hyperplasiára, androgén-termelő daganatokra (mellékvesekéreg-adenoma vagy -carcinoma, petefészek-daganat stb.), esetleg *Cushing-syndroma*ra is. *Pajzsmirigy-dysfunctio* (főleg a primaer hypothyreosis, fokozott TRH, ill. PRL-secretio útján), *mellékvesekéreg-elégtelenség* szintén okozhat amenorrhoeát.

*Progesteron-kezelésre megszűnő* secundaer amenorrhoeának a következő okai lehetnek:

- *polycystás ovarium syndroma* (diagnosisában segíthet a serum-LH tonusos emelkedésének kimutatása normális FSH mellett, arány pl. 2-3/1, de ennek fennállta nem kötelező), *oestrogen-szedés*, *oestrogen-termelő granulosa-sejtes daganat* (ritka);
- *a hypothalamo-hypophysealis dysfunctiók enyhe formái* (II. csoport);
- *metropathia haemorrhagica*;
- *hyperthyreosis*.

A 70. ábra a secundaer amenorrhoeák és anovulatiós állapotok WHO-classificációja (I-VII. csoport) mellett, a diagnosis tisztázását célzó vizsgálatokat is feltünteti, algoritmus kialakításával. Ezt az algoritmust leszűkítve és a progesteron- (progestagen-) próbára összpontosítva, gyorsabb tájékozódást nyerünk (l. 71. ábra):



**71. ábra. A secundaer amenorrhoeák és anovulatiók kivizsgálásának leegyszerűsített algoritmus**

NB: A hyperprolactinaemiás állapotok gyakorisága miatt a *PRL*-meghatározást mindig el kell végezni. *Progesteron-próba* negativitása azt jelenti, hogy a petefészek nem képesek oestrogen-termelésre: ez súlyos primaer vagy secundaer hypogonadismus jele.

A 70. ábrán szereplő 7 csoportot a 62. táblázatban foglaljuk össze:

**62. táblázat. A secundaer amenorrhoeák, illetve anovulációs állapotok EVSZ classificatiója**

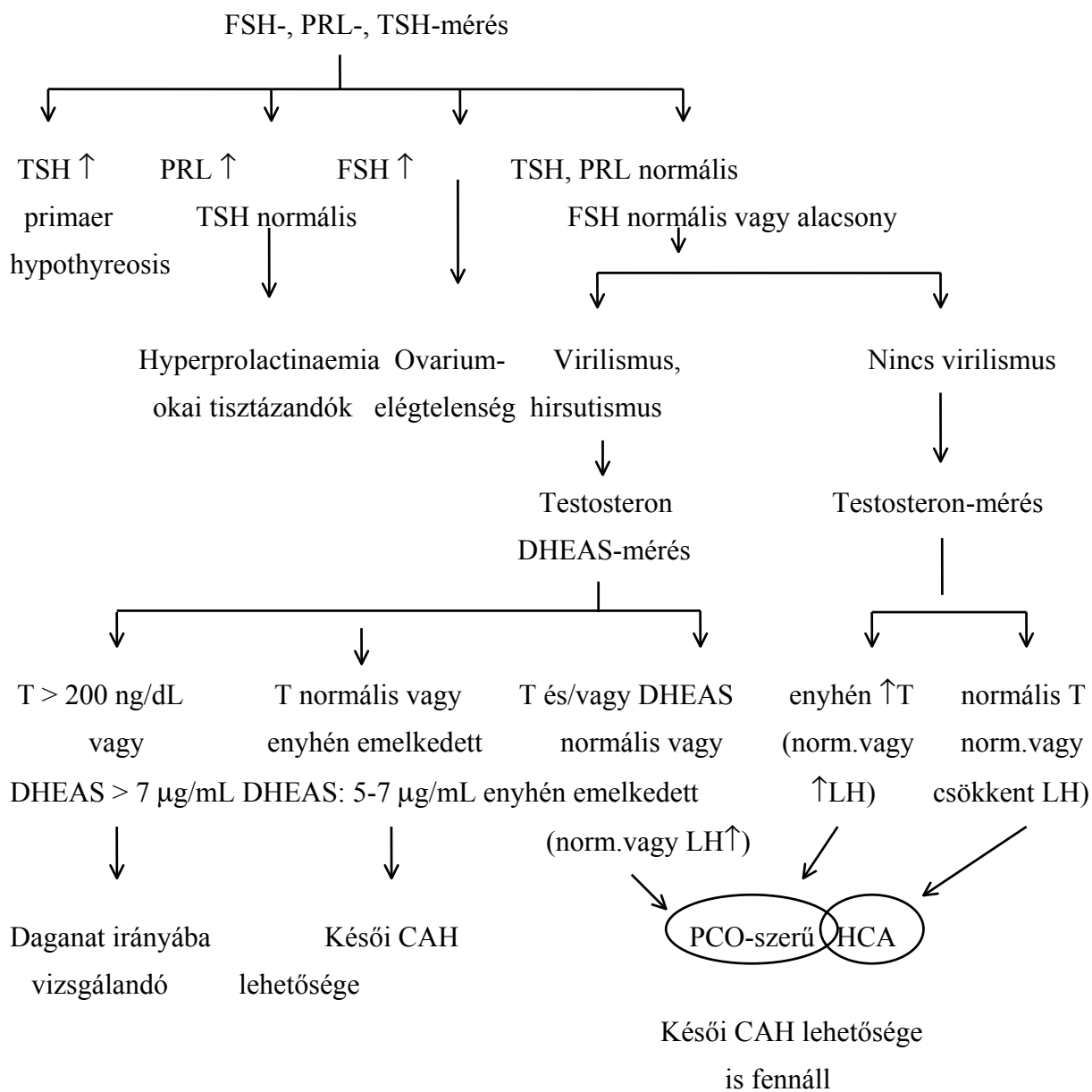
Csoport	Az elváltozás típusa
I.	Nem-daganatos elváltozások miatt fellépő <i>hypophysis elégtelenség</i> .
II.	<i>Hypothalamo-adenohypophysealis dysfunctiók</i> (melyek az LH, FSH ritka pulsatióját idézik elő)
III.	Primaer <i>ovarialis</i> elégtelenség
IV.	<i>Nemi tractus</i> elváltozásai: pl. intrauterin synechiák (Asherman-syndroma)
V.	Hypothalamo-hypophysealis <i>daganatok</i> okozta <i>hyperprolactinaemiás</i> állapotok (prolactinomák vagy a hypophysis-nyél compressiója)
VI.	<i>Functionalis hyperprolactinaemiák</i>
VII.	<i>Daganatok</i> okozta <i>hypophysis</i> elégtelenség

A secundaer amenorrhoeák hét csoportjának rövid jellemzése indokolt, annak ellenére, hogy az egyes kórképek más fejezetekben is megtárgyalásra kerülnek.

**I. csoport: Hypogonadotrop** (normoprolactinaemiás), *hypophysis* hypofunctio okozta petefészkek-elégtelenség. Leggyakrabban a *GnRH-secretio* csökkenése miatt lép fel, ilyenkor a gonadotrophormonok szintje és pulsatilitása egyaránt alacsony. Emiatt a petefészkek oestrogen-secretiója minimális, nem elegendő az endometrium proliferációjának kiváltására. A *gestagen-teszt negatív*, progestagenek adásával nem tudunk megvonásos vérzést kiváltani.

Ebbe a csoportba számos olyan betegség tartozik, melynek oka a GnRH-secretio csökkenése. Ezek azok a *hypothalamo-adenohypophysealis syndromák* (Babinsky–Fröhlich, Laurence–Moon–Bardet–Biedl, Prader–Willi–Labhart, Kallmann–De Morsier stb.), amelyeknek részletes leírása a hypothalamus fejezetében található meg. Ide sorolhatók a hypothalamicus amenorrhoeák egyéb változatai is, pl. az anorexia nervosa okozta amenorrhoea. A *hypophysis elégtelenség* nem daganatos eredetű formái (pl. Sheehan-syndroma) szintén ebbe a csoportba tartoznak.

**Laboratóriumi diagnosis:** l. a 72. ábrát.



Jelmagyarázat : T = testosteron; HCA = chronicus hypothalamicus anovulatio;

CAH = congenitalis adrenalis hyperplasia

## 72. ábra. Az amenorrhoea laboratóriumi kivizsgálásának algoritmus

**II. csoport: Desynchronizált gonadotropin-secrecióval járó** (normoprolactinaemiás), az LH és FSH *ritka pulsatióját* előidéző petefészek-elégtelenség. Rendszerint *hypothalamo-adenohypophysealis dysfunctiók* okozzák. Ide tartozik az anovulatoricus cyclus és a sárgatest-elégtelenség, illetve a hyperandrogén állapotok okozta secundaer amenorrhoeák. Így két alcsoportját különböztethetjük meg:

*II a: anovulatoricus cyclus, ill. sárgatest-elégtelenség.*

*Anovulatoricus cyclus.* Lényege, hogy a *cyclus* elején a tüszőérés beindul és megfelelő oestrogen-képződésre vezet, de az ovulatio és a tüszőrepedés nem következik be. A domináns tüsző regressiója során az oestrogen-termelés is csökken, majd megszűnik, ami megvonásos vérzést eredményez. Ha a domináns tüsző 4 hétnél tovább fennmarad, az endometrium glandulo- cysticus hyperplasiája jön létre, melynek leökődése hosszan tartó, erős vérzéssel jár. *Anovulatoricus cyclus*okat leggyakrabban a reproductív életkor kezdetén és végén észlelünk, amikor még, vagy már nincsen megfelelő LH-secretio. Kezelése gestagenek adagolásával történik.

A *sárgatest-elégtelenséget* az jellemzi, hogy a corpus luteum progesteron-secretiójának intenzitása vagy időtartama elégtelen (8 napnál kevesebbet tart a luteális fázis hyperthermiás szakasza). Oka a nem megfelelő tüszőérés, vagyis a follicularis szakasz zavara. Gyakran tachymenorrhoeával és – az ovulatio elmaradása miatt – meddőséggel jár. Megfelelő kezelése az ovulatio inductiója.

*II b: hyperandrogén állapotok okozta petefészek-elégtelenség.*

A hyperandrogén állapotok desynchronizált vagy nem megfelelő GnRH-secretiót okoznak. Ilyenkor az oestrogen-képzés elegendő a proliferációs endometrium kialakításához, így a gestagen-teszt pozitív. A leggyakoribb ilyen jellegű kórkép a *polycystás ovarium syndroma (PCOS)*, melynek etiológiája ma sem teljesen tisztázott, s amellyel itt részletesen nem foglalkozunk, hiszen önálló fejezet tárgyát képezi. Az egyéb eredetű *hyperandrogenaemiákat* is később tárgyaljuk, a PCOS után.

### **III. csoport: Hypergonadotrop petefészek-elégtelenség.**

Ovarialis eredetű kórképek, tkp. *primaer hypogonadismusok*. A nemi hormonok hiánya és az inhibin-képzés elmaradása miatt, a negatív feedback kiesése következtében, fokozódik a gonadotropinok (LH, FSH) secretiója. A női *primaer hypogonadismusok* fejezetében tárgyaljuk ezeket részletesen. Lehetnek *genetikai* eredetűek (pl. Turner-syndroma vagy egyéb ovarialis dysgenesis), *autoimmun* folyamat eredményei (pl. ovarium-ellenes antitestek, FSH-receptor-ellenes antitestek miatt) – ez utóbbiak többnyire korai menopausát eredményeznek. Előfordulhat *ovarium-resistentia* a gonadotropinokkal szemben (oka az FSH-receptorok számának csökkenése, vagy az oestrogen-képzés zavara), és nem ritkák az *exogén* okok sem (pl. castratio, sugár- vagy chemotherapia).

Oki kezelése nem lévén, tünetileg *oestrogen-gestagen-substitutiót* alkalmazunk, hasonlóan a postmenopausális hormonpótló terapiához. Ez annál fontosabb, minél fiatalabb a beteg, mert a petefészekhormon-hiány tüneteit és következményeit (osteoporosis, szív-ér rendszeri megbetegedések) meg kell előznünk.

### **IV. csoport: Anatómiai eredetű amenorrhoea.**

A betegek petefészek-működése normális, az amenorrhoea a Müller-cső fejlődési zavarai miatt jön létre. Ilyen a *Mayer–Rokitansky–Küster-syndroma* (hüvely aplasia, rudimentaris, kétüregű méh, melyhez egyéb fejlődési rendellenességek is társulhatnak). Annak ellenére, hogy az ovarium-működés ép, fertilitás nem érhető el, de hüvelyképző műtéttel a beteg a nemi életre alkalmassá tehető.

Az endometrium basalis rétegét érintő abrasio *Asherman-syndromát* okozhat, melynél az amenorrhoea a méhüregben létrejövő összenövések talaján alakul ki.

### **V. csoport: Daganatos eredetű hyperprolactinaemia (prolactinoma).**

A hyperprolactinaemia gátolja a GnRH-secretiót, s a gátlás mértékétől függően a cikluszavar a LH-csökkenéstől (sárgatest-elégtelenségtől) mindkét gonadotropin secretiójának elmaradá-

sáig (amenorrhoeáig) terjed. A cikluszavarokhoz galactorrhoea társulhat, főleg magas prolactinaemia mellett. A hyperprolactinaemiás állapotokkal, ill. a prolactinomákkal külön fejezetben foglalkozunk, itt csak utalunk rájuk.

#### **VI. csoport:** *Nem-daganatos-eredetű, functionalis hyperprolactinaemia.*

E betegeknél prolactinoma fennállása képalkotó eljárásokkal nem igazolható. A hyperprolactinaemia a *leggyakoribb hypothalamo-hypophysealis megbetegedés*, mely minden korban előfordul, de rendszerint fiataloknál ismerik fel. Előidézhetik gyógyszerek (pl. antidopaminerg vegyületek, oestrogenek), hypothalamicus elváltozások, hypophysisnyél-sérülés, egyéb endocrin megbetegedések (hypothyreosis, hyperoestrogenismus), chronicus máj- és vesebetegség, ritkán ectopiás secretio, és lehet functionalis vagy idiopathiás forma is. Ezeket az állapotokat részletesen az adenohypophysis pathológiája keretében tárgyaljuk.

**VII. csoport:** A *hypothalamo-hypophysealis regio daganatos folyamatai* okozta amenorrhoea. Az ilyen elváltozások akkor idéznek elő ovarialis működészavarokat, ha a pulsatilis GnRH-elválasztást károsítják. Ide tartoznak pl. a craniopharyngeomák ill. a régió egyéb *daganatai* (pl. hamartomák). Az amenorrhoeán kívül a hypophysis daganat syndroma más komponensei is jelen lehetnek. Képalkotó eljárások (CT, MRI) segítik a diagnoszt.

A cikluszavarok laboratóriumi kivizsgálását tekintve, anélkül, hogy a részleteket taglalnánk, néhány általános szempontot meg kell említenünk. A *gonadotrop hormonokat, a prolactint, a cortisolt, a testosteront* lehetőleg reggel 8–10 óra között levett vérből kell meghatározni. A hormonsecretiók *pulsatilis* jellege miatt tanácsos *három* (20 perces intervallumokban levett) serumminta-keverékből végezni a hormonmeghatározást (az FSH-t kivéve, melynek féléletideje hosszú). Az alaphormon-meghatározásokat általában a *ciklus 3–8. napja* között kell végezni. A *progesteront* viszont a *sárgatestfázisban három* különböző napon levett vérből nyert serum-keverékben tanácsos vizsgálni (az ovulatio bizonyítására). Subclinikai hypothyreosis vizsgálatára *TRH-próba* lehet szükséges. *Hyperandrogenismus* esetén a *DXM-suppressziós-teszt* és a *hCG-terhelés* ennek ovarialis, illetve mellékvesekéreg-eredetét segít tisztázni.

Amint a WHO-osztályozásból is kiderül, *prolactin*-meghatározással kezdjük az amenorrhoeák kivizsgálását. Ha ez normális, a *gestagen-tesztet* végezzük el. Ha utóbbi kiváltja a megvonásos vérzést, az megfelelő oestrogen-termelésre utal, az FSH- és LH-szint pedig többnyire normális (WHO II. csoport). Ebbe a csoportba tartoznak a *normogonadotrop* petefészek-elégtelenség főbb formái, így az *anovulatoricus ciklus*, a *sárgatest-elégtelenség* és a *bradymenorrhoea* is. Ez tehát egy *heterogén* csoport, amit *tovább* kell vizsgálni, főleg a pajzsmirigy és a mellékvesekéreg zavarai irányában. Hyperandrogenismus fennálltakor androgéntermelő-daganat, adrenogenitalis-syndroma, PCOS, Cushing-syndroma merülhet fel. Ilyenkor tanácsos meghatározni a DHEAS, az  $\alpha$ -OH-progesteron és a testosteron szintjét, esetleg dinamikus próbák során is.

Ha a gestagen-teszt nem hatékony, *oestrogen-gestagen-teszt* elvégzése indokolt. Ha ez kiváltja a megvonásos vérzést, meg kell határoznunk az *FSH-szintet*. Ha ez *magas, primaer petefészek-elégtelenség* áll fenn (WHO III. csoport). Ennek többféle oka lehet, pl. Turner-syndroma, amit a karyotypus meghatározása tisztáz. Ha az FSH-szint *nem magas*, és *hypophysis adenoma* képalkotó eljárásokkal *kizárható*, hypogonadotrop hypogonadismus az amenorrhoea oka (WHO I. csoport). Ezt többnyire *hypothalamicus amenorrhoea* okozza (GnRH-secretio csökkenése), ritkán intra- vagy suprasellaris *daganat* (WHO VII. csoport).

Ha a *prolactin-szint* kifejezetten emelkedett (100-200 ng/mL), *prolactinomára* kell gondolnunk (WHO V. csoport), ha ezt *képalkotó* eljárások *nem* igazolják – s a *secundaer* okokat is *kizártuk* –, *functionalis hyperprolactinaemia* a diagnosis (WHO VI. csoport).

A **kezelés** célja nem csupán a menstruatio újraindítása (bár ez pszichológiai szempontból fontos), hanem az amenorrhoeára vezető ok (pl. hypophysis-daganat, stressz-helyzet, uterus-synechia stb.) megoldása is. Az *oki kezelés* tehát az alapbetegségtől függ. Nem szükséges kezelni valamennyi esetet, különösen – sok szerző álláspontja szerint – a hajadonok időleges amenorrhoeáját vagy rendszertelen menstruációját nem. Ezek általában a házasság vagy az első terhesség után kezelés nélkül is rendeződnek.

Olyan betegeknél, akik *progesteronra* reagálnak, ennek a hormonnak az oralis vagy parenteralis adagolása a ciklus II. felében, 5-10 napon keresztül (pl. a 16-25. nap közt) megszünteti az amenorrhoeát.

Progesteronra nem reagáló, *csökkent gonadotropin-secretiójú* betegeknél (I.csoport), *oestro-progestativ substitutio* használható (pl. 1,2 mg conjugált oestrogen po. 20 napon keresztül, és napi 10 mg medroxyprogesteron a 16-25. nap vagy csak a 21-25. nap között) – olyankor, amikor *csak* a menstruációs *ciklust* akarjuk beindítani ovulatio nélkül, valamint *primaer ovarialis elégtelenségben* (III. csoportban). Ha a primaer ovarialis elégtelenség feltehetően autoimmun folyamat következménye, immunsuppressiv glucocorticoid-kezelés is szóba jöhet. Hormonpótlásra főleg *fiatal* amenorrhoeásoknál van szükség, az osteoporosis kialakulásának elkerülésére.

*Ovulatio kiváltására* (pl. I. csoportú amenorrhoeákban, melyeket súlyos hypothalamo-hypophysealis elégtelenség okoz) főleg FSH-hatású *hMG-t* (pl. menotropint tartalmazó Humegon<sup>R</sup> vagy Pergonal<sup>R</sup>, 75 NE/fiola), vagy csak FSH-hatású urofollitropint (pl. Urofollitropin<sup>R</sup>, Metrodin<sup>R</sup>), valamint LH-hatású *hCG-t* (pl. Pregnyl<sup>R</sup>, Profasi<sup>R</sup>) alkalmazhatunk. A ciklus első napjától kezdve naponta 150 NE FSH-t tartalmazó hMG-típusú gonadotropint adunk im. (pl. 2 amp. Pergonalt) a ciklus 9. napjáig (ha a méhnyak nyák-secretiója a 3. napon megjelent; hogyha nem, az adagot növelni kell). Kedvező válasz esetén meg kell határozni pl. a vizelet-oestrogeneket, s ha ennek értékei nem haladják meg a 120 µg/24 h-t, az utolsó hMG-injekció után 1-2 napra 1000-5000 NE LH-t tartalmazó hCG-készítményt adunk 1-2 napig (összesen 3 injekciót). Ha a nyák eltűnik, s a hőmérséklet emelkedik – ovulatio jött létre (kb. 75%-ban); a nők kb. 25%-a lesz terhes ilyen kezelésre. *El kell kerülni* az *ovarium-hyperstimulatiót* (a kezelés leállítandó, ha dimenzióik meghaladják egy barack nagyságát).

A szövödmények két úton csökkenthetők: az ún. *chronicus kis adagú FSH-kezeléssel*, melynél az alkalmazott adag az ovarium FSH-szükségletét nem haladja meg (az FSH-“küszöb” egyénileg változik, monofollicularis tüszőérés csak e “küszöb” alatti *dosisokkal* biztosítható). E kezelés lényege, hogy az FSH adagját csak 7 naponta és csak kismértékben (37,5 NE/nap) emeljük. A másik lehetőség: *tiszta FSH* alkalmazása, pl. a *Puregon<sup>R</sup>*-é, mely biotechnológiával nyert human készítmény.

Az ovulatio indukálására alkalmazhatók *LHRH-készítmények* is, pulsatilis bevitel mellett (pl. 100 ng/ttkg, 90 percenként), speciális készülékekkel (iv. vagy intranasalisan), és megfelelő felügyelet alatt. Felhasználhatók pl. II. csoportú amenorrhoeákban. Elegendő oestrogen-secretio esetén *clomiphen-citrát* (Clostilbegyt<sup>R</sup>, Clomid<sup>R</sup>) alkalmazható, 50-150 mg/nap, havonta 5 napon keresztül (ugyancsak II. csoportú amenorrhoeákban). Szükség esetén kombinálható hCG-vel a ciklus közepén. Az ovulatio-inductióval kapcsolatos több részletkérdés a női sterilitás fejezetében található meg.

*Hyperprolactinaemiában* (nem daganatos formákban, azaz a VI. csoportban vagy hypophysis adenomákban, vagyis az V. csoportban) DA-agonisták, így *bromocriptin*, *cabergolin* stb. alkalmazható. Egyes adatok szerint a bromocriptin 2,5-7,5 mg/nap adagban 90%-ban kiváltja az ovulatiót. Macroprolactinomában ugyancsak DA-agonisták, de alternatívaként *műtét*, ha lehetséges, transsphenoidalis úton. Más hypophysis daganatokban (VII. csoport) szintén műtét, radiotherapia, esetleg chemotherapia jöhet szóba.

PCOS-ben nagyon sok kezelési lehetőség van, attól függően, hogy célunk-e vagy nem az ovulatio kiváltása (l. ott).

*Virilizáló kórképekben*, melyeket congenitalis mellékvesekéreg-hyperplasia (CAH) okoz, *glucocorticoidokkal* (pl. dexamethason, azaz Superprednol<sup>R</sup>) helyrehozható a ciklus. Ha a virilisatio egyéb ok miatt alakul ki, az illető okot kell kezelni (pl. az előbb említett PCOS-t, Cushing-syndromát, ovarium-, vagy mellékvese-daganatot). A virilisatiók többségénél (70-80%) azonban nem találunk hyperandrogenismust, csupán az androgénreceptorok magas érzékenysége, esetleg az 5- $\alpha$ -reductase fokozott aktivitása áll fenn (idiopathiás hirsutismus). Ilyenkor *antiandrogén-kezeléstől* (pl. cyproteron-tartalmú Diane<sup>R</sup> vagy Androcur<sup>R</sup>, ill. flutamid, spironolacton) várhatunk eredményeket.

*Hypothyreosis* esetén, a pajzsmirigyhormon-substitutio önmagában is hatásos lehet az amenorrhoea megszüntetésére.

A női *genitalis tractus* elváltozásai esetén helyi *nőgyógyászati kezelés* szükséges (pl. Asherman-syndromában műtét). Ha az amenorrhoea oka az endometrium súlyos károsodása, nagy adagú, tartós *oestrogén-kezelés* (pl. napi 50-150  $\mu$ g ethinyloestradiol 4-6 hétig) eredményes lehet, kiváltva az esetlegesen megmaradt endometriumszigetek proliferációját.

Kóros *elhízás* vagy *lesoványodás* esetén igyekszünk *étrendi* kezeléssel elérni a normális testsúlyt. *Anorexia nervosában* a normális testsúly elérése után oestro-progestagen substitutio, gonadoliberin- és néha naloxon-kezelés jön szóba.

*Psychogen* amenorrhoeában, a kiváltó okok kiküszöbölése mellett, psychotherapia és szükség esetén antidepressív kezelés alkalmazandó.

*Anyagcsere zavarakban*, ezek kiegyensúlyozása, *anaemiában* antianaemiás szerek adagolása szükséges.

### **Hypothalamicus amenorrhoea**

Jelentősége miatt a secundaer hypothalamo-hypophysealis amenorrhoeák köréből ki kell emelnünk és el kell különítenünk a hypothalamicus amenorrhoeát.

A menstruatio, s az ovulatio kimaradása jellemzi, melyet a *GnRH*, illetve az *LH* ultradián ritmusának zavara okoz – *functionalis dereglatio* eredményeként.

Ez a fajta amenorrhoea emotionalis vagy *psychogen* okból jön létre fiatal nőknél (*stressz*, *kifejezett fizikai igénybevétel* – pl. sportolók esetében, *anorexia nervosa*, *pseudocyesis*), és jóval *gyakoribb*, mint az organicus eredetű amenorrhoeák (kivéve a terhességet).

Így, a *stressz-amenorrhoea* létrejöhet nagy intenzitású stressz-hatásokra, pl. börtön, koncentrációs táborok, háború körülményei közt. Sajátos jelentőségű psychés körülmények, pl. munkahely-változtatás, válás, versenyvizsgák, konfliktushelyzetek, vagy psychoticus állapotok (schizophrenia, depressio) szintén előidézhetik. Elősegíthetik: nehéz fizikai erőfeszítések (versenyszerűen üzött sport), chronicus betegségek, elégtelen táplálkozás, gyógyszerek stb.

*Anorexia nervosában* a hypothalamicus amenorrhoea korán jelentkező tünet, a betegek 20%-ánál a cachexia megjelenése előtt létrejön. Feltehetőleg az endogen *opioid rendszer* aktiválása



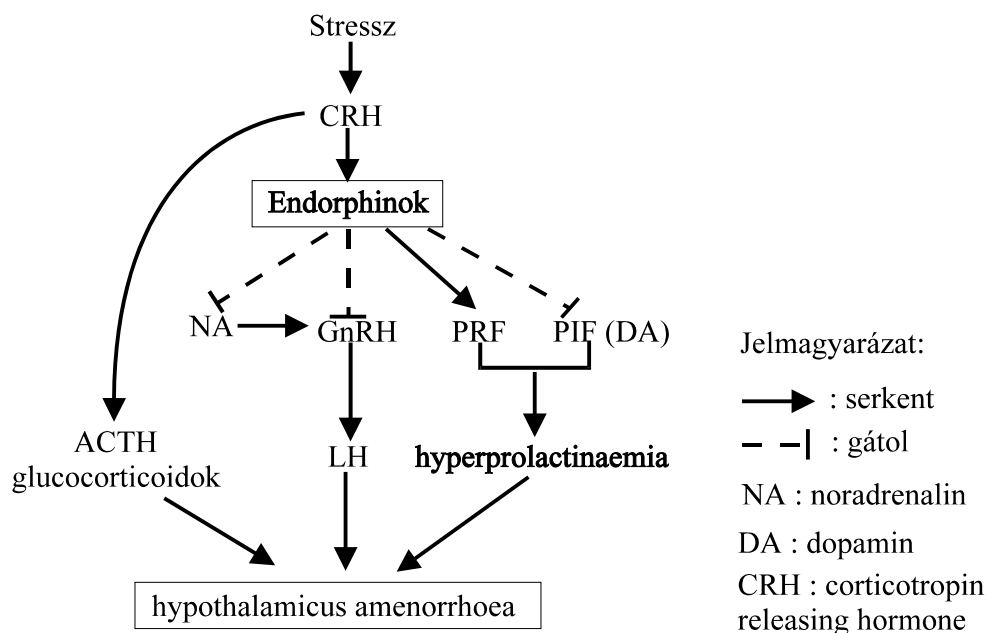
váltja ki. Csökken a gonadotropin-secretio, oestrogen-hiány tünetei jelentkeznek, a nemi tractus atrophíájáig; a progesteron-próba negatív.

A *pseudocycesis*-ről már volt szó. A gyermekáldást erősen óhajtó vagy attól nagyon féltő nők elképzelt, imaginarius „terhessége”, amely külsőleg hasonlít egy szokványos terhességhez (amenorrhoea, amely 9 hónapot tarthat, hányinger, hányás, haskőrfogat növekedése, emlők hypertrophiája, akár lactatio is). Mi több, a nőgyógyászati vizsgálat megnövekedett méretű méhet találhat, amiről azonban kiderül, hogy nem terhesség. A serum-FSH-szint normális, míg az LH és a PRL szintjei normálisak vagy enyhén emelkedettek, a progesteroné szintén magasabb – a pseudocycesis ezekben a vonatkozásokban is különbözik a psychogen amenorrhoea többi formájától.

**Etiopathogenesis:** Az emotionalis tényezők hatására *csökken a GnRH pulsatióinak száma és amplitúdója*. Ez valószínűleg a stressz hatására bekövetkező fokozott *endorphinerg* mechanizmusok eredménye: az endorfinok elsősorban presynapticus hatás révén gátolják az GnRH secretióját (feltehetően a stimuláló noradrenerg neuronok mediátor-felszabadulását csökkentve), s így az LH termelődését is.

A hypophysis FSH termelése tovább folyik (de ennek pulsatiója is csökken): a vizeletben normális vagy kismennyiségben mutatható ki. Mivel az LH ovulációs csúcs-secretiója nem jön létre, így progesteron sem keletkezik, vagyis *relatív hyperoestrogenismus* következhet be. Feltehetőleg az FSH későbbi csökkenése miatt, és azért is, mert az oestrogen-képzéshez FSH mellett valamennyi LH-ra is szükség van, utóbb *hypooestrogenismus* következik be (atrophiás endometriummal).

Ha kezelését elhanyagoljuk, *adott idő után* a nemi traktus és a másodlagos nemi jellegek regressziója következik be, s a hypothalamo-hypophysealis *dysfunctio*s *amenorrhoeából* (EVSZ II. csoportja) a kórkép *átmegy hypophysis elégtelenségbe* (I. csoportba).



**73. ábra. A hypothalamicus amenorrhoea feltételezett mechanizmusa**

A GnRH-gátlásnak két fontos oka lehet: a) *endorphinerg* mechanizmus (erre utal, pl. hogy a sportoló nőknél fellépő amenorrhoea naloxonnal megszüntethető), b) *functionalis hyperprolactinaemia* (pl. a stressz okozta amenorrhoea dopamin-agonistákkal felfüggeszthető).

A hypothalamicus amenorrhoea functionalis *hyperprolactinaemia* következménye is lehet (VI. csoport), hiszen a stressz hyperprolactinaemiát okoz, ez pedig csökkenti a GnRH-secretiót, a gonadotrop-sejtek reaktivitását és az ovariumok válaszkészségét gonadotropinokra.

Az is elképzelhető, – ha a *stressz-érzékeny* egyének jelentős számára gondolunk, akiknél könnyen kialakul *enyhe* (laboratóriumiilag csak nehezen, ismételt vizsgálatokkal kimutatható) *hyperprolactinaemia* – hogy ez utóbbi lenne elsősorban felelős a hypothalamicus amenorrhoeák többségéért. Ez idézhet elő a hypothalamusban *fokozott DA-turnover*t, ami az LHRH-, ill. az LH-secretio csökkenésére vezet (a DA ugyanis gátló hatást fejt ki az említett folyamatokra).

### **Laboratórium:**

A vizelet FSH-szintje normális vagy alacsony/normális. A plasma-LH-szint normális (de ritka pulsatiókkal), vagy alacsony. A plasma-oestradiol, a hüvelykenet és az endometrium-biopsia rendszerint *enyhe hypooestrogenismus*ra utal. A *progesteronra adott válasz változó: kezdetben* (amíg van elegendő oestrogen) *kiváltja a vérzést*, később már nem. Az *endometrium reagál az oestrogenek ciklikus adására*.

**Kórisme:** az amenorrhoea mellett gyakran kimutatható az etiológiai tényezők jelenléte (lásd etiopathogenesis). Ugyanakkor *kizárhatók* a hypophysis, petefészkek, nemi traktus *organicus* elváltozásai.

**Elkülönítő kórisme:** lásd a 72. ábrát, mely az amenorrhoeák EVSZ által 1976-ban javasolt osztályozását foglalja magában (itt találhatók az elvégzendő vizsgálati módszerek is).

Természetesen, az esetleges terhesség kizárása elsődleges fontosságú.

**Kezelés:** Lásd részletesen a secundaer amenorrhoeák kezelésénél, itt csak felsoroljuk a használható gyógyszereket: clomiphen, GnRH, DA-agonisták (pl. bromocriptin), gonadotropinok, oestro-progestativ substitutio.

### **2.5.3.2.3. Endocrin eredetű női infertilitás**

**Etiológia:** Ha *amenorrhoeával* jár, megegyezik ennek *etiológiájával* (lásd az előbbieken). Ha van menstruációs *ciklus*, de az *anovulatoricus*, elsősorban hypothalamo-hypophysealis *dysfunctió*kra: elégtelen sárgatestfázisra, „*fel nem repedt luteinizált tüsző*”-syndromára, hyperprolactinaemiára, PCOS-ra, vagy egyéb endocrin-zavarra kell gondolnunk, így pl. hypo- vagy hyperthyreosis, Cushing-syndroma, adrenogenitalis syndroma, mellékvesekéreg-elégtelenség, diabetes mellitus fennállására. Természetesen, a *nőgyógyászati* kórképek (petevezető-elzáródás, cervicalis factorok, endometriosis stb.) gyakran felelősek a női infertilitás kialakulásáért. Kimutatták *immunmechanizmusok* (pl. spermium-ellenes antitestek) szerepét is a sterilitások egy részében.

**Diagnosis:** 1. a secundaer amenorrhoeák, illetve az előbb felsorolt kórképek diagnosisát. Ezekon kívül kiemeljük egyéb vizsgálatok fontosságát is, amilyen az alaphőmérséklet mérése, a hormonvizsgálatok elvégzése, a hüvelycytologiai vizsgálat, a méhnyak morphologiai állapotának és a cervicalis nyáknak a vizsgálata, echographia (a petefészkek, a méhnyálkahártya vastagságának és szerkezetének vizsgálata), endometriumbiopsia, hysterosalpingographia (HSG), szükség esetén laparoscopia, hysteroscopia, tuboscopia, microbiologiai, serologiai és immunologiai vizsgálatok, postcoitalis teszt (PCT) és „in vitro” mucuspenetrációs tesztek, cytogenetiai vizsgálat, sőt pszichologiai kivizsgálás is. Ezek javarésze a megfelelő fejezetekben részletesen megtalálható, itt csak bizonyos vonatkozásaikra, illetve egyes – másutt nem tárgyalt – vizsgálatokra térünk ki.

Az *alaphőmérséklet-mérést* tekintve ki kell emelnünk, hogy ez a legolcsóbb és legegyszerűbb vizsgálat az ovulatio igazolására, de nem elég pontos módszer (megbízhatósága egyesek szerint csak kb. 30%). Ezért mindig társítani kell más módszerekkel (pl. a nyakcsatorna állapota és a cervix-nyáknak a vizsgálatával).

A *hormonvizsgálatok* rutinszerűen elvégzendők, egyes esetekben dinamikus tesztek is szükségesek. Rutinmódszerek közé tartozik a *gonadotropinok* (serum-FSH, -LH), a *prolactin*, a *nemi hormonok* (az erős és gyenge androgéneket, valamint az SHBG-t is beleértve), a *TSH* és a *pajzsmirigyhormonok* meghatározása. A latens hypothyreosis (mely a női meddőség kb. 25%-áért tehető felelőssé, Bals-Pratsch, 1995, szerint) és a latens hyperprolactinaemia kimutatására sokan rutinszerűen végzik a *TRH*- (a 3–5. ciklusnapon) és a *metoclopramid*-tesztet (az *LH*-csúcs utáni 7. napon).

A *basalis gonadotropin*- (serum-FSH- és LH-) meghatározásokat a 3. ciklusnapon, az *oestradiol*-, *DHEAS*-, *testosteron*-, *SHBG*-, *PRL*-, *T<sub>4</sub>*-, *T<sub>3</sub>*-szintek mérését, s a *TRH*-tesztet legjobb a ciklus 3–5. napján végezni. Bizonyos esetekben *GnRH*-teszt (szintén a 3–5. ciklusnapon) alkalmazása is szükséges. Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy a hormonvizsgálatok *javarészét* a ciklus 3–5. (3–8.) napján tanácsos kivitelezni. Megjegyezzük viszont, hogy az *LH*-csúcs utáni 7. napon (vagyis a 21. ciklusnapon) kell meghatározni a *progesteron*-, az *oestradiol*- és a *PRL*-szinteket (utóbbi kettőt – mint láttuk – a ciklus 3–5. napján is). Az itt említett vizsgálatok kivitelezése és normálértékei a megfelelő fejezetekben találhatók.

*Hysterosalpingographia* (HSG) elvégzése elengedhetetlen *ovulatio-inductorok alkalmazása előtt*, mert ha a méhkürtök nem átjárhatók, az *ectopiás* terhesség valószínűsége nagy. Ezt a vizsgálatot általában a 6–9. ciklusnapra tervezzük. Ennek segítségével nemcsak a petevezetők átjárhatóságát lehet vizsgálni, hanem más olyan elváltozásokat (fibroma, myoma, synechiák stb.) is ki lehet mutatni, amelyek sterilitást okozhatnak. E vizsgálat elvégzése előtt ki kell zárni a kismedencei gyulladást, és a hüvelyváladék-eredmény is negatív kell legyen. Fél órával a vizsgálat előtt NSAID-t kell adni, a fájdalom csökkentésére. A kontrasztanyagot a nyakcsatornán keresztül a méhüregbe juttatják (két fázisban: 0,5–1 mL-t az üreg, majd 5–10 mL-t a petevezetők átjárhatóságának vizsgálatára). A vízdékonnyal készített kontrasztanyag előnye a jobb feloldóképesség, hátránya a hashártya-irritatio. Az olajos kontrasztanyag előnye, hogy fertőtlenítő hatása folytán (3 hónap után) fokozza a spontán teherbeesés esélyét, hátránya az embolisatio veszélye, a rossz felszívódás s a granuloma-képződés.

*Ultrahangvizsgálat*. Alapvető szerepe van a *PCOS* diagnózisában. Ilyenkor mindkét oldalon megnagyobbodott ovariumokat találhatunk, melyeknek kérgi részein több, 2–6 (mások szerint 8–10) 8–10mm-es átmérőjű tüsző látható, *gyöngysorszerűen* elrendeződve. A petefészek *stromája* megnagyobbodott, de abban tüsző nincs. Ezzel szemben a multicysticus ovariumban a sok apró tüsző nem kérgi elhelyezkedésű, hanem a petefészkek teljes keresztmetszetében észlelhető, a stroma pedig nem szaporodik fel.

Az ultrahangvizsgálat a *tüszőnövekedés* pontos és megbízható módszere. A vérzés utáni periódusban a petefészkekben 5–10 kis antralis tüsző észlelhető, majd a 8–10. ciklusnaptól elkülönül a vezető tüsző, 8–10 mm átmérőjű, cysticus képletként. Ez naponta 1–2 mm-t nő, s az ovulatio idejére 16–25 mm-t (átlagban 20 mm-t) ér el. A tüszőnövekedés követését a 10. ciklusnaptól szokták elkezdeni. Az esetek 20%-ában kimutatható a *cumulus oophorus* (világos echók), mely a közelgő ovulatio megbízható jele (ovulatio jön létre a következő 24 órában). Másik biztos jel a theca- és granulosa-sejtek szétválása, mely *világos csík* formájában jelentkezik a *tüszők körül*. Postovulatoricusan (az esetek 80%-ában) az összeesett domináns

tüsző vérrel telik meg, és echogen szerkezetet ad. Ugyanakkor a Douglas-úrben szabad folyadék is kimutatható, mely a kiszabadult tüszőfolyadékból származik.

A *méhnyálkahártya* vastagságának és szerkezetének vizsgálata közvetett információkat adhat a tüszőnövekedés minőségéről. Postovulatoricusan néha gyűrűszerű képlet, az ún. *ovulatoricus gyűrű* figyelhető meg.

A folliculometria és a méhnyálkahártyának vastagságának megítélése alapvetően fontos a ovulatio-inductio követésében, hatékonyságának felbecsülésére és a lehetséges komplikációk (túlstimulálás, ikerterhességek) elkerülése érdekében.

*Postcoitalis teszt* (PCT). Segítségével vizsgálható a spermium penetrációs képessége a méhnyaknyákba, periovulatoricus periódusban. Nem helyettesíti a spermavizsgálat hagyományos módszerét, de a férj együttműködésének hiánya esetén ezúton tájékozódó jellegű adatokat nyerhetünk.

Az „in vitro” *mucuspenetrációs tesztek* (pl. spermium-cervixmucosa penetrációs teszt, azaz SCMP) elvégzése az előző próba kóros jellege esetén indokolt. Alkalmazásuk révén a spermiumok és a méhnyaknyák kölcsönhatásáról kaphatunk felvilágosítást.

*Immunológiai tesztek.* *Spermiumellenes* ellenanyagok a serumban vagy a cervixnyákban mutathatók ki, s főleg utóbbiaknak van közvetlen oki szerepe a meddőségben. A spermium-cervixmucosa contact-teszt, azaz SCMCT, használható annak eldöntésére, hogy a méhnyaknyákban vagy a seminalis plasmában találhatók-e a spermiumellenes ellenanyagok. E teszt keretében a házaspár s a normális kontrollok méhnyaknyákja és spermája keresztezett vizsgálatnak van alávetve.

Vizsgálhatók még *petefészek-ellenes* ellenanyagok is a serumban, melyeknek kóroktani szerepe lehet a korai menopausa kialakulásában.

*Cytogeneticai vizsgálat* amenorrhoeákban, habitualis vetélésben, ismeretlen eredetű meddőségben indokolt.

**Kezelés:** Anovulatio esetén *ki kell váltani az ovulatiót* clomiphennel, gonadotropinokkal, LHRH-val, bromocriptinnel, az endocrin alapbetegség kezelésével stb. – lásd részletesen az amenorrhoeák kezelésénél.

E helyen az ovulációs zavarok kezelése többlépcsős, egymásra épülő kezelési protokoll formájában található összefoglalva, elsősorban *Urbancsek J.* ajánlásai alapján (l. Nőgyógyászati endokrinológia, 1997, Sterilitás és asszisztált reprodukció c. fejezet).

A steril pár megfelelő endocrin kivizsgálása után – a feleség kezelésének szükségessége esetén – *hét lépcsős kezelési schemával* próbálkozhatunk.

Ovulatio-inductióra *antioestrogen* (rendszerint clomiphen-citrátot, *Clostilbegyt*<sup>R</sup>, ill. *Clomid*<sup>R</sup> néven, 1 tabletta 50 mg hatóanyagot tartalmaz) és gonadotropin-készítményeket alkalmazhatunk.

A *gonadotropin-készítmények* tartalmazhatnak *hMG-t* (human menopausalis gonadotropint), illetve hCG-t (azaz human choriogonadotropint, utóbbinak LH-hatása van). A hMG-készítmények kétfélék lehetnek: *menotropin*-tartalmúak, amelyek *FSH-t és LH-t* azonos mennyiségben foglalnak magukban (rendszerint mindenikből 75 NE-t, pl. ilyen a Humegon 75<sup>R</sup>, és a dupla adagú, 150 NE-t tartalmazó forma, a Menogon<sup>R</sup>, vagy a Pergonal<sup>R</sup>), valamint csak FSH-tartalmú készítmények.

Az utóbbi időben a csak *FSH*-tartalmú készítményeket részesítik előnybe, újabb kutatások ugyanis bebizonyították, hogy a tüszőnövekedés megindulásában s a domináns tüsző fejlődé-

sében az FSH-nak van döntő szerepe. FSH-hatású *urofollitropint* (75 NE-t) találunk a Metrodin<sup>R</sup>, ill. a Metrodin HP<sup>R</sup> elnevezésű készítményekben. A recombináns technikával újabban nyert *tiszta FSH*-készítmények szinte 100%-os tisztasági foka pedig jelentős érvet képvisel ezen utóbbiak alkalmazása mellett. Ilyen készítmények a Puregon<sup>R</sup> (ez 50 NE-t tartalmaz ampullánként), s a Gonal-F<sup>R</sup> (75 NE-t tartalmaz).

A *hCG*-készítmények közül a Profasi<sup>R</sup> (500, 1000, 2000, 5000 NE/amp.), a Choriogonin<sup>R</sup> (1500 NE/amp.), a Pregnyl<sup>R</sup>, s a Primogonyl<sup>R</sup> tartozik az ismertebbek közé.

Ki kell emelnünk, hogy az *ovulatio-inductióra* alkalmazott említett kezeléseknek két fő *mellékhatásával* kell számolnunk: a petefészkek *túlstimulálásával* (multiplex cysták, ruptura-veszély, súlyos hyperoestrogenismus, disseminált intravascularis coagulatio és veseelégtelenség lehetőségével), valamint *ikerterhességek* létrejöttével.

A továbbiakban a kezelés fokozatait, "lépcsőit" ismertetjük.

Az *első lépcső* alkalmazásának feltétele, hogy a beteg alaphormon-kivizsgálása normális értékeket adjon, szabályos ovulációs cyclusai legyenek, a sárgatestfázis legalább 12 napot tartson, és ne legyenek ciklusközepi, pre- vagy postmenstruációs (röviden: közti) vérzései.

Ilyenkor meg kell határoznunk az *ovulatio pontos idejét* (folliculometriával és/vagy vizelet-LH-meghatározással), s a házastársak terminált együttlétét erre az időszakra kell biztosítanunk. Ha addig még nem történt meg, ki kell zárunk a petevezető-eredetű zavarokat (HSG, esetleg laparoscopia), s az andrológiai factort (spermiogram). Amennyiben az utóbbi vizsgálatok eredményei normálisak, és 3-4 hasonlóan követett és kezelt cyclus nem vezet eredményre, rá kell térnünk a kezelés második lépcsőjére.

A *második lépcsőre* normális értékű hormonprofil mellett, rendszertelen ovulációs vagy anovulációs cyclusok esetén kerül sor. A rendszertelen cyclus jelenthet elhúzódó tüszőfázist (> 16 nap), rövid sárgatestfázist (< 12 nap), ill. amenorrhoeát (pozitív gestagen-tesztel) vagy közti vérzést. E fokozatot akkor alkalmazzuk, ha az első lépcső szerinti kezelés nem járt sikerrel.

A kezelés abban áll, hogy napi 50 mg *clomiphen*-citrátot adunk az 5-9. ciklusnapon (ha a tüszőfázis <12 napnál, úgy a 3-7. ciklusnapon). Ha nem következik be ovulatio, sem terhesség, a sárgatestfázis rövid marad, a vérzészavar továbbra is fennáll, megismételjük a *clomiphen*-citrátot a fenti módon, de ezúttal napi 100 mg-os adagban. A *clomiphen*hez társíthatunk esetleg *hCG*-kezelést (5000-10000 NE-t), pl. Profasi<sup>R</sup> 1-2 amp. formájában im.

Ha a II. lépcsős kezelés eredményes, azaz 2-3 kezelési cyclus után ovulatio igazolható, s a cervicalis factor is megfelelő, akkor ezt a kezelést kell folytatnunk 6 *cycluson* át. Ellenkező esetben viszont rá kell térni a következő kezelési fokozatra.

*Clomiphen*-kezeléssel az esetek 30-50%-ában váltható ki ovulatio, segítségével 25-40%-ban érhető el terhesség.

A *harmadik lépcső* kombinált *clomiphen* + *hMG* + *hCG*-kezelést jelent. A *clomiphen*-adagolás (napi 50 mg) az első lépcső schemája szerint történik. E mellé a 8. ciklusnaptól (ill. a 6. naptól, 12 napnál rövidebb tüszőfázis esetén) két naponta 1 amp. *hMG*-t társítunk. Ha ez a kezelés elhúzódó tüszőfázist vált ki (a legnagyobb tüsző a 20 mm-es átmérőt > 16 nap múlva éri el), akkor 1 amp. *hMG*-t a 9. ciklusnaptól már naponta adagolunk (ill. a 7. naptól, 12 napnál rövidebb tüszőfázis esetén). Amennyiben a *vezető tüsző* átmérője a 20 mm-t elérte, *ovulatio-inductio* következik, 5000-10000 NE *hCG*-vel (pl. 1-2 amp. Profasi<sup>R</sup> im.). Eredménytelenség esetén a 4. lépcső következik.

A *negyedik lépcső* kombinált *hMG + hCG-kezelés*ből áll. A harmadik lépcső sikertelensége esetén alkalmazzuk. Negatív gestagen-tesztrel járó amenorrhoeában primaer kezelési módot jelent. A spontán, ill. a gyógyszeresen indukált vérzés 3. napjától kezdve 4 napon át (azaz a 3-6. ciklusnapon) 1-2 amp. *hMG*-t adunk naponta im. A 7. ciklusnapon ellenőrizzük a kezelés hatékonyságát folliculometriával és  $E_2$ -serumszint meghatározással. Ha utóbbi meghaladja a 80 pg/mL-t, a *hMG* adagját nem kell emelni, ha viszont ezt az értéket nem éri el, akkor nagyobb adagokat kell alkalmaznunk: 2-3 amp. *hMG*/nap im. a 7-9. ciklusnapon (vagyis 3 napon keresztül). A 10. ciklusnapon ellenőrizzük az elért hatást (a már említett módszerekkel), s ha az  $E_2$ -serumszint most sem éri el a 80 pg/mL-t, a *hMG* adagját tovább kell emelni 1 amp.-val.

Amennyiben a 10-12. ciklusnap között (vagyis 8-10 napos *hMG*-kezelés után) nem észlelhető megfelelő tüszőnövekedés (a folliculometria nem mutat növekvő tüszőt), s az  $E_2$ -serumszint 80 pg/mL alatt van, a kezelést abba kell hagyni, s egy következő cyclusban a *hMG* kezdeti adagját 1 amp.-val meg kell növelni. Ha elérjük a hatásos *hMG* mennyiséget, az adagot fenntartva, naponta végzünk folliculometriát és  $E_2$ -meghatározást. Ha a legnagyobb *tüsző* eléri a 18-20 mm-t, s a *serum- $E_2$*  a 300 pg/mL/*tüszőt* (melyek átmérője > 16 mm), akkor *ovulatio-inductio* következik, 5000-10000 NE *hCG* (1-2 amp. Profasi<sup>R</sup>, im.) adagolásával. Az ovulatio 36-40 órával az inductio után következik be (az ovulatio időszaka az LH-csúcs után 6-12 órát tart).

A kombinált kezelést alkalmazzák újabban *pulsatilis* módon is: *hMG*-ből 9,75-14,75 NE-et 90 percenként, sc., ill. a *hCG*-ből 625 NE-et hasonló intervallumokban, ugyancsak sc.

*Tilos az ovulatio-inductio*, amennyiben többes ikerterhesség és túlstimulálási syndroma veszélye áll fenn, vagyis ha folliculometriával több mint *három* 18 mm-nél nagyobb és több mint hat 5-15 mm átmérőjű tüsző észlelhető és/vagy a *serum- $E_2$ -szint* > 1200 pg/mL. A következő ciklusban eggyel kevesebb amp. *hMG*-vel kell a kezelést elkezdeni, vagy a stimulációt később (az 5-6. ciklusnapon) beindítani. A sárgatest támogatására a kezelés kiegészíthető az *ovulatio-inductiót* követő minden 3. napon 1500 NE *hCG* adásával.

*hMG + hCG-kezeléssel* 85-90 %-ban érhető el ovulatio, 50-70 %-ban váltható ki terhesség. Ikerterhesség 25-65 %-ban alakul ki, 20-24 % körül pedig vesztés következik be. *Pulsatilis* alkalmazásukkal az ikerterhesség és a vesztés valószínűsége gyakorlatilag kiküszöbölhető.

A *kezelés ötödik lépcsője és ennek variánsai emelkedett androgén-szintekre* vonatkoznak, PCOS-t, ill. *mellékvesekéreg hyperplasiát* tételezve fel. Ha az emelkedett androgén-szint mellékvesekéreg-eredetű (a *DHEA-sulphat*-szint igen magas; normál értékek: nőknél 1100-4400 ng/mL, férfiaknál 750-3700, pubertás előtti gyermekeknél pedig < 185 ng/mL), tisztázni kell ennek mechanizmusát, majd basistherapiaként 0,25–0,5 mg *DXM*-t kell alkalmazni 3 hónapon keresztül. A PCO-syndroma kezelését l. a megfelelő fejezetben. Az alapbetegségek 3 havi folyamatos kezelése és az ezt követő 1 hónapos szünet után *ovulatio-inductio* következik. Ennek 4 variánsa ismert.

*V/1. Clomiphen-citrat-kezelés.* PCOS esetén kis adagban alkalmazandó, mivel ilyenkor könnyen jön létre hyperstimulatio. Ezért csupán 25 mg-os adagot alkalmazunk az 5–9. ciklusnapon (rövid, < 12 nap tüszőfázis esetén a 3–7. ciklusnapon). Amennyiben a vezető tüsző átmérője elérte a 20 mm-t, *hCG*-vel *ovulatio-inductiót* végzünk (5000–10000 NE adagban, pl. 1–2 amp. Profasi<sup>R</sup> im. injectio). Ha a kezelés sikertelen, szokványos (50 mg/nap) clomiphen-citrat adagot használunk, az előbb említett periódusban. Ha nem érünk el eredményt, nem alkalmazunk nagyobb adagot, hanem rátérünk a V/2. lépcsőre.

*V/2. Clomiphen-citrat/FSH/hCG-kezelés.* Az V/1 séma szerint adagoljuk a clomiphen-citratot (25 vagy 50 mg-ot naponta), amihez a 9. ciklusnaptól kezdve FSH-t társítunk (pl. 1 amp. Metrodin<sup>R</sup>) kétnaponta. Ha a vezető tüsző átmérője elérte a 20 mm-t, hCG-vel ovulatio-inductiót végzünk (5000–10000 NE adagban, pl. 1–2 amp. Profasi<sup>R</sup> im. injectio). Eredménytelenség esetén áttérünk az V/3. vagy az V/4. lépcsőre.

*V/3. Alacsony dózisú tiszta FSH/hCG-kezelés.* A menstruációs ciklus (vagy a gyógyszeresen indukált vérzés) első napjától kezdve 10 napon keresztül naponta 1 amp. FSH-t (pl. Puregon<sup>R</sup>-t) adagolunk im. A 10. napon folliculometriát végzünk, és meghatározzuk a serum-E<sub>2</sub>-szintet. Ha utóbbi > 80 pg/mL, az FSH adagját nem emeljük, ha viszont alacsonyabb, az adagot másfél amp./napra kell emelni. Ezután naponta végzünk folliculometriát, és serum-E<sub>2</sub>-szint-meghatározást. Amennyiben a vezető tüsző átmérője elérte a 18–20 mm-t, és a serum-E<sub>2</sub> a 300 pg/mL/tüsző értéket (> 16 mm átmérő), akkor hCG-vel ovulatio-inductiót végzünk (5000–10000 NE adagban, pl. 1–2 amp. Profasi<sup>R</sup> im. injectio). Az ovulatio az inductio után 36–40 órával következik be.

E kombináció is alkalmazható *pulsatilis* módon: FSH-ból 3,5–7,7 NE 90 percenként sc., majd a vezető tüsző megfelelő méretének elérése után hCG-ből 625 NE hasonló időközönként és beviteli úton. A pulsatilis adagolás előnyeit l. előbb.

Ha folliculometriával több mint három 18 mm-nél nagyobb és több mint hat 5–15 mm átmérőjű tüsző észlelhető, és/vagy a serum-E<sub>2</sub> > 1200 pg/mL, tilos az ovulatio-inductio, a hyperstimulatio és az ikerterhesség veszélye miatt.

Ilyenkor a következő ciklusban át kell térni az V/4. lépcsőre. Szükség esetén, a sárgatest támogatása érdekében 1500 NE hCG adható az ovulatio-inductiót követő minden 3. napon.

Ovulatio 84 %-ban, terhesség 78 %-ban jön létre.

*V/4. Kombinált FSH/hMG/hCG-kezelés.* A menstruációs ciklus (vagy a gyógyszeresen indukált vérzés) 3. napjától kezdve 4 napon keresztül (3–6. ciklusnap) naponta 1 amp. FSH-t (pl. Puregon<sup>R</sup>-t) adagolunk im. A 7. ciklusnapon ellenőrizzük a kezelés hatékonyságát (folliculometria és E<sub>2</sub>-meghatározás): ha az E<sub>2</sub> > 80 pg/mL, naponta 1 amp. hMG-re térünk át, ha viszont kisebb, akkor 2–3 amp. hMG-t adagolunk 3 napon keresztül (7–9. ciklusnap). A 10. napon ismételt ellenőrizzük a kezelés hatásosságát. Ha az E<sub>2</sub> < 80 pg/mL, a hMG adagját emelni kell napi 1 ampullával. Amennyiben 8–10 napos FSH/hMG-kezelés után (azaz a 10–12. ciklusnap között) hatásos tüszőnövekedés nem jön létre, s az E<sub>2</sub> szintje 80 pg/mL alatt marad, a kezelést abba kell hagyni, és egy következő ciklus során az FSH kezdeti adagját 1 ampullával meg kell emelni. Ha így a legnagyobb tüsző átmérője eléri a 18–20 mm-t, és a serum-E<sub>2</sub> 300 pg/mL/tüsző értéket (> 16 mm átmérő), akkor hCG-vel ovulatio-inductiót végzünk (5000–10000 NE adagban, pl. 1–2 amp. Profasi<sup>R</sup> im. injectio). Ha folliculometriával több mint három 18 mm-nél nagyobb és több mint hat 5–15 mm átmérőjű tüsző észlelhető, és/vagy a serum-E<sub>2</sub> > 1200 pg/mL, tilos az ovulatio-inductio, a hyperstimulatio és az ikerterhesség veszélye miatt. Ilyenkor a következő ciklusban naponta eggyel kevesebb amp. FSH-t kell adni, vagy a stimulációt később (5–6. ciklusnapon) kell elkezdeni. Szükség esetén, a sárgatest támogatása érdekében 1500 NE hCG adható az ovulatio-inductiót követő minden 3. napon.

A kezelés hatodik lépcsője. Ide tartoznak azok az esetek, amelyekben magas az alap- vagy metoclopramid-stimulálta serum-PRL (hypophysis microadenoma, idiopathiás hyperprolactinaemia stb.). Előzetesen ki kell zárni a hypophysis macroadenomát és a suprasellaris tumort.

Alapkezelésként, több hónapon vagy akár több éven át bromocriptint adagolunk mindaddig, ameddig a PRL-szint nem normalizálódik. Ha ez nem sikerül, akkor a bromocriptin-therapi-

ához *hMG/hCG*-kezelést társíthatunk. Ha az alap-therapiával elért normális PRL-szint után sem lép fel ovulatio, akkor a bromocriptint társíthatjuk *clomiphen-citrat*-kezeléssel.

Ha a hyperprolactinaemia PCOS keretében lép fel, akkor az V. lépcsőnél leírt kezelés mellé bromocriptint társítunk. Hypophysis macroadenoma és suprasellaris tumor esetén műtét válhat szükségessé. Ha a hyperprolactinaemiát gyógyszer okozza, annak elhagyása a megoldás, ha hyperoestrogenismus, ennek kezelése. A nem ritka hypothyreosis fennállta esetében a kezelés hetedik lépcsője választandó.

A kezelés *hetedik lépcsője*. Konfirmált *hypo-* vagy *hyperthyreosis* esetén az alapbetegség kezelendő, s ha ezután nem jön létre ovulatio, a III., IV., V. lépcső sémáit kell alkalmaznunk, az alapbetegség kezelésének fenntartása mellett.

*A luteális fázis gyógyszeres támogatása.* Amint az előzőekből kitűnik, több említett lépcső keretében is szükség lehet erre a megoldásra. Háromféleképpen végezhető:

- a már említett módon: *1500 NE hCG* adagolásával az ovulatio-inductiót követő minden 3. napon, két héten keresztül. A hyperstimulálás elkerülése érdekében  $E_2 > 1200 \text{ pg/mL}$  esetén nem adható. A hamis pozitív értékeket elkerülendő, terhességi teszt legkorábban az utolsó *hCG* alkalmazását követő 5–10 nappal ajánlható.

- *progestagenek* adásával: pl. 10 mg *didrogesteron* (Duphaston<sup>R</sup> 1 tabl./nap) 10–12 napon keresztül. Premenstrualis vérzések fennállásakor – szükség esetén – adagja növelhető 20–30 mg/napra, vagy kombinálható *hCG*-vel, intermittáló módon.

- 200–300 mg *progesteron* adagolásával (pl. *Utrogestan*<sup>R</sup> 2–3 tabl./nap po. vagy hüvelytabletta formájában).

*GnRH*-kezelést főleg az *asszisztált reproductiós* módszerek keretében alkalmazzuk, de használható ezeken kívül is, *hypothalamicus* anovulatio ill. *PCOS* kezelésére. *Pulsatilis* adagolással 90 percenként 50–200 µg-ot viszünk be sc. A hatékonyságot a szokásos módszerekkel (folliculometria, plasma- $E_2$ -meghatározás) követjük.

A konzervatív kezelési lehetőségek kimerülése esetén *sebészi beavatkozások* végezhetők, rendszerint endoscopiás úton. Így, *laparoscopia*, diagnosticus és therapiás célból egyaránt indokolt lehet, pl. kismencedei gyulladás, endometriosis esetén vagy a petevezető átjárhatóságának vizsgálatára. Egyéb műtéti beavatkozások: *micro-* és *macrosebészeti* eljárások, az ovariumok *ekresectiója* (l. a *PCOS*-nál), *laeser*-sebészet, az ovariumcysták leszívása echographiás ellenőrzés mellett, más *ultrahang*-vizsgálatok stb. a nőgyógyászat tárgykörébe tartoznak és meghaladják az endocrinologiai kereteket.

Szükség lehet *mesterséges megtermékenyítésre* (in vitro), illetve a *pete beültetésére* hormonálisan előkészített méhbe. Ezek az eljárások szintén nőgyógyászati beavatkozások keretében valósulnak meg.

#### 2.5.3.2.4. Dysfunctiós meno-metrorrhagiák

A kóros méhvérzés leggyakoribb okai. Kórisméje csak akkor állítható fel, ha *kizártuk* a nőgyógyászati okokat (daganat, gyulladás, terhesség).

**Etiopathogenesis:** Rendszerint (70%-ban) *anovulatio* kapcsán lép fel, mert az *állandó oestrogen*-stimulációt nem ellensúlyozza *progesteron*-hatás, s ez jelentős *méhnyálkahártya-hyperplasiára* vezet. A megvastagodott méhnyálkahártya rendszertelenül és részletekben válik le, szabálytalan, elhúzódó és gyakran erős méhvérzéseket okozva. Ilyen állapot kialakulhat *perimenopausában* (az endometrium hyperplasia glandularis cysticája miatt), *pubertáskor* (az első ciklusok, akár egy-két évig is anovulatoricusak lehetnek), *PCOS*-ben (itt is gyakori az



ovulatio hiánya), anovulatióval járó *hyperoestrogenismus* következményeként (lásd a továbbiakban), oestrogen-szedés után, *tartós stressz* kapcsán. Tulajdonképpen *áttöréses vérzésről* van szó, ellentétben a megvonásos vérzéssel (amilyen a fiziológiás menstruatio vagy az anticoncipiens kihalása után jelentkező vérzés).

**Klinikai kép:** *Szabálytalan, tartós, gyakran erős vérzések* jellemzik, az előbb említett kórképekhez csatlakozva. Általában a *fogamzóképes kor kezdetén és végén* fordul elő: a betegek több mint 50%-a 45 év feletti, kb. 20%-a pubertáskorú.

**Kórisme és elkülönítő kórisme:** A kórismét, mint említettük, csak *kizárásos* alapon lehet megállapítani. Gondolnunk kell hüvelyi laesiókra (trauma, daganat), méhnyak-elváltozásokra (daganat, polip, idült gyulladás stb.), méheltváltozásokra (fibromyoma, polip, daganat, IUD), méhen kívüli terhességre, vesztésre, néha általános vérékenység helyi megnyilvánulásaira. Meg kell állapítanunk a kialakult *anaemia* fokát is.

**Kezelés:** A beteg korától, a vérzés súlyosságától, s az endometrium állapotától függ.

Az anovulációs betegek heveny, bőséges vérzése is általában jól válaszol *anticoncipiens* tablettákra (rendszerint *4×1 tabl. 5-7 napon át*). A vérzés egy nap alatt meg szokott szűnni, de a kezelés abbahagyása után 2-4 nappal újra jelentkezhet. Ennek megelőzésére legalább *3 hónapon* keresztül fogamzásgátló szedése ajánlatos. Ha a vérzés kifejezett, anaemiával és hypotensióval jár, kórházi kezelésre szorulhat. Ez a fajta vérzés alacsony oestrogen-szint mellett szokott bekövetkezni, és jól reagál 25 mg conjugált oestrogen 4 óránkénti iv. adására. Ekkora adag majdnem mindig hányingert okoz, ezért a vérzés kimaradása után a kezelést le kell állítani. Ha egy nap alatt nem szűnik meg a vérzés, rendszerint curettet kell végezni. Néha iv. folyadékpótlásra, esetleg vérátömlesztésre lehet szükség.

Ha az anticoncipiens ellenjavallt, *progestogen* alkalmazható: pl. medroxyprogesteron-acetát 5-10 mg/nap *10-14 napon* keresztül.

Ha a beteg nem reagál a hormonkezelésre, vagy a rendszertelen vérzés nem szűnik meg, *curettet* kell végezni, diagnostikai és therapiás célra. Ugyanígy, *35 éves kor felett, PCOS vagy tartós anovulációs ciklusok esetén, elhízott és nem szült nőknél – még a kezelés megkezdése előtt – endometrium-biopsiát* kell végezni, a fokozott rákveszély miatt.

*Ovulatio-inductióra* clomiphen-citrátot, gonadotropinokat alkalmazhatunk (lásd előbb).

*Méhnyálkahártya-hyperplasia* esetén a szövettani lelet, a beteg életkora, illetve terhesség-óhaja dönti el a kezelést. *Atypusos adenomatosus hyperplasia* esetén *hysterectomy* indokolt, a gyakori elrákosodás megelőzésére. *Atypusos hyperplasia* esetén *curettet* kell végezni, az esetleges carcinoma kizárására. Ha *nagy a műtéti kockázat*, illetve a beteg *gyermeket szeretne*, nagy adag (*20-40 mg/nap*) medroxyprogesteron-acetát adandó, *3-6 hónapon* keresztül. Az endometrium-biopsiát ekkor megismételjük, s ha a hyperplasia megszűnt, folytatjuk a therapiát kisebb adagokkal (*5-10 mg/nap*), havonta *10-14 napon* át. Terhesség óhaja esetén, clomiphennel ovulatiót indukálhatunk. *Hyperplasia glandularis cystica*, illetve *adenomatosus hyperplasia* esetén általában elegendő *ciklikus medroxyprogesteron-kezelés 3 hónap* időtartamra. Ezután az endometrium-biopsiát meg kell ismételni. A fellépett vérszegénységet ugyancsak kezelni kell.

#### 2.5.3.2.5. Hyperoestrogenismus

A legtöbb modern endocrinologiai szakkönyv nem tárgyalja külön fejezetben, ugyanis általában a *hypothalamo-hypophyseal-ovarialis tengely deregulációjának következménye*, és rendszerint *anovulációs ciklusokkal*, ill. *rövid lutealis fázissal* társul (l. részletesen a secundaer amenorrhoeák, illetve anovulációs állapotok EVSZ-classificációjá szerinti II.

csoportot). Gyakran észlelhető *functionalis* vagy egyéb eredetű *hyperprolactinaemia*s állapotokban is. Azért tartottuk szükségesnek külön is megemlíteni, mert az egyik leggyakoribb petefészek-működési zavar. Megkülönböztetnek abszolút vagy relatív hyperoestrogenismust. Abszolút hyperoestrogenismus esetén fokozott az oestrogen-secretio normális progesteron-termelés mellett, míg relatív hyperoestrogenismusban az oestrogen-elválasztás normális, de a progesteron-secretio elégtelen.

### A. Abszolút hyperoestrogenismus

Klinikailag tachymenorrhoea, azaz a normális 28 napos ciklusok 5 napot meghaladó lerövidülése (pl. 20-22 nap intervallummal), hypermenorrhoea (nagy mennyiségű vérzés), polymenorrhoea (öt napnál tovább tartó vérzés) jellemzi.

Praemenstruális és intermenstruális syndroma áll fenn. A *praemenstruális syndroma* elsősorban az oestrogenek *fokozott vízkötő-képességének* tulajdonítható. Emiatt számos és változatos tünet jelentkezik, a szervezet szinte minden szervrendszere és készüléke területén.

A menstruációt megelőző napokon rossz általános állapot lép fel, számos *idegrendszeri* tünettel: anxietás, feszültség, izgatottság, álmatlanság vagy aluszékonyság, paraesthesiák.

Az emlők feszülése fokozódik, spontán és provokált fájdalmak jelentkezhetnek, s olykor az emlőmirigyek méretei is megnövekednek (*praemenstruális mastodynia*). Benignus mastopathia fennállása esetén (az emlők mirigyállományában kicsi, kemény tapintatú, gömbölyded vagy hosszúkas csomók tapinthatók – ez az ún. „sörétmell” vagy Reclus-kór, hyperoestrogenismusban gyakori), ennek tünetei kifejezettebbekké válnak

*Szív-ér rendszeri zavarok*: szívdobogás, extrasystolék, praecordialis fájdalom, vérnyomásmegingadozások, tachycardia vagy bradycardia.

Epistaxis, fogínyvérzések, visszérpanaszok is előfordulnak.

A víz-retentio miatt *oedemák*, súlynövekedés, a hangszínezet megváltozása jöhet létre..

*Légzési zavarok* szintén kialakulhatnak: az egyszerű *functionalis* problémáktól az asthmás krízisekig.

*Húgy-ivari szervek* területén: dysuria, pollakiuria, nycturia, valamint hüvelyviszketés, leucorrhoea, vulva- és hüvelyhyperaemia jelentkezhetik. Gyakori a *dysmenorrhoea*: kismencedei fájdalmak, amelyek megelőzik, illetve kísérik a menstruációt.

Az *intermenstruális syndroma*. A ciklus közepén, az ovulatio idején jelentkezik. Az előző tünetek közül foglal magában néhányat, de ezek intenzitása sokkal kisebb. Rendszerint kismennyiségű rózsaszín vagy kimondottan vérzésekkel járó folyás, kismencedei fájdalmak, emlőduzzanat jellemzi.

### B. Relatív hyperoestrogenismus

Tünetei: sokkal kevésbé kifejezettek, mint a abszolútéi, és negatív irányú cikluszavarok jellemzik: brady-(raro-)menorrhoea, azaz megnyúlt ciklusok (33-40 napos időtartammal); hypomenorrhoea (csökken a vérzés mennyisége), és oligomenorrhoea (a vérzéses napok száma 3 alá redukálódik).

**Kezelésük:** Ha nincsen ovulatio, ezt próbáljuk kiváltani *antioestrogének* (clomiphen, tamoxifen, cyclophenyl stb.) alkalmazásával. Pl. a clomiphen-citrátot Clostilbegyt<sup>R</sup> vagy Clomide<sup>R</sup> néven a ciklus 6. és 10. napja között adjuk, naponta 50-100 mg-ot. Ovulatio kiváltható LHRH-superagonistákkal vagy gonadotropin-készítményekkel is (l. az előző fejezetekben)..

Más esetekben (gyakran relatív hyperoestrogenismusban) a *ciklus második felében* (a 16-25. napja között) progesteront vagy *progestageneket* adunk: pl. Progesteron 1 amp. im. 2-3 naponta, vagy lynestrenol (Lynestrenol<sup>R</sup>, Orgametril<sup>R</sup>, Endometril<sup>R</sup>) napi 1-2 tableta per os.

#### 2.5.3.2.6. Mastopathia fibrocystica

**(emlő-dysplasia, fibrocysticus emlőbetegség, cysticus hyperplasia, Reclus-betegség)**

Dystrophiás laesiók együttese, az emlőparenchyma különböző elemeinek *hyperplasiás* vagy *regresszív* elváltozásaival. Nem gyulladásos és nem daganatos jellegű, klinikailag és kórcsonctanilag sem tekinthető egységes elváltozásnak. Érintheti a *ductalis, lobularis és stromalis* strukturákat egyaránt.

Jelentőségét elsősorban gyakori előfordulása (a *leggyakoribb jóindulatú emlőbetegség* – Bradlow és mtsai szerint a 30 év és a menopausa közti nők 50%-ánál észlelhető), s egyes formáinak az emlőrákra való fokozott hajlama magyarázza. Utóbbi megállapítás főleg a *macro-cystás* mastopathiára vonatkozik, melynél az emlőrák-rizikó 2-4-szer nagyobb mint a mastopathiák egyéb formáinál. Szövettani kritériumok alapján ítélve meg a rákos elfajulás kockázatát, az *apocrin metaplasiát* tartják közvetlen *rákelőző* állapotnak. Ezt észlelik, csaknem 100%-os gyakorisággal, macrocystás elváltozásokban. Ezért e veszélyeztetett macrocystás formákban rendszeres, legalább félévenkénti, ellenőrzés szükséges. Biokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy a macrocystás formák (I. típusú cysták) cysta-folyadékuk extrém magas oestradiol-, K- és DHEAS-mennyiségeket tartalmaz, egyéb (II. típusú) cystákhoz képest.

**Etiopathogenesisében** az absolut vagy relatív *hyperoestrogenismus*nak tulajdonítanak döntő szerepet, hiszen elsősorban *labilis ciklusú* nőknél lép fel, akiknek oestrogen-fázisa megnyúlt, lutealis szakasza megrövidült (s így progesteron-hiány áll fenn), vagy ciklusa *anovulatoricus*. Az oestrogenek etiológiai szerepére utal az is, hogy gyakran társul más hyperoestrogen kórképekkel: fibromyomával, endometriális hyperplasiával, valamint az a tény, hogy 35-45 éves korban igen gyakori. Az oestrogenek antagonizálására irányuló kezelések hatékonysága ugyanezt a felfogást erősíti.

Lényeges az *oestrogen- és progesteron-szintek egyensúlya*, hiszen a progesteron számos vonatkozásban oestrogen-antagonistaként viselkedik. Relatív arányuk jellemzésére különböző indexeket használnak, ilyen pl. a *PEL-index*, melyet úgy kapunk meg, hogy a progesteron- és oestrogen-szint arányát megszorozzuk 0,01-gyel; normálértéke 0,8-1,2; ez mastopathiában az esetek többségében csökkent, oestrogen-dominanciára utalva. Az oestrogen/progesteron egyensúlyzavart tovább fokozza a mastopathiásoknál észlelt significánsan csökkent *SHBG*-kötőkapacitás, melynek következtében a keringő *oestrogenek szabad frakciója* nő, s így hatásuk annak ellenére fokozódik, hogy össz-plasmaszintjük nem különbözik a normális nőknél észleltektől.

Az utóbbi időben a mastopathia létrejöttében a *hyperprolactinaemiának* is szerepet tulajdonítanak. Nem észlelhető ugyan significáns különbség a mastopathiások s a kontroll-csoportok PRL-szintjei közt, de az esetek egy részében kimutatható a hyperprolactinaemia, máskor csak a fokozott PRL-rezerv. A hyperprolactinaemia etiológiai szerepe nincsen ellentétben az előző felfogással, hiszen egyrészt az oestrogenek fokozzák a prolactin-secretiót, másrészt a hyperprolactinaemia anovulatiót okoz (a GnRH-, s így az LH-secretio gátlása révén), következményes progesteron-hiánnyal, tehát relatív hyperoestrogenismus jön létre.

Hyperprolactinaemiát számos más tényező is kiválthat, így elég gyakran *hypothyreosis*. A mi tapasztalataink szerint, főleg a *hypothyreosis enyhe*, nemegyszer *subclinicai* formái felelősek a jóindulatú emlőbetegségek jelentős százalékaért. Feltételezett pathomechanizmus: a T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>

csökkenése nemcsak a TSH-, hanem a TRH-secretio emelkedését is kiváltja. A fokozott TRH- elválasztás nem specifikus módon növeli a PRL-termelődést, a hyperprolactinaemia pedig egyrészt emlőelváltozásokat és galactorrhoeát hozhat létre, másrészt gátolja a GnRH-secretiót a hypothalamusban. Kezdetben, ill. enyhe formákban, ha a hyperprolactinaemia nem túl magas, csak az LH-secretio csökken, az FSH-é nem, ezért relatív hyperoestrogenismus jön létre, aminek alapvető szerepe van a benignus mastopathiák kialakulásában. Figyelembe kell venni azt is, hogy hypothyreosisban csökken a vektor-fehérjék synthesise a májban, így a SHBG-é is, hozzájárulván a szabad, aktív oestrogen-frakció emelkedéséhez.

Az *elhízás* újabb tényező lehet az oestrogen-túlsúly létrejöttében, a zsírszövetben ugyanis oestrogen képződik (*androgénekből*), s elhízottaknál csökken az SHBG kötőkapacitása is.

**Kórbonctan:** micro- és macrosópos cysták, stroma-fibrosis, proliferatív elváltozások, apocrin metaplasia jellemzi. Az említett elváltozások *Dupont és Page* osztályozása szerint 3 csoportba sorolhatók: *nem-proliferatív* és *proliferatív* elváltozások, valamint *atypias* (ductalis vagy lobularis) *hyperplasia*. Legtöbbször a nem-proliferatív elváltozásokkal találkozunk, amelyek nem jelentenek nagy transzformációs kockázatot. Az *apocrin metaplasia* viszont közvetlen *rákelőző* állapot, amint ez az előzőekből is kiderül. Az atypias hyperplasiánál pedig megtalálhatók a carcinoma in situ egyes cytológiai és szerkezeti kritériumai is.

**Klinikai tünetek:** rendszerint bilaterális folyamat, leggyakrabban a külső-felső quadránsra localisálódik. A beteg fájdalmat vagy fájdalmas csomókat érez a mellében, a mellek feszülnek, különösen a praemenstrualis periódusban, néha a hónalji nyirokcsomók is megnagyobbodhatnak.

Jellemző a tapintási lelet: ún. „sörét”-mellekről beszélnek, ami lószörpárna tapintatú. Előfordulhat emlőváladékozás is, amely víztiszta vagy ritkábban véres is lehet (a betegek kb. 15%-ánál).

**Elkülönítő kórisme:** elsősorban emlőráktól, valamint jóindulatú daganatoktól (*fibroma, fibroadenoma*) kell elkülöníteni. A mastopathiás elváltozások diffúz, általában bilaterális jellege segít az elkülönítésben. A fibromák, fibroadenomák jól körülírt, kemény tapintatú, mobilis képletek, rendszerint fiatal nőknél, gyakran tizenéveseknél alakulnak ki.

Jóindulatú, tömör csomóként jelentkezik a *zsírnecrosis* (ritka elváltozás, a bőr és bimbó behúzódottságát okozza – elkülönítendő tehát az emlőráktól), illetve *adenosis sclerotisans*, melyek csak biopsiával diagnosztizálhatók. Az *emlőtályog* (puerperalis) mastitis szövődményeként alakul ki, s a fertőzés helyi és általános tüneteivel jár, vagy – máskor – subareolaris tályogként jelentkezik.

Az *emlőrák* a rosszindulatú burjánzások jellegzetességeit mutatja: felfedezésekor gyakran már nagyméretű csomó, mely sokszor nincs jól körülhatárolva, sőt beszűri a környezetet, gyorsan nő. Jól ismert fizikális tünetei közül megemlítünk néhányat: narancshéj-tünet, bőr-behúzóds – retractio –, regionalis nyirokcsomók, véres emlősecretio stb. Olykor jellegzetes formában nyilvánul meg; lásd pl. az emlőbimbó *Paget-daganata*, amely tartósan fennálló, nem gyógyuló hámsiányként jelentkezik, vagy a *gyulladásos emlőrák*, mely az egész emlő diffúz megnagyobbodását okozza (sokszor tapintható, körülírt csomó nélkül) és különösen rosszindulatú.

**Paraclincai és laboratóriumi vizsgálatok:** Az önvizsgálaton (amire a betegeket meg kell tanítani), a vizsgálóorvos vagy a screeninget végző középkeletkezi palpatoricus vizsgálatán kívül, az elkülönítő diagnosis érdekében szükség lehet *paraclincai* vizsgálatokra: ultrasonographiára, mammographiára, termographiára, CT-re, RMI-re, az emlő-secretio Papanicolau-vizsgá-

latára, vékonytű-aspirációs cytológiára, biopsiára, olykor kimetszést követő szövettani vizsgálatra stb..

Ki kell emelnünk, hogy a jóindulatú emlőbetegség talaján – legalábbis bizonyos formáinál – gyakrabban fejlődik ki rákos elfajulás, mint egészséges emlőnél (egyes statisztikák szerint ez kb. 4-szer olyan gyakori).

Ki kell vizsgálni a *hormonális* elváltozásokat is, amelyek elősegíthették a betegség kifejlődését (oestrogen, progesteron, PRL, FSH, LH, illetve szükség esetén hypothyreosis irányába: FT<sub>4</sub>, TSH stb.).

**Kezelés:** mivel rendszerint abszolút vagy relatív hyperoestrogenismus okozza, a hormon-egyensúly helyreállításával gyakran megszűnnek a szubjektív panaszok, s az objektív elváltozások is.

Hyperoestrogenismusban alkalmazhatunk a ciklus második felében *progestagen*-készítményeket. Az esetek jelentős százalékában hatásos a *helyi* kezelés is, progesteron-tartalmú gyógyszerekkel (pl. *Mastoprofen*<sup>R</sup>, amely kenőcs formájában tartalmaz progesteront és phenylbutazont, és naponta két alkalommal kell alkalmazni).

Anovulációs ciklusokban, az *ovulatio kiváltására* clomiphent, gonadotropinokat, LHRH-készítményeket használhatunk.

Egyesek alkalmazzák a gyenge oestrogen-hatású és így antioestrogenként viselkedő *tamoxiphent* is, 2×100 mg/nap adagban, szájon át, 3-6 hónapon keresztül (ez használatos oestrogen-receptor-pozitív emlőrákok kezelésében is).

Hyperprolactinaemiás állapotokban jó eredmény érhető el dopamin-agonistákkal, így elsősorban a *bromocriptinnel* (2,5-7,5 mg/nap általában elegendő). Néha szükség lehet nagyobb adagokra – ezek alkalmazását mellékhatásai korlátozzák.

Hypothyreosisal társuló mastopathiákban – tapasztalataink szerint – az esetek jelentős százalékában (kb. 50%-ban) már az *alapbetegség* kezelése subjectív és objectív javuláshoz vezet. Ha ez nem elegendő, a pajzsmirigyhormon-kezeléshez progesteron-therapiát vagy dopamin-agonistákat társíthatunk.

Másik therapiás lehetőség *anticoncipiensek* adása (3–6 hónapon keresztül), melyek leállítják a gonadotropin-secretiót. Kerülnünk kell viszont a nagy mennyiségű oestrogent tartalmazó fogamzásgátlókat. Olyan kombinált készítményeket kell választanunk, melyben a progestagen-összetevő dominál, mégpedig olyan típusú, mely nem metabolizálódik oestrogenekké. Hatásfok: 70-90%, a készítményektől függően.

Az *LHRH-superagonisták* a már említett mechanizmussal (a hypophysealis gonadotropin-receptorok down-regulációja) gátolják a gonadotropin-secretiót, s így az ovariumok hormonelválasztását is.

Súlyos, előrehaladott formákban jó eredményekkel alkalmazható a *danazol* (Danol<sup>R</sup>), 100-400 mg/nap, 3-6 hónapon keresztül, amely gyenge androgén-hatásokkal rendelkező progestagen, és kifejezetten gátolja a gonadotropin-secretiót. Hosszabb távon is jó eredményeket ad.

Ha a konzervatív kezelés nem oldja meg a mastopathiát, vagy ha felmerül a rákos elfajulás gyanúja, *sebészeti* kezelésre van szükség (biopsia, partialis vagy totalis mastectomia).

#### **A mastopathia fibrocystica és az emlőrák endocrin vonatkozásainak kapcsolata**

Mint láttuk, mastopathiás talajon (egyesek szerint 4-szer) gyakrabban alakul ki emlőrák, mint másoknál. Ez főleg a *macrocytás*, *apocrin metaplasziát* mutató formákban fordul elő, melyek emlőrák-kockázata 2-4-szer nagyobb, mint a benignus mastopathiák egyéb formáinál.

A két elváltozás közös hormonális etiológiai tényezője az absolut vagy relatív *hyper-oestrogenismus*. A mastopathiára vonatkozóan ez az előzőekből nyilvánvaló. Az emlőrák ki-fejlődésében is ezt tartják a legfontosabb és közvetlen tényezőnek. Mind pre-, mind postmenopausalis emlőrákban magasnak találják a keringő oestrogen-szinteket, legalábbis a szabad, aktív frakcióét. Az oestrogen-hatás *tartóssága* is fontos etiológiai tényező (az emlőrák gyakoribb korai menarche esetén, nem-szült vagy későn-szült nőknél, egyetlen gyermekszülés esetén), illetve lényeges az oestrogen/progesteron egyensúlyzavara az előbbiek javára (progesteron-hiány), éppúgy, mint a benignus mastopathiákban. *Androgén-túlsúly* esetén is nagyobb az emlőrák kockázata (pl. PCOS-ben, vagy hyperandrogén elhízottaknál), valószínűleg a fokozott androgén-oestrogen átalakulás következtében. A mastopathiás emlők cystafolyadékában nagyobb a nemi hormonok (főleg az androgének) koncentrációja a kontrollokénál, és az apocrin metaplasiahoz nagy testosterone-töménység társul. Mindezek alapján érthető, miért fontos a benignus mastopathiák felismerése, követése, megfelelő kezelése, az emlőrák megelőzése érdekében.

#### **2.5.3.2.7. Fogamzásgátlók (anticonciapiensek, contraceptív szerek)**

A fogamzásgátlásnak több módja ismert. A *természetes* fogamzásgátlás, ill. családtervezés lényege, hogy el kell kerülni a nemi kontaktust az *ovulatio* körüli fertilis időszakban, amely az ovulatio előtti 7. (mások szerint a 4.) napon kezdődik, és az ovulatio utáni 3–4. napig tart.

Erre szolgál a *naptármódszer*, annak felhasználásával, hogy az ovulatio rendszerint a *cyclus* közepén ( $14 \pm 2$  nap) szokott bekövetkezni. Tekintetbe kell vennünk azt is, hogy a spermiumok élettartama 2-3 nap, míg a petesejté maximálisan 24 óra.

Természetes módszer a *megszakított közösülés* (coitus interruptus) is, melynek során az ejaculatiót megelőzően a hímvesszőt eltávolítják a hüvelyből, s így a spermiumok nem jutnak be a női nemi utakba.

A fenti módszerek megbízhatósága azonban kicsi, alkalmazásuk során 20-30%-ban teherbeesés jöhet létre. Coitus interruptust használva, még a legtapasztaltabbaknál is kb. 4%-os éves teherbeesési kockázattal kell számolni (erre a merevedés során már megjelenő, spermiumokat tartalmazó erectiós csepp, ill. a kellő időben nem észlelt magömlés ad lehetőséget).

Az *ovulatio diagnosis*ára több módszert alkalmazhatunk. Ilyen az *ébredési hőmérséklet* mérése, a *méhszáj változásainak követése*, a *méhnyaknyák macro- és microscópos vizsgálata*. Külön-külön alkalmazva nem teljesen megbízhatóak, de kombinálásuk útján jelentősen fokozható megbízhatóságuk. Így, az ovulatio időpontjának megítélésére az ébredési hőmérséklet mérése mellett tanácsos követni a méhszáj állapotát is, ill. vizsgálni a méhnyaknyák szakíthatóságát (7 cm feletti érték, de még inkább 8-9 cm az ovulatio közelségét jelzi), valamint a nyák microscopos aspectusát (ovulatiókor páfránylevélszerű rajzolat észlelhető).

Az eddig említett módszerek biztonságát messze meghaladják a *barrier-eszközök* (*mechanicus* barrierék pl. diafragma, fogamzásgátló szivacs, méhszájsapka, *kémiai* barrierék, valamint a férfi, ill. női *óvszerek*). Ezek biztonságosságát 2-12%-ra teszik. A *méhen belüli fogamzásgátló eszközök* (IUD) hatásfoka még jobb (a terhesség valószínűsége 2% alatt van), de a *leghatékonyabb a hormonális fogamzásgátlás* (a teherbejutás esélye 1% alatt).

Az IUD-ről („spirál”, „hurok”) azt tartják, hogy a méhnyálkahártyán helyi gyulladást okozva gátolja a pete beágyazódását. Ezt a hatásmechanizmust újabban megkérdőjelezzük, ugyanis egyértelmű bizonyítékok vannak arra nézve, hogy IUD használat mellett már a *fogamzás sem jön létre*. Valószínűleg a spermiumokra s a méhnyálkahártyára gyakorolt együttes hatásról lehet szó, melynek lényege nem tisztázott. Feltételezzük, hogy akadályozzák a spermiumok

méhenbelüli mozgását, gyorsítják a petesejt méhkürtökbeli továbbítását, gátolják megtermékenyülését, s ha mégis megtermékenyült, akadályozzák a pete beágyazódását.

Joggal feltételezik, hogy hatásukban a létrejövő idegentest-reakciónak is szerepe van. A rézzel kombinált eszközök feltehetőleg megzavarják a méhnyálkahártya enzim-működését, gátolják hormonfelvételét. A progesteronnal társított IUD-k helyi méhnyálkahártya-sorvadást okoznak, ezzel is gátolják a fogamzást.

Az IUD-k éves hibaaránya 0,5-3% közt van, típustól függően. A csak műanyagból készült IUD-kat nem szükséges időközönként cserélni, a réztartalmúak 4 évenként, a progesterontartalmúak évenként *cserélendők* (utóbbiak előnye viszont, hogy kevesebb görcsös fájdalmat és vérzést okoznak). Ez a fajta védekezési mód sokszor jól beválik a már szült nők számára, akik rendszeresen csak egy partnerrel élnek sexualis életet. Fiatal nulliparáknál kevésbé felel meg, mert a kismencedei gyulladás és a fertilitas károsodásának veszélye nagyobb.

*Veszélyeik:* sepsis (pl. terhesség esetén), kismencedei gyulladás, vérzés, súlyos dysmenorrhoea, kilökődés, méhperforatio. *Influenzaszerű tünetek esetén* azonnal orvoshoz kell fordulni, mert hátterükben septicus abortus állhat.

*Ellenjavallatok:* – *absolut* ellenjavallatok: *terhesség, acut vagy subacut kismencedei gyulladás és cervicitis*; – *relatív* ellenjavallatok: régebbi kismencedei gyulladás vagy méhen kívüli terhesség, több sexualis partner, nullipara állapot (ha később terhes szeretne lenni), menorrhagia vagy súlyos dysmenorrhoea, méhnyak- vagy méhtest-daganat, a méh rendellenes nagysága vagy alakja (az ilyet okozó myomák esetén is), az ellenőrzési lehetőség hiánya, valvulopathiák, diabetes mellitus.

### **Oralis fogamzásgátlók**

Már a század elején kimutatták, hogy mind az *oestrogenek*, mind a *progesteron* képesek gátolni az ovulatiót, a használt szteroid adagjától és típusától függően. 1921-ben *Haberlandt* azt észlelte, hogy terhes laboratóriumi állatok petefészket beültetve sexualisan érett nőstényekbe, időleges sterilitás jön létre. *Bickenbach* és *Panlikovics* (1944-ben) napi 20 mg progesteront fecskendezve be nőknek, a tüszőérés s az ovulatio gátlását mutatták ki. *Pincus* (1956) napi 300 mg progesteron orális adásával meg tudta gátolni az ovulatiót egyes kezelt nőknél.

A 19-nortestosteron-származékok nagyfokú progestagen hatással rendelkeznek, s szájon keresztül adva képesek ovulatio-gátlásra. Az *oestrogenek*, főleg a *syntheticus* készítmények (pl. 100 µg ethinyloestradiol), hasonló hatást fejtenek ki (*Goldzieher* és *mtsai*, 1975).

Az *oestrogenek* és a *syntheticus progestagenek társítása* bizonyult leghatékonyabbnak az ovulatio gátlására (*Pincus* és *mtsai*, 1958). Ez a kombináció megfelelő endometrialis kontrollt és szabályos „menstruációs” (tkp. megvonásos) vérzéseket tesz lehetővé.

A legfontosabb progestagenek a 19-nortestosteron- és a 17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron-származékok. Ezek közös jellegzetessége az erős progestagen hatás, mely messze felülmúlja a természetes progestagen, azaz a progesteron hatását. A progestagen-hatékonyság különböző tesztek alkalmazásával mérhető (pl. állatkísérletben *Clauberg*-teszttel, vagy nőknél a menstruáció késésével vagy az endometrium-transzformációs teszttel). A különböző progestagenek egymástól eltérő módon viselkednek az említett tesztekben.

Az Egyesült Államokban az 1960-as évek elejétől vezették be az orális fogamzásgátlók használatát. A jelenleg használt fogamzásgátló szteroidok adagjai többszörösen kisebbek, mint a 35 évvel korábban bevezetett szereké. Megfelelően alkalmazva, biztonságuk magasfokú (a terhesség kockázata 1%-nál kisebb).

Ma az anticoncipiensek számos formája található kereskedelmi forgalomban. Minden orális fogamzásgátlószerben található egy progestagen. Ezek közül legfontosabbak a *19-nortestosteron-származékok*, az úgynevezett *norsteroidok*: a *norethisteron* és ennek acetátja (más néven norethindron, illetve norethindron acetat), a *lynestrenol* (3-desoxynorethisteron), *norethynodrel*, *ethynodiol diacetat*, *levo-norgestrel*. A norethisteron acetat, a lynestrenol, a norethynodrel és az ethynodiol diacetat a szervezetben norethisteronná aktiválódik. A desogestrel pedig 3-keto-desogestrellé alakulva válik hatékonyá. Csak a norethisteron és a levo-norgestrel fejt ki aktív progestagen hatást előzetes átalakulás nélkül. Viszonylag új származékok: a *norgestimat*, *desogestrel* és a *gestoden*.

A *19-nortestosteron-származékok* gyengébb progestagének mint a *17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron* származékai (l. a továbbiakban), több-kevesebb *androgén* hatással rendelkeznek, a norethynodrel, valamint az újabb származékok (norgestimat, desogestrel, gestoden) kivételével. Így jöhetnek létre nemkívánatos androgén-indukált változások (pl. lipoproteinek, kötőfehérjék szintjén). Ugyanakkor *gyenge oestrogen* és *antioestrogen* hatásuk van, s *gátolják az LH-felszabadulást, így az ovulációt*.

A *17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron* fontosabb progestagen-származékai a következők: *17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron acetat*, *medroxyprogesteron acetat*, *megestrol acetat*, *chlormadinon acetat* és *cyproteron acetat*. Egyes *17- $\alpha$ -hydroxyprogesteron-származékok*, mint a chlormadinon acetat és főleg a cyproteron acetat hatékony *antiandrogének*, s androgén-hatások antagonizálására is használatosak a klinikumban.

A progestagen-komponens mellett, minden orális fogamzásgátló tartalmaz *oestrogent* (pl. ethinyloestradiolt, mestranolt) is, kivéve az ún. "minipill" típusú anticoncipienseket.

A hormonális fogamzásgátlók *hatásmechanizmusa* sokrétű: *elsősorban az ovulációt gátolják*. Ez a hatás complex, ugyanis megváltoztatják a GnRH-termelődés jellegét, megszüntetik pulsációját, gátolják a gonadotropinok (az FSH, de főleg az LH) secretióját, s így megzavarják a tüszőérést (az FSH-secretio gátlásával), és főleg a peteérés idején az ovulációs LH-csúcs kialakulását. *Oestrogén*-komponensük feedback mechanizmus révén főleg a *GnRH- s az FSH-secretiót gátolja* (s így a tüszőrepedést akadályozza meg), míg a *progestagén* az LH-csúcsot szünteti meg, s ezáltal az ovulációt függeszti fel. Ugyanakkor más, kisebb jelentőségű hatásokat is kifejtenek, így megváltoztatják a méhnyaknyák mennyiségét és összetételét (nő a nyák viszkozitása, alkalmatlanná válva a spermiumok átbocsátására), gátolják az endometriális sejtek proliferációját, atrophisálva a méhnyálkahártyát (ezáltal megakadályozzák a beágyazódást), és csökkentik a petevezetők mozgását is. E sokrétű mechanizmusnak tulajdonítható kifejezett fogamzásgátló hatásuk. Ez azonban függ a hormonális fogamzásgátlás típusától és a használat típusától is.

Az alkalmazott szteroid-hormonoknak mellékhatásaik is vannak. Így, az oestrogenek hányingert, hányást, oedemát, testsúlygyarapodást, fejfájást okozhatnak, a progesteron, illetve a gestagenek emlőfeszülést, depressziót, hirsutismust, acnet. Nagyon ritkán az orális fogamzásgátlók súlyos, még ritkábban halálos szövődményt is előidézhetnek.

A fogamzásgátlók gyakorlati alkalmazását tekintve megkülönböztetjük a *kombinált*, oestrogent és gestagént tartalmazó anticoncipienseket, *progestageneket és antiprogesteronokat*, valamint a nagy adagú *oestrogenek* felhasználását ilyen célra.

## 1) Kombinált fogamzásgátló tabletták

Oestrogent és gestagént egyaránt tartalmaznak Két alcsoportra oszthatók:

a) Fix kombinációk, azaz monofázisos fogamzásgátlók és



b) Sequentialis (multifázikus vagy változó adagú) készítmények.

**a) Fix kombinációk vagy monofázisos** fogamzásgátlók használata: 21-22 napon keresztül egy *syntheticus oestrogen és progestagen* változatlan összetételű kombinációját alkalmazzák, majd 7 nap szünetet tartanak. Az oestrogen-komponens lehet *ethinyloestradiol* (30-40 µg), *mestranol* (75, 80 vagy 100 µg), vagy *diaethylstilboestrol* (20, 30, 35 vagy 50 µg). A progestagen-komponens rendszerint *19-nortestosteron-származék*, így *norethisteron* (0,4-1 mg) és *acetátja* (1-2,5 mg), *norethynodrel* (2,5-5 mg), *lynestrenol* (2 mg), *levo-norgestrel* (0,15 mg), *ethynodiol diacetat* (1 mg) – mindezek androgén és antioestrogen hatással is rendelkeznek.

Az újabb progestagenek, így a *desogestrel* (0,15 mg), *gestoden* (0,075 mg), *norgestimat* (0,25 mg), androgén hatása minimális és nincsen oestrogen hatásuk, rendelkeznek viszont antioestrogen tulajdonságokkal (l. a 63. táblázatot). Ovulatio-gátló és androgén hatásuk arányát tekintve legjobb a *desogestrel*, melynél az arány 30, s ezt követi a *gestoden*, 10-es értékkel (megfelelő állatkísérleti teszttel vizsgálva, l. a 64. táblázatot). Ezek az új gestagének így kevesebb mellékhatással rendelkeznek.

**63. táblázat. Újabb progestagenek hormonális tulajdonságai**

Vegyület	Progestagen-hatás	Androgén-hatás	Antioestrogen-hatás
(3-keto)desogestrel	+++	+	+++
gestoden	++++	++	+++
levo-norgestrel	++	++	++
norgestimat	+	+	+

Megjegyzés: egyik sem rendelkezik kimondott oestrogen-hatással.

**64. táblázat. Újabb progestagenek ovulatio-gátló és androgén hatásainak arányai (patkánykísérletben)**

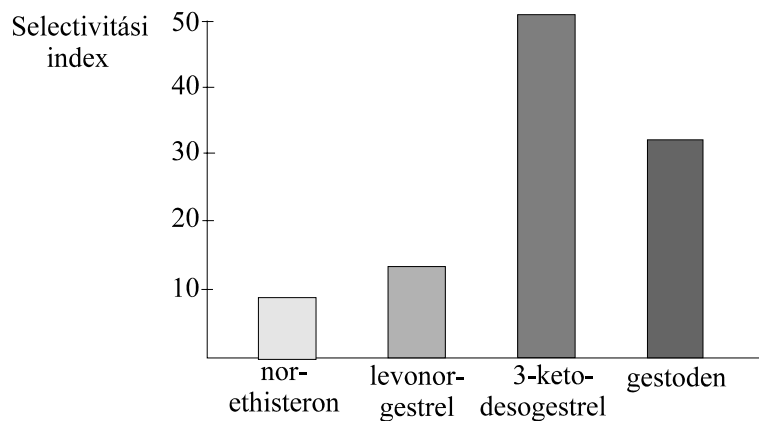
Vegyület	Ovulatio-gátló adag	Legkisebb androgén-hatást kiváltó adag	Arány
(3-keto)desogestrel	0,01 mg	0,3 mg	30
gestoden	0,01 mg	0,1 mg	10
levo-norgestrel	0,03 mg	0,1 mg	3

A táblázatban szereplő ovulatio-gátló adag 100%-ban antiovulatoricus hatású.

Legkisebb androgén-hatást kiváltó adag: az éppen kimutatható androgén-hatást okozó dosis.

A progestagen/androgén-hatás aránya a *selectivitási index*. Minél nagyobb ennek értéke, annál selectivebb az illető szer progestagen-hatása, annál kevésbé rendelkezik androgén-hatással.

Egyes újabb gestagenek selectivitási indexét – a régebbiekkel összehasonlítva – a 74. ábra adja meg:



A 3-keto-desogestrelnek van a legnagyobb selectivitási indexe az összes contraceptív célra használt progesztagen közül (magas a progesteron-receptor iránti, alacsony az androgén-receptor iránti affinitása).

#### 74. ábra. Egyes újabb progesztagenek selectivitási indexe

A *Marvelon<sup>R</sup>*-t, amely ethinyloestradiolt (30 µg) és desogestrelt (150 µg) tartalmaz, fiatal leányoknál, valamint PCOS-ben, enyhe és közepes súlyosságú *hirsutismus*ban alkalmazzák. Ennek gestagen-komponense ugyanis a desogestrel, melynek magas a progesteron-receptor iránti affinitása és csekély az androgén-hatása (nagy a selectivitási indexe), és ráadásul növeli az androgének SHBG iránti affinitását, így antiandrogén-hatást okoz. Kedvezően befolyásolja a lipidanyagcserét is, ebben a kombinációban növelvén a HDL-szintet (l. később). Az újabban bevezetett *Mercilon<sup>R</sup>* az előzőhöz hasonló profilú, javallatai is hasonlóak, de előnyösebb, mert kevesebb (csak 20 µg) ethinyloestradiolt tartalmaz.

**Alkalmazás.** Az orális fogamzásgátlókat naponta egy adagban alkalmazzák, lehetőleg azonos időpontban. Ha a bevétel 12 óránál többet késik vagy egy napra kimarad, folytatni kell az adagolást, de a következő 7 napra elvész az anticoncipiens hatás (ennek pótlására más fogamzásgátló módszert is be kell iktatni, pl. óvszert). Ugyanígy kell eljárni hányás vagy súlyosabb hasmenés esetén. Egyes együttadott gyógyszerek képesek fokozni lebontásukat, csökkentve a hatékonyságot. Így, enziminductor hatású anyagok, pl. barbiturátok, phenytoin, fenilbutazon, rifampicin, ampicillin, tetraciklin, griseofulvin csökkentik hatékonyságukat, ami más anticoncipiens módszerek alkalmazását teszi szükségessé.

Előnyösebbek a *kismennyiségű* (pl. 30 µg ethinyloestradiolt tartalmazó) *oestrogen-komponensű* anticoncipiensek. A nagyobb adagot (pl. 50 µg ethinyloestradiolt) tartalmazó kombinált készítmények biztonságosabbak, de ezeket nehezebben tűrik; alkalmasak viszont pl. *endometrios*is kezelésére (főleg, ha ez kifejezett algomenorrhoeával jár).

Ritkábban szerepelnek *17-α-hydroxyprogesteron-származékok* a kombinált fogamzásgátlók gestagen-komponenseként (pl. a *cyproteron acetát* a *Diane-35<sup>R</sup>*-ben).

A kezelés felfüggesztése után az ovulatio a nők 75%-ánál már az első ciklus során visszaáll, míg 97%-ánál csak 3 ciklus után. Az esetek 2-3%-ában *secundaer amenorrhoea* ± *galactorrhoea* lép fel, amely néha több évet is eltarthat. A fertilitás visszatérése főleg az oestrogen-komponens mennyiségétől függ.

A méh szintjén a nyak hypertrophiáját, a méhnyaknyák csökkenését és megvastagodását idézik elő. A hormonadagolás megszüntetésével a méhnyálkahártya leválik és megvonásos vérzés jelentkezik. Kismennyiségű oestrogent és 19-nortestosteron-típusú progesztagent tartalmazó contraceptívumok után a bekövetkező vérzés kismennyiségű. A kezelés során az emlők mérete enyhén megnövekszik. Viszonylag nagy dosisú contraceptívumok megszüntethetik a lactatiót.

Az oestro-progestagen kombinációk számos **metabolicus hatást** is kifejtnek. A TBG-synthesis fokozása révén növelik a TT<sub>4</sub>-et, de az FT<sub>4</sub> szintje változatlan marad. Emelik az össz-cortisol-szintet is, de a szabad cortisol nem változik. E hatás részben az SHBG-szint emelésének eredménye, részben pedig annak tulajdonítható, hogy az oestrogenek csökkentik a cortisol májbeli lebontását, a progesteron pedig leszorítja a cortisolt a transcortinról.

**65. táblázat. Kombinált orális fogamzásgátló szerek**

Név	Oestrogen	Progesteron
Monofázikus készítmények		
Yermonil	40 µg ethinyloestradiol	2 mg lynestrenol
Ovidon	35 µg ethinyloestradiol	0,25 mg levo-norgestrel
Microgynon 21,28	30 µg ethinyloestradiol	0,15 mg levo-norgestrel
Rigevidon	30 µg ethinyloestradiol	0,15 mg levo-norgestrel
Cilest	35 µg ethinyloestradiol	0,25 mg norgestimat
Marvelon, Regulon	30 µg ethinyloestradiol	0,15 mg desogestrel
Mercilon, Novynette	20 µg ethinyloestradiol	0,15 mg desogestrel
Minulet	30 µg ethinyloestradiol	0,075 mg gestoden
Femovan	30 µg ethinyloestradiol	0,075 mg gestoden
Femoden	30 µg ethinyloestradiol	0,075 mg gestoden
Diane - 35	35 µg ethinyloestradiol	2 mg cyproteron acetat
Bifázikus készítmények		
Anteovin	50 µg ethinyloestradiol	0,05 mg levo-norgestrel (1-10 nap) 0,125 mg levo-norgestrel (11-21 nap)
Trifázikus készítmények		
Trinovum	35/35/35 µg ethinyloestradiol	0,5/0,75/1 mg norethisteron
Triquilar 21,28	30/40/30 µg ethinyloestradiol	0,05/0,075/0,125 mg levo-norgestrel
Tri-Regol	30/40/30 µg ethinyloestradiol	0,05/0,075/0,125 mg levo-norgestrel
Triodena	30/40/30 µg ethinyloestradiol	0,05/0,070/0,100 mg gestoden

Nő a sideraemia a transferrin-szint emelkedése révén, és emelkedik a VII., VIII., IX. és X. *véralvadási faktorok* és a *fibrinogen* mennyisége, elősegítve a véralvadást; megnőhet a vörösvértestek süllýedési sebessége is.

Csökkentik az *epetermelődést*, és megváltoztatják az epe összetételét, növelvén a cholsav töménységét és csökkentvén a chemodesoxycholsav koncentrációját, ami elősegíti az *epekövek* kialakulását. Gyakoribb a cholecystitis, a cholangitis előfordulása, míg 19-nortestosteron-származékok után *cholestaticus icterus*t is észleltek (utóbbi gyakoribb a kezelés elején, illetve olyankor, ha az anamnesisben terhességi cholestasis szerepel).

Bizonyos fokig képesek csökkenteni a *plasma triglycerid- és HDL-szintjét* (a kis dosisú hormon-készítmények), máskor inkább emelkedésükre vezetnek. Ezek a hatások nagy mértékben függnék az anticoncipiens összetételétől. Az *oestrogen-komponens általában kedvezően befolyásolja a lipid-szinteket*, s a társított progestagen természetétől függ, hogy ez a kedvező hatás megmarad-e a kombináció esetén is. Így pl. a *desogestrel* egyedül adva, nem hat az LDL-cholesterin-szintre, de gyengén csökkenti a HDL-cholesterint (ez a lipoproteinekre kifejtett igen gyenge befolyása alacsony androgén-aktivitásának tulajdonítható). Ezzel szemben, a *levo-norgestrel* *signifikánsan csökkenti a plasma HDL-cholesterin-szintet* (ez kifejezett androgén jellegének következménye). Ha a *gyenge androgén-hatású desogestrelt* társítjuk az ethinyloestradiolhoz (pl. Marvelon<sup>R</sup>, Mercilon<sup>R</sup>), az előbbi nem akadályozza az utóbbi kedvező hatását a lipid-szintekre, így az LDL-cholesterin-szint nem változik, míg a HDL-cholesterin *signifikánsan emelkedik*. Ugyanakkor a *levo-norgestrel* – fokozott androgén jellege folytán – ethinyloestradiolhoz társítva megszünteti ennek kedvező, HDL-szintet emelő hatását.

Másrészt, a *desogestrel* kombinálása ethinyloestradiollal nem gátolja olyan erősen az ethinyloestradiol okozta SHBG-emelkedést (az oestrogen ugyanis fokozza az SHBG-synthesisét a májban), mint a *norgestrelé*. Az *SHBG-emelkedés* pedig kedvező, mert a *testoszon* jobban fog kötődni hozzá. A *desogestrel-ethinyloestradiol* kombináció kiegyensúlyozottan befolyásolja a coagulációs folyamatokat is, mert fokozza ugyan egyes pro-coagulációs factorok termelését, de növeli a *fibrinolyticus* folyamatok intenzitását is. Mindezek alapján érthető, hogy a hasonló összetételű anticoncipienszeket alkalmazzák ma a leggyakrabban.

Az erős progestageneket tartalmazó anticoncipienszek, hosszú ideig alkalmazva, csökkenthetik a *glucose-toleranciát* is.

**Mellékhatások.** Mint már említettük, viszonylag gyakori a *hányinger*, ritkábban hányás, szédülés, *fejfájás*, *oedémák*, *súlygyarapodás* (főleg nagy adag oestrogen tartalmú tabletták esetén), *mellfeszülés*, *mastalgia*, *hirsutismus*, *acne* (utóbbiak a gestagen-komponens miatt), hüvelyi mycosis. Ezek inkább csak kellemetlen, mint veszélyes nemkívánatos hatások.

Előfordulhatnak *hangulati változások* (pl. fáradtságérzés, csökkent kezdeményező készség – e tünetek rendszerint nem kifejezettek, s főleg nagyobb adagban alkalmazott progestagenek után jelentkeznek), vérnyomás-emelkedés (viszonylag ritka), *chloasma*, *bőr-pigmentatio*, ritkábban fokozott szőrzetképződés, *acne* (utóbbi kettő androgén hatású progestagenek után), ritkán *bőrkiütés*, *fotosensibilizálódás*, *hajkihullás*.

Más esetekben szabálytalan *méhvérzések* jelentkezhetnek (főleg kis hormontartalmú tabletták után). Terhesség idején szedve, a *leánymagzat virilisatioja* következhet be.

Lehetnek azonban komolyabb mellékhatásaik is.

**Thrombosis és más szív-ér rendszeri megbetegedések** Ritkábban okoznak súlyos mellékhatásokat a **mélyvénás thrombosisok és emboliák**, melyek gyakorisága átlagosan *háromszorosára* növekszik. A mélyvénás thrombosis kockázata négyszer, a felületes thrombosis gyakorisága kétszer emelkedik, de ezek főleg *nagy oestrogen-tartalmú* készítmények esetén következnek be, mert a fokozott thrombosis-készség az oestrogen-komponens következménye. A thrombosis kialakulásához hozzájárul a *véralvadás fokozódása*, a *vénás keringés lassulása*, az *ér-endothel proliferációja* és a *vérlemezkek funkcióinak serkentése*. Ezért érthető, hogy *fokozott véralvadékonyság* (pl. thrombophlebitis), a *véráramlás lassulása* (korábbi műtét, csonttörés, immobilisatio, súlyos sérülés), vagy *érfalsérülés* esetén *nem szabad* fogamzásgátló tablettát alkalmazni. Egészséges nőknél azonban a tabletták thrombosit okozó hatása erősen vitatható.

A említetteket tekintetbe véve, a kombinált készítmények oestrogen-tartalmát fokozatosan csökkentették, s ma már rendszerint csak 30-40 µg/tab. körül van. A thromboticus szövődmények kialakulásában fontos tényező a társított *gesztagén* mennyisége és minősége is: a nagyobb progestagen-adag csökkenti a HDL-szintet. Egyéb kockázati tényezők – főleg a *dohányzás* és az *életkor* – alapvető befolyást gyakorolnak ezekre a folyamatokra.

Egy 1975-ös angol tanulmányban (Mann és mtsai) a **szívinfarktus** relatív kockázata a 30-39 éves korosztályban 2,7-szeres, a 40-44 éves korosztályban 5,7-szeres volt. Ebből is kitűnik, hogy a szívinfarktus veszélye különösen a **40 évet meghaladó nők** esetében jelentős (főleg olyankor, ha az oestrogen adagja 50 µg, vagy ennél nagyobb). Az *elhízás*, *magas vérnyomás*, *hyperlipoproteinaemia* és a *cukorbetegség* súlyosbító tényezők. A **dohányzás** szintén komoly rizikófaktor, mert a tablettaszedéshez hasonlóan növeli az LDL-t, a VLDL-t, de nem befolyásolja a HDL-t. A fiatal, nem dohányzó nőknél e veszély minimális. Előfordulhat (kb. 5%-ban) jelentős **vérvnyomásemelkedés** is, amely az adagolás megszakítását teheti szükségessé.

A **stroke** (agyi vascularis katasztrófa), thrombosis vagy agyvérzés formájában, és a súlyos subarachnoidealis vérzés a **35 évet meghaladó** nőknél gyakoribb, és ezt elősegíti a *dohányzás* és a *magas vérnyomás*. Az **agythrombosis** *háromszor*, az **agyvérzés** *kétszer* gyakrabban fordul elő anticoncipientek szedése során. E szövődmények is főleg a *nagy oestrogen-tartalmú* tabletták után lépnek fel (30 µg alatt kisebb a kockázat).

Figyelmeztető tünetek, pl. *súlyos* (főleg migrénszerű) *fejfájás*, homályos *látás* vagy látásvesztés, akár más átmeneti neurológiai zavar jelentkezése esetén, abba kell hagyni az anticoncipienteket.

**Depresszió** felléptekor (kb. 6%-ban) alkalmazásukat ugyancsak meg kell szakítani.

Az orális anticoncipientek csökkentik az insulin-receptorok számát, s így *insulin-resistentiát* okozhatnak (élettanilag ugyanez lép fel a lutealis fázisban, de kisebb mértékű és rövidebb ideig tart). Az insulin-resistentia a fogamzásgátlót szedő nők többségénél hyperinsulinismust vált ki, s így nem okoz hyperglycaemiát. 20-30%-uknál azonban csökken a glucose-tolerancia. Cukorbetegségeknél használatuk nem tanácsos. *Microangiopathiával* szövődött **cukorbetegség** esetén fokozott a thrombosis-kockázat, ezért az anticoncipientek *ellenjavalltak*.

Tartós szedésük után (mint már érintettük) **epehólyag**-betegségek, jóindulatú **májdaganatok** ugyancsak előfordulhatnak. Főleg régebbi közlemények szerint, a májadenomák, a gócos noduláris hyperplasiák, sőt a malignus májtumorok száma is gyakoribb az orális contraceptivumokat szedőknél. A daganatok döntő többsége jóindulatú, de életveszélyes *vérzést* okozhatnak. Jelenlegi álláspont az, hogy nincs egyértelmű bizonyíték arra nézve, hogy az anticoncipientek fokoznák a májdaganatok előfordulását.

A fogamzásgátló tabletták és az **emlőrák** összefüggései még nem kellően ismertek. Nem fokozzák egészében az emlőrák előfordulását, de egyes adatok szerint *fiatal nőknél enyhén emelik* gyakoriságát. *Csökkentik a jóindulatú mastopathiák* előfordulását és a mastopathiák elrákosodásának kockázatát. A jóindulatú emlőbetegség csökkentése már 1-2 éves szedés után is érvényesül, és e hatás idővel fokozódik. Ez főleg a nagy oestrogen-tartalmú készítményekre érvényes, az újabb készítmények esetén csak akkor áll fenn, ha az első kiviselt terhesség előtt is használták. Az is valószínű, hogy a tablettaszedés idején keletkezett emlőrákok valamivel jobbindulatúak, mint a többi forma. A kis hormontartalmú és új gestageneket tartalmazó tablettákat szedők még nem érték el azt az életkort, amikor az emlőcarcinoma gyakrabban szokott előfordulni..

Az orális anticoncipientek 35-40%-kal *csökkentik* viszont az **ovariumcarcinoma** kialakulását (ez a védőhatás már 6 hónapos szedés után érvényesül, az időtartammal párhuzamosan fokozódik, és az abbahagyás után még 12-15 évet tart). A *petefészek-cystákra* ugyancsak kedvező hatást gyakorolnak, PCOS kezelésében előkelő helyet foglalnak el. A szokványos anticoncipient-szedés *csökkenti* az **endometriumrák** kialakulásának veszélyét is. Ez a hatás ugyancsak már 6 hónap múltán beáll, fokozódik az időtartam növekedésével, és akár 50%-ot is elérhet. Ezek a megállapítások nem vonatkoznak az új gestagen-tartalmú és a többfázisú készítményekre (nem volt még elegendő idő ennek megítélésére). A **méhnyakrák** előfordulását viszont – 3-5 éves szedés után – az anticoncipientek *fokozzák*. Ebben azonban szerepe lehet az életkornak (talán inkább az első közösülés idejének), a sexualis partnerek számának, a nemi úton terjedő betegségeknek (főleg a human papillomavirus-fertőzésnek), és az életmódnak (dohányzás) is. Ezért és a cervixrák korai felismerhetősége folytán tanácsolható, hogy minden nő *évente legalább egy* alkalommal jelenjen meg *rutin nőgyógyászati vizsgálaton*. A **myoma** (mely relatív oestrogen-túlsúly eredménye) megelőzésére és kezelésére alacsony oestrogen- és *magas progestagen-tartalmú* orális anticoncipientek hatékonyabbak.

*Teratogen* hatásukat illetőleg annyit kimutattak, hogy a *syntheticus diaethylstilboestrol* primaer *hüvelycarcinomát* okozhat, *habitualis vetélés* miatt kezelt asszonyok *leánygyermek*ein, amikor azok elérik a *pubertáskort*.

Újabb adatok szerint, a **koraterhesség**ben hormonális fogamzásgátlót gondatlanságból vagy véletlenül szedők gyermekei között a fejlődési rendellenességek nem gyakoribbak, mint az átlagpopuláció esetében. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy *egyes gestagenek*, így az androgén-hatású 19-nortestosteron-származékok, a *leánymagzat virilizációját* okozhatják. Terhesség gyanúja esetén az anticoncipientek semmiképpen sem javalltak. A **szojtatás** alatti orális kombinált fogamzásgátlásról megoszlanak a vélemények, ugyanis a szojtatás is véd valamennyire a terhesség ellen. Ugyanakkor a nemi hormonok csökkentik a tej mennyiségét, rontják a minőségét, és az anyatejjel átjuthatnak a csecsemő szervezetébe. Így csak a *progesterontartalmú* anticoncipientek alkalmazása engedhető meg szojtatás idején.

Azáltal, hogy a *méhenkívüli terhességre* hajlamosító betegségek (kismencednei gyulladások, endometriosis) ellen is védenek (az ovulatio megbízható gátlásával, s a petefészkek nyugalmi helyezésével), *csökkentik*, illetve meggátolják ennek lehetőségét.

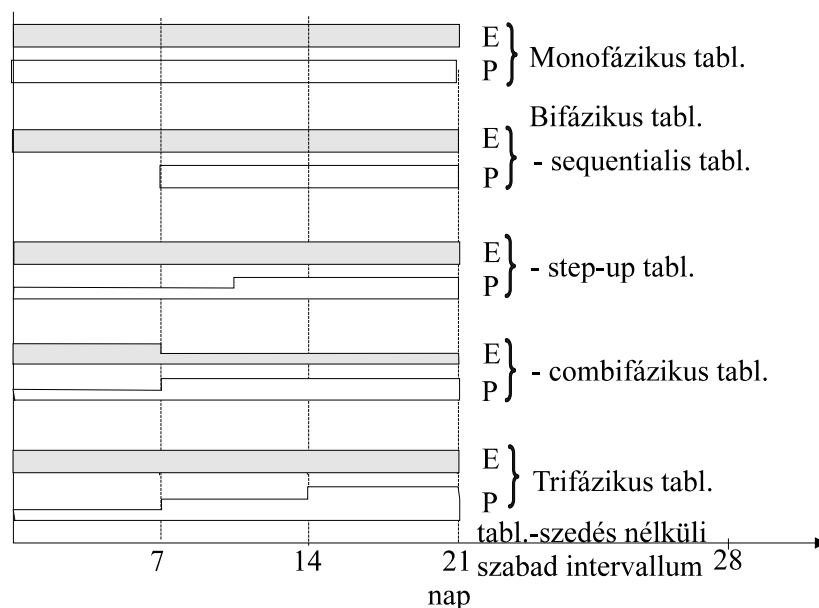
Alkalmazásukat alapos *klinikai kivizsgálás* kell megelőzze, az esetleges ellenjavallatok tisztázása érdekében. Absolut és relatív *ellenjavallataikat* táblázatban foglaljuk össze.

#### **b) Sequentialis (multifázikus vagy változó adagú) készítmények:**

Sequentialisan, a ciklusnak megfelelően alkalmazzák őket. Bevezetésükkel az volt a cél, hogy minél inkább *leutánozzák az élettani hormonális viszonyokat*, biztosítva a ciklus első felében az oestrogen-dominanciát. Két- vagy háromféle tablettából állnak, melyek egyetlen adag (vagy nagyon hasonló mennyiségű) oestrogent és *különböző mennyiségű progestagent* tartalmaznak. A ciklus második felében alkalmazott gestagen adagja nagyobb, a secretiós típusú endometrium létrehozása érdekében. Tulajdonságaik nagyon hasonlítanak a fix kombinációkéihoz, és gyakorlatilag nem találták klinikailag előnyösebbnek őket, noha a kisebb hormonadagokat tartalmazó készítményeknél a *magas vérnyomás, súlygyarapodás, dyslipidaemia, hyperglykaemia kockázata kisebb*. A ciklus fázisainak megfelelő tabletták szinkódoltak, hogy az adott összetételű készítményeket szedjék és gyakran – a pontos adagolás és az előírt sorrend biztosítása érdekében – „naptárcsomagolásban” kaphatók.

**66. táblázat. Oralis fogamzásgátlók (elsősorban a kombinált-készítmények) ellenjavallatai**

<p><b>Absolut ellenjavallatok</b></p>	<p><i>Terhesség, előzetes terhességi cholestasis</i></p> <p><i>Thromboemboliás betegség (korábban lezajlott vagy fennálló), érelzáródás, thrombophlebitis</i></p> <p><i>Acut agyi érkatasztrófa (stroke)</i></p> <p><i>Koszorúérbetegség (korábban lezajlott vagy fennálló következményekkel)</i></p> <p><i>Emlőrák (ismert vagy gyanított)</i></p> <p><i>Oestrogen-dependens rosszindulatú daganat (igazolt vagy feltételezett)</i></p> <p><i>A máj benignus vagy malignus daganata (korábban lezajlott vagy fennálló) Veleszületett epeelválasztási zavarok: <i>Dubin–Johnson-, Rotor-syndromák</i></i></p> <p><i>Tisztázatlan eredetű, rendellenes nőgyógyászati vérzés</i></p>
<p><b>Relatív ellenjavallatok</b></p>	<p><i>35 év feletti életkor és erős dohányzás (&gt; 15 cigaretta/nap)</i></p> <p><i>40 év felett, ha egyéb ellenjavallat is fennáll</i></p> <p><i>50 év felett és elsőfokú rokonságban 50 év alatti szívhalál esetén</i></p> <p><i>Hypertonia (már 140/90 Hgmm feletti értéknél is)</i></p> <p><i>Migrén vagy visszatérő, makacs, súlyos fejfájás</i></p> <p><i>Szív- és vesebetegség</i></p> <p><i>Diabetes mellitus, csökkent glucose-tolerantia, családi zsíryanycsere-zavar</i></p> <p><i>Epehólyagbetegség</i></p> <p><i>Aktív hepatitis</i></p> <p><i>Mononucleosis infectiosa</i></p> <p><i>Sarlósejtes anaemia (S/S vagy S/C típusa)</i></p> <p><i>Sebészeti beavatkozás, csonttörés vagy súlyos sérülés, lábszársérülés</i></p> <p><i>Szülést követő első két hét, szoptatás</i></p> <p><i>Jelentős depressio, tablettaaszedés utáni számottevő súlynövekedés</i></p>



75. ábra. Oralis anticoncipiensek adagolási lehetőségei

**Bifázikus készítmények:** Az első 10 napon keresztül általában kismennyiségű oestrogen (rendszerint 35 µg ethinyloestradiolt) önmagában, vagy kismennyiségű progestagennel (pl. 0,5 mg norethisteronnal) együtt adagolnak. A következő 11 nap során hasonló adagú oestrogen + (valamivel nagyobb mennyiségű) progestagen (pl. 1 mg norethisteron) kerül alkalmazásra, majd 7 nap szünet következik. Az első módozat az ún. tiszta sequentialis, a második a „kétlépcsős forma” (step-up tabl.), l. a 75. ábrát.

**Trifázikus készítmények:** Az élettani ciklushoz hasonlóan, a follicularis fázist felosztották egy 6 napos postmenstrualis s egy 5 napos ciklusközepi szakaszra, s a ciklus közepén mind az oestrogen, mind a gestagen adagját megnövelték. A sárgatestfázisban csökkentik az oestrogen-adagot, és ismét megemelik a gestagen adagját. A háromfázisú készítményeket a nők jól tolerálják, és jelentősen csökken a közti vérzés előfordulása is. Három típusú tablettából állnak, amelyek megközelítőleg ugyanolyan mennyiségű oestrogent tartalmaznak, de a progestagen-komponens adagjai különböznek (pl. 0,5, 0,75 és 1 mg norethisteron). Mindhárom típusú tablettát 5-10 napon át adják (készítménytől függően) összesen 21 napig, majd itt is 7 nap szünet következik.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a bi- és trifázikus készítmények szteroid-komponenseinek eltérő aránya az élettani ciklus hormoninadózásait igyekszik utánozni. A két- és háromfázisú tabletták egyaránt hatékonynak és biztonságosnak bizonyultak.

## 2) Anticoncipiensként használt progestagenek és antiprogeszteronok

Kombinált készítmények helyett alkalmazhatunk **kizárólag progestagen-tartalmú** anticoncipienseket is, olyankor ha az *oestrogenek ellenjavalltak* vagy *mellékhatásokat* okoznak, illetve *idősebb, erősen dohányzó* nőknél. A szájon keresztül, tablettás formában alkalmazott, kis dózisú gestagent tartalmazó készítményeket *minipilleknek* nevezzük. Más esetekben im. adható *retard* formájú *progestageneket* használnak (l. a továbbiakban), melyek fogamzásgátló hatása két-három hónapot tart.

Hatékonyságuk valamivel gyengébb mint a kombinált anticoncipienseké, hibaszázalékuk 1-4% körül mozog. Feltehetőleg úgy hozzák létre a fogamzásgátlást, hogy besűrűsítik a cervicális nyákot, s így rontják a bejutó spermiumok élet- és mozgásfeltételeit. Ugyanakkor megváltoztatják a petesejt transportját is, ami valószínűleg magyarázza a gyakoribb méhenkívüli terhességeket. Az implantációt szintén gátolják.



**Mellékhatások:** Viszonylag gyakran okoznak *vérzési rendellenességeket* (áttöréses vérzést, főleg az adagolás első hónapjaiban) és *ectopiás terhességeket*. Egyéb mellékhatások: fejfájás, hányinger, hányás, mellfeszülés, testsúlynövekedés, chloasma, oedemák, fokozott szőrzet-növekedés, máj-dysfunctio.

**Ellenjavallatok:**

**Absolut ellenjavallatok:** *Terhesség* (gyanú esetén is), ismeretlen eredetű *hüvelyi vérzések*, *extrauterin terhesség az anamnesisben*, *thromboemboliás megbetegedések* (anamnesticailag is), *előrehaladott érlelmeszesedés és dyslipidaemia*, *májdaganat (adenoma)*, *mellrák és más hormondependens rákok*.

**Relatív ellenjavallatok:** Diabetes mellitus, magasvérnyomás, szívbetegségek, petefészek-cysták, súlyos migrén (az adagolásuk után fellépő is), aktív májbetegségek (beleértve a cholestaticus icterust vagy a terhesség alatt fellépett sárgaságot), malabsorbtíós syndromák. A programált *sebészeti beavatkozások előtt 6 héttel* az adagolást abba kell hagyni.

#### **a) Gestagen minitablibta:**

Kisdózisú progestageneket tartalmaz (pl. 0,35 mg norethisteront), amely gátolhatja az ovulatiót, de elsősorban a *méhnyaknyák* megváltoztatása útján hat, megnehezítve a spermiumok behatolását, elvékonyítva a méhnyálkahártyát, s megakadályozva a beágyazódást.

A ciklus első napjától kezdve, megszakítás nélkül, naponta kell 1 tablettát adni ugyanabban az órában, lehetőleg este. Az adagolás első két hetében más contraceptív módszert is alkalmazni kell. Ha egy adag bevétele három óránál többet késik, folytatni kell a szedést, de a következő két nap során más preventio is szükséges.

Hatékonyágukat csökkentheti hányás, hasmenés fellépte, valamint enzyminductor-hatású gyógyszerek társítása (pl. barbiturátok, fenilbutazon, phenytoin, rifampicin, ampicillin, tetraciklin, griseofulvin).

**Javallatok:** Általában *jól tűrt* készítmények (noha testsúlynövekedés, enyhe fejfájás előfordulhat), az alacsony dosis és az oestrogen hiánya biztonságossá teszi használatukat *szoptatás alatt*; fokozzák a tejelválasztást is. Gyakran választják olyanok, akik minimális dózisú hormont akarnak szedni, vagy *35 éven felüliek*. Javallt azoknál is, akik *myomában* vagy *sarlósejtes anaemiában* szenvednek. A lynestrenolt tartalmazó *Exluton<sup>R</sup>*-t szoptató nőknél ajánlják.

**Ellenjavallatokat lásd előbb**, valamint a *kombinált készítményeknél* felsorolt absolut és relatív ellenjavallatokat. Ki kell azonban emelnünk, hogy az *oestrogen hiánya csökkenti a thromboemboliás szövődmények, a magasvérnyomás és az anyagcserezavarok kockázatát*.

#### **67. táblázat. Minipill-típusú fogamzásgátlók (gestagenek)**

Készítmény	Hatóanyag
Micronor	0,35 mg norethisteron (norethindron)
Exluton	0,5 mg lynestrenol
Continuin	0,5 mg ethynodiol diacetat
Postinor*	0,75 mg levo-norgestrel

\*: javallt közösülés után is, max. 1 órán belül 1 tablettá (legtöbb 4 tablettá/hó.)

## **b) Injectabilis és implantálható retard progestagenek:**

Sok országban elterjedt az elhúzódó hatású, nagy dózisú progestagen-készítmények alkalmazása contraceptív célra. Ezek megszüntetik a ciklust és gátolják a fogamzást, *hatékonyaságuk a kombinált készítményekéhez hasonló*. Olyan esetekben is alkalmazhatók, amikor az *oestrogenek adása ellenjavallt*. E módszerrel a tablettaszedés hibái is kiküszöbölhetők és a májműködés megterhelése is lényegesen kisebb fokú.

Hatásmechanizmusuk: *gátolják az ovulációt* (blokkolva az LH ovulációs secretióját), a *beágyazódást*, csökkentik a spermiumok behatolását a *méhnyaknyák* megvastagítása révén.

*Javallatok*: rövid tartamú (pl. védőoltások után), ill. tartós fogamzásgátlás (pl. *kombinált fogamzásgátlók ellenjavallatai*, vagy *elmebetegségek* fennállása esetén, vagy olyan *gyógyszerek* alkalmazásakor, amelyek terhesség idején nem adhatók).

*Mellékhatások*: gyakori *vérzési rendellenességek*, akár amenorrhoea is, *endometrium atrophia*. A kezelés megszakítása után rendszerint átmeneti cikluszavarok és *infertilitás* jöhet létre olyanoknál, akiknél közvetlenül a szülés után kezdték el alkalmazásukat; súlyos méhvérzéseket is észleltek. Feltételezik, de nem bizonyították, az emlőrák gyakoribb előfordulását is. Az Egyesült Államokban nem engedték alkalmazásukat, mert *állatkísérleti* adatok szerint az *emlőrákot* és a *genitalis tractus malignomáinak* kialakulását elősegítették.

Az *absolut* és *relatív ellenjavallataik* megegyeznek a *minipillek*ével (lásd előbb).

### **b. 1) Injectabilis (im.) retard gestagenek:**

Az intramuscularisan adható, elhúzódó hatású gestagen contraceptívumokat az 1960-as évek közepétől használják. Az *olajos* injectióknál vigyázni kell arra, hogy a hatóanyag az izomba kerüljön, különben a felszívódás elégtelen.

A hatóanyag-tartalomtól függően 1 depo-injectio hatása 1-3 hónapot tart.

*Havonkénti injectio*: A vérzészavarok elkerülésére és a jobb ciklusszabályozás elérésére havonként adják a *depo-medroxyprogesteron acetatot* (12,5 vagy 25 mg-ot). Társítható hozzá oestradiol-cipionát is. Az egyéves összesített terhességi arány 0-0,2% között van. Az amenorrhoea lényegesen ritkábban fordul elő, mint egyéb intramuscularis készítménynél, míg vérzészavar 3,6.-5,2%-ban észlelhető. *Norethisteron enantátot* is alkalmaznak, egyedül vagy kombinálva oestradiol-valeráttal vagy -cipionáttal.

*Kéthavonkénti injectio*: Ilyen célra főleg a 200 mg-os *norethisteron enantat* terjedt el.

*Háromhavonkénti injectio*: 100-150 mg *depo-medroxyprogesteron-acetáttal* valósítják meg, előnybe részesítve a kisebbik adagot. Ezután ugyanis ritkább az amenorrhoea és feltehetően előnyösebb a későbbi fertilitás szempontjából is. A depo-medroxyprogesteron acetatot a ciklus első 5 napja valamelyikén fecskendezik be mélyen im., vagy pedig a szülés utáni 6-7. héten. Tartós fogamzásgátlás érdekében 150 mg-ot adnak 3 havonta. Ha alkalmazásának időtartamát meghosszabbítják, gyakrabban fordul elő amenorrhoea és vérzési rendellenesség.

### **b. 2) Bőr alá helyezhető implantátumok:**

Implantációs készítmény a *Norplant<sup>R</sup>*. A sc. beültetett 6 rudacskából, melyek 36 mg *levonorgestrelt* tartalmaznak, kismennyiségű hatóanyag (napi 30 µg progestagen) szabadul fel, 3 éven keresztül. Fogamzásgátló hatása igen jó, a betegek kb. 25%-a azonban az implantátum eltávolítását kéri, a *rendszeretlen vérzések* miatt. Nagy előnye, hogy gyakorlatilag nem befolyásolja a glucose-toleranciát és a plasma lipoprotein-szintjeit, és nem emeli a vérnyomást. A világ több mint 40 országában, így az Egyesült Államokban is alkalmazzák.

A *Norplant II<sup>R</sup>* már csak két rudacskából áll, s így a behelyezés és eltávolítás könnyebb. Újabb ilyen készítmények az *Implanon<sup>R</sup>* és az *Uniplant<sup>R</sup>*, melyek csupán egy rudacskából állnak, és l-norgestrel helyett *desogestrelt*, illetve *nomegestrol-acetátot* tartalmaznak.

A *Norplant<sup>R</sup>* és a *Norplant II<sup>R</sup>* alkalmazása során a kumulatív terhességi arány 1% alatt volt. Az *Implanon<sup>R</sup>* kivizsgálása során (1996) még nem észleltek terhességet.

Az implantátumokat a cyclus 1-5. napja között helyezik be, helyi fertőtlenítés és érzéstelenítés után, az alkar belső felén, vagy a felkar belső-alsó oldalán a subcutis alá, trocar segítségével. Eltávolításuk is helyi érzéstelenítéssel történik.

A bőr alá helyezhető implantátumok legfontosabb *mellékhatásai* az *elhúzódó vérzés*, s az *amenorrhoea*, mely az esetek 2-7%-ában fordul elő. A helyi gyulladás (fertőzés) gyakorisága 1% alatt van. Ritkán előfordulhat fejfájás, emlőfeszülés, galactorrhoea, acne és testsúlynövekedés.

Az implantátumok alkalmazásának *ellenjavallatai*: *terhesség (gyanú esetén is), heveny májbetegség, sárgaság, tisztázatlan etiológiájú genitális vérzés, thromboemboliás megbetegedések, thromboflebitis, agyi vascularis történet, coronariamegbetegedés, emlőcarcinoma.*

### c) Antiprogeszteronok:

A progesteronnak szerepe van a tüszőérésben, az ovulációban, és feltételezik, hogy segíti a spermiumok bejutását is a petesejtbe. Ugyanakkor, a sárgatestfázisban a méhnyálkahártyát alkalmassá teszi a beágyazódásra. Ezen sokrétű hatás antagonizálásán alapszik az antigestagenek fogamzásgátló hatása. Jelenleg négy, human felhasználásra alkalmas készítmény ismeretes: *mifepriston* (RU 486), *liloproston*, *onapriston* és a HRP 2000. Postcoitalisan, 72 órán belül adott mifepriston kedvező hatásának bizonyult (társítható egy prostaglandinnal, a misoprostollal). Tulajdonképpen a megtermékenyített petesejt implantációjának gátlását célozza, de gyakran microabortus kiváltása révén hat. Különböző országokban speciális központok alkalmazzák.

### 3) Fogamzásgátlóként használt oestrogenek

Az oestrogenek is használhatók fogamzásgátlóként, nagy adagban alkalmazva, *közösülés után*. Hatékonyságuk 99%-os, a közösülés utáni első három nap során. Ilyen célra használnak *ethinyloestradiolt*, 2×2,5 mg/nap adagban 5 napon át, *konjugált oestrogeneket* 3×10 mg/nap adagban, illetve *diethylstilboestrolt* napi 50 mg-os adagban szintén 5 napon keresztül.

Gyakoriak a mellékhatások: *hányinger, hányás* a kezelték 40%-ánál jelentkezik, s így hányásgátlók adása szükséges. Más mellékhatások: *fejfájás, szédülés, mastalgia, hasi görcsök, izomgörcsök*. A hatás elmaradása esetén művi abortus provokálása szükséges, mert a diethylstilboestrol (és lehet, hogy a többi oestrogen is), az ilyen terhességből származó *leánygyermeknél* később, rendszerint a pubertás idején, *hüvelyi carcinomát* válthat ki.

Ez a fogamzásgátlási mód csak *ritkán* használatos, kivételes helyzetekben.

Hasonló esetekben mások csupán progestagént (pl. 0,75 mg levo-norgestrelt 2 alkalommal, 12 órás eltéréssel, l. 67. tábl.), vagy progestagént és oestrogént kombináltan alkalmaznak.

### Az orális fogamzásgátlók kiválasztása

Legtöbbször alacsony dosisú (30-35 µg) oestrogént és (1 mg vagy kevesebb) gestagént tartalmazó monofázisos anticoncipienst használnak. Az *alacsony oestrogen* adag miatt gyakrabban fordul elő *áttöréses vagy pecsételő vérzés, menstruáció-kimaradás*, amire a használót figyelmeztetni kell. Az 50 µg-nál több oestrogént tartalmazó tablettát fel kell cserélni kisebb adagokra, s így elkerülhető a mellékhatások jelentős része. A megfelelő

fogamzásgátló tablettát a kórelőzmények és a vizsgálati lelet alapján tanácsos kiválasztani, a hormonstatus figyelembevételével (l. a mellékelt 68. és 69. táblázatot).

Az ezekben ismertetett adatok mellett még megemlíthető, hogy *hyperandrogén* megnyilvánulások (acne, hirsutismus) esetén egyesek javasolják az *ethynodiol diacetat*- (pl. Continuin<sup>R</sup>) vagy *norethisteron*-tartalmú készítményeket. Ilyen esetekben azonban többnyire anti-androgént tartalmazó contraceptivumokat választunk (pl. Diane-35<sup>R</sup>, szükség esetén társítva Androcur<sup>R</sup>-ral, amelynek tablettás formája 50 mg *cyproteron acetátot* tartalmaz). Az újabb, *csökkent androgenitású gestageneket* tartalmazó kombinált készítmények ilyenkor szintén javalltak (l. előbb).

Áttöréses vagy *dysfunctionalis* vérzés esetén a *levo-norgestrel*-tartalmú kombinációkat részesítjük előnyben (Ovidon<sup>R</sup>, Rigevidon<sup>R</sup>, Microgynon<sup>R</sup>).

A fogamzásgátlás újabb, kutatási fázisban lévő lehetősége *férfiaknál* pl. *syntheticus testosterone* injekciók hetenkénti alkalmazása, ez azonban csökkenti a libidót és a potenciát. *Nőknél* immunológiai módszerekkel is kísérleteznek, így *hCG-* és *zona pellucida-ellenes antitestek* alkalmazásával.

Az eddig említett contraceptiv módszerek mellett léteznek egyéb lehetőségek is (pl. a férfiak sterilizációja *Gossypol* alkalmazásával, sebészi *sterilizáció* egyik vagy másik nemnél), de ezek ismertetése meghaladja kereteinket.

**68. táblázat. Útmutató a megfelelő fogamzásgátló tabletta kiválasztásához Kórelőzmény alapján**

Tünetek			
hormonstatus	kiegyensúlyozott	oestrogen-túlsúly	gestagen-túlsúly
ciklus hosszúsága	normális (23-30 nap)	meghosszabbodott	normális, vagy rövid
vérzés időtartama	3-5 nap	5 napnál hosszabb	3 napnál rövidebb
vérzés erőssége	normális	erős, alvadékos	gyenge
fájdalmas havi vérzés	ritka	gyakori	nincs
köztü vérzés	nem jellemző	áttöréses jellegű	pecsételő jellegű
hüvelyi gombásodás	ritka	ritka	gyakori
vérzés előtti emlőfeszülés	ritka	gyakori (mastopathia?)	nincs
hangulati ingadozások	fiziológiás	neurotikus jellegű	subdepressív jellegű
Javasolt relatív hormonbevétel			
oestrogen	alacsony	alacsony	magasabb
gestagen	alacsony	magasabb	alacsony
Javasolt készítmények			
elsőként javasolt:	Minulet, Femoden	Rigevidon Microgynon	Tri-Regol Triquilar
további készítmények:		Ovidon, Continuin	Anteovin

**69. táblázat. Útmutató a megfelelő fogamzásgátló tabletta kiválasztásához Vizsgálati lelet alapján**

Tünetek			
hormonstatus	kiegyensúlyozott	oestrogen-túlsúly	gestagen-túlsúly
benignus mastopathia	nincs	gyakori	nincs
endometriosis	nincs	gyakori	nincs
myoma uterin	nincs	gyakori	nincs
hüvelyszárazság	nincs	nincs	van
cervicalis hypersecretio	nincs	van	nincs
androgén-túlsúly (acne, hirsutismus)	előfordulhat	nincs	előfordulhat
genitalis/emlő hypoplasia	nincs	nincs	előfordulhat
Javasolt relatív hormonbevitel			
oestrogen	alacsony	alacsony	magasabb
gestagen	alacsony	magasabb	alacsony
Javasolt készítmények			
elsőként javasolt:	Minulet, Femovan, Femoden	Rigevidon, Microgynon	Tri-Regol, Triquilar
további készítmények:		Ovidon, Continuin	Anteovin

#### 2.5.3.2.8. Polycystás ovarium syndroma (P.C.O.S.)

A polycystás ovarium-syndroma a procreatio periódusban levő nők leggyakoribb endocrin megbetegedése. A velejáró *lipidanyagcserezavarok*, amelyek részben az androgén-túlsúly, részben a 60-70%-ban társuló insulin-resistentia következményei, jelentős szív-ér rendszeri kockázattal járnak. Az *insulin-resistentia* csökkent glucose-toleranciára, vagy éppen manifest diabetes mellitus kialakulására vezet, viszonylag fiatal korban. Másik veszély az *endometrialis rák* gyakoribb kialakulása. Ugyanakkor gyakran jelentkeznek *fertilitási zavarok*, s az androgén-túlsúly számos *psychés* problémát is felvet, így a kórkép szociális vetülete sem elhanyagolható. Ilyen megfontolások alapján szentelünk nagyobb teret a PCOS ismertetésének.

Leírásával már a múlt század közepétől próbálkoztak. Később, 1935-ben *Stein és Leventhal* ismerteti a virilizáló polycystás ovariumok syndromáját, mely magában foglalja a menstruációs cikluszavarokat (oligoamenorrhoea), az anovulatiót és a következményes sterilitást, hirsutismust, elhízást, bilaterálisan megnagyobbodott sclerocysticus ovariumokat. Ez a leírás nagyjából napjainkban is érvényes.

Az *újonnan elfogadott* egyik meghatározás szerint a kórisme a *hyperandrogenaemia* és az *idült anovulatio* fennállásán alapszik. Mások szerint *hyperandrogenaemia* melletti *magas LH-szint*, vagy – utóbbi helyett – az *ovariumok ultrahanggal igazolt polycystás jellege* a diagnosis kritériuma. Meg kell jegyeznünk, hogy *emelkedett LH/FSH arány* gyakran, de nem minden esetben észlelhető, s a petefészkek cysticus elváltozásai rendszerint fennállnak, de a

diagnosishoz ez sem feltétlenül szükséges. Van felfogás, mely kizárja a secundaer okokat, így a daganatokat, a hyperprolactinaemiát, a felnőttkorban kezdődő adrenogenitalis syndromát.

**Gyakoriságára** jellemző, hogy az ultrasonographia bevezetése óta panaszmentes, egészségeseknek látszó nők 22-25%-ánál kórismézik, idiopathiás *hirsutismus*ban pedig 87%-ban észlelik. Szabálytalan ciklusok (oligoamenorrhoea) és hirsutismus fennállása esetén 92%-ban találnak PCOS-t. Ha a ciklus szabályos, előfordulása 52%.

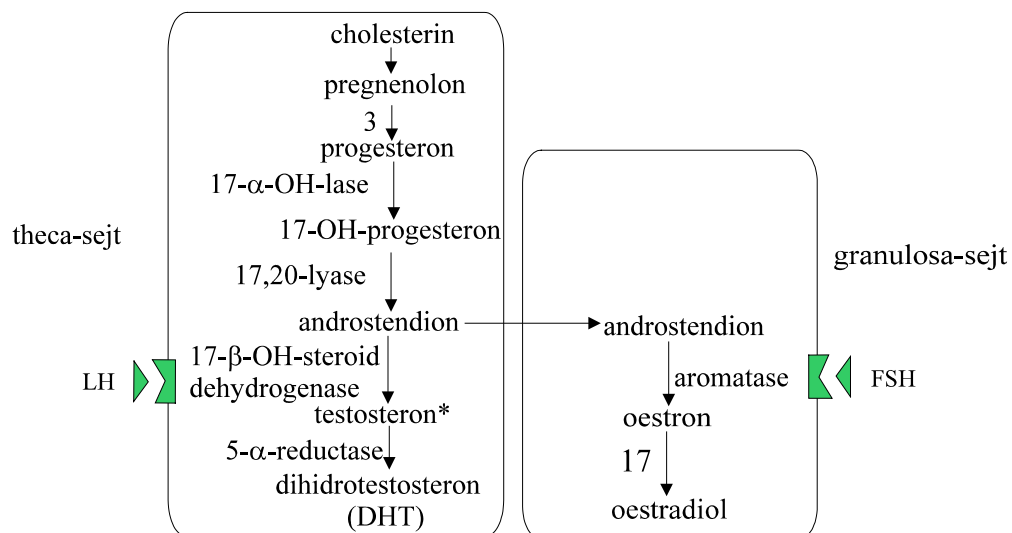
**Etiopathogenesise** *multifactorialis*, és ma sem teljesen tisztázott. Az esetek többségében fontosnak tartják a veleszületett *genetikai* tényezőt. Tipikus örögi kör alakul ki, amely létrejöhet bármilyen *androgén-túlsúly* esetén, sőt akár exogen androgén bevitelére is. A kórokok valószínűleg változatosak: legtöbb betegnél alapvető a fokozott androgén-synthesis, egyes esetekben az elégtelen androgén-oestrogen átalakulás, másoknál a csökkent androgén-kötődés a plasma-fehérjékhez, vagy egy rendellenes gonadotropin-feedback.

Az elméletek jelentős része a **peripheriás tényezők** szerepét emeli ki. Sok szerző szerint az **ovarium** s a **mellékvesekéreg androgén-képzésében** szereplő cytochrom *P-450-C-17* enzimkomplex (mely 17- $\alpha$ -hydroxylase és 17/20-lyase aktivitással rendelkezik) zavarának van központi jelentősége a kórkép kialakulásában.

a) Az **ovariumok** androgén-termelése a két sejt, két gonadotropin modell alapján történik. Ebben a folyamatban legfontosabb az **LH** moduláló hatása a *17- $\alpha$ -OH-lase* és *17,20-lyase* enzimek aktivitására, melyek az androgénképzés rate limiting lépését katalizálják (l. a 67. ábrát). PCOS-syndromában az említett enzimek fokozott aktivitása észlelhető. Az ovarialis hyperandrogenismus elsősorban a **testoszon**-szint emelkedésében nyilvánul meg: ez rendszerint nem haladja meg a normális kétszeresét (20-80 ng%). Ovarialis hyperthecosisban – ami e kórkép keretében szintén hozzájárulhat a hyperandrogenismushoz – ez az érték 200 ng%-ot is elérhet vagy meghaladhat. Azok, akik a PCOS ovarialis eredetét tételezik fel, **functionalis ovarialis hyperandrogenismusról** (FOH) beszélnek, s ezt az állapotot az ovariumok **LH-iránti fokozott érzékenységének** tulajdonítják.

A primaer módon emelkedett intraovariális androgén-termelés elméletét támogatja a *folliculus-atresia*, illetve *-érés-gátlás* fennállta is (domináns folliculus helyett sok kicsi éretlen folliculus és a granulosa-sejtek számának csökkenése észlelhető). Ez az *intraovariális androgén-túlsúly* lenne ugyanis felelős a tüszőérés meggátlásáért. Mások szerint viszont ennek oka az *elégtelen FSH-secretio*. Már kisadagú FSH-kezelés is képes csökkenteni az androgén-szinteket, emelni az oestradiol-secretiót és kiváltani az ovulációt. Más androgén hypersecretiót kiváltó *enzym-defectusok* is kimutathatók az ovariumban, de ezek ritkán észlelhetők (pl. 3- $\beta$ -OH-steroid dehydrogenase-defectus, 17-KS-reductase-elégtelenség, aromatase-elégtelenség).

Az ovarialis kiindulást tételező egyes elméletek előtérbe helyezik a *granulosa-sejtekbeli aromatizálási defectust* (ennek alapján egy PCOS-variánst különítenek el), mások szerint a petefészkek autocrin, illetve paracrin ellenőrzése borulna fel, pl. *inhibin-túlsúly* révén, amely fokozná az androgén secretiót – LH és IGF-I jelenlétében – míg az FSH-ét gátolná. Vannak szerzők, akik *activin* túlproductiót tételeznek fel, amely a progesteron secretiót gátolja.



3: 3-β-OH-steroid dehydrogenase; 17: 17-β-OH-steroid dehydrogenase

\*: a testosteron fele a nőknél androstendionból képződik. Az androstendiont nem érdemes diagnostikai célra meghatározni, mert mind az LH-, mind az ACTH-stimulációra emelkedik.

A plasma DHT-t nem lehet pontosan mérni, ennek indirect meghatározásához 3-α-androstendiol-glucuronidot kell a vizeletben vizsgálni.

A *theca-sejtek* csak *androgéneket* tudnak képezni, mert csak erre szolgáló enzim-garnitúrákkal rendelkeznek, míg P-450-aromatase expressiójuk minimális, ezért oestrogén-képzésre képtelenek. Ezzel szemben a *granulosa-sejtekben* az androgén-synthesishez szükséges enzymek nincsenek meg, rendelkeznek viszont aromatase, 17-β-OH-steroid-dehydrogenase, 3-β-OH-steroid-dehydrogenase enzymeekkel, így ezek *oestrogen-synthesisre* képesek.

Az LH fokozza az *androgén-képzést* a theca-sejtekben, a gonádok és a mellékvesekéreg számára közös steroidogeneticus folyamat serkentésével. A theca-sejtekben keletkező androgének *diffusio* útján átjutnak a granulosa-sejtekbe, ahol belőlük (főleg androstendionból) FSH hatására *oestradiol* szintetizálódik (a petefészkek steroidogenesisének „két sejt, két gonadotropin” modellje szerint). Az androgén-képzést intraovariális feedback szabályozza, mely a 17-α-OH-lase és a 17,20-lyase enzymeek szintjén (mindkettő cytochrom-P-450-C17-enzym) valósul meg. Az androgén (testosteron) és az oestradiol gátolja, míg az *inhibin*, az *insulin*, s az *IGF-I* fokozza mindkét enzym aktivitását, vagyis az *androgén-synthesis*. (Gyakorlati aspectus: a gonadotropin-kezelésre rosszul reagáló meddő betegeknél GH-kezelést alkalmaznak, az IGF-I serkentésére). A nagyfokú androgén-termelést kiváltó LH-hypersecretio viszont kedvezőtlen: atresiót okoz (éppen PCOS-ban).

#### A petefészkek-hormonok termelése (két sejt, két gonadotropin). (67. ábra)

**b) A mellékvesekéreg** fokozott androgén-termelése (ami a DHEAS emelkedését okozza), a PCOS-s betegek csak mintegy *felénél* észlelhető. A mellékvese-eredetű hyperandrogenismus feltehetőleg legtöbbször a *nem-kezelt klasszikus* 21-hydroxylase-, vagy a 3-β-OH-steroid-dehydrogenase-elégtelenség miatt jön létre. Azért valószínűtlen a non-classical (late-onset) forma szerepe, mert ebben alacsony az androgén-szint. A másik feltételezés, hogy *korai adrenarche* áll be, ugyanis az ilyen leányoknál a szeméremszőrzet már 8,5 éves kor előtt jelentkezik. A hyperandrogén nők felének kifejezett adrenarchéja van. Az ilyen betegeknél ACTH-terhelésre fokozott a 17-OH-progesteron, a 17-OH-pregnenolon, DHEA, androstendion képződése, s ez az **ACTH iránti fokozott érzékenység** következménye.

A gyenge mellékvesekéreg-eredetű androgének *aktív 17- $\beta$ -OH-steroidokká (testoszon és DHT)* alakulnak a *periférián* (a máj, a zsírszövet, s a célszervek szintjén). A keringő testoszon fele androstendionból itt képződik, s a keringő DHT 60%-a a plazma androstendionból származik.

**c) Az oestron-hypothesis.** Mint láttuk, PCOS-ban az ovariumban, ill. a mellékvese-kéregben fokozott mértékben képződnek androgének. Az **androgének** a peripheriás zsírszövetben, aromatase és 17- $\beta$ -OH-steroid-dehydrogenase hatására oestrogenekké, elsősorban **oestronná** alakulnak, az E<sub>1</sub>/E<sub>2</sub> arány megfordulásával.

Az **oestron** pozitív feedback hatás révén **serkenti a GnRH-pulsatiót**, és fokozza a hypophysis LH-sejtjeinek érzékenységet, melyek nagyobb mértékben fognak (talán fokozott bioaktivitású) LH-t secretálni. Nő az LH-pulsatiók frekvenciája és amplitúdója (vagy csak az amplitúdó), az éjszakai LH-peak délre vagy délutánra tolódik. Az **emelkedett LH-secretio** fokozza a 17- $\alpha$ -OH-lase és a 17,20 -lyase aktivitását s ezzel az androgén-secretiót, így bezárul az ördögi kör.

A chronicusan emelkedett oestron-szint *csökkenti* viszont, negatív feedback hatás révén, az *FSH-secretiót*, s így kórosan **megnövekedett LH/FSH arány** jön létre (gyakran >3), amely a betegség kórélettani markere. Az oestrogenek pozitív feedback hatása folytán *hyperprolactinaemia* is kialakulhat (az esetek 20-30%-ában). Úgy látszik, hogy az egyéb körülmények között (pl. hypothyreosisban) bekövetkező hyperprolactinaemia szintén beindíthatja a mellékvesekéreg androgen-hypersecretióját, elősegítve – bizonyos esetekben – a PCOS kialakulását.

A **persistens** módon fokozott **LH-secretio** (amely azonban nem éri el az ovulációhoz szükséges csúcsot), az ovariumokban 1 cm átmérőjűnél kisebb *follicularis cysták* képződéséhez vezet, melyek belső *theca*-sejtrétege hyperplasiássá válik, és nagy mennyiségben termel androgént. A hyperplasiás *stromában* Leydig–Berger-típusú világossejtszigetek alakulnak ki, melyek szintén androgéneket secretálnak. Mivel az *FSH csökkent*, a *tüszők atresiások* maradnak, s a *granulosa*-sejtekben nem történik meg az androgének aromatizálódása oestrogenekké.

Az oestron-hypothesist cáfolja viszont az a tény, hogy az oestron-szint változtatása nem befolyásolja a gonadotropin-szinteket, és az, hogy létezik ovarialis eredetű hyperandrogenismus normális LH-szinttel is. A rendszerint fennálló **LH-túlsúlyt** részben *congenitalis* oknak tulajdonítják, másrészt feltételezik, hogy az *enyhén emelkedett androgén-szintek* fokoznák a GnRH-neuronok pulsatiós frekvenciáját. Azt a tényt, hogy PCOS normális LH-szint mellett is létrejöhet (főleg kövér betegeknél) úgy magyarázzák, hogy ilyenkor az LH-receptorok száma nő meg.

**d) A hyperinsulinismus és a növekedési factorok** szerepét a kórkép kialakulásában az utóbbi időben sok tanulmány hangsúlyozza. Gyakran észlelhető **insulin-resistentia** a PCOS súlyos formáiban (receptor-hiba, insulin-ellenes antitest vagy postreceptorialis mechanizmusok determinálhatják), ami az *insulin-szint* emelkedéséhez vezet, utóbbi pedig a *petefészkek androgén-termelését serkenti*. A petefészkekben is van insulin-receptor, de itt nem alakul ki PCOS-ben insulin-resistentia. Ugyanakkor, az *androgén-túlsúly hyperinsulinismust* válthat ki, vagyis e folyamatok kölcsönösen fenntartják egymást. Az *insulin az IGF-I-receptorhoz is képes kötődni* (vagy hibrid-receptoron át hat, vagy csökkenti az IGFBP-1-et), és így – az IGF-I-hez hasonlóan – *fokozhatja az LH-receptorok expresszióját és az LH indukálta androgén-eltávolítást*. Az insulin a mellékvesekéreg érzékenységét ACTH iránt ugyancsak fokozza, így mellékvesekéreg-túlműködést is beindíthat. Ugyanakkor



a *hyperinsulinismus* csökkenti az *SHBG*-szintet (utóbbi pedig a szabad androgén-frakció emelkedéséhez vezet).

Egy hasonló kórképben, a *HAIR-AN syndroma*ban (hyperandrogenismus, insulin-resistentia, acanthosis nigricans társulása) bizonyítottan az insulin-resistentia és a következményes hyperinsulinismus váltja ki az androgén-hypersecretiót (az insulin saját ovariális receptoraira, vagy az IGF-I, IGF-3, NGF, MSA heterolog receptorok útján hatna).

Létezik olyan vélemény is, hogy az oestradiol alacsony szintje miatt nem alakul ki a minimális kritikus progesteron-szint, amely szükséges az ovulatio kiváltásához.

Következésképp, az **anovulatio** komplex mechanizmus eredménye: az LH-peak hiánya, az alacsony FSH- és oestradiol-, a magas oestron- és androgén-szint mind szerepel benne. Ezekhez járul még az ovarium kérgi részének a megvastagodása, mely a tüszőrepedést mechanikusan is akadályozza. Fontosnak tartják az LH- és FSH-secretio desynchronizálódását (a normális ciklushoz képest), valamint pulsatilitásuk megváltozását is.

A *hyperandrogenismus* felelős a jellemző *virilizációs* tünetek: férfias típusú szőrzet, seborrhoeás bőr, acnek, a zsírszövet android típusú eloszlása, a hang mélyülése, a külső nemi szervek elváltozásai (a clitoris és a nagyajkak hypertrophiája) létrejöttéért.

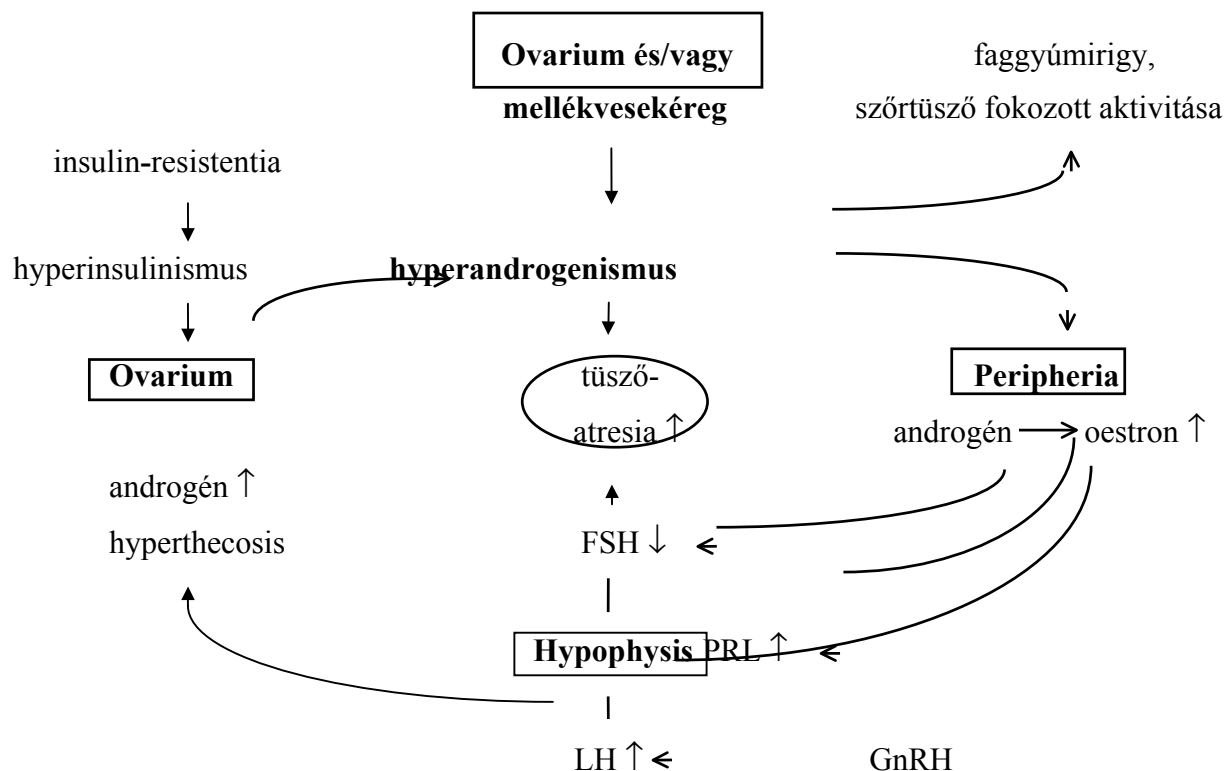
**e) Hypothalamo-hypophysealis**, azaz központi **dereglatiók** is szerepelnek a kórkép kialakulásában, nemcsak az említett peripheriás mechanizmusok (mellékvesekéreg – ovarium). Több ilyen irányú hypothesis is született, s vannak akik létrejöttét elsősorban hypothalamicus dereglatio következményének tartják. Ezek közül a hypothesisek közül említésre méltó a *catecholaminerg dereglatió*s elképzelés. A *n. arcuatus*ban található *LHRH*-sejtek hyperaktivitását úgy magyarázzák, hogy a serkentésükért felelő *noradrenalin* mennyisége *megnő*, míg a gátló jellegű *DA* töménysége *csökken*. A *DA*-deficit vezetne a 20-30%-ban észlelhető *hyperprolactinaemiás* állapothoz is. A *PRL* viszont a *DHEAS* termelését serkentené a mellékvesekéregben, ennek lenne az eredménye a *hyperandrogenismus*, ami beindítaná a *PCOS*-ra jellemző circulus vitiosust.

Egy másik feltételezés szerint a *hypothalamus secundaer masculinisateur* következne be, a különböző etiológiájú hyperandrogenismusok miatt. Kimutatták ugyanis, hogy *exogen androgének* folyamatos bevitele az *LH* állandó *hypersecretióját* okozza, ovulatiós peak nélkül.

Mások szerint, az LH/FSH arány felborulása néha *hypophysaer basophilismus* következménye lehet. Egy újabb elmélet a *hypophysis LHRH iránti érzékenysége*nek módosulásával magyarázza a *PCOS* létrejöttét, *fokozódván* sensitivitása az *LH-secretio* irányába, és csökkenvén az *FSH* irányába. (Van olyan elképzelés, hogy csökkent bioaktivitású *FSH* vagy fokozott aktivitású *LH* secretálódna.)

Mégis, a *PCOS* centrális eredete kevésbé látszik valószínűnek, mert az endogen GnRH- elválasztás korrigálása GnRH pulsatilis adagolásával nem változtatja meg a *PCOS*-ok androgén-termelését. Ugyanakkor azonban az ovariumok androgén-termelő állományának sebészi megkisebbitése helyreállítja a normális gonadotropin-secretiót.

Összefoglalva a *PCOS* pathogenesisével kapcsolatos jelenlegi ismereteinket, úgy látszik, hogy az alapelváltozást a **petefészkek genetikailag determinált androgén hyperproductiója** okozza, melyet extraovarialis tényezők, főleg az insulin-resistentia kiváltotta *hyperinsulinismus* indukál. Ez a felfogás annál is valószínűbb, mert a *PCOS* családon belüli halmozódást mutat (az ilyen családok férfitagjai a hordozók, s ezek korán kopaszodnak). Egyes szerzők autosomalis domináns öröklődésmenetet írtak le, sőt sikerült kimutatni egy *P-450-C17 enzymcomplexet* kódoló *géndefectust* is.



**76. ábra: A PCOS kialakulásának hypotheticus mechanizmusa**

**Klinikai tünetek:** A bevezetőben említettek mellett ki kell emelnünk a gyakori *android* fenotípust, s az *android jellegzetességekkel* bíró *gynoid* fenotípust. Máskor normális *gynoid* fenotípust találunk. Ez azt jelenti, hogy a kórkép klinikai megjelenése igen *változatos*: a normális fenotípusú, nem hyperandrogén, rendszeres ciklusú, de az echografián polycystás ovariumúnak bizonyuló esetektől egészen a klasszikus, Stein és Leventhal által leírt tünetegyüttest mutató esetekig.

A bőrön gyakori az acne, a seborrhoea és a megvastagodás. A szőrzet változó mértékben férfias típusú, hypertrichosis vagy hirsutismus is kialakulhat. Férfias típusú kopaszodás szintén jelentkezhet. Gyakori az elhízás, főleg a vállöv környékén. Az izomzat jól fejlett, a csontrendszer is rendszerint férfias aspectusú.

A kezeletlen esetekben nem ritka a *szívinfarktus* (oestrogen-deficit miatt); az *obezitás*, a *hypertonia*, a *hyperlipoproteinaemia* elősegítik a szívbetegségek jelentkezését.

Az emlők néha hypotrophiásak, máskor congestivek, feszülnek és galactorrhoea is előfordulhat (utóbbi a hyperprolactinaemia miatt). Egyes vélemények szerint fokozott az *emlőrák* kialakulásának kockázata is. A menstruációs zavarok rendszerint negatív irányúak (oligo-, ame-norrhoea). Gyakran észlelhető praemenstruális syndroma és *terméketlenség* az anovulatio miatt. Az androgén-túlsúly következtében a clitoris és a nagyajkak hypertrophizálódnak. Kezeletlen esetekben feltehetően nő az *endometriális rák* kockázata, főleg dohányosoknál.

*Neuro-psychocomportamentális* zavarok jelentkeznek, melyek hyperandrogenismusokban általában fellépnek: fokozott ingerlékenység, impulsivitás, depressio, nehéz szociális adaptáció, kisebbségi komplexumok, nemi működési zavarok, sőt suicid tendencia is.

A PCOS gyakran más elváltozásokkal *társul*: congenitalis adrenalis hyperplasiával, Cushing-syndromával, hyperprolactinaemiával vagy HAIR-AN syndromával. Ilyenkor fennállnak az említett kórképek tünetei is.

### **Paraclinikai és laboratóriumi vizsgálatok:**

– Az egyik legfontosabb *paraclinikai* módszer a *nőgyógyászati* vizsgálat és ennek keretében az *echographia*. A szerzők jelentős része szerint ez a diagnózis *alapvető* feltétele. Ez kimutatja a petefészkek megnagyobbodását, ill. microcystáinak jelenlétét. Adams és mtsai (1985) kritériumai alapján *legalább nyolc (mások szerint 5-6), 8-10 mm körüli (de <10 mm) átmérőjű folliculus* mutatható ki az ovarium széléhez közel, míg a centralis *stroma hyperplasiás* és hiányoznak az érett tüszők. A stroma méreteit megítélni nehéz, PCOS-ben a petefészkek volumenének legalább 25%-át kell kitennie. Újabban leírtak egy quantitativ, computerizált echographiás technikát a stroma objektív lemérésére (Dewailly és mtsai, 1994). Néha ovarium-biopsia elvégzése is szükséges. Ha amenorrhoea áll fenn, *progesteron-tesztre normális* választ kapunk.

### *Hormonmeghatározások:*

- LH rendszerint *emelkedik* (pl. 20-30 NE/mL-re, 5-25 NE/mL normálértékek mellett), de ovulációs csúcs nem következik be;
- az FSH normális vagy csökkent; így az *LH/FSH arány megnövekszik*, 2-3 körül van; LHRH-próbára az LH fokozottan válaszol;
- PRL-szint az esetek 20-30%-ában *emelkedik*;
- SHBG-szint *csökken*, s ez hozzájárul a fokozott androgén-hatáshoz;
- az *összandrogén-szint* nő, elsősorban a *plasma-testoszteroné* (akár 4,5 ng/mL fölé) és főleg a *szabad testoszteroné* (magyarázat: az androgén-szint emelkedése csökkenti az SHBG-t) – gyakran csak a szabad testoszteron-szint emelkedik, ezért meghatározását rutinszerűen el kell végezni; a testoszteron-szint nem csökken DXM-suppressióra; az androstendion is emelkedik;
- a DHT és a „gyenge” androgének (DHEAS) szintje ugyancsak *megnő* (a vizeletben is), a 17-KS értéke 18 mg/24 h felett van (az A + E emelkedik). Az androgén-szint nem függ szorosán össze az androgenisatiós tünetekkel – ezek inkább egy androgén-metabolittal, az 3- $\alpha$ -androstendiollal és glucuronidjával vannak kapcsolatban;
- az *oestradiol*, a follicularis *középfázis* értékei körül van (normális értékek: 0,11-0,33 mmol/L, illetve 0,29-0,84 mmol/L, a follicularis, ill. a luteális fázisban, míg az ovulatio idején 0,58-1,28 mmol/L-ig emelkedik). A plasma *oestron-szintje magasabb*, így az E<sub>1</sub>/E<sub>2</sub> aránya *megnő*. A magas oestron-szint az androgének fokozott peripheriás conversiójának tulajdonítható, mely a zsírszövet szintjén, aromatase hatására történik. Az oestron precursora az androstendion, mely csak kismértékben kötődik fehérjékhez, s így a conversio számára jobban hozzáférhető. Az oestradiol előanyaga viszont a testoszteron, mely nagyrészt (90%-ban) fehérjéhez (SHBG-hez) kötődik, így az aromatisatio számára kevésbé hozzáférhető;
- a *progesteron-szint* a vérben *alacsony* (normális: 1,1-4,1, illetve 11-35 mmol/L a follicularis, ill. a luteális fázisban). A progesteron-metabolit pregnandiol alacsony vagy hiányzik a vizeletben (normális: 4-6 mg/24 h Allen-módszerrel);
- végül, de nem utolsósorban meg kell említenünk a gyakori *hyperinsulinaemiát*, mely az insulin-resistentia következtében alakul ki, és sok szerző szerint alapvető szerepet játszik a PCOS létrejöttében.

A hormonális eltérések még nyilvánvalóbbak, ha a PCOS-os betegeket *elhízott* és *nem-elhízott* csoportokra osztjuk. Az elhízottaknál kifejezettebb a hyperinsulinaemia, a szabad testosteron és az oestron emelkedése, és alacsonyabb az LH, az SHBG, az IGFBP-1 (IGF-binding protein-1) és a GH szintje, mint a sovány alcsoportnál (Insler és mtsai, 1993). A hormon-szintek kapcsolatban vannak a klinikai megnyilvánulásokkal is: a rendszeres havi vérzésű PCOS-os betegek LH, FSH, testosteron, androstendion és insulin szintje alacsonyabb, mint az oligoamenorrhoeásoké.

**70. táblázat. PCOS-os betegek hormonprofilja**

Hormon	Változás iránya	Hormon	Változás iránya
LH/FSH arány	↑	SHBG*	↓
szabad és teljes testosteron	↑	progesteron	↓
androstendion	↑	pregnandiol	↓
DHEAS	↑	oestradiol	középérték körül
oestron	↑		
insulin-szint	↑		
prolactin	↑ (kb. 30%)		

\* sex- (steroid-) hormone-binding globulin (nem hormon, de serum-szintje befolyásolja a nemi hormonok szabad, azaz aktív frációját)

**Az LH-dependencia kimutatása:** Az ACTH-dependencia kizárására el kell végezni a DXM-próbát. Az egészséges nőknél észlelt *DXM-suppressio* normálértékei: szabad testosteron < 27 pmol/L, DHEAS < 70 µg/dL.

*Aktiválás GnRH-analógokkal:* – *Napharelin-teszt:* 100 µg iv., az LH mérése négy óráig, a 17-OH-progesteron mérése 16-24 óráig; közben DXM-suppressiót végzünk. A teszt pozitív, ha a 17-OH-progesteron > 7,8 nmol/L, ami a 17-α-OH-lase fokozott aktivitására utal. A próba a *functionalis ovarialis hyperandrogenismus (FOH) diagnosztizálására* használható, amely – az egyik elmélet szerint – a PCOS kiindulási alapját képezi.

A diagnosis mellett szól, ha az LHRH-analóg (Napharelin-teszt) emelkedett 17-OH-progesteron-szintet okoz, s ugyanakkor DXM-ra nem suppressálódik a szabad testosteron.

*Suppressio GnRH-analógokkal:* Ilyen a *triptorelin depot-teszt:* 1 amp. Decapeptyl depot (3,75 mg triptorelin) beadása után az LH-dependens testosteron-emelkedés megszűnik.

*Suppressio anticoncipiensekkel:* – egy cycluson át végezzük, majd a harmadik hét végén vizsgáljuk a szabad testosteron-szintet, ami csökken.

**Elkülönítő kórisme:** Minden hyperandrogenizmussal járó kórképtől, így

– *hyperthecosistól* (itt kifejezettebb az androgén-túlsúly, gyakoribb a virilismus);

– *adrenogenitalis syndromától:* néha PCOS mellett adrenális androgén-túlsúly is fennáll; ilyenkor nagyon nehéz, olykor egyenesen lehetetlen eldönteni, melyik androgén-termelés az elsődleges; a gyenge-androgének – pl. DHEAS – felszaporodása mellékvesekéreg-eredetre utal; Cushing-syndroma tüneteinek egyidejű fennállása szintén mellékvesekéreg-eredet mellett szól. Fontos a plasmatestosteron-szint s a 17-KS összehasonlítása is (előbbi PCOS-ra, utóbbi erős felszaporodása mellékvesekéreg-eredetre utal) ;

– *androgén-termelő ovarium- vagy mellékvesekéreg-eredetű daganatoktól*: így az ovarium-tumorok közül az *arrhenoblastoma* (fiatal leányoknál), a lipoid daganat és a hilussejtes tumor (utóbbi főleg post-menopausában) gyakoribbak; gastrointestinalis tumor-metastasisok is okozhatnak az ovariumokban androgén-termelést;

– *Cushing-syndromától*;

– *idiopathiás hirsutismustól* ;

– *gyógyszerhatásra kialakuló virilismustól* (androgének, anabolicumok, egyes progesta-gének pl. danazol, valamint phenytoin, fenotiazinok, minoxidil, diazoxid, metopyron tartós használata stb.).

*Gyakorlati diagnostikai teendők:*

– hirsutismustól mentes ovuláló betegek esetében: különösebb teendő nincs (kezelésre viszont Diane-35<sup>R</sup> használható);

– hirsutismusos ovuláló betegeknél: testosteron-, androstendion-vizsgálat (ezek emelkedettek);

– hirsutismusos nem-ovuláló betegnél, rendetlen cyclussal: cortisol, testosteron, prolactin, ACTH-próba, DXM-suppressio; ha lehet, DHEA-vizsgálatot is kell végezni.

Elkülönítendő ugyanakkor

– *primaer ovarialis elégtelenségtől* (FSH emelkedett, oestrogenek csökkentek);

– *secundaer*, hypothalamo-hypophysealis laesio okozta petefészek-elégtelenségtől;

– *Asherman-syndromától*: normális nemi hormonszintek, az amenorrhoea nem válaszol oestro-progestativ-próbára, hysterosalpingographia tisztázza a diagnosist.

**Szövődmények:** Endometrium-hyperplasia, ami *endometrialis carcinomát* válthat ki. Ennek oka egyrészt az, hogy az endometrium tartósan ki van téve a *progesteron által nem ellensúlyozott oestrogen-hatásnak*, másrészt a nagy mennyiségben termelődő *oestromnak* lehet carcinogén hatása. Ezért lényeges, hogy megfelelő kezeléssel rendszeresen váltsuk ki az endometrium leöklődését, s ugyanakkor ellenőrizzük (fizikálisan, illetve kenettel) az esetleges transformatio lehetőségét. Az *infertilitás* szokványos komplikáció, gyakoribb az *emlőrák* kialakulása is.

**Kezelés:** Mivel a betegség etiológiája nem teljesen ismert, a különböző kezelések nem jelentenek oki kezelést, csak pathogenetikai beavatkozást, annak érdekében, hogy a kóros történések ördögi körét megszakítsuk. Ugyanakkor figyelembe vesszük a beteg panaszait és gyermek iránti óhaját is. A kezelés irányulhat a hyperandrogen állapot következményeinek csökkentésére, az ovulatio-inductióra, illetve a hosszútávú szövődmények megelőzésére.

A *testsúly csökkentése* az egyik legegyszerűbb therapiás lehetőség. Leírták, hogy a testsúly 5%-os csökkentése már komoly javulást eredményezhet, az insulin-szint csökkenésére, az SHBG és IGFBP-1 szintjének emelkedésére vezetve. A testtömeg csökkentése a késői szövődmények (cukorbetegség, magasvérnyomás, szív-ér rendszeri betegségek, hyperlipidaemia) megelőzését is szolgálja.

A *hyperinsulinismus megszüntetésére* törekvő therapiás beavatkozások szintén javítják a beteg állapotát, csökkentvén az LH és a testosteron szintjét, és javítják az ovulatio-inductio esélyét. Ilyen célra alkalmaztak *diazoxidot*, *octreotidot*, és újabban – az insulin-resistentia csökkentésére – *metformint* (Meguan<sup>R</sup>).

### Az androgenisatiós tünetek (hirsutismus és acne) kezelése:

Az acnekat először szélesspektrumú antibiotikumokkal kell kezelni, mert általában felülfertőzöttek. Az ovarialis androgén-termelést supprimálni igyekszünk (pl. *anticoncipiens*ekkel). Próbáljuk befolyásolni az androgének plasma-fehérjéhez kötődését (*oestrogen*-kezeléssel), és gátolni az androgén-precursorok aktív androgénné történő átalakulását (*fogyókúra*, *finasterid*). Az androgén-hatás gátlására a célszervek szintjén antiandrogéneket (*cyproteron-acetat*, *flutamid*, *spironolacton*) alkalmazhatunk.

Megjegyezzük, hogy a főleg CAH-ban alkalmazott glucocorticoid-kezelés (*este 0,5 mg DXM vagy 5-10 mg prednisolon*) PCOS-ben is gyakran javítja a rendetlen mensest. (Zárójelben jegyezzük meg, hogy klasszikus CAH-ban a normális 17-OH-progesteron- és renin-szint az elérendő cél, nem-klasszikus formában pedig a 70 µg/dL-re csökkentett DHEAS-szint.)

*Ketoconazol* (Nizoral<sup>R</sup>) 400 mg napi adagban a steroid-synthesist gátolja. Mérsékelt hatású hirsutismusban, gyakori mellékhatásokkal (hányinger, száraz bőr, viszketés, transaminase-emelkedések). Kifejezett máj-toxicitása miatt tartósan nem alkalmazható.

*Antiandrogéneket* is adhatunk, főleg a *cyproteron-acetátot* (csökkenti a testosteron-szintet, növeli eliminációját, és verseng vele az androgén-receptorok iránt), valamint *flutamidot*, *nilutamidot* (ezek selectiv antiandrogének), *finasteridet* (5- $\alpha$ -reductase-gátló). Az antiandrogén-kezelés abbahagyása után egy-két ciklus ovulatoricus lehet.

*Flutamid* (Fugerel<sup>R</sup>) 2×250 mg/nap adagban használatos. Nem-steroid androgénreceptor-antagonista és fogamzásgátlóval kell kombinálni. Hepatocellularis károsodást okozhat.

*Finasterid* (*Proscar*<sup>R</sup>), gátolja az 5- $\alpha$ -reductaset. Szerkezetileg 4-aza-steroid, napi 5 mg-os adagban hatékony a hirsutismus, acne, férfias kopaszodás kezelésében.

*Spironolacton* 50–200 mg napi adagban a cyproteron-acetáthoz hasonló hatékonyságú. Csökkenti a steroidogenesisist és blokája az androgén-receptorokat. Társítható medroxyprogesteronnal vagy cyproteron-acetáttal. Rendetlen vérzéseket, galactorrheát okozhat, ezért *fogamzásgátlóval* kell kombinálni.

Az androgenisatiós tünetek csökkentésére alkalmazhatunk *medroxyprogesteron-acetátot* (nagy adagokban csökkenti az LH-t és a testosteront, de hyperprolactinaemiát okozhat, viszont jó eredménnyel adható kis adagokban a ciklus második felében). Más vélemény szerint a *progesteron*-kezelés önmagában nem csökkenti az androgén-szinteket, csak az *endometriális-rák rizikóját fokozó oestrogen-túlsúlyt* ellensúlyozza.

Orális *anticoncipiens*eket ugyancsak használhatunk, *oestro-progestativ kombinációk* formájában, elkerülve azonban az erős androgén-hatású norsteroidokat, s előnybe részesítve a *harmadik generációs progestagéneket*.

Antiandrogéneket is alkalmazhatunk orális anticoncipiensök összetételében. Így, pl. a *cyproteron-acetátot oestrogennel* társítva kiterjedten alkalmazzák *Diane-35<sup>R</sup>*, *Diane-50<sup>R</sup>* formájában. Ezek cyproteron mellett ethinyloestradiolt is tartalmaznak, 35, ill. 50 µg-os adagban. Kifejezett hirsutismus esetén a Dianet társíthatjuk nagyobb adagú, sokszor napi 50-100 mg cyproteronacetáttal (pl. a cyclus első 10 napján alkalmazott Androcur<sup>R</sup> formájában, az első hat hónap során). Ez a kombináció nemcsak a receptorok szintjén kifejtett antiandrogén-hatás révén hat, hanem az ovarialis androgén-szintet, valamint az LH-t is csökkenti, míg az SHBG-t emeli. A seborrhoea és az acne három hónapos kezelés után rendszerint megszűnik, de a szőrzet növekedését csak minimálisan 6 hónapos kezelés befolyásolja. A szőrzet későbbi reagálása annak tulajdonítható, hogy a szőrtüszők élettani ciklusa hosszú. Van akinél csak egy-másfél év múltán csökken a fokozott szőrzet (60-80%-ban); 9-12 hónap múlva alakul ki a

maximális hatás, amire az androgén alopecia is válaszol (50%-ban); visszatérnek az ovulációs ciklusok, létrejön a terhesség lehetősége.

Az antiandrogén-kezelésnél hatásosabbnak bizonyult a *GnRH-analógok* alkalmazása, melyek 3-6 havi adagolás után hatékonyan *csökkentik* nemcsak a gonadotrophormonok, hanem a *testosterone* vérszintjét is, illetve a vizeletben ürített androgén-metabolitok mennyiségét. Ilyen pl. a *GnRH-agonista* (Decapeptyl depot<sup>R</sup>) kezelés, 6 hónapon át, *fogamzásgátlóval* – esetleg 0,5 mg DXM-nal társítva. Hátránya, hogy igen drága. Meg kell jegyeznünk, hogy az antiandrogén, illetve GnRH-analóg alkalmazása a betegség progressióját is kedvezően befolyásolja.

#### **Az infertilitás (anovulatio) kezelése:**

Ha a beteg fertilitásának helyreállítását óhajtja, **ovulatiót indukáló** gyógyszereket alkalmazhatunk: elsősorban **clomiphen-citrátot** (Clostilbegyt<sup>R</sup>, Clomide<sup>R</sup>) amelynek bevezetése komoly előrelépést jelentett a PCOS kezelésében. Ezzel kedvező (70-80 %-os) ovulációs rátát érhetünk el, a terhességi ráta azonban sokkal kisebb (30-40 %). Ez a jelentős különbség egyrészt annak tulajdonítható, hogy az FSH-secretio mellett az LH-ét is fokozza (ami kedvezőtlen a teherbejutás szempontjából), másrészt a cervix-nyákra s a méhnyálkahártyára (is) kifejtett antioestrogen hatásának következménye.

A *clomiphen-citrátot* 3 vagy 6 hónapon keresztül alkalmazhatjuk (lehet 2-3×50 mg/nap adagban is, 5-7 napon át). Ha nem váltja ki az ovulatiót, később megismételhetjük (megint 3 ciklus alatt, vagy akár több ideig).

Ha újra sikertelen a kezelés, adagolhatunk clomiphent *antiandrogéne*ekkel társítva is. Utóbbi időben jó eredményekről számoltak be az insulin-resistentiát csökkentő *metformin* kombinálása révén. Egyéb gyógyszerekkel ugyancsak társítható, így *oestrogennel*, *glucocorticoidokkal*, *bromocriptinnel*, *hCG-vel*, vagy *hMG- plussz hCG-vel*.

Clomiphen-resistens esetekben alkalmazhatunk **gonadotropinokat**, így human menopausal gonadotropint (*hMG*), recombináns *FSH*-t kis adagokban (75 NE/nap), vagy kombináltan *hMG/hCG*-t.

A *gonadotropinok* alkalmazásának előnyei: sikeres ovulatio-inductio, a terhességi ráta a laparoscópos “drilling” (l. a továbbiakban) eredményével egyezik, ezzel szemben nincs adhesiós veszélye. Hátrányai: magas a spontán abortusok száma, fennáll az ovariumok hyperstimulációjának lehetősége (ez különben a clomiphen túladagolása során is bekövetkezhet), s így gyakori a multiplex terhesség, monitorizálást igényel és drága.

A *hagyományos hMG-kezeléssel* (melyet emelkedő és egyéni adagolásban alkalmaznak) kb. 80%-os cumulatív terhességi rátát érhetünk el 6 hónap alatt, de a hyperstimulatio veszélye eléggé nagy. Chronicus, kis dózisú kezeléssel – az „*FSH-küszöb*” elméletének megfelelően – nem lépünk túl az ovarium FSH-szükségletét. Az említett „küszöb” egyénileg változik (5,7-12 NE/L), amit ha meghaladunk, multifollicularis tüszőérést (vagyis hyperstimulatiót) váltunk ki (*Van Der Meer és mtsai*, 1994). Hagyományos kezelés során az FSH-t az említett küszöbértéknél sokkal nagyobb adagokban adják, s ez váltja ki a hyperstimulatiót. Ha viszont kis adagokat alkalmazunk, és az adagot csupán 7 napos intervallumokban kismértékben emeljük, ez az olykor súlyos szövődmény elkerülhető.

*Tiszta, recombináns FSH-készítményeket* (pl. *Puregon*<sup>R</sup>), kis dózisokban alkalmazva, az eredmények ugyancsak javíthatók és a hyperstimulatio gyakorlatilag elkerülhető.

Adhatunk **GnRH-analógokat** is (pl. *Decapeptyl depot*<sup>R</sup> vagy buserellin-tartalmú *Suprecur*<sup>R</sup> orrspray) a korai LH-csúcs kivédésére (mely rontja a sikeres tüszőérést és csökkenti a

terhességi rátát), ill. az LH fokozott és tartós secretiójának megszüntetésére (mely korai abortust eredményezhet). Tartósabb adásuk után rebound-hatás következik be, vagy ovulatio-inductiót alkalmazhatunk *gonadotropinokkal* (a GnRH-analógok s a hMG együttes alkalmazása több mint 10 éves múlta tekint vissza, és ma már elsősorban az asszisztált reproductio keretében kiterjedten alkalmazzák), esetenként pedig *pulsatilisen* adott *LHRH*-val. Kimutatták, hogy az utóbbi (90-120 percenként adagolva) hatékonyabb, ha előtte LHRH-analóggal suppressiót végeztek. Ez a kezelés a *második cyclusban hatékonyabb*, mint az elsőben. *5000 NE Choriogonin<sup>R</sup>* alkalmazása jobb *ovulatio-trigger*, mint 200 µg LHRH-analóg, mert LHRH után corpus luteum-elégtelenség jelentkezhet. A pulsatilisen alkalmazott GnRH-készítmények kombinálhatók *hCG*-vel is.

Clomiphen-resistens esetekben ovulatio-inductiót (ha nem asszisztált reproductio a célja) **laparoscópos, ún “drilling” módszerrel** is végezhetünk. Ennek feltétele, hogy a beteg PRL-szintje, endometrium-biopsiája, uterus-üre normális, tubái átjárhatók legyenek. Ugyanakkor a partner spermalelete is normális kell legyen, s a paciens bele kell egyezzen a műtétbe. Műtéti technikája abból áll, hogy electrocoagulációval vagy laeserrel (**laparoscópos electrocoagulatio**, vagy **laeseres coagulatio**, ill. **a cysták cauterezése**) *10-12 körülírt roncsolást* (“lyukat”) idézünk elő a petefészek *stromájában*, az androgén-secretio csökkentésére. A petefészek felületét kimélni kell, mert ott helyezkednek el a primordialis tüszők. A beavatkozás után már 48 óra múlva *csökken az LH-, a testosteron- és az androstendion-szint, s emelkedik az FSH*. Egy ilyen kezelés több ciklust eredményez, melyek során csak egyetlen tüsző érkezik meg, s így nem fokozódik a multiplex terhességek száma. Kiseb az abortus valószínűsége is, és olcsóbb, mint a gonadotropin-kezelés. Hátrányai: az altatás rizikója, a műtéti kockázat (sérülhetnek a hasüregi szervek, illetve komolyabb roncsolás után ovarium-atrophia léphet fel). Előfordulhat suprainfectio, gyulladás vagy tályog keletkezésével (ezért szükséges antibioticum-profilaxis). Egy vizsgálat szerint az ovulatio ugyanolyan arányban jelentkezett utána, mint gyógyszeres kezeléssel (kb. 50%-os ovulációs ráta és ugyanilyen terhességi ráta). Miután azonban *összenövések* (kiseb számban ugyan, mint ékkimetszés után) és *korai climax* jelentkezhet, nem ajánlható, amíg nincsenek hosszútávú nyomonkövetéses megfigyelések.

*Egyéb sebészi kezelési lehetőségek:* a cysták punctiója, egyszerű corticalis incisio, a stroma és a hilus excisiója vagy ékresectio. Sebészi beavatkozásokhoz csak akkor folyamodunk, ha a konzervatív lehetőségek minden formáját kimerítettük.

Ha a sebészi kezelés eredménytelen, 3-6 hónappal utána próbálkozhatunk gonadotrophormonokkal ovulatiót kiváltani – vagyis a sebészi módszerek *kombinálhatók konzervatív kezeléssel* is.

Újabb lehetőség az **in vitro fertilisatio**, amelyre itt részletesen nem térhetünk ki. Az eljárás során előzetesen clomiphen-citrátot vagy GnRH-analógot és gonadotropint adnak. Úgy látszik, hogy hatékonysága megegyezik a tuba-elzáródásos betegeknek elért eredményekkel. Éretlen ovocyták in vitro megérlelhetők.

Hyperprolactinaemiában *bromergocryptint* adunk, 2,5-10 mg-ot naponta, több hónapon keresztül.

Hypothyreosis esetén (főleg enyhe formáiban jelentkezhet PCOS) *pajzsmirigyhormonokat* adagolunk. Néha – az *adrenalis androgének* suppressálása érdekében – *corticotherapiát* is alkalmazhatunk (prednison 5 mg, vagy még inkább DXM 0,5 mg este), de ezt a kezelést sokan túlhaladottnak tartják.

**Kozmetikai kezelés:**



*Szőrkítés hydrogenperoxyddal:* vékony szőrszálak esetén hatékony, bőr-irritatio gyakori.

*Borotválás:* nem gyorsítja a szőrnövekedést; nem rontja a gyógyszeres kezelés hatékonyságát; javítja az electrolysis hatásait, olcsó, egyszerű, biztonságos, de erős szőrzet esetén borostás marad az arc.

*A szőrszálak kitépdesése:* enyhe hirsutismus esetén lehet hatékony; időigényes, folliculitisek, hegesedés, a bőr megvastagodása jelentkezik. Equivalens a gyantázással, csak kisfokú és finom szőrzet eltávolítására alkalmas.

*Kémiai depilálás:* szőrtelenítő krém feloldja a szőrszálat (kémiai borotválkozás), kevésbé marad borosta, de gyakori a bőr-irritatio;

*Electrolysis:* végleges szőrtelenítés, de nem mindig hatékony. Jól kiegészíti a gyógyszeres kezelést.

#### **2.5.3.2.9. Egyéb eredetű virilisatiós szindrómák és hirsutismusok**

Az ember szőrzete három típusba sorolható: biszexuális (mely mindkét nemnél előfordul, és kismennyiségű testosteron hozza létre), „asexuális” (kifejlődésében a testosteronnak nincs szerepe), illetve férfias típusú (normálisan csak a férfiaknál jön létre, nagymennyiségű testosteron hatására). A típusok localisatióját l. a testosteron hatásainál (a here fejezetében).

*Virilisatióról* akkor beszélünk, ha nőknél férfias típusú (vastag, keményszálú, durva tapintatú szőrszálak) és jellegzetes localisatiójú (az arcon – szakáll, bajusz, barkó –, a linia albán, presternalisan, néha az emlőbimbók körül, illetve a háton, interscapularisan) szőrzet jelentkezik.

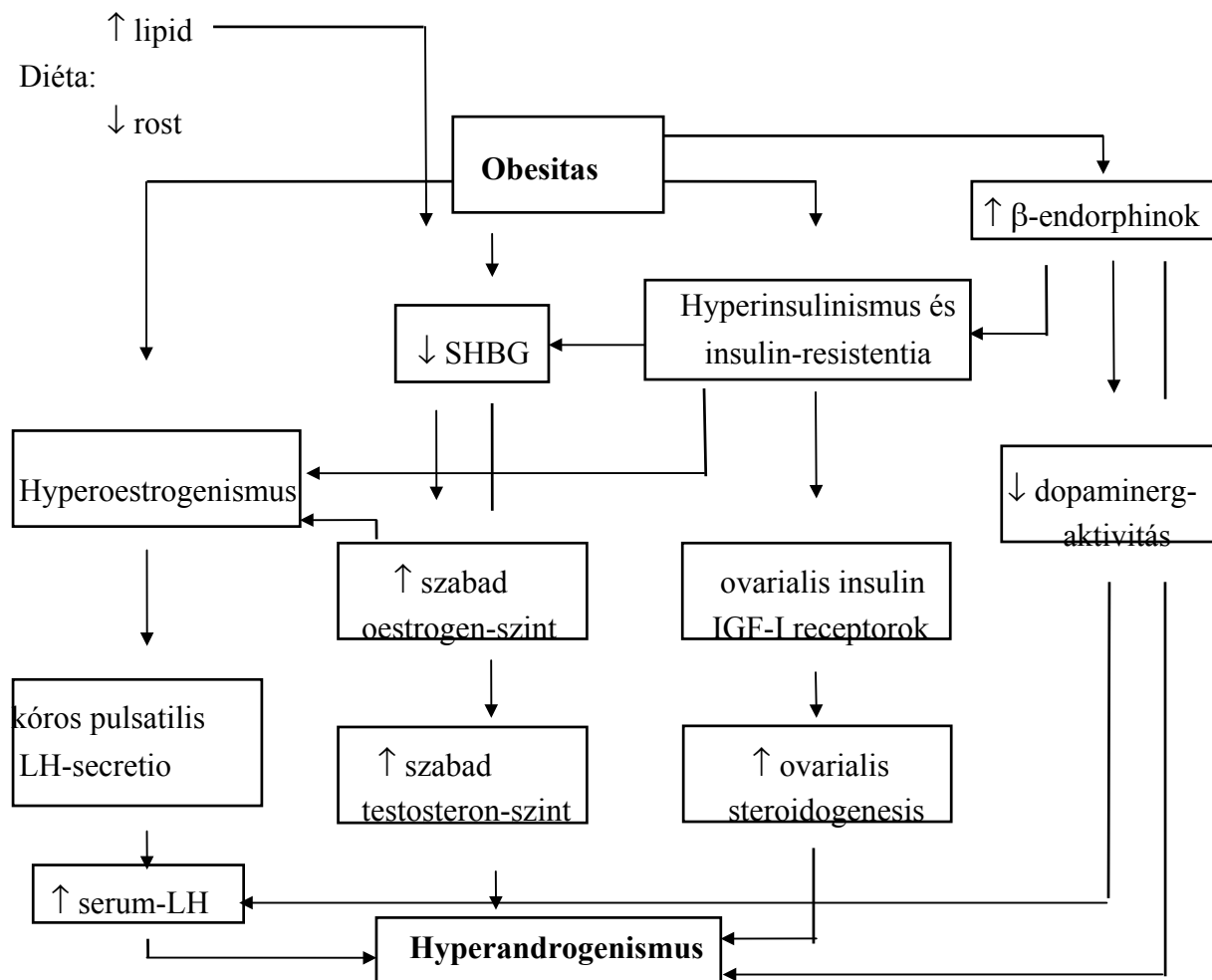
*Hirsutismus* esetén a localisatio hasonló, de a szőrzet megjelenése intenzívebb, az egész testet beborítja. A *hypertrichosis* ugyancsak kifejezett szőrzet-növekedést jelent, de az illető nemre jellemző regionalis eloszlással.

A virilisatio és a hirsutismus lehet *hyperandrogenismus* következménye, de egyéb okai is lehetnek. Hyperandrogenismus esetén rendszerint más tünetek is jelentkeznek: cikluszavarok, infertilitás, clitoris-hypertrophia, hangváltozás.

#### **Etiopathogenesis:**

- leggyakrabban *idiopathiás*, a szőrtüszők fokozott androgén-érzékenysége okozza;
- *congenitalis adrenogenitalis syndroma*, a mellékvesekéreg (vagy a petefészek) enyhe *enzym-defectusait* is beleértve, melyek fokozott androgén-synthesisre vezetnek; újabban feltételezik, hogy tartós *stressz* hatására is bekövetkezhet;
- *fokozott androgén synthesis* a mellékvesekéregben vagy az *ovariumok*ban, androgén-termelő *daganatok* következtében;
- egyéb endocrin kórképekben: *Cushing-syndromában*, *hyperprolactinaemiás* állapotokban, *acromegaliában*,
- a gyenge androgének fokozott peripheriás *átalakulása* erős androgénekké;
- a szabad androgén-frakció megnövekedése az *SHBG* csökkenése miatt (pl. csökkent májbeli synthesis hypothyreosisban, vagy fokozott androgén-termelés hatására);
- az androgének májbeli *metabolisatiójának* vagy kiürülésének zavarai;
- különböző *gyógyszerek*, pl. androgen-anabolicus steroidok (norsteroidok: nortestosteron-származékok, l. Norbetalon<sup>R</sup>, Decanofort<sup>R</sup>), és más androgén-tartalmú hormon-készítmények

**Klinikai tünetek** szempontjából általánosságban utalhatunk a felnőttkori congenitalis adrenogenitalis szindrómánál vagy a PCOS-nál leírtakra. A kórkép konkrét megjelenése lényegesen módosul az előidéző okok függvényében.



## A hirsutismus kivizsgálása

A hypertrichosis okai: congenitalis; betegségekben: hypothyreosis, anorexia nervosa, porphyria; gyógyszerek: diphenylhidantoin (Fenitoin<sup>R</sup>), minoxidil, diazoxid, cyclosporin stb.

Hüvelyi ultrahang-vizsgálat: normális populációban a PCOS előfordulása 22% volt, tehát önmagában nem diagnosticus (*Clayton és mtsai, 1992, Clin.Endocrin. 37, 127*);

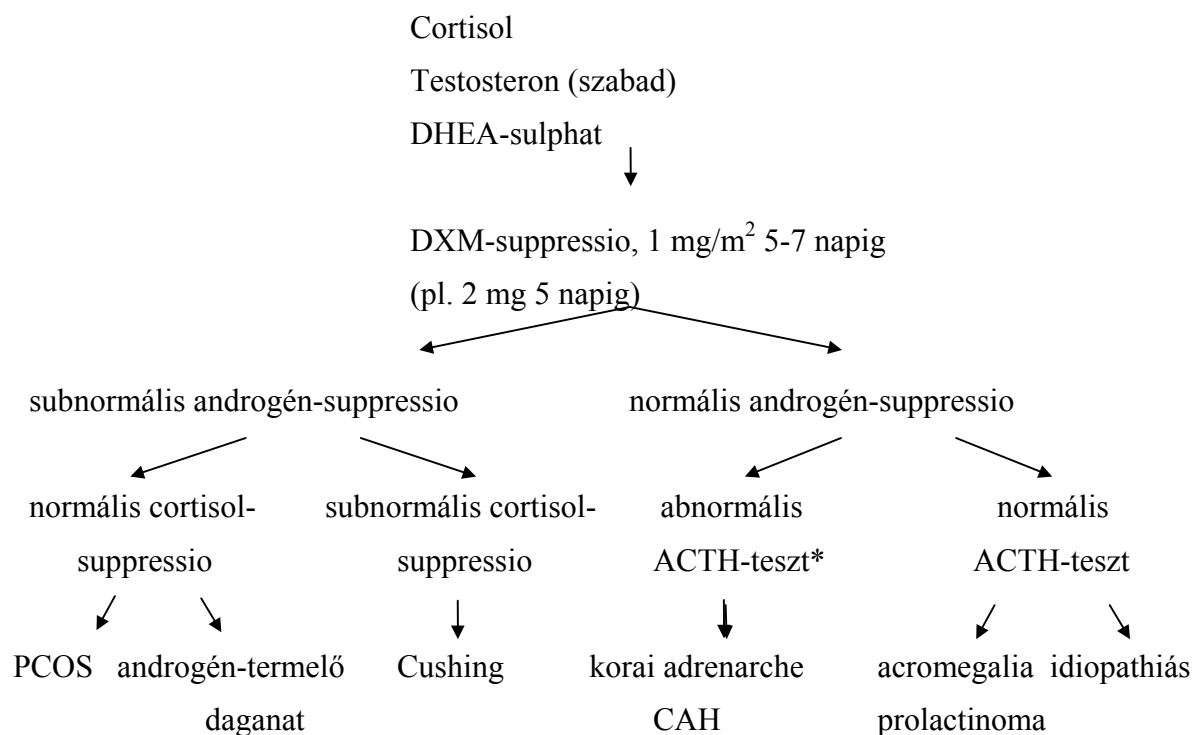
**Laboratóriumi és paraclíniai vizsgálatok:** Fő célunk a hyperandrogenismus jelenlétének vagy hiányának kimutatása. Ennek érdekében vizsgáljuk:

- 490

- a vizelet androgén-metabolitjait: *17-KS* (ha lehet frakcionáltan is). Ha a plasma-androgén-szintek és a vizelet androgén-metabolitok erősen emelkednek, mellékvesekéreg- vagy petefészek-daganatra kell gondolnunk. Ilyen esetben a suppressió próbák hatástalanok.
- ki kell zárunk a *PCOS*-t (szükséges vizsgálatokat lásd előbb);
- *képalkotó* vizsgálati eljárásokat (ultrasonographia, CT stb.) akkor alkalmazunk, ha *alapos gyanú* van *mellékvesekéreg- vagy petefészek-daganatra* (kifejezett virilisatio, magas androgén, illetve *17-KS* értékek), illetve *PCOS*-ra.

#### **A hirsutismus egyszerűsített racionális kivizsgálása:**

- *Enyhe hirsutismus, szabályos menses és ovulatio*: Hormonmeghatározás szükségtelen. Az androgén-szint lehet emelkedett, lehet enyhe *CAH*, de a betegek jobban reagálnak *Diane-35*-re, mint *DXM*-re.
- *Hirsutismus, oligo- vagy amenorrhoea*: Vizsgálandó: *testosteron, 17-OH-progesteron, DHEAS, prolactin, FSH, LH a cyclus elején*. Magas *testosteron* (*6-10 nmol/L*) *tumorgyanús*, *UH, CT, MRI, angiographia* indokolt. Ha egyedül a *testosteron* emelkedett, és csak *enyhén*, az *PCOS* mellett szól, kezelés szükséges. Ha a *testosteron*, és/vagy a *DHEAS, s a 17-OH-progesteron* emelkedett, akkor *DXM-suppressio* javallt. *Enyhén* emelkedett *17-OH-progesteron* esetén *ACTH-terhelés* végezhető (*nem-klasszikus heterozygota CAH*). Az *androstendion* meghatározása nem specifikus vizsgálat, de *DHEAS*-tal való egyidejű és *ACTH-dependens* emelkedése *fokozott, ill. korai adrenarche* mellett szól.



\* emelkedett DHEAS-válasz

#### 78. ábra. A hyperandrogenismus differenciáldiagnosztikája

**Kezelés:** Ha lehetséges, *etiológiai* kezelést végzünk (pl. androgén-termelő daganatok kiirtása). Kimutatható endocrin zavarnál, ennek tartós kezelése vezethet eredményre (pl. Cushing-kór, adrenogenitalis syndroma, hypothyreosis, hyperprolactinaemia). A virilizáló gyógyszereket – ha lehetséges – el kell hagyni.

A férfias típusú szőrzet megszüntetésének leghatékonyabb lehetősége jelenleg a *kozmetikai* beavatkozás, amelynek azonban komoly hátrányai vannak. Igen elterjedt átmeneti hatású eljárások: a szőrszálak kitépése, leborotválása vagy a gyantás epilálás; vegyi szőrtelenítők is alkalmaznak, ezek irritálhatják a bőrt. Az egyetlen tartós hatású helyi kezelés a *szőrtüszők* roncsolása elektrolízissel, mely igen fárasztó és kellemetlen eljárás.

*Antiandrogénekkel* is próbálkozhatunk, így cyproteron-acetáttal (pl. Diane-35<sup>R</sup>, Diane-50<sup>R</sup>), flutamiddal, spironolactonnal. Az androgén-synthesist gátló ketoconazol alkalmazása máj-toxicitása miatt nem ajánlatos.

GnRH-analógok, anticonciptensek főleg a PCOS-ban használatosak (lásd ott).

#### 2.5.3.2.10. Hyperluteinismus

Fokozott progesteron-elválasztás jellemzi, rendszerint átmeneti jellegű.

**Etiológia:** Corpus luteum persistens okozhatja (nagyon ritkán), vagy sárgatest-cysta, amely a ciklus második felében jön létre, clomiphen- vagy gonadotropin-kezelés kapcsán. A sárgatest daganatai ritkák. Terhesség, mola, vagy chorionepitelioma keretében is felléphet.

**Klinikai tünetek:** Kezdeti terhességet utánozhat, az alaphőmérséklet 37 °C körül állandósul, de a terhességi tesztek negatívak. Amenorrhoea, emlőfeszülés, az emlőbimbók fokozott pigmentációja jellemzi, máskor azonban méhvérvetések (metrorraggiák) jelentkeznek.

**Laboratóriumi tünetek:** A plasma progesteron-szintje, s a vizelet pregnandiol-tartalma magas. A hüvelykenet progesteron-túlsúlyra utal.

**Elkülönítő diagnosis:**

- secundaer amenorrhoeától,
- dysfunctionalis meno-metrorrhagiáktól (ezek oka rendszerint hyperoestrogenismus),
- fibromyoma okozta méhvérvzésektől,
- részleges vetéléstől,
- spontán rupturája esetén akut hastól,
- ritkán méhenkívüli terhességtől kell elkülöníteni.

**Kezelés:** Ha a cysta megreped, műtét szükséges. Persistáló sárgatest esetén spontán regresszióra is számíthatunk. A hormonális zavart ki kell egyensúlyozni.

## **2.5.4. A nemi működések élettani alkonya: a menopausa és andropausa**

### **2.5.4.1. Climax és menopausa**

A climax (*climacterium*) a gonad-működések élettani alkonya, amely a sexualis érettségtől az öregkorig tart, és kb. 10-20 évet foglal magában.

A menstruációs ciklusok megszűnése rendszerint fokozatosan következik be; csak a nők kis hányadánál marad ki egyszerre a vérzés. A változás korát vagy climaxot időben a legjobban a *menopausával* lehet jellemezni. Menopausa alatt értjük a menstruációs vérzés kimaradását legalább 1 év időtartamra. Ez 45-55 éves kor közt bármikor jelentkezhet, európai átlagban az 51 éves életkorra esik.

A climax létrejöttének *mechanizmusa* nem teljesen tisztázott: a többség *peripheriás* eredetűnek tartja (a primaer, fejlődőképes tüszők megkevesbedésével, majd eltűnésével magyarázzák), mások inkább a *központi szabályozásnak* tulajdonítanak benne szerepet (a hypothalamo-hypophysealis mechanizmusok elégtelensége váltaná ki); valószínűleg mindkét mechanizmus szerepel kialakulásában.

A menopausa *primaer élettani petefészek-elégtelenség* következménye, ami a nemi hormonok csökkenésére és a *gonadotropinok* secretiójának *fokozódására* vezet. Menopausában az FSH sokkal jobban emelkedik, mint az LH, s ennek egyik oka az *inhibin*-secretio csökkenése. Másik ok: a hypothalamicus *gonadotropin-oscillator* (syn. Zeitgeber, biological clock, pulse generator, pacemaker,) *involúciója*, mely már nem képes cyclikus LHRH-secretio biztosítására.

Climaxos panaszok már jóval a menopausa előtt jelentkeznek és utána is tartanak. Ma már inkább *perimenopausáról* (vagyis a menopausa körüli időszakról) beszélnek. Mások ezt a terminust a menopausát közvetlenül megelőző időszak jelölésére alkalmazzák.

*Korai menopausa* esetén, a petefészekműködés 40 éves kor alatt szűnik meg; ennek oka néha ismert (l. a petefészekműködés elégtelensége fejezetében), néha ismeretlen, lehet familiáris, és dohányzó nőknél gyakoribb. A *mesterséges menopausát* a petefészek kiirtása vagy besugárzása hozhatja létre. A *hysterectomia* is kedvezőtlenül befolyásolja a petefészekműködést: egyébként ép petefészek jelenlétében 25%-uknál lépnek fel kb. két éven belül működési zavarok, és a normálisnál átlag 5 évvel korábban alakulnak ki mindannyiuknál oestrogen-hiányos tünetek.

A menopausa beálltának függvényében elkülöníthető 3 *időszak*: praemenopausa, menopausa és postmenopausa.

## Praemenopausa

Ennek során a fejlődőképes folliculusok száma egyre csökken, majd a petefészekműködés drámai és irreversibilis elégtelensége következik be. Az első kimutatható biokémiai változás az *FSH*-szint *emelkedése*. Egyre több adat szól amellett, hogy – legalábbis a nők egy részénél – *előbb tartós*, vagy akár *absolut hyperoestrogenismus* jön létre, melynek egyik lehetséges oka a folliculusok persistálása, az *LH ovulációs* secretiójának *elmaradása* miatt. Az oestrogen-hatás azért is fokozódik, mert az oestrogen-receptorok – szövetmennyiségre számított – száma megnövekedik (receptor „up-regulation”). Az ovulatio elmaradása vérzészavarokra, így meno-metrorrhagiákra, majd raromenorrhoeára, s végül amenorrhoeára vezet. A meno-metrorrhagiák másik oka a *relatív oestrogen-túlsúly*, amely a progesteron-elválasztás kiesése miatt jön létre. Ez absolut, ill. relatív *hyperoestrogenismusra*, s az endometrium glandulocysticus hyperplasiájára vezet (mely ugyancsak szabálytalan vérzéseket okoz), a myomák tüneteinek súlyosbodására, valamint mastodyníák, benignus mastopathiák kialakulására vagy romlására.

A petefészek-stroma *androgén*-elválasztása nem csökken, ez ugyanis a tüszők jelenlététől független, s így az androgén/oestrogen arány nő, ami különböző fokú virilismust eredményez. Természetesen, a mellékvesekéreg androgénjei is hozzájárulnak ehhez. Ugyanakkor, a keringő androgének aromatizációja a periférián (főleg a zsírszövetben) komoly oestrogen-forrást is jelent (*oestron* képződik belőlük, postmenopausában ez a fő oestrogen-forrás). Az állandó oestrogen-hatás, progesteron hiányában endometrium-carcinomára vezethet.

## Menopausa

Mint már említettük, e terminus akkor alkalmazható, ha a ciklus legalább egy évre kimaradt. Létrejötté arra utal, hogy az *oestrogen-secretio* is *megszűnőben* van. Jellemző tünetei a premenopausában már jelentkező *hőhullámok*, amelyek az arc és a törzs szintjén hirtelen kialakuló értágulat következményei, és izzadással, szív-ritmuszavarokkal járnak. Feltételezik, hogy a hőhullámok a nemi hormonok – elsősorban az oestrogének – hiánya miatt jönnek létre, valószínűleg direkt hypothalamicus mechanizmus útján, vagy indirekt módon, a központi idegrendszeri struktúrákon keresztül (pl. az endogen opioidok, a GnRH vagy a gonadotropinok secretiójának befolyásolása szerepelhet létrejöttükben). Ezenkívül egyéb vasomotoros és idegrendszeri zavarok, így éjszakai izzadás, szívdobogás, fejfájás, ingerlékenység, szorongás, depressio is jelentkezhet. Mindezek a tünetek jól válaszolnak oestrogén-kezelésre, ezért az első választandó therapia a hormonpótló-kezelés és nem a trankvillánsok vagy antidepressív szerek.

## Postmenopausa

Az *oestrogen-hiány* miatt – idővel – az emlők, a méh, a méhnyak, a hüvely visszafejlődése következik be. Az *atrophiás vaginitis*, a hüvelyszárazság, s a következményes *dispareunia* (fájdalmas közösülés) a postmenopausa szokványos tünetei, melyek helyi vagy általános oestrogén-kezelésre kedvezően válaszolnak. Ugyancsak helyi atrophia okozhatja a gyakori, fájdalmas és sürgős vizelést (az *urethralis syndromát*), ami a húgyutak kollagénvesztésének eredménye. *Bőrelváltozások* is bekövetkeznek a kollagénvesztés és az öregedési folyamatok miatt: a bőr atrophias és száraz, a haj száraz lesz, a körmök töredeznek. Az oestrogén-kezelés a bőrtünetekre is kedvezően hat, de nincs bizonyíték a ráncosodás csökkentésére.

Egyéb oestrogen-dependens célszervek (így a szív-ér rendszer, a csontszövet) metabolicus zavarai is fellépnek. Menopausa előtt a nőknél sokkal ritkább a *coronaria-betegség*, mint a férfiaknál, s ezt főleg az oestrogének védő hatása magyarázza. Ezután csökken, majd 70 éves kor körül megszűnik ez a különbség. Hormonpótló kezeléssel a coronariabetegségek kockázata 40-50%-kal is csökkenhet, ez képezvén e kezelés legnagyobb előnyét. Újabb

adatok (Meeade és Berra, 1992) szerényebb eredményekről számolnak be: az ischaemiás szívbetegségek 20%-os, a stroke 15%-os csökkenéséről.

Rendszerint *dyslipidaemia* (hyperlipidaemia, a HDL-koleszterinszint csökkenésével és az LDL-koleszterinszint emelkedésével) is bekövetkezik, ami az atherosclerosis kialakulásához és gyors evolúciójához vezet. Ez a metabolikus zavar csak részben felelős a szív-ér rendszeri elváltozásokért, utóbbiakat ugyanis az oestrogén-hiány számos más mechanizmus útján is súlyosbítja (az oestrogén-kezelés kedvező hatásainak mechanizmusait l. a továbbiakban).

Az *osteoporosis* – mely leggyakrabban a postmenopausalis oestrogén-hiány miatt lép fel – oka az osteogenesis és a csontresorptio egyensúlyának felborulása (az előbbi csökkenése és az utóbbi növekedése folytán). Az oestrogének, az osteoblastokra hatva (melyeken receptoraik jelenlétét kimutatták), IL-ek és a TGF $\beta$  növelése révén, gátolják az osteoclastok működését – ez a hatás ilyenkor elmarad. Feltételezik, hogy az oestrogen-hatás kiesése miatt csökken a calcium-felszívódás és a kalcitonin-termelődés is. Sovány nőknél nagyobb az osteoporosis kockázata, mint a kövéreknél, ugyanis a kismennyiségű zsírszövetben csak kevés androgén tud oestrogénné alakulni, így ennek hiánya kifejezettebb lesz. Ezzel szemben a kövéreknél fokozott az androgén – oestrogen conversio, vagyis náluk több oestrogen termelődik, ami csökkenti az osteoporoticus hajlamot, fokozza viszont az oestrogen-dependens daganatok kialakulásának kockázatát. A csontszövetvesztés jelentőségét bizonyítja, hogy 70 éves korára minden második nő legalább egy osteoporoticus csonttörést szenved el, s a kaukázusi típusú nők 15%-os valószínűséggel kapnak combnyaktörést (ebbe 20%-os eséllyel bele is halnak és további 50%-os eséllyel véglegesen elvesztik járóképességüket). A többi részletet illetően l. az osteoporosis fejezetét.

A kialakuló organicus laesiók miatt is jelentkezhetnek *depressziós* tünetek: fejfájás, irritabilitás, álmatlanság, bizonytalan fájdalom, s a koncentráció-képesség csökkenése.

**A climax kezelése:** *Praemenopausában*, amikor abszolút vagy relatív hyperoestrogenismus áll fenn, rendszerint progesteron- illetve *progestagen*-kezelés szükséges, különösen olyankor amikor oestrogén-dependens elváltozások, ill. tünetek jelentkeznek (l. előbb).

*Később*, amikor **oestrogén**-hiány következik be, ennek pótlására van szükség. Ez ma a *hormonpótló kezelés* (*hormone replacement therapy, HRT*) keretében valósul meg, csupán oestrogén-készítmények alkalmazásával, vagy ezek mellé **progestagéneket** is társítva. Utóbbiakkal biztosítjuk a méhnyálkahártya védelmét az oestrogének proliferatív hatásával szemben, hiszen az oestrogének bizonyítottan elősegítik az endometriális carcinoma kialakulását, sokszorosan fokozván előfordulását. Éppen ezért – legalábbis Európában – csak *hysterectomizáltaknál* fogadható el hormonpótlásra az egymagában alkalmazott oestrogén-kezelés. Az oestrogének ellenjavallatai esetén pedig (pl. endometrium- vagy emlőrákban) kizárólag progesztagéneket alkalmazhatunk ilyen célra (*“progestogene-only”*).

Az oestrogen-kezelésnek többirányú kedvező hatása van: megszünteti a *hőhullámokat*, jelentős mértékben fékezi az *osteoporosis* kialakulását, és – legnagyobb előnyként – csökkenti a *coronaria*-betegség kockázatát, részben azért, hogy kedvező irányba változtatja meg a *dyslipidaemiás* tendenciát.

Az oestrogen-hiány fontos következménye a *lipidanyagcserezavar*, s a részben ennek következményeként fellépő szív-ér rendszeri szövődmények. Már az 1950-es években kimutatták, hogy az oestrogenek csökkentik az atherosclerosist, s elsősorban ez magyarázza azt a tényt, hogy a nők átlagéletkora kb. 6-7 évvel meghaladja a férfiakét. A másik ok, a férfiaknál gyakran fellépő metabolikus X-szindróma (l. ott). Az *oestrogenek csökkentik* az atherogen-hatású *LDL-cholesterin-szintet* (a máj LDL-receptorainak számát növelve), az apolipoprotein-B-t, s ugyanakkor *emelik* a kedvező hatású *HDL-cholesterin* plasma-szintjét.

Ez direkt a májra kifejtett hatás eredménye, növelvén a HDL-synthesist az apolipoprotein-A-1 stimulálásával, s csökkentvén lebontását a máj-lipase gátlása révén. Ez a hatás orális alkalmazás mellett evidens. Az oestrogenek növelik viszont a triglyceridekben gazdag VLDL-t is, s így kb. 30%-kal emelik a triglycerid-szintet. Ennek gyakorlatilag csak hypertriglyceridaemiában van jelentősége, ahol növelik a pancreatitis veszélyét.

Progesteron, ill. *gestagének társítása csökkenti az oestrogének kedvező hatásait a lipidanyagcserére*, így LDL-csökkentő, ill. HDL-emelő hatásait. Ez a csökkentés minden ismert gestagen esetében jelentkezik, de függ a jellegétől (minél inkább androgén jellegű, annál kifejezettebb és fordítva, pl. az oestrogénnel együtt adott, kevésbé androgenizáló didrogesteron, s a noraethisteron-acetát magasabb HDL-szintet eredményeznek, mint a kifejezett androgén hatású progestagének, míg a desogestrel társítása ethinyloestradiollal egyenesen a HDL-szint emelésére vezet), valamint az adagjától is (pl. napi 2,5 mg medroxyprogesteron-acetát kevésbé befolyásolja, mint napi 10 mg).

Az oestrogenek csökkentik a *coronaria-betegség* kockázatát, nemcsak az említett lipid-szint-csökkentő hatásaik révén, hanem az apolipoproteinek, a lipoprotein(A) befolyásolásával, valamint más mechanizmusok révén is. Így, fokozzák a prostacyclin-termelést, gátolják a thrombocyta-functiókat. *Komplex értágító* hatásuk van az *EDRF-* (endothelium-derived relaxing factor) és a *NO*-termelést növelve, valamint az érszűkítő *endothelin*-termelést és -functiót gátolva; így oldják a coronaria-spasmust. Csökkentik az értónust is, a *Ca-csatornákat blokkolva* és a *K-csatornákat* nyitva. Hatásukra csökken a szabad gyökök mennyisége az érfalban, és gátolják az LDL-cholesterin oxydatióját, s beépülését az atheroscleroticus plaque-okba.

Nagyszámú eset statisztikai feldolgozása bizonyítja, hogy az oestrogenek a következményes szívbetegségek kockázatát jelentősen (egyes vélemények szerint 20, mások szerint akár 40-50%-kal) csökkenthetik, főleg a fatális szövődményeket. A társított progesteron mérsékli ugyan az oestrogenek kedvező hatásait, de vannak biztató vélemények is, egyes kombinációkat illetően (*Nachtigall* és mtsai, 1979, *Nabulski* és mtsai, 1993). Szükség esetén pedig a hormonpótláshoz társíthatók cholesterinszint-csökkentők is (pl. statinok, fibrátok, cholestyramin stb.).

Az *osteoporosis* kezelését tekintve, a röviddel a menopausa után elkezdett és legalább 5 éven át folytatott *oestrogen-substitutio*, egy vizsgálat szerint (*Melton*, 1987), a combnyaktörés gyakoriságát felére csökkentette. A progestagének társítása nem rontja az oestrogén-pótlás eredményeit ilyen vonatkozásban, de azt találták, hogy a 19-nortestosteron-származékok jobb hatásúak a 17-OH-progesteron-származékoknál. Különösen fontos az oestrogen-substitutio korai menopausa, sebészi castratio, vagy familiáris osteoporosis eseteiben, az említett kategóriák ugyanis jobban ki vannak téve az osteoporosisnak, ill. komplikációinak.

Az oestrogén-tartalmú hormonpótló therápia jótékony hatású *Alzheimer-kór* megelőzésére és kezelésére (e hormonoknak neuroprotector hatása is van), és az *életminőséget* szintén javítja (javulnak a megismerési folyamatok, a kedély, az aktivitási szint) – mindez az oestrogének számos komplex hatásának eredménye (pl. az antidepressív hatás a hippocampuson keresztül jön létre; az agykéregre is hatnak, ahol elsősorban  $\beta$ -típusú oestrogén-receptor található).

Ki kell emelnünk azonban, hogy a syntheticus („kemény”) oestrogeneket (ethinyl-oestradiolt, mestranolt, s még inkább a diethylstilboestrolt és dienestrolt) el kell kerülnünk, alkalmazásuk hormonpótló kezelésre kimondottan ellenjavallt, mert százszor-ezerszer erősebb metabolicus hatásaik folytán nagy a fellépő mellékhatások kockázata. Ezeket orális anticoncipiensek összetevőiként használják, s nem ritkán okoznak nemkívánatos mellékhatásokat (pl. thromboemboliák, hypertonia).



## A HRT gyakorlati kivitelezése

A mellékelt táblázat összefoglalja mind a kizárólag oestrogéneket tartalmazó, mind a progestagénnel kombinált, hormonpótló kezelésre használatos ismertebb készítményeket.

**1) Az oestrogének** közül nagy hagyománya van az *equin oestrogének* alkalmazásának (ezek a vemhes ló vizeletéből nyert ún. „gyenge” oestrogének, pl. equilin-, equilenin-tartalmú készítmények, mint a *Premarin*<sup>R</sup>, melynek injectabilis formája is van, valamint a *Conjugen*<sup>R</sup>). A „gyenge” oestrogénekről (oestriol, oestron, equin-oestrogének) általában azt tartják, hogy gyakorlatilag nincs cancerogen hatásuk (sőt, gátolnák az oestrogén-érzékeny rákok kifejlődését), viszont egyeseknél az utóbbi időben egyéb mellékhatásokat észleltek. Így pl. a konjugált equin oestrogenek májanyagcserére kifejtett hatásai három-négyszer erősebbek mint az oestron-sulphaté, s az equin típusú oestrogenek ellenállóbbak bontó enzyme-kkel szemben; hatásuk erősebb az SHBG-re és a reninre, ezért időnként magasvérnyomást okoznak.

Gyakran használnak más „természetes” oestrogeneket, így főleg *17-β-oestradiolt*, *oestront*, *oestriolt* (utóbbiak az első természetes metabolitjai és nála sokkal gyengébbek). Alkalmazznak önmagában oestradiolt (pl. *Progynova*<sup>R</sup>, *Climaval*<sup>R</sup>), egyedül oestriolt (*Oestriol*<sup>R</sup>, *Ovestin*<sup>R</sup>), ill. oestradiolt és gyenge metabolitjait tartalmazó orális készítményeket (pl. *Estrofem*<sup>R</sup>, *Hormonin*<sup>R</sup>).

A hormonpótló kezelés keretében az oestrogéneket rendszerint *orálisan* alkalmazzák. Így adagolva, részben már a bélnyálkahártyában átalakulhatnak (pl. oestradiol oestronná), illetve a vena portaen át a májba jutva jelentős részük (35-95%) inaktíválódik („first pass” effectus). Ezért orális alkalmazáskor nagyobb adag oestrogént kell bevinni, mint más úton. Az ilyen úton adott oestrogéneknek kifejezettebb hatása van a *lipidanyagcserére*, és így a szív-ér rendszeri betegségek megelőzésére, mint az egyéb beviteli úton alkalmazottaknak. Viszont jobb más beviteli utat választani olyankor, amikor a máj kímélése indokolt, pl. labilis vérnyomás, thromboembolia, hypertriglyceridaemia esetén. Azt sem szabad azonban figyelmen kívül hagyni, hogy bármilyen úton is vigyük be az oestrogéneket, végsősoron csak bekerülnek a májba, ill. az enterohepaticus körforgásba.

Az oestrogen-pótlás nemcsak perorális készítményekkel valósítható meg, hanem *transcutan* bevitellel is (pl. *Estraderm TTS*<sup>R</sup>, *Estracomb TTS*<sup>R</sup> készítményekkel; TTS: transdermalis therapiás systema). *Transdermális* alkalmazásukkal a tünetek hatékonyan befolyásolhatók, s elkerülhető az oestrogen magas *májbeli* koncentrációja (s így a fokozott angiotensinogen-synthesis, a velejáró hypertonia veszélyével). Alkalmazási mód: *Estraderm TTS*<sup>R</sup> esetében a kezelést az 50 µg-os tapasszal kezdjük, s ezt később - szükség esetén - a 25 vagy 100 µg-osra cserélhetjük.

A tapaszt ép, tiszta és száraz bőrfelületre kell helyezni a törzsön (a hason vagy a hát alsó régióin), elkerülve az emlőket, s váltogatva az alkalmazás helyét. Rendszerint hetente kétszer alkalmazzuk, s három hetes kezelés után egy hét szünetet tartunk (ciklikus használat). A *Fem7*<sup>R</sup>-tapaszok még kényelmesebb alkalmazást biztosítanak: hetente csupán egyszer kell a bőrre helyezni (naponta mintegy 50 µg oestradiol szívódik fel belőlük). Hasonló a helyzet a *Climara*<sup>R</sup> esetében is. A bőrön át felszívódó oestrogének kevésbé emelik a kedvező hatású HDL-lipoproteineket, mint az orális készítmények. Progestagenek ezzel a kezelési móddal is társíthatók (pl. *Estracomb TTS*<sup>R</sup> formájában, mely tk. két készítményből áll: *Estraderm TTS*<sup>R</sup> -ből és *Estragest TTS*<sup>R</sup> -ből, utóbbi egyik komponense progestagen: noraethisteron-acetát).

**71. táblázat. Hormonpótló kezelésre alkalmazott oestrogen-, ill. oestrogen-progestagen-készítmények**

Összetétel	A készítmények elnevezése
I. Kizárólag természetes <b>oestrogen</b> -tartalmúak	
Konjugált equin-oestrogenek (0,625 – 1,25 mg)	Premarin, Conjugen
Oestradiol-valerát (1 mg – 2 mg)	Progynova, Climaval
Oestradiol 2 mg + oestriol 1 mg	Estrofem, Estrofem forte (utóbbi dupla adagú)
Oestradiol 0,6 mg + oestriol 0,27 mg + oestron 1,4 mg	Hormonin
Oestriol 0,25 – 1 mg	Ovestin, Oestriol
Piperazin-oestron-sulphat 1,5 mg	Harmogen
Oestradiol (tapasz) 25–50–100 µg-os napi felszabadulással	Estraderm TTS*, Fem 7*, Climara*
II. <b>Oestrogen + progestagen cyclicus (sequentialis) készítményei és fix (folyamatosan adagolható kombinációi)<sup>a</sup></b>	
Oestradiol + oestriol + norethisteron: (2 + 1 mg), (2 + 1 + 1 mg), (1 + 0,5 mg) ill. ~ dupla adagokban	Trisequens, Trisequens forte,
Oestradiol-valerát 1 mg + oestriol 2 mg + levonorgestrel 0,25 mg	Cyclo-Menorette
Oestradiol-valerát 2 mg + levonorgestrel 0,15 mg	Klimonorm
Oestradiol-valerát 2 mg + medroxyprogesteron 10 mg	Divina, Divitren
Oestradiol-valerát 2 mg + cyproteron acetát 1 mg	Climen
Oestradiol (tapasz) 25–50–100 µg-os napi felszabadulással (Estraderm TTS 50), ill. idem + norethisteron acetát 0,25 µg/nap felszabadulással (Estragest TTS)	Estracomb TTS*: (Estraderm TTS 50 + Estragest TTS)
Oestradiol (2 mg) + norethisteron (1 mg)	Kliogest <sup>a</sup>
Tibolon (ugyanaz a molekula, ill. metabolitjai oestrogen + progestagen + gyenge androgén hatású) 2,5 mg	Livial <sup>b</sup>

\*: bőrön alkalmazható tapaszok: TTS – transdermalis therapiás systema

<sup>a</sup>: fix kombináció, folyamatosan adagolható, megvonásos vérzés nélkül; <sup>b</sup>: ugyanaz a molekula (ill. metabolitjai) fejtik ki a komplex hatást; folyamatosan adagolható, megvonásos vérzés nincs

Alkalmazhatók az oestrogének *subcutan* bevitellel is (implantátumok formájában), illetve *intravaginalis* úton (utóbbiak, pl. a *Vagifem*<sup>R</sup> oestradiol-tartalmú kenőcs, *Ovestin*<sup>R</sup> oestriolt tartalmazó kúp, főleg *localis* célokat szolgálnak, a genitális atrophíából adódó panaszok, a dyspareunia kezelését).

Nagy reményeket fűznek, jogosan, az újabb *partialis agonista-antagonista* típusú oestrogen-vegyületek (az ún. *selectiv oestrogen-receptor modulátorok*, SERM) alkalmazásához: ezek ugyanis nem stimulálnak minden oestrogen-receptort, s a velük kapcsolatban álló összes gént.

Az ide tartozó, már régen ismert tamoxifent – oestrogen-antagonistaként – kiterjedten használják az emlőrák terapiájában, viszont serkenti az endometrium proliferációját, s így a méh szintjén rákveszélyt jelent. A kivizsgálási fázisban található *raloxifen*, *droloxifen*, *levomeloxifen* közül egyik-másik hatékonynak bizonyulhat a climax során fellépő szív-ér rendszeri szövődmények, az osteoporosis, sőt az emlőrák megelőzésére, ill. kezelésére is. Az eddigi adatok szerint, nem csökkentik viszont a hőhullámokat.

**Az oestrogének mellékhatásai.** A leggyakoribbak a korai terhességre emlékeztetnek: mellfeszülés, hányinger, hasi diszkomfortérzés, néha súlygyarapodás. Az oestrogen-substitutio legnagyobb veszélye az endometrium hyperstimulatioja, mely progesteron hiányában rákos elfajuláshoz vezethet. Egyes adatok szerint, ha az oestrogen-kezelés meghaladja a 2 évet, az **endometrium-rák** incidenciája 3-25-szörös emelkedést mutat. Az együttadott progesteron azonban gyakorlatilag kiküszöböli ennek kockázatát. Mindemellett óvatossá kell lennünk: a kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt, *évente* legalább egyszer, *nőgyógyászati ellenőrzés* szükséges. Mint láttuk, kombinált, cyclicus oestro-progestagen-kezelés mellett a nők javarésze „menstruál”. Ha ezenkívül jelentkezik vérzés, annak etiológiája tisztázandó (aspirációs cytologia, esetleg curettage útján). Ez főleg olyan esetekben fontos, amikor az anamnesisben infertilitás, dysfunctió, méhvérzések vagy anovulációs ciklusok szerepelnek. Újra hangsúlyozzuk: **ha a beteg nem volt hysterectomizálva, a progesteron társítása kötelező.**

Egyelőre nem egyértelmű, hogyan befolyásolja a hosszútávú oestrogen-therapia az **emlőrák** incidenciáját (*öt éves* kezelés nem fokozná, ennél tartósabb mérsékelten emelné). *Oestrogen-érzékeny malignomákban (endometrialis vagy emlőrákban)* e hormonok ellenjavalltak, ilyenkor *kizárólag* progestagen-kezelés alkalmazható (a készítményeket l. a 72. táblázatban): ez, többek szerint, önmagában is csökkenti a hőhullámokat s a calcium-vesztést. Ugyancsak ellenjavalltak olyanoknál, akiknek *felmenő ági rokonai* között emlőrák fordult elő. Az *emlő atypusos hyperplasiái és in situ carcinomái* az emlőrákkal hasonló elbírálás alá esnek (Isaacs és Swain, 1994), míg jóindulatú elváltozásai (pl. a benignus mastopathiák) nem jelentenek abszolút ellenjavallatot.

Az oestrogen-kezelés mérlegelésénél tekintetbe kell tehát vennünk **ellenjavallataikat**: *méh-test- és emlőrák (l az előző pontosításokat is), thromboemboliás betegségek, súlyos májbetegségek, cholelithiasis, ismeretlen eredetű genitális vérzések, egyes endocrin betegségek (endometriosis, myoma, súlyos diabetes, tetania), sarlósejtes anaemia, porphyria*. Relatív ellenjavallatok: magasvérnyomás és szívelégtelenség.

**2) Kombinált készítmények.** Az oestrogének mellékhatásainak csökkentésére, elsősorban az endometrium-hyperstimulatio, s így az endometriumcarcinoma megelőzése érdekében, igen gyakran társítjuk őket **gesztagénekkel**. A társítás lehet ciklikus vagy folyamatos jellegű.

**a)** A táblázatban szereplő kombinált készítmények nagyobbik hányada **cyclicus (sequentialis)** jellegű, ún. „*cyclical opposed*” – azaz ciklikus, gesztagénnel ellensúlyozott oestrogén-kezelés, amikor 21-28 napon keresztül adunk oestrogént (ennek adagja lehet állandó, vagy az élettani ciklusnak megfelelően változó), s a kezelés megkezdése utáni 12-14. naptól kezdve 10 napon át gesztagént is társítunk. Az ilyen alkalmazási forma a ciklikus *vérzések* további fennmaradását eredményezi: 96%-ban rendszeres, 3%-ban rendszertelen vérzés áll fenn, 1%-ban viszont nem következik be vérzés, ugyanis az endometrium elvesztette oestrogen iránti érzékenységét. Ilyen készítmények pl. a *Trisequens<sup>R</sup>*, *Trisequens forte<sup>R</sup>*, melyek két oestrogént (oestradiolt és oestriolt) és egy progestagént, noraethisteront tartalmaznak. Az oestrogéneket gyakran társítják más progestagenekkel is, pl. medroxyprogesteron-acetáttal (10 mg/nap adagban) a kezelés utolsó 10 (esetleg 13) napján. Ilyen pl. a *Divina<sup>R</sup>* (összetétele:

2 mg oestradiol-valerát és 10 mg medroxyprogesteron-acetat), míg a hasonló összetételű *Divitren*<sup>R</sup>-t tartósan alkalmazzák (a csak oestradiol-valerátot tartalmazó tablettát 70, a medroxyprogesteronnal kombinált tablettát 14 napon át), s így vérzések csupán 3 havonta lépnek fel. Újszerű az összetétele a Schering-cég *Climen*<sup>R</sup> elnevezésű készítményének, mely oestradiolt, ill. *oestradiolt és cyproteron-acetátot* tartalmaz, és sequentialisan adható a ciklus 5. napjától kezdődően. A társított cyproteron nemcsak progestagen (így az endometrium hyperplasiáját hivatott megelőzni), hanem antiandrogén is (így a virilismust, valamint az androgén-eredetű oestrogen-termelődést gátolja). Antiandrogén tulajdonságai folytán a *lipid*-profil is kedvezően befolyásolja (csökkenti az össz- és az LDL-koleszterint).

A progestagének társítása az esetek 15-20%-ában *mellékhatások* forrása (ezek hasonlítanak a premenstrualis syndroma tüneteire, így emlőpanaszok, idegesség, súlygyarapodás, depressio jellemzik), amelyek miatt azonban csak a nők kb. 5%-a hagyja abba a tabletták szedését.

**b)** Az oestrogének és progestagének **flyamatos kombinált** (ún. „*continuous combined*”) kezelés formájában is adhatók, hosszú időn keresztül. Az állandó gestagen-adás az endometrium atrophiját idézi elő, s nem jelentkezik megvonásos vérzések. Ugyanakkor hatékonyan gátolja az oestrogének mitotikus aktivitást serkentő hatását, tehát az endometrium hyperplasia, ill. -carcinoma kialakulását. Ez a fajta alkalmazás legalább olyan eredményes, mint a cyclicus, lehetővé teszi ugyanakkor *kisebb gestagen-adagok* használatát (ezért is vezet ritkábban premenstrualis syndromához hasonló mellékhatásokra). Ez a forma biztosítja a hormonpótlást azok számára, akik nem vennék szívesen a ciklikus vérzések visszatértét *postmenopausában* (főleg az idős nők). Nem ajánlható azonban perimenopausában, mert rendszertelen vérzést válthat ki.

Ha egy nő korábban csak oestrogént kapott, s ezután nála flyamatos, kombinált kezelést akarunk elkezdni, tanácsos *előbb endometriumbiopsziát* végezni, mert pl. egy atipicus hyperplasiát nem tud a kis dosisú gestagén helyrehozni. A kezelés első hónapjaiban nem ritkán (kb. 50%-ban) csekély (rendszerint csak pecsételő jellegű) vérzés fordulhat elő, aminek valószínűsége az eltelt idővel párhuzamosan csökken. Akkor merül fel rákgyanú, ha hosszabb amenorrhoea után ez újra jelentkezik. A flyamatos, kombinált hormonpótlás a *csontszövetre* kimondottan jó hatású, több adat szerint eredményesebb, mint a ciklikus. E kezelés a *lipidszintet* is kedvezően befolyásolja (pl. csökkenti a teljes- és az LDL-koleszterint), így a *szív-ér rendszeri* betegségek megelőzését is szolgálja.

Ilyen készítmény a *Kliogest*<sup>R</sup>, mely az oestradiol és a noraethisteron fix kombinációját tartalmazza; alkalmazását egy évvel a menopausa után kell elkezdni. Lényegében hasonlóan hat a *tibolon* (*Livial*<sup>R</sup>), mely oestrogen, progestagen és gyenge androgén hatásokkal egyaránt rendelkezik (ill. ilyen hatású metabolitokká alakul), s ami tk. egy gonadomimetikum. A menopausa után egy évvel kezdve adagolását, szintén hatékonynak bizonyult a climaxos szövödmények kezelésében. Ez sem okoz endometrium-stimulációt, sem megvonásos vérzést. Javítja a hangulatot, fokozza a libidót.

**3)** Hormonpótló kezelésre alkalmazhatunk **csupán progestageneket** is („*progestogene only*”). Erre olyankor kerül sor, ha az *oestrogén ellenjavallt*, vagy valamilyen okból *nem tolerált*. A gestagének hatásait a *lipidanyagcserére* már érintettük, amikor az oestrogén-kezeléshez történő társításuk ilyen irányú kedvezőtlen hatásait tárgyaltuk. Kiemeltük, hogy minél inkább androgén jellegű a gestagen, annál kedvezőtlenebbül befolyásolja az oestrogének jótékony hatásait. Azt is kihangsúlyoztuk, hogy az oestrogénekhez társított modern, kevésbé androgén profilú gestagének (pl. a didrogeszteron, vagy a norethisteron acetát) magasabb HDL-szintet biztosítanak, mint a kifejezetten androgén jellegűek, s az ethinyloestradiolhoz társított desogestrel pedig egyenesen emeli a HDL szintjét. Ezt azért kell

újra megemlíteni, mert a csak-gestagen hormonpótlás irodalma meglehetősen szegény. Nincsen olyan tanulmány sem, amely e kezelés hosszútávú hatásait a csontszövetre, vagy a csonttörések gyakoriságára nézve vizsgálta volna. Egyes adatokból mégis úgy tűnik, hogy a gestagének, főleg a 19-nortestosteron-származékok (ciklikus kombinált készítmények részeként) kedvező hatást gyakorolnak a csontszövetre.

Mellékhatásaikat is említettük már, az oestrogén-kezeléshez társításukkal kapcsolatban. Ezek elsősorban *premenstrualis syndroma-szerű* tünetekben nyilvánulnak meg, melyek gyakrabban jelentkeznek egyedüli alkalmazásuk során, mint oestrogénnel kombinálva. Ilyen esetben a gestagen adagját kell csökkentenünk, vagy más progestagenre kell áttérnünk. Pl. kifejezett androgén-típusú mellékhatások (acne, haj- és bőr seborrhoea) jelentkezése esetén, a 19-nortestosteron-származékokat tanácsos felcserélni 17-OH-progesteron-származékokra. Adott tünetek (pl. mellfeszülés, depressio) nem függenek a progestagen típusától, mégis jó hatású lehet a csere egy egyénileg jobban tűrt vegyületre. Beválhat az áttérés ciklikus kezeléssel folyamatos terapiára, ami lehetővé teszi a gestagen adagjának csökkentését. Ha mindez nem segít, csökkenthető a gestagen-periodus, pl. 7 napra (a minimális 10 napról), de ez megnöveli az endometrium hyperplasiájának kockázatát (ami még nyilvánvalóbb és még veszélyesebb lesz olyankor, ha csak az oestrogen-kezelést hagyjuk meg, s nem ellensúlyozzuk progestagénnel).

## 72. táblázat. Hormonpótló kezelés céljára alkalmazható progestagen-készítmények

Összetétel	A készítmények elnevezése
I. 19-nortestosteron-származékok	
Nortestosteron 5 mg	Norcolut
Norgestrel 0,15 mg	Neogest
Lynestrenol 5 mg	Orgametril, Endometril
II. 17-OH-progesteron-származékok	
Medroxyprogesteron-acetat 5 ill. 10 mg	Provera 5 ill. 10 mg
Didrogesteron 10 mg	Duphaston

Ha – társított kezelés során – nagyon lecsökkentjük a gestagén-fázist, az endometrium secretiós átalakulása elégtelen lesz, ami korai vérzésre vezet.

Vannak olyanok, akiknél a fix-adagú hormonpótló kezelés nem válik be. Ezeknél a hormonokat *individualisan* kell felírni, külön-külön kell rendelni. Olyanoknál, akik semmiféle *syntheticus* gestagent nem tűnnek, természetes *progesteron* (*Cyclogest<sup>R</sup>*, mely 200 mg hatóanyagot tartalmaz) adandó (pl. végbélkúpban). Akiknél az orális oestrogének okoznak mellékhatásokat, azoknál a beviteli utat kell megváltoztatni (pl. transdermális út, implantátum).

Perimenopausában, amikor a *cyclusok* még fennállnak, s a panaszok a menstruáció előtti héten állnak elő, kis dosisú oestrogének adhatók (a menstruáció előtti 7. napon a progesteron-szint ellenőrzendő, annak megállapítására, hogy az endometrium védett-e). Ha a panaszok végig fennállnak, folyamatos oestro-progestagen substitutio szükséges. Időseknél az oestrogen-kezelést igen kis adagokkal kell kezdeni, s szükség szerint, fokozatosan emelni.

A hormonpótló *therapia* mellett, a postmenopausális osteoporosis kezelésére használnak még *calcitonint*, *biphosphonátokat* (jó eredménnyel), *calcium-sókat*, újabban *NaF*-ot is (l. az

osteoporosisnál). Egyes újabb adatok szerint (Bell és mtsai, 1994) a *diclofenac* – a prostaglandin-synthesist gátolva – csökkenti a csontvesztést postmenopausában, s ennek mértéke majdnem eléri a conjugált oestrogenek hatékonyságát.

Az idegrendszeri és psychés zavarokat szükség esetén szintén kezelni kell (a hormonpótló kezelés mellett kis tranquillansok, altatószerek, neurolepticumok, antidepressív-szerek stb. alkalmazásával). A gyakran társuló szív-ér rendszeri megbetegedések ugyancsak kezelésre szorulhatnak (coronaria-tágítók, vérnyomás-csökkentők stb.).

#### 2.5.4.2. Andropausa

Andropausán, vagyis férfi climaxon értjük a hereműködés fokozatos csökkenését, majd megszűnését, melyet a here élettani involúciója okoz, az életkor előrehaladása folytán. Átmeneti időszakot képez az érett felnőttkor és az időskor között. A gametogenesis és a testosteron- termelés megszűnése fokozatosan, néha több évtized leforgása alatt következik be, és nem köthető egy biztos dátumhoz, mint a menopausa. Ezért egyes szerzők egyenesen kétségbevonják az andropausa létezését is. Kezdeté 55-60 éves korra tehető.

A *testosteron* plasmaszintje progresszív módon esik: 30 éves korban kb. 50%-kal kevesebb, mint 20 éves korban, míg 60 éves kor után kb. 50%-kal alacsonyabb, mint 30 éves korban. Az androgénszint csökkenése általában a 40-es évek végén és az 50-es évek elején válik nyilvánvalóbbá, de a legalacsonyabb szinteket 70 éves kor után észlelték. A szabad testosteron-szint csökkenésben szerepet játszhat az SHBG nemihormon-kötőképességének emelkedése is. Az időskor gyakori betegségei, egyes gyógyszerek, az alkoholizmus és a rossz táplálkozás szintén csökkentik a testosteron-szintet. Andropausában azonban nemcsak a testosteron-szint csökken, hanem más hormonok szintje, pl. a GH-é és a melatoniné is. Ugyanakkor, az *FSH*- és az *LH*-szint kezdetben emelkedik, éppúgy, mint menopausában, csak kisebb mértékben. Egyesek feltételezik, hogy az agyi neurotransmitterek, elsősorban a monoaminok, s következményesen az LHRH csökkenése is hozzájárul az időskori hypogonadismus kialakulásához.

**Tünettan.** Neurovegetatív *dystoniás* és *psychés* tünetekkel kezdődik: izzadás, hőhullámok, vérnyomásingadozások, fejfájás, idegesség, ingerlékenység, fáradtságérzés, levertség, melancholia és depressio, alvászavar vagy aluszékonyság, a memoria és a koncentrálóképeség csökkenése, illetve szívdobogás, tachycardia, nehézlégzés, szédülés. Gyakran előfordul szorongás, pánik-syndroma, az intellectualis teljesítőképeség és a motiváltság csökkenése. Olykor az életvitel, ill. a hivatásgyakorlás terén is komoly változások következhetnek be, akár válás is.

A nemi hormon-dependens *morfológiai struktúrák involúciója* következik be: csökken a nemi determináltságú szőrzet, az *izmok tömege*, tónusa, ereje, s ugyanakkor megnő a zsírszövet aránya. Idővel *osteoporosis* is kifejlődik. Csökken a penis tónusa, a herezacskó ellazul és megnyúlik, a cremaster- és bulbocavernosus reflexek renyhékké válnak. A herék külső morphológiája rendszerint nem változik meg jelentősen, de a *spermiumok* száma, mozgékonyasága és életképesége, valamint a *testosteron*-termelő sejtek száma csökken.

Legnyilvánvalóbb elváltozások a *potentia-zavarok*, a nemi aktivitás romlása. Így, csökken vagy meg is szűnik a libido vagy dyscordantia lép fel a libido s a nemi aktus megvalósíthatósága közt. Az erectio hirtelen megszűnhet, korai ejaculatio léphet fel. Mégis, a 65 éves férfiak 2/3-ánál és a 75 évesek felénél még megmarad az erectio. A házasságban élő idős férfiak 54%-a folytat nemi életet, míg az egyedül élők közül csupán 7%. Az ejaculációk gyakorisága, s az ejaculatum mennyisége idős korban csökken, az éjszakai pollutiók megszűnnek.

A nemi működési zavarok kifejezettebbek azoknál, akik egyéb betegségekben (pl. szívbetegségekben, prostata-elváltozásokban) is szenvednek. Egyes gyógyszerek (pl. antidepressívumok,  $\alpha$ -methyldopa,  $\beta$ -blokkolók) ugyancsak rontják a nemi működéseket.

**Kezelés:** nyugtatók, kis- és nagy-trankvillánsok, depressio felléptekor antidepressív-szerek, szükség esetén **testoszteron-substitutio**, a normális szint megközelítése vagy elérése érdekében. Az idős férfiak testoszteron-pótló kezelése – a nők hormonpótló-kezelésétől eltérően – nem tekinthető rutin eljárásnak.

Ki kell emelnünk azonban, hogy az 5- $\alpha$ -dihydrotestoszteron-származékok hatékonysága korlátozott, s a testoszteron  $\alpha$ -alkilálása *komoly májlaesiókat* (akár adenomát vagy adenocarcinomát) okozhat.

Ezért ma már többnyire nem testoszteront, hanem *testoszteron-észtereket* használnak substitutio céljára. Ezek között vannak szájon át adható készítmények, ilyen a *testoszteron undecanoat*, (pl. *Andriol<sup>R</sup>* vagy *Undestor<sup>R</sup>*), melynek kifejezett lipofilitása egyrészt meggátolja korai inaktiválódását a májban, másrészt pedig lehetővé teszi, hogy a nyirokutakon át jusson el a hatás helyére. Az endogen testoszteronhoz hasonlóan, 5- $\alpha$ -dihydrotestoszteronná és oestradiollá metabolizálódik. Egyes szerzők hat éves állandó használat után sem észleltek jelentős mellékhatásokat tőle: a májenzimek normális határok közt maradtak, gynaecomastia, prostata-adenoma nem alakult ki. Ennek ellenére, az orális készítmények veszélyt is jelenthetnek: potentialisan hepatotoxicusak. A testoszteron undecanoat adagja: kezdetben 120-160 mg/nap (2-3 héten át), majd 40-120 mg naponta (1 caps. 40 mg-ot tartalmaz). A kezelés hatására fokozódik a libido, nő az erectiók és az ejaculációk gyakorisága, javul a hangulat.

A rövid hatású testoszteron-készítmények (pl. propionat, aquosum injectiók) hosszútávú kezelésre nem alkalmasak, így adásuk nem javallt.

Leggyakrabban jelenleg *hosszú hatású testoszteron-észtereket* alkalmazunk, ezek közül is a testoszteron *enanthat*ot (*Testoviron<sup>R</sup>* 200 mg/mL, olajos injectio, 1 amp. im., 2-4 hetenként) és *cypionát*ot (50-400 mg, hasonló intervallumokban). Hátrányuk az, hogy nem biztosítanak egyenletes serum-szintet.

Az oestrogen-készítményekhez hasonlóan, léteznek *transdermalis* testoszteron-készítmények is, melyeket localisan (scrotalis vagy non-scrotalis tapaszok formájában) alkalmazunk. A transdermalis tapaszok leutánozzák a fiatal férfiakban észlelhető circadian testoszteron-ritmust. Az *Androderm<sup>R</sup>* tapasz száraz bőrre ragasztandó, a háton, a hason, a felkaron, valamint a combokon helyezhető el. Gyakran kíséri localis bőrirritatio. A *Testoderm<sup>R</sup>* a herezacskó bőrére ragasztandó, előzetes leborotválás után. A tapaszokat a betegek jól tolerálják, legszívesebben ezeket alkalmazzák, viszont borsos árúak van.

A testoszteront olykor silastic-kapszulában, subcutan *implantálják* (*Testopel<sup>R</sup>*).

A 17- $\alpha$ -alkilált androgének (pl. fluoxymesteron, Halotestin<sup>R</sup>) előnye, hogy *nem alakulnak át oestrogénekké*, viszont nem adhatók májtumoros vagy -gyanús betegeknek.

Az utóbbi időben, a testoszteronon kívül a *DHEA-t* (*dehydroepiandrosteront*) is előszeretettel ajánlják, ami ugyan egy mellékvesekéreg-eredetű gyenge androgén, de a periférián testoszteronná alakul, s alkalmazása tkp. e hormon pótlását jelenti. Az androgének specifikus receptorokhoz kötődve, a transscriptio serkentése révén számos enzim-, receptor- és struktúrfehérjét kódoló mRNS képződésére vezetnek.

**A testoszteronpótló-kezelés javallatai:** E kezelést minden esetben csak gondos mérlegelés (előny/hátrány) után szabad elkezdni, és csak akkor, ha fennáll a *hypogonadismus*, és a

*testoszon-szint alacsony*. Úgy látszik, hogy ez a kezelés kedvező hatású hypogonad férfiak izomtömegére és -erejére, ill. *osteoporosis*ára is (csökkenti a törési kockázatot).

Így, a hormonpótló-kezelés indokolt lehet functionális zavarokhoz vezető izomgyengeség esetén, valamint osteoporosis kialakulásakor. A testoszon hatása a *lipidprofilra* viszont nem előnyös: az androgének csökkentik a HDL-cholesterin-szintet és növelik az LDL-cholesterinét. Jelenleg nincsenek még pontos ismereteink arról, hogy a testoszonpótló-kezelés növeli-e idős férfiakban a szív-ér rendszeri betegségek rizikóját.

**Az androgének ellenjavallatai:** *prostatarák és benignus hyperplasia, férfi emlőrák, ill. nők* kezelése. A kezelés beindítása előtt rectalis vizsgálatot kell végezni és meg kell mérni a prostata-specificus antigen (*PSA*) szintjét – ha ez magas, nem szabad androgént adni. Ezt a paramétert a kezelés alatt is rendszeresen (háromhavonta) ellenőrizni kell, az esetleges prostatarák kizárására. Jellegzetes androgén mellékhatások felléptekor (gyakori és tartós erectio, nyugtalanság, ingerlékenység, gynaecomastia, májlaesio, hypercalcemia, tápcsatornai zavarok) a kezelést meg kell szakítani. Fokozott megfigyelést igényelnek a szívelégtelenségben, magasvérnyomásban, veseműködési zavarokban, epilepsiában, migrénben szenvedő betegek (az androgének víz- és sóretenciót okozhatnak). Ritka esetben polycythaemiát is okozhatnak, ezért a hemoglobin-szintet, s a hematokritot követni kell. A lipidanyagcserére kifejtett esetleges kedvezőtlen hatások elkerülésére a HDL-cholesterin-szint is ellenőrzendő.

A substitúciós androgén-kezelés mellett egyesek stimulációs kezelést is alkalmaznak, *hCG*-tartalmú gyógyszerekkel (pl. Pregnyl<sup>R</sup>).

Újabban az **impotencia kezelésére** egyre gyakrabban használják a **sildenafil** (*Viagra*<sup>R</sup>) nevű gyógyszert, amely az erectio mechanizmusában alapvető szerepet játszó NO, egy gázhalmazállapotú mediátor hatását segíti elő azáltal, hogy gátolja a corpus cavernosumok szintjén az 5. típusú phosphodiesteraset, s így blokája a cGMP inaktiválódását, meghosszabbítva ennek símaizom-ellazító hatását. E hatásmechanizmus magyarázza, hogy csak akkor hatékony, ha központi vagy reflexes nemi izgalom kiváltja a cGMP-termelés fokozódását a penis szövetében. Ez azt jelenti, hogy nem fokozza a libidót, viszont az erectiók minőségét jelentősen javítja és időtartamát meghosszabbítja.

A cGMP szerepel ugyan más folyamatok ingerületátvitelében is, így pl. az ANP ér- és vesehatásaiban, s a thrombocyták összeapszódásában. Ezeket a folyamatokat azonban a sildenafil, úgy látszik, az eddig alkalmazott terápiás adagokban számottevően nem befolyásolja.

Szájon át adva gyorsan felszívódik, maximális plasmatöménységét 30-120 (átlagban 60) percre éri el. Ezért tanácsos kb. 1 órával a tervezett contactus előtt alkalmazni. A lipidekben gazdag élelmiszerek gátolják felszívódását. A májban metabolizálódik, cytochrome P-450 hatására. Időseknél (65 éves kor felett), a metabolisatio s az ürülés csökkenése miatt, kb. 40%-kal nagyobb plasmatöménység jön létre, mint fiataloknál (18-45 év között).

Adagja 25-100 mg között van; általában 50 mg-mal kezdjük el, s a hatás és a tűrőképeség függvényében növeljük vagy csökkentjük. Ha a paciens meghaladja a 65 éves életkort, máj- vagy vesebetegségekben szenved, vagy egyéb cytochrome p-450 gátló gyógyszert használ, a kezdeti adag csupán 25 mg. Naponta csak egyetlen alkalommal adható.

A gyógyszer használata során eddig észlelt mellékhatások nem jelentősek: fejfájás (kb. 15%), hőhullámok (börpír 10%-ban), dyspepsiás tünetek (1%-ban), színlátási zavarok, fotofóbia. Priapismust ugyan nem észleltek, de a penis anatómiai deformitásai ellenjavallják alkalmazását. Mellékhatások fellépte miatt csak ritkán (2,5%) kellett a kezelést abbahagyni.



A ritkábban jelentkező súlyos zavarok, úgy tűnik, hogy gyógyszer-együtthatások eredményei, ugyanis az illető betegek nitrát-therapiát is kaptak. Jelentős vérnyomáscsökkenés lépett fel, mely 6 órát is tartott, ezért e szer nitrátokkal nem társítható. A cytochrome p-450-gátlók (pl. ketoconazol, cimetidin, erythromycin) jelentősen csökkentik metabolizációját, megnövelvén plasmatöménységét. Nem jelentősek együtthatásai psychotrop szerekkel, alkohollal, antiacidokkal, acetylsalicylsavval. Az időskorban nehezebben tűrt fokozott fizikai igénybevétel szintén súlyosbító tényező. Alkalmazása előtt az erectilis dysfunctio etiológiáját tisztázni kell, a beteget fel kell világosítani erről, valamint más therapiás lehetőségekről is.

*Egyéb andrológiai kezelési lehetőségek* (más gyógyszerek, ill. intracavernosusan adott értágítók, vagy vákuumeszköz alkalmazása) szintén számításba jöhetnek (l. a hypogonadismus és az impotentia kezelésénél).

## 2.6. Az endocrin pancreas

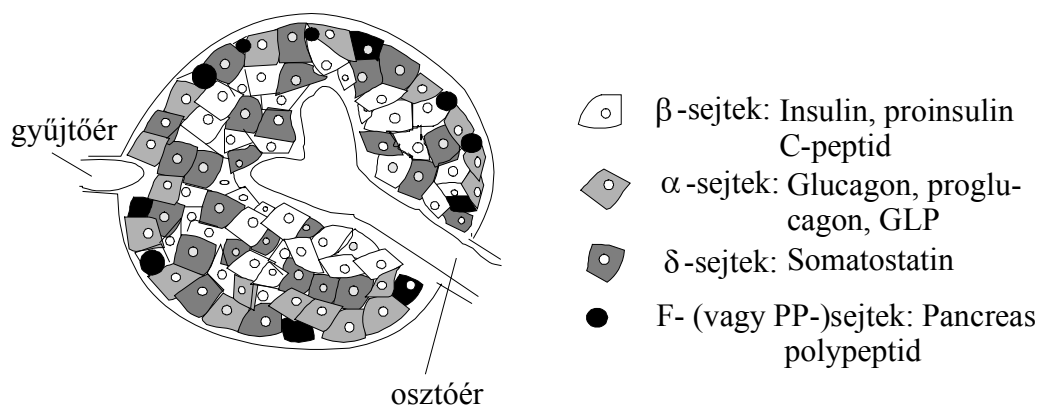
A hasnyálmirigy vegyes, exocrin és endocrin jellegű mirigy, mely elsősorban az energetikai anyagcserét szolgálja.

**Anatómia:** A gyomor mögött, retroperitoneálisan helyezkedik el a hátulsó hasfalán, a lumbalis-1, -2. csigolya magasságában. Megkülönböztetünk rajta feji, nyaki, testi és farki részt. A feji része a duodenum patkója közé esik és hátul közvetlenül a közös epevezetéken fekszik; a nyaki rész a v. portae eredésén, a testi rész a lép-vénán helyezkedik el, mely a pancreas nagy részéből szedi össze a vért. Osztóeres keringése az arteria coeliaca és az. a mesenterica superiorból származik; a pancreas arteriákkal együtt jelentős idegrosttömeg is belép a szervbe.

A hasnyálmirigy beidegzése a plexus coeliacus és mesentericus superiorból ered, parasympathicus vagus-rostokat, és a splanchnicus idegekből származó sympathicus rostokat, valamint afferens zsigeri rostokat tartalmaz. A felnőtt pancreasa kb. 100 g súlyú.

Kimutatására képalkotó eljárások alkalmazhatók: ultrasonographia, CT, RMI, scintigraphia, angiographia.

Össztömegének kb. 2%-át (1-2 g-ot), ami megközelítőleg 2 millió sejtet jelent, a **Langerhans-szigetek**, azaz az endocrin rész teszi ki. A Langerhans-szigetek vérellátása 5-10-szer nagyobb, mint az exocrin részé. A véráramlás iránya a központi résztől a periféria felé, azaz a  $\beta$ -sejtektől az  $\alpha$ -sejtek irányába tart.. A Langerhans-szigeteket **négy sejt-típus** alkotja:



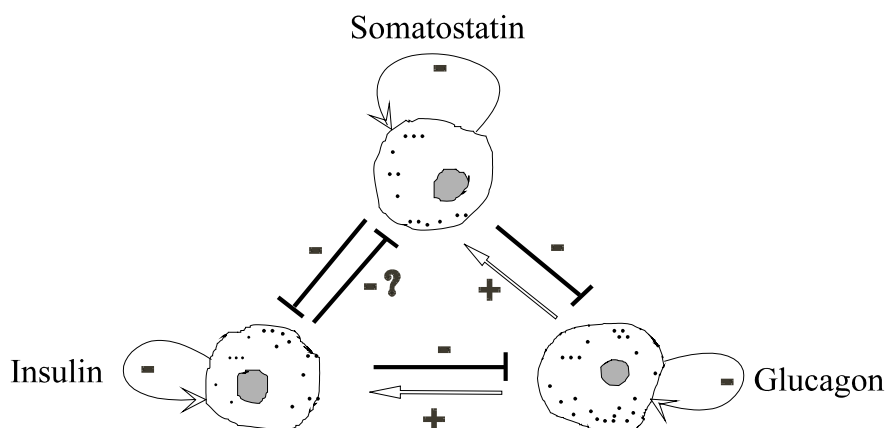
79. ábra. A Langerhans-szigetek sejt-típusainak topográfiája

Megjegyzés: a keringés iránya a központtól a periphéria (vagyis a  $\beta$ -sejtektől az  $\alpha$ -sejtek) felé történik, ami elősegíti a paracrin-hatások létrejöttét (az insulin pl. csökkenti a glucagon-secretiót).

- az  $\alpha$ -sejtek (A), amelyek elsősorban a glucagont termelik, de tartalmaznak proglucagont, glucagon-szerű peptidet (GLP, glucagon-like peptide), cholecystokinint, endorphint, encephalint és GIP-et (gastric inhibitory polypeptide),
- a  $\beta$ -sejtek (B) termelik az insulint, de tartalmaznak proinsulint, C-peptidet, sőt noradrenalin és serotonint is,
- a  $\delta$ -sejtek (D) főleg somatostatint termelnek, de serotonint is tartalmaznak,
- az F-sejtek (PP) secretálják a pancreas polypeptidet.

Felnőtt embernél a  $\beta$ -sejtek adják a Langerhans-szigetek kb. 75%-át, az  $\alpha$ -sejtek 20%-át, míg az összes többi kb. 5%-ot tesz ki. E sejteknek sajátos localisatiója van: a  $\beta$ -sejtek inkább középen tömörülnek és más sejttípusok vékony rétege veszi körül őket, úgyhogy paracrin módon képesek egymás secretióját befolyásolni (az egymás melletti sejtek közös membránnal rendelkezhetnek, s ezen át ionok és más, kismolekulájú anyagok képesek áthatolni). Az  $\alpha$ -sejtekben gazdag szigetek a pancreas farki részében, testében és fejének felső részében találhatók, míg a PP-sejtek a fej középső és alsó felében dominálnak.

A komplex paracrin hatások természetének illusztrálására szolgál a következő ábra:



**80. ábra. Paracrin együtthatások a Langerhans-szigetek különböző sejttípusai között**

A szigeteket sűrű, egymással anastomosáló capillaris-hálózat veszi körül. A capillarisok fala fenestrált, lehetővé téve a hormonok gyors bejutását a keringésbe.

**Embriológia:** Az exocrin rész endodermális eredetű, a duodenalis diverticulum elülső és hátulsó rügyeiből fejlődik ki. Az endocrin pancreas neuroectodermális jellegű, a velőlécből származik, és az APUD-rendszer (DNER) része.

**Hormon-secretio:** Legfontosabb az insulin-secretio, de emellett glucagon, somatostatin, pancreas polypeptid szintén termelődik. Számos más hormon és hormonszerű anyag elválasztására is képes (l. a DNER-nél).

Az **insulin** 51 aminosavból álló polypeptid, melynek  $\alpha$ - és  $\beta$ -láncát (melyek 21, ill. 30 aminosavból épülnek fel) két diszulfid-híd köti össze (az első fehérje volt, melynek szerkezetét meghatározták – Sanger, 1955). Az insulin-synthesisért felelős gént localisálták, clonálták, s ez lehetővé teszi human típusú insulin előállítását, beépítve a felelős DNS-szakaszt az E. coli plasmidjaiba. Az insulin nagyobb molekulából, preproinsulinból származik, mely

proinsulinná alakul, utóbbi pedig insulinra és C-peptidre hasad. A napi insulin-termelés 40-50 NE-nek felel meg.

Direkt *serkentik* az *insulin-secretiót* a *glucose* és fructose, különböző aminosavak (embernél legerősebben az arginin és leucin), egyes zsírsavak, ketontestek. A glucagon fokozza a glucose-stimulálta insulin-secretiót, míg a somatostatin gátolja ezt. Számos gyomor-bél tractusban keletkező hormon, így a gastrin, secretin, cholecystokinin, GIP, s az enteroglucagon szintén fokozzák a glucose- és aminosav-stimulálta insulin-felszabadulást, de önmagukban csekély vagy semmi hatásuk nincs. Az adrenalin, noradrenalin, clonidin hatékonyan gátolja mind az alap-, mind a stimulált insulin-secretiót (pl. phaeochromocytomában és valószínűleg stresszben csökken az insulin-elválasztás).

A cholinerg-szerek fokozzák az insulin-felszabadulást, míg az atropin ezt meggátolja. Egyes sulphonylurea-származékok (tolbutamid, chlorpropamid) serkentik, mások (diazoxid) viszont gátolják az insulin-felszabadulást a  $\beta$ -sejtekből. A pajzsmirigyhormonok, glucocorticoidok, oestrogenek, progesteron és a somatomedinek többsége a periférián antiinsulin-hatást fejt ki, és/vagy megváltoztatja az insulin-glucagon arányát; így új egyensúlyi állapot jön létre, melyben az insulin hatékonyságának csökkenését fokozott secretiója kompenzálja.

Elválasztásának szokványos adequat ingere: a vércukorszint emelkedése. Glucose-adagolás után az *insulin-secretio* 2 fázisban következik be: a *kezdeti 5-10 percben* raktáraiból szabadul fel, majd újból emelkedni kezd de novo synthesis révén, s *egy órára* rá éri el maximumát. Ha a glycaemia értékei magasak maradnak kb. 24 órán keresztül, a fokozott insulin-secretio fennmarad, de ezután deszenzibilizálódás következik be, és az insulin-elválasztás csökken.

Az *insulin-felszabadulást gátolja* a somatostatin és az  $\alpha$ -adrenerg stimulálás (a  $\beta$ -adrenerg viszont serkenti a glucose insulin-felszabadulást fokozó hatását).

Az ember pancreása, basalis körülmények között, óránként 40  $\mu$ g (azaz 1 E) insulint secretál, vagyis kb. 1 mg-ot (24 E-t) naponta. Az insulin éhomi plasma-töménysége 5-20  $\mu$ E/mL, míg standard étkezés után 20-100  $\mu$ E/mL-re emelkedik. Felezési ideje 5-6 perc; a májban (20-50%-ban) és a vesében metabolizálódik, a terheseknél a placentában is, de bármely más sejt képes lebontani.

*Hatásai:* Legfontosabb hatása a *vércukorszint csökkentése*, amely úgy jön létre, hogy fokozza a glucose behatolását a peripheriás szövetekbe (főleg a vázizmokba) és a májsejtekbe, csökkenti a glucose termelődését a májban (főleg a gluconeogenesis gátlásával).

Az insulin *anabolicus* hatásokat fejt ki: a *máj* szintjén *fokozza a glycogenogenesisist, a fehérje-synthesist, gátolja a glycogenolysist, a glyconeogenesisist és a ketogenesisist*. Ugyanakkor *fokozza a glycolysist* is. Az *izmokban fokozza a fehérje-synthesist és a glycogenogenesisist*. A *májban* fokozza a *zsírsav-synthesist*, és a zsírsavak észterifikálását  $\alpha$ -glycero-phospháttal. A keletkező triglyceridek főleg VLDL formájában szállítódnak a zsírsejtekhez. Mivel a trygliceridek nem tudnak jól áthatolni a sejtmembránon, előbb glicerine és zsírsavakra hydrolyzálódnak *lipoprotein-lipase* hatására, melynek aktivitását az insulin ugyancsak fokozza. A zsírsavak könnyen átjutnak az adipocyták membránján, míg a glicerine nem. Az insulin viszont serkenti a glucose-transportot a zsírsejtekbe, s így az  $\alpha$ -glycero-phosphat-képződést, mely a zsírsavak reészterifikálásához szükséges. Így *növeli* az insulin *a zsír-synthesist* a zsírszövetben; ugyanakkor *gátolja* a zsírbontó *lipase* aktivitását, vagyis a lipolysist is. A lipogenesis magas insulin-szint mellett van előtérben, mivel az insulin aktiválja a pyruvat-kinaset, a pyruvat-dehydrogenaset, az acetyl-CoA-carboxylaset s a glycero-phosphat-acyltransferaset. Bőséges táplálékfelvétel esetén az insulin csökkenti az acetyl-CoA belépését a tricarbonsavas körfolyamatba, és a zsír-synthesis irányába tereli.

73. táblázat. Az insulin szöveti hatásai

HATÁS	SZÖVET		
	máj	izom	zsír
glucose-kötődés	↑*	↑ (GLUT-4 serkentése révén)	
glucose-felhasználás:	↑	↑	↑
glycogenogenesis	↑	↑	
glycogenolysis	↓	↓	
glycolysis	↑	↑	↑
glyconeogenesis	↓		
α-glycero-phosphat-képződés <sup>a</sup>			↑
zsírsav-synthesis, VLD-lipoprotein képződés	↑		
zsírsavak reészterifikálása ( <sup>a</sup> jelenlétében)			↑
ketogenesis	↓		
lipolysis			↓
karbamid-cyclus	↓		
aminosav-kötődés		↑	
fehérje-synthesis	↑	↑	
proteolysis		↓	
K <sup>+</sup> -behatolás	↑	↑	

\* fokozván a glucokinase aktivitását, s így a glucose phosphorilációját (kivétel: hypoglykaemia). A májnak fontos szerepe van a normoglykaemia biztosításában: hyperglykaemia esetén megköti a cukrot és glycogenogenesisre használja vagy lebontja, míg hypoglykaemiában glucoset juttat a keringésbe glycogenolysis vagy glyconeogenesis révén.

*Paracrin* hatás révén *gátolja a glucagon-secretiót*, amit elősegít a pancreasbeli vérkeringés iránya is.

Az insulin specifikus membrán-receptorokhoz kötődik. Ha szintje magas, adott idő után e receptorok száma és aktivitása csökken (down-regulation), ha alacsony, számuk és aktivitásuk megnő (up-regulation).

Az *insulin-receptor* struktúráját, kapcsolatát a glucose-transportor molekulák működésével, valamint a glucose sejtmembrán-transportját elősegítő hatását l. az általános részben, a sejtmembrán-receptorok második típusánál.

A **glucagon** 29 aminosavból álló polypeptid, proglucagonból keletkezik, ebből proglucagon jön létre, mely több peptidre hasad: ezek közül fontosabb a glucagon és az entero-glucagon (utóbbi a proglucagon első 69 aminosavát foglalja magában és a bélben képződik).

Secretióját serkentik egyes aminosavak (arginin, alanin), catecholaminok, glucocorticoidok, a GIP és a CCK. Felszabadulását gátolja a somatostatin és a hyperglycaemia.

Normális plasma-szintje: 50-100 pg/mL.

A *glucagon hatásai*: a máj szintjén fokozza a glycogenolysist, a glyconeogenesisist, s a ketogenesisist. Hypoglycaemiás állapotokban vércukorszint-emelésre felhasználható. A szövetekben az erekre hat, s túlprodukció esetén (**glucagonomában**) migráló necrolyticus bőrrhythemát, valamint – az agyi erek laesiója révén – neuropsychés zavarokat idéz elő.

Glucagonomában a *diabetes mellitus*, súlycsökkenés, anaemia szintén szokványos tünetek. A diagnosist a magas serum glucagon konfirmálja (> 500 pg/mL). Tüneti javulást idézhet elő az octreotid, de a daganatot nem pusztítja el. Kezelésére streptozotocin, 5-fluorouracil és dacarbazin ugyancsak alkalmazható. Ha a daganat lokalizált, műtéti megoldás lehetséges.

A **somatostatint** l. részletesebben a hypothalamus fejezetében. Itt csak annyit emelünk ki, hogy a **somatostatinomák**, fokozott SMS-secretio révén, steatorrhoeát, epekövet, gyomorsav-secretio-fokozódást, közepes súlyosságú *diabetes mellitust*, fogyást okoznak. A pancreas gyakran jelentős mértékben megnagyobbodott; s az esetek felében a folyamat duodenalis eredetű. A diagnosist az emelkedett SMS-secretio bizonyítja (normálértéke a plasmában 80 pg/mL). Ha lehetséges, sebészi kezelést kell alkalmazni; különben streptozotocin csökkentheti az SMS-secretiót és a tumor nagyságát.

A **pancreas polypeptid** (PP), a **VIP**, valamint egyéb peptidek, melyek a pancreasban még termelődnek (termelődhetnek) a DNER fejezetében kerültek ismertetésre.

A VIP-termelő daganatok (**VIP-omák**) vizes hasmenést, hypokalaemiát, achlorhydriát (WDHA-szindrómát vagyis pancreaticus cholerát) okoznak. A kórismét a magas VIP-serumszint biztosítja. Sebészeti kezelés választandó, ha erre lehetőség van. Az octreotid – a legtöbb betegnél – hatékonyan csökkenti a hasmenést. Besugárzás, streptozotocin,  $\alpha$ -interferon is mérsékelheti a hasmenést és a daganat nagyságát.

### 2.6.1. A vércukorszint szabályozása (hyperglycaemisáló és hypoglycaemisáló rendszer)

Az állandó vércukorszint főleg az idegszövet s az alakos elemek számára alapvetően fontos. A vércukorszintet (az éhomi normálisan 80-115 mg%) az energia raktározása (*glycogenesis, lipogenesis*), ill. a raktárak mozgósítása (*glycogenolysis, gluconeogenesis, lipolysis*) tartja egyensúlyban. A táplálékkal felvett szénhidrátok növelik a vércukrot, míg a szövetek, szervek – működésük során – csökkentik. A vércukorszint közvetlen szabályozását a *májglycogen* biztosítja, a glycogenogenesis csökkenti, a glycogenolysis emeli. Nagyobb igény esetén a fehérjék, zsírok szénhidrátokká alakulnak (*gluconeogenesis*). Ha a szénhidrát-anyagcsere zavart szenved, az energiát elsősorban a zsírok lebontása szolgáltatja (*lipolysis*). Nagyobb mennyiségű cukorbevitel után a felesleges glucose zsírrá alakul (*lipogenesis*).

Ezeket a folyamatokat az idegrendszer és a hormonok szabályozzák.

*Idegi szabályozás*: A vegetatív idegrendszer sympathicus komponense emeli a vércukorszintet, míg a parasympathicus csökkenti. Jól ismert a hypothalamus túszúrással kiváltott laesiója, mely hyperglycaemiára vezetett. Az is köztudott, hogy psychés hatások is jelentősen befolyásolják a vércukorszintet.

*Hormonális szabályozás*: Számos hormonnak van vércukorszint-emelő hatása, egyedül az insulin csökkenti a glycaemiát.

1. *Hyperglycaemisáló hormonok*: Secretiójuk éhezés esetén nő. II. típusú diabetesben rendszerint felszaporodnak.

– *glucagon*: – növeli a máj *glycogenolysis*-ét és a *gluconeogenesis*-t;

- *fokozza a lipolysist*, s így a szabad zsírsav-szintet;
- a ketogenesis is fokozza;
- *catecholaminok*: fokozzák a glycogenolysist (phaeochromocytomában hyperglycaemia, glucose-intolerancia lép fel) és a lipolysist is;
- a *cortisol és más glucocorticoidok*: fokozzák a gluconeogenesis (fehérjéből, zsírból – ezek katabolizmusa révén), enyhén a glycogenolysist is, a máj kivételével, ahol a glycogenogenesis serkentik; a periférián anti-insulin hatást fejtenek ki, s a lipolysist szintén fokozzák. Cushing-kórban gyakori a glucose-intolerancia és kialakulhat steroid-diabetes;
- a *pajzsmirigyhormonok*: fokozzák a glucose felszívódását a bélből, de perifériás lebontását is; serkentik a glycogenolysist és a gluconeogenesis egyaránt; potenciálják a catecholaminok hatásait;
- *adenohypophysealis hormonok*:
  - *ACTH*: a cortisol-secretio fokozása útján hat;
  - *STH*: insulin-antagonistaként viselkedik, gátolva a glucose peripheriás felhasználását. Acromegáliában ezért gyakori a csökkent glucose-tolerancia és manifest diabetes is előfordulhat. A lipolysist is fokozza.
  - *human placentalis lactogen hormon*: szerkezetileg és hatásaiban is hasonlít az STH-hoz. A terhesség fő diabetogen tényezőjének tartják.

2. *Hypoglycaemizáló rendszer*: Egyedül az *insulin* csökkenti a glycaemiát. Szerkezetéről és aktiválódásáról (C-peptid lehasadása) már szó volt az előbbiekben. Az insulin szöveti hatásait a 73. táblázat taglalja:

Az insulin fokozza a *máj glycogenogenesisét*: 100 g orálisan bevitt glucoseból 85 g ide raktározódik el, csak 15 g jut a peripheriás keringésbe, s ebből csupán 14 g oxidálódik az első három órában. Az insulin s a glucagon a porta-rendszeren át közvetlenül a májba jut, hatásuk kifejezett – itt 50%-uk lebomlik (a C-peptid nem, ez felhasználható az insulin-secretio meghatározására). A *diabeteses hepatomegalia* kialakulásában, a *steatosis* mellett, a fokozott glycogen-felhalmozódásnak is szerepe van.

Az insulin fő hatása, hogy elősegíti a glucose behatolását a sejtekbe (az izomba, a zsír-szövetbe, a májba) létrehozván a már említett hatásokat (glycogenogenesis, fehérje- és zsírsynthesis fokozása, glycolysis). Hiányában hyperglycaemia, ketontestek felszaporodása, a szabad zsírsavak és az aminosavak szintjének emelkedése következik be.

Az izomszövet, szénhidrátok jelenlétében, ezeket használja energiaképzésre. Hiányuk esetén a szabad zsírsavakat bontja, melyek metabolitjai részben gátolják a glucose oxydatióját.

Az *insulin* iránt *resistentia* alakulhat ki, több mechanizmus révén is: insulin-ellenes autoantitestek keletkezhetnek, csökkenhet az insulin-receptorok száma (down-regulation), redukálódhat az insulin-kötések száma a receptorokhoz, ritkábban receptor-mutációk jönnek létre. Sokkal fontosabbak és gyakoribbak a *postreceptorialis* elváltozások, pl. a tyrosin-kinase aktivitásának csökkenése (ezt a TNF okozhatja, mely az elhízottak zsírszövetében fokozottan képződik), vagy a GLUT-4 és a glycogen-synthetase csökkent működése (noha utóbbiak inkább a hyperglycaemia következményeiként jönnek létre), illetve a foszfatázok működészavarai. Az insulin-resistentia szerzett okai közül a korai életkorbeli rossz táplálékellátás, az android-típusú elhízás, a csökkent fizikai aktivitás, a tartós hyperglycaemia (mely "glucotoxicitást" eredményez) jelentőségét emelhetjük ki (l. a továbbiak során a metabolicus X-szindrómát).

*Glucose-intolerancia (vagy csökkent glucose-tolerancia).* OGTT (oralis glucose-tolerancia teszt, régebbi terminussal: terheléses vércukor, vagy provokált hyperglycaemia) segítségével határozzuk meg. A próbát felnőtteknél 75 g glucose éhomi po. adásával végezzük, majd 2 óra leforgása alatt 30 percenként megállapítjuk a vércukorszinteket (tkp. nálunk rendszerint vénás plasma-cukorszinteket). A WHO szerint elegendő csak az éhomi és a két órás értékek meghatározása. Diabetes mellitus ill. csökkent glucose-tolerancia esetén az értékek magasak és a 2 órás mérésnél nem térnek vissza a normálisra (ugyanakkor glycosuria is megjelenik). Normális körülmények között a *vénás plasmában* mért értékek nem haladják meg egy alkalommal sem a 200 mg%-ot és 2 órára 140 mg% alá csökkennek. *Csökkent glucose-tolerancia* esetén a *vénás plasmában* mért *éhomi* érték ugyan 140 mg% (7,8 mmol/L) *alatt* van, de 2 órára nem tér vissza a normálisra, hanem 140–200 mg% (7,8–11,1 mmol/L) *közt* helyezkedik el. *DM-ban* az *éhomi* érték *eléri* vagy *meghaladja* a 140 mg% -ot (7,8 mmol/L), 2 órára pedig értéke 200 mg% (azaz a 11,1 mmol/L) vagy ennél *nagyobb* lesz.

A glucose-intolerancia az insulinhiány, a hyperglycaemisáló hormonok túlsúlya, vagy az insulin-resistentia következményeként jön létre.

Az OGTT *diabetes mellitusban* és *csökkent glucose-tolerancia* esetén mért értékeit a teljes vérben, ill. a plasmában a következő **táblázat** adja meg.

74. tábl.: Az OGTT diabetes mellitusra és egyéb hyperglycaemiákra vonatkozó értékei

Kórkép	Glucose-szint mmol/L-ben (ill. mg%-ban)							
	Teljes vér				Plasma			
	Vénás		Kapilláris		Vénás		Kapilláris	
<b>Diabetes mellitus</b>								
í jeun (éhomí)	≥ 6,7, (≥ 120)	≥6,1* (≥110)	≥ 6,7 (≥120)	≥6,1* (≥110)	≥ 7,8 (≥140)	≥7,0* (≥126)	≥ 7,8 (≥140)	≥7,0* (≥126)
terhelés, két órára	≥10 (≥180)	≥10 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)	≥12,2 (≥220)	≥12,2 (≥220)
<b>Csökkent glucose-tolerancia (IGT)</b>								
í jeun (éhomí)	≥ 6,7, (≥120)	≥6,1 (≥110)	≥ 6,7 (≥120)	≥6,1 (≥110)	≥ 7,8 (≥140)	≥7,0 (≥126)	≥ 7,8 (≥140)	≥7,0 (≥126)
terhelés, két órára	6,7-10 (120-180)		7,8-11,1 (140-200)		7,8-11,1 (140-200)		8,9-12,2 (160-220)	
<b>Emelkedett éhomi glycaemia**</b>								
í jeun (éhomí)	5,6-6,1 (100-110)		5,6-6,1 (100-110)		6,1-7 (110-126)		6,1-7 (110-126)	
két órás (ha nézik)	<6,7 (<120)		<7,8 (<140)		<7,8 (<140)		<8,9 (<160)	

\*: A jelzett aloszlopok az Amerikai Diabetes Szövetség Szakbizottsága WHO-nak javasolt értékeit tartalmazzák (1998).

\*\* : A fenti bizottság által javasolt új paraméter (impaired fasting glycaemia – IFG, syn. non-diabetic fasting hyperglycaemia, azaz nem-diabeteses éhomi hyperglycaemia).

Átszámítás: mg% x 0,0555 = mmol/L.

## 2.6.2. Diabetes mellitus

**Meghatározása és főbb jellemzői.** A leggyakoribb endocrin kórkép. Idült anyagcsere-betegség, melyet *absolut vagy relatív insulinhiány, illetve -resistentia* okoz. Elsősorban a szénhidrátanyagcsere zavara jellemzi (*idült hyperglycaemiás syndroma*), de a zsír és fehérje metabolizmusa is zavart. Főbb klinikai tünetei: szomjúságérzet, polydipsia, polyuria, polyphagia és ennek ellenére súlycsökkenés, homályos látás. Legsúlyosabb formái ketoacidosisra vagy hyperosmolaris állapotra vezethetnek, stupor, coma és – hatékony kezelés hiányában – halál következhet be. Más esetekben tünetei nem súlyosak, vagy egyenesen hiányozhatnak, így jelentős functionális és kóros elváltozásokat okozó hyperglycaemia állhat fenn, hosszú idővel a kórkép felismerése előtt. Tartós fennállása progresszív módon specifikus szövödmények kialakulására vezet, így retinopathiára (potenciális vaksággal), nephropathiára (mely



veseelégtelenséget okozhat), ill. neuropathiára (lábszárfekélyt eredményezhet, mely amputációt tehet szükségessé).

Két alapvető elváltozás játszik fontos szerepet kialakulásában: a  $\beta$ -sejtek pusztulását követő insulinhiány, ill. az insulin-resistentia (utóbbi a II. típusú diabetes esetén).

**A cukorbetegség diagnosisa.** Ha az **éhom**i vénás *plasma-cukor* értéke két alkalommal meghaladja a  $140\text{ mg\%}$ -ot, a DM diagnosisa kimondható. Gyanú esetén elvégezzük az OGTT-tesztet: ez felnőtteknél  $75\text{ g}$  glucoseval történik – elegendőnek tartják az éhom s a 2 órás glucose-szint mérését. Gyermekeknél  $1,75\text{ g/ttkg}$  glucose-t kell alkalmazni e próba elvégzésére. A teszt DM, ill. csökkent glucose-tolerancia esetén mért értékeit a teljes vérben, ill. a plasmában l. a 74. táblázatban.

Az Amerikai Diabetes Szövetség Szakbizottsága nemrég (1998) elküldte a WHO-nak azt a **javaslatot**, mely jelentős változásokat szándékszik bevezetni a diabetes mellitus diagnosisa és osztályozása tekintetében (l. *Alberti és Zimmet*, 1998). A egyik legfontosabb ezek közül az éhom plasma és teljes vér glucose-szintjének újszerű diagnosztikai értékelése: a diagnosis kimondásához szükséges *éhom*i vénás *plasma-cukor* értéket  $126\text{ mg\%}$ -ban adják meg (a jelenlegi  $140\text{ mg\%}$  helyett), azaz  $7,0\text{ mmol/L}$ -re óhajtják levinni (a jelenlegi  $7,8$ -as határértékről).

A *teljes* vénás vérben mért éhom glycaemiát (az előzővel összhangban)  $120\text{ mg\%}$ -ról (azaz  $6,7\text{ mmol/L}$ -ről)  $110\text{ mg\%}$ -ra ( $6,1\text{ mmol/L}$ -re) javasolják módosítani. Ezek az értékek a legtöbb személynél kb. megfelelnek az OGTT-teszttel kapott 2 órás érték diagnosztikai jelentőségének. Ezt az equivalenciát több populációs tanulmány eredményei alapján állapították meg. Ugyanilyen eredmények esetén találtak fokozott kockázatot microangiopathia kialakulására is.

A **csökkent glucose-toleranciát (impaired glucose-tolerance, IGT)** illetően (ami még nem betegség, l. a továbbiakban), az említett javaslat következtében csak az éhom értékek változnak meg: a normális értékek vénás plasmában mérve a jelenlegi  $140$ -ról  $126$ -ra, a teljes vénás vérben pedig a jelenlegi  $120$ -ról  $110\text{ mg\%}$  alá csökkenének, míg a *2 órás* értékek nem szenvednének változást: a vénás *plasmában*  $140\text{--}200\text{ mg\%}$  (azaz  $7,8\text{--}11\text{ mmol/L}$ ), míg a teljes vénás vérben  $120\text{--}180\text{ mg\%}$  ( $6,7\text{--}10\text{ mmol/L}$ ) között maradnának (l. a 74. táblázatot).

Új kategória bevezetését is javasolják: az **emelkedett éhom glycaemia (impaired fasting glycaemia – IFG, syn. non-diabetic fasting hyperglycaemia, azaz nem-diabeteses éhom hyperglycaemia)** fogalmát, mely azokat a cukorértékeket foglalná magába, amelyek a normálist meghaladták, de a kóros tartományt még nem érték el, azaz a  $6,1\text{--}7,0\text{ mmol/L}$  vénás plasma-, ill.  $5,6\text{--}6,1\text{ mmol/L}$  vénás vércukorszint közti értéktartományokat (l. a 74. táblázatot). Akiknél ez fennáll, azoknak csökkent glucose-toleranciájuk, vagy akár diabetesük is lehet (el kell végezni náluk az OGTT-t). Ez az új fogalom, a csökkent glucose-toleranciával együtt, a **glucose-regulatio zavarát** jelenti. E két paraméter önmagában nem jelent klinikai entitást, inkább fokozott kockázatot a diabetes és/vagy szív-ér rendszeri betegségek későbbi kialakulására. Az IGT pl. gyakran társul multimetabolicus X-szindrómával.

A jelenleg érvényben lévő **EVSZ-osztályozás** (módosításokkal):

**I. típusú diabetes mellitus – IDDM:** insulin-dependent diabetes mellitus:

a) klasszikus forma,

b) lassan kialakuló forma, nevezik még LADA-nak is, a latent autoimmun diabetes in adults elnevezésből eredően. Ebben autoimmun markerek vannak jelen, így szigetsejt-ellenes antitestek, de kialakulhatnak antitestek más szervekkel szemben is – ilyenkor a II. típusú

autoimmun polyglandularis syndroma részét képezheti (pajzsmirigybetegségekkel és mellékvesekéreg-elégtelenséggel társulva). Ez a későn kialakuló IDDM-forma enyhe tünetekkel jár, gyakori az elhúzódó remissio, a retinopathia igen ritka. A viszonylag kedvező lefolyás annak tulajdonítható, hogy nem olyan kifejezett a  $\beta$ -sejtek pusztulása, mint az IDDM szokványos formáiban.

## **II. típusú diabetes mellitus – NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus**

a) elhízottaknál,

b) normális testsúlyúaknál,

c) MODY – maturity onset diabetes in young – fiataloknál halmozottan (családi jelleggel) előforduló diabetes, öröklődése domináns autosomális; a hyperglycaemia nem kifejezett;

d) NIDDDY – non-insulin-dependent diabetes in young – fiatalok sporadikus formája. A beteg normális vagy sovány testalkatú: kb. csak 1/5-e valódi NIDDM, a többi 4/5-e lassan kialakuló IDDM (LADA-forma)

### **DM-ok egyéb formái :**

– *Secundaer DM:*

– hasnyálmirigy-betegségek : chronicus pancreatitis, pancreatectomia, haemochromatosis, cysticus fibrosis miatt,

– endocrinopathiák: acromegalia, Cushing-syndroma, phaeochromo-cytoma, glucagonoma, hyperthyreosis, somatostatinoma,

– kémiai anyagok vagy gyógyszerek: thiazid-szerkezetű diureticumok, glucocorticoidok, oestrogen, catecholaminok, psychotrop szerek.

– *Más betegségekkel társuló formák :*

– genetikai syndromák: hyperlipidaemiák, izomdystrophiák, Huntington-chorea,

– egyéb formák : MRDM – malnutrition-related diabetes mellitus.

– Az insulinhatás receptorszintű zavarai:

– insulinellenes antitestek képződése,

– insulinopathia: ritka forma, génhiba okozza, ami miatt olyan insulin képződik, mely nem képes normálisan kötődni receptoraihoz. A betegek immunreactiv insulin-szintje a plasmában nagyon magas, de normális vércukorszint-változással reagálnak exogen insulinra.

– az insulinreceptor-structura zavarai, pl. acanthosis nigricansban, zsírszövet-atrophiás diabetesben,

– insulinreceptor-ellenes antitestek,

– postreceptorális zavarok (l. előbb).

– *Gestációs diabetes* : terhesség alatt kezdődik vagy akkor fedezik fel.

El kell különíteni a manifest diabetes mellitustól a **csökkent glucose-toleranciát** (impaired glucose tolerance – IGT). Ez ugyanis nem betegség (megfelel a régebbi kémiai diabetesnek, évente kb. 4-7 %-uk lesz cukorbeteg), s az jellemzi, hogy az OGTT értéke két órára nem tér vissza a normális szintre, hanem a vénás plasmában 140–200 mg%, míg a teljes vénás vérben 120–180 mg% között marad (részleteket l. előbb). Előfordulhat elhízott és normális testsúlyú egyénnél egyaránt, vagy társulhat más specifikus syndromákkal.

**75. táblázat. Más specifikus diabetes mellitus-formák**

<b>β-sejt funkció genetikai zavara</b>	<b>Kémiai anyagok és gyógyszerek</b>
20. chromosoma-defectus: HNF4α (MODY 1)	nikotinsav
7. chromosoma-defectus, glucokinase (MODY 2)	glucocorticoidok
12. chromosoma-defectus: HNF1α (MODY 3)	pajzsmirigyhormonok
13. chromosoma-defectus: IPF-1 (MODY 4)	α-adrenerg agonisták
mitochondriális DNS 3243 mutatio	β-adrenerg agonisták
más genetikai elváltozások	thiazidok
<b>Insulin-hatás genetikai zavara</b>	pentamidin, interferon-α stb.
A-typusú insulin-resistentia*	<b>Fertőzések</b>
leprechaunismus	congenitalis rubeola
Rabson-Mendenhall-syndroma	cytomegalovirus
lipoatrophias diabetes	más fertőzések
más genetikai defectusok	<b>Szokatlan immunológiai formák</b>
<b>Az exocrin pancreas betegségei</b>	anti-insulin antitestek (autoimmun syndr.)
fibrocalculous pancreatopathia	anti-insulinreceptor antitestek
pancreatitis	“Stiff man”-syndroma
trauma/pancreas-irtás	egyéb
neoplasiák	<b>Más genetikai syndromák</b>
cysticus fibrosis	Down-syndroma
haemochromatosis	Friedreich-ataxia
más formák	Huntington-chorea
<b>Endocrinopathiák</b>	Klinefelter-syndroma
Cushing-syndroma	Lawrence-Moon-Bardet-Biedel-syndroma
acromegalia	Prader-Willi-Labhart- syndroma
phaeochromocytoma	porphyria
glucagonoma	dystrophia myotonica
hyperthyreosis	Turner-syndroma
somatostatinoma	Wolfram-syndroma (DIDMOAD-syndr.)
más endocrin elváltozások	más

\* insulin-receptor mutációk: acanthosis nigricans (ebben anti-insulin antitestek is kimutathatók), PCOS esetében

**Fokozott statisztikai kockázatú** egyének: ezeknél gyakrabban alakul ki diabetes, mint az átlagpopulációnál:

– *előzetesen csökkent* glucose-tolerancia: a beteg anamnesisében szerepel egy átmeneti jellegű IGT.

– *potenciálisan csökkent glucose-tolerancia*: nem volt soha IGT-je, de jobban ki van téve annak, hogy ez, vagy egy diabetes kialakuljon (pl. familiaris veszélyeztetettség esetén).

Fokozott a statisztikai kockázat *IDDM* kialakulására genetikai hajlam (*IDDM*-ben szenvedő, főleg azonos HLA-fenotípusú testvér létezése), pancreas szigetsejt-ellenes antitestek, i.v. glucose-tesztre adott csökkent insulin-válasz, foetalis microsomia, késői menarche esetén. Az *NIDDM* kockázata emelkedett e betegek első fokú rokonainál, súlytöbblet fennállása, foetalis macrosomia (az anya számára), átmeneti hyperglycaemiára való hajlam esetén.

A **javasolt új osztályozás** törli a *IDDM* és *NIDDM* megnevezéseket, helyettük csak az 1. és 2. típus-jelölést használja és **négy diabetes mellitus-típust** különböztet meg:

**1. típus** –  $\beta$ -sejt pusztulás okozza, rendszerint abszolút insulinhiányra vezethető vissza és lehet autoimmun vagy idiopathiás eredetű; megfelel az *IDDM*-nek;

**2. típus** – a főleg insulin-resistentiával és következményes hyperinsulinizmussal járó formáktól, a főleg secretio-csökkenéssel járó formákig ( $\pm$  insulin-resistentia) foglalja magában a jelenleg *NIDDM*-nek megfelelő típust;

**3. más specifikus diabetes mellitus-formák** (l. a 75. táblázatot):

- $\beta$ -sejt funkció genetikai zavara;
- insulin-hatás genetikai zavara;
- az exocrin pancreas betegségei;
- endocrinopathiák;
- kémiai anyagok és gyógyszerek okozta formák;
- fertőzések;
- szokatlan immunológiai formák;
- más genetikai syndromák.

**4. gestatiós diabetes:** a terhesség alatt fellépő csökkent glucose-toleranciát is magába foglalná. A szülés után 6 hétre el kell végezni az OGTT-t, a diabetes újraosztályozása érdekében.

**76. táblázat. A diabetes főbb típusainak jellegzetességei**

<b>Jellemzők</b>	<b>I. típusú diabetes, IDDM</b>	<b>II. típusú diabetes, NIDDM</b>
Gyakoriság	10-15%	80-90%
Életkor	rendszerint < 30 év, főleg 5, ill. 12-14 év körül	általában 30-40 év felett, leggyakrabban 60 éven túl
Testsúly	nem társul elhízással	elhízás
Kialakulás jellege	hirtelen	lassan
Endogen plasma-insulin	csökkent vagy hiányzik	normális/emelkedett
Ketoacidosisra való hajlam	kifejezett	ritka
Plasma-glucagon	emelkedett, de supprimálható	emelkedett és resistens
Ikertestvér érintettség	< 50%	> 90%
Specifikus HLA-D antigének	társulnak	nem társulnak
Szigetsejt- ellenes antitestek (ICA)	kezdetben 80% felett	nincsenek
Pancreas szövettani képe	insulitis, a $\beta$ -sejtek többsége elpusztult	kisebb, de normális aspektusú szigetek, amiloid- lerakódás gyakori
Heveny szövődmények	főleg ketoacidoticus coma	lehet hyperosmolaris coma
Idült szövődmények* előfordulása	gyakrabban, hamarabb	ritkábban, később
Kezelés	insulin	diéta, mozgás, orális anti-diabeticumok, ritkábban insulin

\* microangiopathiás (retinopathia, nephropathia, neuropathia), és macroangiopathiás, atheroscleroticus (coronaropathia, az agyi erek és a peripheriás erek betegsége) szövődmények

Az új osztályozás, az IDDM és NIDDM megnevezések törlésével egyidőben, a diabetes mellitust – függetlenül a létrehozó októl – a *túléléshez insulint igénylő* (a régi IDDM-nek megfelelő, pl. a C-peptid-hiányos), elsősorban az *anyagcsere-egyensúly biztosításához insulint igénylő* (pl. még létező, de elégtelen endogen insulin-secretio fennálltakor), valamint *insulint nem igénylő* (más gyógyszerekkel, illetve gyógyszer nélkül is kiegyensúlyozható) formákba sorolja. Az utóbbi két kategória tulajdonképpen a mostani NIDDM-nek felel meg.

#### **2.6.2.1. I. típusú diabetes mellitus**

Az *insulin-secretio nagyfokú vagy teljes hiánya* okozza, abszolút vagy relatív *glucagon-túlsúllyal*. Klinikailag *kifejezett hyperglycaemiás* tendentia, könnyen kialakuló *decompensálódás* és *ketoacidosisra* való hajlam jellemzi, és *állandó insulin-kezelést* igényel (insulin-dependens). Az összes diabetesesek *10-15%-át* teszi ki, a *30 éves kor előtt* diagnosztizált esetek túlnyomó többségét adja.

**Etiopathogenesis:** Alapvetően különbözik a II. típusú diabetestől, mert más genetikai determináltság, más kiváltó tényezők és eltérő immunmechanizmusok szerepelnek létrejöttében.

*Genetikai tényezők* : Az I. típusú diabeteses betegek testvéreinek halmozott kockázata 6-10%, az átlagpopuláció 0,6%-ával szemben. Ha a szülők közül az egyik szenved I. típusú diabetesben, az apa esetében 6,1 %, az anyánál azonban csak 2,1 % a diabetes öröklődésének kockázata. Az I. típusú diabetes monozygota ikrek esetében kb. 50 %-ban fordul elő mindkettőnél. Ha az elsőfokú rokonok közül valaki ebben a betegségben szenved, a gyermek kb. 10 %-os valószínűséggel lesz cukorbeteg. Sajátos histocompatibilitási szöveti antigénnel társul: HLA-DR3, -DR4, és ezek kombinációja, valamint B8, B15, illetve különböző HLA-DQ allélok. Úgy gondolják, hogy az az egy vagy több gén, ami az IDDM hajlamot hordozza, a 6-os chromosomán, a HLA-D locusához közel vagy azon foglal helyet; a hajlam valószínűleg polygenicus.

Úgy tűnik, hogy a genetikusan hajlamos egyéneknél bizonyos *környezeti factorok*, így vírusok (veleszületett rubeola, mumpsz és coxsackie B), vagy toxicus anyagok (doxorubicin, streptozotocin) indítják be a  $\beta$ -sejtpusztulást, és az IDDM-et eredményező autoimmun folyamatokat. A vírusok megváltoztathatják a  $\beta$ -sejtek antigenitását, s így azok „self”-sejtekből „non-self”-sejteké alakulnak.

*Autoimmun folyamatok*: A primaer pathogeneticai lépés a *T-lymphocyták aktiválása* a beteg  $\beta$ -sejtjeinek, vagy megváltozott  $\beta$ -sejtjeinek antigénjei ellen. A reakció során *insulitis* jön létre, melyre macrophagokkal és B-lymphocytákkal kísért T-sejtes infiltratio jellemző, míg a glucagon-termelő  $\alpha$ -sejtek érintetlenek. Feltehetőleg, sejtközvetítette immunmechanizmusok destruálják a  $\beta$ -sejteket, s ha ezek több mint 90 %-a felpusztul, kialakul az IDDM.

E mechanizmusok bizonyítékeként, jelentős százalékban mutathatók ki a plazmában szigetsejt-cytoplasma ellenes antitestek (*ICA* – islet cell antibody) és/vagy szigetsejt-felület-ellenes antitestek (*ICSA* – islet cell surface antibody). ICA-pozitivitás nem-diabeteseseknél predictív értékű lehet IDDM kialakulása irányába, míg magas ICA-szint az IDDM progressiójára utal. Az autoimmun támadás célpontjaként a  $\beta$ -sejtek különböző antigénjei szerepelhetnek. Ez lehet maga az insulin és egy 64 kilodalton (*64 KD*) nagyságrendű  $\beta$ -sejtmembrán-fehérje (a glutaminsav-decarboxylase vagy *GAD*). A *GAD* ellen termelődött autoantitestek szintje az IDDM jelentős markere, az ICA, az ICSA, valamint az insulin-ellenes autoantitestek mellett.

Egyelőre nem ismert, mi váltja ki a *T-sejtek aktiválódását* ezekkel az autoantigénnel szemben, de ez kapcsolatban lehet a már említett környezeti tényezőkkel (vírusok, vegyi anyagok, toxinok), melyeknek antigén-szerkezete hasonlít az autoantigénkéhez, s az ezek ellen aktiválódott T-sejtek keresztreakciót adhatnak a  $\beta$ -sejtek antigénjeivel (*molekuláris mimikri*). A másik lehetőség – mint már láttuk –, hogy ezek a környezeti anyagok megváltoztatják a  $\beta$ -sejtek szerkezetét, s így antigén természetét is, és ez indítja be az immunrendszer aktiválódását.

A gyors progressziójú forma a gyermekeknél, a lassú progressziójú pedig a felnőtteknél dominál.

**Kórélettani folyamatok és klinikai tünetek.** Insulin hiányában a glucose nem tud behatolni a sejtekbe (máj-, izom- és zsírsejtekbe), a májban csökken a glycogenogenesis, fokozódik a glycogenolysis s a gluconeogenesis, s mindez *hyperglycaemiára* vezet. Amikor a glycaemia meghaladja a veseküszöböt (180 mg%), a cukor megjelenik a vizeletben (*glycosuria*), osmoticus diuresist hozva létre, ami *polyuriához* vezet.

A vízvesztés miatt fellépő szomjúság miatt *polydipsia* jelentkezik. A cukorvesztés pótlására *polyphagia* jön létre. Az insulinhiány miatt fennálló cukorvesztés, proteolysis és lipolysis *testsúlycsökkenésre* vezet.

Szénhidrát-hiányban a zsírok fokozott lebontása szolgáltatja a sejtek energiaforrását, ami a *ketontestek* (acetecetsav,  $\beta$ -oxyvajsav, aceton) felhalmozódását eredményezi. Ez a felhalmozódás egyrészt annak tulajdonítható, hogy a termelődő nagy mennyiséget a máj nem képes lebontani, másrészt pedig annak, hogy insulin hiányában nem működik jól a citromsavas körfolyamat (Krebs–Szent-Györgyi-ciklus), amely normális körülmények között lebontja a ketontesteket (l. a régi megállapítást: a zsírok a szénhidrátok tüzeiben égnak el). A ketontestek savi jellege *acidosis*-t vált ki, amihez hozzájárul még a fokozott nátrium-vesztés is, mely a vizelet savas termékeinek semlegesítésére fordítódik.

A szervezet csökkent ellenálló képessége miatt gyakoriak a *fertőzések* (bőr- és húgyúti fertőzések, esetleg tbc stb.). Korai tünet lehet a *pruritus*, mely különösen a nemi szervek környékén kifejezett. Kisgyermekkorban visszatérhet az enuresis, fiatalokon a polyphagia anorexiába mehet át. Öregeknél szédülés, keringési zavarok, retina-elváltozások, hályogképződés léphet fel.

Az *acidosis* miatt hányinger, hányás, étvágytalanság, súlyos esetben vérnyomás-csökkenés, acetonszag (amely rothadt alma szagára hasonlít), Kussmaul-légzés, aluszékonyság, majd coma következhet be.

### **Laboratóriumi eredmények:**

– *Vércukorszint-meghatározás*: A kórisme megerősítéséhez elegendő, ha a vénás plasmában í jeun mért cukorszint *két* alkalommal eléri vagy meghaladja a *140 mg%-ot* ( $\geq 7,8$  mmol/L). Megjegyzendő, hogy az evolutio követésére s a therapia hatékonyságának felmérésére nem elegendő csupán a reggeli vércukrot vizsgálni, hanem vércukor-profilét kell megállapítani, naponta többször (minimum 3-szor napközben + egyszer éjjel) meghatározva a glycaemiát.

– *OGTT-próba* : Ha 75 g glucose po. bevitele után a vénás plasma-glucose-szint értéke 2 óra múlva és legalább még egyszer a 2 órás teszt alatt, eléri vagy meghaladja a *200 mg%-ot* ( $\geq 11,1$  mmol/L), szintén a cukorbetegség diagnosisa mellett szól. Mivel e teszt eredményei igen változékonyak, sokak véleménye szerint ez csak epidemiológiai szűrésre használható, a kórisme individuális megerősítésére kevésbé, s ezért legalább két ilyen teszt elvégzését ajánlják.

– *Glycosuria*: egyedüli tünetként még nem jelent cukorbetegséget, mert felléphet akkor is, ha csökken a vese glucose-küszöbe. Mellituriák is okozhatják, ezért ezek kizárandók terheseknél, szoptatóknál. Ilyenkor a glycaemia normális.

– *Ketonaemia és ketonuria*: ketoacidosis esetén jelentkeznek (ilyenkor a ketonaemia átlag 18 mmol/L); csak hyperglycaemia mellett jelentik a diabetes decompensálódását, ennek hiányában alkoholos coma vagy éhezés következményei is lehetnek.

– *Glycosilált (glycalt) haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>)*: A tartósan magas vércukorszint sorbitol-képződéshez vezet, ami a fehérjék nem-enzymaticus glycálódását váltja ki. Ez a meghatározás az utolsó 4-6 hét (más vélemények szerint 3 hónap) hyperglycaemiájának mértékéről és tartamáról ad retrospectiv felvilágosítást, vagyis ennek értéke megmutatja az említett periódusban végzett kezelés hatékonyságát. Normális értéke 5-8% (a laboratóriumok többségében 6%-ig), 9% felett már kóros, de 12-15%-ig is emelkedhet.

- A *vérlipidek* meghatározása: Gyakori a secundaer hyperlipoproteinaemia, különösen a hypertriglyceridaemia s a hypercholesterinaemia, valamint a magas szabad zsírsav-szint. Ezek mellett az LDL- s a HDL-cholesterint is meghatározhatjuk.
- A vérplasma  $Na^+$ -,  $K^+$ -, *phosphat*-szintje meghatározására szükség lehet, olykor a  $\gamma$ -GT, *tejsavsztint* és a plasma osmoticus nyomása vizsgálatára is.
- A *microalbuminuria* (20-200 mg/nap vagy 20-200  $\mu$ g/perc) kimutatása: kezdeti nephropathiára utal, ez még a glycaemia normalizálására reversibilis. Az állandó *proteinuria* (melyből az albuminuria > 200 mg/nap vagy 200  $\mu$ g/perc, illetve a teljes proteinuria > 500 mg/nap) kialakult diabeteses nephropathiát jelent. A vesefunctio további romlása compensált, majd decompensált veseelégtelenséghez vezet (a creatinin-clearance < 80 mL/perc/1,73 m<sup>2</sup>), annak minden szövődményével.
- *Húgyúti fertőzések* esetén (gyakoriak az ascendáló pyelonephritisek) ezek laboratóriumi kivizsgálása is szükséges.
- Veseelégtelenség fázisában *creatinin*-szintet, *carbamidot*, illetve *BUN*-t kell meghatározunk.

Jól felszerelt laboratóriumokban egyéb, az említett első szinten felüli vizsgálatok is végezhetők: insulin, C-peptid, insulin-ellenes antitestek, ICA stb. meghatározása.

**Paraclinikai vizsgálatok:** EKG, a peripheriás keringés vizsgálata (oscillometria, Doppler), a veseműködés vizsgálata, valamint az ideggyógyászati és szemészeti ellenőrzés.

**Kórisme:** A klinikai tünetek, így a polyuria, polydipsia, polyphagia, fogyás (gyakran megtartott étvágy mellett), gyengeség-érzet, jól orientálnak cukorbetegség irányába. Ritkán az első tünet a ketoacidosis is lehet.

A diagnoszt a laboratórium konfirmálja, hyperglycaemiát, glycosuriát, olykor ketonaemiát és ketonuriát mutatva ki. A kórisme felállításához elegendő, ha az éhomi vénás vérplasmában mért cukorérték legalább két alkalommal meghaladja a 140 mg%-ot, vagy az OGTT – a két órás mérés végén és közben még legalább egyszer – a 200 mg%-ot.

*Gestatiós diabetes* diagnosisához, az éhomi vércukorszint meghatározása után, f jeun 100 g glucoset adunk po. Pozitívnak tekintjük a vizsgálatot, ha legalább két vénás plasma-mintában az értékek eléri, vagy meghaladják az alábbiakat: f.j. 105, 1 órás 190, 2 órás 165 és 3 órás a 145 mg%-ot.

**Elkülönítő kórisme:** – *átmeneti hyperglycaemiától* (stressz stb.)

- *NIDDM-től, secundaer diabetesektől* s a diabetes más formáitól
- más *polyuro-polydipsiás* syndromáktól: diabetes insipidus, psychogen polydipsia, hyperparathyreosis, hyperaldosteronismus, veseelégtelenség polyuriás fázisa;
- *thyreotoxicosis, phaeochromocytoma* – melyek szintén megtartott étvágy melletti fo-gyással járhatnak;
- egyéb *fogyással* járó megbetegedésektől: pl. fekélybetegség, rezekált gyomor stb.
- Wolfram (DIDMOAD)-syndroma: diabetes insipidus, diabetes mellitus, opticus atrophia és idegi eredetű sükettség tünetegyüttese. Autosomális, recesszív öröklődésű kórkép, mely teljes és selectiv  $\beta$ -sejtpusztulást, valamint súlyos és progresszív neuronvesztést okoz. A diabetes gyakran gyermekkorban kezdődik.



– *haemochromatosis*: szintén autosomális recesszív génnek tulajdonítható, gyakori az insulin-resistentia, s a vas-túlsúly egyéb tünetei is fennállnak: bőr-hyperpigmentatio, hepatomegalia, cirrhosis.

A szövödményektől kezdve a diabetes két alapformáját (IDDM, NIDDM) – didaktikai és gyakorlati megfontolásokból – együtt fogjuk tárgyalni.

#### 2.6.2.2. II. típusú diabetes mellitus

*Felnőtteknél* (rendszerint 40 éves kor felett) alakul ki, mint a leggyakoribb DM-forma, az összes esetek 80-90%-át adva. Noha rendszerint egységes betegségként írják le, heterogén csoportot képez; gyakran társul *elhízással*, *nem* hajlamos ketoacidoticus *decompensatióra*, *nem insulin-dependens* (az elején, később viszont szükség lehet insulin-kezelésre).

Az esetek túlnyomó többségében *insulin-resistentiával* jár (az elhízás és a mozgásszegénység következtében csökken az insulin-receptorok érzékenysége, vagy „down-regulation” miatt redukálódik számuk, olykor postreceptorialis zavarok állnak fenn), s relatív vagy abszolút *hyperinsulinaemia* következik be (szemben az I. típusú diabetessel, ahol az insulin csökkent vagy hiányzik), ami megakadályozza a ketoacidosis létrejöttét. *Diéta, fizikai aktivitás* az insulin-resistentia csökkenésére vezet, s néha önmagukban elegendők a NIDDM kiegyensúlyozására, vagy ez megvalósítható *orális antidiabeticumokkal* és csak ritkán kerül sor insulin-kezelésre.

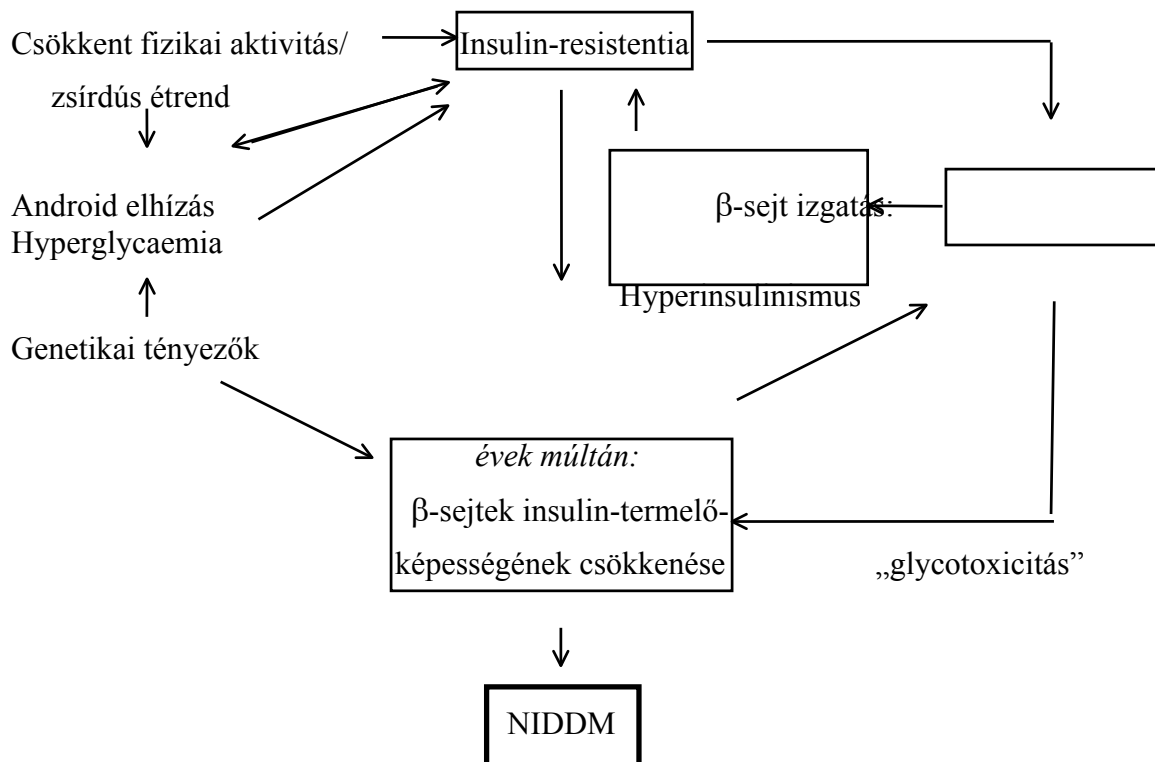
Előfordul, hogy már fiatal korban jelentkezik (MODY, NIDDY).

**Etiopathogenesis:** A betegség erős *genetikai* determinizmussal rendelkezik. NIDDM-ben szenvedő betegek testvéreinek halmozott kockázata diabetes kialakulására 10-30%, az átlagpopuláció 5%-ához képest. Ha a szülők közül az *anya* szenved II. típusú diabetesben, az utódoknál 2-3-szor nagyobb a kockázat diabetesre, mint az apa esetében. Ha az elsőfokú rokonok között található egy diabeteses, a gyermek megbetegedésének valószínűsége 50 %. Az egypetéjű ikrek genetikai egyezése 60-90%-os. A genetikai determináltság *polygenicus*, csak kis százalékban találtak meghatározó specifikus mutációt.

Pathogenesise nem teljesen tisztázott, multifactorialisnak látszik. A legkorábbi zavar az *insulin-resistentia*, mely hyperglycaemiához, s ez – a  $\beta$ -sejtek izgatása révén – *hyperinsulinismushoz* vezet.

Ezt kimutatni a legegyszerűbben az *iv. glucose-tolerancia-teszt*tel lehet, úgy, hogy 0,05-0,1 NE/ttkg insulint fecskendezve be, nem érjük el a glycaemia normális, 50%-os csökkenését (ehhez sokszor nagy adag, 0,3 NE/ttkg insulin szükséges). Kimutatható a vércukorszint és az insulinaemia arányának meghatározásával is (I. metabolicus X-syndroma). A hyperinsulinismus már ifjúkorban kialakulhat, s akár egy-két évtizeddel is megelőzheti az NIDDM jelentkezését.

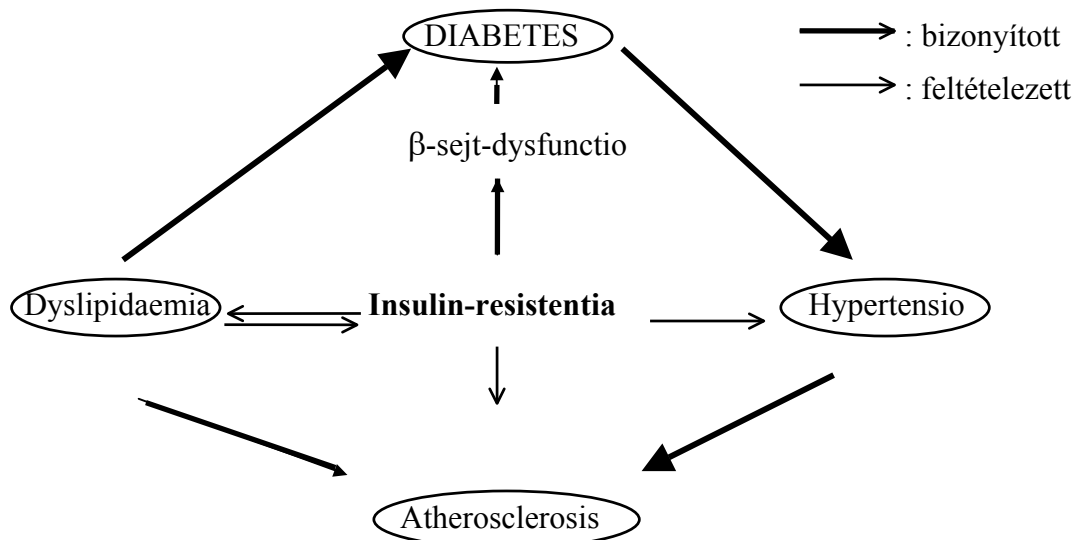
Az insulin-resistentia öröklöttsége még nem jelenti a betegség kifejlődését, ideális testsúlynál ez ritkán következik be. A *zsírdús étkezés*, a *kevés fizikai aktivitás*, s a következményes *elhízás* (főleg a törzsre lokalizálódó android-forma) lényeges a betegség kifejlődésében. A  $\beta$ -sejtek *fokozott működése kezdetben compensálja* az insulin-resistentiát. Évek során aktivitásuk csökken, majd elégtelenné válik, és ekkor jelentkezik a II. típusú diabetes. NIDDM-ban az étkezés okozta insulin-secretio első fázisa alacsony értékű, vagy hiányzik. Nem tisztázott, hogy mi okozza a  $\beta$ -sejtek pusztulását; az öröklött tényezőkön kívül – az egyik elmélet szerint – épp a *hyperglycaemia* lenne „*toxicus*” rájuk nézve. Így, circulus vitiosus jön létre a hyperglycaemia és az insulin-secretio csökkenése, azaz a  $\beta$ -sejt-laesio között (I. a 81. ábrát). Kimutatták, hogy a  $\beta$ -sejtekben amyloidszerű (amylin) rostok halmozódnak fel.



**81. ábra. A II. típusú diabetes mellitus kialakulásának hypotheticus mechanizmusa**

A fenti mechanizmusok mellett, más tényezők is szerepet kapnak az IDDM létrejöttében, figyelembevéve a Reaven által kidolgozott *metabolicus X-syndroma* pathogenetikai jelentőségét:

### X-syndroma



**82. ábra. A II. típusú diabetes mellitus kapcsolata az X-szindrómával**

A *máj* is hozzájárul az éhomi hyperglycaemia fenntartásához. Normális állapotban az éhomi insulinszint elegendő a májglucose-termelés elnyomásához, s a glycaemia normális szinten tartásához. Ebben az állapotban a keringő insulin-szint nem elegendő a májglucose-termelés gátlására, így ez fokozódik, s a diabetes kialakulásának késői szakaszában az éhomi hypergly-

caemia fő tényezőjévé válik. Tehát, a II. típusú diabetes kifejlődésének előrehaladott fázisában az insulin-resistentia, az insulinhiány és a májbeli *fokozott glucose-termelés* egyaránt hozzájárul a hyperglycaemia fennállásához.

**Klinikai tünetek:** Mint láttuk, rendszerint 40 éves kor felett jelentkeznek, csak ritkán fiataloknál. A betegek nagy része (80-90%) *elhízott*, leggyakrabban *android*-típusú elhízást mutat. Az *I. típusú diabetesnél említett tünetek* itt is fennállhatnak, de korántsem olyan kifejezettek, mint abban. Sőt, a betegség tünetmentes is lehet, és a vércukor rutin ellenőrzése tárja fel a diagnózist. Gyakoriak a *fertőzések* (vulvovaginitisek, idült bőrfertőzések, húgyúti infekciók), s a *nemi működési zavarok* (férfiaknál impotencia).

**Laboratóriumi vizsgálatok:** I. az I. típusú diabetesnél.

A **diagnosis**ban nagyobb szerepe van az *OGTT*-nek. *Ř* jeun 75 g, 300 ml vízben oldott glucoset itatunk a beteggel, s 2 óra leforgása alatt 30 percenként meghatározzuk a cukorszintet a vénás plasmában, ill. vérben. Az éhomi érték, normális körülmények között vénás plasmában mérve, 140 (teljes vénás vérben pedig 120) mg% alatt van. *Diabetesben* eléri vagy meghaladja ezt a szintet, míg a két órás érték meghaladja a 200 (ill. teljes vénás vérben a 180) mg%-ot, és a próba során előfordul még egy, ilyen szintet meghaladó érték. *Csökkent glucose-tolerancia* esetén az éhomi érték 140 (ill. teljes vérben 120) mg% alatt van, de a két órás érték nem tér vissza a kiinduló szintre, hanem 140-200 (ill. teljes vérben 120-180) mg% között marad.

**Elkülönítő kórisme:** Elsősorban *elhízástól* kell elkülöníteni. *Terhesek* legalább 50%-ánál mutatható ki cukor a vizeletben, főleg a harmadik és negyedik hónapban.

*Célszerv-resistentiával járó hyperglycaemia* jelentkezhet hyperthyreosisban, Cushing-szindrómában, acromegáliában, glucagonomában, májlaesiókban, egyes izombetegségekben (dys-trophia myotonica), haemochromatosisban, lipoatrophiaiban. Phaeochromocytomában, az adrenalin hyperglycaemizáló hatásán kívül, több más mechanizmus is (célszerv-resistentia, fokozott glucagon-secretio, az insulin-elválasztás gátlása) magyarázhatja a hyperglycaemiát.

Egyes *gyógyszerek* (phenytoin, thiazid-szerkezetű diureticumok, glucocorticoidok nagy adagjai) szintén hyperglycaemiát okozhatnak.

**A cukorbetegség (I., II. típus és egyéb formák) szövődményei:** Lehetnek heveny és késői szövődmények. A heveny szövődmények közé tartoznak: a ketoacidoticus coma (ez főleg az I. típusú diabetesnél fordul elő), a hyperosmolaris coma (elsősorban idősebb, II. típusú cukorbetegéknél), hypoglycaemiás coma (abszolút vagy relatív hyperinsulinismus következménye), lactat-acidosis (rendszerint biguanidok váltják ki, éhezés segíti elő).

### 2.6.2.3. A diabetes mellitus heveny szövődményei

#### **Ketoacidoticus coma:**

Életet veszélyeztető állapot, 10%-os halálozással jár. A halál oka lehet agyödema, aspiráció, pancreatitis, tüdőödema, érelzáródás, fertőzés és myocardium infarctus. Fokozatosan vagy hirtelen alakul ki. Nem kizárólag az IDDM szövődménye, de sokkal gyakoribb ebben. Kiválthatja: fertőzőbetegség, láz, stressz, trauma, műtét, éhezés, zsírdús és szénhidrát-szegény táplálkozás, a kezelés megszakítása vagy elégtelensége.

Így, az insulinhiány súlyosbodik, a cukoréhség miatt a zsírsavak bomlanak le, következésképpen *ketontestek* képződnek; utóbbiak a citrát-körben („a szénhidrátok tüzeiben”) nem tudnak lebomlani, de *zsír-resynthesis sem* lehetséges, ugyanis hiányzik az ehhez szükséges  $\alpha$ -glycero-phosphat, amely normális körülmények között szénhidrátokból keletkezik. A savas jellegű ketontestek felhalmozódása metabolicus acidosist okoz, ez serkenti az *ACTH*-

secretiót, amely – a glucocorticoidok fokozott termelése útján – növeli a gluconeogenesis, s így a hyperglycaemia még kifejezettebb lesz. A fokozott glucagon-secretio is hozzájárul a hyperglycaemiához.

A *kifejezett hyperglycaemia* miatt, a plasma magas osmoticus nyomása révén, a *sejtek dehidratálódnak*, s ezt különösen az idegsejtek sínylik meg. A nagymértékű glycosuria, melyet intenzív polyuria kísér, valamint a ketontestek Na-sók formájában történő ürülése (amelyek szintén vizet visznek magukkal), a hányás és hasmenés, valamint az acidoticus hyperpnoe, nagyfokú *víz- és sóvesztés*et okoznak.

Az insulinhiány miatt a *sejtekből  $K^+$  lép ki*, így hyperkaliaemia alakul ki, s az intracellularis víztér csökken; a fehérje- és glycogen tartalékok szintén csökkennek.

Tünetek: Az acidosis és az exsiccosis megnyilvánulásai:

- a bőr, a nyálkahártya, a nyelv száraz, az arc beesett, a szemgolyók puhák, beesettek;
- a légzés nagy amplitudójú, szapora, majd Kussmaul-légzés jelentkezik, a lehelet acetonszagú;
- keringési zavarok: a pulzus szapora, könnyen elnyomható, a végtagok hűvösek, a vérnyomás esik, collapsus jöhet létre; a beteg cyanoticus;
- gyomor-bél traktusi zavarok: hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalmak, akár pancreatitis;
- kiválasztás: oliguria, anuria, a rest-nitrogen emelkedése; vizeletben: glycosuria, ketontestek, vörösvértestek, albuminuria, cylindruria;
- központi idegrendszeri tünetek: rossz közérzet, gyengeségérzés, fejfájás, aluszékonyság, hypothermia, areflexia, ritkán (főleg gyermekeknél) heveny agyoedema alakulhat ki (utóbbi CT-vel is konfirmálható).

*Laboratórium: vércukor magas* (rendszerint 200-1800 mg% közt), a vér besűrűsödött, így a haematokrit emelkedett és *leucocytosis* (15 000 – 50 000) jön létre. *Ketonaemia, ketonuria* (acetonuria) áll fenn. Megjegyzendő, hogy a kereskedelembe kapható, vércukorszint és ketontestek megállapítására szolgáló teszt-papírcsíkok csak orientatív jellegű eredményeket adnak. Pl. nem mutatják ki a  $\beta$ -oxyvajsavat, s ha ez a predomináló ketontest, a ketoacidosis felderítetlen maradhat.

A ketoacidoticus coma *elkülönítő kórisméje*:

- *alkoholos ketoacidosis*tól: elégtelenül táplálkozó chronicus alkoholistáknál jelentkezik, hányással és hasi fájdalmakkal. A vércukorszint normális vagy enyhén emelkedett (al 150 mg%-ot ritkán haladja meg) és magas a szabad zsírsav-szint is. A betegek több mint 50 %-ánál *pancreatitis*re utaló jelek is fennállnak, és sokuknál – az acut epizód lezajlása után – csökkent glucose-tolerancia, vagy enyhe NIDDM mutatható ki;
- *éhezéses ketoacidosis*tól;
- *hypoglycaemiás comától*: az állapot ilyenkor nem kelti súlyos betegség látszatát. Ugyanakkor segít az anamnesis, valamint a dehydratio, acetonszag, cyanosis hiánya. Éhségérzet, profúz izzadás, remegés jelentkezik, a pulzus s a vérnyomás rendszerint emelkedett, a vércukorszint alacsony; szükség esetén glucose-próbát is alkalmazhatunk (a részleteket l. később);
- *tejsav-acidosis*tól: főleg biguanid-származékok segítik elő ennek létrejöttét;

– *szerves savmérgezésektől* (salicylsav, bórsav): ezekben nincsen hyperglycaemia, glycosuria, acetonuria, acetonszag;

– *agyi apoplexiától*.

*Kezelés:* Sürgősség, a beteget – minél hamarabb – jól felszerelt laboratóriummal rendelkező kórházba kell szállítani. Vért veszünk a laboratóriumi eredmények megállapítására, s minél előbb elkezdjük a kezelést.

*Folyadékpótlás: 0,9% NaCl-infusio:* az 1.-3. óra közt kb. 1 L/h, a 4. órától csak kb. 0,5 L/h bevitele szükséges. A 2. órától az infúzióhoz 2 g KCl-ot adunk literenként, a 4. órában 0,5 g-ot, ezután a K-szint dönt. *Kussmaul-légzés* esetén, ha a pH < 7,  $\text{NaHCO}_3$ -ot is társítunk (100 mEq/L mennyiségben).

Ha a vércukorszint már 300 mg%-ra csökkent (16,5 mmol/L), 5%-os glucose-oldatot is infundálunk; ha a vérnyomás alacsony (*shock*), 0,5 l Rheomacrodex<sup>R</sup>, azaz *Dextran-40* adandó. Kb. 4-8 L infúziót viszünk be egy nap leforgása alatt. Vigyáznunk kell, hogy szívbetegeknél, időseknél, ne terheljük túl a keringést, mert tüdőödémát okozhatunk.

*Insulinból 8-10 NE-et adunk óránként perfúzióban* – adagját a vércukorszinthez adaptáljuk. Ilyen kis insulin adagok alkalmazásával elkerülhető a hypoglycaemia és a hypokaliaemia kialakulása (feltétel: állandó laboratóriumi kontroll lehetősége).

Szükség esetén a keringést *szívszerekkel* támogatjuk, *antibioticumot* adunk a fertőzés megelőzésére. Ha a *gyomor* atóniás, annak legtöbbször véres nedvét *szondán* keresztül leszívjuk. Ha nincs spontán vizelés *hólyagkatétért* helyezünk be.

### **Hyperosmolaris coma**

II. típusú diabetesben gyakoribb. Alattomosan kezdődik, főleg *időseknél*, különösen korábban diagnosztizálatlan vagy kezeletlen esetekben. Életet veszélyeztető állapot, mortalitási aránya 50% felett van. A kiváltó ok lehet heveny fertőzés (főleg pneumonia vagy Gram-negatív sepsis), gyógyszerek (glucocorticoidok, phenytoin, diureticumok, iv. glucose-terhelés), peritonealis vagy haemodialysis.

*A vércukorszint igen magas, 700-2000 mg% körüli értékeket ér el, anélkül, hogy ketoacidosis lépne fel* (nincs Kussmaul-légzés, sem acetonszag). Feltételezik, hogy van elegendő insulin a ketosis elkerülésére, viszont a hyperglycaemia okozta *hyperosmolalitás nem ingerli kellően a szomjúság-központot*, s így jelentős *dehydratio* lép fel.

*Klinikailag az exsiccosis tünetei* vannak előtérben: száraz bőr, nyelv, lágy szemgolyók, vérnyomáscsökkenés, tachycardia. A folyadékvesztés miatt lép fel a *tudatzavar*, majd *lethargia*, ami még inkább megakadályozza a folyadékfelvételt. *Láz, areflexia, göctünetek*, időnként *görcsök* majd *coma* következik be. A vizeletben nagyfokú *glycosuria* észlelhető, viszont *nincsen aceton*, s a plasma-osmolalitás igen magas. A plasmában magas a BUN és a serum-creatinin.

*Kezelés:* 2-3 L izotóniás NaCl-ot adunk perfúzió formájában 2 óra alatt. Ha ez elegendő ahhoz, hogy stabilizálja a vérnyomást és keringést, helyreállítsa a vizeletürítést, akkor ezután 0,45%-os NaCl-ot perfundálunk akár 10 L-ig, összhangban a gyakori vérnyomásmérés eredményével, a beteg cardiovascularis állapotával és folyadék-egyensúlyával. *Insulinból 10-25 NE-et viszünk be 4 óránként*, vagy ugyanolyan schema szerint, mint a *ketoacidoticus coma* kezelésénél. A K-beviteltől is gondoskodni kell.

## Hypoglycaemiás coma

Rendszerint az antidiabeticus szerek (főleg az insulin-készítmények, s a tartós hatású sulfonylurea-származékok) okozzák, vagy a relatíve elégtelen táplálék-, főleg szénhidrát-bevitel vagy nehéz fizikai munka, esetleg sport. A tüneteket l. az I. típusú diabetes elkülönítő kórisméjénél és a továbbiakban, a hypoglycaemiás syndrománál. Ha a beteg eszméletét már elvesztette, kezelésére 25-50 g *glucoset* viszünk be iv. 50%-os oldatban, majd 5%-os glucose-oldattal folytatjuk, amíg a beteg önmaga képes táplálkozni.

## Tejsav-acidosis

A vér normális tejsav-tartalmának forrásai a vörösvértestek, a vázizmok, a bőr és az agy. A májban és a vesében alakul át glukózzá és oxidálódik, majd kiürül. Felszaporodását előidézhetsz fokozott termelése (*szöveti hypoxia* kapcsán), csökkent lebontása (*májelégtelenség*) vagy mindkettő (pl. *keringési elégtelenségben*). Így, a lactat-acidosis előfordulhat *légzési, máj-, szívelégtelenségben, septicaemiában, végtagi érelzáródásban, bélinfarctusban*.

Cukorbetegknél gyakran *biguanidok* (főleg phenformin) válthatják ki, de gondolni kell rá acidosisos cukorbetegek esetében is, főleg súlyos állapotban. Megjegyzendő, hogy nagyon sok országban ezért vonták ki a biguanidokat a therapiából.

*Klinikailag* nagyfokú *hyperventillatio, tudatzavar, stupor, coma* jellemzi. Ha a lactat-acidosis oka szöveti hypoxia vagy a keringés összeomlása, a klinikai kép változó, s az *alapbetegségre* jellemző lehet. A spontán vagy *idiopathiás* formában viszont gyorsan alakul ki (néhány óra alatt), a vérnyomás és a peripheriás keringés jó, cyanosis nincs.

*Laboratórium:* A vércukorszint lehet normális, csökkent vagy emelkedett. A *bicarbonat-szint és a vér pH* nagyon *alacsony*. Jellemző a *magas anion-rés* (a serum chlorid + bicarbonat összegét a serum-nátriumból kivonva – maeq/L-ben – normálisan 15-nél kevesebbet kapunk). Ha a magas anion-rést nem magyarázzák szerves, szervetlen savak vagy mérgező anyagok (ketosavak, uraemia, salicylátok, methyl-alcohol, ethylenglycol), akkor valószínűleg tejsav-acidosisról van szó. *Hyperphosphataemia* is utalhat tejsav-acidosisra, ha nem áll fenn azotaemia.

A *tejsav-szint emelkedése* bizonyítja a diagnosist, melynek normál tartománya 0,5-2,2 mmol/L (átlagban 1 mmol/L), s amely ilyenkor 7 mmol/L vagy magasabb is lehet (azonnal lehűtött és szétválasztott vérmintában kell meghatározni).

*Kezelés:* Elsősorban *oki* kezelés (pl. antibioticum stb.). Súlyos lactat-acidosis sürgősségi kezelésére 1-2 L *fiziológiás oldatot* perfundálunk, és nátriumbicarbonat-oldatot (pH > 7,2) adagolunk. *Haemodialysis, peritonealis dialysis, dichloracetat* alkalmazható (utóbbi elősegíti a pyruvat eltávolítását).

### 2.6.2.4. A diabetes mellitus késői szövődményei

Két nagy csoportra oszthatók: microangiopathiás és macroangiopathiás szövődményekre. A microangiopathiás komplikációk közé tartozik a retino-, nephro- és neuropathia diabetica, míg a macroangiopathiások közé az atherosclerosis és annak különböző megnyilvánulásai, elsősorban a coronaropathia, a perifériás és az agyi erek laesioi.

A késői szövődmények kórélettanát nem ismerjük pontosan. Azt azonban kétséget kizáróan kimutatták, hogy a *tartósan emelkedett glucose-szintek* alapvető szerepet játszanak ezek kialakulásában. A magas vércukor nem-enzymaticus mechanizmus révén kötődik a fehérjékhez, és megváltoztatja azok szerkezetét, *glycosylálódásukhoz* (glycalásukhoz) vezetve ( $\text{glucose} + \text{fehérje} \rightarrow \text{Schiff-bázis} \rightarrow \text{Amadori-termék} \rightarrow \text{AGEs, advanced glycosylation end-products, azaz előrehaladott glycosylatiós végtermékek}$ ). A fehérjék

glycálása *megnyilvánul* a vörösvértestek membránja és haemoglobinja szintjén (az utóbbit – *HbA<sub>1c</sub>* – gyakran használják a kezelés hatékonyságának felmérésére, l. előbb), az endothelium, a szemlencse, a glomeruláris alaphártya, az idegek myelinhüvelye, a fibrinogen, az antithrombin III, a coronariák és más vérerek falának fehérjéi, a lipoproteinek (LDL), a kollagén szintjén. Következésképpen fokozódik az érfalak permeabilitása, csökken, majd elvész az erek rugalmassága, enzimzavarok lépnek fel, és csökken a lipoproteinek clearance-e.

Normális működésű vesék a keringésből eltávolítják az AGEs-t; diabeteses *nephropathiában* azonban ezek szintje drámai módon emelkedik. Mivel e termékek elősegítik – a microangiopathia kialakulása mellett – az *érelmeszesedést* is, diabeteses nephropathiában felgyorsul az atherosclerosis, s hamar halálhoz vezet.

A kialakuló **microangiopathia** miatt jönnek létre a retina, a vesék és a peripheriás idegek súlyos elváltozásai.

A **retinopathia diabetica** kétféleképpen nyilvánulhat meg:

- egyszerű, *nem-proliferatív* retinopathia, melyre *microaneurismák* kialakulása, a venulák, capillarisek, arteriolák dilatációja, oedema, exsudatio, vérzés jellemző;

- *proliferatív retinopathia*: a capillarisek elzáródás után *neovascularisatio* jelenik meg, *proliferatív* megnyilvánulásokkal (ún. *malignus retinopathia*, mely 50%-ban 5 év után *vakságra* vezet); bevérzések jelentkezhetnek az üvegtestben, kialakulhatnak preretinalealis *vérzések*, sőt *retinaleválás* is bekövetkezhet (utóbbi három azonnali vakságot okoz).

A szemlencse fehérjéinek glycálódása korai *cataractát* okozhat. Ezek a lencsehomályok a diabetes tartamával és az idült hyperglycaemia súlyosságával függnek össze. *Glaucoma* is fel-lephet.

**Diabeteses neuropathiában** feltételezik, hogy a neuronok *Schwann-sejtjeiben* felhalmozódik a sorbitol és csökken a myoinositol, ami az idegek demyelinisációját, axonalis károsodását és funkciózavarát idézi elő. Feltételezik, hogy a vasa nervorum laesioi is hozzájárulnak a neuropathiák kialakulásához. A retina capillarisaiban ugyancsak kimutathatók a fenti elváltozások.

A diabeteses neuropathia klinikai megnyilvánulásai igen változatosak. Leggyakrabban az alsó végtagokon lép fel distalis symmetricus *polyneuropathia*. Előbb az érzőidegek károsodnak, kezdetben paraesthesiák, hypoesthesiák, égőérzés, majd fájdalom (hyperalgia), érzéskiesések (pl. a mélyérzés csökkenése), carpal-tunnel syndroma lép fel. Később a mozgató idegek károsodása is bekövetkezik.

*Mononeuropathiák* is jelentkezhetnek, főleg az agyidegek (III., IV., VI., VII.) területén, ezért ptosis, strabismus, ritkán diplopia alakulhat ki. Ezek hirtelen lépnek fel, és rendszerint hetek-hónapok múltán spontán megoldódnak. A neuropathia az intercostalis idegeket szintén érintheti, ilyenkor a fájdalom egy vagy több dermatomára lokalizálódik, vagy mellkasi, illetve hasi fájdalmak jelentkezhetnek.

*Vegetatív neuropathia* is kialakulhat, ami a sympathicus és parasympathicus idegeket egyaránt érintheti. Megnyilvánulhat tachycardiában és orthostaticus hypotensióban, fájdalommentes szívinfarctusban, pupilla-elváltozásokban, illetve a peristaltica zavaraiiban, melyek hányingert, teltségérzetet, székrekedést vagy diarrhoeát okoznak. A bőrön trophicus zavarok, fájdalommentes fekély (gangrena) alakulhat ki. A húgyhólyag dysfunctiója incontinenciában vagy vizelet-retentióban nyilvánul meg. Férfiaknál gyakori az impotencia és retrograd ejaculatio is előfordulhat.

**Nephropathia diabetica:** A veseglomerulusok *capillar*isainak *membrana basalis*a vastagszik meg, különböző fokú glomerulosclerosist, majd veseelégtelenséget okozva.

A *glomerulosclerosis* kétféle lehet: *diffus* (ez a gyakoribb), vagy *nodularis (intercapil-laris)*, utóbbit *Kimmelstiel–Wilson-syndromának* is nevezzük. Mindkettő nagyfokú fehérjevizelést okoz. Kezdetben *microalbuminuria* van (melynek oka a IV. típusú collagen-synthesis fokozódása és a heparan sulphat csökkenése a glomerulusokban, vagy tubularis laesio, vagy mindkettő). A *microalbuminuria* foka arányos a vérnyomás emelkedésével. Később egyre fokozódó proteinuria jelentkezik, amelynek következménye a hypoalbuminaemiával, oedemával és a keringő  $\beta$ -lipoproteinek felszaporodásával járó *nephrosis-syndroma*. Diabeteses nephropathiában a proteinuria nem csökken a veseelégtelenség előrehaladásával (szemben más vesebetegségekkel), ezzel párhuzamosan viszont *emelkedik a glucose veseküszöbe*, ezért *csökkenhet a glycosuria*.



**77. táblázat. A nephropathia diabetica lefolyásának stádiumai**

<b>Stádium</b>	<b>Kezdet</b>	<b>Functionalis zavarok</b>	<b>Morphológiai/ klinikai elváltozások</b>	<b>A progresszió kockázati tényezői</b>
1.Korai hypertrophia és hyperfunctio	A kórisme pillanatában jelen van	Fokozott a glomerularis filtratio (150-160 mL/perc) és a glomerulusok capillaris-nyomása; az albumin-excretio és a serum-creatinin normális.	Nő a veseméret, a glomerulusok volumene, s a capillaris filtratio összfelszíne	Hyperglycaemia
2.Klinikai tünetek nélküli veselaesio	A kórisme után 1-2 évre, kb. 2-5 évet tart	Megegyeznek az előző fáziséivel.	A glomerularis és tubularis capillarisok alapmembránjai megvastagodnak; nő a mesangialis térfogat. Glomerulosclerosis. Vérnyomás enyhén emelkedhet	Hyperglycaemia. A glomerularis capillaris-nyomás. Genetikai tényezők (családi jellegű magasvérnyomás). A systhemás magasvérnyomás és a nagy fehérjetartalmú diéta szerepe vitatott.
3. Kezdeti nephropathia	7-15 évvel a kórisme után	Microalbuminuria: 0,02-0,2 µg/perc, a glomerularis filtratio normális vagy enyhén emelkedett (130-160 mL/perc), majd csökkenni kezd, a serum-creatinin normális.	A glomerulosclerosis tovább progrediál. Magasvérnyomás	Systhemás hypertensio A hyperglycaemia és a nagy fehérjetartalmú diéta szerepe vitatott.
4.Manifeszt nephropathia	10-30 évvel a kórisme után	Albuminuria > 0,2 µg/perc, proteinuria. A glomerularis filtrációs ráta normális vagy enyhén csökkent (130-30 mL/perc), stabilan romlik, a creatinin enyhén emelkedett.	Előrehaladott glomerulosclerosis. Magas vérnyomás (60-70%). Retinopathia.	Systhemás hypertensio. A diéta fehérjetúlsúlyának szerepe vitatott.
5. A vesebetegség végstádiuma	20-40 évvel a kórisme után	A glomerularis filtrációs ráta < 30 mL/perc, proteinuria. A serum creatinin ≥ 884 µmol/L.	I. az előző fázist. Magas vérnyomás. Retinopathia.	

A **láb gangrenája**: Diabeteseseken 20-szor gyakoribb, mint az átlagpopulációnál. Szerepel benne a peripheriás keringési zavar (mind a microangiopathia, mind a nagy és közepes erek atherosclerosisa), a neuropathia és a másodlagos infectiók. A cigarettázás szigorúan eltiltandó, s el kell kerülni a legkisebb traumákat is. Megfelelő higiénés preventio, a bőrkeményedések kezelése, a legkisebb sérülések azonnali gyógyítása késleltetheti a gangrena kialakulását.

**Diabeteses macroangiopathiák**: Diabeteses betegek *szív-ér rendszeri* kockázata 2-4-szer nagyobb a nem-diabetesesekéhez képest. A diabeteses nők rizikója megegyezik a férfiakéval. A szokványos kockázati tényezők – dohányzás, hypercholesterinaemia, magasvérnyomás – tovább rontja a kilátásokat. Cukorbetegknél fokozódik a vérlemezkék összecsapzódása, csökken a vörösvértestek alakváltoztató képessége és a fibrinolyticus aktivitás. A lipoproteinek glycolódása miatt csökken eliminációjuk a májban, s ez elősegíti az atherosclerosist; az érfalak is laedáltak. Mindez gyorsabban kialakuló *érelmeszesedést* és fokozott *thromboemboliás* veszélyt jelent. Gyakoribb a *szívinfartus*, s ez gyakran (a vegetatív neuropathia miatt) fájdalomtalanul jelentkezik. Infartus kapcsán nagyobb a mortalitás és a fellépő szívelégtelenség előfordulása, mint az átlagpopulációnál.

A peripheriás keringési zavarok létrejöttében (melyek claudicatióhoz, fekélyhez, gangrenához vezetnek) a micro- és macroangiopathia egyaránt szerepet játszik.

Idült szövődményként megemlíthetjük még a *fertőzéseket*. Lehetnek manifeszt vagy latens, helyi vagy általános, heveny vagy idült fertőzések. Létrejöttüket elősegíti a hyperglycaemia, alultápláltság, dehydratio, valamint a micro- és macroangiopathiás érelváltozások.

Előfordulhat *cholelythiasis*, *zsírmáj*, *xanthomák*, *arthropathia diabetica*, valamint számos fogászati elváltozás, l. *gyakori a caries és a parodontopathia* (utóbbi a fogak kihullására vezethet).

#### 2.6.2.5. A cukorbetegség kezelése

Bizonyított tény, hogy a hyperglycaemia s az általa okozott fehérje-glycosylálás a chronicus, microangiopathiás szövődmények alapja. Éppen ezért arra kell törekednünk, hogy a **glycaemiát folyamatosan a normális vagy közel normális szinten** tartsuk. Ennek viszont az a veszélye, hogy gyakori vagy súlyos hypoglycaemiás állapotok jöhetnek létre. Az elfogadható maximális vércukorszintek az egyes kezelési ajánlások szerint különbözők, de általános érvényű az a törekvés, hogy *kerüljük a 180-200 mg%-ot meghaladó postprandialis glycaemiát* s ugyanakkor a *hypoglycaemiát is*, és ha lehetséges, az *éhomi vércukorszint ne haladja meg a 130 mg%-ot*. Ezek a célok a NIDDM-s betegek többségénél megvalósíthatók, s ez érvényes egyes IDDM-s betegekre is. A helyzetet mindig egyedileg kell mérlegelni.

Nagyon fontos a **betegek megfelelő felvilágosítása** a betegség tüneteit, lehetséges heveny és idült szövődményeit, a diéta és a fizikai tevékenység fontosságát illetőleg. Lényeges ismeriük a kezelési lehetőségeket és módokat, az adagokat és a lehetséges mellékhatásokat, a higiénés szabályokat (lábápolás stb.), a késői szövődmények megelőzésére. Meg kell tanítani őket arra, hogy kövessék súlyukat (s legalább megközelítően) a vércukorszintjüket, glycosuriájukat, acetoniájukat és idejében felismerjék a hypoglycaemiás tüneteket, vagy az egyéb, heveny veszélyt jelentő megnyilvánulásokat. Tanácsos, hogy rendelkezzenek olyan speciális könyvecskével vagy *egészségügyi lappal*, amelyben – személyi adataik mellett – fel van tüntetve betegségük, kezelésük, és azok a teendők is, amelyeket az őket esetleg eszméletlenül találó személynek tennie kell életük megmentése érdekében.

A kezelés fő pillérei: megfelelő étrend, fizikai aktivitás és gyógyszeres kezelés (orális antidiabeticumok és insulin).

**Étrendi kezelés:** A *kalóriaszükséglet*ből indulunk ki, biztosítva ugyanakkor a *szénhidrát, fehérje, zsír* megfelelő arányát. Célunk az is, hogy a beteg *ideális testsúlyt* érjen el, tehát, ha elhízott *hypocaloriás*, ha sovány, *hypercaloriás* étrendet kell fogyasszon.

Ki kell zárunk a *gyors felszívódású* szénhidrátokat: cukor, méz, édességek, édes italok és gyümölcsök; *korlátozott* mennyiségben fogyasztható kenyér, burgonya, rizs, gríz, tésztafélék, hüvelyesek, ugyanakkor *nagy mennyiségben* használhatók zöldségek, főzelékek (rostos élelmiszerek). Édesítésre *saccharint* vagy *ciklamátot* alkalmazunk. Javallt a naponta többszöri (5-6) étkezés, egy alkalommal csak kis mennyiségeket fogyasztva (az insulin-kezelés alatt lévők egyszer éjjel is étkezhetnek).

Könnyű testi munkát végző felnőttnek kb. 20-30 kal/ttkg-kénti energiára van szüksége, ami pl. 60/70 kg-ra számítva 1200-2100 kalóriának felel meg. Gyermekek, fiatalok, nehéz testi munkát végző felnőttek valamivel többet igényelnek, míg az ülőfoglalkozású elhízott betegek kevesebbet (10-15 kal/testtkg).

I. típusú normális testsúlyú diabeteses esetén normokaloriás étrendet kell biztosítanunk, mely a kalóriabevitel 50-55%-át szénhidráttal, 12-15%-át fehérjével, s a fennmaradó 30%-ot százalékot zsírral (főleg telítetlen zsírokkal) valósítja meg. A minimális napi fehérjebevitel 0,9 g/testtkg, de veselaesio esetén csak 0,8 g/ttkg adható. Ha növekedésben lévő (veselaesio nélküli) gyermekről van szó, a fehérje arányát emelni kell. Leromlott betegeknél hyperkaloriás étrendre van szükség.

Elhízott, II. típusú diabetesben, a beteg fogyasztására kell törekednünk, mivel a fogyás fokozza az insulin-sensibilitást. A kalóriabevitelt úgy kell csökkentenünk, hogy ülőfoglalkozás esetén napi 600 kalóriát, közepes munkavégzésnél 1400 kalóriát biztosítsunk. Rendszerint 200 g körüli szénhidrátot adunk naponta, ez képezi a kalóriabevitel kb. 50%-át; 20% fehérje bevitelével biztosítjuk a napi fehérjeszükségletet, a fennmaradó 30%-ot zsír fedezi. El kell kerülnünk azonban az állati eredetű zsírokat (szalonna, disznózsír, vaj), főleg telítetlen zsírsavakat tartalmazó olajokat (napraforgó, oliva), és növényi eredetű margarínokat adhatunk.

Megjegyezzük, hogy a NIDDM 50-60%-a csupán diétával kiegyensúlyozható.

A megfelelő **fizikai aktivitás** biztosítása (testmozgás, sétálás, kocogás, bizonyos – nem veszélyes – sportok, megfelelő ellenőrzés alatt) igen fontos, ugyanis ez helyrehozza az izomszövet érzékenységét insulin iránt (csökken az insulin-resistentia). Ugyanakkor, az elhízottaknál, hozzájárul az óhajtott fogyás megvalósításához is.

Ha a 2-3 hónapig alkalmazott diéta és megfelelő testmozgás önmagában nem elegendő, gyógyszeres kezelésre kell áttérnünk.

A **gyógyszeres kezelés** magában foglalja az orális antidiabeticumokat és az insulint.

**Orális antidiabeticumokat** II. típusú diabetes kezelésére használunk, azzal a megszo-rítással, hogy szigorúan ellenjavalltak terheseknél, tekintve a fejlődési rendellenességek veszélyét.

Klasszikusan két csoportra oszthatók: sulphonylurea-származékokra és biguanidokra.

A **sulphonylureák** fokozzák az insulin felszabadulását a  $\beta$ -sejtekből (sensibilizálva őket glucose iránt), elősegítik kötődését a receptorokhoz, és gátolják a máj glucose-synthesisét is. A vércukorszint következményes mérséklésével csökkentik a "glucotoxicitást". Újabban (egyelőre csak állatkísérletekben) kimutatták, hogy hatásaikat specifikus receptorok közvetítik. Az egyes hatóanyagokra vonatkozó adatokat a következő táblázat tartalmazza.

**78. táblázat. A sulphonylureák adagjai és hatástartamuk**

Kémiai név	Napi dózis-tartomány [mg]	Hatástartam [h]	Dózis/nap
I. generációjú sulphonylureák			
Acetohexamid	250-1500	10-16	1-2
Chlorpropamid	100-500	20-60	1
Tolazamid	100-1000	10-16	1-2
Tolbutamid	500-3000	6-12	2-3
II. generációjú sulphonylureák			
Glyburid (Glibenclamid)	1,25-20	10-16 (24)	1-2
Glipizid	2,5-40	6-12 (24)	1-2
Gliclazid	80-240	10-16 (24)	1-2
Glibornurid	12,5-100	6-12	1-2

Sok vita folyik a sulphonylurea-, illetve az insulin-kezelés előnyeiről és hátrányairól NIDDM-ban. A legtöbb szaktekinetly egyetért abban, hogy a sulphonylurea kipróbálása elfogadható olyan asympotomás II. típusú diabeteses betegek esetén, akiknél a hyperglycaemia nem reagált kellőképpen a testsúly-csökkenésre. Ezek a szerek azonban általában olyanoknál a leghatékonyabbak, akiknél már a fogyás is javulást okozott; vagyis a kezelés mellett további erőfeszítéseket kell tenni az elhízás csökkentésére. Ha azonban a sulphonylurea-kezelés elégtelen, s egyéb oralis antidiabeticumok sem vezetnek eredményre, insulinra kell rátérni.

Kezdetben a lehető legkisebb hatékony dosisban kell alkalmaznunk a sulphonylureákat, mert a  $\beta$ -sejtek érzékenysége megőrzött, sőt fokozott (a receptor up-regulált), így friss esetekben kifejezett a hypoglykaemizáló hatásuk. Tartósan és nagy adagokban adva, a receptorok down-regulációját váltják ki, vagyis a hatás nem fog fokozódni – optimális, közepes adagban kell ezeket használni.

Az I. generáció képviselői reversibilisen kötődnek a plasma-fehérjékhez, ezért hatásukat fokozhatják olyan szerek (phenylbutazon, salicylatok, clofibrat, dicumarin-származékok, antibacterialis sulphonamidok), amelyek – erősen kötődve az említett fehérjékhez – növelik szabad frakciójukat.

A II. generációjú szerek sokkal erősebbek az I. generáció képviselőinél (pl. a glyburid és glipizid 100-szor hatékonyabb a tolbutamidnál), ezért tartós és *súlyos hypoglycaemiát* idézhetnek elő. Cardiovascularis és idősebb betegek kezelésére csak óvatosan alkalmazhatók, olyankor, ha ezek nem reagáltak I. generációjú szerekre. Ez áll a chlorpropamidra nézve is, amely tartós hatású. A tartós hatású sulphonylureák okozta hypoglycaemia súlyos lehet, és napokig tarthat, vagy napokon át ismétlődhet a kezelés leállítását után is. Ezért 2-3 napig akkor is kórházban, megfigyelés alatt kell tartani a beteget, ha ezek a hypoglycaemia kezdeti kezelésére jól reagáltak.

A sulphonylureák *megválasztásánál* figyelembe kell vennünk a beteg életkorát s a cukorbetegség súlyosságát egyaránt: míg kezdeti fázisban rendszerint elegendőnek bizonyul a rövid hatású készítmény, előrehaladottabb formákban, ill. 50-60 éves korban rendszerint

erősebb és tartósabb szerre van szükség (vagy biguanid társítására). Még idősebb korban egyik fontos célunk a hyper- és hypoglykaemiák elkerülése, így az I generációs szereket részesítjük előnyben. Választásunkat az is meghatározza, hogy basalis kezelésre, vagy a stimulált insulin-secretio fokozására akarjuk felhasználni a sulphonylurea-készítményeket, ugyanis az előbbi célra a tartós, utóbbira a gyorsan és rövid ideig ható szerek felelnek meg. Ne igyekezzünk hamar egyensúlyi állapot elérésére, mert ez kedvezőtlenül befolyásolja a retinopathiát. A microangiopathiás szövödmények fellépésekor a cél a normoglykaemiára törekvés és nem feltétlenül szükséges az insulin-kezelés bevezetése. A nephropathia vonatkozásában úgy tartják, hogy 200  $\mu\text{mol/L}$  creatinin-szintig érvédő típusú sulphonylurea adható, e fölött intenzív insulin-kezelés szükséges.

*Mellékhatások, ellenjavallatok:* Az összes sulphonylurea a májban metabolizálódik, de csak a tolbutamid, a tolazamid s a glibenclamid inaktiválódik kizárólag a májban, ezért májkárosodás esetén nem szabad őket alkalmazni. A chlorpropamid s az acetohexamid viszont veseelégtelenségben kerülendő, mert a vizelettel aktív formában ürülnek. A chlorpropamid ellenjavallt idősebb betegeknél is, mivel ez SIADH-t (fokozott ADH-elválasztást), hyponatraemiát és mentális zavarokat okozhat.

A sulphonylureák (pl. glibenclamid) okozta *hypoglykaemiák* hasonlítanak az insulin-hypoglykaemiákhoz, de a neurológiai tünetek kifejezetten tartósak; a hypoglykaemia 24-48 órát is tarthat. Kezelésükre nem elegendő az iv. bolus-glucose, hanem – kórházi beutalás mellett – diazoxid vagy octreotid alkalmazása is szükséges. A glucagon nem felel meg, mert fokozza az insulin-secretiót.

Mivel a placentán átjutva, embriotoxikus hatásokat okoznak, generatív korban (a *terhesség* lehetősége miatt) a sulphonylureák alkalmazása tilos.

*Időseknél*, mint már említettük, inkább a kevésbé erős, I. generációjú sulphonylureákat választjuk (a legbiztonságosabbnak a tolbutamid látszik). A glipizid mind máj-, mind vesekárosodás esetén ellenjavallt, de idősebeknél a glibenclamidnál előnyösebb, mert hatáserevsége kisebb.

Allergiás reakciók és cholestasisos sárgaság ritkán fordul elő sulphonylureák adása során.

*Készítmények:* Az I. generációjú sulphonylureák közül nálunk a tolbutamid van (hasonló néven, 0,5 g-os tabl. formájában) forgalomban, míg a II. generációjú származékok közül a glibenclamid (Manini<sup>R</sup>, Glibenclamid<sup>R</sup>, 5 mg-os tabl.), a glipizid (Minidiab<sup>R</sup> néven) és a gliclazid (Diaprel<sup>R</sup>). Utóbbiról azt tartják, hogy kedvező hatású retinopathiában.

A sulphonylurea-származékokat általában étkezések előtt szoktuk adni.

A cukorbetegség kezelésére nemrég bevezetett újabb vegyületcsoport a sulphonylureákkal szerkezetileg és hatásmechanizmus szempontjából is számos hasonló vonással rendelkező *carbamoylmethylbenzo-sav-származékok* csoportja. E csoport legfontosabb képviselője a **repaglinid**. (NovoNorm<sup>R</sup>), egy, a meglitiniddel rokon benzo-sav-származék. A meglitinid a glibenclamid nem-sulphonylurea természetű része, melynek konfigurációja hasonlít egyes sulphonylureákéhoz. Hatásmechanizmusuk is hasonló, amennyiben  $\beta$ -cytotrop hatást fejtenek ki. A repaglinid fokozza a  $\beta$ -sejtek működését (hatása csak akkor nem jön létre, ha ezek functionálisan teljesen kimerültek), – s mivel *gyorsan felszívódik és rövid hatású* (felezési ideje kb. 1 óra) – elsősorban a postprandialis insulin-secretiót serkenti. Így a *postprandialis hyperglycaemiát* hívatott csökkenteni, vagyis abban az időszakban hat, amikor az insulin-igény a legnagyobb, amit a II. típusú diabetesben szenvedők  $\beta$ -sejtjei már nem képesek kielégíteni. A hatás rövid tartamának megvan az az előnye is, hogy nem okoz hypoglycaemiát az étkezéseket követő időszakokban, sem pedig preprandialisan. A vércukorszint csökkentésével

a "glucotoxicitás", s így az insulinresistentia is mérséklődik. Rugalmasabb alkalmazkodást tesz lehetővé az étkezések okozta hyperglycaemiákhoz, hiszen csak a főétkezések során kell használni, az "one meal, one dose – no meal, no dose" elve alapján.

Alkalmazásával ugyanazt a célt követik, mint a rövid hatású insulinok bevezetésével (l. később, a lispro-insulint): visszaállítani a fiziológiás insulinaemiát, amely normális körülmények között postprandiálisan éri el csúcspontjait, de 2. típusú diabetesben ez az emelkedés elégtelen.

A repaglinid hatékonysága a II. generációjú sulphonylureákéhoz hasonló (Gomis, 1998), de általában (Landgraf, 1998), és különösen éjszaka ritkábban okoz hypoglycaemiát, időseknél pedig nem növeli a hypoglycaemiás szövődmények számát (Schatz, 1998). Nem okozott hypoglycaemiát akkor sem, ha a paciens elhagyott egy étkezést. Jobb terápiás alkalmazkodást tesz lehetővé, mint a naponta kétszer adott sulphonylureák (Landgraf, 1998).

Jó eredményekkel társítható *metforminnal*, nemcsak a hatékonyság fokozására, hanem azért is, mert így igen kedvezően befolyásolja a HbA<sub>1c</sub>-t, (Moses, 1998), vagyis a microangiopathiás szövődmények megelőzését így szolgálhatja a legjobban.

Étkezés előtt közvetlenül, vagy 15-30 perccel adjuk szájon keresztül, kezdetben rendszerint 3×0,5 mg-ot naponta, de ha ez nem bizonyul elegendőnek, tíznaponként fokozatosan emelhető az adag 3×1, majd 3×2 mg-ra, é.í.t., viszont a napi 16 mg nem haladható meg. Szükség esetén társítható metforminnal vagy akár insulin-kezeléssel is (rendszerint semiretard-típusú készítményekkel), ellenjavallt azonban együttadni sulphonylureákkal. Ellenjavallt terhességben, szoptatás idején, súlyos máj- és vesebetegségekben, allergia esetén, I. típusú cukorbetegségben és ketoacidosisban. Mellékhatásai – gyakoriság és súlyosság szempontjából – hasonlítanak az egyéb orális antidiabeticumok után észleltekhöz (leggyakrabban enyhe hypoglycaemia, átmeneti látászavarok, hasmenés, hányinger, néha a májenzimek emelkedése).

**Biguanidok:** Csökkentik a glucose felszívódását, potenciálják az insulin-hatást az izomszövetben (de a zsírszövetben nem), csökkentik az étvágyat, gátolják a májban a glucogenolysist s a gluconeogenesisist, s mindezek miatt elsősorban kifejezett elhízással járó NIDDM-ban használják.

Nagy veszélyük az, hogy tejsav-acidosist okozhatnak, különösen a phenformin (főleg légzőkészülék-, máj-, vese-, szív-ér rendszer károsodása esetén), ezért Angliában, az Egyesült Államokban és számos más országban a biguanidok terápiás alkalmazását betiltották.

Nálunk a *metformin* (Meguan<sup>R</sup> 0,5 g-os tabl.) és a *buformin* (Buformin<sup>R</sup> 0,1 g-os tabl.) van forgalomban. Naponta 1-3 tabl. adható belőlük.

A biguanidok társíthatók sulphonylurea-készítményekkel vagy insulinnal.

A sulphonylureákhoz hasonlóan, ezek is ellenjavalltak terheseknél.

Egy tanulmány azt állapította meg, hogy a tolbutamiddal és a már nem használt phenforminnal kezelt cukorbeteg cardiovascularis halálózása meghaladta az insulinnal vagy placeboval kezelt betegekéét. A vizsgált populációban azonban többségben voltak az elhízottak, és rögzített adatokat alkalmaztak, ezért ezeket az eredményeket igen vitatják.

**A glucose intestinalis felszívódását gátló szerek:**

Ide tartozik az *acarbose* (Glucobay<sup>R</sup>), amely azáltal fejti ki ezt a hatását, hogy gátolja a di-, oligo- és polysaccharidok lebontását a bélsatornában.

Adjuvánsként adható mindkét típusú diabetesben, társítható diétával, sulphonylureákkal vagy insulinnal. Nem adható viszont terheseeknek és szoptató anyáknak. Adagja kezdetben  $3 \times 50$ , majd  $3 \times 100$  mg/nap, egyéni beállítást igényel. Mellékhatásai nem jelentősek: puffadás, hasi fájdalmak, ritkán hasmenés.

#### **Insulin-kezelés: Javallatai:**

– elsősorban *IDDM* kezelésére, valamint *ketoacidoticus* állapotokban, melyek leggyakrabban ennek keretében lépnek fel;

– *NIDDM* kezelésére is (néha csak átmenetileg):

– ha *nem egyensúlyozható ki* diétával és orális antidiabeticumokkal, vagy utóbbiak komoly mellékhatásokat okoznak;

– *heveny szövődmények* esetén: pl. hyperosmolaris coma, fertőzések, trauma, műtét, szülés, lázas állapotok; ugyancsak javallható jelentős testsúlycsökkenés, vagy vesebetegség esetén, ill. akkor is, ha a beteg vagy az orvos ezt a kezelést *választja*;

– *idült, microangiopathiás szövődmények* esetében;

– *terhességben*: még akkor is, ha egészen kicsi insulin-adagokra van szükség, ugyanis az orális antidiabeticumok ellenjavalltak, malformatív veszélyeik miatt.

#### **Az insulin-készítmények jellemzői:**

– az *insulin eredete*: Lehet szarvasmarha eredetű, amely az emberi insulintól három aminosavban különbözik, s így ez okozza legtöbbször az anti-insulin antitestek képződését, ami insulin-allergiát, immunológiai resistenciát, illetve helyi lipoatrophia-t eredményez. A sertés-eredetű csupán egy aminosavban különbözik az emberi insulintól, ezért ezzel ritkábbak a fenti szövődmények.

Ma már – ha lehetséges – legtöbbször *human-insulint* alkalmazunk, amelyet recombinans DNS-módszerrel állítanak elő (biosyntheticus human-insulin), vagy a sertés-insulinnak human-insulinná való átalakításával, enzymaticus úton (semisyntheticus human-insulin). Az előbbi nálunk Humulin<sup>R</sup> néven van forgalomban. Human-insulin alkalmazása ajánlott insulin-allergia, immunológiai resistencia, lipoatrophia, átmeneti insulin-kezelés, gestációs diabetes és minden újonnan felfedezett I. típusú diabetes kezelésére.

– *tisztítottsági foka*: Az állati pancreasból kivont készítmények – különösen régebben – nem voltak kellőképpen tisztítva és bizonyos mértékben tartalmaztak proinsulin-szerű átmeneti termékeket, glucagont, somatostatint, PP-t, sőt exocrin szövet-összetevőket is. Ma már az ilyen készítményeket nem használják, csak a magasan tisztított monocomponens formákat (MC). Ezek előnye az is, hogy hatékonyságukat jól megőrzik, ezért hűtésük ajánlott ugyan, de nem döntő fontosságú (a szélsőséges meleg és hideg elkerülendő).

– az insulin *concentrációja*: Régebben kizárólag 40 NE/mL töménységben tartalmazták az insulint a készítmények, ma már több gyár 100 NE/mL koncentrációjú készítményeket állít elő.

#### **Hatástartamukat illetően az insulin-készítmények 3 fő típusát különböztetjük meg:**

##### **1. Gyors hatású (reguláris, solubilis) insulin-készítmények:**

Ezek hatása a sc. beadás után kb. 20-30 percre létrejön, maximális 2-4 óra között, de csak kb. 5-7, átlagban 6 órát tart. Ez az *egyetlen* insulin-típus, amely *intravénásan* vagy infúziós pumpával adható. Sürgősségi esetekben, főleg diabeteses ketoacidosisban különösen hasznos,

vagy olyankor, ha az insulin-szükséglet gyorsan változik, pl. műtét során vagy heveny fertőzés idején. Ezek solubilis, kristályos cink-insulin-készítmények.

Nálunk ilyen az *Actrapid<sup>R</sup>* (MC sertés-insulin, 40 NE/mL), míg a human-insulinok közül a *Humulin<sup>R</sup> -R* (40 ill. 100 NE/mL-t – az utóbbi patron formájában) van forgalomban.

A gyors hatású humán insulin nagyon hajlamos a *polimerizálódásra*. Oldatban a leggyakoribb formája a hexamer, mely ahhoz, hogy felszívódhasson, dimerekké, majd monomerekké kell disszociáljon. A disszociáció mértéke így a felszívódás sebességmeghatározó lépése.

Újabb vívmány az insulin-készítmények területén az *insulin-analógok* alkalmazása. A *lispro insulin* sajátos szerkezete – a B28 helyzetben levő prolint felcserélték a B29 posztionban található lysinnel, kiküszöbölve ezáltal a human insulin nagy fokú polymerizálódási hajlamát – lehetővé teszi, hogy a subcutan injekciós helyről gyorsabban szívódjék fel, mint a hagyományos rövid hatástartamú (reguláris) human insulin. Ezért hatása *hamarabb* kialakul, jobban megfelel a postprandiális hyperglykaemia kontrolljára, hatástartama pedig *rövidebb*; maximális hatása kb. ugyanakkor szűnik meg, amikor az étkezés során létrejövő hyperglykaemia is. Így a Humalog<sup>R</sup> (lispro humán insulin-analóg) hatása a subcutan beadást követő kb. 0-15 percen jelentkezik, a vérben maximális koncentrációját 30-70 percre éri el és hatástartama 2-5 óra. Ennek következtében közvetlenül az étkezések előtt adható, és nem igényel osztott étkezést, mert a beadás utáni 3-4 óra közt nem okoz hypoglykaemiás tendenciát, mint a többi reguláris insulin (köztük a human insulin is). Az előzők alapján evidens, hogy az étkezést követő nagyfokú hyperglycaemia minden formájában alkalmazható. Nagy előnye, hogy csökken a beadást követő késői, valamint az éjszakai hypoglycaemiák gyakorisága (*White és mtsai, 1997, Tamás és mtsai, 1997*). Jó eredményeket észleltek terhességi diabetesben (*Ilie és mtsai, 1998*), májcirrhosis egyidejű fennállásakor (II. típusú diabetes mellitusban), főleg májelégtelenség okozta encephalopathiában (*Gentile és mtsai, 1998*). Mivel hatása rövid, gyakran kell társítani intermedier típusú (NPH-) insulin-készítménnyel, főleg ritka étkezések esetén (este vagy délben), (*Annuzzi, 1998*).

## 2. Közepes hatású (intermediaer) készítmények:

Hatásuk 1-2 óra múlva jelentkezik, 4-18 órát (néha többet is) tart. Naponta rendszerint 2-szer kell adni őket sc. Gyakran keverik solubilis insulinokkal.

Ilyen, human-insulint tartalmazó készítmény a *Humulin<sup>R</sup>-N*, amely NPH-t (neutrális protamin Hagedorn insulint) tartalmaz, amelynek hatása egy óra múlva kezdődik, 2-8 óra között maximális, és 18-20 órát tart.

Ezt kombinálva Humulin-R<sup>R</sup>-rel, jönnek létre a különböző *kevert* készítmények, így a *Humulin<sup>R</sup>-M* típusok: *M1, M2, M3, M4* (a számok az oldódó és az NPH típusú insulin arányát adják meg, pl. M1 10% oldódó és 90% NPH-t tartalmaz). Leggyakrabban az M2-t, M3-t használjuk, melyek hatása a beadás után fél órával kezdődik, maximális 1 és 9 óra között és 14-16 órát tart. Analóg készítmények a *Mixtard<sup>R</sup> 10, 20, 30, 40*, valamint a hasonló összetételű *pen- (toll)-* formájú (félautomata-készülékkel adagolható) kevert készítmények (pl. a Novo Nordisk cég közepes hatástartamú Penfilljei és a Lilly cég hasonló Cartridge-ai).

Ide sorolhatók *egyes cinkinsulin-készítmények* is; ezek lassú felszívódását a feleslegben adagolt cinkkel képzett amorf és kristályos insulinsuspensio biztosítja. Ilyen készítmények a *Semilente<sup>R</sup> MC* (hatástartama 8-12 óra), a *Humulin<sup>R</sup>-L* (lente), s a *Monotard<sup>R</sup> HM* (ezek hatása 18-20 órát tart). E cinkinsulin-készítmények *hátrányai* az NPH-insulinokkal szemben: nem patronozhatók, a Semilente MC<sup>R</sup> semmivel sem keverhető, a Humulin<sup>R</sup>-L nem keverhető a Humulin<sup>R</sup>-R-rel, Monotard<sup>R</sup> HM pedig nem keverhető Actrapid<sup>R</sup> HM-mel.



### 3. Tartós (hosszú vagy elhúzódó) hatású insulinok:

20-24 órát (néha többet is) tart a hatásuk. Ezeket naponta rendszerint egy alkalommal fecskendezzük be sc. Többnyire csak II. típusú diabetesesek kezelésére válnak be, akik néha napi egyetlen insulin-injectióval egyensúlyban tarthatók. Kristályos cinkinsulinok, melyek szintén nem patronozhatók, és nem keverhetők gyors hatású készítményekkel. További hátrányuk az egyenetlen felszívódás, és nagyobb adagokban alkalmazva önmagukban is a vércukor labilitását okozhatják. Kisebb adagokban használva, kitűnő *basis*-készítmények intenzív insulinkezelés keretében.

Ilyen a *Humulin<sup>R</sup>-U (ultralente)* és az *Ultratard<sup>R</sup> HM*, melyek hatása 3,5-4 óra múlva kezdődik, maximumát 6-14 h között éri el, és kb. 20- 24 órát tart.

Az előzőkből következik, hogy az intermediaer és a tartós hatású insulin-készítmények a beadás után általában 4-6, ill. 8-10 óra múlva érik el csúcskoncentrációjukat, ami miatt éjfél után, illetve kora hajnalban hypoglycaemia, a kora reggeli órákban viszont már hyperglycaemia jöhet létre. Próbálkoznak előnyösebb farmakokinetikájú tartós hatású készítmények előállításával, közülük jelenleg az egyetlen megfelelőnek látszó insulinanalóg a B-lánc végén diarginin-substitúcióval kiegészített *HOE 901*, melynek kipróbálása klinikai fázisban van.

Az insulin-kezelés **gyakorlati** megtervezésénél figyelembe kell vennünk a normális insulin-secretiós viszonyokat. Nem-diabeteses egyéneknél az insulin-secretio két összetevője különíthető el: a **basalis** és a **stimulált secretio**. A basalis insulin folyamatosan választódik el az étkezések között és az éjszaka folyamán 0,5-1 NE/h sebességgel, ami 5-15  $\mu$ NE/mL serum-concentrációt eredményez. Az alacsony basalis insulin-szint csökkenti a máj glucose-termelését, de csak annyira, hogy az agy energiaigényét fedező vércukorszint fennmaradjon. Diabetes esetén a basalis secretiót *közepes vagy elhúzódó* hatástartamú insulinnal igyekszünk leutánozni (rendszerint naponta két alkalommal juttatva be). Étkezések hatására az insulin-secretio stimulációja következik be, 60-80  $\mu$ NE/mL serum-szintet biztosítva az étkezés kezdetétől kb. harminc percig. Az insulin-concentratio 2-4 h elteltével tér vissza a basalis értékre. A stimulált insulin-secretiót diabetesben *gyors hatású* insulin adagolásával próbáljuk pótolni, ill. kiegészíteni.

Sajnálatos módon, mind a gyors, mind az elhúzódó hatású insulin-készítmények *farmakokinetikai* profilja erősen *eltér* az endogen insulinétól. Az endogen insulin vérszintje étkezés után kb. 30 perc múlva éri el a csúcskoncentrációt, s 2-3 óra múlva visszatér a basalis szintre. Ezzel szemben a sc. adott gyors hatású, reguláris insulin csak kb. 2-3 (4) óra múlva éri el a maximális vér-koncentrációt és hatása 4-6 órát tart. Ebből következik, hogy szokványos kezeléseken esetén a diabetesesek vércukorszintje az étkezés utáni első órákban túl magasra emelkedik, 2-4 órával később viszont hypoglycaemia következhet be, amelynek kivédésére osztott étkezést (vagy „közti étkezést”) szükséges beiktatni. Úgy látszik, hogy az említett hátrányok jelentős részét kiküszöbölhetjük a frissen bevezetett insulin-analógok (pl. *lispro* insulin) alkalmazásával (l. előbb), melynek farmakokinetikája jól megközelíti a stimulált endogen insulin-secretio időbeni lefolyását. Így nincs szükség „kivárára” az insulin beadása és az étkezés között, és az insulin-adást követő 4-6 órában a hypoglycaemia veszélye kisebb, mint a szokványos reguláris human insulin után. A *lispro* insulin ugyanakkor jól társítható intermediaer (NPH vagy lente típusú) készítményekkel.

A *lispro insulin* alkalmazása még nem terjedt el széles körben, így nem is lehet felmérni minden előnyét és hátrányát. Az azonban már tisztázódott, hogy adása *javallt* egyéb módon nem csökkenthető, *jelentős* mértékű *postprandialis hyperglycaemia* fennállásakor, mind IDDM, mind NIDDM esetén. Mivel hatástartama rövid, az IDDM-nek csak a *remissió*

fázisában előnyös, különben napi három injekció nem képes teljesen lefedni a nappali insulinszükségletet. Az éjszakai és nappali *hypoglycaemiák* számának *csökkentése* érdekében szintén eredményesen alkalmazható.

Már volt szó arról, hogy a közepes és *elhúzódó* hatású insulin-készítmények – amelyeket basalis insulin-kezelésre alkalmazunk – farmakokinetikailag szintén nem felelnek meg a velük szemben támasztott követelményeknek (l. előbb), s azt is említettük, hogy e téren is folynak kísérletek ideális *insulinanalog* előállítására (l. HOE 901).

Az insulin-készítményeket rendszerint *sc.* adagoljuk, bármely testrészen, ahol laza a bőr (has, comb, kar, derék, far felső része). Ajánlatos a beadási helyek váltogatása, de ez lehetőleg egyetlen testtáj területén történjék (a legjobb a hasi regio, ahonnan a solubilis insulin gyorsabban felszívódik). Felnőtteknél 1, 0,5 és 0,3 mL-es eldobható, műanyag fecskendők használatosak, míg kisgyermekeknél speciális beosztású 0,5 és 0,3 mL-es fecskendők (kis dózisok alkalmazására).

Mint már eddig néhányszor említettük, újabban, a többszöri kezelés megkönnyítésére, hordozható, tollméretű, *félautomata készülékekkel* adagolható készítményeket hoznak forgalomba. Ilyenek: a gyors hatású insulint adagolók közül az *Actrapid<sup>R</sup> HM Penfill*, s a *Humulin<sup>R</sup> R Cartridge*, melyek 100 NE/mL solubilis human insulin-patront és sapkával védett tűt tartalmaznak. A közepes hatásúak közül a human insulin (így a *Humulin<sup>R</sup>*) N- és kevert, M-típusai, a már említett különböző *Cartridge*-ok és *Penfill*-ek vannak forgalomban. Újabban a *Humalog<sup>R</sup>* is rendelkezésre áll *Cartridge* formájában, önmagában és együttes kiszerezésben *Humulin<sup>R</sup> N Cartridge*-dzel, *Combi-Pack<sup>R</sup>* néven. Az ilyen típusú készülékek használata lehetővé teszi, hogy a beteg ne hordjon magával insulin-ampullát és fecskendőket, ha napközben is injekciót kell adnia magának.

Ritkábban im. is alkalmazhatunk insulin-készítményeket. Heveny szövődmények esetén pedig az insulint iv. adjuk, de erre a célra csak solubilis, azaz gyors hatású, ún. regularis készítményeket használhatunk.

A solubilis insulint néha zárt rendszerű *infúziós készülékkel* adagoljuk (pl. ketoacidosisban vagy műtét alatt), amely glucose-érzékelővel rendelkező, számítógéppel vezérelt infúziós pumpa-rendszer. Sajnos, ez chronicus alkalmazásra nem használható, a folyamatos vérvétel szükségessége és a rendszer nagy mérete miatt.

Az insulin-kezelés általában **0,5-0,7 NE/ideális ttkg** adaggal kezdődik, amely azonban nagymértékben függ az insulin-érzékenységtől. Ha az étkezés utáni vagy az éhomi vércukorszintek meghaladják a 140-150 mg%-ot, minden ezt meghaladó 30-50 mg%-ra 1-2 NE insulint számítva, fokozatosan emelhetjük az adagot.

A **hagyományos** insulin-kezelésnél solubilis és közepes hatású insulinok keverékét alkalmazzuk, rendszerint naponta 2 alkalommal. Sokan azt ajánlják, hogy az összadag kb. 2/3-át reggel, ill. 1/3-át az esti étkezés előtt adjuk be.

Az **intenzív** insulin-kezelés olyan esetekben szükséges, amelyekben a *hagyományos kezeléssel nem érhető el a vércukorszint megközelítő normalizálása*, (főleg éjszakai) *hypoglycae-mia* nélkül.

Ha van rá lehetőség (s ez a beteg együttműködésén, fegyelmezettségén és áldozatvállalásán múlik), *minden más esetben is* előnyben kell részesíteni az intenzív kezelést, ugyanis ezzel *nagymértékben csökkenthető a szövődmények kockázata*, elsősorban a fehérjék glicálása okozta *microangiopathiás* elváltozások. Intenzív kezelés hatására, amint azt egy 10 évig tartó amerikai vizsgálat (diabetes control and complication trial – DCCT) kimutatta, a retinopathia kialakulása 76%-kal, a neuropathiáé 69%-kal, míg a nephropathiáé 34%-kal csökkent. Ez a

kezelési mód különösen ajánlatos relative fiatal embereknél, főleg resistens vagy igen resistens esetekben (nagy insulin-igény esetén)

Ennek kivitelezésére több változat lehetséges, pl. naponta 3 alkalommal *gyors hatású* insulin (Humulin<sup>R</sup>-R kb. fél órával a főétkezések előtt), és a késő esti étkezés előtt még *egy közepes* vagy *tartós hatású* insulin (pl. Humulin<sup>R</sup>-N vagy -L). Szükség esetén és ha van rá lehetőség, a Humulin<sup>R</sup>-R helyett adható lispro insulin (Humalog<sup>R</sup>).

Egy másik változat szerint a három alkalommal adott gyors hatású insulint kétszer – reggeli és vacsora előtt – ultralente insulinnal (pl. Humulin<sup>R</sup>-U-val) kombinálnak.

Egyébb lehetőség: a reggeli gyors hatású insulint (pl. Humulin<sup>R</sup>-R-t) kombinálják közepes vagy tartós hatású formával (Humulin<sup>R</sup>-N vagy -L), míg a vacsora előtti gyors hatásút nem, ugyanis az esti intermediaer vagy tartós hatású insulint a késő esti étkezés előttre halasztják.

A fenti kombinációk mellett számos más variáns is lehetséges, amelyekre nincs lehetőség kitérni.

Az intensív insulin-kezelést **semiintenzív** therapia előzheti meg: ilyenkor kétszer (reggel és este) intermediaer insulint, délben pedig solubilis insulint alkalmazunk.

Próbálkoznak az insulin **folyamatos infúziójával** is, olyan **pumpa**-rendszer segítségével, amely tartósan és egyenletesen fecskendezi az insulint a has bőre alá, étkezések előtt 40%-kal emelve a hozamot. Ezzel lehet elérni a legjobb eredményeket, de ez a módszer széles körben nem alkalmazható.

Rövid hatású insulin alkalmazása kis adagban és gyakran azzal az előnnyel is jár, hogy kiküszöböli vagy legalábbis csökkenti a nagy subcutan insulin-raktárak kialakulását, s az ezekből váratlanul és szabálytalanul felszabaduló insulin hypoglycaemisáló hatását, ami egyáltalán nem ritka. Az intenzív insulin-kezelés kényelmesebbé vált a tollszerű (pen) insulin-adagolók használatával.

A **II. típusú diabetes** bizonyos eseteit ugyancsak insulinnal kell kezelni (lásd előbb is, az insulinkezelés általános javallatainál). Az insulin-kezelés célja ilyenkor – az anyagcsere-állapot kiegyensúlyozása mellett – a *“glucotoxicitás”* legyőzése, valamint az *insulin-resistentia* csökkentése. Insulin-therapiára olyankor térünk rá, amikor más kezeléssel nem érünk el anyagcsere-egyensúlyt. Három formában alkalmazható: átmenetileg, tartósan, vagy – másodlagos sulphonyluria-resistentia esetén – hosszabb távon vagy akár véglegesen.

a) Insulin-kezelésre sokszor csak *átmenetileg* van szükség. A NIDDM súlyosabb formáiban ezzel megfelelő anyagcsere-állapot érhető el, s megszüntethető a glucotoxicitás. Különösen hatékony a kezdeti egyensúly elérésére a betegség korai stádiumában, vagy intercurrents betegségek, műtétek, illetve stressz okozta decompensatiók esetén. Az anyagcsere-egyensúly mellett javul az insulin-secretiós válasz és az insulin-hatás, és e kedvező változások később is fennmaradnak. Ha elértük a megfelelő anyagcsere-állapotot, annak fenntartása már könnyebb, megvalósítható basalis insulin-kezeléssel, vagy oralis antidiabeticumokkal, illetve csak diétával és testmozgással. Az átmeneti insulinkezelés *néhány napot vagy hetet* tart, erre a célra gyors és közepes hatástartamú, valamint kombinált insulin-készítményeket használunk. A kezelés abbahagyása úgy történik, hogy az insulin adagját fokozatosan csökkentjük és oralis szerekkel helyettesítjük. Ha a glycaemiák közel normálisak, gyakran elegendő a sulphonylurea önmagában, s mivel hatása azonnal jelentkezik, az insulin az első adag után azonnal elhagyható. Amennyiben a vércukorszint a normális felső határa fölött van, sulphonylurea és biguanid (metformin) együttes adása szükséges. Mivel a metformin hatásának teljes kifejlődéséhez 3-6 hét kell, az insulin adását még folytatni kell (kb. a korábbi adag felével).

b) *Tartós* insulin-kezelésre lehet szükség mérsékelt, súlyos, valamint kifejezetten súlyos II. típusú diabetesben (l. a továbbiakban). Ennek tartama pár hét vagy hónap lehet, és történhet intensív vagy nem intensív kezelés formájában. Ezzel csökkentjük a „*glucotoxicitást*” és az *insulin-resistentiát*, javul a pancreas állapota, s több hónapra vagy évre nem lesz szükség insulinra.

Sokat vitatott az insulin-kezelés *kombinálásának* kérdése sulphonylureákkal, biguanidokkal és  $\alpha$ -glucosidase-gátlókkal. Sokan kombinálják NIDDM-ben az insulint *sulphonylureákkal*. Ez rendszerint úgy történik, hogy lefekvés előtt közepes hatástartamú insulint adnak (mely csökkenti a máj glucose-termelését és ezáltal mérsékli az éhomi hyperglycaemiát), míg nappal, preprandiálisan sulphonylureát alkalmaznak, a stimulált insulin-secretio fokozására (elvileg a rövid hatástartamúak felelnek meg jobban, melyek serkentik az insulinelválasztás első fázisát). Ezt a módszert *BIDS-therapiának* is nevezik (bedtime insulin, daytime sulphonylurea). A BIDS-kezelés olyanoknál jön számításba, akiknél a maximális adag sulphonylurea már nem képes egyensúlyban tartani az anyagcserét, illetve azoknál, akiknél a lefekvés előtt adott közepes hatástartamú insulin jó éhomi glycaemiát eredményez, azonban étkezések után, napközben a vércukorértékek magasak. Az egyre nagyobb teret hódító sulphonylurea+insulin kombináció azonban csak *időnyerést* jelent a végleges és teljes insulinkezelés bevezetése előtt (sikere a kiindulási HbA<sub>1c</sub> alapján felbecsülhetőnek látszik). Az insulin társítása biguanidokkal gyakorlatilag nem jelent előnyt, míg  *$\alpha$ -glucosidase-gátlók* együttes adagolása elméletileg logikus, de egyértelmű következtetések levonására még nincsenek egyértelmű adatok. A *thiazolidindionok* (pl. a troglitazon) az insulin-resistentia csökkentése révén javítják az insulin-hatást és fokozzák az insulinérzékenységet, de újabban egyesek súlyos mellékhatásaikról is beszámolnak.

c) *Hosszabb távon* vagy *véglegesen* akkor lesz szükség insulinra, ha másodlagos sulphonylurea-resistentia alakult ki (l. a továbbiakban). Végleges insulinkezeléskor elsősorban a naponta kétszer adandó prefixált kombinált insulin-keverékek jönnek számításba, néha pedig intenzív insulinkezelés.

A NIDDM *súlyossági fokához adaptált* insulinkezelés:

Klinikai szempontból a II. típusú diabetes lehet enyhe, mérsékelt, súlyos és nagyon súlyos (79. táblázat, *Skyler*, J.S. 1997 nyomán). A besorolás az éhomi vércukorszint alapján történik, de használható a postprandiális vércukorszint-emelkedés is az osztályozás céljára. A megfelelő kezelés mind a négy csoportban serkenti a  $\beta$ -sejt funkciót és a perifériás insulinhatást. A szénhidrát-anyagcsere kedvező változása lehetővé teheti, hogy a kezdetben insulinnal kezelt beteg később csupán diétával és megfelelő fizikai aktivitással, esetleg orális szerrel egyensúlyban tartható legyen (ha az insulin-szükséglet 0,3-0,4 NE/ttkg alá csökken, orális antidiabeticum is elegendő lehet).

Az 79. táblázat összefoglalja a különböző súlyosságú II. típusú diabetes kezelési lehetőségeit. Az *enyhe* forma kezeléséhez nincs hozzáfűznivalónk. A *mérsékelt* formában rendszerint elegendő a *basis*-insulinkezelés (rendszerint napi 0,3-0,6 NE/ttkg). Ha a közepes hatástartamú (NPH vagy lente típusú), vagy a hosszú hatású (ultralente típusú) insulint lefekvés előtt alkalmazzuk, jobb anyagcsere-állapotot biztosítunk, és kisebb lesz a súlygyarapodás is. A megfelelő éjszakai insulin-szint ugyanis megelőzi a reggeli hyperglycaemiát, amelyet a máj glucose-termelésének fokozódása okoz (gluconeogenesis, lactatból). Ugyanakkor csökkenti a szabad zsírsavak magas éjszakai szintjét is, így növelve a máj insulin iránti érzékenységét. Számos vizsgálat igazolta, hogy NIDDM-ben kedvezőbb a közepes hatástartamú insulint lefekvés előtt adni, mint reggel.

**79. táblázat A II. típusú diabetes kezelése a betegség súlyosságától függően**

(Skyler, J.S. 1997 nyomán):

NIDDM súlyossága	Éhomi vércukor-szint*	Kezelés
Enyhe	< 7,7	Insulin csak nagyon ritkán szükséges, diéta, testmozgás, orális antidiabeticumok
Mérsékelt	7,7–13,8	A basis-insulinkezelés rendszerint elegendő: – közepes hatástartamú (NPH vagy lente típusú) insulin, lefekvés előtt, vagy – hosszú hatástartamú (ultralente típusú) insulin, vagy – folyamatos insulin-infusio; Az endogen insulin kivédi az étkezés kiváltotta vércukorszint-kiugrásokat.
Súlyos	> 13,8	Megfelelő insulinszint biztosítása 24 órán keresztül: – naponta kétszer közepes hatástartamú (NPH vagy lente típusú) insulin, vagy – hosszú hatástartamú insulin, vagy – folyamatos insulin-infusio. A legtöbb beteg <i>intenzív</i> insulinkezelést igényel: gyors hatású vagy lispro insulinnal (Humalog <sup>R</sup> ) egészíthető ki a therapia.
Nagyon súlyos	13,8–16,7	Kezelése az I. típusú diabeteséhez hasonló.

\*: mmol/L

*Súlyos* formákban a naponta kétszer adott közepes hatástartamú insulin megfelelő lehet ugyan, de a legtöbb beteg *intenzív* insulin-kezelést igényel. A napi insulin-igény 0,5-1,2 NE/ttkg, kezdetben azonban nagyobb, akár 1,5 NE/ttkg is lehet, a kifejezett insulin-resistentia miatt. Az anyagcsere kiegyensúlyozódása után már kisebb adagok (0,3-1 NE/ttkg), basis-insulinkezelés, esetleg sulphonylurea vagy sulphonylurea-metformin kombinált kezelés is elegendő lehet. Rendszerint kevert (pl. 70% NPH, 30% reguláris insulin) készítményekre van szükség. Az anyagcsere kiegyensúlyozására alkalmazható folyamatos insulin-infusio is.

*Nagyon súlyos* formákban az insulinhiány olyan fokú, hogy kezdetben nem könnyű megkülönböztetni az I. típusú diabetestől. Ilyenkor a kezelése is ezéhez hasonló.

Tudatában kell lennünk annak is, hogy az NIDDM *progressív* betegség, s ezért a megfelelő anyagcsere-állapot egyre erősebb antidiabeticumokkal biztosítható. A felnőttkori latens autoimmun diabetesben (LADA) kezdettől insulinkezelés szükséges, mert ez lassíthatja az autoimmun folyamat progressióját, viszont a sulphonylureák siettethetik a  $\beta$ -sejtek károsodását.

*Idős* betegeknél, ha a diéta s a maximális adagban alkalmazott orális szerek már elégtelenné válnak, szintén insulin-kezelést kell alkalmaznunk. Náluk a therapia fő célja a tünetek

megszüntetése és a hypoglycaemia valamint más akut szövődmények kivédése. Lehetőleg *kevert* insulin-készítményeket alkalmazzunk a könnyebb adagolás érdekében.

#### Az insulin-kezelés szövődményei:

– *Korareggeli hyperglycaemia*: Okai: Somogyi-effectus, a keringő insulin-szint csökkenése, és az ún. „hajnali jelenség” (dawn-phenomen).

*Somogyi effectus*: ha az esti insulin-adag a kelleténél nagyobb, éjjel – rendszerint három óra körül – hypoglycaemia alakulhat ki, amely az ellenregulációs hormonok kiáramlását okozva reggelre hyperglycaemiát hoz létre. A teendő: az esti insulin-adag csökkentése.

*Elégtelen esti insulin-adag* nem képes reggelig biztosítani a szükségletet, a keringő insulin-szint csökken, s ez hozza létre a hyperglycaemiát. Ilyenkor növelni kell az esti insulin-adagot.

*Hajnali jelenség*: reggel 5 és 8 óra között csökken az insulin-érzékenység (ezt valószínűleg a korábbi STH-kiáramlás hozza létre), s így enyhe hyperglycaemia következik be (ilyen egészségeseknél is előfordulhat). Ebben az esetben szintén növelni kell az alkalmazott esti insulin-mennyiséget.

A három említett jelenség egymással kombinálódhat, ilyenkor a hyperglycaemia súlyosabb lehet (l. a táblázatot).

#### 80. táblázat: A korareggeli hyperglycaemia lehetséges okai (a vércukor- és az insulin-szintek alapján)

Időpont	Vércukor [mg%]			Szabad immunoreactiv insulin [μE/mL]		
	22:00	03:00	07:00	22:00	03:00	07:00
Somogyi-effectus	90	40	200	magas	kissé emelkedett	normális
Dawn-phenomen (hajnali jelenség)	110	110	150	normális	normális	normális
Az insulin-hatás megszűnése (a beadott insulin elfogy) + dawn-phenomen	110	190	220	normális	alacsony	alacsony
Az insulin-hatás megszűnése + dawn-phenomen+Somogyi-effectus	110	40	380	magas	normális	alacsony

– *Hypoglycaemia* (l. leírását a heveny szövődményeknél)

– *Insulin-resistentia*: insulin-ellenes antitestek létrejötte miatt, leggyakoribb szarvasmarha-eredetű insulin alkalmazásakor (ilyenkor a napi insulin-szükséglet a 200 NE-t is meghaladhatja); magasan tisztított (MC) sertés- vagy még inkább human-insulinra kell rátérni.

– *Insulin-allergia*: rendszerint I. vagy IV. típusú allergiás reakcióban nyilvánul meg. Az I. típusú reakció IgE ellentestekhez kötött és azonnal fellépő tünetekben (localis égőérzés, duzzanat, de urticaria vagy anaphylaxiás reakció is előfordulhat) nyilvánul meg. A IV. típusú reakciót IgG típusú ellentestek hozzák létre.

– *Helyi lipoatrophia*: rendszerint kevésbé tisztított, illetve fajidegen insulin-készítmények okozzák; fel kell cserélni őket magasan tisztított vagy inkább human-insulinra.

#### **Insulin-kezelés speciális helyzetekben:**

**Műtétek idején:** Nagyobb műtétek alatt és a postoperatív időszakban 5%-os dextróz infúziót alkalmazunk, 100-200 mL/h sebességgel. Vele párhuzamosan gyors hatású human-insulint (25 NE/250 mL fiziológiás-oldat) viszünk be 1-3 NE/h sebességgel. Kezdetben a vércukrot óránként kell ellenőrizni, és a két oldat sebességét úgy kell beállítani, hogy a glycaemia 120-190 mg% között legyen.

**Terhesség idején:** Az orális antidiabeticumok ellenjavalltak, fejlődési rendellenesség veszélye miatt. Tökéletes anyagcsere-egyensúlyra kell törekedni, ezért *intenzív insulin-kezelés* ajánlott. A vércukorszintet a normálshoz minél közelebb kell tartani, ugyanakkor a hypoglycaemiát el kell kerülni. A glyciált hemoglobin-szint normális tartományban kell legyen.

Általában helyesnek tartják a terhesség korai befejezését (37.-38. héten), mert gyakori a túlhordás, nem ritka a hydramnion, s az újszülöttek súlya különben is nagy. A foetalis macrosomia komplex mechanizmus eredménye: fokozott a glucose, az aminosavak bejutása a magzatba, ami növeli annak endogen insulin-secretióját, s ez pedig kifejezett anabolicus hatást eredményez. A szabad zsírsavak, a triglyceridek és más anyagok, amelyek átjutnak a placentán, ugyancsak hozzájárulnak a macrosomia kialakulásához. A terhesség korai befejezése különösen akkor ajánlott, ha nem volt megfelelő anyagcsere-egyensúly biztosítva (glyciált hemoglobin 10%-nál magasabb).

A diabetes kezelésében próbálkoztak számos **más therapiás eljárásokkal** is. Így, IDDM-ben az *immunosuppressiv* kezelést említhetjük meg (cyclosporinnal), ami azonban nem eredményezett átütő sikert, mert csak kezdeti formákban volt hatékony, és csupán a betegek kisebb hányadánál, időlegesen (24%-uk nem igényelt insulin-therapiát, de csak a kezelés első évében). A cyclosporin máj- és vesetoxicitása, valamint egyéb mellékhatásai miatt ez a kezelés nem használható, de bizonyította a betegség autoimmun jellegét s az immunsuppressiv kezelés elvi lehetőségét.

Próbálkoztak *sebészi* kezeléssel is, így hypophysectomiával, hypophysis-nyél átvágásával, valamint radioactiv izotóp hypophysisbe ültetésével (utóbbi hypophysis-elégtelenség kiváltásával kedvező hatásának bizonyult, viszont a külső röntgentherapia nem volt hatékony).

**81. táblázat. A kezelés hatékonyságának kritériumai diabetes mellitusban.**

Vizsgálat	Eredmények		
	Ideális	Elfogadható	Gyenge
Éhomi vércukor [mg%]	80-120	< 140	> 140
Postprandialis vércukor [mg%]	80-160	< 180	> 180
Glycosuria [%]	0	< 0,5	> 0,5
HbA <sub>1c</sub> [%] : IDDM	< 8,5	8,5-9,5	> 9,5
NIDDM	(< 6)	(< 7)	(> 8)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	férfi : < 25 nő : < 24	férfi : < 27 nő : < 26	férfi : > 27 nő : > 26

*Pancreas-átültetés* csak I. típusú diabetes mellitusban javallt; két vagy több diabeteses szövődmény fennállásakor (proliferatív retinopathia, korai nephropathia, peripheriás vagy autonóm neuropathia), vagy nagyon labilis diabetes esetében. Veseátültetést követő pancreas-átültetés pedig csak stabil veseműködést (serum creatinin < 2 mg%) fenntartó immunsuppressiv-kezelés mellett, progresszív diabeteses szövődmények vagy nagyon labilis diabetes esetén javallt. Természetesen, a beteg számos általános kritériumnak is meg kell feleljen és több betegség, valamint sok más körülmény kizárja a pancreas-átültetés lehetőségét.

Ami az **idült szövődmények kezelését** illeti, a legfontosabb teendő a diabetes lehető legjobb kiegyensúlyozása, s így a microangiopathia kialakulásának késleltetése.

Diabeteses *retinopathiában* elengedhetetlen a legalább évenkénti szemészeti ellenőrzés. Sokan szívesen alkalmazzák a dobesylatot (Doxium<sup>R</sup>, Dexium<sup>R</sup>) vagy az etamsylatot (Dicynone<sup>R</sup>), tartós kúrák formájában, amelyek capillarotrop hatásaik révén nemcsak a retinopathiát, hanem a többi microangiopathiás elváltozást is kedvezően befolyásolják. Ha proliferatív vagy preproliferatív retinopathiát, vagy pedig evidens macula-oedemát észlelnek, laser-therapia javasolt, ami megelőzheti a jelentős látásromlást. Üvegtestbeli vérzés vagy retinaleválás esetén vitrectomia, illetve műtét szükséges ezek megoldására.

*Nephropathia diabetica*: A veseműködés fokozódó romlása miatt *hypertonia* alakul ki, és felgyorsul a coronaria- és agyi *érelmeszesedés* (erősen csökken az AGEs eliminációja).

*ACE-gátlók* (pl. captopril, enalapril alkalmazása) kedvező hatásúnak bizonyult mind a proteinuria csökkentésére, mind a veseelégtelenség progressziójának lassítására. Még nem teljesen bizonyított, hogy a hypertonia fellépése előtti alkalmazásuk (pl. a második vagy harmadik stádiumban) képes-e lassítani a vesebetegség progresszióját. Egyes tanulmányok arra utalnak, hogy az alacsony fehérjebevitel is képes csökkenteni az evolútiót. Előbb *compensált*, majd *decompensált veseelégtelenség* jön létre, s ilyenkor a *fehérjebevitel korlátozása* különben is nagyon fontos. Diabeteses veseelégtelenségben a mesterséges dialysissal szerzett eredmények elég *szerények*. A *veseátültetéssel* szerzett tapasztalatok – főleg rokon donortól – *ígéretesebbek*. Ellenjavallat (pl. súlyos szív-ér rendszeri betegség) hiányában ez a választandó út.

*Diabeteses neuropathiában* elsősorban az alsó végtagok, és különösen a *lábak*, megfelelő hygienéje, ápolása és védelme áll előtérben. A fájdalmas neuropathia kezelésére számos



gyógyszert próbáltak alkalmazni, több-kevesebb sikerrel (nem-steroid gyulladáscsökkentőket, tricyclikus antidepressív szereket, görcsgátlókat, mexiletint, s újabban a capsaicint). Gyomorbél traktusi panaszokban metoclopramidot, és cisapridot használnak.

A *macroangiopathiák* megelőzésére ugyanazok a teendők, mint a nem-diabeteseseknél. A szív-ér rendszeri betegségek *kockázati tényezőit* (hypertonia, dyslipidaemia, dohányzás, mozgásszegénység) kezdettől fogva határozottan kezelésbe kell venni. A *vércukorszint jó beállítása* önmagában gyakran a hypertriglyceridaemia jelentős csökkenésére vezet, de néha szükséges *lipidcsökkentő* gyógyszerek adagolása is. Postmenopausalis életkorban lévő nőknél az *oestrogen*-substitutio jelentős védelmet nyújthat szív-ér rendszeri betegségekkel szemben. II. típusú diabeteseseknél az insulin-resistentia csökkentése (zsírbevitel és kalória-bevitel mérséklése, fizikai aktivitás) igen fontos tényezők. Gondolni kell a fájdalomtalan szívinfarctus lehetőségére, ezért a nagy fizikai erőfeszítések, stresszhelyzetek elkerülendők.

### A cukorbetegség prognosisa:

A mai körülmények között, rendszerint az *idült szövődmények* járulnak döntő módon hozzá ahhoz, hogy a betegek életkilátásai és életminősége az átlagpopulációhoz képest messze elmaradjanak. Így, *I. típusú* diabetesben az életkilátás a normálisnak csak kb. 50%-a, míg a *II. típusban* 70%-a. A fogyatékoságok, *invaliditások* fellépte 2-3-szor gyakoribb a nem-diabetesesekhez képest. Gangrenák kialakulása 20-30-szor, vakság jelentkezése 10-szer gyakoribb, mint a nem-cukorbetegéknél.

E súlyos szövődmények megelőzésére az előbbieken vázolt komplex therapia szükséges.

### 2.6.3. Hypoglycaemiás szindrómák

A normális vércukorszint átlagban 80-115 mg%, azaz 3,5-5,6 mmol/L (átszámítás mg% X 0,0555 mmol/L). A hypoglycaemia diagnózisát akkor állíthatjuk fel, ha a *férfiaknál* a glycaemia < 45-50 mg% (< 2,5-2,8 mmol/L), illetve *nőknél* < 35-40 mg% (< 1,9-2,2 mmol/L). Emellett szükséges a diagnózisnak megfelelő *tünetek* fennállása, s ezek *javulása* a plasma-glucose-szint emelésére (Whipple-triász).

**Kóréletten:** Az *agysejtek* működéséhez alapvető fontosságú a *vércukorszint* biztosítása, mivel a glucose a fő energiaforrásuk, ugyanis az agyba irányuló szabad zsírsav- és ketontest-transport túl alacsony ahhoz, hogy a szükséges energiát biztosítsa. Az agy glucose-felhasználását az insulin nem befolyásolja. A központi idegrendszeri receptorok a vércukorszint csökkenésére azonnal reagálnak, fokozván a sympatho-adrenerg rendszer működését. Az *adrenerg-stimulatio* és a *glucagon-elválasztás* döntő szerepet játszik a hypoglycaemiára adott gyors válasz létrejöttében, míg az *STH-* és a *cortisol-secretio* csak *késleltetett* és kevésbé jelentős. Ezek hiánya azonban csökkentheti a hypoglycaemiára bekövetkező normális ellenregulációs reakciót.

A **klinikai tüneteket** két csoportra lehet osztani:

- a *fokozott sympathicus aktivitás és catecholamin-felszabadulás* miatt fellépő tünetek: erős éhségérzet, izzadás, tremor, tachycardia, mydriasis, szorongás, gyengeségérzés, sápadtság, fejfájás.
- *idegrendszeri tünetek* (az *idegsejtek glucose-éhsége* miatt jönnek létre): szédülés, látászavar (diplopia), tompult szellemi működés, instabilitás, ingerlékenység, izgatottság, bizarr viselkedés, confusio, aphasia vagy beszédzavar, aluszékonyság, izom-contractiók, coma. Gyakran jelentkezik hypothermia is.

Az objektív neurológiai tünetek közül jellemzők a fokozott ínreflexek, pozitív Babinsky-tünet, mydriasis, trismus, izomkontrakciók.

Diabeteseseknél a hypoglycaemiás tüneteket a súlyos vegetatív neuropathia vagy  $\beta$ -blokkoló kezelés elfedheti.

**Laboratórium:** *Éhomi vércukrot* vizsgálunk, nemcsak reggel, hanem a nap folyamán többször is (a hypoglycaemia értékeit l. a bevezető részben);

Az *OGTT* keretében a vércukrot nemcsak 2 órára, hanem a glucose elfogyasztása után 4-5 órára is megnézzük (késői hypoglycaemia vizsgálatára, amelynek bekövetkezte ennek reactiv jellegére, vagyis potenciális diabetesre utal).

A vizeletben jelentkező ketontestek éhezésre, alkoholos vagy diabeteses ketoacidosisra egyaránt utalhatnak.

A tartós koplalási próbát és egyéb laboratóriumi vizsgálatokat l. az insulinománál.

### **A hypoglycaemiás syndromák osztályozása:**

A hypoglycaemiás syndromákat több szempont szerint osztályozhatjuk. Életkor szerint megkülönböztetünk *gyermekkori* és  *felnőttkori* hypoglycaemiákat. Etiopathogeneticai szempontból feloszthatjuk *gyógyszer által okozott* és *nem gyógyszerfüggő* csoportokra. Az utóbbiak keretében elkülöníthetünk *éhezési* és *reaktív* hypoglycaemiát. Az előbbi formára főleg a központi idegrendszeri tünetek jellemzők, rendszerint éhezés és fizikai munka során jelentkeznek, míg az utóbbi, reaktív formákra, a sympathoadrenerg tünetek. A reaktív hypoglycaemia általában rövidebb ideig tart, és kevésbé kifejezett, mint az éhezési forma.

Más szerzők megkülönböztetnek *csökkent glucose-képzéssel*, illetve *fokozott glucose-fogyasztással* járó hypoglycaemiákat (l. a 82. táblázatot).

Legkézenfekvőbbnek látszik azonban, ha e syndromákat – a felnőtteknél – három csoportra osztjuk: *provokált* (vagy gyógyszer okozta), *functionalis*, vagy reaktív és *organicus* hypoglycaemiákra.

**1. Gyógyszer okozta (provokált) hypoglycaemia:** A leggyakoribb forma, többnyire *cukorbetegségeknél* fordul elő.

*Insulin*-kezelés alatt oka lehet elégtelen táplálkozás (diéta-hiba), fokozott munkavégzés, rossz beállítás vagy hypoglycaemiát elősegítő gyógyszerek simultan alkalmazása (pl.  $\beta$ -blokkolók).

*Sulphonylurea*-származékok : Főleg az erős hatású, *II. generációjú szerek* túladagolása váltja ki, s ez több órát, akár több napot is tarthat (l. a diabetes mellitus kezelésénél). Máskor az együtt adott, a plasma-fehérjékhez szintén erősen kötődő egyéb gyógyszerek idézhetik elő, így phenylbutazon, salicylátok, orális véralvadásgátlók. *Vese-* vagy *májelégtelenség* is kiválthatja, ugyanis e származékok egyrésze főleg a májban inactiválódik, másrésze pedig activ formában a veséken át ürül ki.

A *biguanidok* önmagukban ritkábban okoznak hypoglycaemiát, de éhezés vagy alkohol-fogyasztás mellett ezek is előidézhetik.

Előállhat a cukorbetegség javulása során is, amikor az insulin-szükséglet csökken. Ha a vegetatív neuropathia már kialakult, klinikailag nem nyilvánul meg.

Előfordulhat *cukorbetegségtől függetlenül* is. Pl. létrehozhatják  $\beta$ -blokkolók (melyek, többek közt, csökkentik a gluconeogenesisist), főleg fiataloknál, éhezés vagy fizikai munka során. Néha salicylát, disopyramid, pentamidin, chinin (maláriásoknál) váltja ki, olykor acut phosphor-mérgezés.

Az *alkoholos hypoglycaemiára* bódultság vagy coma jellemző, s olyanoknál fordul elő, akik hosszabb éhezés után alkoholt fogyasztanak. Oka a máj glycogén-tartalmának csökkenése és a gluconeogenesis alkohol okozta gátlása. Ez jóval alacsonyabb véralkoholszintekkel kiváltható, mint amelyet sok országban pl. az Egyesült Államokban még autovezetéshez

elfogadhatónak tartanak. Ilyen esetben nehéz annak felismerése, hogy itt a hypoglycaemia dominál és nem az alkoholos befolyásoltság, pedig ez az állapot azonnali kezelést igényel.

Az OGTT (cukor-terhelés) is kiválthatja, rendszerint *késői hypoglycaemia* formájában (a glucose elfogyasztása után 4-5 órával); ez különösen elhízott betegeknél fordul elő, akiket *potenciális cukorbeteg*eknek kell tartani, és igekezni kell őket lefogyasztani.

**2. Functionalis vagy reaktív hypoglycaemiák:** *Korai* – evés után 2-3 órán belül jelentkező – és *késői* – evés után 3-5 órával kialakuló – formákat különböztetünk meg. A korai forma (*alimentaris hypoglycaemia*) akkor jön létre, ha az elfogyasztott szénhidrát gyorsan kerül a vékonybélbe, ami gyors glucose-felszívódást és hyperglycaemiát, majd hyperinsulinismust okoz. Ez rendszerint gastrectomia utáni *dumping-syndroma* keretében lép fel. Gyors szénhidrát-absorptio hyperthyreosisban is előfordulhat.

*Elhízottaknál* gyakori a reaktív hyperinsulinismus, gyorsan felszívódó, koncentrált szénhidrát-tartalmú ételek után.

A reaktív hypoglycaemia lehet functionalis jellegű, fokozott *parasympathicotonia* következménye. Ehhez hozzájárulhat emotio, spasmophilia, psyhastenia.

Ritkán az *ellenregulatio csökkenése* az ok, pl. STH-, glucagon-, cortisol-, pajzsmirigy-hormon- vagy catecholamin-válasz csökkenése, azaz a hyperglycaemizáló rendszer elégtelensége.

Rendkívül ritka az *immunopathológiai eredetű hypoglycaemia*, amelyben insulin-ellenes vagy insulin-receptor ellenes antitestek szerepelnek.

A *hypoglycaemia factitiát* a beteg szándékosan váltja ki, titokban alkalmazott insulinnal vagy sulphonylureával.

Előállhat *galactose, fructose, leucin* adagolására is (főleg gyermekeknél), vagy *tartós fizikai erőfeszítés* után.

A functionalis vagy reaktív hypoglycaemiák jóindulatú, hamar elmúló formák, melyek főleg nagyobb étkezések után lépnek fel, elsősorban szénhidrát-fogyasztás során, főleg reggel.

**3. Organicus hypoglycaemiák:** Legfontosabb az **insulinoma** okozta hyperinsulinismus. Jelentősége miatt ezt a formát külön tárgyaljuk a hypoglycaemiák egyéb formáitól (l. később).

Az insulinomán kívül számos **más organicus oka** is lehet a hypoglycaemiáknak. Így, ritkán **mesenchymalis daganatok**, pl. retroperitonealis vagy mellkasi sarcomák, hepatomák, mellékvesekéreg-carcinomák idézhetik elő. Ezek gyakran nagyméretű daganatok, könnyen tapinthatók vagy láthatók röntgenfelvételeken. Nem termelnek ugyan immunoreactiv insulin, de feltehető, hogy insulin-szerű anyagokat, pl. növekedési factorokat termelnek, amelyek az insulin-receptorokhoz kötődni képesek.

Az éhezési hypoglycaemia lehet első megnyilvánulásuk és legfontosabb tünetük, mely a daganat eltávolításával megszűnik, recidivája esetén visszatér.

Előrehaladott **májbetegség** (cardialis cirrhosis, fulminans vírusos hepatitis, acut máj-necrosis, hepatoma) szintén okozhat éhezési hypoglycaemiát. Néha idült vesebetegeknél is észlelnék ilyet (veseelégtelenség eseteiben, pl. dialysis kapcsán), minden kideríthető ok nélkül. Gyomor- vagy vastagbél-rák, malabsorptio szintén okozhat éhezési hypoglycaemiát.

**Endocrin zavarok:** A hyperglycaemizáló (ellenregulációs) rendszer organicus laesiói is előállhatnak (a functionalis zavarokat l. előbb).

Így, *hypophysis-elégtelenségben* (az STH- és a cortisol-secretio elégtelensége miatt), *Addison-kórban* (ritkán okoz hypoglycaemiát a nem-diabetesesekben, gyakrabban IDDM-ban, ahol csökkenti az insulin-szükségletet), *myxoedemában*.

**Elkülönítő kórisme:**

- többnyire nehéz, ki kell zárni az *organicus neurológiai* elváltozásokat, pl. epilepsia, migrain, hemiplegia, egyéb eredetű dysarthria, átmeneti agyi ischaemiás állapotok.
- egyes *paroxysticus psychiatriai* megnyilvánulásoktól: izgalmi állapot, impulsivitás, confusio, hallucinatio, incoherens beszéd, alvajárás, viselkedési zavarok.
- *myastheniás* megnyilvánulásoktól: pl. kettőslátás.
- *patkóbélfekély* : jellegzetes tünetei segítenek.
- a hypoglycaemia *egyres tüneteit* idült fáradtságtól, szorongástól, ingerlékenységtől stb;
- a *hypoglycaemia különböző formáit* egymástól (l. a táblázatokat), főleg *insulinomától* (l. ott).

**82. táblázat. Az éhomi hypoglycaemia jelentősebb okai**

I. Csökkent glucose-képzéssel járó állapotok:	II. Fokozott glucose-felhasználással járó állapotok:
<p>A. Hormon-hiányos állapotok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypophysis-elégtelenség</li> <li>2. Mellékvese-elégtelenség</li> <li>3. Catecholamin-deficiencia</li> <li>4. Glucagon-deficiencia</li> </ol> <p>B. Enzymdefectusok</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Glucose-6-phosphatase</li> <li>2. Máj-phosphatase</li> <li>3. Piruvat-phosphatase</li> <li>4. Phosphoenolpiruvat-carboxykinase</li> <li>5. Fructose-1, 6-diphosphatase</li> <li>6. Glycogen-synthetase</li> </ol> <p>C. Substrat-deficiencia</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gyerekek: ketotikus hypoglycaemia</li> <li>2. Súlyos malnutritio, izomsorvadás</li> <li>3. Késői terhesség</li> </ol> <p>D. Szerzett májbetegség</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Májpangás</li> <li>2. Súlyos hepatitis</li> <li>3. Cirrhosis</li> <li>4. Uraemia (többféle mechanizmus)</li> <li>5. Hypothermia</li> </ol> <p>E. Gyógyszerek:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alkohol</li> <li>2. Propranolol és más <math>\beta</math>-blokálok</li> <li>3. Salicylatok</li> </ol>	<p>A. Hyperinsulinismus</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Insulinoma</li> <li>2. Exogen insulin</li> <li>3. Sulphonylureák</li> <li>4. Immunbetegség insulin- vagy insulin-receptor-ellenes antitestekkel</li> <li>5. Gyógyszerek: chinin, disopyramid, pentamidin</li> <li>6. Endotoxin shock</li> </ol> <p>B. A plasmaglutucose-szintnek megfelelő insulin-szint mellett</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Extrapancraticus daganatok</li> <li>2. Systemás carnitin-deficiencia</li> <li>3. A zsírsav-oxydatio enzymeinek deficienciája</li> <li>4. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiencia</li> <li>5. Cachexia zsír-depletiával</li> </ol>

(Foster, D.W., Rubenstein, A.H.: HPIM-12, 1761 old. nyomán)

## Kezelés:

– *Enyhe* esetekben édes gyümölcslevek, teák, cukros víz fogyasztása javallt, pl. az insulinnal kezelt gyermekeknek azt ajánlják, hogy mindig tartsanak maguknál kockacukrot vagy glucose-tablettákat (általában 10-20 g glucoset kell elfogyasztani); helyette glucagon is alkalmazható.

– *Súlyos* állapotokban (pl. hypoglycaemiás comában): vért veszünk a cukor-szint meghatározására, s ugyanazon a tűn át 50-100 mL 50% glucoset fecskendezünk be; ha a beteg állapota nem javul, 10-20%-os glucose-infúziót adunk. Alkalmazhatunk 0,5-1 mg glucagont (sc., im. vagy iv.) is. Ennek hatása azonban nagymértékben függ a máj glycogén-raktárainak feltöltöttségétől (éhező betegnél gyenge a hatása).

– *Idült, reaktív* formákban: *gyakori étkezések* (5 esetleg 6-8/nap) szükségesek, a *tömény édességek elkerülésével*. *Gastrectomizáltaknál* a felszívódás lassítása célszerű, ezért a lassabban felszívódó szénhidrátokat, zsírokat és fehérjéket részesítjük előnybe. Gyakorlati tanács, hogy a beteg félig fekvő testhelyzetben étkezzék, és szénhidrátot tartalmazó folyadékot csak szilárd táplálék elfogyasztása után vegyen magához.

Fokozott parasympathicotonia esetén *parasympatholyticumok* (Fobenal<sup>R</sup>, Bergonal<sup>R</sup>, atropin) alkalmazása javallt.

A *fructose*, *galactose* vagy *leucin* okozta provokált hypoglycaemiák ezek kiiktatásával megszűnnek.

Az *elhízott* betegeket igyekezni kell lefogyasztani, és rostdús táplálékot kell számukra biztosítani (ezek gátolják a glucose felszívódását).

A *máj-, vesebetegségeket* s az *endocrin* kórképeket kezelve, megszüntethető az általuk okozott hypoglycaemiás syndroma is.

A nagy, nem-insulin-termelő *mesenchymalis daganat* okozta hypoglycaemia műtétre viszonylag hosszú ideig jól reagál, a daganat kiújulása viszont az éhezési hypoglycaemia visszatérésével jár.

Az *insulinoma* kezelését l. a továbbiakban.

### 2.6.3.1. Insulinoma

Az egyébként egészséges *felnőtt* éhomi hypoglycaemiájának *leggyakoribb* oka. Rendszerint (80-90%-ban) a Langerhans-szigetek *solitaer jóindulatú* daganata, 10%-ban *többszörös* daganat és 10%-ban *carcinoma*, metastasisokkal. A familiaris forma a *MEA I. keretében* jelentkezik.

**Klinikai tünetek:** A panaszok éjszaka, gyakran kora *reggel*, egy *étkezés kimaradása* után vagy *testmozgás* során jelentkeznek. Főleg idegrendszeri tünetek jellemzik, melyeket az *idegsejtek glucose-éhsége* idéz elő: diplopia, fejfájás, lebegés érzése, dysartria, gyengeség, személyiségváltozások a szorongástól a psychoticus viselkedésig, görcsök, coma.

Az *ismétlődő* hypoglycaemia tartós és *irreversibilis agykárosodásig* fokozódhat. Gyakran kezelik a beteget feltételezett psychosis vagy psychomotoros epilepsia diagnosisával. Hosszan fennálló esetekben *elhízás* következhet be, mert a fokozott táplálkozás a panaszokat enyhíti.

**Laboratórium:** A Whipple-féle triász fennállása jellemzi: a kórelőzményben hypoglycaemiás tünetek, az éhomi *vércukorszint* 40 mg% vagy kisebb, és azonnali javulás következik be glucose adagolására.

A döntő a *hyperinsulinaemia* kimutatása *hypoglycaemia* idején: az insulinaemia  $> 10 \mu\text{E/mL}$ , míg a glycaemia  $< 45 \text{ mg\%}$ . Az insulin ( $\mu\text{E/mL}$ ) / glycaemia ( $\text{mg\%}$ )  $> 0,3$ .

Olykor *tartós koplalási tesztet* kell alkalmazni (pl. csak 50 g/nap szénhidrátot adunk, kórházi felügyelet alatt), a hypoglycaemia bekövetkeztéig, akár 72 órán keresztül; a hypoglycaemia jelentkezésekor insulinaemiát és glycaemiát kell meghatározni. *Egészséges férfiaknál* ez megbízható teszt, de praemenopausás nőknél már 24 órás koplalás is erősen csökkentheti (akár 35 mg%-ig) a vércukrot, normális körülmények között is.

Insulin szándékos túladagolásától úgy lehet elkülöníteni, hogy ilyenkor nem nő a keringő proinsulin- és C-peptid-szint.

Másik lehetőség a diagnosis-ra az *iv. insulin-teszt*, amikor is a 0,1 NE/ttkg insulinnal kiváltott hypoglycaemia alatt a C-peptid-szint nem csökken legalább 50%-kal, sőt magas értékű marad, éppúgy, mint a proinsulin-szint is. Tolbutamid-próba is végezhető.

A daganat műtét előtti **localisatiója** nehéz, a pancreas-angiographia megbízhatósága csak 20%, s a CT, MRI sem tudja elkülöníteni a hasnyálmirigy kicsi daganatait. Az *intraoperatív ultrahang*-vizsgálat viszont hasznosnak bizonyult – a laparatomia során nem tapintható – kis-méretű daganatok kimutatására. Ígéretes eljárás a pancreas-vénák percutan transhepaticus catheterezése, insulin-meghatározással egybekötve (főleg a pancreas-fej daganatainál).

**Elkülönítő kórisme:** a hypoglycaemia más okaitól.

**Kezelés:** *Műtéti* kezelés jelenti a megoldást, amit gyakorlott sebész kell végezzen. Ha lehetséges, az adenomát távolítják el, ha nem, subtotalis pancreatectomiát végeznek a pancreas 2/3-ának eltávolításával. A műtét előkészítésére diazoxidot (300-400 mg/nap) használnak, hydrochlorothiaziddal (25-50 mg/nap) társítva. Az operatio alatt állandó vércukor-ellenőrzés szükséges, s 10% glucose-infusio adagolása, legalább 100 mL/h sebességgel (mesterséges pancreas alkalmazása mellett).

*Inoperabilis* esetekben vagy, ha a műtét nem hozott gyógyulást, *gyakori táplálkozás* (2-3 óránként), *diazoxid* (300-600 mg/nap), egyidejű *hydrochlorothiaziddal* (a kísérő nátrium-retentio ellensúlyozására). Ha a diazoxidot nem tolerálják (oedema, gastrointestinalis panaszok vagy hirsutismus miatt), calcium-csatornát blokkoló *verapamil* jöhet számításba, amely gátolja az insulin felszabadulását az insulinoma sejtjeiből. Újabban az *octreotid* (Sandostatin<sup>R</sup>,  $2 \times 50 \mu\text{g/nap sc.}$ ) bizonyult hatékonynak a hypoglycaemia megelőzésére. A *streptozotocin* hatékonysága már régen ismeretes, és megfelelő dosisban elkerülhető nephrotoxicitása is. Társítása *doxorubicinnal* vagy *5-fluorouracillal* jobb eredményekre vezet.

**Prognosis:** *Idejében felismerve és műtve*, valószínű a teljes gyógyulás. *Streptozotocinnal* is jelentősen javul a túlélési arány. A súlyos hypoglycaemiák okozta agyi károsulások irreversibilisek.

#### 2.6.3.2. Gyermekekori hypoglycaemiák

**Megnyilvánul** viselkedési zavarokban, psychomotoros nyugtalanságban, görcsök, hasi fájdalmak jelentkezésében, (acetonaemiás) hányásban.

**Újszülötteknél:** A hypoglycaemia élettani, átmeneti; meghosszabbodása esetén görcs, légzészavar lép fel. Főleg olyankor következnek be súlyos formák, ha a csecsemő *diabeteses anyától* származik ( $\beta$ -sejt hypertrophia miatt), *koraszülött*, *hypotrophiás*, *hypothermiás* vagy más módon *károsodott*.

**Súlyos, heveny formák** léphetnek fel ha *sulphonylureák* okozzák a vércukorszint csökkenését, vagy *súlyos májelégtelenség* áll fenn.

**Az anyagcsere- és endocrin-betegségek** főleg *ismétlődő (spontán) hypoglycaemiák* formájában jelentkeznek.

- *hepato-renal is glycogenosisok*: hepatomegalia, nanismus, elhízás, tejsav-acidosis lehet,
- *veleszületett galactosaemia* (amikor a galactose nem képes lebomlani glucosevá),
- *fructose-intolerancia*: a növekedés megállása, cataracta, mentalis retardatio jellemzi,
- *leucin-fogyasztás* okozta hypoglycaemia,
- *ketosissal* szövődő formák; a többi, ritkább hypoglycaemia-formát l. a táblázatban,
- *endocrin-betegségek*: *craniopharyngeoma (hypophysis-elégtelenséggel)*, *mellékvesekéreg-elégtelenség*, *pajzsmirigy-elégtelenség*, *insulinoma* esetében.

**Gyógyszer által okozott hypoglycaemiák** természetesen előfordulhatnak gyermekkorban is (insulin, sulphonylureák stb.).

#### **Gyermekkori, nem gyógyszer által okozott hypoglycaemiák:**

**Éhezési hypoglycaemia:**

- Nesidioblastosis;
- Ketosisos hypoglycaemia;
- Örökletes máj-enzym-defectusok, melyek csökkentik a glucose felszabadulását a májból: glycose-6-phosphatase; phosphorilase; pyruvat carboxylase; phosphoenolpyruvat carboxy-chinase; fructose-1,6-diphosphatase; a glycogen synthetase zavarai;
- Örökletes defectusok a zsírsav oxydatióban, beleértve a systemás carnitin-hiányt
- Örökletes defectus a ketogenezisben.

**Reaktív hypoglycaemia:**

- Örökletes fructose-intolerancia;
- Galactosaemia;
- Leucin-érzékenység.

**Kezelés:** Csecsemőknél és gyermekeknél nem tanácsos 50%-os glucose-oldatot alkalmazni, mert erős osmoticus hatása lehet és hyperglycaemiát hozhat létre. Iv. 10%-os töménységű *glucoset* ajánlanak, majd 5%-ost, amíg rá lehet térni az orális táplálásra.

#### **2.6.4. Az elhízás**

Az elhízást megnövekedett zsírszövet képződése jellemzi, amely az esetek legnagyobb részében a fokozott táplálékfelvétel következménye. Az étvágy psychés, az éhségérzet élettani szabályozás alatt áll. Étvágyfokozó az étel illata, külleme, kíváncsi volta, a körülmények, a társaság stb. Az elhízás **95%-ban alimentáris (exogen)** eredetű, s pozitív energiamérleg következménye.

Az éhség és jóllakottság *hypothalamicus* szabályozás alatt áll (központjai a *ventromediális magban* vannak), a kettő egyensúlya dönti el a táplálékfogyasztás mennyiségét. Számos neuro-transmitter és endocrin tényező befolyásolja e központok működését (l. a DNER-nél). Feltételeznek kimondott hormonális szabályozást is az éhség/jóllakottság érzésének meghatározásában: a *satielin*, újabb adatok szerint pedig a *leptin* rendelkezne ilyen szereppel. A leptin a zsírszövetben termelődik, s gátlólag hat vissza a hypothalamus étvágyközpontjára. Képződése a zsírszövet mennyiségének függvénye, így elhízásban fokozódik, de ilyenkor

valószínűleg a hypothalamus leptin-érzékenysége csökken. A leptin az Y-neuropeptid szintjét csökkentve váltja ki a kalória-bevitel csökkenését és az energialeadás fokozódását. Az étvágyat és kalóriabevitelt fokozó, ill. gátló egyéb neurotransmittereket l. a *hypothalamus* fejezetében.

Az elhízás *gyakorisága* korunkban egyre nagyobb méreteket ölt. Friss statisztikai adatok szerint, a **férfiak több mint felénél**, míg a **nők kb. 62%-nál** találtak a normálisnál nagyobb testsúlyt. A súlyosan elhízottak aránya sokkal magasabb volt a nők (15%), mint a férfiak között (9%).

Az elhízás gyakorisága 60 évig az életkorral emelkedik mindkét nemnél. 70 év felett viszont már csökkent az elhízottak aránya, mert a kövérek életkilátásai rosszabbak.

A fentiekből kiderül, hogy az átlagpopuláció több mint fele súlyfelesleggel küszködik. Európában, különösen délen és keleten, de az Egyesült Államokban is egyre nagyobb problémát jelent. Sorrend: Egyesült Államok, Hollandia, Olaszország áll az élen, míg az ellenkező póluson Görögország és Japán található.

### **Elősegítő tényezők**

- *genetikai* tényezők: alkati hajlam, faji vonások, családi adottság;
- *társadalmi*, táplálkozási szokások: fokozott szénhidrát- és zsírfogyasztás (nálunk is nagyon elterjedt); pl. nassolás (gyakori snack-étel fogyasztás);
- *terhesség*, szoptatás, fogamzásgátlók szedése;
- *sedentarismus*: ülő foglalkozásúak könnyebben elhízhatnak; mozgásszegény életmód fontos etiológiai tényező;
- *hozzáférhetőség*: a szakácsok, hentesek, cukrászok rendszerint elhízottak;
- *psychés* tényezők: a frusztrációkért sokan az étkezés örömeivel kárpótolják magukat; az elhízás után viszont psychés zavarok léphetnek fel (kisebbségi komplexumok);
- *táplálékfelvétel ritmusa*: lehet, hogy az illető ritkán táplálkozik, de akkor nagyon sokat („*nagyevők*” típusa); léteznek a „*csipegetők*”, akik egész nap eszegetnek; általános szabály, hogy ugyanaz a kalóriamennyiség több részletre elosztva kevésbé hizlal;
- *alkoholizmus*: az alkohol nagy energiabevitelt jelent (1g= 7cal), növeli az étvágyat is;
- *sportolás, dohányzás hirtelen abbahagyása*;
- *gyógyszerek*: neurolepticumok, glucocorticoidok fokozzák az étvágyat, tartós kezelés kapcsán elhízáshoz vezetnek;
- *átmeneti élettani állapotok*: pubertás, a már említett terhesség, menopausa;
- **endocrin zavarok**:
  - *hypothalamicus* elhízás: az étvágy és jóllakottsági központ egyensúlyának megbomlása okozza, trauma, tumor, fertőzés kapcsán. Az elhízásért a bulimia felelős. Ez a fajta elhízás rohamosan alakul ki, az egész szervezetet érinti és jelentős méreteket ölthet.
  - *hypothyreosis* önmagában nem okoz jelentős elhízást, inkább a szövetek myx-oedemás infiltrációjáról van szó;
  - *Cushing-syndroma* (a maga jellegzetes aspektusaival, l. ott)
  - daganat okozta *hyperinsulinismus* hypoglycaemiás állapotokkal;
  - *női hypogonadismus*: cikluszavarokkal, késői pubertással;



- *férfi hypogonadismus*: gynoid típusú elhízással; számos hypothalamo-adenohypophysealis syndroma, amely hypogonadizmussal, alacsonynövésrel és elhízással jár: Babinsky–Fröhlich, Laurence–Moon–Bardet–Biedl, Prader–Willi–Labhart stb.
- *pseudohypoparathyreosis*: hypocalcaemia, csontfejlődési-rendellenességek;
- *ciklikus idiopathiás oedema*, más néven *Mach-syndroma*.

### **Etiopathogenesis**

Az *alimentáris típusú elhízás*, amely általános, az egész testet érintő arányos elhízás, vagy főleg az arcra és a törzsre localisálódik, rendszerint genetikai determináltságú: az anyagcsere a *lipogenesis*-re van beállítva. A túlzott szénhidrát-fogyasztás (főleg a *gyors felszívódású szénhidrátok*) váltja ki ezt a folyamatot, a fokozott zsír- és alkoholfogyasztás pedig fokozza.

A nagy mennyiségű táplálékfelvételt követő *hyperinsulinismus* ugyancsak elősegíti a glucose felhasználását a zsírszövet szintjén, a zsírsejtek szaporodását és a zsír elraktározódását.

A hyperinsulinismus *hypoglycaemiát* okoz, ez növeli az étvágyat, mobilizálja a hyperglycaemizáló rendszert, főleg a *glucocorticoidokat*, ami cushingoid típusú elhízáshoz vezet. Ugyanakkor a hyperinsulinismus részben gátolja az izomszövet insulinreceptorait, ez *hyperglycaemiára* vezet, a szénhidrátokat pedig elsősorban a zsírszövet használja fel.

A II. típusú (kövéreknél fellépő) diabetes insulin-resistentiával, következményes hyperinsulinizmussal jár, ami megint csak fokozza az étvágyat és *hyperlipoproteinaemiához* is vezet. Az elhízás a hypertonia kialakulását szintén elősegíti.

### **Típusai:**

- **életkor** (és a kialakulás mechanizmusa) szerint megkülönböztetünk: – **hyperplasiás típusú elhízást**, ami 20 éves kor alatt, a zsírsejtek hyperplasiája miatt jön létre (de a sejtek nagysága normális), **hypertrophiás elhízást**, ami 30 év után jelentkezik (az adipocyták nagysága nő meg, száma gyakorlatilag nem változik), valamint a **vegyes típusú elhízást**, 20-30 év között.

- **klinikai megjelenés alapján** megkülönböztethető:

- **android típusú elhízás**: a zsírszövet a test felső felére (vállövre, nyakra, arcra; tarkóra, a has felső részére, s a hasi zsigerekre – abdominális viscerális zsír), localisálódik, ilyenkor gyakran észlelhetők lila striák, plethorás arc, magas vérnyomás, gyakori a hyperlipoproteinaemia, köszvény, diabetes; főleg férfiaknál fordul elő. Ez a legveszélyesebb elhízástípus, ugyanis az *abdominális viscerális zsír* jelenléte esetén – egyes statisztikák szerint – *nyolcszor gyakoribb az infarctus*, mint az átlagpopulációnál (lásd a metabolicus X-syndromát); erre a kérdésre még visszatérünk.

- **gynoid típusú elhízás**: a zsírszövet elsősorban az alsó végtagok, combok, has területén található, a striák fehérek, gyakoriak a keringési zavarok, a vénás pangás és a stasis; főleg nőknél fordul elő.

- **vegyes típusú elhízás**: a fenti kettő keveredése jellemzi.

- **dystrophiás típusú elhízás**: a zsírszövet predilectiós módon egyes testtájékon rakódik le, ami gyakran inestheticus eltorzuláshoz vezethet.

**Diagnosis.** Ha a testsúly meghaladja az ideális súly 10%-át, *súlyfeleslegről*, ha 20-25% felett van, *elhízásról*, obesitásról beszélünk: I. fokú 25%-ig, II. fokú 25-50% közt, III. fokú 50-75% közt és a IV. fokú eléri vagy meghaladja a 100%-ot.

Az ideális testsúly (helyesebben: testtömeg) kiszámítására különböző képletek állnak rendelkezésünkre:

– Broca-féle formula:

$$IT = M - 100 \quad IT = \text{ideális testtömeg}$$

$M = \text{magasság (cm-ben)}$

– Lorentz-féle formula:

$$IT = M - 100 - \frac{M - 150}{4} \quad \begin{array}{l} 4 : \text{férfiaknál;} \\ 2 : \text{nőknél.} \end{array}$$

Mivel az *alkati* különbségek (könnyű, átlagos, nehéz vagyis kis, közepes és nagy termet) nagymértékben befolyásolják az ideális testsúlyt, ugyanígy a *nemi* különbségek is (férfiak általában magasabbak, izmosabbak, erősebb csontozatúak), reálisabb paraméter szükséges az összehasonlításhoz. Ezt valósítja meg a testtömeg-index (**BMI – body mass index**). Ez a testtömeget (kg) és magasságot (m) veszi számításba, mégpedig a következőképpen:

$$BMI = \frac{\text{testtömeg (kg)}}{\text{testmagasság}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Ha az index 19-25 között van: normális testsúlyt jelent, 26-30 között súlyfelesleget, 30 fölött elhízást.

Az elhízás típusának meghatározására a derék-csípő arányt kell megmérni (**WHR – waist-hip ratio**).

$$WHR = \frac{\text{derékbőség (cm)}}{\text{csípőbőség (cm)}}$$

Ha a  $WHR < 0,8$  – az elhízás **gynoid** típusú, ha **0,8-0,9** között van, **átmeneti** jellegű, míg ha  $> 0,9$  – **android** típusú elhízás, de fontos a nemek szerinti megkülönböztetés is (l. metabolicus X-syndrománál).

**Elkülönítő kórisme:** számunkra elsősorban az endocrin típusú elhízásokat foglalja magában, vagyis a hypothalamicus eredetű elhízást, a hypothyreosis, Cushing-syndroma vagy -kór, hypogonadismus, diabetes, hyperinsulinismus és pseudohypoparathyreoidismus kapcsán jelentkező elhízásokat (l. előbb).

#### **Kezelés:**

– az *endocrin* eredetű elhízások – fogyókúra mellett – válaszolhatnak az illető betegség kóroktani kezelésére;

– *alimentaris típusú* elhízásban alapvető szerepe a dietának, a sedentarismus és az élvezeti cikkek kiküszöbölésének, a psychés tényezők rendezésének van. Gyógyszeres kezeléssel gyakorlatilag nem sokat lehet elérni.

Elvileg minden elhízottat kezelni kellene, hogy elérje az *ideális testsúlyt*, így a legkedvezőbbek ugyanis az egyén egészségkilátásai. Ez a szempont azonban csak akkor érvényes, ha az illető testsúlya mindig az ideális körül mozgott. Egy amerikai kisvárosban, Framinghamban, 1949 óta folyamatosan végzett vizsgálatok kimutatták, hogy azoknak voltak a legjobbak a perspektívái, akiknek testsúlya az élet folyamán stabil volt. Akiknek többször változott a súlya, azoknál a szív-ér rendszeri és daganatos elhalálozási arány magasabb volt.

Ennek ellenére, az ideális testsúly elérésére törekvés lényeges még akkor is, ha ezt a súlyt csak az elhízottak 5-10%-ában sikerül tartósan megőrizni.

A másik fontos felismerés az volt, hogy elsősorban az **android, ún alma-típusú** elhízottakat (a hasra hízókat) kell fogyasztani, a **körte-típusúakat** (akik főleg az alsó végtagjaikra, csípőre, combra híznak) kevésbé szükséges. Ez a megállapítás abból adódik, hogy az alma-típusú elhízás vezet szövődményekre, elsősorban koszorúér-betegség, magasvérnyomás, magas triglycerid- és LDL-cholesterin-szint, alacsony HDL-cholesterin-szint, diabetes kialakulására (l. **metabolicus X-syndroma**).

Mint már említettük, nem kell törekedni mindig az ideális testsúly elérésére. Ez abból is adódik, hogy *kisebb mértékű* (10%) fogyás is elegendő sokszor a koleszterin-, triglycerid-, a vércukorszint és a vérnyomás normalizálásához. Ez a törekvés azért is reális, mert a tapasztalatok szerint a visszahízás az esetek nagy részében fenyeget, s így az is nagy előny, ha mérsékeltebb súlyvesztést érünk el, ezt viszont minél *hosszabb ideig* meg tudjuk őrizni.

Ha nincsenek szövődmények, megelégedhetünk a testsúly fenntartásával is, ami ugyancsak diétát igényel. Természetesen az esztétikai szempont is fontos, és ennek hatóereje olykor nagyobb, mint az egyéb betegségek megelőzésének szempontjái.

Mivel az elhízás multifactorialis, ezért a kezelés is egyszerre *több tényezőt* kell támadjon:

– csökkenteni kell az energiafelvételt: erre *étvágycsökkentő rostkoncentrátumokat* (búza-korpa, zabkorpa vagy dúsított, ízesített rostkoncentrátumokat alkalmazhatunk; ilyenek pl. a Herbalife, Firmaloss, Power Line, Ultra Fit and Slim vagy a Gerlinea). Ezeket a rostkoncentrátumokat vitaminokkal és ásványi anyagokkal dúsítják. Étvágycsökkentőként használható: gabonapehely, kukoricapehely, müzli, corn flakes. Ezek népszerűsége egyre nagyobb, sok készítmény gyümölcsöket tartalmaz és tejtermékekkel fogyaszthatók.

Léteznek azután ún. *egyoldalú diéták*: pl. *fehérjedús diéták*: Atkins-, Lutz-, Kasper-diéta; főleg *fehérje*-tartalmú a Banting-diéta, a Hollywood-diéta (napi 3-6 tojás a diéta váza, sovány hússal), ami rövidtávú fogyáshoz elegendő.

Más típusú fehérje-diéták: – félcsirke diéta (egyhangú), túródiéta gyümölcsökkel (1-2 hétig kitarthat), rotációs-diéta (600- és 1500 kcal fogyasztása váltakozik 4 hetente, hosszú távon nem hasznos).

Főleg *szénhidrátdús diéták*: Schrott-kúra (hetenként két kis és két nagy borivó nappal, a másik három napon zsemle és sült szilva, napi 700 kcal mennyiségben).

Hasonlók: a rizs-diéta, Beverly Hills-féle osztott diéta, Pritkin-diéta, burgonya-, tojás-diéta (ez utóbbi jó decompensált veseelégtelenségben is, de alkalmazása kapcsán hiányállapotok léphetnek fel).

*Gyümölcsös diéták*: ananász-diéta (napi 2-4 kg ananász, kevés hús, hal; néhány napig tartható); szőlőkúra: napi 3 kg szőlő, fehérjebevitellel ki kell egészíteni (pl. kenyérrel).

*Ivó fogyókúrák*:

– *sörkúra*: egyesek vikendre ajánlják (2,5 L sör); a hétfégi nagylakomákkal szemben kevesebb energiát viszünk be, mégsem ajánlható egyéb hátrányai miatt;

– *tejkúra*: napi 2 L tej és pótoljuk a vasat, vitamint, rostot.

A *felező diéta* hívei szerint az étkezés összetételét nem kell megváltoztatni, csak mindenből feleannyit kell fogyasztani.

### *Ésszerűbb egyéni vagy csoportos fogyókúrák:*

– *Weight Watchers-diéta*: az egyik legelterjedtebb csoportos fogyókúra, széleskörű nemzetközi hálózattal, ahol a nők napi 1040-1450, a férfiak 1440-1900 kcal-át fogyasztanak. Nagyon logikus, hogy napi ötszöri étkezést tartanak, hetente csoportfoglalkozáson vesznek részt, melyet szakképzett vezető, sokszor egy példaképszerűen fogyókúrázó egyén vezet. Az ilyen diétától 0,5-0,6 kg heti fogyás várható. Ez tudományosan megalapozott, eredményes fogyókúra.

– A *testkontroll* tulajdonképpen életvitel-program és nem kimondott fogyókúra. Minden harmadik napra egy vegetáriánus nap van beépítve (saláta vagy gyümölcs fogyasztása), a többi napra 1200 kcal-t ajánlanak. Előtérbe került a zöldség- és gyümölcs-fogyasztás (délelőtt csak gyümölcs, ebédre vegyes saláta), esti étkezésre pedig burgonya vagy kenyér vagy hús. Nincs egyéb előnye ennek az étrendnek más módszerekhez képest, csak a csökkentett kalóriabevitel. A fehérje-, vitamin- és ásványi só-hiány súlyosan érintheti a beteget.

*Komputerdiéták*: megfelelő szakképzettséggel megadott nagyságú fehérje-, zsír- és energiamennyiségek állíthatók össze. Kérdés, hogy mennyire ízletesek az így kialakított ételek.

Megemlíthető még a Mayo-diéta (1000, 1500 kcal variációk), a koleszterin-szegény amerikai diéta, a fehérjével és zsírral kiegészített rostdiéták, az eszkimó-diéta, ami tengeri halak fogyasztására alapul.

A fentiekből levonható néhány eddig is jól ismert szabály:

- fontos az *energiabevitel* egyénhez adaptált *lecsökkentése*;
- a zsír és zsíros ételek (szalonna, disznóhús, vaj, tejföl, tejszín, zsíros sajtok) eltiltása; napraforgó-, oliva-, kukorica-, szója-, repce-olaj és egyes margarink pl. Rama adhatók;
- a nagy *szénhidrát*-tartalmú ételek kiiktatása (cukor, méz, csokoládé, főtt és sült tészták, kompótok, dzsemek, édesített gyümölcslevek, édes gyümölcsök: banán, cseresznye, szőlő, szilva, ananász, dió stb. eltiltása - a mi körülményeink mellett a gyümölcsök közül az alma, körte, egres, eper, málna, meggy, citrom s a grapefruit megengedett);
- a *fehérje* részarányt *növelni* kell (a fehérjék „specifikus dinamias hatására” gondoljunk: metabolizációjuk jelentős energiafogyasztást igényel): sok tej, tejtermék (joghurt, kefir, szána), túró, sovány sajt, tojás (ha az illetőnél nem emeli a koleszterin-szintet), soványhús (hal, növények, szárnyas) javasolható;
- *zöldséget*, főzeléket minden formában adhatunk (kivéve a hüvelyeseket és rizset);
- az *ásványi sók és vitaminok* bevitelét biztosítani kell, akár megfelelő készítményekkel;
- naponta *ötször* kell étkezni, egyszerre keveset (főleg a vacsora túlételezéseket, s a gyorsan felszívódó szénhidrátokat kell elkerülni);
- az étrendet társítani kell megfelelő *fizikai aktivitással*, mozgással, sportolással;
- *ne akarjunk egyszerre* jelentős fogyást elérni, inkább törekedjünk szerényebb, de tartós eredményekre;
- a *kalóriabevitelt* adaptáljuk a *konkrét körülményekhez*; leginkább az 1200-1800 kalóriás fogyókúra ad hosszútávú eredményeket. Paradox módon hangzik, de fontos, hogy minél nagyobb a súlya valakinek, a diéta – a megadott értékeken belül – annál több kalóriát kell tartal-mazzon, különben komplikációk lépnek fel. Ki kell tértünk itt a 0-diéta, s a VLCD (very low calory diet – igen alacsony energiájú étrend) veszélyeire.

A *0-diéta* olyan diétát jelent, melyben táplálékot nem fogyasztanak, csak napi 3 L energiamentes folyadékot, s különböző vitaminokat és ásványi sókat. Ez – jobbik esetben – orvosi felügyelet mellett, intézetben történik. Rosszabbik esetben – főleg fiatalok – napokon át semmit nem esznek, csak kevés folyadékot vesznek magukhoz, minden kiegészítés nélkül.

A veszélyek a fehérje, az ásványi sók és a vitaminok veszítéséből adódnak. Így, a fehérjevesztés – mivel az esszenciális aminosavakat a szervezet nem tudja előállítani és saját fehérjéiből pótolja – pl. a szívizom fehérjéinek bontása útján *ritmuszavarokhoz* vezethet. Az elektrolit-háztartás zavarai főleg *K-hiány* kialakulásakor jelenthetnek veszélyt, amely jellemző EKG-elváltozásokat és ritmuszavarokat, akár klinikai halált is okozhat. Az acidosis veszélye is fennáll, életveszélyes *lactat-acidosis* jöhet létre (főleg ha a beteg ilyen állapotot ugyancsak előidéző phenformint vagy metformint – pl. Meguan<sup>R</sup> formájában – is szed a fogyás érdekében).

Mindezek miatt a 0-diéta jelenleg még intézetben sem ajánlott.

Az igen alacsony kalóriájú étrend (VLCD) napi 800, mások szerint napi 600 kcal-nál kevesebb energiabevitel. Két formája van:

1. Főleg állati eredetű *fehérjebevitel* (hal, szárnyas és más sovány húsok), *vitamin- és ásványi anyag-tablettákkal* kiegészítve;
2. *Tej vagy tojásfehérje* alapanyagú *porok*, melyek vízzel vagy sovány tejjel *itallá* keverhetők (liquid formula diet). Közülük a legnagyobb sikert a Cambridge diéta aratta (pl. 1983-ban ezt 5 millió ember alkalmazta, s ebből 1 millió kizárólag ezt fogyasztotta).

A VLCD-t *csak erősen elhízottaknál* (40-100%-os súlyfeleslegnél) alkalmazhatunk, vagy *100% felett*, ha a zsírszövet egy részének *sebészi* eltávolításához nincsenek meg a feltételek. Alacsonyabb testsúlynál azért nem alkalmazható, mert náluk a fogyás nagyobbik fele az izomszövet rovására történik (a nagyon kövéreknél ez főleg a zsírszövetből származik).

A VLCD-t inkább *alma-típusú* elhízásban, ill. *szív-, és érrendszeri szövődmények* felléptekor, *fiatal- vagy középkorú* felnőtteknél alkalmazhatjuk. *Orvosi felügyelet* feltétlenül szükséges.

*VLCD ellenjavallatai:* ritmus-zavarok, QT-eltérések, az utolsó 3 hónapban történt friss infarctus vagy akut agyi károsodás (stroke) esetén (a lehetséges vérnyomásesés káros lehet); súlyos májbetegség, veseelégtelenség, bulimia, depresszió, I. és II. típusú diabetes (ha az orális antidiabeticum a kúra idejére nem hagyható ki), fertőző vagy más akut betegség fennállása esetén.

– *Sebészi* eljárással (plasztikai úton), eltávolítható a zsírszövet egy része, beszűkíthető a gyomor, jejuno-ileális bypass végezhető (az emésztés, ill. a felszívódás mérséklésére) – mindez súlyos obezitásban.

– Alapvető a betegek *életformájának, életstílusának* megváltoztatása, a rendellenes étkezési szokások kiküszöbölése, a stresszek elkerülése, fizikai trening (séta, szobakerékpár, torna) alkalmazása; gyerekeknél különösen fontos a megfelelő étkezés és a mozgás biztosítása. A viselkedésterápia magában foglalja az önellenőrzést, diétás naplóvezetést, akár csoport-tevékenységet is.

*Gyógyszeres* kezelés önmagában rendszerint eredménytelen, sőt számtalan mellékhatással járhat (l. az *amfetamin*-származékokat).

Próbálkoztak *mazindollal* (központi idegrendszeri mellékhatások), *pajzsmirigyhormonnal* (csak hypothyreosis esetén fogyaszt), *koffein-efedrin* kombinációval (szív-ér rendszeri mellékhatások), *naloxonnal* (opiát-antagonista, nem váltotta be emberen a hozzáfűzött

reményeket), CCK-val (jóllakottság-érzést fokozza, de nincs áttörő eredmény vele), *fluoxetinnel* (Prozac<sup>R</sup>) – antidepresszív szer, az 5-HT-reuptake-ot gátolja, s a hasonló hatású *fluvoxaminnal* (Fevarin<sup>R</sup>). Újabban *dexfenfluraminnal* (Isolipán<sup>R</sup>) próbálkoztak (ez nemcsak az 5-HT recaptatióját gátolja, hanem felszabadulását is serkenti); ez legjobban a nassoló típusú elhízásban hatna, és elsősorban a visceralis zsírt csökkentené, de mellékhatásai miatt forgalmazását betiltották. Vannak, akik a H<sub>2</sub>-antagonista *cimetidinnel* értek el eredményeket az éhségérzet csökkentésében.

*Kísérleti* fázisban van egyes neuropeptidek,  $\alpha_2$ -antagonisták,  $\beta$ -agonisták vizsgálata, valamint egy tetrahydrolipostatin-tartalmú szer, mely a zsírbontó lipaset gátolja selectiv módon. Az *orlistat*, a lipaset gátolva, a triglicerid-bontást akadályozza, és így gátolja a zsírfelszívódást a vékonybélben. Kísérleti fázisban található a *sibutramin* is, amely a catecholaminok recaptálását gátolja. Ez enyhén emelheti a vérnyomást. A perifériás energia-felhasználást a  $\beta_3$ -adrenoceptor *izgatókkal* is fokozhatjuk. Próbálkoznak glucagon-like peptide-I- (GLP-I-), valamint melanocortin-4-receptor agonistákkal is. Az Y5-neuropeptid-receptor antagonisták, s a CCK-analógok kutatása ugyancsak ígéretesnek látszik. Az eredmények értékelése a jövő feladata.

#### **2.6.5. Metabolicus syndroma (X-syndroma, insulin-resistentia syndroma, cardiovascularis metabolicus syndroma)**

1988-ban vezeti be *Reaven* az orvostudományba ezt a terminust, mely jelenleg magában foglalja az elhízást (ez eredetileg nem szerepelt a leírásban), az insulin-resistentiát, csökkent glucose-toleranciát, hyperinsulinismust, a VLDL-triglyceridek szintjének emelkedését, a HDL-cholesterin szintjének csökkenését s a magas-vérnyomást.

A kísérletek kimutatták, hogy a zsírszövet *android* localisatiója (a felső testfélén) szoros kapcsolatban van a *hyperinsulinizmussal* és predictiv jelentőségű az *ischemiás cardiopathia* és a *cukorbetegség* kialakulása irányába.

*Zimmer* bevezette az X+ syndroma fogalmát, amely nagyvonalakban a fenti elváltozásokat foglalja magában és – rajtuk kívül – az apolipoproteineknek, a vér rheológiai tulajdonságainak, a fibrinolysisnek, a haemostasisnak a módosulásait, s mindezek eredményeként a cukorbetegség szövődményeinek súlyosbodását, a korai atherosclerosist és a szív-ér rendszeri betegségek fokozott kockázatát. Tulajdonképpen, ezt a syndromát *athero-thrombogen* syndromának lehetne nevezni.

Az **android típusú elhízás**: Ebben a típusban a zsírszövet főleg a felső testfélre, valamint az intraabdominális zsigerekre localizálódik. Az intraabdominális zsírsejtek lipolyticus aktivitása fokozott, s ez a porta-rendszer magas szabad zsírsav-szintjét eredményezi.

Kimutatták, hogy a OGTT-re az insulin-secretio significansan magasabb az ilyen típusú elhízásban, mint a gynoid-típusúban. Ugyanakkor, ez a fajta elhízás plasma triglyceridszint-emelkedéssel és HDL-cholesterin-szint csökkenéssel jár.

Az android típusú elhízás jellemzésére a gyakorlatban a **WHR-t** (waist-hip ratio) használják, ami a derék- és a csípőbőség arányát jelenti (lásd az elhízás fejezetében is). Meghatározása úgy történik, hogy megmérjük a köldök magasságában a háskörfogatot, s ezt elosztjuk a csípők szintjén mért körfogattal (cm-ben kifejezve). Normális értéke (a népesség 90%-ánál) 0,65-0,85 nőknél és 0,85-0,95 férfiaknál. *Hasi típusú elhízás* esetén ez nőknél 0,8-0,9 fölé, míg férfiaknál 1 fölé emelkedik.

A méréseket állóhelyzetben végezzük, szabóságban használt mérőszalaggal: a háskörfogat mérésénél a mérőszalagot elől a köldök szintjére, hátul a lumbalis lordosis legmélyebb pontjára

ra helyezzük. A csípőbőrséget a maximális peritrochanteriális kiemelkedések szintjén határozzuk meg.

Ebben az elhízás-typusban csökkent az insulin-clearance. Nincs eldöntve, hogy a hyper-insulinismus milyen mértékben oka, ill. következménye az elhízásnak. Feltételezve, hogy a primaer ok az *insulin-resistentia*, ez compensatiós hyperinsulinismust vált ki, mely fokozza a lipogenesis-t a zsírszövetben. Mivel azonban az insulin a v. portae-be secretálódik, majd a májból az általános keringésbe jut, az elhízás az egész zsírszövetet arányosan kellene érintse és nem alakulna ki sajátos, android typus.

Inkább a has és a mellkas területén elhelyezkedő adipocyta *insulin-receptorainak fokozott érzékenysége* lehet az ok, s erre a syndroma genetikai jellege is utal. Természetesen, a genetikai hajlam mellett, a *fokozott energiabevitel* is döntő jelentőségű létrejöttében, hiszen ez is insulin-resistentiára és hyperinsulinismusra vezet.

Az android typusú elhízással magyarázzák a szív-ér rendszeri megbetegedések, köztük a coronaropathiák nagyobb gyakoriságát a férfiaknál, mint a nőknél. Számos adat szerint a hyperandrogenismussal járó *abdominális viscerális zsír* (melyet kimutatni és mérni MRI-vel lehet a legpontosabban) jelentősen megnöveli a cardiovascularis mortalitást, így a myocardium infarctus okozta halálozást – egyes adatok szerint – nyolcszorosára emeli.

Ma a *hyperinsulinismust* a cholesterinnél is fontosabb tényezőnek tartják az *athero-sclerosis* és a *coronaropathiák* létrejöttében. Az is ismert tény, hogy az insulin-túlsúly fokozza az erek falában a zsír, a kötőszövet, s különösen a kötőszöveti rostok synthesisét. Kísérletileg kimutatták, hogy az insulin serkenti az érfal simaizomsejtjeinek proliferációját (részben az IGF<sub>1</sub>-képződés fokozása révén), valamint LDL-receptorainak aktivitását s a cholesterin- és a triglycerid-synthesis-t. E hormon fokozza a kollagén-synthesis-t is, mely az érlemezésedéssel kapcsolatos fontos komponense.

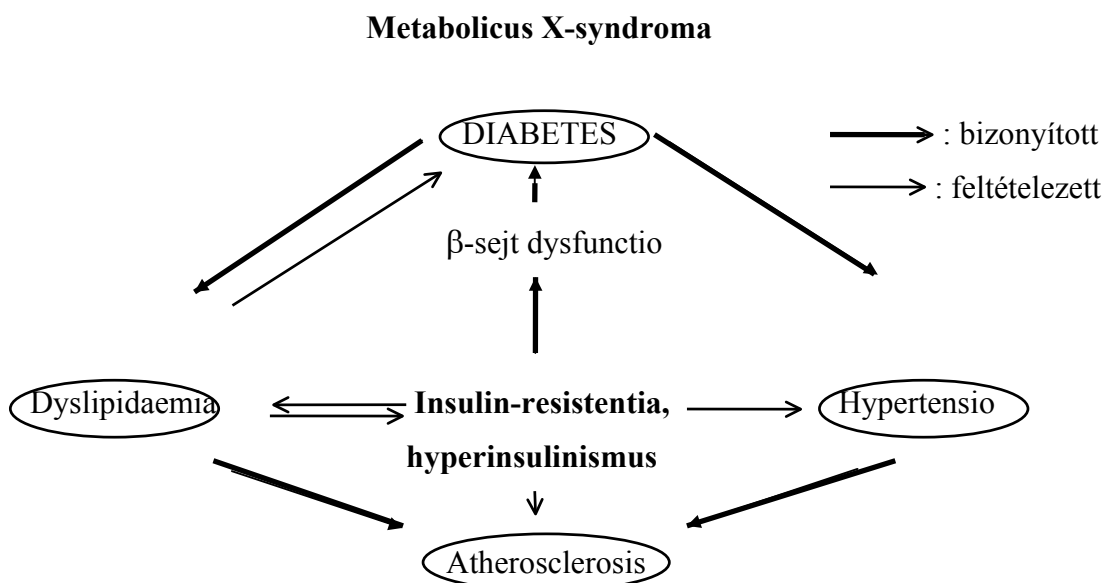
### Dyslipidaemia

Nem teljesen tisztázott, hogyan segíti elő az insulin-resistentia az atherosclerosis kialakulását.

Az insulin csökkenti a VLDL synthesisét a májban, valamint a triglyceridek keringésbe jutását. Az insulin-resistentia miatt fellépő hyperinsulinismus viszont *növeli a VLDL-synthesis-t*, s a *triglyceridek* plasma-szintjét. Érthető, hogy megnő a hypertriglyceridaemiával járó dyslipidaemiák (II b, III, IV és V) incidentiája. Statisztikai adatok arra utalnak, hogy az ischaemiás cardiopathiák okozta elhalálozásokkal csak a triglycerid-szint mutat significans korrelációt.

A *lipoproteinlipase* szabályozza a VLDL eltávolítását a peripheriás keringésből. II. typusú diabetes mellitusban ez gyakran resistenssé válik insulin iránt, s így megnő a VLDL szintje, ami együtt jár az LDL-szint emelkedésével is. A HDL-szint viszont *csökken* (ez ugyanis a VLDL lebontásából származik, s ez a folyamat zavart). Így, az atherosclerosis-t leginkább elősegítő magas VLDL- és alacsony HDL-szint következik be.

A *plasmalipidek* (pl. a szabad zsírsav-szint) emelkedése hozzájárul az *insulin-resistentia* fokozódásához, s így circulus vitiosus jön létre, melyet a kezdeti hyperinsulinismus váltott ki.



**83. ábra. A II. típusú diabetes mellitus kapcsolata az X-szindrómával**

### Magasvérnyomás

A hyperinsulinismus *sympathicus izgalmat* kiváltva idézné ezt elő. Ugyanakkor, a distalis tubulusokra hatva elősegítené a  $\text{Na}^+$ - és víz-retentiót is. Szóba jön a környéki erek falának hypertrophiája (insulin- és IGF-1-receptorok közvetítésével), mely a *peripheriás resistenciát* növeli meg. Az insulin-resistentia s a szabad zsírsav-szint emelkedése csökkenti a  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -dependens ATP-ase aktivitását.

Gyakran társul *magas húgysav*-szint (normális: nőknél 6, férfiaknál 7 mg%) is a hyperinsulinismushoz, éppúgy, mint az elhízáshoz, hypertriglyceridaemiához, diabeteshez, magasvérnyomáshoz, és fokozott alkoholfogyasztáshoz. Létrejöttének mechanizmusa nem ismeretes, de ha a kiváltó tényezők megszűnnek, az uricaemia is normalizálódik.

A plasma *fibrinogen*-szintje ugyancsak significansan emelkedik (350 mg% fölé), éppúgy, mint a microangiopathiás diabeteseseké, s ez elősegíti a *thrombosit* s az érelzáródást. A thromboticus folyamatok kialakulását elősegíti a *PAI-1* (plasminogen gátló-aktiváló) szintjének hyperinsulinismusban és dyslipidaemiákban (főleg hypertriglyceridaemiákban) észlelt emelkedése is.

### Csökkent glucose-tolerancia

Az X-syndroma kezdeti fázisában ez még nem következik be, ugyanis az insulin-resistentiát a *hyperinsulinismus kompenzálja*. Ha az insulin-resistentia fokozódik (pl. további súlygyarapodás vagy a plasmalipidek növekedése miatt), kialakul a csökkent glucose-tolerancia, s az utóbbi klinikailag manifeszt *diabetes* létrejöttére vezethet.

Mint az eddigiekből nyilvánvaló, a kórkép alapvető zavara az *insulin-resistentia s a hyperinsulinismus*. Insulin-resistentián az insulin-hatás csökkenését értjük, mely a peripheriás szövetek (főleg a vázizomzat) glucose-felhasználása csökkenésében nyilvánul meg. II. típusú diabetesben ez szinte minden esetben fennáll, de az I. típusúaknál is gyakori. Létrejöttében több tényező szerepel, így:

-*genetikai tényezők*: több gén is fontos lehet, pl. az *insulin-receptort* meghatározó gén, az insulin-érzékeny glucose-transport (GLUT-4), a glycogen synthetase s a hexokinase II. génjei.



- centrális típusú *elhízás*,
- *zsírdús étrend, sedentarismus*,
- *hyperandrogenismus* a nőknél, *hypogonadismus* a férfiaknál.

Az insulin-resistentia folytán csökken a glucose felhasználása az izomszövetben, de nő a zsírszövetben, s így fokozódik az elhízás. A hyperinsulinaemia körülményei között a glucose lebontása más irányba terelődik: fokozódik a sorbitol- és fructose-képzés, a VLDL- s a triglycerid-synthesis a májban, a fehérjék glycosylálása, a májbeli PAI-1 képzés.

A  $\beta$ -sejtek állandó izgatása adott idő után kimerülésükhöz vezet, *csökken a glucose-tolerancia* s II. típusú diabetes léphet fel. A tartós *hyperglycaemia csökkenti a  $\beta$ -sejtek* érzékenységet glucose iránt, így az insulin-secretio késik a vércukorszint emelkedéséhez képest. Ugyanakkor, a *peripheriás sejtek* érzékenységének csökkenése insulin iránt, csökkenti a glucose behatolását a sejtekbe, s ez is hozzájárul ahhoz, hogy megszűnjék a normális párhuzam a glycaemia s az insulinaemia közt.

Az *insulin-resistentia* laboratóriumi kimutatása: Az insulin vércukorszint csökkentő hatásának 3 alapmechanizmusa van:

- elősegíti a glucose behatolását a peripheriás szövetekbe, főleg a vázizmokba, fokozván a sejtek glucose-permeabilitását;
- fokozza a glucose bejutását a májsejtekbe is;
- csökkenti a máj glucose-termelését, főleg a gluconeogenesis gátlásával.

Az *insulin-resistentia meghatározására* több módszer használatos:

1) a *vércukorszint* (mg%-ban), s az *insulinaemia* ( $\mu\text{E/mL}$ ) *arányának* meghatározása, *így jeun*, mely normálisan 6 és 5 között van. Minél kifejezettebb az insulin-resistentia, annál kisebb az értéke (néha 1 is lehet). Főleg manifeszt diabetesben csökken. Az insulin-reserv is befolyásolja: ha ez normális, az insulinaemia kifejezetten emelkedik, míg ha alacsony, emelkedése csak kisfokú. Megzavarhatja a kiértékelést a néha előforduló magas proinsulin-szint (norm. az insulin kötés 3%-a alatt van, de 20-25%-ot is elérhet), ugyanis az insulin-meghatározás nem tud különbséget tenni az insulin s a proinsulin között.

2) *Iv. insulin-tolerancia teszt*. *Így jeun*, 0,1 NE/kg adagban, iv.-an beadott insulin injekció után követjük a vércukor-értékeket. Minél jobban csökken a glycaemia, annál nagyobb az insulin-érzékenység. Tanácsos az insulin-adás utáni első 20 percben meghatározni a vércukrot, egyrészt azért, mert az ellenregulációs hormonfelszabadulás ekkor még nem módosítja az eredményt, tehát az reálisan értékelhető, másrészt azért, mert utána a beteg szénhidrát-fogyasztással elkerülheti a hypoglycaemiát.

A Bergman-féle minimális modell, s az euglycaemiás-hyperinsulinaemiás próba inkább csak kutatási célra használatosak.

### **Kezelés:**

- legfontosabb a *súlycsökkenés, hypocaloriás étrenddel* (l. az elhízásnál; szénhidrátból 55%, zsírból 25%, fehérjéből 20%-ot tartalmazó diétával). Javul a glucose-tolerancia, csökken az insulinaemia s a plasma-lipidek szintje;
- a *fizikai aktivitás fokozása* növeli az izomsejtek insulin-érzékenységét, s valószínűleg e sejtek glucose-transportorainak (GLUT-4) számát is; hozzájárul a súlycsökkenéshez;
- *gyógyszeres kezelés*:

- *szénhidrát-felszívódást gátló* szerek, pl. acarbose (Glucobay<sup>R</sup>)
  - *biguanidok*: – gátolják a glucose felszívódását a gyomor-bélhuzamból; az insulin hatását csak az izomszövet szintjén potenciálják, a zsírszövetben nem, így elősegítik a fogyást is; csökkentik az insulin-resistenciát (pl. Meguan<sup>R</sup>), s az étvágyat is
  - *sulphonylurea*-származékok: serkentik a  $\beta$ -sejtek insulin-secretióját; így fokozódik a glucose felhasználása a periférián, s nő az insulin gátló hatása a gluconeogenesisre a májban; egyesek kezdetben nem ajánlják, mert az amúgy is magas endogen insulinaemiát növelik
  - *thiazolidindion*-származékok: ciglitazon, pioglitazon, englitazon, troglitazon. Csökkentik az insulin-resistenciát, s így fokozzák a glucose-toleranciát; egyesek szerint hasznosak lennének az insulin-resistentia II. típusú diabetsé alakulásának meggátlására. Hatásukra csökken az insulinaemia, a hyperglycaemia, a triglycerid-szint és nő a HDL-cholesterin szintje
  - az *aminoguanidin* gátolja a fehérjék nem-enzymaticus glycosylációját
  - *dexfenfluramin* (Isolipan<sup>R</sup>) csökkenti az android elhízást, s az insulin-resistenciát; sajnos, komoly mellékhatások fellépte miatt használatát be kellett tiltani; *Fitodiab* szintén csökkenti az insulin-resistenciát, s így a hyperinsulinismust, valamint a lipid-szintet
  - *insulinomimeticumok*, pl. vanadium-sók, egyelőre vizsgálati fázisban találhatók.

## 2.7. Polyglandularis endocrin megbetegedések

Ugyanannál a betegnél több endocrin mirigy zavara is felléphet. Az endocrinopathiák egy időben, vagy egymás után jelentkeznek. Sok ilyen betegség familiáris jellegű és genetikai meghatározottságú, de előfordulnak sporadikus esetek is.

Az esetek jelentős részében fokozott hormontermelésről van szó (multiplex endocrin neoplasiák vagy adenomatosisok), máskor több endocrin mirigy elégtelenségéről (polyglandularis hiány-syndromák vagy autoimmun polyglandularis syndromák).

### 2.7.1. Multiplex endocrin neoplasia (adenomatosis)

**(MEN - multiple endocrine neoplasia vagy MEA - multiple endocrine adenomatosis)**

Ismertek olyan familiáris syndromák, amelyekben két vagy több endocrin mirigy hyperplasiája, adenomája vagy malignus daganata alakul ki: ezek a multiplex endocrin neoplasiák vagy adenopathiák (multiple endocrine neoplasia vagy adenomatosis – MEN, MEA), azaz többszörös endocrin neoplasiák vagy polyadenomatosisok. Ezeket a syndromákat századunk elejétől ismerjük, 1905-ben Erdheim írta le őket először. 1927-ben már öröklött jellegük is tisztázódott. Ma azt is tudjuk, hogy mindegyik autosomalis domináns jelleggel öröklődik, magas fokú penetranciával, különböző expressivitással. Klinikailag megnyilvánulhatnak már az első évtizedben, vagy csak késő öregkorban jelentkeznek.

Leggyakoribb az **I. típusú MEN**, vagy **Wermer-syndroma**, amelyben 3 endocrin mirigy (3P: *pituitary – parathyreoides – pancreas*), vagyis a hypophysis, a mellékpajzsmirigy és a pancreas szigetsejteinek a daganatát, ill. hyperplasiáját találjuk ugyanannál a betegnél, bár nem szükségszerűen egyidejűleg.

A *hypophysis* 55-65%-ban érintett (prolactinomák, STH-, vagy ACTH-termelő daganatok, vagy ún. nem-secretáló adenomák), a *mellékpajzsmirigyek* 80-90%-ban (hyperplasia, vagy adenoma), a *pancreas* 40-85%-ban (gastrinomák, VIP-omák, insulinomák, glucagonomák). Társulhatnak még mellékvesekéreg adenomák (40%, pl. Cushing-syndroma), lipomák, pajzsmirigy elváltozások (18%, kivéve a medullocarcinómát), *carcinoid* daganatok.

A betegség öröklődésmenete autosomális domináns, de jelentős a phenotypus variabilitása. Ugyanabban a családban egyes személyeknél már gyermekkorban megmutatkozik, míg másoknál csak később jelentkezik. A klinikai tünetek rendkívül változékonyak lehetnek, mivel a daganatok többféle hormont termelhetnek.

Leggyakoribb lelet a primaer hyperparathyreosis (adenoma vagy hyperplasia) miatt kialakuló hypercalcaemia. A klinikai kép és a laboratóriumi leletek olyanok, mint a spontán előfordulású primaer hyperparathyreosisban. A hypophysis daganat *prolactint* vagy *növekedési hormont* termelhet, s így galactorrhoea – amenorrhoea syndromát, ill. gigantismust vagy acromegaliát okoz. A pancreas-szigetsejtek daganata *insulint* secretálhat, létrehozva a spontán előfordulású insulinoma valamennyi klinikai tünetét, vagy *gastrint* termel, ami hyperaciditást okoz (Zollinger–Ellison-syndroma). Szigetsejt-daganatokban termelődhetnek más szöveti hormonok is, így substance P (P-anyag), secretin, vasoactive intestinalis polypeptid (VIP), glucagon stb. (l. a DNER-nél). A glucagon-termelő daganatok típusos bőrkiütéssel (migráló necrolyticus erythema) és diabetes mellitus-szal járnak.

### 83. táblázat. A multiplex endocrin neoplasia típusai

Endocrin és egyéb elváltozások	MEA I	MEA II/a (II)	MEA II/b (III)
Hypophysis adenomák	55-65%	–	–
Hasnyálmirigy szigetsejtes daganatai	40-85%	–	–
Mellékpajzsmirigy adenomák	≥ 90%	25%	Ritka
Medullaris pajzsmirigy-carcinoma	–	> 90%	> 90%
Phaeochromocytoma	–	50%	60%
Nyálkahártya neurinomák/marfanoid alkat	–	–	≅ 100%

A II. típusú MEN vagy MEA kezdetben (1961-ben) a pajzsmirigy medullocarcinomáját (100%), a phaeochromocytomát (30-40%) és a mellékpajzsmirigy adenomát (40-60%) foglalta magában. Időközben két variánsra osztották: II/a és II/b (vagy II, III típus), melyeknek közös jellegét a *pajzsmirigy medullocarcinomája* (ami calcitonint termel) és a *phaeochromocytoma* adja, de különböznek a *parathyreoidea* érintettsége tekintetében, amennyiben a II/a típusban ennek hyperplasiája vagy adenomája állhat fenn, míg a II/b típusban ezek igen ritkák (gyakorlatilag hiányoznak), viszont ganglioneurinomák és marfanoid habitus észlelhető.

A **MEN II (vagy II/a) a Sipple-syndroma**. Ebben a syndromában közel 100%-os gyakoriságú a *medullaris pajzsmirigyrák*, amely a pajzsmirigy C-sejtjeiből indul ki. Ezek a sejtek az alacsonyabb rendű fajok corpus ultimobrachiale-jának maradványai, és calcitonint termelnek. A calcitonin basalis szintje a vérben gyakran erősen emelkedett (akár a normális 1000-szeresére is). Ez segít ezeknek a daganatoknak a felismerésében, és a kezelés hatásának követésében. Az érintett családok tagjaiban a kis calcitonin-termelő daganatok jelenléte stimulációs próbákkal mutatható ki (calcium-infusio vagy pentagastrin adása jelentősen emeli a calcitonin-szintet). A MEA II esetek kb. felében fordul elő hypercalcaemia, amelyet gyakran *mellékpajzsmirigy* adenoma vagy hyperplasia okoz. A *phaeochromocytoma* általában kétoldali.

A **II/b vagy III típusú MEA-syndromát** néhány családnál észlelték. Ez *phaeochromocytomából* és *medullaris pajzsmirigyrákból* áll (ebben egyezik a II/a típussal), de többszörös *mucosa-neurinomák*, *ganglioneurinomák* és sajátos phenotypus is jellemzi: egyenetlen ajkak, megnagyobbodott nyelv, látható szaruhártyaidegek, *marfanoid* habitus, izom-hypotonia, stb.

Genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a MEN I syndroma létrejöttéért a 11., míg a MEN II kialakulásáért a 10. chromosoma mutációi tehetők felelőssé.

Az utolsó néhány évben több eset vált ismertté a MEA I és MEA II közötti „*átfedésről*”. Ilyen esetet mi is találtunk, ahol *phaeochromocytoma* társult PRL-termelő hypophysis microadenomával. Jelentősebb a *phaeochromocytoma* és szigetsejtdaganat együttes előfordulása. Legvalószínűbb, hogy egyes DNER-hez tartozó sejtek szintjén létrejött kezdeti *közös genetikai mutáció* magyarázza kialakulásukat.

Az utóbbi időben kimutatták, hogy a *sporadicus* formák jelentős százaléka szintén genetikai determináltságú. Az is ismert tény, hogy a pajzsmirigy medullaris rákjának kialakulásában a RET-protooncogen mutációja játszik szerepet, s ez megjelenhet MEN I, MEN II, vagy familiaris forma keretében.

**Kezelés:** Ha egy betegnél kimutattuk bármelyik típus egyik komponensét, *keresni kell a többiek* esetleges jelenlétét is. Ugyanakkor a beteg (főleg elsőfokú) *rokonait* vizsgálatnak kell alávetni *más esetek* kiszűrésére, lehetőleg még a daganatok megjelenése előtti periódusban. Ez azért is szükséges, mert pl. a RET-protooncogen-mutációk kimutatása esetén indokolt a preventív thyreoidectomia, a medullaris pajzsmirigyrák kialakulásának megelőzésére.

A daganatokat – ha ez lehetséges – *műteti* úton el kell távolítani és a betegeket rendszeres biokémiai szűrővizsgálatokkal *követni*, az esetleges kiújulás és/vagy egyéb daganatok időbeni felismerése érdekében. A szűrővizsgálatokat legalább kétévenként meg kell ismételni, kiterjesztve azokat fekélybetegségekre, hasmenésre, vesekőre, hypopituitarismusra, acromegáliára, ill. Ca-, phosphor-, vércukor-, gastrin-, prolactin-szintekre és minden más irányba, amely a tünetek alapján szükségesnek látszik.

A daganatok eltávolítása sokszor nehéz, pl. a szigetsejt gyakran kisméretű daganatáé, annál is inkább, mert az ilyennél gyakoriak a többszörös elváltozások. Ezért ha solitaer daganat nem mutatható ki, teljes pancreatectomiára lehet szükség, olykor csak ez szünteti meg pl. az *insulinoma* okozta hyperinsulinismust. Ilyen esetben adjuváns kezelésként diazoxid vagy streptozotocyn is hasznos lehet (l. részletesen az insulinománál). *Gastrin*-termelő daganatoknál, ha műteti eltávolítás nem lehetséges, H<sub>2</sub>-antagonistákkal és a protonpumpagátló omeprazollal érhető el az *ulcus pepticum* megfelelő kezelése.

A *II/a* típusú polyadenomatosis esetében *előbb a phaeochromocytomát* kell eltávolítani, még akkor is, ha tünetmentes, mert nagyon megnöveli a többi daganat műteti megoldásának kockázatát. Tekintetbe véve a pajzsmirigy medullocarcinomájának rossz prognózisát, a MEN II/a syndromás rokonsággal rendelkező *phaeochromocytomás* vagy hyperparathyreosisos betegeknél minden esetben totalis thyreoidectomiát kell végezni, még akkor is, ha a medullocarcinomát a műtét előtt nem lehet kimutatni.

A *II/b* típusú polyadenomatosisban is a *phaeochromocytoma* elvégzése az *első* lépés. A pajzsmirigy-medullocarcinoma, vagy akár a *RET* protooncogen-mutáció kimutatása pedig műteti indiciót képez *totalis thyreoidectomia* irányába (curatív, illetve preventív célból).

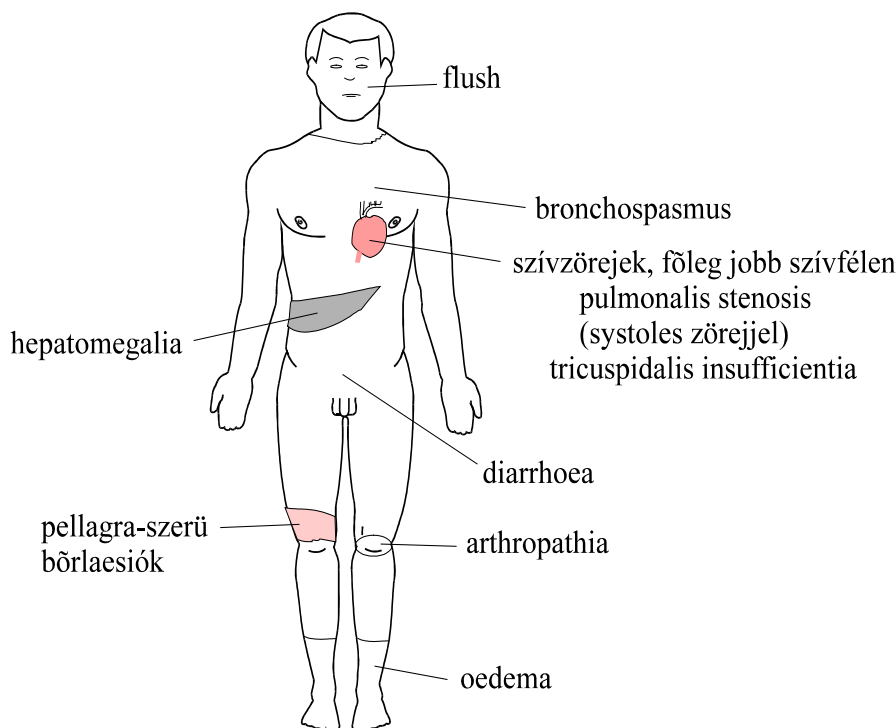
### Carcinoid daganat

Előfordulhat önállóan vagy endocrin polyadenomatosisok keretében (l. a MEN I-nél).

A DNER daganata, így localisatiója rendkívül változatos. Leggyakrabban a gastroin-testinalis rendszerben (nyelőcső, gyomor, vékony- és vastagbél, epeutak, pancreas) fordul elő, de egyéb szervekben (gége, bronchusok, tüdő, thymus, gonadok, emlőmirigyek) is elhelyezkedhet.

**Kórélettan.** Elsősorban serotoninint, de gyakran más aktív anyagokat is (VIP, histamin, ACTH, prostaglandinok, bradykinin) termel. Az *intestinalis* carcinoidok általában csak akkor okoznak klinikai tüneteket (carcinoid-syndromát), ha *májáttéteket* adnak, különben a daganatból felszabaduló anyagok gyorsan lebomlanak a vérben és a májban. A máj-metastasisokból viszont a *venae hepaticae*n keresztül az általános keringésbe kerülnek, érthető tehát a jellegzetes tünetek fellépte. Azok a carcinoidok (primaer *pulmonalis*, *ovarialis*, vagy egyes *intraabdominális* formák), amelyek a systemás keringésbe drenálódnak, korán okoznak panaszokat.

**Klinikai tünetek:** Legjellegzetesebb az ún. „flush”, vagyis az arc, nyak és mellkas hirtelen kipirulása, cyanosisa vagy sápadtsága (a histamin, bradykinin, serotonin, OH-tryptophan, vagy prostaglandinok okozhatják). A flush-t kiválthatja izgalom, táplálkozás, alkoholfogyasztás. Gyakran a fő panasz a visszatérő *hasmenés* és *bélgörcsök*; ezeket inkább a serotonin hozza létre, de bradykinin és prostaglandinok is szerepelhetnek kiváltásukban. Sok betegnél *endocardialis fibrosis* jön létre a jobb szívfélben, mely pulmonalis stenosis-hoz vezethet (ezt a serotonin okozza, s mivel a tüdőn való áthaladása közben lebomlik, hasonló laesiók a bal szívfélben ritkák). Kialakulhat bronchospasmus is (bradykinin, histamin és prostaglandinok okozzák). Ízületi fájdalmak, libido-csökkenés, impotencia, vérnyomásesés, csökkent glucose-tolerancia szintén előfordulhat.



84. ábra. A carcinoid syndroma klinikai tünetei

**Kórisme:** Nehéz máj-metastasis nélküli intestinalis formákban, ugyanis tünetek csak a betegek 7-10%-ánál jönnek létre, míg *májáttétek* esetén 45%-ánál. Ritkán magas malignitású tumorok állhatnak a carcinoid syndroma háttérében, pl. *zabsejtes tüdőcarcinoma*, a pancreas *szigetsejtes carcinomája* vagy a *pajzsmirigy medulloccarcinomája*.

**Laboratóriumi tünetek:** A vizeletben emelkedik az 5-OH-indolecetsav (5-HIAA)-ürítés, meghaladván a 9 mg/24 órát (akár a napi 50 mg-ot is). A colorimetriás tesztet csak akkor

végezhetjük el, ha a beteg három nappal előtte kihagyta a serotonin-tartalmú ételek fogyasztását (banán, paradicsom, szilva, dió, ananász, vinetta, avocado), valamint egyes gyógyszereket (pl. phenothiazinokat).

Megfelelő elővigyázattal a flush provokálható néha pentagastrinnal, alkohollal, calcium-gluconattal, catecholaminokkal.

**Képző eljárások:** *Máj-scintigraphia* kimutathatja az áttéteket. Más esetekben a gyanús terület alapos kivizsgálása szükséges. Nemegyszer a szövettani vizsgálat tisztázza a diagnózist.

**Kezelés:** Elsősorban *műtéti*. Ez *primaer tüdő-carcinoidban* *therapiás értékű* lehet. Inoperabilis daganat vagy metastasisok esetén a műtét csak diagnosztikus vagy palliatív jellegű. A sugártherápia nem ad eredményt, részben azért, mert a májszövet rosszul tűri. A chemoterapiás szerek közül inkább a *streptozotocint* és az *5-fluorouracilt* alkalmazzák kombinálva, néha *doxo-rubicinnel* kiegészítve.

*Serotonin-antagonisták* is alkalmazhatók (pl. ketanserin 40-120 mg, cyproheptadin 16-32 mg, methysergid 4-8 mg/nap), ezek képesek a hasmenést s a bronchospasmust megszüntetni. Hasmenés esetén jó tüneti hatású lehet a codein s az opium-tinctura. Más esetekben H<sub>1</sub>- és H<sub>2</sub>-receptor blokkolók használhatók.

Újabban jó eredményeket észleltek *octreotiddel* (Sandostatin<sup>R</sup>)  $\alpha$ -methyldopát, phenoxy-benzamint szintén alkalmaznak egyesek. A flush néha megszüntethető *phenothiazinokkal*, míg a súlyos, bronchiális carcinoidok okozta bőrkirpirulások megelőzhetők *glucocorticoidokkal* (pl. 4×5 mg prednisonnal).

**Prognosis:** A daganat gyakran *jóindulatú*, így sikeres műtét esetén prognosisa jó. *Inoperabilis* tumoroknál vagy metastasisok esetén az *octreotid*-kezelés nemcsak tüneti eredményt, hanem daganat-regressziót is előidézhet.

## 2.7.2. Polyglandularis hiányszindrómák

### (Többszörös hormonhiányos szindrómák. Autoimmun polyglanduláris szindrómák)

Több endocrin mirigy hypofunctiójának társulását jelentik. Leggyakrabban autoimmun mechanizmusok okozzák. Ezek gyulladást, lymphocytás infiltrációt, s következményes parenchima-pusztulást váltanak ki. Kezdetben csak egy endocrin mirigy működését érintheti a folyamat, később más mirigyek és egyéb szervek érintettsége is nyilvánvalóvá válik. Két fő típusa ismeretes:

Az **I. típus (Whitaker-szindróma)** rendszerint gyermekkorban jelentkezik (csúcs: 12 éves kor), magában foglal *hypoparathyreosist* (82%), *mellékvesekéreg-elégtelenséget* (67%), *mucocutan candidiasist* (75% körül), *gonad-elégtelenséget* (45%), ritkábban anaemia perniciosát (kb. 15%), chronicus activ hepatitist (12%) és más autoimmun megnyilvánulásokat (pajzsmirigy-betegséget, vitiligót, alopeciát, malabsorptiót, diabetes mellitust, de ez utóbbi ritkán fordul elő). Öröklődésmenete nem tisztázott, de autoszomális recesszívnek tűnik.

A **II. típus (Schmidt-szindróma)** általában felnőttkorban jelentkezik (leggyakrabban 30 éves kor körül). *Mellékvesekéreg-elégtelenség* (100%), *Hashimoto-thyreoiditis* (mely rendszerint hypothyreosisra vezet), vagy Basedow–Graves-kór (e *pajzsmirigy-betegségek* kb. 70%-ban vannak jelen), ritkábban insulin-dependens *diabetes mellitus* (kb. 50%) együttes előfordulása jellemzi. Társulhat még vitiligó és gonad-elégtelenség. Célszervek elleni antitestek sokszor kimutathatók ugyan, s noha valószínű, de nem tisztázott, hogy a mirigy-károsodásban

szerepelnek-e. A pusztulásért felelős autoimmun folyamat elsősorban cellularis természetűnek látszik, és valószínűleg a suppressor T-sejtek gátlásának következménye. Gyakran észlelhető azonban sejtközvetítette immundeficientia is, pl. gombákkal szembeni antigének iránt. Az immunfolyamat kiváltásában a vírusoknak szerepe lehet.

Egyesek megkülönböztetnek **III. típust** is, mely felnőttkorban jelentkezik, a mellékvesekérget nem érinti, s magában foglal a pajzsmirigy-elégtelenség, IDDM, anaemia perniciosa, vitiligó és alopecia közül legalább kettőt. Feltételezik, hogy ez a típus később, a mellékvesekéreg-elégtelenség kialakulásával, II. típusúvá válik.

**Kezelésük** megegyezik az egyes, sporadicus endocrin elégtelenségek kezelésével, noha közös fennállásuk speciális problémákat is felvet (pl. a mellékvesekéreg-elégtelenség társulása diabetes mellitus-szal). A gonad-elégtelenség általában nem reagál kezelésre, és a mucocutan candidiasis is rendszerint therapia-resistens.

Az autoimmun polyglandularis syndromában szenvedő betegek megfigyelés alatt tartandók, hogy idejében diagnosztizálhassuk a sorra bekövetkező hiányszindrómákat és egyéb megnyilvánulásokat. Rokonságuknál is szűrővizsgálatokat kell végezni, mivel ezek a syndromák familiáris jellegűek.

## 2.8. Endocrin paraneoplasziás syndromák

### (ectopiás hormonképzés okozta endocrin hyperfunctió szindrómák)

A hormonok ectopiás képzésén nem-endocrin daganatok hormon-secretióját (2. típusú paraendocrin syndroma), illetve endocrin daganatok idegen hormontermelését (1. típusú paraendocrin syndroma) értjük. Az ectopiás hormonképzés megfelelőbb fogalom, mint a paraneoplasia, mert az utóbbi a rosszindulatú daganatok nem-hormonális távolhatásait is magába foglalja.

A legtöbb normális és daganatos szövet rendelkezik számos hormon termelésének képességével, úgyhogy valójában nem „ectopiás” a hormonsecretio, de a termelés helye és a hormon mennyisége alapján pathológiás. Az ectopiás hormon-termelő daganatok gyakran a DNER-ből vagy endocrin mirigyekből indulnak ki. A következő táblázatban – a teljesség igénye nélkül – említésre kerül néhány ilyen syndroma, és utalunk a többi fejezetekben szereplő adatokra is.

**84. táblázat. Hormon-termelő daganatok**

Ectopiásan termelt hormonok	Klinikai syndromák	A daganat típusa
GH-RH	Acromegalia	hasnyálmirigy szigetsejtdaganat, bronchialis carcinoma, carcinoid
GH (?)	Osteoarthropathia hypertrophicans pneumica	bronchuscarcinoma (?), gyomorcarcinoma
CRH	Cushing-syndroma	bronchus-, prostatarák, carcinoid,

POMC-származékok: ACTH, $\beta$ -LPH, MSH, endorfinok	Cushing-syndroma, Hyperpigmentatio	kissejtes tüdőcarcinoma, carcinoid (pl. bronchialis), thymus carcinoma, hasnyálmirigy szigetsejtcarcinoma, phaeochromocytoma, pajzsmirigy medullaris carcinoma
Prolactin	Galactorrhoea – amenorrhoea Gynaecomastia (?)	hypernephroma, tüdő-, gyomor- , emlő-, vesedaganat
hCG	Gynaecomastia, Pubertas praecox	kissejtes tüdőcarcinoma, carcinoid, gyomor-, máj-, pancreasrák
hCG (TSH-szerű hatással)	Hyperthyreosis	choriocarcinoma
AVP (arginin-vasopressin)	SIADH, dilutios hyponatraemia	kissejtes tüdőcarcinoma, pancreasrák , carcinoid
Parathormon	Hypercalcaemia	vesecarcinoma
TGF (transforming growth factor)	Hypercalcaemia	squamosus-sejtes hörgőcarcinoma, vese- és petefészekrák
OAF (osteoclast activating f.)	Hypercalcaemia	myeloma
NSILA	Hypoglycaemia	fibrosarcoma
Erythropoietin	Polycythaemia	fibromyoma uteri, kisagyi haemangioblastoma
Chorialis somato- mamotropin HPL (human placenta-lactogen)	Nincs	kissejtes tüdőcarcinoma
Hypophosphataemiát okozó anyag	Hypophosphataemia- osteomalacia	mesenchymalis daganat
Enteroglucagon	Gastrointestinalis zavarok és tünetek	vesedaganat
Calcitonin	Nincs	kissejtes tüdőcarcinoma, emlőrák, pajzsmirigy medullaris carcinoma
VIP (vasoactive intestinal polypeptide)	WDHA-syndroma: vizes hasmenés, hypokalaemia, achlorhydria	kissejtes tüdőcarcinoma
FSH/LH	Macromastia	hörgőcarcinoma, hypernephroma
LH/oestrogenek	Gynaecomastia	bronchus-, here-, máj- daganatok
Renin	Magasvérnyomás	tüdő-, hörgő-daganatok



## Gyakoribb rövidítések jegyzéke

A	androsteron
AAH	albumin-asszociált hyperthyroxinaemia
ACE	angiotensin converting enzyme (angiotensináz)
AcM, MAK, syn.	antimicrosomal antitestek, Mikrosomale Antikörper,
anti-TPO-antitestek	syn. anti-TPO-antitestek
AcTg, TAK, anti-Tg-antitestek	antithyroglobulin antitestek, Thyroglobulin Antikörper
ACTH	adrenocorticotrop hormon
ADH	antidiureticus hormon, adiuretin, tk. arginin-vasopressin
ADP	adenosindiphosphat
AFP	$\alpha$ -foetoprotein
AGEs	advanced glycosylation end-products
AI	acidophyl index
AME	apparent mineralocorticoid excess
AMP	adenosinmonophosphat
ANP, ANF, ANH	atrialis natriureticus peptid (factor, hormon)
APA	aldosterone producing adenoma
APUD	amine-precursor uptake and decarboxylation
ATP	adenosintriphosphat
AVP	arginin-vasopressin
BMC	bone mineral content
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
CAH	congenital adrenal hyperplasia
cAMP	cyclicus adenosin-monophosphat
CBG	corticosteroid binding globulin (transcortin)
CCK	cholecystokinin
CEA	carcino-embrionalis antigen
cGMP	cyclicus guanosin-monophosphat
CGRP	calcitonin gene-related peptide
Ci, mCi, $\mu$ Ci	Curie, millicurie, microcurie
CLIP	corticotropin-like intermediate lobe peptide
CMH	congenitalis mellékvesekéreg-hyperplasia
COMT	catechol-oxy-methyltransferase

CRH	corticoliberin, ACTH-releasing hormon
CT	axialis computer tomographia
CYP-enzymek	cytochrome-P 450 enzymek
DA	dopamin
DAG	diacylglycerin
DDAVP	1-desamino-8-D-arginin-vasopressin
DHE, DHEA	dehydroepiandrosteron
DHEA-S	dehydroepiandrosteron sulphat
DHT	dihydrotestosteron
DI	diabetes insipidus
DIT	dijodtyrosin
DM	diabetes mellitus
DMSA	dimercapto-succinylsav (dimercapto-borostyánkősav)
DNER	diffus neuroendocrin rendszer
DOC ill. DOCA	desoxycorticosteron ill. acetátja
DPA	double photon absorbtion (kettős foton-absorptió módszer)
DXA	double X-ray absorbtion (kettős rgt-sugár absorptió módszer)
DXM	dexamethason
E	etiocholanolon
EDRF	endothelium-derived relaxant factor
EGF	epidermal growth factor
EGFR	epidermal growth factor-receptor
EI	exophtalmogen immunoglobulin
ELISA	enzyme-linked immunoabsorbent assay
EM	eminentia mediana
EOP	endocrin ophtalmopathia (orbitopathia)
EPF	exophtalmus producing factor
EPO	erythropoietin
FT <sub>3</sub>	free (szabad) trijodthyronin
FT <sub>4</sub>	free (szabad) thyroxin
18-FDG	18-fluor-desoxyglucose
FFA	free fatty acid (szabad-zsírsv)
FGF	fibroblast growth factor
FIA	fluoroimmunoassay
FMTC	familiáris medullaris thyroid carcinoma
FNA	fine needle aspiration, vékonytű biopsia

FSH	folliculus stimuláló hormon
GABA	$\gamma$ -amino-butylsav
GAD	glutamic-acid-decarboxylase
GAG	glucose-aminoglycan
GDP	guanosin-diphosphat
GH	growth hormone (növekedési hormon)
GHRH	growth hormone-releasing hormone (somatoliberin)
GHRIH	growth hormone release-inhibiting hormone (somatostatin)
GHRP (6)	growth hormone-releasing peptide (hexapeptide)
GIP	gastric inhibitory peptide (polypeptide), vagy glucose-dependent insuli-notropic peptide
GLP-1 és -2	glucagon-like peptide-1 és -2
GLUT-4	muscle glucose transporter-like protein
GnRH	gonadoliberin, gonadorelin, gonadotropin releasing hormone
GRP	gastrin-releasing peptide
GRTH	generalized resistance to thyroid hormone
$\gamma$ -GT	gamma-glutamyl-transpeptidase
GTP	guanosin-triphosphat
Gy	Gray
HbA <sub>1c</sub>	glycosilált (glycált) haemoglobin
HCG, hCG	human choriogonadotropin
HDL	high density lipoprotein
HHS	hydrocortison hemisuccinat
5-HIAA	5-hydroxy-indol-ecetsav
HLA-DR3	human lymphocyta antigen DR3 változata
HMG	human menopausal gonadotropin
HPL	human placental lactogen
HPLC	high pressure liquid chromatography (magasnyomású folyadék-chromatographia)
5-HT	5-hydroxytriptamin (serotonin)
ICA	islet cells antibody
ICSA	islet cells surface antibody
ICSH	interstitialis sejteket stimuláló hormon (az LH-nak felel meg férfínél)
IDDM	insulin-dependent diabetes mellitus
Ig (G,A,M,E)	immunoglobulinok (G,A,M,E)
IGF-I és -II	insulin-like growth factor I és II

IGT	impaired glucose tolerance (csökkent glucose-tolerantia)
IGTT	intravénás glucose-tolerantia teszt
IH	inhibiting-hormone
IHA	idiopathic hyperaldosteronism
IL	interleukin
INF, IFN	interferon
IP <sub>3</sub>	inositol-triphosphat
IRI	immunoreactiv insulin
IRMA	immunoradiometria
IRS-1	insulin reactiv substratum-1
ITT	insulin tolerantia teszt
IUD	intrauterin device (intrauterin fogamzásgátló eszköz, spirál vagy hurok)
JCLT	juvenilis chronicus lymphocytás thyreoiditis
KIR	központi idegrendszer
KPI	karyopicnoticus index
17-KS	17-ketosteroidok
LATS	Long-Acting-Thyroid-Stimulator
LATS-P	Long-Acting-Thyroid-Stimulator-Protector
LDL	low density lipoprotein
LH	luteinizáló hormon
LHRH	luteinizáló hormon-releasing hormon
β-LPH	β-lipotropin
MAK, AcM	Mikrosomale Antikörper, antimicrosomalis antitestek, syn. anti-TPO-antitestek
MAO	monoamin-oxydase
MBq	megabecquerel
MC-insulin	chromatographiával nyert nagy tisztaságú, monocomponens insulin
MEA syn. MEN	multiplex endocrin adenopathia
MEN	multiplex endocrin neoplasia
MHC	Major Histocompatibility Complex
MHz	megahertz
MIBG	meta-jod-benzyl-guanidin
MIBI	2-methoxy-isobutyl-isonitrit
MIT	monojodtyrosin
mL	milliliter
MMI	methimazol, thiamazol, methylmercaptoimidazol

MODY	maturity onset type of diabetes in young
MRDM	malnutrition related diabetes mellitus
MRI	mágneses magrezonancia vizsgálat
MSH- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$	melanocyta stimuláló hormon- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$
MTU	methylthiouracil
NA	noradrenalin
NADPH	nicotin-adenin-dinucleotid-phosphat
NE	nemzetközi egység
NGF	nerve growth factor
NIDDM	non-insulin-dependent diabetes mellitus
NIDDY	non-insulin-dependent diabetes mellitus in young
NIS	nátrium-jodid-symporter
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NO	nitrogen-monoxyd, nitrogen-oxyd
NPH	neutalis protamin Hagedorn insulin
NPY	neuropeptide tyrosin
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nem-steroid gyulladáscsökkentők
NSILA	non-suppressible insulin-like activity
NTI	non-thyroidal illness, syn. euthyroid sick syndrome
OAF	osteoclast activating factor
OGTT	oralis glucose-tolerantia teszt
17-OH-CS	17-hydroxy-corticosteroidok
OT	oxytocin
PAF	platelet-activating factor
PACAP	pituitary adenylat-cyclase activating polypeptide
PBI	protein-bound iodine
PCO, PCOS	polycystás ovarium (syndroma)
PDGF	platelet-derived growth factors
PET	pozitron emissziós tomográfia
PG	prostaglandin
PGI <sub>2</sub>	prostacyclin
PIF	prolactin-inhibiting factor
PIP <sub>2</sub>	phosphatidyl-inositol-diphosphat
POMC	proopiomelanocortin
PP	pancreas-polypeptid
PRF	prolactin-releasing factor

PRIH	prolactin release-inhibiting hormon
PRL	prolactin
PRTH	pituitary resistance to thyroid hormone
PTC	papillaris pajzsmirigycarcinoma
PTH	parathormon
PTHrP	parathyroid hormone-related protein (peptide)
PTU	propylthiouracil
RH	releasing-hormone
RIA	radioimmunoassay
RIC	radiojodcaptatio
RIT	radiojodtherapia
SD	standard deviatio
SHBG	sex hormone-binding globulin (testosterone-estrogen binding globulin)
SMS	somatostatin
STH	somatotrop hormon
$T_{1/2}$	felezési idő
$T_3$ , $TT_3$	trijodthyronin, illetve össz-trijodthyronin
$rT_3$	revers- $T_3$
$T_4$ , $TT_4$	tetrajodthyronin, thyroxin, ill. össz-thyroxin
TAK, AcTg	Thyreoglobulin Antikörper, antithyroglobulin antitestek
TAO	thyroid-associated opthalmopathia
TBA	thyroxine-binding albumin
TBG	thyroxine-binding globulin
TBII	thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins
TBPA, syn.TTR	thyroxine-binding prealbumin, syn. transthyretin
TETRAC	tetrajod-thyreocetsav (tetrajodthyreoacetát)
Tg	thyreoglobulin
TGBI	thyroid growth-blocking immunoglobulins
TGF- $\alpha$ és - $\beta$	transforming growth factor- $\alpha$ és - $\beta$
TGII	thyroid growth inhibiting immunoglobulins
TGSI	thyroid growth stimulating immunoglobulins
TNF- $\alpha$ és - $\beta$	tumor necrosis factor- $\alpha$ és - $\beta$
TPA	tissue polypeptide antigen
TPO	thyroid peroxydase
TR	pajzsmirigyhormon-receptor
TRAb, TRAK	TSH-receptor antibodies, TSH-receptor elleni antitestek

TRAK, TRAb	Thyreotropin-Rezeptor Antikörper, TSH-receptor elleni antitestek
TSAb	TSH-receptor-stimulating antibodies
TRE <sub>s</sub>	thyroid-responsive elements
TRH	thyrotropin-releasing hormone, TSH-releasing hormone, thyreoliberin
TRIAC	trijod-thyreocetsav (trijodthyreoacetát)
TSG	thyreoscintigramm
TSH	thyreotrop hormon, thyreoidea stimuláló hormon
TSI	thyroid-stimulating immunoglobulins
ttkg	testtömeg-kg
TTR, syn.TBPA	transthyretin, syn. thyroxine-binding prealbumin
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	vasoactive intestinal polypeptide
VLCD	very-low-calory diet
VLDL	very-low-density lipoprotein
VMA	vanillyl-mandulasav
VP	vasopressin
WDHA	watery diarrhoea-hypokalaemia-achlorhydria, pancreaticus cholera, Verner–Morrison-syndroma
WHR	waist-hip ratio (derék-csípő arány)

## Irodalom

### Alapirodalom:

Becker, K.L.(ed.): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, IInd edition, J.B. Lippincott Comp., 1995.

Berkow, R. (ed.): MSD Orvosi kézikönyv (The Merck Manual) - Diagnózis és terápia, I. magyar kiadás, Melania Kiadó Kft., Budapest, 1994.

Coculescu, M.: Endocrinologie clinică – Note de curs, Editia a II-a, Editura Medicală, București, 1995.

Dumitrache, C., Ionescu, B., Ranetti, A.: Endocrinologie. Elemente de diagnostic și tratament. Ed. Național, București, 1997.

Edwards, C.R.W.: Endocrinology – Integrated Clinical Science, W. Heinemann Medical Books Ltd., London, 1986.

Gláz, Edit (ed.): Klinikai endocrinologia, 1. és 2. kötet, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1981.

Hirschfeld, J.: Klinikai endokrinológiai jegyzet, Marosvásárhely, 1984.

Ionescu, B., Dumitrache, C.: Semiologia bolilor endocrine, Editura Medicală, București, 1983.

Ionescu, B., Dumitrache, C.: Tratatamentul bolilor endocrine, Editura Medicală, București, 1990.

Julesz, J., Laczi, F., Szarvas, F.: Clinical Endocrinology – A Compendium for Medical Students, Szeged, 1990.

Labhart, A.: Clinical Endocrinology – Theory and Practice, IInd edition, Springer-Verlag, Berlin, 1986.

McDermott, M.T.: Endocrine Secrets, Hanley & Belfus/Philadelphia, Mosby/St.Louis, 1995.

Megyesi, Klára: Pajzsmirigybetegségek, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.

Meng, W.: Schilddrüsenerkrankungen, 3. Auflage, G. Fischer, Jena – Stuttgart, 1992.

Milcu, St. M. (ed.): Tratat de endocrinologie clinică, Vol. 1, Editura Academiei Române, București, 1992.

Milcu, St. M.: Endocrinologie clinică, Editura Medicală, București, 1967.

Pados, Gy.: Elhízás – fogyókúra, Medintel, Budapest, 1995.

Péter, F. (ed.): Gyermekendokrinológia algoritmusokkal, Springer, Budapest, 1995.

Pfannenstiel, P., Saller, B.: Schilddrüsenerkrankheiten – Diagnose und Therapie, 2. Auflage, Henning, Berlin, 1991.

Pfannenstiel, P., Hotze, L.A., Saller, B.: Schilddrüsenerkrankheiten – Diagnose und Therapie, 3. Auflage, Henning, Berlin, 1997.

Pitis, Marcela: Endocrinologie, Editura didactică si pedagogică, București, 1985.



- Porterfield, Susan, P.: Endocrine Physiology. Mosby, St. Louis, Missouri, 1997
- Rácz, K., Tóth, M.: Endokrinológia háziorvosok részére, SOTE, II. Belklinika, 1993.
- Schroeder, S.A., Krupp, M.A., Tierney, L.M., McPhee, S.J.: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia, Officina Nova Kiadó, Budapest, 1990.
- Totoianu, I.Gh., Vasilescu, Gh.: Manual de endocrinologie clinică, Casa de editură "Mureș", Târgu-Mureș, 1996.
- Teodorescu Exarcu, I.: Fiziologia si fiziopatologia sistemului endocrin, Editura Medicală, București, 1989.
- Vasilescu, Gh.: Curs de endocrinologie clinică, Târgu-Mureș, 1984.
- Zbranca, E.: Explorări paraclinice în endocrinologie, Editura Junimea, Iasi, 1981.
- Zbranca, E., Voichița Mogoș, Corina Găleşanu, Carmen Vulpoi: Endocrinologie clinică, Ed. Cutia Pandorei, Vaslui, 1997
- \*\*\*: Felhasználásra kerültek a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemen Budapesten, 1998.01.12-23 között szervezett "Klinikai endocrinologia" – továbbképző előadásokon elhangzottak. A felhasznált anyag előadói: Bakó Gyula, Baranyi Éva, Bencsik Zsuzsa, Dohán Orsolya, Földes János, Gláz Edit, Góth Miklós, Horváth Katalin, Julesz János, Kiss Róbert, Laczi Ferenc, Lakatos Péter, Péter Ferenc, Sólyom János, Szabolcs István, Szathmári Miklós, Szűcs János, Tóth Miklós.

### **Más források:**

- Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P.Z.: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part.1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine, 15, 539-553, 1998.
- Bartel, Gy., Bódi, A., Vasilescu, Gh., Hirschfeld, J.: Endocrinologia (Neuroendocrin kórképek), Jegyzetkiadó, Marosvásárhely, 1976.
- Bartel, Gy.: Curs de endocrinologie clinică, Jegyzetkiadó, Târgu-Mureș, 1978.
- Bădărău, Ligia, Negură, A., Mihăilescu, A.: Probleme de ginecologie funcțională, Ed. Academiei R.S.R., București, 1985.
- Bencsik, Zsuzsa, Szabolcs, I., Góth, M.: Véletlenül diagnosztizált mellékvese tumorok: Mi a teendő? Orvosképzés, 69, 105-108, 1994.
- Bencsik, Zsuzsa, Szabolcs, I., Góth, M. és mtsai: Incidentally detected adrenal tumours (incidentalomas): histological heterogeneity and differentiated therapeutic approach. Journal of Internal Medicine, 237, 585-589, 1995.
- Bistriceanu, M., Cernea, N.: Endocrinologie ginecologică, Editura Hyperion, Craiova, 1995.
- Botero-Velez, M., Curtis, J. J., Warnock, D.G.: Brief report: Liddle's syndrome revisited – a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. N. Engl. J. Med. 330:178, 1994.
- Brody, T.M., Larner, J., Minneman, K., Neu, H.C.: Human Pharmacology (Molecular to Clinical), 11nd edition, Mosby, 1994.
- Bullock, J., Boyle, J., III., Wang, M.B.: Physiology, 3<sup>rd</sup> edition, Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995.

Christiansen, C. (ed.): Advances in Osteoporosis – Diagnosis and Treatment Today, Internat. Symp. Basle, 1989.

Coculescu, M.: Neuroendocrinologie clinică, Ed. șt. encicl.. București, 1986.

Congresul Național de Endocrinologie: Patologia endocrină a ontogenezei, Vol. de rezumate, București, 1996.

Czirják, S.: A hypothalamus és a hypophysis daganatai. Idegsebészeti szempontok, HIETE, 1995.

Davis, P. H., Stewart, Susan E. és mtsai: Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR<sup>R</sup>) for the management of acromegaly. Clinical Endocrinology, 48, 311-316, 1998.

Dumitrache, C., Grigorie, D., Cătălina Poiană: Osteoporoza. Aspecte metabolice și endocrine. Ed. Med. Amaltea, București, 1995.

Dumitrache, C., Cătălina Poiană, Grigorie, D.: Tumori endocrine cu debut prepuberal. Ed. Infomedica, București, 1995.

Elek, Cs.: A fogamzásgátlásról. Golden Book Kiadó, Budapest, 1998.

Federman, D.D.: Endokrinológia In: Orvostudomány. (Scientific American, Medicine), 1994.

Ferring Pharmaceuticals: The releasing hormones. Ed. Med. Dept. of Ferring GmbH, Kiel, 1997.

Fonyó, A.: Az orvosi élettan tankönyve. Medicina, Budapest, 1997.

Fotherby, K.: Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease. Contraception, 31, 367-394, 1985.

Fövényi, É., Halmos, T., Pogátsa, G.: Diabetológia. 4. átdolgozott kiadás, Springer Hungarica, Budapest, 1997.

Franks, S., Neumann, F.: Polycystic Ovary Syndrome – A New Approach to Treatment, Adis International Limited, 1993.

Fürst, Zsuzsanna (szerk.): Gyógyszertan. Medicina, Budapest, 1998.

Gherman, G.: Paraneoplaziile, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1986.

Goldstein, I., Lue, T.F., Padma-Nathan, H. et al.: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. N. Engl. J. Med., 338, 1397-1404, 1998.

Guillebaud, J.: Contraception: your question answered. 1993

Halász, B.: Immunocytochemically identified afferent connections of hypophysiotrophic neurons. Neuroendocrinol. Lett. 15, nr. 42, 1993.

Harris, A.G.: Acromegaly, Sandoz, Basel, 1991.

Harrison's Principles of Internal Medicine (A belgyógyászat alapjai/Harrison), 12. Kiadás, Springer – Verlag, Budapest, 1994.

Herrmann, F., Müller, P.: Endocrinologie für die Praxis, 2. Auflage, J. A. Barth, Leipzig – Berlin – Heidelberg, 1992.

Holland, O. B.: Hypoaldosteronism – disease or normal response ? N. Engl. J. Med. 324:488, 1991.

- Höfle, G., Gasser, R. és mtsai: Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: A retrospective study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 106, 211-216, 1998.
- Ionescu, B., Dumitrache, C., Maximilian, C.: *Patologia sexualizării*, Editura Medicală, București, 1980.
- Ionescu-Tîrgoviște, C.: *Diabetologie modernă*. Ed. Tehnică, București, 1997.
- Kásler, M. (ed.): *Onkoterápiás protokoll*, Springer Hungarica, Budapest, 1994.
- Kelley, W.N.: *Textbook of Internal Medicine*, Vol 2., J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1989.
- Killinger, J. et al.: The affinity of norgestimate for uterine progesterone receptors and its direct action on the uterus. *Contraception*, 32, 311-319, 1985.
- Kun, Ildikó: *Pajzsmirigybetegségek csonthatásai*. Államvizsgadolgozat, SOTE, 1998.
- Landgraf, R.: Un concept nou privind intensificarea secreției insulinice prandiale.
- Magyar, I.: *Rövid belgyógyászat*, Medicina, 1985.
- Magyar, I., Petrányi, Gy.: *A belgyógyászat alapvonalai*, 1–3 kötet, XI. kiadás, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986.
- Milcu, St. M., Pitis, Marcela: *Endocrinologie clinică*, ed. a II-a, Ed. did. ped., București, 1976.
- Moreland, R.B., Goldstein, I., Traish, A.: Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Life Sci.*, 62, PL309-318, 1998.
- Moses, R.: Evaluarea terapeutică a conceptului – repaglinida în tratamentul combinat. Simpozion satelit EASD, Barcelona, 7 sept. 1998.
- Müller, E.E., MacLeod, R.M., Frohman, L.A.: *Neuroendocrine Perspectives*, Vol. 4, Elsevier, 1985.
- Mutschler, M.: *Arzneimittelwirkungen*, 6. Auflage, Nova, Stuttgart, 1991.
- Niederland, T., Sólyom, J. et al.: Sikeres prenatalis diagnosztika és terápia congenitalis adrenalis hyperplasiában. *Gyermekegyógyászat*, 48/4, 373-383, 1997.
- O'Dorisio, T.M. (ed.): *Sandostatin in the Treatment of Gastroenteropancreatic Endocrine Tumors*, Springer, Berlin – Heidelberg, 1989.
- Papp, Gy.: Infertilitás és impotentia. In: Tankó, A.: *Az urológia válogatott fejezetei*. Tudomány Kiadó és a Genersich Antal Alapítvány, Budapest, 52-61, 1996.
- Patócs, A.: A férfi hypogonadizmusokról. Referátum.
- Popa, M.: *Endocrinopediatrie și auxologie – actualități*. Ed. Cerma, București, 1993.
- Pricop, M., Pricop, Zenovia: *Glanda mamară*, Editura Ankarom, Iași, 1995.
- Simionescu, Ligia: *Radioimunoanaliza hormonilor*, Editura Medicală, București, 1982.
- Schatz, H.: O abordare sigură și bine tolerată a tratamentului diabetului tip2. Simpozion satelit EASD, Barcelona, 7 sept. 1998.
- Skyler, J. S.: A II. típusú diabetes inzulinkezelése. *Orvostovábbképző Szemle*, 4/5, 57-68, 1997.

Sólyom, J., Fekete, Gy.: A nemi differenciálódás zavarainak molekuláris genetikája és endokrinológiája. *Gyermekegyógyászat*, 48/4, 357-364, 1997.

Stoica, T., Coculescu, M.: Pubertatea normală și patologică, Editura Medicală, București, 1982.

Stroescu, V.: Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a IV-a, Editura Medicală, București, 1995.

Szentágothai, J., Flerkó, B., Mess, B., Halász, B.: Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962 és 1968.

Tamás, Gy. és mtsai: Amit ma a Lispro humán inzulinanalóg, a Humalog klinikai alkalmazásáról tudni kell. *Diabetologia Hungarica*, 5/4, 229-233, 1997.

Tan, R. S. és mtsai: Tesztoszteronpótló kezelés. *Orvostovábbképző Szemle*, 5/5, 105-114, 1998.

Toft, A.: Hipertiroidia. *Medical update*, 1/3, 129-132, 1998/a.

Toft, A.: Hipotiroidia. *Medical update*, 1/2, 77-80, 1998/b.

Totoianu, I.Gh.: Introducere în fiziologia clinică a sistemului endocrin. Editura "Cromatic Tipo" S.R.L., Târgu-Mureș, 1992.

Totoianu, I.Gh., Vasilescu, Gh.: Bolile tiroidei la adult și copil, Vol.1 și 2, Casa de editură "Lumina Transilvaniei", Târgu-Mureș, 1993.

Urbancsek, J., Papp, Z. (szerk.): Nőgyógyászati endokrinológia. Springer Hung., 1997.

Vilar, L., Burke, C. W.: Quinagolide efficacy and tolerability in hyperprolactinaemic patients who are resistant to or intolerant of bromocriptine. *Clinical Endocrinology*, 41, 821-826, 1994

Vizi, E. Sz. (szerk.): Humán farmakológia. A racionális gyógyszerterápia alapjai. Medicina, Budapest, 1997.

White, J. R. Jr. és mtsai: Inzulinanalógok. Új szerek a szénhidrátanyagcsere szabályozására. *Orvostovábbképző Szemle*, 4/4, 50-59, 1997.

Wirén, Lena és mtsai.: Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency. *Clinical Endocrinology*, 48, 613-620, 1998.

Yoshida, S., Share, L.: Recent progress in posterior pituitary hormones, 1988. *Excerpta Medica, Internat. Congr. Series*, 797, 1988.