

# A növekedési hormont termelő hypophysisadenomák korszerű diagnosztikája és kezelése

Czirják Sándor

## STATE-OF-THE-ART DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PITUITARY ADENOMAS SECRETING GROWTH HORMONE

Az acromegáliát okozó hypophysisadenoma gyógyításának története egyidős az idegsebészettel. A múlt század első feléig a műtét célja a beteg életének megmentése volt; később a daganat radikális eltávolítása mellett a komplikációmentes, minimális mortalitású és morbiditású műtetre törekedtek. Ma a fentiek mellett a megmaradt hypophysisállomány teljes megkímélése, a hypophysis normális funkciójának helyreállítása a feladat.

A mikroszkóptechnika fejlődése, a sebészeti feltárások minimálisan invazív iránya, az endoszkóp idegsebészeti bevezetése, a háromdimenziós, komputervezérelt neuronavigáció, az intraoperatív színes Doppler-ultrahangvizsgálatok, továbbá az intraoperatív real-time MRI hatékonyan szolgálják a fenti célokat.

A gyógyszerkutatások eredményei az utóbbi években újabb és újabb ígéretes, a sebészi kezelést nem helyettesítő, hanem kiegészítő lehetőségeket teremtettek (szomatostatinalógok, GH-receptor-agonisták).

A sebészeti kezelés kiegészítőjeként, bizonyos esetekben helyettesítőjeként új sugársebészeti módszerek (sztereotaxiás besugárzás, gamma-kés, nehézszeccske-besugárzás) kerültek az idegsebészek fegyvertárába.

The history of the treatment of pituitary adenomas that cause acromegaly is as long as that of neurosurgery. While in the first half of the past century the aim of surgery was to save the patient's life, later the radical removal of the tumour was coupled with an effort to decrease complications, morbidity and mortality to the minimum. Today, beside all these, the complete sparing of the remaining hypophyseal substance and restoration of normal pituitary function are also important goals. The achievement of these goals is efficiently served by recent advances in microscopy, the minimally invasive methods of craniotomy, the availability of endoscopy in neurosurgery, three-dimensional computer-guided neuronavigation, intraoperative colour Doppler sonography, as well as intraoperative real-time MRI. Recent developments in pharmacological research have created new promising conservative treatment modalities that supplement surgery, including somatostatin analogues and growth hormone receptor agonists. Also as supplementary treatment to surgery, occasionally replacing it, new radiosurgical methods, such as stereotaxic radiation, gamma knife, and heavy particle irradiation have gained grounds in neurosurgical practice.

**hypophysisadenoma,  
diagnózis, sebészeti kezelés,  
minimálisan invazív technikák,  
gyógyszeres kezelés, sugársebészet**

**pituitary adenomas,  
diagnosis, surgical treatment,  
minimally invasive techniques,  
biochemical treatment, radiosurgery**

dr. Czirják Sándor (levelezési cím/correspondence): Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet/  
National Institute of Neurosurgery;  
H-1144 Budapest, Amerikai út 57. E-mail: czirsan@oiti.hu

Érkezett: 2006. január 9. Elfogadva: 2006. május 30.

Az acromegalia jellegzetes, feltűnő külső jelei a növekedési hormon (growth hormone, GH) fokozott, irreguláris, autonóm elválasztásának következményeként jönnek létre. Hátterében az esetek 98%-ában hypophysadenoma áll. A betegek egyharmadában hyperprolactinaemia is kimutatható. A fennmaradó 2%-ban hypophysis-hyperplasiát előidéző, ectopiás GH-releasing hormont vagy GH-t termelő daganat, illetve az igen ritkán előforduló hypophysis-carcinoma lehet az ok. Az acromegalia ritkán részjelensége lehet valamilyen öröklődő megbetegedésnek (McCune–Albright-, MEN-1, familiáris acromegalia, Carney-szindróma). Következésményesen fokozódik az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1, insulin-like growth factor) termelése is, amely a GH hatásának fő mediátora. A GH-hiperszekréción az IGF-I-en keresztül serkenti a csonthártya tevékenységét, haránt irányú megvastagodást okozva, és az enchondralis csontosodást felélesztve a végrészek megnövekedéséhez vezet. Fehérjeanabolizáló, sejtszaporodást elősegítő hatásai nemcsak a porcokon és a csontokon nyilvánulnak meg, hanem például a bőrön is (hyperplasia, hypertrophia), illetve a lágy részek megnagyobbodásában (visceromegalia).

Ha a GH-túltermelés gyermekkorban, a növekedési porcok elcsontosodása előtt jelentkezik, gigantismust okoz. A testmagasság ilyenkor 210 cm felett van, míg 190–210 cm között gigantoid típusról beszélünk. A gyermek általában normális testsúllyal és -hosszal születik, és rendszerint a pubertáskor körül kezd hirtelen nőni, fejfájás, látászavarok (például bitemporalis hemianopsia), intracranialis nyomásfokozódás tünetei, végtagfájdalmak kíséretében.

A beteggel gyakran találkozók személyeknek – hozzátartozóknak, munkatársaknak, esetleg a házi orvosnak – rendszerint nem tűnik fel a külső változás, mivel a betegség igen lassan progrediál.

A kórkép ritka, becsült prevalenciája 55–69/1 millió fő, incidenciája 3–4/1 millió fő. Az előfordulás földrajzi determináltsága nem ismeretes, Magyarországon évi 30–40 új beteg jelentkezhet. Nők körében gyakrabban fordul elő, mint férfiaknál, családon belüli halmozódás ritkán észlelhető (1, 2).

## Klinikai megjelenés

A részletes belgyógyászati és ideggyógyászati fizikális vizsgálat és anamnézise felvétel alapján a betegség nagy valószínűséggel felismerhető, bár a nagyon lassan kialakuló tünetek miatt erre általában csak többévi fennállás után kerül sor. A hypophysadenoma tünetei létrejöhetnek a daganat kompressziós hatása következtében (fejfájás, látótérkiesés, kettős látás, hyperprolactinaemia, hypopituitarismus, gonadotropinhormon-elégtelenség, intracranialis nyomásfokozódás tünetei), be-

## RÖVIDÍTÉSEK

ACTH: adrenokortikotrop hormon.  
ADH: antidiuretikus hormon.  
F-18-FDG: F-18-fluorodeoxiglükóz.  
FSH: folliculusstimuláló hormon.  
GH: növekedési hormon.  
IGF-I: inzulinszerű növekedési faktor.  
ITT: inzulin-hypoglykaemiás teszt.  
LH: luteotrop hormon.  
MEN: multiplex endokrin neoplasia.  
OGTT: orális glükóztolerancia-teszt.  
PET: pozitronemissziós tomográfia.  
SPECT: egyesfoton-emissziós tomográfia.  
T: tesla.  
TRH: thyreoidotrop releasing hormone.

vérézésének tüneteként (ütésszerű fejfájás, ritkán intracranialis vérzés, epilepszia tünetei). Ezen kívül a megsokasodott növekedési hormonnak az egész szervezetre és az anyagcserére gyakorolt hatásai észlelhetők. Típusosak a lágy szövetek, a bőr, a bőrfüggelékek elváltozásai: megnagyobbodás, megvastagodás, főként az arcon és az acrákon, fokozott veritékezés. Gyakoriak a szívtünetek: balkamra-hypertrophia, -dilatáció, ischaemiás szívbetegség, magas vérnyomás. Jellemző a szénhidrát-intolerancia: inzulinrezisztencia (80%), csökkent glükóztolerancia (40%), diabetes mellitus (15–20%). Légzőszervi megbetegedések: felső légutak obstrukciója, macroglossia, obstruktív alvási apnoe (főleg férfiaknál), a hangszalagok megvastagodása, a sinusok megnagyobbodása, következményes mély hang. Neoplasia lehetőségére is gondolni kell, gyakran észlelhető colonpolypus, esetleg -carcinoma. Csont-, ízületi és neuromuscularis rendellenességek is fellépnek: a fogak eltávolodnak egymástól, ízületi feszség-merevség, arthropathia, kéztőalagút-szindróma, proximalis myopathia szinte mindig megjelenik.

## Laboratóriumi vizsgálatok

A random GH-szint-meghatározás nem alkalmas diagnosztikus célra az elválasztás pulzáló és stresszfüggő jellege miatt. Emelkedett GH-szint észlelhető terheségben, pubertásban, krónikus vese-, máj- és szívélgtelenségben, valamint hosszas éhezés során, súlyosan beteg állapotban és heroinaddikcióban is. A GH alapszintje csak igen magas értéknél (40 ng/ml felett) jelent biztos diagnózist, míg az igen alacsony (1 ng/ml alatti) érték kizárja az acromegaliát. A kettő közötti eredmény esetén szuppressziós próbát kell végezni. A 75 g glükóz per os adásával elvégzett OGTT (orális glükóztolerancia-teszt) nem csökkenti a GH-szintet 1 ng/ml alá (mint normálisan), sőt, olykor paradox válasz észlelhető. Gyakran csökkent glükóztolerancia vagy éppen manifeszt cukorbetegség (15–20%-ban) mutatható

A sebészi kezelés után általában átmenetiek a hypopituitaer hormonális értékek, így a szubsztitúció feleslegessé, akár értelmetlenné válhat.

ki. A nem szupprimálható GH- és magas inzulinszint mindig acromegaliát jelent. Hasonlóképpen, TRH- (thyreoidotrop releasing hormone) próbára – aktivitási periódusban – a GH-szint paradox módon emelkedik. A plazma IGF-I (insulin-like growth factor) szintje – a GH függvényében – szintén emelkedett. Az IGF-I meghatározása tükrözi a vérvételt megelőző 24–48 óra integrált GH elválasztását, alkalmazása elsősorban szűrővizsgálatra, illetve ismert betegség követésére alkalmas az életkornak megfelelő normális érték alapján. Ha az IGF-I-értéket befolyásoló egyéb tényezőket is figyelembe vesszük, akkor az emelkedett IGF-I-szint diagnosztikus acromegaliára (1, 2).

Az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben operált és a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján ellenőrzött, 94 acromegaliás beteg műtét előtti vizsgálatai szerint az esetek negyedében a szérum GH-szintje 2,5–10 ng/ml között volt, a betegek túlnyomó többségénél 10–50 ng/ml értéket találtunk, ugyanakkor a betegek ötödénél extrém magas, 50 ng/ml fölötti értéket kaptunk. Az összes beteg átlagos GH-szintje a kezelés előtt 34,5 ng/ml-nek bizonyult. Az OGTT minden esetben pozitív volt (nem közölt, előzetes eredmények).

## A reziduális hypophysisműködés értékelése

A növekedési hormont termelő adenoma csak lefolyásának utolsó stádiumában komprimálja olyan mértékben a hypophysis állományát, hogy annak működése az alig mérhető hormonszintekig csökken. A megfelelő és kontrollált hormonpótlás rendkívül fontos a betegek kezelése folyamán, mivel például a jelentős mértékű hypadrenia vagy hypothyreosis korlátozza a hatékony sebészi kezelést. A kóros GH-termelés csökkentésére irányuló terápiák, úgy a sebészi, mint a sugárterápia, az addig meglévő, ép hypophysisállomány funkcióját különböző mértékben ronthatják, ezért a kezelések előtt és után elengedhetetlen a hypophysis állapotának felmérése, valamint a követés kapcsán létrejövő funkcióváltozások megítélése. A sebészi kezelés után általában átmenetiek a hypopituitaer hormonális értékek, így a szubsztitúció feleslegessé, akár ártalmassá válhat. Jellemző a posztoperatív hypocortisolaemia miatti szubsztitúcióigény változása: gyakran csak a beteg hízása hívja fel a figyelmet arra, hogy a saját hormontermelése is beindult. A sugárterápia után ellenkező tendencia jellemző: az akutan jelentkező funkciókieséshez később újabbak csatlakoznak.

Az előlő lebenyhez hasonlóan a hypophysis hátsó lebenyének is rendkívül nagy a plaszticitása, nagymérvű intrasellaris nyomás mellett is kompenzálódik az ADH- (antidiuretikus hormon) kibocsátása. Lassan progrediáló hypophysisadenoma okozta kompresszió miatt gyakorlatilag soha nem alakul ki diabetes insipidus, az intratumoralis bevérzés is csak átmeneti funkciókiesést okoz a hypophysis hátsó lebenyében.

## A szérum hormonkoncentrációjának intraoperatív mérése

A laboratóriumi technika fejlődése lehetővé tette, hogy a műtét alatt levett vér hormonkoncentrációjáról még a műtét folyamán eredményt kapjunk. Mivel a hormonok felezési ideje ismert, így a műtét közben végzett vizsgálatokkal követni lehet a hormonszint változását. A módszer alkalmazása elvben lehetővé teszi, hogy a hormontermelő adenomák eseteiben a műtét radikálisítását még a műtét alatt értékelni lehessen. Azonban e célra sem az ACTH- (3, 4), sem a GH-termelő (5, 6) adenomák esetében nem bizonyult 100%-osan biztosnak a módszer (60–82%). Hasznos viszont a diagnózis bizonyításában, az intrahypophysealis elhelyezkedés igazolásában.

## Képpalkotó eljárások

A natív, majd a réteges röntgenfelvétel és a ciszternográfia után a komputertomográfia (CT) elterjedése biztosabbá és a beteg számára kevésbé megterhelővé tette a diagnosztikát. A spirál-CT és az egyre nagyobb térerejű MR-készülékek megjelenésével lehetővé vált a daganatok kiterjedésének pontos definiálása, agresszív és invazív jellegének, valamint cisztás komponens jelenlétének az igazolása. Napjainkban már a 3 T térerejű MR-készülékek adta daganatjellemezés a kívánatos (7, 8).

Az 1980-as években a SPECT (egyesfoton-emissziós CT), a 90-es években a PET (pozitronemissziós tomográfia) került át a kutatási területről a klinikai gyakorlatba. E vizsgálati eljárásokat a funkcionális eltérések megjelenítésére hozták létre, azonban a mindennapi gyakorlatban az adatok ellentmondásosak maradtak, így a nukleáris medicina új módszerei nem hoztak áttörést a hypophysisadenomák és a hypothalamus-hypophysis tengely daganatainak diagnosztikájában és a terápia hatékonyságának követésében.

A legelterjedtebb SPECT-technikákat, a szomatostatinreceptor- és a dopamin D2-receptor-szcintigráfiát szelektált esetekben differenciáldiagnosztikai problémák megoldására lehet használni. A módszerek hasznosak lehetnek receptorpozitív ectopiás szövet-szaporulat keresésében, valamint az igen ritka hypophysiscarcinoma metasztázisainak kimutatásában. A gadolínium-67-tel végzett szcintigráfia hasznosnak bizonyult a hypophysitisek elkülönítő diagnosztikájában.

A leggyakrabban alkalmazott F-18-FDG radiofarmakonnal végzett PET-vizsgálatok sem hoztak átütő sikert, mivel egyértelműen kimutatott adenoma eseté-

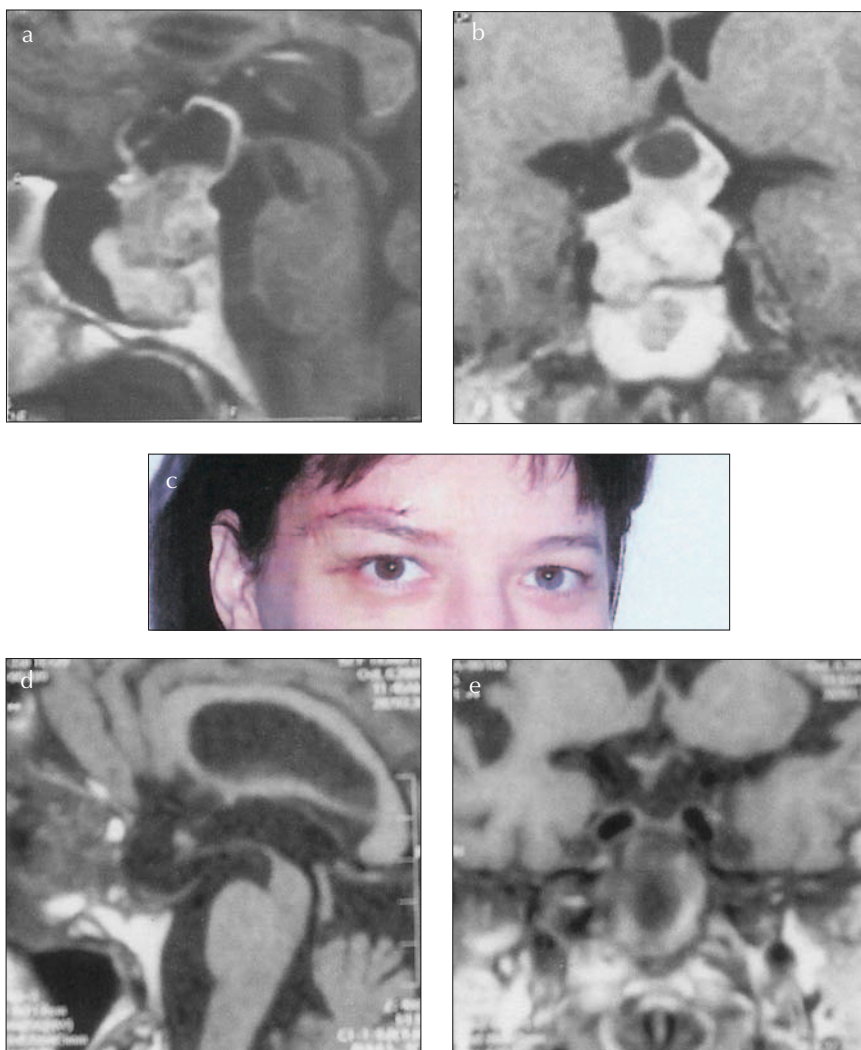
---

A nukleáris medicina új módszerei nem hoztak áttörést a hypophysisadenomák és a hypothalamus-hypophysis tengely daganatainak diagnosztikájában és a terápia hatékonyságának követésében.

---

1. ÁBRA

Nagyméretű, cystát is tartalmazó, invazív, T1-súlyozott a) sagittalis és b) coronalis MR-felvételeken kontrasztot erősen balmozó hypophysadenoma; c) superciliaris feltárásból végzett műtét utáni arcfotórészlet a 7. posztoperatív napon; d-e) három hónappal a műtét után MR-kontroll igazolja a daganat radikális eltávolítását



ben sem jelezték a daganat jelenlétét. Más PET-radiofarmakonok is alkalmazásra kerültek a nagyobb centrumokban, azonban a klinikailag fontos kérdésekre (a hormontermelő microadenoma hypophysisen belüli lokalizációja, az ectopiás hormontermelő daganatok lokalizációja, a recidíva megítélése) adott válaszok nem meggyőzőek (9).

## Terápia

A kezelés célja a GH/IGF-I szekréció normalizálása a fokozott hormontermelés klinikai következményeinek felszámolása érdekében, valamint a kompressziós tünetek, legfőképpen a látópálya-sérülés megelőzése, megszüntetése, lehetőleg a hypophysisműködés károsítása nélkül.

Az évek folyamán a gyógyulás kritériumai változtak. Vezető szakemberek 2000-ben, konszenzuson alapul

állásfoglalás formájában definiálták az acromegalia gyógyulásának kritériumait. Az acromegalia nem „gyógyítható” – azaz a fiziológias GH-elválasztás eredményes kezelést követően sem tér vissza –, hanem „kontrollálható”. A betegség kezelésének kimenetele háromféle lehet: a) A betegség kontrollált; a glükózterhelés során a GH-nadir <1 mg/l, a kor szerinti IGF-I-szint normális, nincs klinikai aktivitás. Kezelés nem szükséges vagy a kezelést nem kell megváltoztatni. b) A betegség nem megfelelően kontrollált; OGTT során a GH-nadir >1 mg/l, az IGF-I-szint emelkedett, nincs klinikai aktivitás. Teendő: mérlegelni kell a folyamatban levő kezelés hatékonyságát vagy új kezelés bevezetését, szemben a kissé emelkedett GH-szint alacsony kockázatával. c) A betegség nem kontrollált; OGTT során a GH-nadir >1 mg/l, az IGF-I-szint emelkedett, van klinikai aktivitás. Teendő: aktív kezelés vagy a kezelés megváltoztatása.

A klinikai és biokémiai gyógyulás vagy javulás elérésére sebészi, gyógyszeres és sugárterápia áll rendelkezésünkre.

## Sebészi kezelés

Az első sebészi próbálkozásra 1893-ban került sor, amikor *Caton* és *Horsley* javaslata alapján temporalis irányból próbálták eltávolítani a daganatot, sajnos azonban nem jutottak el az adenomáig, befejezték a műtétet, a beteg pedig rövidesen meghalt. Napjainkban a sebészi kezelés módozatait

a daganat nagysága, terjedésének iránya, a sebész és az intézmény tapasztalata szabja meg. A műtét jelenleg craniotomiából és transspheoidalis feltárásból végezhető.

### Craniotomia

A sella és a sella környéki folyamatok feltáráására a XX. század kezdete óta számos típusú craniotomiát írtak le, amelyek jól tükrözik a korszak rendelkezésre álló technológiai lehetőségeit (10–13).

A legelterjedtebben alkalmazott frontotemporalis vagy pterionalis feltárást sok tekintetben megfelel a jó bõrmetszés kritériumainak, azonban számos hátránya van. A szükséges minimális csontablak elkészítése kétszer-háromszor nagyobb lágyrész-preparálást igényel. A megfelelő óvatosság mellett is sérülhet a n. facialis frontotemporalis, valamint a n. trigeminus frontális

ága. A m. temporalis átmetszése az izom denervációjához, vérellátásának zavarához vezet, ami szájjárat, majd atrophiát okozhat. A nagyobb csontlebeny több fúrt lyukat igényel, behorpadása kozmetikailag előnytelen. Az adott probléma megoldásához a szükségesnél lényegesen nagyobb agyfelület és több struktúra táruul fel, ami lokális sérüléssel járhat. A nagy lapocok alkalmazása 15%-ban ischaemiás károsodást, lebenyvérzést, akár távolabbi tüneteket is okozhat.

Az említett problémák elkerülése érdekében úgynevezett kulcslyukfeltárásokat vezettek be. Saját módszerünket superciliaris feltárásnak neveztük el (1. ábra). E behatolás előnye, hogy a sella kíméletesen megközelíthető, eléréséhez csak a frontális lebeny finom elemelésére van szükség, amely után a fiziológiásan megteremthető ablakokon keresztül (prae-chiasmális, carotis, opticus és paracarotideális) atraumatikusan távolítható el a macroadenoma.

*Perneczky (14)* munkáinak hatására több dolgozat látott napvilágot a szemöldök környéki bőrmetszésből végzett „minicraniotomiával” szerzett tapasztalatokról (15–20).

### Transspheoidalis feltárások

Kulcslyukfeltárásnak tekinthető módszer a transspheoidalis feltárás, amelyet – az operációs mikroszkóp, az intraoperatív röntgenkép-erősítő és az antibiotikumok birtokában – az 1970-es években fedeztek fel újra. Lényege, hogy orron keresztül vagy sublabialis megközelítve a sinus sphenoidalist, elérhetővé válik a sella turcica tartalma, és a sinusban, sellában elhelyezkedő daganatok eltávolíthatók.

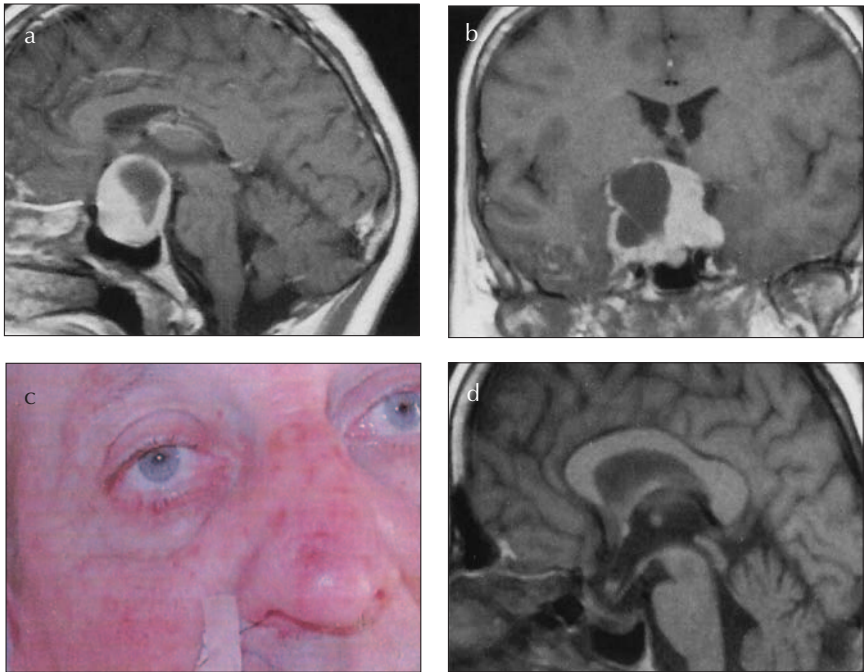
Az egyoldali ornyíláson keresztül végzett transspheoidalis feltárást *Hirsch* írta le 1910-ben (21–23), majd *Griffith* és *Veerapen* 1987-ben (24) kidolgozta ennek egyszerűsített változatát. Az orrkagyló reszekciója nélküli, csak a hátsó nasalis nyálkahártya megnyitását igénylő feltárás során épen marad az elülső septális nyálkahártya és maga a septum. Ez a minimálisan invazív módszer meggyorsította a műtétet, és kevesebb posztoperatív szövődémmel járt. A feltárásból a sella régiója alatt elhelyezkedő – például orbitacsúcsi (25) – folyamatok is operálhatók. A feltárást mások is alkalmazni kezdték (26) és az endoszkópos sella környéki feltárások alapjául is szolgált (27, 28).

### A sebészi kezelés intézetünkben

Az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetben 1973 és 2000 között az 1403 hypophysisadenoma és

## 2. ÁBRA

*Nagyméretű, intra- és suprasellaris hypophysisadenoma. a-b) A műtét előtti, T1-súlyozott, kontrasztanyag adása után készített MR-felvételeken a tumor által összenyomott hypophysisnyél nem identifikálható. c) Arcfotórészlet a paraseptalis feltárásból végzett műtét utáni első napon; d) MR-kontrollvizsgálattal jól azonosítható a hypophysisnyél, igazolható a daganat makroszkóposan radikális eltávolítása*



más, sella környéki, nem hypophysisdaganat eltávolítása történt transseptalis transspheoidalis feltáráson keresztül. A módszer átmenet a minimálisan invazív technikák irányába; kevesebb megterhelést jelent a betegnek, idősebb korban rosszabb állapotú betegeken is elvégezhető, és kozmetikai hatása kiváló (29).

A transspheoidalis feltárás további fejlesztéseként paraseptalis feltárára térünk át (30, 31). Három év alatt, 2000–2003 között 221 paraseptalis feltárásból 217 beteget operáltunk (31). Közülük 49 esetben történt a műtét acromegalia miatt. A microadenomák 92%-át, a macroadenomák 67%-át (2. ábra), míg az óriás adenomák 29%-át sikerült radikálisan eltávolítani (31). *Nomikos* (32), valamint *Ciric* (33) nagy, összehasonlító tanulmányait alapul véve azt találtuk, hogy eredményeink a jobb csoportba tartoznak (1. táblázat).

### A hypophyisesebészet fejlődése

A mikroszkóptechnika fejlődése, a feltárások minimálisan invazív jellege, az endoszkóp idegsebészeti bevezetése, a háromdimenziós komputervezérelt neuronavigáció, az intraoperatív színes Doppler-ult-

Az acromegalia nem „gyógyítható” – azaz a fiziológiás GH-elválasztás eredményes kezelést követően sem tér vissza –, hanem „kontrollálható”.

1. TÁBLÁZAT

A transseptalis feltárásból végzett műtétek szövődményeinek százalékos előfordulása saját anyagunkban (31) az irodalomban közöltekkel (33) összevetve

Szövődmények	Százalékos előfordulás az operált betegek száma szerint				Saját eredmények (n=221)
	200	200–500	500	Átlag	
Septumperforáció	7,6	4,6	3,3	6,7	0
Epistaxis	4,3	1,7	0,4	3,4	0
Sinusitis	9,6	6,0	3,6	8,5	0
Vascularis károsodás	1,4	0,6	0,4	1,1	0,5
Amaurosis	2,4	0,8	0,5	1,8	0
Liquorrhoea	4,2	2,8	1,5	3,9	1,7
Meningitis	1,9	2,8	1,5	3,9	0,9
Diabetes insipidus	19	n. a.	7,6	17,8	2,3
Exitus letalis	1,2	0,6	0,2	0,9	0

*n. a.: nincs adat*

rahangvizsgálatok és a real-time intraoperatív MRI mind azt a célt szolgálják, hogy minél kisebb áldozat árán, minél radikálisabban tudjuk eltávolítani a hypophysisadenomát. Míg a múlt század első felében a beavatkozások célja a beteg életének megmentése volt, a második felétől a radikális eltávolítás mellett a komplikációmentes műtetre törekedtünk. A jelen évszázadban az elért eredmények megtartása mellett a megmaradt hypophysisállomány teljes megkímélése, a hypophysis normális funkciójának helyreállítása a feladat. A különböző kezelési módok konkurálnak, illetve kiegészítik egymást.

Gyógyszeres kezelés

Dopaminagonisták

A dopaminreceptor-agonisták csökkentik a GH-elválasztást, különösen, ha az adenoma GH-t és prolaktint egyaránt termel. A mellékhatások elkerülése, csökkentése érdekében a kezelés kezdetén valamennyi dopaminagonistát kis dózisban, este kell bevenni, majd a dózist fokozatosan növelni lehet, és a bevétel időpontja is változtatható. Alkalmazott gyógyszer a bromocriptin (7,5–20 mg/nap), a quinagolid (Norprolac, 150–300 mg/nap) és a cabergolin (1–3 mg/hét). Acromegalia kezelésére az utóbbit tartják a leghatékonyabbnak, és ennek van a legkevesebb mellékhatása is.

Szomatostatinanalógok

E csoportba tartozik az octreotid (szokásos dózis nyolcóránként subcutan 50–500 mg), a hosszú hatású (LAR) octreotid (10–30 mg intramuscularisan/4 hét), továbbá a lanreotid SR (slow release, 30 mg hetenként vagy 10 naponként, vagy kéthetenként), a lanreotid autogél (szokásos adagja 60, 90 vagy 120 mg subcutan, havonta egy alkalommal). A hosszú hatású, lassú felszívódású autogél előnye a ritkább adagolás és a beteg együtműködési készségének javulása. A szomato-

statinanalógok ismeretlen hatásmechanizmus révén gyorsan csökkentik az acromegaliás betegek fejfájását az esetek 95%-ában.

A Freda és munkatársai által összeállított metaanalízis (34) adatai szerint a hosszú hatású, lassú felszívódású (LAR és SR) készítményekkel a hormonszint normalizálásán kívül a daganat zsugorodása is elérhető. Azonban a szomatostatinagonista octreotid nemcsak a GH szekrécióját gátolja, hanem az inzulin, a glükagon és más gastrointestinalis hormonok termelését is, illetve epekövességhez vezethet (2). Mivel benne a fehérjéhez kovalens kötéssel polietilén-glikol-molekula kapcsolódik, biológiai felezési ideje hosszú és az antitest-

képzés valószínűsége csekély.

A szomatostatinanalóg-kezelés azokban az esetekben javasolt, amikor a sebészi kezelés nem akadályozta meg a hormontúltermelést, vagy a beteget rossz általános állapota miatt nem lehet megoperálni. Gyakran indikálják műtét vagy sugárterápia előtti kezelésként. A várt hatás elmaradása esetén mérlegelhető a kezelés dopaminagonistákkal történő kiegészítése.

A szomatostatinanalóg-kezelés mellékhatásai ritkák: hasmenés, puffadás, hasi diszkomfort, steatorrhoea, hányinger, hajhullás, hányás, lokális fájdalom jelentkezhethet. Igen ritkán bradycardia, B<sub>12</sub>-vitamin-hiány, átmenetileg inzulinszekréció-gátlás tünetei észlelhetők. A mellékhatások az esetek döntő hányadában átmenetiek, tartós terápia során azonban a betegek 5–25%-ánál képződik epekő, közülük csak minden ötödiknek lesz tünete is.

Növekedéshormon-receptor-antagonista

A pegvisomant genetikai úton előállított GH-receptor-antagonista, a humán GH analógja, kilenc mutációt tartalmaz. Igen nagy affinitással kötődik a GH-receptorhoz és megakadályozza a receptorban azt a konformációváltozást, amely szükséges a GH hatásához. Ezzel gátolja a fokozott IGF-1-termelést is. Igen szelektíven kötődik a GH-receptorhoz és nem ad keresztreakciót más receptorokkal. Tehát a pegvisomant az ép perifériás GH-receptorok blokkolása révén a GH-hatást gátolja, adása a szomatostatinanalógok iránti intolerancia vagy rezisztencia esetén javasolt, és ezekben az esetekben jó eredmények érhetőek el. Szokásos dózisa 20 mg/nap. A GH-receptor-antagonista kezelés a tumornagyságot nem befolyásolja, ezért a macroadenomás betegek szorosabb követése szükséges.

Sugárterápia

Növekedési hormont termelő daganatok eseteiben a sugárterápia több módozatban kerül alkalmazásra.

Hosszú ideig csak a hagyományos, megavoltos besugárzásra volt lehetőség. Az utóbbi évtizedben újabb, úgynevezett sugársebészeti módszerek kerültek az eszköztárunkba, amelyeknek lényege a sztereotaktikus célzással történő egyszeri, aránylag nagy dózisu besugárzás.

Kétféle típusú ionizáló sugárzást alkalmazunk a terápiában: az egyik a nagy energiájú elektromágneses sugárzás (röntgensugár, gamma-sugár), a másik töltéssel rendelkező részecskéket tartalmaz (elektron, proton, neutron,  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -részecske, negatív  $\pi$ -mezon vagy nehézion-sugár). Az ionizáló sugárzás a célsejtben lévő atomokról, molekulákról leválaszt egy vagy több elektront. Szabad gyökök jönnek létre, amelyek roncsolják a sejt DNS-szerkezetét, kisebb mértékben a sejtmembrán enzimjeit. Az azonnali hatás – egy bizonyos küszöbérték felett – a dózissal arányos mértékű sejthalálhoz vezet. Kimutatták, hogy a 20–50 Gy gamma-sugárzás következtében a növekedési hormont termelő adenoma-sejtvonalban a sejtosztódás ciklusa blokkolódik a G(2)/M fázisban, ezt követően programozott sejthalál következik be. A sugárzás másik hatása késői: a sejtekben pontmutációt, kromoszómaaberrációt és bizonyos sejtek malignus transzfomációját váltja ki.

A hagyományos megavoltos besugárzás kapcsán azonos dózisu energia éri a sella egészét, nemcsak a daganat által infiltrált hypophysisrészletet. A tervezett sugárdózist kisebb adagokban, külső sugárforrásból juttatják a sellára. A hagyományos radioterápiát követően 5–10 évig az esetek 70–90%-ában érhető el a GH-és az IGF1-szint normalizálódása, 10–30%/év sebességgel, amely függ az adenoma besugárzás előtti hormonális aktivitásától. Az esetek 13–56%-ában hypopituitarismus alakul ki, és az esetek kevesebb mint 1%-ában észlelhető látóideg-károsodás. Sugárzás következtében az esetek 1,3–1,9%-ában más intracranialis daganat jön létre 10–15 évvel a besugárzás után.

A sztereotaxiás sugársebészeten jelenleg három különböző sugárforrást használnak a komputeres célzás után az adenoma szelektív besugárzására. Az első módszerrel ciklotronnal előállított, nagy energiájú, pozitív töltésű protonrészecskéket alkalmaznak, a másik módszerrel lineáris gyorsítóban előállított röntgensugarat koncentrálnak a sellára úgy, hogy a sella környéke gyakorlatilag csak ártalmatlan sugárzásban részesül (35, 36). A harmadik a gamma-késes módszer (37): fix elhelyezkedésű kobalt-60-izotóp sugárforrást használnak a koponya felszínén, 201 ponton keresztül. Speciális kollimátorok segítségével fél milliméteres pontosságú célzás lehetséges, így megkímélhető a n. opticus és a chiasma vidéke. A GH-termelő adenomák sugársebészeti eredményei azt mutatják, hogy a túltermelés gyorsabban szűnik meg (átlagosan 1,4 év), kisebb a hypophysis és a n. opticus károsodásának aránya (35). Az indikáció (36) lehet másodlagos vagy harmadlagos, ha a sebészi és/vagy gyógyszeres kezelés nem kellőképpen eredményes. Ritkábban primer terápiaként is alkalmazzák.

#### A CIKKBEN EMLÍTETT HATÓANYAGOK ÉS GYÁRI NEVÜK

Bromocriptin: Bromocriptin-Richter  
Quinagolid: Norprolac  
Cabergolin\*  
Octreotid: Sandostatin, Sandostatin LAR  
Lanreotid: Somatuline SR, Somatuline Autogel  
Pegvisomant\*

\*Magyarországon nincs forgalomban.  
Forrás: [www.pharmindex.hu](http://www.pharmindex.hu)

## Követés

Acromegáliára gyanús klinikai tünetek esetén, ha a diagnózis bizonytalan, nem szabad szem elől téveszteni a beteget. A családorvos feladata a klinikai ellenőrzés, a tünetek progressziója vagy újabb tünet megjelenése esetén endokrinológiai és idegsebészeti konzílium szükséges. Diagnosztizált esetekben, a kezelés módozatától függetlenül, a beteg szoros követése szükséges. Csak több szakma eredményes együttműködésével lehet biztosítani a hatásos ellenőrzést, a szükség szerinti vizsgálatok sorrendjének a megtervezését, elkerülve a felesleges és drága vizsgálatok duplikált elvégzését (például microadenoma esetén csak speciális céllal, jól megfogalmazható kérdések alapján javasolt CT-vizsgálatot végezni).

Gyógyult, illetve gyógyszerekkel normális IGF-I-szintet elért betegek endokrinológiai kontrollja legalább évente egyszer javasolt. Alapvetően fontos a szövődmények kezelése (szívbetegség, magas vérnyomás, diabetes mellitus, osteoarthritis, alvási apnoe stb.). Egyes központokban a 40 év feletti acromegaliás betegek a diagnózis megállapításakor, valamint legalább öt évenként kolonoszkópiás szűréseknél át, ha az acromegalia betegség gyógyultnak tekinthető. Aktív acromegalia esetén vagy ha a korábbi vizsgálat colonadenomát igazolt, akkor három évenként javasolt a kolonoszkópia.

Az acromegaliás beteg kezelése legtöbbször több orvos együttes munkájának eredménye (endokrinológus, idegsebész, radioterapeuta, valamint az egyes specifikus problémák megoldásában részt vevő orvosok). A komplex klinikai kezelés összefogásáért, illetve a beteg hosszú távú követéséért az endokrinológus és idegsebész szakorvosok a felelősek.

A szomatostatinanalóg-kezelés azokban az esetekben javasolt, amikor a sebészi kezelés nem akadályozta meg a hormon-túltermelést, vagy a beteget rossz általános állapota miatt nem lehet megoperálni, továbbá műtét vagy sugárterápia előtti kezelésként.

1. Góth M, Korbonits M. Az acromegália kezelése. *Orv Hetil* 2004; 145(16):867-71.
2. Rácz K, Tóth M, Jakab Cs, Patócs A, Kiss R. Acromegália: feltűnő, mégis későn felismert betegség. *Orv Hetil* 143(19)Supl.:1052-7.
3. Czirják S, Bezzegh A, Gál A, Rácz K. Intraoperative bilateral cavernous sinus sampling for ACTH measurements during transphenoidal pituitary surgery in patients with Cushing's disease. *Clin Neurol and Neurosurg* 2002;104:334-8.
4. Czirják S, Rácz K, Bezzegh A, Gál A. Intra- and postoperative plasma ACTH concentrations in patients with Cushing's disease cured by transphenoidal pituitary surgery. *Acta Neurochir* 2002; 144:971-7.
5. Valdemarsson S, Ljunggren S, Cervin A, Svensson C, Isaksson A, Nordstrom CH, et al. Evaluation of surgery for acromegaly: role of intraoperative growth hormone measurement. *Scand J Clin Lab Invest* 2001;61(6):459-70.
6. Abe T, Ludecke DK. Recent primary transnasal surgical outcomes associated with intraoperative growth hormone measurement in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(1):27-35.
7. Pinker K, Ba-Salamah A, Wolfsberger S, Mlynarik V, Knosp E, Trattnig S. The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. *Eur J Radiol* 2005;54(3):327.
8. Suzuki M, Matsui O, Ueda F, Matsushita T, Fujinaga Y, Kobayashi K, et al. Dynamic MR imaging for diagnosis of lesions adjacent to pituitary gland. *Eur J Radiol* 2005;53(2):159-67.
9. Tang BN, Levivier M, Heures M, Wikler D, Massager N, Devriendt D, et al. C-methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(2):169-78.
10. Horsley V. On the technique of operations on the central nervous system. *BMJ* 1906;2:411-23.
11. Heuer GJ. Surgical experience with an intracranial approach to chiasmal lesions. *Arch Surg* 1920;1:368-81.
12. Yasargil MG, Fox JL, Ray MW. The operative approach to aneurysms of the anterior communicating artery. In: *Krabenbühl H* (ed.). *Advances and technical standards in neurosurgery*. Vol 2. New York: Springer-Verlag; 1975. p. 113-70.
13. Yasargil MG. Microneurosurgery: Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain. Diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms. Vol. 1. New York: Thieme-Stratton; 1984. p. 208-71.
14. Van Lindert E, Perneczky A, Fries G, Pierangeli E. The supraorbital keyhole approach to supratentorial aneurysms: concept and technique. *Surg Neurol* 1998;49:481-90.
15. Czirják S, Fekete Zs. Experience in frontolateral keyhole craniotomy with superciliary skin incision (in Hungarian). *Clin Neurosci/Idegy Szle* 1998;51:220-26.
16. Paladino J, Pirker N, Stimac D, Stern-Padovan R. Eyebrow keyhole approach in vascular neurosurgery. *Minim Invas Neurosurg* 1998;41:200-203.
17. Sánchez-Vazquez MA, Barrera-Calatayud P, Mejía-Villela M, Palma-Silvia JF, Juan-Carachure I, Gomez-Aguilar JM, et al. Transciliary subfrontal craniotomy for anterior skull base lesions. Technical note. *J Neurosurg* 1999;91:892-6.
18. Czirják S, Szeifert GT. Surgical experience with frontolateral keyhole craniotomy through a superciliary skin incision. *Neurosurg* 2001;48:145-50.
19. Czirják S, Nyáry I, Futó J, Szeifert GT. Bilateral supraorbital keyhole approach for multiple aneurysms via superciliary skin incisions. *Surg Neurol* 2002;57:314-24.
20. Bognár L, Czirják S, Madarassy G. Frontolateral keyhole craniotomy through a superciliary skin incision in children. *Childs Nerv Syst* 2003;19:765-8.
21. Liu JK, Das K, Weiss MH. The history and evolution of transphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2001;95:1083-96.
22. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1969;16:185-217.
23. Black PM, Zervas NT, Candia GL. Incidence and management of complications of transphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1987;20:920-24.
24. Griffith HB, Veerapen R. A direct transnasal approach to the sphenoid sinus. Technical note. *J Neurosurg* 1987;66:140-42.
25. Michel O. Transnasal surgery of the orbita. Review of current indications and techniques HNO. 2000;48(1):4-17.
26. Cooke RS, Jones RAC. Experience with the direct transnasal transphenoidal approach to the pituitary fossa. *Br J Neurosurg* 1994; 8:193-6.
27. Badie B, Nguyen P, Preston JK. Endoscopic-guided direct endonasal approach for pituitary surgery. *Surg Neurol* 2000;53:168-73.
28. Jho HD. Endoscopic transsphenoidal surgery. *J Neurooncol* 2001;54:187-95.
29. Czirják S, Pásztor E, Piffikó P, Gábor I, Szeifert Gy. Hypophysis adenoma a hatvanadik életév után. *Orvosi Hetilap* 1988:129: 763-7.
30. Czirják S. A hypothalamus-hypophysis tengely daganatai. *Hippocrates* 2002;4(1-2):44-51.
31. Czirják S. Minimálisan invazív sebészeti módszerek a hypophysis- és infrasselláris daganatok kezelésében: paraseptális feltárással szerzett tapasztalatok. *Orv Hetil* 2004;145:819-25.
32. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical cure. *Eur J of Endocrinol* 2005;152:379-87.
33. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 1997;40:225-37.
34. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8): 4465-73.
35. Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 1998;88:1002-8.
36. Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T. Transsphenoidal surgery and adjuvant gamma knife treatment for growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2001;95:285-91.
37. Mondok Á, Szeifert TGY, Czirják S, Rácz K. Treatment of pituitary tumors. *Endocrine* 2005;28(1):77-85.



## ÉTELALLERGIA REGIONÁLIS KÖZHASZNÚ EGYESÜLET

*Az egyesület céljai:* A dél-alföldi régióban élő, élelmiszerekkel kapcsolatba hozható betegségekben – táplálékallergiában és -intoleranciában (például: tej-, tojás-, liszt-, szójaérzékenységben stb.) – szenvedő felnőttek és gyermekek összefogása és érdekvédelme.

Az egyesület céljai elérése érdekében közhasznú tevékenységet folytat.

*További információ:* ÉTER Egyesület, 6720 Szeged, Remény u. 46. Tokodiné Kun Zsuzsanna, telefon: (30) 747-9027, e-mail: tokizso@freemail.hu, etelallergia@freemail.hu