

DÁNIEL ESZTER DR.¹, NAGY B. EDIT DR.², NAGY V. ENDRE DR.¹, ERDEI ANNAMÁRIA DR.¹¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék, Debrecen²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Orvosi Képzőközpont, Radiológia, Debrecen

KEZELÉS NÉLKÜL JAVULÓ ACROMEGALIA A PANDÉMIA ALATT

BEVEZETÉS: AZ ACROMEGALIA A NÖVEKEDÉSI HORMON (GH) TÚLTERMELŐDÉSÉNEK KÖVETKEZTÉBEN KIALAKULÓ KÓRKÉP, AMELYNEK HÁTTÉRÉBEN LEGGYAKRABBAN HYPOPHYSIS MACROADENOMA ÁLL. ELSŐVONALBELI KEZELÉSE A TUMOR SEBÉSZI ELTÁVOLÍTÁSA, SIKERTELENSÉG VAGY RECIDÍVA ESETÉN GYÓGYSZERES KEZELÉS ÉS SUGÁRTERÁPIA JÖN SZÓBA.

ESETISMERTETÉS: A 39 ÉVES NŐBETEGET ACROMEGALIA GYANÚJA MIATT VIZSGÁLTUNK, AMELYET A LABORATÓRIUMI TESZTEK MEGERŐSÍTETEK. A SELLA-MR MACROADENOMÁT IGAZOLT A HYPOPHYSIS TERÜLETÉN. A TERVEZETT HYPOPHYSISMŰTÉTET A KIALAKULT COVID-19-JÁRVÁNYHELYZET MIATT ELHALASZTOTTÁK, EZÉRT GYÓGYSZERES KEZELÉSÉT TERVEZTÜK. A BETEGNÉL HIRTELEN KIALAKULÓ PANASZOK HÁTTÉRÉBEN HYPOPHYSIS APOPLEXIA IGAZOLÓDOTT, AMELY AZ ACROMEGALIA TÜNETEINEK MEGSZÚNÉSÉT OKOZTA, SPECIÁLIS KEZELÉST NEM IGÉNYELT.

KÖVETKEZTETÉS: A HYPOPHYSIS APOPLEXIA RITKA BETEGSÉG, AMELY RITKA ESETBEN AZ ACROMEGALIA REMISSZIÓJÁT OKOZHATJA.

KULCSSZAVAK: ACROMEGALIA, MACROADENOMA, HYPOPHYSIS APOPLEXIA, SPONTÁN REMISSZIÓ, COVID-19 PANDÉMIA

ACROMEGALY IMPROVING WITHOUT TREATMENT DURING THE PANDEMIC.

INTRODUCTION: ACROMEGALY IS CAUSED BY EXCESS GROWTH HORMONE PRODUCTION WHICH IS MOSTLY DRIVEN BY HYPOPHYSIS MACROADENOMA. THE FIRST LINE OF TREATMENT IS THE SURGICAL REMOVAL OF THE TUMOR, WHICH, IF THE PATIENT RELAPSES IS FOLLOWED BY DRUG TREATMENTS AND RADIOTHERAPY.

CASE REPORT: A 39-YEAR-OLD WOMEN WAS EXAMINED DUE TO THE SUSPICION OF ACROMEGALY, WHICH WAS CONFIRMED BY LABORATORY TESTS. SELLA MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI) EXAMINATION REVEALED A MACROADENOMA IN THE PITUITARY. THE PATIENT WAS SCHEDULED FOR SURGICAL REMOVAL OF THE TUMOR. THE OPERATION WAS POSTPONED DUE TO THE COVID-19 PANDEMIC; BRIDGING THERAPY BY SOMATOSTATIN ANALOGUE ADMINISTRATION WAS CONSIDERED. A 3 DAY PERIOD OF SEVERE HEADACHE WAS FOLLOWED BY UNEXPECTED REGRESSION OF THE SOFT TISSUE SIGNS OF ACROMEGALY. MRI CONFIRMED HYPOPHYSIS APOPLEXY. NO FURTHER TREATMENT OF ACROMEGALY WAS REQUIRED.

CONCLUSION: MACROADENOMA-DRIVEN ACROMEGALY CAN BE REVERSED BY HYPOPHYSIS APOPLEXY THAT LEADS TO TUMOR REGRESSION AND REMISSION OF ACROMEGALY.

KEYWORDS: ACROMEGALY, MACROADENOMA, PITUITARY APOPLEXY, SPONTANEOUS REMISSION, COVID-19 PANDEMIC

BEVEZETÉS

Az acromegalia a növekedési hormon (GH) túltermelődésének következtében kialakuló kórkép, amelynek háttérben leggyakrabban, az esetek 70%-ban hypophysis macroadenoma áll. A betegség jellegzetes tüneteit a fokozott GH-szekréció és a hypophysis adenoma által a környező anatómiai képletekre kifejtett lokális nyomás okozza (1). A betegek harmadában hyper-

prolactinaemia is kimutatható, amely részben hypophysis-nyélkompresszió következménye, illetve kettős hormontermeléssel járó macroadenomák is előfordulnak. Az acromegalia tünetei az arc karakterének megváltozása, prognathia, a fogak egymástól való eltávolodása, macroglossia, a kiálló csontos testrészek megnövekedése, a kezek, lábak megnagyobbodása, ízületi fájdalmak, colorectalis polipok kialakulása, a meglévő növekedé-

se, fertilitási zavarok, a belső szervek megnagyobbodása (hepatomegalia, cardiomegalia), struma nodosa kialakulása. Belgyógyászati szövődésményként inzulinrezisztencia, diabetes mellitus alakulhat ki, emellett hipertónia, cardiomyopathia, ritmuszavarok is gyakrabban jelentkeznek. A környező szövetekre kifejtett kompresszió következtében fejfájás, látászavar, hypopituitarismus alakulhat ki (2). A betegség laboratóriumi diagnosztizá-

lása az IGF-1-szint mérésén alapul, amely molekula a GH hatását közvetíti a szövetek felé. IGF-1-szint monitorozása a terápia hatékonyságnak követésére is javasolt. Emellett az OGTT során végzett GH-szint-mérések segítik a diagnózis felállítását, mivel acromegalia esetén a szérum glükózsztint emelkedésének hatására bekövetkező GH-szuppresszió mértéke csökken (1, 3). Hypophysis adenoma kimutatására elsődlegesen sella-MR-vizsgálatot végzünk. Elsővonalbeli kezelés a tumor transzspenoidalis úton történő sebészeti eltávolítása. A műtét kontraindikációja, sikertelensége vagy recidíva esetén gyógyszeres kezelés szükséges. A somatostatinreceptor-analógok közé tartozik az első generációs octreotid, lanreotid és a második generációs pasireotid, amelyek az adenoma GH-termelését gátolják, a tumor méretét csökkentik. A második generációs pasireotid hatékonyabb, de diabetogén hatása kifejezettebb. Hatástalanság esetén a GH-receptor-antagonista pegvisomant is alkalmazható monoterápiában vagy somatostatinreceptor-analóggal kombinálva. Sugárterápia sikertelen műtéti beavatkozást és gyógyszeres kezelést követően jöhet szóba (1, 3).

ESETISMERTETÉS

A 39 éves nőbeteg acromegalia gyanúja miatt irányították endokrin-szakrendelésünkre 2019 decemberében. Anamnézisében benignus ováriumciszta miatti műtét, endometriosis, több alkalommal elvégzett sikertelen in vitro fertilizációk szerepeltek. 2019 júniusában secundaer amenorrhoea hátterében iatro-

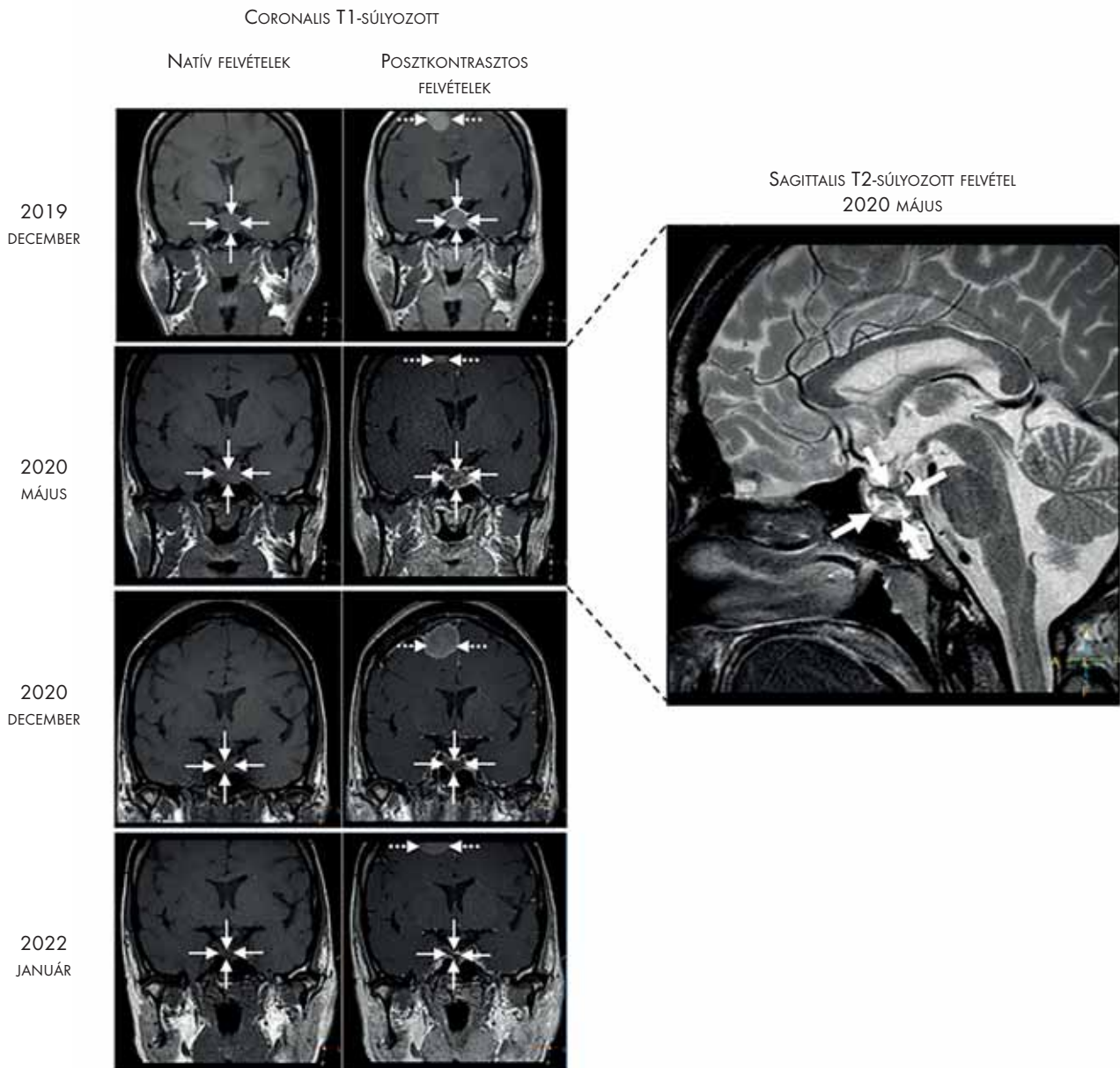
gén korai petefészek-kimerülést véleményeztek, nőihormon-pótlást javasoltak, amelyet a beteg nem fogadott el. Szakrendelésünkön első megjelenésekor a panaszai az ujjak megvastagodása, az arc puffadása, száraz bőr és látásromlás voltak. A laboratóriumi vizsgálatok acromegaliát, centrális hypothyreosist, hypogonadismust és enyhe fokú hyperprolactinaemiát igazoltak. Az ACTH- és a kortizolszintje a normál tartományban volt (1. táblázat). A sella-MR-vizsgálat 17×12×14 mm méretű, a chiasma opticumot elérő hypophysis macroadenomát mutatott, mellékletként egy 23 mm-es, frontálisan elhelyezkedő meningeomát is leírtak (1. ábra). Szemészeti vizsgálat során a látásromlás hátterében kompresszióra utaló eltérést nem találtak, visusa megtartott volt, látótérkiesés nem igazolódott. Az acromegalia diagnózis felállítását követően, a laborvizsgálatok során igazolódott centrális hypothyreosis miatt levothyroxinpótlást kezdtünk. Elsővonalbeli kezelésként a macroadenoma eltávolítását javasoltuk, hypophysisműtétre 2020 márciusára előjegyezték. Az időközben kialakult COVID-19-pandémia és az ehhez kapcsolódó eljárásrend miatt a műtétet bizonytalan időre elhalasztották. Az acromegalia kezelésére – a műtét elmaradása miatt – hosszú hatású somatostatinanalóg-kezelés indítását terveztük, amelynek finanszírozása Magyarországon egyedi NEAK-

engedélyhez kötött, így az engedélyeztetését elindítottuk. A tervezett gyógyszeres kezelés megkezdése előtt váratlan esemény történt. 2020 áprilisában az ujjak puffadása megszűnt. A beteg arról számolt be, hogy 6 nappal korábban akutan jelentkező, 2-3 napig tartó erős fejfájása volt, amelyet hányinger, hányás, gyengeség, hipotenzió kísért, gyengesége azóta is fennáll. A sürgősséggel elvégzett sella-MR-vizsgálat a macroadenoma méretének jelentős csökkenését mutatta, a chiasma opticumot nem érte el. Az adenoma kontrasztalmozása inhomogénebbé vált, a T1-súlyozással látható, magas jelintenzitású részek bevezetésre utaltak (1. ábra). A kontroll-hormonmeghatározások centrális hypadeniát igazoltak, valamint a GH- és az IGF-1-szint csökkenését, a prolaktinszint rendeződését mutatták (1. táblázat). A prolaktinszint normalizálódását az adenoma méretének csökkenése, a hypophysisnyél-kompresszió megszűnése okozhatta. A későbbi követés során a hypopituitarismust hormonpótlással megfelelően korigáltuk. A 2020 júniusában történt kontroll során a növekedési hormon és az IGF-1 szintje további csökkenést mutatott, a sella kontroll-MR-vizsgálata során az adenoma mérete 1 cm alá csökkent, az acromegalia reverzibilis klinikai tünetei megszűntek, további speciális kezelésre nem volt szükség (1. táblázat, 1. ábra, 2. ábra).

1. TÁBLÁZAT: A BETEG HORMONSZINTJEINEK ALAKULÁSA A KÖVETÉS SZORÁN

	2019 DECEMBER	2020 ÁPRILIS	2020 JÚNIUS	2020 SZEPTEMBER	2020 DECEMBER	2021 MÁJUS	2021 SZEPTEMBER
GH (<6,7 µG/L)	>80	6,17	0,7	1,26	0,87	1,1	0,64
IGF-1 (88,3–209,9 µG/L)	1221	561,5	257,4	270,7	258,6	253,7	209,7
TSH (0,3–4,2 mU/L)	0,453	0,051	0,34	0,523	0,485	-	-
fT4 (12–22 pMOL/L)	9,5	16,7	16,2	21,7	19,1	22,2	21,4
LH (1–85,6 IU/L)	1,76	1,03	6,46	8,48	9,57	9,5	-
FSH (1,7–24,5 IU/L)	4,51	6,31	4,98	14,34	14,36	15,33	-
E2 (8,5–498 NG/L)	8,03	5,93	449,9	<5	<5	<5	-
PROLAKTIN (3,4–29,9 µG/L)	70,98	2,54	7,94	5,18	4,88	5,82	-
ACTH (<60 NG/L)	12,4	6	-	-	-	-	-
KORTIZOL (138–690 NMOL/L)	398	78,8	-	-	-	-	-

1. ÁBRA: SELLA-MR-FELVÉTELEK A KÖVETÉS SORÁN. A NAGYÍTOTT RÉSZLET AZ ADENOMA MEGKISEBBEDÉSÉT MUTATJA A HYPOPHYSIS APOPLEXIA UTÁN. A FEHÉR NYILAK A HYPOPHYSIS ADENOMÁT, A SZAGGATOTT VONALLAL ELLÁTOTT NYILAK A MENINGEOMÁT JELÖLIK



MEGBESZÉLÉS, KÖVETKEZTETÉSEK

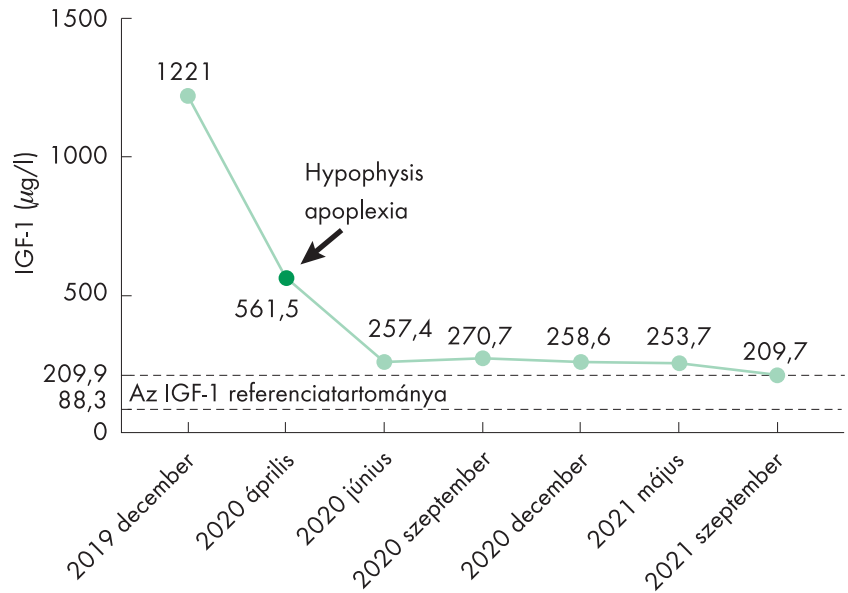
A hypophysis apoplexia ritka betegség, hirtelen kialakuló bevérzés vagy infarktusz a hypophysis adenoma állományában. Előfordulása irodalmi adatok alapján hypophysis adenomákban 2–12%, acromegáliában pedig 0,05–4,8%, leggyakrabban funkcionálisan inaktív adenomákban jelentkezik, hormontermelő adenomák közül a GH-termelő adenomát és prolactinomát érinti gyakrabban. Férfidominancia jellemző, leginkább 50–60 év között jelentkezik (4). Az első közölt esetet, amely fatális kime-

nettel járt, 1898-ban Bailey írta le (5), majd a hypophysis apoplexia fogalmát Brougham alkotta meg 1950-ben, korábbi eseteket áttekintve (6). Apoplexia hypophysis macroadenomákban gyakrabban fordul elő, mint microadenomákban. A folyamat kialakulásában szerepet játszik az adenoma sérülékeny, patológiás érhálózata, az egyre növekvő méretű adenoma által a normál hypophysiszövet kompressziója, amely az érelátás megszűnését is eredményezheti. Az apoplexia az adenoma állományát teljesen roncsolhatja, vagy részleges elhalás esetén recidíva is kialakulhat. A bevérzés a tumor megnagyobbo-

dását is okozhatja, ezáltal a környező struktúrákat komprimálhatja (4, 7). Kialakulásában szerepet játszó tényezők a fejtrauma, a sebészeti beavatkozások, a leggyakrabban szívsebészeti, ortopédiai műtétek, a antikoaguláns-kezelés, prolactinoma miatt alkalmazott dopaminagonista-terápia, az agyi irradiációs kezelés, a vérnyomás-ingadozás, a dinamikus endokrintesztek és az ösztrogénterápia. Gyakrabban fordul elő terhesség alatt és posztpartum időszakban. Jellemző tünetei a hirtelen kialakuló, erős fejfájás, látászavar, kettős látás, hányás, gyengeség, ritkábban meningealis izgalmi jelek

megjelenése, agyideg-érintettség (I., IV., III., VI., VII. agyideg), súlyos esetben sokkos állapot, tudatzavar. Gyakori szövődménye a hypopituitarismus, leggyakrabban ACTH-hiány jelentkezik, súlyos esetekben akutan szekunder mellékvesekéreg-elégtelenség alakulhat ki. Utóbbi tünetei a hányinger, a hányás, a gyengeség, a hipotónia, a hemodinamikai megingás, a hyponatraemia. Gyanú esetén kortikoszteroid azonnali, parenterális adása javasolt, indokolt az ACTH-és a kortizolszintek meghatározása, igazolt centralis hypadenia esetén per os hydrocortizon-pótlás indítása (4, 7–9). A sella-MR a hypophysis apoplexia diagnosztikájában a legszenzitívebb képalkotó vizsgálat (4). Kezelése lehet sebészi, ha akut dekompreszió szükséges látásromlás miatt, enyhébb esetekben konzervatív, a kialakuló hypopituitarismus szubsztitúciója (8). A hypophysis apoplexia az acromegalia spontán

2. ÁBRA: AZ IGF-1-SZINT VÁLTOZÁSA A KÖVETÉS SORÁN



remisszióját is okozhatja, amint az a bemutatott esetben is történt (10). A gyakorlatban a hypophysis macroadenoma miatt követett betegek

figyelmét fel kell hívni arra, hogy az esetleges apoplexia jellegzetes tünetei esetén sürgős orvosi ellátásra lehet szükség.

IRODALOM

- Góth M. A hypophysis és a hypothalamus betegségei. In: Nagy V. Endre (szerk.). Endokrin betegségek felnőttkorban. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2021; 36–42.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary 2017 Feb; 20(1): 22–32.
- Ershadina N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. Mayo Clin Proc 2022 Feb; 97(2): 333–346.
- Sipos L, Szűcs N, Várallyay P. Agyalapimirigy-apoplexia – Sebészi vagy konzervatív kezelés? Orv Hetil 2021; 162(38): 1520–1525.
- Bailey P. Pathological report of a case of acromegaly, with special reference to the lesions in the hypophysis cerebri and in the thyroid gland; and a case of haemorrhage into the pituitary. Phila Med J 1898; 1: 789–792.
- Brougham M, Heusner AP, Adams RD. Acute degenerative changes in adenomas of the pituitary body – with special reference to pituitary apoplexy. J Neurosurg 1950; 7: 421–439.
- Ranabir S, Baruah MP. Pituitary apoplexy. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Sep; 15(Suppl 3): S188–96.
- Albani A, Ferrà F, Angileri FF, et al. Multidisciplinary Management of Pituitary Apoplexy. Int J Endocrinol 2016; 2016: 7951536.
- Szabolcs I, Késmárki N, Bor K, et al. Apoplexy of a pituitary macroadenoma as a severe complication of preoperative thyrotropin-releasing hormone (TRH) testing. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997; 105(4): 234–6.
- Fraser LA, Lee D, Cooper P, et al. Remission of acromegaly after pituitary apoplexy: case report and review of literature. Endocr Pract 2009 Nov–Dec; 15(7): 725–31.