

ESETBEMUTATÁS

Tizenegy éve „rejtett” okú szekunder hypertonia

CSITÁRI Gergő László, BIRÓ Edina, GENCSIOVÁ Kristína, BESIR Viktória, ALFÖLDI Sándor, SIMONYI Gábor

Dél-budai Centrumkórház Szent Imre Egyetemi Oktatókórház, Anyagcsere Központ, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – Jelen tanulmányunkkal egy tizenegy éven átívelő szekunder hypertoniával szövődő betegségtörténetet szeretnénk bemutatni. Az adekvát diagnózis már a kezdetektől is kézenfekvő volt, minderről a tipikus klinikai kép mellett több alkalommal szövettani eredmény is tanúskodott. Az eset endokrin vonatkozásai miatt a hipertonológusok mellett a diabetológusok és obezitológusok számára is tanulságos lehet. Cikkünk végén igyekeztünk összefoglalni a gyakorló orvos számára a legfontosabb tanulságokat.

Kulcsszavak: szekunder hypertonia, diabetes mellitus, extrém elhízás, hypokalaemia, nondipper hypertonia, hypophysis-macroadenoma, centrális hypothyreosis, Cushing-kór, recidíva, kortizol, szövettan

Covert cause of secondary hypertension for eleven years

Csitári GL, Bíró E, Gencsiová K, Besir V, Alföldi S, Simonyi G.

Summary – In our study, we would like to present a secondary hypertension case with more than eleven years of medical history. Adequate diagnosis was evident from the beginning, certified by histological findings in addition to the typical clinical picture. Because of its endocrine relations this case report could be useful not only to hypertonologists, but also to diabetologists and obesitologists. At the end of our article, we have tried to summarize the most important messages for the practitioners.

Keywords: secondary hypertension, diabetes mellitus, extreme obesity, hypokalaemia, non-dipper hypertension, pituitary macroadenoma, central hypothyroidism, Cushing's disease, relapse, cortisol, histology

RÖVIDÍTÉSEK

ABPM = ambuláns vérnyomás-monitorozás
ACE-I = angiotenzinkonvertálóenzim-gátló
ACTH = adrenokortikotrop hormon
ALP = alkalikus foszfatáz
ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló
BMI = testtömegindex
CT = komputertomográfia
DHEA-S = dehidroepiandrosteron-szulfát
E. coli = Escherichia coli
EESzT = elektronikus egészségügyi szolgáltató tér
ESWL = extracorporeal shock wave lithotripsy
fT4 = szabad tiroxin
γGT = gamma-glutamil-transzferáz
HbA_{1c} = hemoglobin-A-1c
HBPM = otthoni vérnyomás-monitorozás
MR(I) = magnetic resonance (imaging)
OKITI = Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
SGLT-2 = sodium glucose cotransporter 2

Levelező szerző:

Csitári Gergő László,
Dél-budai Centrumkórház
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház,
Anyagcsere Központ;
1115 Budapest, Tétényi út 12–16.
E-mail: csitarig75@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.26.012>

Hypertonia és Nephrologia
2022;26(1):92-5.

Az 50 éves, extrém obes nőbeteghez kórházunk társbelgyógyászati osztálya kért diabetológiai konzíliumot 2021 karácsonyát közvetlenül megelőzően, mivel *E. coli* uroszepszisének kezelése alatt vércukorprofil-értékei alapján humán bázis-bólus inzu-

linkezelést igényelt. A beteg kikérdezését, fizikális vizsgálatát, valamint tájékozott beleegyezését követően – a rutin szakorvosi javaslat kiadása helyett – rövid endokrinológiai kivizsgálás és terápiamódosítás miatt átvétele mellett döntöttünk.

Páciensünket a kórteremben első pillantásra megtekintve alacsony termete, arányos jellegű, kifejezett elhízása (testmagasság: 150 cm, testtömeg: 120 kg, BMI: 53,3 kg/m²), enyhe exophthalmusa, „bőlenypúpja”, közepesen súlyos hirsutismusa, valamint plethoricus arca volt szembetűnő. Az inzulint magának önállóan adta, vércukorértékeit saját magának ellenőrizte, edukációra sem szorult, hiszen, mint említette, korábban már részesült inzulinkezelésben, amelyet – elmondása szerint – a diabetológiai kontrollok során, közös döntéssel el lehetett hagyni(!). Elhízásának ütemét firtatva kiemelte, hogy a jelenleginél még 5 kg-mal is volt magasabb a testtömege, amelynek hátterében korábbi szemizombénulása kapcsán alkalmazott szisztémás szteroidkezelést, illetve korábbi két „agyműtétét” okolja; mindeközben a per primam gyógyult superciliaris hegére mutatott. Bőre nem volt sérülékeny, sem atrophias, bevérség sehol sem volt látható a testén, striái és hegei gyöngyházfényűek voltak, myopathiát nem panaszkodott – célzottan vizsgálva sem volt izomgyengeség észlelhető –, csonttörése rákérdezve sohasem volt, mensese 10 éve, 40 éves korában (első agyműtétét követően) hirtelen és végleg abbamaradt. Frissen gyógyult septikaemiája mellett lázlapja maximális dózisu ARB, amlodipin, valamint közép-dózisu bizoprolol és káliumpótlás ellenére Grade II. súlyosságú hypertensióról és hypokalaemiáról tanúskodott.

Kórelőzményéből az alábbi mondatra lettünk figyelmesek: „2011. 06. 29. Transsphenoid. hypophysis macroadenoma eltávolítás történt. Histol. vél.: Benignus bevérszett adenoma jelzett ACTH pozitivitással /OKITI/. A műtét után hypophysis hypofunctio miatt Endokrin profilon feküdt.”

A rendelkezésre álló dokumentáció és a beteg részletes kikerdezése alapján távolabbi anamnézisében a fentiekén túlmenően vesekövek ESWL-kezelése; kombinált, együléscs cholecystectomy, köldöksér- és rectus diastasis műtét; valamint harmadik terhessége alatt diagnosztizált, terápia-refrakter, endokrin orbitopathiával szövődött Graves-Basedow-kór szerepelnek. Utóbb említett terhessége során neonatalis Basedow-beteg gyermeket szült, majd 2008-ban strumectomyán esett át, ez óta levothyroxinpótlásban részesül.

Medikai rendszerünkben nyomozva kiderült, hogy 2011 júniusában novum emelkedett tenzióértékei, erős fejfájása, hányingere, időnkénti kettős látása, részleges jobb oldali nervus abducens paresise és kétoldali temporalis homonim hemianopiája hátterében egy 32×31×19,5 mm-es, kontrasztanyagot halmozó hypophysis-macroadenoma igazolódott, amely betejedte a sinus sphenoidalisba, körbevette a jobb oldali carotis internát, cranialis irányba megemelte és komprimálta a chiasmát, valamint a nervus opticusokat. „Tekintettel arra, hogy a látópályát komprimáló hypophysis macroadenoma miatt a műtéti beavatkozás urgens” volt, a részletesebb preoperatív hormonális kivizsgálástól eltekintettek. Perioperatíván klinikailag hypadreniásnak tűnt: orthostasisa Schellong-tesztel igazolható volt, hidrokortizonpótlásra erőnléte, közérzete javult, igaz, bazális szérumkortizolszintje a felső normálértékhez igen közel állt (23 µg/dl), illetve a lege artis elvégzett rövid ACTH-stimulációs teszt eredménye élettani viszonyokat tükrözött (kortizol ACTH után 60 perccel 29,6 µg/dl). Posztoperatíván a részletesebb kiegészítő endokrin kivizsgálás továbbra sem történt meg. Az eredeti szövettani lelet nem állt rendelkezésünkre. Későbbi ambuláns követése során a hidrokortizonsubstitúció klinikailag elhagyhatóan bizonyult.

2017 augusztusában fejfájás, látászavar nervus oculomotorius paresis kapcsán neurológia hospitalizálta. Kontrasztos koponya-CT, majd akut (klausztrófia miatt natív) MR a jobb oldali arteria carotis interna pars cavernosáját teljesen körbevevő, a környező csontokat is destruáló, kontrasztthalmazást mutató, korábbi leleteihez képest lassan növekvő (26×24 mm-es) recidív hypophysis-macroadenomát írt le. 2017. augusztus 16-án a residuumot radikálisan eltávolították, azonban szövettani lelet ezen beavatkozásról sem állt rendelkezésünkre. Ptosisa megszűnt, emiatt a neurológusok által bevezetett metilprednizolon adagját óvatosan csökkentették; ekkor kellett szteroidindukálnak ítélt szénhidrátanyagcsere-kisiklását átmenetileg humán inzulinadagolással stabilizálni, uroinfekció miatt antibiotikus kezelést igényelt, orthostasis nem tapasztaltak, normotenziós volt, hypokalaemia miatt per os káliumpótlást indítottak. A beteg további endokrinológiai gondozása elsikkadt.

2018. szeptember 5-ről EESZT tanúsított idegsebészeti kontrollt, amely alapján friss MR-vizsgálata során intrasellarisan residuum nem ábrázolódott, jobb oldalon a sinus cavernosusban volt látható kicsiny tumorrész (a beteg elmondása szerint maximum 1 cm átmérőjű). Idegsebészeti teendőt aktuálisan nem láttak szükségesnek. A javasolt egyéves MRI-kontroll elmaradt.

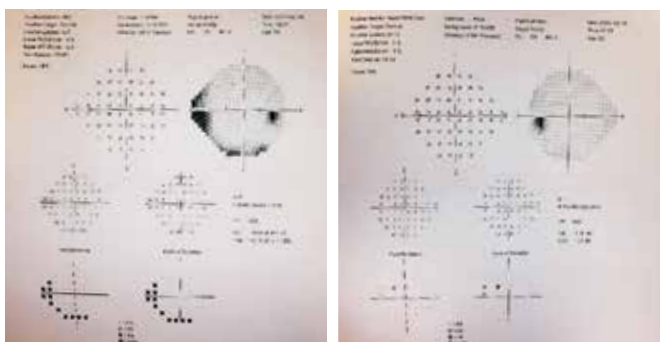
Diabetológus kolléga 2019 márciusában a magas testtömegindexszel párhuzamosan az igen nagy cardiovascularis kockázat miatt, a célértéken lévő HbA_{1c}-érték mellett elnyújtott felszívódású metformin óvatos feltitrlását javasolta, amelyet azonban a beteg tűrhetetlen mellékhatás, hasmenések miatt végül is elhagyott.

Átvétele idején egyetlen, enyhe panaszként múló jellegű pollakiuria volt explorálható, amely éjjel is felébresztette. A komplettált, antibiogram alapján célzottan bizonyuló ceftriaxonkúrától és thrombosisprofilaxistól eltekintettünk, káliumpótlásán emeltünk, ARB-t ellenjavallat és intolerancia hiányában ACE-I-re váltva, amlodipinnel maximális dózisban fixen kombináltuk, a bizoprololt megtartva – a tervezett szteroidmeghatározásokat is szem előtt tartva – doxazozint vezettünk be, amelyek hatására vérnyomásértékei rendeződtek. A megkezdett humán intenzív konzervatív inzulinterápiát folytattuk. A metformin előzményi adatokra tekintettel igen óvatosan titráltuk, azonban intoleranciát, súlyos gastrointestinalis mellékhatásokat észleltünk, így végleges elhagyására kényszerültünk. HbA_{1c}-értéke 9,52%-nak bizonyult, ezért a beteggel a költségeket is egyeztetve, deeszkálációt tervezve, szemaglutidterápia mellett döntöttünk. Az SGLT-2-gátló alkalmazását uroszepszise aktuálisan kontraindikálta, diétás reedukációban részesült. Laboratóriumi vizsgálati eredményeiből fentiekén kívül minimális anaemia, közepes fokban beszűkült vesefunkció, enyhe hypoproteinaemia, γGT- és ALP-emelkedés voltak kiemelhetők.

A fenti anamnézist figyelembe véve elsősorban recidív, eddig diagnosztizálatlan Cushing-kór lehetősége merült fel, amellyel azonban a klinikai adatok csak részben korreláltak. Uroszepszisének teljes gyógyulását követően lege artis többszöri 24 órás gyűjtött vizelet, valamint éjjel-reggeli szérumkortizol-meghatározásokat, ACTH-, illetve hypophysispanel-ellenőrzést, DHEA-S-mérést, valamint úgynevezett „overnight” kis dózisu dexamethason szuppressziós tesztet (DST) végeztünk. (N. B.: Ez

utóbbit kizárólag a lezajlott vizeletgyűjtések meghatározását követően, mivel a dexamethason a kortizolürítés mértékét nagyban befolyásolja!) Mindezek mellett a feltételezett endokrin kórkép lehetséges további szövődményeinek kutatását megkezdtük. Hypothyreosisa a két alkalommal történt hypophysisműtét után egyértelmű centrális komponenssel is bírt, fT_4 -értéke alapján alulszubsztituálnak bizonyult, ezért a tiroxindózt megemeltük. (N. B.: A TSH-érték ilyenkor félrevezető lehet, ahogy ebben az esetben is annak bizonyult – 0,424 mIU/l, és az fT_4 -et indokolt a normáltartomány felső harmadába emelni szekunder hypothyreosis eseteiben.) Szekunder hyperlipoproteinaemiája miatt sztatinkezelést kezdtünk. A nyaki erek duplex ultrahangvizsgálata során számottevő plakk-képződés, szignifikáns stenosisra utaló hemodinamikai eltérés nem volt kimutatható. Immunglobulin-frakciói normáltartományban mozogtak, így a szepszisbe torkolló uroinfekcióját másodlagos immunzavarral magyarázhattuk. Hypocalcaemiája az elindított szupplementáció hatására javult, oszteodenzitometria normális csontsűrűséget igazolt, azonban szérumoszteokalcin-szintje szupprimáltnak bizonyult! Szemész kolléga a Hertel-értéket 27-28/102 mm-nek mérte, szekunder zöld hályog miatt preventív iridotomiát javasolt, amelyet a beteg egyelőre nem szeretett volna; a glaucomás roham kezdődő tüneteiről felvilágosították. Minden irányban szabad szemmozgásokat tapasztaltunk, kettős látást nem jelzett egyik irányban sem. Goldmann-féle periméterrel vizsgálva látóterének MD (mean defect, átlagos érzékenységszökkenés) -értéke -4,04/-0,41 dB-nek, VFI (vizuális mező index) 90/99%-nak adódott (1. ábra).

1. ábra.



Páciensünk emisszióját követően kéthetes endokrinológiai kontrollra és leletmegbeszélésre hívtuk, amelynek során mindhárom alkalommal emelkedett vizeletkortizol-ürítést és a reggeli normális értékek mellett éjjel hasonlóan relatíve magas kortizolértékeket, így kiesett cirkadián kortizolritmust észleltünk. Kis dózisz – azonban 100 kg feletti testtömegére tekintettel a szokásos 1 mg helyett 1,5 mg dexamethazonnal (Oradexonnal) végzett – „overnight” dexamethasonszuppressziós teszt (DST) során kortizolértéke emelkedett maradt, nem volt szupprimálható. Normális (a felső normálérték környéki) ACTH-értéke ACTH-dependens kórfomát támasztott alá, primer mellékvese-folyamat elvethető volt. Mindezek alapján a

Cushing-kór diagnózisa felállítható volt, kontroll-sella-MRI-re előjegyeztük, és a lelet birtokában hypophysis-bizottsági véleményeztetést terveztünk.

Időközben eredeti szövettani eredményeit megszereztük: mindkét esetben corticotroph adenomát igazoltak, 2011-ben részleges, 2017-ben diffúz ACTH-pozitivitással (Crooke-sejtes morfológiával Ki67-proliferációs index 1-2% körül), amelyek a Cushing-kórt már ekkor patológiailag igazolták, ugyanakkor a szövettani eredményekre érdemi klinikai válasz nem született. Akcidentálisan a 2008-as strumectomy immunhisztokémiai kiegészítésre küldött szövettani leletével is szembesültünk, amely a továbbküldő, eredeti leletező patológus által felvetett papillaris carcinoma lehetőségét megerősítette. Betegünk egyik szövettani eredményről sem lett eddig érdemben tájékoztatva, mindezt pótoltuk. A papillaris pajzsmirigyák miatt pajzsmirigy-ultrahangvizsgálatot, majd ennek függvényében további restaging vizsgálatokat terveztünk. Szemaglutidterápia hatására testtömege igen jelentős mértékben, 9 kg-mal csökkent, az alkalmazott kezeléssel rendkívül elégedett volt, vércukorprofil-értékei az otthoni mérések alapján is rendeződni kezdtek.

Jelen ambuláns ellátása során is közepesen súlyos szisztolés és igen súlyos diasztolés hipertenziót regisztráltunk. Emiatt a diagnózis ismeretében és a közeljövőben sem tervezett újabb hormonmeghatározások hiányában a patofiziológiai szempontból is leginkább ajánlott, lepotensebb mineralokortikoidreceptor-antagonista (verospiron) óvatos bevezetése mellett döntöttünk, a káliumpótlás elhagyása mellett. A beteg figyelmét az adekvát, obesmandzsettás vérnyomásmérés fontosságára ismételtelen felhívtuk.

Egy hónappal későbbi kontrollon a bemutatott HBPM-napló normotenzióról tanúskodott. ABPM-vizsgálatot végeztünk, amely éppen normális nappali átlagvérnyomása mellett nondipperitást és öt alkalommal még észlelhető tenziókiugrásokat mutatott (2. ábra), így további dózismódosítás történt.

Megbeszélés, tanulságok

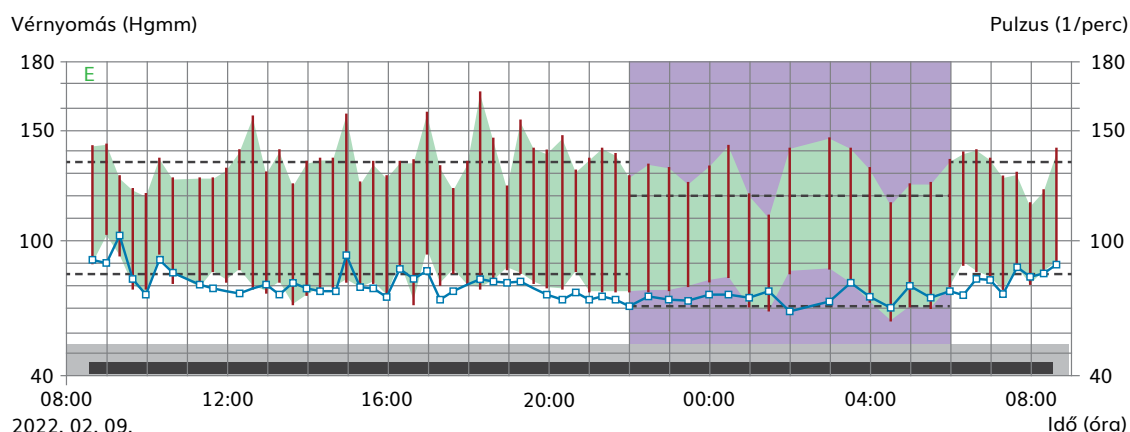
A már-már orvosi közhelyként hangoztatott „A betegnek mindig igaza van!” és „A jó anamnézis fél diagnózis” örök érvényű bölcsességeken túl:

- Nehezen beállítható vérnyomásértékek, nondipperitás és/vagy – akár diuretikum alkalmazása mellett jelentkező – hypokalaemia észlelése esetén, még a legérzékenyebb jelek hiányában (esetünkben sem vékony, sérülékeny, bevérvésekkel tarkított bőr, sem myopathia, sem súlyos osteoporosis nem állt fenn) is gondoljunk szekunder hypertonia lehetőségére!
- Operációra küldött beteg esetében mindig hívjuk fel a beteg figyelmét a szövettani lelet fontosságára, annak pótolhatatlan információtartalmára! Mindig egyeztessünk velük kontrollidőpontot, amelyet a hisztológiai lelet átadásának, közös értelmezésének szentelünk! Ez mind a műtétet javasoló, mind a műtétet elvégző orvos felelőssége, és a két konzultáció nem feltétlen helyettesítheti egymást.
- Hypophysisadenoma műtete előtti hormonális kivizsgálás vizeletgyűjtések nélkül három vérvételből maximum 48 óra alatt elvégezhető, így preoperatív ennek elvégzésére minden esetben törekednünk kell.

2. ábra.

ABPM-alapadatok (2022. február 9. 8:36–2022. február 10. 8:36)				
Időszak	Összes	Reggel	Nappal	Éjszaka
Időtartomány	összes	06:00–06:00	06:00–22:00	22:00–06:00
Szisztolés/diasztolés maximális határérték	~127/77~	–/–	135/85	120/70
Szisztolés/diasztolés súlyozott átlag	134/81	–/–	135/83	131/78
Pulzus súlyozott átlag	79	–	81	75
Darabszám	62	–	48	16
Sikeres mérések aránya (%)	97	–	98	94
Szisztolés/diasztolés éjjel/nappal index (%)	3/6			
Reggeli emelkedés	8			
AASI	0,75			
Pitvarfibrilláció (AF) [db]	0/59			

Vérnyomásgrafikon



- Cushing-kór esetén a posztoperatív, súlyos hypadreniás rosszullét típusos; ex juvantibus jelleggel a gyanított diagnózist kvázi megerősíti, szteroidpótlásra általában hamar rendeződik. A hidrokortizonszubsztitúció felfüggeszthetősége az e kórképben oly gyakori (közel 70%-os) recidíva gyanúját kelti.
- Esetünkben is a további célzott oki és tüneti terápiás modalitásokról (műtét, hagyományos radioterápia, gamma-kés, pasireotid, cabergolin, szteroidszintézis-gátlás, glükokortikoidreceptor-antagonista vagy ultimum refugiumként kétoldali adrenalectomia) hypophysis-bizottság hivatott dönteni, amelynek tagjai neuroradiológus, hypophysisbetegségekben jártas idegsebész, sugárterapeuta, patológus, valamint endokrinológus. Gyógyító kezelési lehetőség az (akár ismételt) műtét, azonban a klinikai és biokémia remiszió elérése után is, a rekurralás lehetősége miatt, élethossziglan kell monitorozni a beteget.
- Ugyan endokrin hypertoniákban általában a guideline-ok által is javasolt mineralokortikoidreceptor-antagonisták

kiváló hatásfokkal bírnak, mégis érdemes a precíziós medicina mentén az esetlegesen műtéttel korrigálható etiológiai tényezőket feltárni és adekvátan kezelni, hiszen így az egyéb társuló szövődményeket is megelőzhetjük, illetve hasonló oki kezelésben részesíthetjük. Esetünkben betegünk obesitása, valamint diabeteese részben szintén visszavezethető alapbetegségére; endokrin műszóval élve a betegeket „decushingizálva” gyakorlatilag gyógyíthatjuk ezen eltéréseiket, illetve a szindróma minden ismert következményét, jelentősen mérsékelve így a cardiovascularis rizikójukat is.

Irodalom

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Endocrinol* 2021;12:847-75. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
2. Leóvey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K. Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2016.