

Acromegalia pre- és posztoperatív diagnosztikája

Perge Pál

XXXI. Pannon Endokrin Club Hétvége
2025.10.11

Semmelweis Egyetem
Belgyógyászati és Onkológiai Klinika



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769

2023

Pituitary (2024) 27:7–22
<https://doi.org/10.1007/s11102-023-01360-1>



Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission

Andrea Giustina¹ · Nienke Biermasz² · Felipe F. Casanueva³ · Maria Fleseriu⁴ · Pietro Mortini¹ · Christian Strasburger⁵ · A. J. van der Lely⁶ · John Wass⁷ · Shlomo Melmed⁸ · Acromegaly Consensus Group

Accepted: 17 October 2023 / Published online: 3 November 2023
© The Author(s) 2023, corrected publication 2023

nature reviews endocrinology

<https://doi.org/10.1038/s41574-025-01148-2>

Consensus statement



2025

Consensus on acromegaly therapeutic outcomes: an update

Acromegalia

- Növekedési hormon (GH) és következményes emelkedett IGF-1 szekréció okozta kórkép
- Esetek cca. 99%-t GH termelő **hipofízis adenoma** okozza
- Ritka kórokok:
 - exogén GH hatás
 - GHRH túltermelés: hipotalamusz vagy NET ektópiás termelés
 - Ektópiás GH túltermelés : szigetsejt tumor vagy lymphoma
- Jelentős komorbiditások, korai diagnózis a fokozott mortalitást csökkentheti
- Diagnózis és betegség aktivitás kimutatása biokémiai alapokon nyugszik
 - Emelkedett serum **IGF-1** szint a perifériás szervek- döntően máj- GH hatásának markere
 - **GH** szint a szomatotrop adenoma szekréciós aktivitását mutatja
- Terápia: műtét, gyógyszeres, irradiatio

GH elválasztás fiziológiája

- GH pulzatis szekréció hipofízis elülső lebeny szomatotrop sejtjei
- Szekréció: GHRH, ghrelin serkentő, szomatosztatin gátló hatás
- Egészséges egyén: alvás és fizikai aktivitás szekréció fokozás
- GH többféle direkt és indirekt (IGF-1) hatás anyagcserére, növekedésre
- IGF-1 szekréció hepatocyták, izom és csontsejtek: endokrin és parakrin hatás. IGF-1 negatív feedback.
- A nem állandó keringő GH szinttel szemben az IGF-1 szint stabil, pontos marker GH hatásnak

Diagnózis

- **Klinikai gyanú:**

- Inscepcio: acrák megnagyobbodása, jellegzetes arc morfológia
- Tünetek: fejfájás, izzadás, hypertonia, alvási apnoe, oligomenorrhea, ízületi fájdalom, carpal tunnel szindróma, T2DM

- Első tünetek megjelenése és diagnózis között gyakran évek telnek
- A diagnózis felállítás késlekedése nagyobb mortalitással és morbiditással jár

- **Gold standard tesztek:**

Szérum **IGF-1** meghatározás

Növekedési hormon szuppresszió hiánya OGTT után ??

Hipofízis MRI pozitív endokrin tesztek után

Histologia

IGF-1

- Szignifikáns diurnális variáció hiánya
- Elsődlegesen választandó teszt GH túltermelés gyanúja esetén
- Megfelelő assay esetén megbízható eredmények
- Megfelelő **klinikai tünetek fennállása** + **IGF >1,3** normál érték felső határa **(ULN) diagnosztikus értékű**
- Nem egyértelmű (borderline vagy klinikai képpel nem egyező) eredmény esetén ugyanakkor a validált assay alkalmazásával ismételt IGF-1 meghatározás javasolt
- Életkor specifikus referencia javasolható,
életkor előrehaladtával IGF-1 termelés csökken
Fiatal felnőttekben, terhességben magasabb IGF-1 érték
- Nem-specifikus referencia a pubertás koron kívül nem szükséges

Technikai megfontolások

- Szérum IGF-1 immunoassay alapú vagy liquid kromatográfia/tandem tömeg spektrometria (TS) alapú
- Spektrometria IGF-kötő fehérjék okozta interferenciát döntően eliminálják
- DE, nincs evidencia, hogy superior lenne immunassay-hez képest
- IGF-1 szint interpretálása:
 - Magasabb BMI életkorhoz viszonyított alacsonyabb IGF-1 szinttel jár
 - Egyéb** befolyásoló tényezők: előrehaladott máj- és vesebetegség, súlyos hypothyreosis, malnutrició, anorexia, nem megfelelően kezelt diabetes mellitus, **orális ösztrogén kezelés**
- Ösztrogén a citokin szignál útvonal gátlásán keresztül (hepatocyta) mérsékli a GH-mediált IGF-1 szekréciót

GH meghatározás

- Reggeli, **éhomi GH** meghatározás (immunassay) általában **nem** javasolt diagnózis felállításhoz
- Terápia monitorozás (posztoperatív/gyógyszeres kezelés) esetén lehet létjogosultsága biokémiai kontroll ellenőrzéséhez
- OGTT szerepe korábbi ajánlásokban: **megerősítő** teszt emelkedett IGF-1 esetén: OGTT (75 g glükóz adminisztráció után) fél óránként GH szint meghatározás 2 óráig
- Egészséges egyének esetén általában GH szint szuppresszió, Acromegália esetén szupresszió hiánya
- GH nadir a teszt során a pulzatilis GH szekréciók közötti spontán GH szint markere (24h integrált érték marker), mely meghatározza az IGF-1 termelést
- Glükóz szuppresszált GH nadir alkalmas: indirekten az IGF-1 hatás becslésére és a GH neuroreguláció megtartottság vizsgálatára

OGTT

- Legújabb konszenzus (2023) alapján: csak **nem egyértelmű IGF-1** eredmény esetén javasolja elvégzését az interpretálási nehézségek miatt
- Cut-off pont meghatározás kérdéses: nincs egyértelmű szupprimált érték, mely kizárná az acromegáliát
- Korábban $< 0,4 \text{ ug/L}$ nadír, vagy egyes expert ajánlások, magasabb ($< 1 \text{ ug/L}$) nadír GH szintet javasoltak a rutin klinikai diagnosztika esetén
- GH nadír függ: nem, BMI, ösztrogén tartalmú orális antikonceptív
- BMI interpretálás: GH nadir $< 0.4 \text{ } \mu\text{g/L}$ BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, illetve $< 0.2 \text{ } \mu\text{g/L}$ BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ esetén
- OAC elhagyása 4 héttel megfontolandó (compliance?) a GH nadir emelő hatás miatt
- Jól kontrollált T2DM esetén nem kontraindikált az OGTT
- Átfedés: alacsonyabb 24h integrált GH értékű acromegáliás páciens és egészséges egyének között

GH meghatározás limitáció

- Paradox GH szint emelkedés OGTT után az acromegáliában szenvedő betegek esetén cca. 30%-ban (20-37%) fordul elő.
- Definíció: GH emelkedés a kezdeti érték 120%-át meghaladja 90 perccel a glükóz adása után
- Háttérben az ektópiás glükóz-dependens inzulinotrop polypeptid receptor expressziója állhat a szomatotrop sejteken
- Irodalmi áttekintés alapján a lysine demethylase 1A (KDM1A) haploinsufficiencia és következményes KDM1A expresszió csökkenés a GIPR expresszió fokozódását okozza
- De egyértelmű asszociáció nem igazolódott, további jelenleg ismeretlen mechanizmusok szerepe

Alfa-Klotho

- Szolubilis α -Klotho posztoperatív csökkenő szintet mutat
- Szintje korrelációt mutat a GH-függő tünetek és gyógyszeres terápiában részesülő betegek QOL értékével.
- Szekréció élettani háttere nem teljesen tisztázott
- Biokémiai markerként assay validáció és további megerősítő vizsgálatok szükségesek a rutin klinikai diagnosztikai alkalmazáshoz

Képalkotó modalitások

- Sella MRI javasolt a hipofízis adenoma igazolására
- Gadolinium-jelzett, T1 és T2 súlyozott modalitás, módosított Knosp grade értékelés
- Koponya CT csak MRI kontraindikáció esetén javasolt
- Negatív sella MRI esetén GHRH meghatározás, mellkas-hasi képalkotás javasolt az ektópiás eredet felderítésére
- 11 C-methionine PET válogatott esetekben

Mesterséges intelligencia

- Deep-learning: arc morfológia fényképek alapján
- Korábbi diagnózis: Meggyőző eredmények
- Szenzitivitás és specificitás 96 %, pozitív prediktív érték 96%, negatív prediktív érték 95%
- Retrospektív tanulási módszer, nagy elemszám (527 acromegalia vs 596 egészséges egyén)

2018 Jan:27:94-102. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.12.015. Epub 2017 Dec 15.

Posztoperatív tesztelés

Biokémiai

- Posztoperatív **12. héten javasolja** az első IGF-1, basalis és OGTT utáni GH meghatározást (SR)
- **Szupprimált GH** OGTT után hosszú távú remissziót jelez: (GHR antagonistá kezelésnél nem informatív)
- GH nadir < 1 ng/mL vagy $< 0,4$ ng/mL (ultraszenzitív GH assay esetén) (DR)
- Azonnali vagy korai (1-14 nap) posztoperatív GH és preoperatív GH szint összehasonlítás prediktív értékkel bír remisszió tekintetében (konszenzus ajánlásba nem került bele)
- Biokémiai kontroll ellenőrzés legalább **5 évig**, vagy egyéni mérlegelés alapján tovább is (SR)
- **IGF-1** céltartomány az életkor-specifikus referencia **középső-felső tartománya**. GH deficiencia megelőzése céljából,
- Első évben 3-6 havonta, majd 6-12 havonta

Képalkotó

- Korai posztoperatív képalkotás nem elég a műtéti remisszió igazolásához, még teljes sebészi eltávolítás esetén sem (DR)
- Első képalkotás (MRI) posztoperatív 3 hónap után javasolt csak (DR)
- Reguláris MR follow-up nem javasolt minden betegnek, biokémiai és klinikai kép alapján egyéni mérlegelés (SR)
- Terápia váltás után első kontroll képalkotó 6 hónappal később javasolt (SR)
- Standardizált kritérium rendszerek kidolgozása és Kiválósági centrumok szerepe (SR)

Klinikai kép

- Klinikai remissio igazolására nincs egyértelmű kritérium (DR)
- Elérhető klinikai score rendszerek további finomítást és validációt igényelnek (DR)
- Jelenleg a betegség kontroll alatt elsődlegesen a biokémiai kontroll érhető el,
DE: a fennálló komorbiditásokat, tüneteket és kezelés okozta adverz eseményeket is körültekintően kell figyelembe venni (SR)
- Biokémiai kontroll ellenére hypertonia, DM, osteoarthrosis és alvási apnoe perzisztál
- Mesterséges intelligencia szerepe

Molekuláris és hisztopatológia

- Adenoma **granulációs mintázatának** (sparsely/densely) meghatározása minimum követelmény a szomatostatin receptor ligand terápia várható effektivitása miatt (SR)
- **SSTR2** expresszió meghatározás (jobb terápiás hatás várható) (DR)
- Genetikai tesztelés válogatott esetekben:
 - Családi halmozódás
 - MEN-1 szindróma gyanú
 - <18 év kor betegségkezdet

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769