

**Endoscope-guided
transsphenoidal removal
of a hypophyseal
tumour in a dog**

Case study

L. Lehner^{1*}
K. Czeibert²
J. Csöndes³
N. Balogh³
Z. Kerekes⁴
Cs. Jakab⁵

1. FeliCaVet Állatkórház
H-1118 Budapest, Rétköz u. 16.

*e-mail: lehner_laszlo@yahoo.com

2. ELTE, Biológiai Intézet,
Etológia Tanszék
H-1117, Budapest, Pázmány Péter
sétány 1/C.

3. PraxisLab kft.
Budapest

4. VetScan kft.
Budapest

5. Állatorvostudományi Egyetem,
Patológiai Tanszék
Budapest

Az agyalapi mirigy daganatának részleges eltávolítása endoszkóp segítségével az ékcsonton keresztül kutyában Esetismertetés

**Lehner László^{1*}, Czeibert Kálmán², Csöndes Judit³, Balogh Nándor³,
Kerekes Zoltán⁴, Jakab Csaba⁵**

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők leírják az agyalapi mirigy daganatának szájpadrólson keresztül végzett endoszkópos technikájával, a műtét előtti tervezéssel, a műtét előtti, valamint az azt követő laborvizsgálatokkal és az utókezeléssel kapcsolatos tapasztalataikat. Egy 7 éves kutya MRI-vizsgálata térfoglaló folyamatot igazolt a hipofízis tájékán. A tulajdonos kérésére műtéti beavatkozás történt, amely során a daganatszövet részleges eltávolításra került. Az állat tünetei kezdetben javultak, de később a daganatszövet kiújulása, ill. a visszatérő elektrolitzavar miatt eutanázia történt. A kórszövet-tani vizsgálat adenohipofízis eredetű, nagy malignitású chromophob carcinomát igazolt.

SUMMARY

Background: Pituitary tumors are rare in dogs. In most of the cases these tumours are benign types, and according to the literature malignant hypophysis tumours are rare. One common form of the benign tumours is the hormone dependent adenoma. Mei et al. found a technique to remove hypophysis tumor via os sphenoidale. Radiotherapy is recommended if the diameter of tumorous tissue is more than 1 cm. Endoscopy can facilitate visualisation of the operation site. The most important phase is the pre-surgical measurement on MRI images and 3D reconstruction to plan the precise surgical approach. Damage of the sinus cavernous system has to be avoided during surgery and effective nozzle is used to remove tumour tissues. The postoperative care should include intensive laboratory investigation of water-, electrolyte- and endocrine homeostasis.

Results and Discussion: Endoscope-guided transsphenoidal hypophysectomy was used to reduce the size of tumorous tissue (20 x 19 x 16 mm) of pituitary gland because the owner did not want to perform radiotherapy. Surgical procedure was uneventful. After the surgical intervention on every second days neurological examination was done. 2 days after surgery the dog could eat and walk. After 3 days monitoring in hospital the dog was discharged. 2 weeks later the dog started shaking and he was excited. Laboratory examination found elevated plasma sodium level and hyperosmolarity, which were treated with hypotonic crystalloid infusions. After 6 days the dog was getting better and control MRI examination was performed. MRI examination showed a 12 x 15 x 13 mm soft tissue mass above hypophyseal fossa. The owner decided to euthanize the dog because hypernatraemia reoccurred and MRI showed remaining and recidivous tumour tissues. Dissection of the brain showed tumorous tissue around the infundibular part, pressing the hypothalamus into the dorsal direction and compressing the optic tracts. Histological examination confirmed adenohypophyseal malignant chromophob carcinoma.

KISÁLLAT

Az agyalapi mirigy daganatos elváltozása ritkán fordul elő kutyában. A legtöbb esetben Cushing-szindróma tüneteit mutató állatok kivizsgálása során derül ki a centrális érintettség. A hipofízis-daganat tüneteinek változatosak lehetnek. Elsődlegesen a Cushing-szindróma tüneteinek (pl. polydipsia, polyuria, polyphagia, elhízás stb.) dominálnak, de a daganat méretétől függően különböző idegrendszertünetek is jelentkezhetnek (4, 5). A hipofízis-daganat és annak kiterjedése MRI-vizsgálattal mutatható ki. A daganatok mérete változó, de leggyakrabban 1 cm-nél kisebb átmérőűek (microadenoma). Az ennél nagyobb méretű daganatok (macroadenoma) esetében sugárkezelés javasolt a műtét előtt. A műtét során a szájpadlás felől az ékcsonton kimart csontablakon érhető el a sella turcica területe. Endoszkóp segítségével a kisméretű műtési terület jobban megjeleníthető. Megfelelő műszerek és szírvók segítségével a daganatszövet, ill. a hipofízis eltávolítása is lehetséges. A daganatszövet eltávolítása után célszerű a kialakított csontablakot csontpótló anyaggal kitölteni, majd a szájpadlás lágy részeit felszívódó varróanyaggal zárni (3, 5).

Az agyalapi mirigy daganatai ritkán fordulnak elő kutyában

Leggyakrabban Cushing-szindrómát okoznak

A szájpadláson keresztül végzett műtét gyakori szövődménye a vérzés

A műtétet követően pótolni kell a megfelelő hormonokat

A műtétet követően azonnal meg kell kezdeni a szubsztitúciós terápiát. Ez glükokortikoid-, desmopressin- (vasopressin) és L-tiroxin-pótlást jelent. A műtétet követő időszakban a folyadék-, elektrolit- és hormonális háztartás gyakori ellenőrzése szükséges, különös tekintettel a vérplazma-ozmolalitásra, ill. a nátrium- és kálium-ionszintek változására (8).

A leggyakoribb súlyos szövődmény a hipofízis mellett található vénás plexus vagy az a. carotis interna sérüléséből adódhat. Ennek következtében csillapíthatatlan vérzés alakulhat ki, ami a beteg halálához vezet. A beavatkozás során a másik súlyos szövődmény a daganatszövet körül elhelyezkedő agyi területek iatrogen sérülése.

A műtétet követően kialakuló leggyakoribb anyagcsere- és hormonális szövődmények közé a centrális diabetes insipidus (ADH-hiány), a hypernatraemia, a hypo-, ill. hyperkalaemia, valamint iatrogen hypoadrenocorticismus és hypothyreosis tartozik. Szövődményként említhető a műtési seben keresztül kialakuló fertőzés, a félrenyeléses tüdőgyulladás és a könnytermelés időleges megszűnése (7, 8).

ANATÓMIA

A hipofízis (agyalapi mirigy) a diencephalon (köztiagy) alsó részén helyezkedik el, a fossa cranii media közepén, a fossa hypophysealis-ban, amelyet caudalisan a dorsum sellae, rostralisán pedig az os basisphenoidale és az os presphenoidale találkozásánál lévő megemelkedés határol. Utóbbinál található a sulcus chiasmatis a látóideg-keresztvezeték részére. A fossa hypophysealis-ban található hipofízist minden oldalról erek veszik körbe, két oldalt pedig különböző agytörzsi idegpárok futnak (n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens, ill. a n. trigeminus n. ophthalmicus-a és n. maxillaris-a). Az a. carotis interna (amely anasztomozálni szokott az a. pharyngea ascendens-sel) a foramen caroticum-ban egy rövid hurkot vet, majd rostralis irányban halad a fossa hypophysealis két oldalán. Ezen a szakaszon tér hozzá egy anasztomozáló ág az a. ophthalmica externa-ból, ill. előbbin keresztül vagy közvetlenül az a. meningea media is, ill. általában itt szokott kilépni belőle a neurohipofízist ellátó a. hypophysealis caudalis. Az a. carotis interna a hipofízis előtt felemelkedik az infundibulum magasságába és végágaira oszlik, miközben a Willis-féle agyalapi artériás gyűrűbe, az ún. circulus arteriosus cerebri-be tér. Az ebből caudalis irányba haladó a. communicans caudalis-ból számos apró aa. hypophyseales rostrales tér ki, amelyek a hipofízis állományának túlnyomó részét látják el. A műtéttechnika szempontjából kiemelt fontosságú, hogy miközben a hipofízis mellett halad, az a. carotis interna-t szinte teljesen körbeveszi egy vékony falú vénás rendszer, a sinus cavernosus, amely a sinus petrosus ventralis folytatásaként halad rostralis irányba, és az egyes koponyaalapi lyukakon vv. emissariae-ként hagyja el a

Az agyalapi mirigy a köztiagy alsó részén, a fossa hypophysealis-ban helyezkedik el

neurocraniumot (pl. v. emissaria foraminis ovalis, v. emissaria foraminis rotundi, v. emissaria fissurae orbitalis). A bal és jobb oldali sinus cavernosus-t a dorsum sellae előtt és mögött egy-egy sinus intercavernosus köti össze. A fossa hypophysealis-t dorsalisán egy dura mater réteg választja el a diencephalon ventralis részétől, amelyen csak az infundibulum, ill. egyes erek és idegek lépnek át. Ez a dura-réteg rostralis és caudalis irányból apró nyúlványokhoz kötődik: rostralisán az os presphenoidale hátulsó szélén található processus clinoides rostralis-okról, caudalisán pedig a dorsum sellae-ről eredő processus clinoides caudalis-okról (ez ezek által határolt hipofízis-árkot nevezik sella turcica-nak). A hipofízis eltávolítása után ezen dura-réteg félrehajtásával válik elérhetővé a köztiagy ventralis része. A beavatkozás során el kell kerülni az agyalapi erek sérülését (1, 2).

SAJÁT VIZSGÁLATOK

ANYAG ÉS MÓDSZER

Műtét előtti vizsgálatok

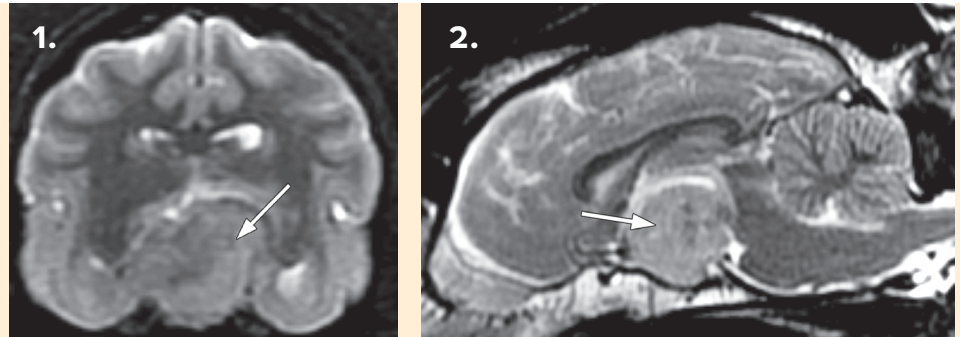
Egy 7 éves keverék kan kutya viselkedése megváltozott, kedvetlen és tétova lett

2018. március 1-jén a FeliCaVet Állatkórházban egy 7 éves, kan, keverék kutyán végeztük el az agyalapi mirigy daganatának részleges eltávolítását. A kutya tünetei 2017. októberében kezdődtek. Ekkor kedvtelen, tétova volt, furcsán viselkedett. Polydipsia/polyuria nem volt megfigyelhető. A tulajdonos más idegrendszeri tünetről nem számolt be. Az ekkor elvégzett fizikális és laboratóriumi vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. 2018. februárjában szőlítésre nem figyelt, az óra mutató járásával megegyező irányba körmozgást végzett, nem találta a helyét. Sokszor beállt a sarokba vagy a nyitott szekrényajtóhoz és órákig fejfel támasztotta azokat. A zárt, védett helyeket kereste, egyáltalán nem akart vizet inni, de az étvágya jó volt. Időnként a fej remegése volt megfigyelhető. Általános fizikális vizsgálattal a klinikai alapértékek élettani tartományban voltak, mellkasi hallgatósági lelete negatív, hasa könnyen áttapintható, fájdalommentes volt. Idegrendszeri vizsgálata során a nyak fájdalmasságán kívül más kóros elváltozás nem volt tapasztalható. Az időnként jelentkező neurológiai tünetek miatt az agy mágneses rezonancia vizsgálatát (MRI) javasoltuk.

A tünetek néhány hónap alatt súlyosbodtak

A koponyáról sagittalis T2 FSE, dorsalis pre- és postcontrast T1 SE, transversalis T2 FSE_fs, dorsalis T2 FSE, dorsalis DWI, ADC, dorsalis FLAIR, dorsalis T2*GRE szekvencia készült.

A fossa hypophysealis-ból kiindulóan, a hipofízis, a hypothalamus és részben a thalamus területére kiterjedően többé-kevésbé a középvonalban, kissé bal oldali túlsúllyal egy kerekded, körülbelül 20 × 19 × 16 mm átmérőjű, heterogén, élesen körülhatárolt térfoglaló képlet volt látható. A képlet T2 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitásúnak ábrázolódott, jobb felében és caudalisán elmosódott határu, csökkent jelintenzitású területekkel (1. és 2. ábra). A képlet T1 súlyozott szekvencián kissé heterogén, csökkent jelintenzitású volt; benne jobb oldalt és caudalisán jelmentes és kifejezetten fokozott jelintenzitású, homogén területek voltak láthatóak; ez utóbbi területek kontrasztanyagot nem halmoztak, a képlet fennmaradó nagyobb része kissé heterogén, kifejezett kontraszthalmozást mutatott, éles határral a periférián (3. ábra). A T2 súlyozott szekvencián csökkent jelintenzitású, ill. T1 súlyozott szekvencián jelmentes és kifejezetten fokozott jelintenzitású területek T2GRE szekvencián jelmentesek voltak, elmosódott határral; perifériásan jelmentes gyűrű volt látható a képlet körül. Az elváltozás körül elmosódott határu, körülbelül 4–5 mm széles gyűrű alakú sávban T2 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitású, T1 súlyozott szekvencián kissé csökkent jelintenzitású területek ábrázolódtak. A képlet kifejezett diffúziógátlást mutatott. A képlet a harmadik agykamrát, az oldalsó agykamrákat, a thalamusokat – ezáltal az interthalamicus adhéziót is – nyomta. Egyéb szignifikáns elváltozás az agyon belül nem volt látható.



1-2. ÁBRA. MRI felvételek a daganatról. Transversalis T2 FSE felvétel (balra) a fossa hypophysealis síkjában, valamint sagittalis T2 kép (jobbra) a középsíkban

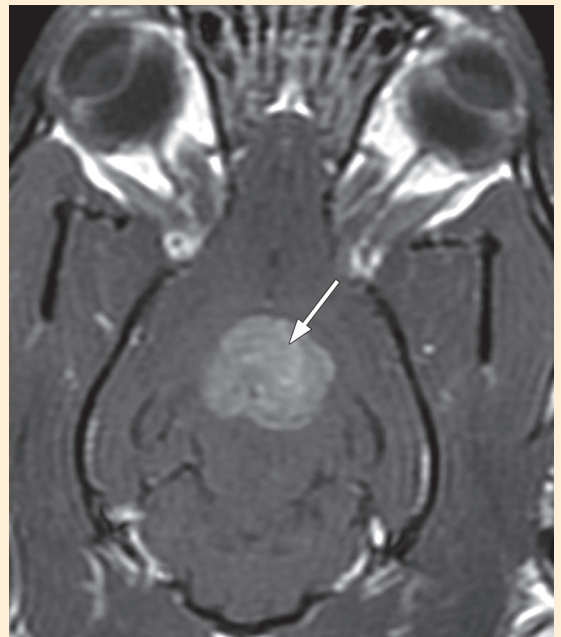
A hypophysisből kiinduló képlet a hypothalamus és részben a thalamus területére terjed (nyílak). Az interthalamicus adhézió dorsalisán eltolódott és erősen komprimálódott

FIGURE 1-2. MR images showing different aspects of the tumour: transversal T2 FSE image (on the left) at the level of the hypophyseal fossa and sagittal T2 image (on the right) at the midline

The pathological tissue extends towards the hypothalamic and thalamic regions (arrows), shifting the interthalamic adhesion dorsally, and meanwhile severely compressing it

3. ÁBRA. Dorsalis síkú, kontrasztos T1-szekvenciájú MRI-felvétel, amelyen a kontraszthalmozó hiperintenz szövet jól ábrázolódik az agyvelő középsíkjában (nyíl)

FIGURE 3. Contrast enhanced dorsal T1 MR imaging shows hyperintense tumorous tissue in the middle of the brain (arrow)



Az MR-vizsgálat az agyalapi mirigyből kiinduló daganatot valószínűsített

Az MR-vizsgálat alapján az agyvelőben a hipofízis területéről kiinduló, különböző korú vérzésekkel tarkított térfoglaló képlet volt látható, amit ödéma vett körül, ezáltal rosszindulatú daganatos folyamat alapos gyanúja merült fel.

A műtét előtt részletes belgyógyászati kivizsgálás következett. Teljes szív és hasi ultrahangos vizsgálat során a szív és hasi szervekben kóros elváltozás nem volt látható. A bal oldali mellékvese 6.5 mm, a jobb oldali 6.1 mm méretű volt. A laboratóriumi vizsgálat magában foglalta a teljes vércép és biokémiai paraméterek vizsgálatát, az össztiroxinszint meghatározását, valamint a vizelet rutin státusz és üledék, ill. kortizol-kreatinin arány vizsgálatát. A műtét előtti érvizsgálat eredményeit a **Táblázatban** foglaltuk össze. A hematológiai vizsgálat a vérkenet kvalitatív morfológiai vizsgálatával kóros eltérést nem mutatott. A véralvadási idők (APTI, PTI) és

fibrinogénszint referenciatartományon belül voltak. A klinikai kémiai paraméterek közül az ALKP- és GGT-, ill. lipázaktivitás enyhe mértékű emelkedését, valamint az összkoleszterin-, triglicerid- és vérglükózszint-emelkedését detektáltuk. Az ösztiroxinszint a kimutatható tartomány alatt volt, a vizelet kortizol/kreatinin aránya pedig kórosan megemelkedett (mért érték: 122, referencia tartomány: <33, határérték: 33-50, hiperkortizolizmus lehetséges: >50).

TÁBLÁZAT. A műtét előtti és utáni laboratóriumi vizsgálatok eredményei

TABLE. Results of the pre and postoperative laboratory tests

Paraméter	műtét előtt	2018.03.02	2018.03.05	2018.03.07	2018.03.12	2018.03.13	2018.03.14	2018.03.16	2018.03.17	2018.03.19	Referencia tartomány
vörösvérsejtszám	6,36	6,47	5,97	6,62	6,65	6,42	4,91		5,21	5,46	5,50-8,50 T/l
Ht	47,1	47,1	41,9	48	53,5	51,1	38,6		37,1	44,4	38-57 %
hemoglobin	154	155	144	161	164	157	117		125	133	120-180 g/l
MCV	74	72	70	73	80	80	79		71	81	61-80 fl
MCH	24,1	23,9	24,2	24,3	24,7	24,5	23,9		24,1	24,3	20,0-26,0 pg
MCHC	327	330	345	335	307	308	304		338	299	300-360 g/l
vérlemezkeszám	221	270	238	314	105	64	55		138	191	150-450 G/l
reticulocytaszám (abs)		51	43,8	62,7	21,4	23,3	8,4		123,8	388,6	<60 G/l
összfehérvérsejtszám	6,4	11	16,3	10,8	23,6	4,5	9,7		16	9	6,0-15-0 G/l
Neutrophil granulocytaszegment (abs)	5,63	9,02	13,69	8,64	21,24	3,06	8,05		12	6,66	2,5-12,5 G/l
Neutrophil granulocytaszegment band (abs)	0	0	0	0	0,94	0,04	0		0,96	0,09	0-0,4 G/l
Lymphocytaszegment (abs)	0,64	1,76	2,28	1,62	0,94	1,17	1,16		2,56	0,81	0,5-4,8 G/l
Monocytaszegment (abs)	0,13	0,22	0,33	0,54	0,47	0,09	0,39		0,48	1,35	0-0,8 G/l
Eosinophil granulocytaszegment (abs)	0	0	0	0	0	0,14	0,1		0	0,09	0-0,2 G/l
Basophil granulocytaszegment	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0-0,2 G/l
APTI	8,2					8,5	9,8				6,0-11,0 sec
PTI	12,7					16,7	26,1				10,0-20,0 sec
fibrinogén	2,71					5	5,13				1,00-4,00 g/l

Paraméter	műtét előtt	2018.03.02	2018.03.05	2018.03.07	2018.03.12	2018.03.13	2018.03.14	2018.03.16	2018.03.17	2018.03.19	Referencia tartomány
Összfehérje	56	62	64	67	65		42		60	64	55,0-75,0 g/l
Albumin	28,8	31,1	32,5	35,6	35,4		23,4		29,7	31,4	25,0-41,0 g/l
Globulin	27,2	30,9	31,5	31,4	29,6		18,6		30,3	32,6	20,0-45,0 g/l
ALT	40	67	66	61	350		272		269	190	5-60 U/l
AST	19	180	37	31	133		410		99	49	10-50 U/l
GLDH	2	3	4	1	363		35		27	24	0-10 U/l
ALKP	364	766	546	721	2839		2775		2467	2378	0-280 U/l
GGT	18	20	21	20	36		59			35	0-9 U/l
összbilirubin	3,2	6,2	5,9	4,8	6		9,7		5,2	6	0,1-5,1 umol/L
Lipáz	187	201	147	2174	1037		699		313	454	24-108 U/l
Glükóz	5,2	6,1	5,1	4,4	7,7	3,4	7,7	8,3	5,1	6,5	2,8-4,9 mmol/l
trgliceridek	1,74	0,8	0,73	1,3	1,69		6,37		1,64	1,18	0,30-1,20 mmol/l
összcholeszterin	10,6	8,6	7,5	6,8	5,4		6,1		7,1	7,9	3,2-6,2 mmol/l
Karbamid	4,5	2,9	5,2	4,7	8,9	4,8	6,3	4	3,6	4,1	2,5-6,7 mmol/l
Kreatinin	47	54	47	44	99	75	62		44	54	20-150 umol/l
Na ⁺	148	146	140	145	183	177	166	159	148	178	135-155 mmol/l
K ⁺	4,7	3,85	4,57	3,84	4,54	3,57	3,77	4,22	4,36	4,65	3,60-5,60 mmol/l
Na/K	31,5	37,92	30,63	37,76	40,31	49,58	44,03	36,68	33,94	38,28	28,8-40,0
Cl ⁻	107	109	101	100	143	140	142	129	112	144	100-116 mmol/l
összkalcium	2,2	2,08	2,12	2,25	2,38	2,17	2,09		2,14	2,27	2,50-3,10 mmol/l
kalkulált ozmolalitás	316	308,7	279,2	285,9	365,4	344,1	329,8	315,9	292,1	350,3	290-310 mOsm/l
foszfát	1,4	1,5	1,4	1,2	1,6	0,7	1,5	1	1,5	1,7	0,8-1,6 mmol/l
szérum C-reaktív fehérje	kimutatási határ alatti	37,6	7,6	0,5	12,1	167,5	66,4	162,5	44,6	86,4	0-10,0 mg/l

**A műtét előtt az
MR-felvételekből
3D-rekonstrukciót
végeztek**

Műtét

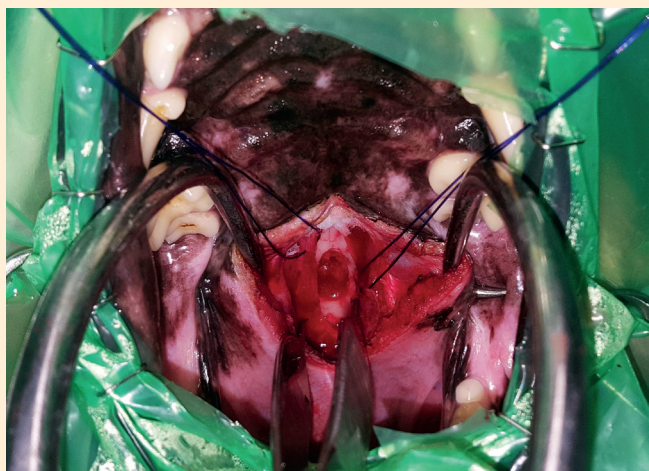
Az elkészült MRI-felvételek DICOM-formátumban kerültek exportálásra, majd ezekből 3D-rekonstrukció történt (Autodesk MeshMixer, FEI Amira for LifeSciences 6.0 szoftverek segítségével), így a koponya és az agyvelő térbeli leképezése segítette a műtési tervezést. A DICOM-felvételek és a 3D-s modellek segítségével meghatároztuk a daganatszövet méretét és a pontos elhelyezkedés céljából a tapintható és mérhető tájékozási pontokat.

A műtét előtt premedikációra vénásan Fentanyl (5 µg/ttkg, Richter Gedeon), Dormicum (0,05 mg/ttkg, EGIS) kombinációt, indukcióra pedig Propofol 1% MCT/LCT (5,5 mg/ttkg, Fresenius Kabi) injekciót alkalmaztunk. Intubálást követően inhalációs narkózissal (Isoflutek 1000 mg/g, 1,5 v/v%, Laboratorios Karizoo, oxigén vívógázban) tartottuk fenn az általános anesztéziát. A beteget sternalis fektetésben helyeztük el a műtőasztalon, a fejét pedig egy speciális szerkezettel stabilizáltuk (4. ábra). Ebben a keretben a száj ad maximum nyitott állapotban rögzíthető. Ez azért szükséges

mert, a hipofízis területe a garatüreg felől közelíthető meg a legegyszerűbben. A száj körüli területet szőrtelenítettük és fertőtlenítettük. A beteg montírozása InnoCare-VET (Innomed) monitorral történt. Izolálást követően a szájüregbe steril mulaplot helyeztünk. A lágyszájpadláson a bemetszést elektrosebészeti eszközzel végeztük. A pontos lokalizációhoz a kétoldali hamulus pterygoideus adott megfelelő támpontot. A feltároló os sphenoidale-ba, egy kb. 1 cm átmérőjű csontablakot martunk (Stryker Core Powered Instrument Driver) (5. ábra), aminek következtében az esetenként középsíkban haladó diploedális véna sérülése miatt, ill. a diploe állományából erős vérzés volt tapasztalható. A vérzéscsillapítás bipoláris elektrosebészeti eszközzel és spongostan (Lyostypt, Braun) szivaccsal történt.

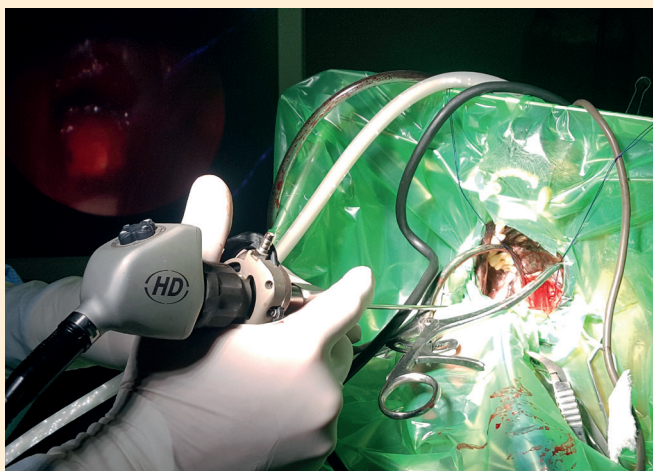
4. ÁBRA. A fej rögzítése megfelelő tartószerkezettel

FIGURE 4. Positioning the head with the proper device



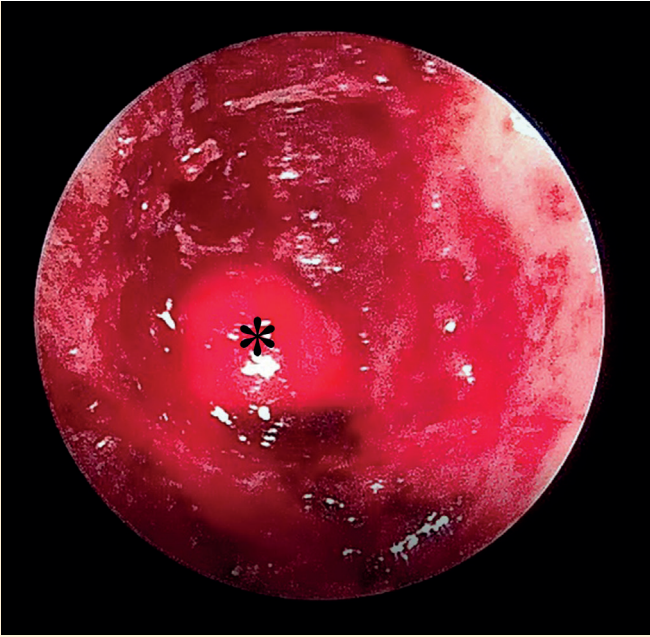
5. ÁBRA. A sella turcica ventralis feltárása az os basisphenoidalisán készített ablakon keresztül

FIGURE 5. Ventral approach to the sella turcica through a drilled hole of the basisphenoid bone



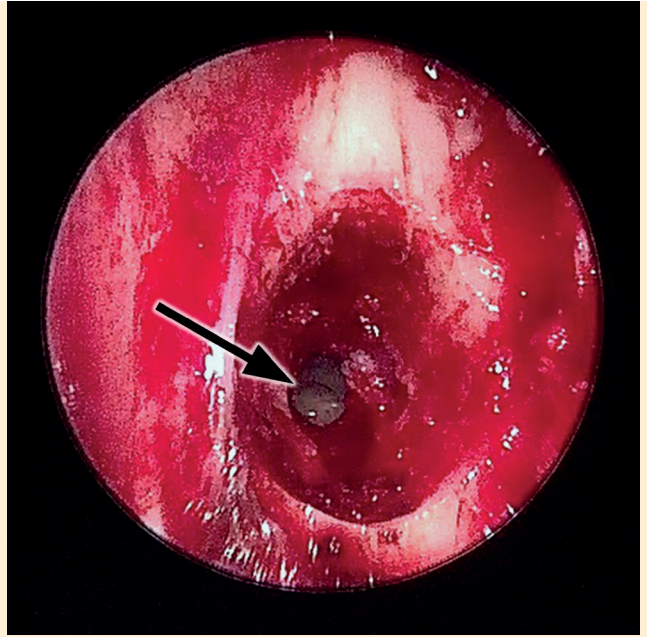
6. ÁBRA. A műtéti terület endoszkópos megjelenítése

FIGURE 6. Endoscope-assisted visualisation of the surgical site



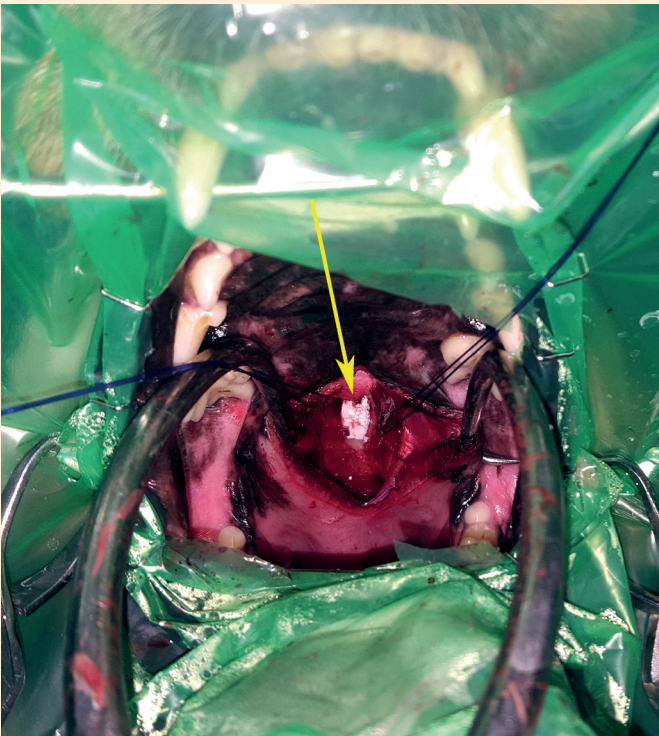
7. ÁBRA. A hipofízis (*) műtéti képe ventrális megközelítésből

FIGURE 7. Surgical view at the hypophysis (*) from a ventral approach



8. ÁBRA. A megnyílt III. agykamra műtéti képe (nyíl)

FIGURE 8. The opened third ventricle from a ventral view (arrow)



9. ÁBRA. A csontablak zárása vérzéscsillapító és csontpótló anyaggal (nyíl)

FIGURE 9. Closure of the hole in the bone with styptic and bone substituting agents (arrow)



10. ÁBRA. A lágy szájpad zárása felszívódó monofil varróanyaggal (nyíl)

FIGURE 10. Closure of the wound on the soft palate with absorbable monofil sutures (arrow)

**A daganatot a szájpada-
láson és az ékcsonton
áthatolva endoszkóp
segítségével tárták fel**

**A teljes eltávolítás a
daganat mérete és
infiltratív jellege miatt
nem sikerült**

**A műtétet követően
azonnal megkezdték a
hormonpótlást**

A kimart csontablak méretét addig tágítottuk, amíg kétoldalt a sinusrendszer láthatóvá nem vált. Ezután a durát 11' méretű szikepenge segítségével a középvo-
nalban felnyitottuk. Ezt követően a vizualizáció 2.7 átmérőjű 30°-os optikájú merev
endoszkóp (Stryker, 1088 HD) segítségével történt (6. ábra). A két sinus között a
sella turcica területén láthatóvá vált a daganatszövet, amit speciális szívócső-
vel és mikromanipulációs eszközzel távolítottunk el (7. ábra). Az eltávolítás haté-
konyságát az endoszkóp segítségével láthatóvá váló III. agykamra jelezte (8. ábra).
A daganat ismert kiterjedése és nem egyértelműen körülhatárolt jellege miatt a tel-
jes eltávolítása sajnos nem volt lehetséges.

Az eltávolítást követően a kialakult csonthiányt Cerasorb Foam (Curasan) és Jason®
(Biomaterials GmbH) csontpótló és vérzéscsillapító anyaggal fedtük (9. ábra), majd a
nyálkahártyát felszívódó monofil varróanyaggal zártuk. A lágyszájpadlás zárása szin-
tén felszívódó monofil varróanyaggal történt (10. ábra).

A műtét után közvetlenül hidrokortizon injekció (1 mg/ttkg 6 óránként, Solu-Cor-
tef, Pfizer) és desmopressin (3 × 1 csepp, Nocutil 0,1 mg/ml orrspray, Gebro pharma)
szemcsepp adása történt.

Az ébredési fázis zavartalanul telt. Ezalatt folyamatos S_pO_2 -szintmérés és EKG-mo-
nitorozás történt. A műtét után 1 órával a beteg a mellkasán feküdt és a környe-
zet ingereire reagált. A műtét után közvetlenül vérvétel történt. A beteget 3 napig
kórházban tartottuk és folytattuk a szubsztitúciós terápiát: naponta 6 óránként
Solu-Cortef im. és 3 × 1 desmopressin szemcsepp. Intravénásan amoxicillin-klavu-
lánsav (20 mg/ttkg, Augmentin 500 mg/100 mg por oldatos injekcióhoz vagy infú-
zióhoz, GlaxoSmithKline) injekciót kezdtünk el adni naponta kétszer. Emellett folya-
matos fájdalomcsillapítás történt tramadol-hidroklorid hatóanyagú injekciókkal (2-4
mg/ttkg Tramadol, Actavis).

Műtét utáni vizsgálatok

A műtét másnapján idegrendszeri és szemészeti vizsgálat történt. A vizsgálatok
során a jobb oldali szemén a fenyegetési reflex kiesett, a korábbi nyakfájdalmas-
ság viszont eltűnt. A szemészeti vizsgálat során a jobb oldali szemén látáskiesés
volt igazolható, a bal oldalon pedig jelentősen csökkent a könnytermelés. Emiatt
2-3 óránként műkönnyet (Hycare 1%, S&V Technologies GmbH) adagoltunk.

A műtétet követően enyhe fokban megemelkedett a szérum C-reaktív fehérje
szintje, ill. enyhe-mérsékelt enzimikus hepatopathia és hyperkoleszterinaemia
volt tapasztalható. Fiziológias elektrolitszintek mellett a számított ozmolali-
tás-érték enyhe hypoozmolalításra utalt (Táblázat).

A műtétet követő 4. napon a beteget hazabocsátottuk. Otthonra szájon át
amoxicillin-klavulánsav (Augmentin 250mg/125mg tableta, GlaxoSmithKline,
20 mg/ttkg naponta kétszer, 5 napig), prednizolon (Prednisolon-Richter 5 mg
tableta, Richter Gedeon, 1 mg/ttkg 1x 2-3 napig majd 0.5 mg/ttkg), desmo-
pressin szemcsepp (Nocutil 0,1 mg/ml orrspray, Gebro pharma, 3 × 1 csepp),
levotiroxin-nátrium (L-thyroxin Henning 100 µg tableta, Sanofi, 15 µg/ttkg két-
szer), famotidine (Quamatel 20 mg tableta, Richter Gedeon, 1 mg/ttkg kétszer
naponta) hatóanyagú készítményeket írtunk fel.

Mivel a kutya a műtét után sem akart inni, kényszerítást írtunk elő. Étvágya
rendben volt, kedve jó volt, sétált. A vizelet- és bélsárürítés rendben zajlott. Egy
hétrel a műtétet követően a tulajdonos kb. 80%-os javulásról számolt be. A
kutya a szűk helyeket már nem kereste, a fej remegése nem jelentkezett, kedve
napról napra javult. Újra elkezdett ugatni és olyan ösztönös mozdulatok tértek
vissza, mint a kaparás.

A műtét utáni 12. napon hirtelen ideges lett, nem tudott aludni, folyamatosan
izgatott volt. Az idegrendszeri vizsgálat során a jobb oldali fenyegetési reflex
kiesésén ill. a fokozott izgatottságon kívül más kóros elváltozás nem volt látható.
A mellkas röntgenvizsgálata és a hasüreg ultrahang-vizsgálata kóros elváltozást

**A kutya kortikoszteroid-,
vazopresszin- és
pajzsmirigyhormon-
pótlást kapott**

**A műtétet követő 4.
napon a beteget
hazabocsátották**

**Étvágya, kedve jó
volt, sétált, de inni
nem akart, ezért
kényszerítatni kellett**

**A műtét utáni 12. napon
idegrendszeri tünetek
jelentkeztek, majd félre-
nyeléses tüdőgyulladás
lépett fel**

nem mutatott. A laboratóriumi vizsgálatok súlyos fokú hypernatraemiát és az ozmotikus nyomás emelkedését mutatták ki (Táblázat). Azonnali kórházi felvételt követően megkezdődött a nátriumionszint és hyperozmolalitás mérséklése hipotóniás infúziós kezeléssel és bolusokban adott víz po. pótlásával. 2 nappal később a beteg állapota jelentősen romlott, elfekvő állapotba került. Az ismételt vérvizsgálatok során szeptikus hátterű szisztémás gyulladáshoz hasonló válaszreakció gyanúja merült fel (Táblázat). Elkezdtünk iv. ceftriaxont (Ceftriaxon Kabi 1 g, Fresenius Kabi, 50-100 mg /ttkg) adagolni. Ezzel egy időben ismételt mellkasi röntgen- és hasi ultrahangvizsgálatokat végeztünk a góc feltérképezése miatt. A mellkasi röntgenfelvételen félrenyeléses tüdőgyulladás jeleit láttuk. Mivel a kutya önállóan nem evett nasalis tápszondán keresztül mesterséges táplálást kezdtünk el (Renal Liquid 1,5 Kcal/ml, Royal Canin).

Óránként vérglükózszintet mértünk és ellenőriztük a kapillaristelítődési időt. Óránként 40 ml vizet adagoltunk a tápszondán keresztül és folyamatosan hipotóniás oldatot (Konyhasóoldat 0,45% +Glucose 5% Ecoflac Plus, Braun, 60 ml/óra) iv. A későbbi napokon reggel és este vérmintát vettünk, amelyből ionszinteket, valamint karbamidszintet és vércukorszintet mértünk. 6 nappal később a hyperozmolalitás és hypernatraemia megszűnt (Táblázat). A beteg ismét elkezdett önállóan enni, ezért a tápszondát eltávolítottuk. A beteget 6 nap kórházi tartást követően hazabocsátottuk. Otthon a prednizolontabletta (Prednisolon-Richter 5 mg tableta, Richter Gedeon) adását minden második napra ritkítettük. A többi gyógyszert változatlan adagolással adattuk tovább és 2-3 óránkénti 30-40 ml víz kényszerítést írtuk elő. A beteg ekkor élénk volt, önállóan evett, de inni magától még nem akart. 2 nap múlva a tulajdonos újra a beteg lelassulásáról, enyhe remegéséről, valamint a fej időnkénti "bólogatásáról" számolt be. Az idegrendszeri vizsgálat során a fenyegetési és palpebralis reflexek fokozott működésén kívül más kóros elváltozás nem volt megfigyelhető (a korábban kiesett jobb oldali fenyegetési reflex is visszatért). A vérlabor-vizsgálatok ismételt hypernatraemiát és hyperozmolaritást jeleztek (Táblázat). A kórházi felvételt követően ismételt hypernatraemia és hyperozmolaritás kezelését.

KÓRSZÖVETTANI VIZSGÁLATOK

A formaldehid-oldatban konzervált agyalapi mirigy eredetű, kb. 4 × 4 × 3 mm-es, szolid szöveti szerkezetű, kocsonyás állagú, barnásfekete színű mintát szobahőmérsékleten, 24 órán át, 8%-os pufferolt formaldehid-oldatban konzerváltuk, majd szövetelőkészítő automatával tettük alkalmassá a további feldolgozásra. A paraffinos beágyazást követően, a paraffinos blokkokból 3-4 µm vastagságú metszeteket készítettünk, amelyeket hematoxilinnal és eozinnal festettünk meg. A daganat mitotikus indexének meghatározása során 10, különböző, nagy nagyítású (400×) látómezőben észlelt osztódó daganatsejtet megszámlálva átlagoltunk.

Immunhisztokémia

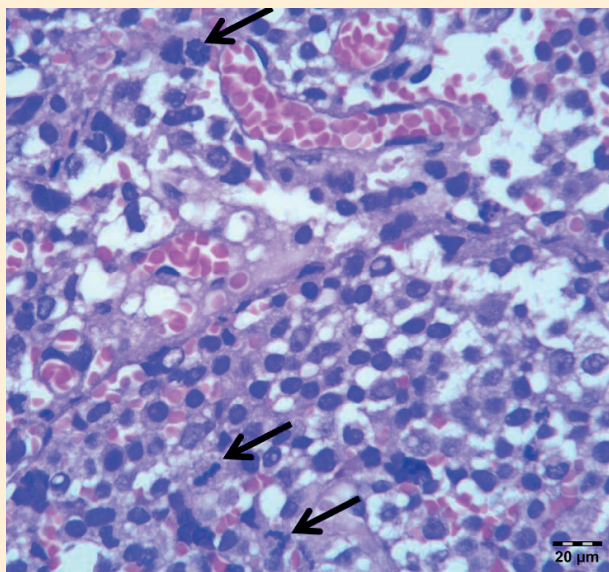
Az indirekt immunhisztokémiai vizsgálatot Ventana-immunfestő automata segítségével végeztük. Az immunhisztokémiai panel a következő antitesteket tartalmazta: 1. Ki-67-proliferációs marker; 2. PanCytokeratin (panepithelialis marker); 3. Synaptophysin (Fő-synapticus vesicularis p38 protein, p38 protein: A synaptophysin a neuronok praesynapticus vesiculáira és a neuroendocrin sejtek vesiculáiban észlelhető); 4. c-Kit (CD117) (tirozin-kináz-receptor); 5. S-100 protein (főként perifériás ideg marker). Az immunhisztokémiai reakciókat avidin-biotin immunperoxidáz rendszerrel (DAKO LSAB2 Kit) és DAB (diamino-benzidin) chromogennel tettük láthatóvá. A kontrasztfestés hematoxilinnal történt. A negatívkontroll-metszeteket az elsődleges antitestek kihagyásával készítettük. Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során külső pozitív kontrollokat használtunk.

*Az eltávolított
mintán kórszöveti
és immunhisztokémiai
vizsgálatokat végeztek*

Az immunhisztokémiai reakciók kiértékelése során Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével, 10 nagy nagyítású, különböző látómezőben történt. A pozitív immunreakciót mutató daganatsejtek aránya alapján a következő pontozási rendszert alkalmaztuk: 0 (negatív)= 0–5%; 1 = 6–20%; 2 = 21–40%; 3 = 41–60%; 4 = 61–80%; 5 = 81–100% tumorsejt-pozitivitás.

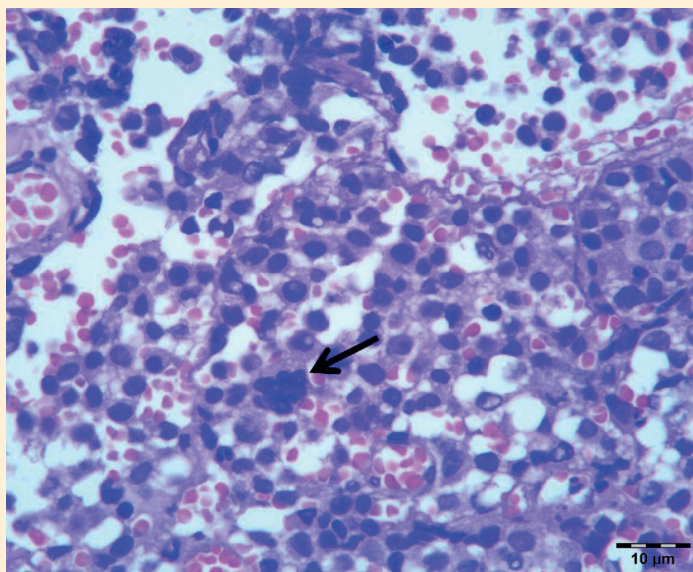
A megvizsgált mintában tapasztalt immunreakciókat, megbízható, külső pozitív kontrollhoz viszonyítottuk. Ha a mintában megfigyelt immunreaktivitás megegyező volt a külső pozitív kontrollmintában észleltekkel, akkor az „intenzív” jelzőt használtuk a reakció leírására, ha kevésbé volt erős, akkor a „gyenge” jelzőt alkalmaztuk. A megfigyelt immunreakciók kiterjedésénél a diffúz jelzőt használtuk amennyiben a szövetben kiterjedten érzékeltük a pozitivitást, a focalis (multifocalis) jelzőt használtuk, ha nem kiterjedten, hanem körülírt területe(ke)n észleltük a reaktivitást. Homogén minőségi jelzőt használtunk, ha az immunreaktivitás egyenletes volt intenzitásban, ill. inhomogén jelzőt, ha eltérő intenzitású szöveti területeket észleltünk.

Az általunk megvizsgált mintában az ún. proliferációs index meghatározását a következő módon végeztük. Nikon Optiphot-2 típusú fénymikroszkóp segítségével 10 db, nagy nagyítású (400x-os) látómezőben vizsgáltuk a Ki-67-mag-pozitivitást mutató tumorsejteket, amelyek barna színreakció formájában voltak felismerhetők. Az elfogadott általános elvek szerint 10 látómező összesen kb. 1000 sejtet tartalmaz, és a kapott pozitív daganatsejteket százalékosan kiértékelve kapjuk meg a sejtciklusban lévő daganatsejtek arányát. Az immunhisztokémiai vizsgálat során csak a reprezentatív tumorterületeket vettük figyelembe, így a sejtzegény, ill. a peritumoralis részeket nem vontuk be a Ki-67-vizsgálatokba.



11. ÁBRA. Kórszöveti felvétel a jól erezett állományú hypophysis-carcinómáról. A nyilak az osztódó tumorsejteket jelölik
H.–E., 400x, Bar = 20 μm

FIGURE 11. Histopathological picture about the pituitary gland carcinoma, with hypervascularized stroma. The arrows indicate the mitotic figures



12. ÁBRA. Többmagvú daganatos óriássejt (nyíl)
H.–E., 600x, Bar = 10 μm

FIGURE 12. Multinuclear neoplastic giant cell in the pituitary gland carcinoma (arrow)

EREDMÉNYEK

KÓRSZÖVETTAN

A H.-E.-festett metszetek fénymikroszkópos vizsgálata során mérsékelt mitotikus aktivitású (3–4 osztódó tumorsejt/nagy nagyítású látómező), mérsékelt apoptotikus aktivitású, jól erezett fibrovascularis stromával rendelkező, intratumoralis vérzéssel és bővérűséggel terhelt állományú, solid sejtészkekbe tömörülő, karyomegalia, anisokaryosis, anisocytosis jeleit mutató, hypochromaticus magvú, prominens eosinophil nucleolussal, ill. halvány eosinophil, vacuolisalt cytoplasmájú daganatos sejteket figyeltük meg, elszórta mononuclearis tumor-óriássejtekkel és eredeti, adenohipofízis acidophil (alpha) sejteivel (11. és 12. ábra).

Immunhisztokémia

A megvizsgált mintában kb. 30–35%-os Ki-67-proliferációs indexet (13. ábra), multifocalis, intenzív, cytoplasmaticus, homogén pancytokeratin-pozitivitást (pontszám: 2) (14. ábra), diffúz, intenzív, cytoplasmaticus, homogén synaptophysin-pozitivitást (scoring: 5) (15. ábra), diffúz, nuclearis, intenzív, c-Kit-pozitivitást (pontszám: 5) (16. ábra) és S-100 protein-negativitást (pontszám: 0) észleltünk.

A daganat adenohipofízis eredetű, rosszindulatú, chromophob carcinómának bizonyult pozitív sebészeti szélekkel

A kórszövettani és az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján adenohipofízis eredetű, rosszindulatú, chromophob (fősejtes) carcinoma diagnózisát állítottuk fel. A resectiós szélek pozitívnak bizonyultak, így recidíva volt várható. A daganatban érbetörés jeleit nem észleltük.

További vizsgálatok

2018. március 21-én kontroll agyi MR-vizsgálat történt.

A koponyáról sagittalis T2 FSE, transversalis T2 FSE_fs, dorsalis T2 FSE, sagittalis T1 memp, transversalis pre- és postcontrast T1 memp szekvencia készült.

A műtét előtti MR-vizsgálat alapján leírt térfoglaló képlet mérete csökkent; legnagyobb kiterjedése 12 × 15 × 13 mm. A fossa hypophysealis tájéka T2 súlyozott szekvencián jelmentes volt (17. ábra); innen a képlet centrális része felé tartó, csőszerű, jelmentes terület volt látható; ez a terület T1 súlyozott szekvencián fokozott jelintenzitású volt. A képlet dorsalis része a preoperatív vizsgálat során tapasztalt szerkezetet mutatott (18. ábra). A maradék szövetek kontraszthalmozása heterogén, kifejezett (19. ábra) volt. A thalamus összenyomtatása jelentősen csökkent, az interthalamicus adhézió láthatóvá vált. Kifejezett perifériás vizenyő volt látható.

A műtét után 20 nappal végzett MR-vizsgálat vérzéses tumorszövet-maradványt igazolt

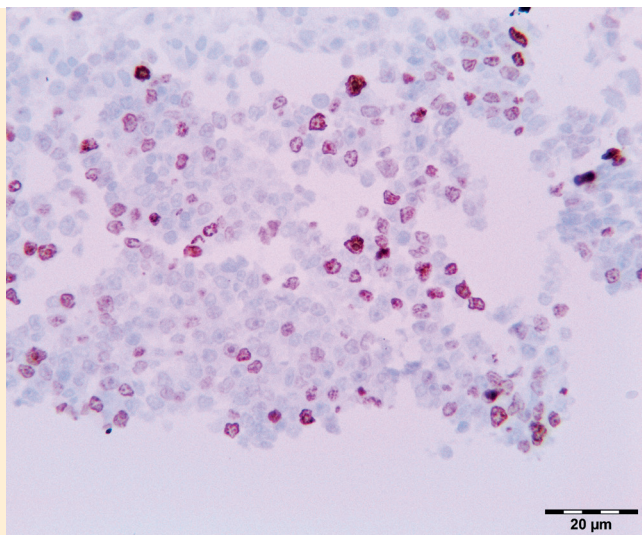
A műtét utáni MR-vizsgálat vérzéses tumorszövet-maradványt igazolt, csökkent méretben, kisebb környéki szöveti kompresszióval.

Mivel a kórszövettani lelet agresszív rosszindulatú daganatot mutatott, és a tulajdonos az otthoni kezelést nem tudta megfelelően elvégezni, ill. a kontroll MRI a daganat kiújulását mutatta, ezért a tulajdonos az állat euthanasiáját kérte.

A tünetek súlyosbodása és a rossz kórjóslat miatt a tulajdonos az állat euthanasiáját kérte

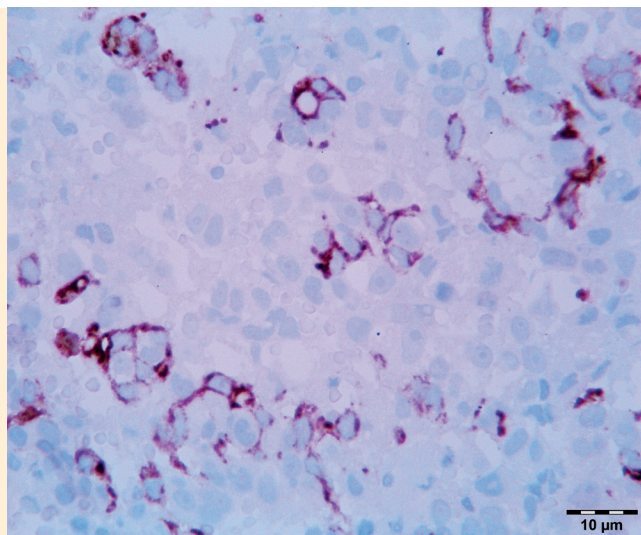
Az euthanasia után a tetem az ELTE Biológiai Intézetébe került, miután a tulajdonos kitöltötte a szükséges felajánló nyilatkozatot az állat fogadásához a Kutya Agy- és Szövetbank (<https://kutyaetologia.elte.hu/szovetbank>) számára. Az agyvelő eltávolítására a calvaria leemelése után rostralisán döntött pozícióban került sor, így caudo-rostralis irányban végig kontrollálhatóak voltak az egyes agytörzsi idegek, és azok egymást követő átvágásával szabaddá vált a hypophysealis tájék, az infundibuláris régió környékén megfigyelhető szövet-szaporulattal (20. ábra). Az agyvelő (tömege: 85,4 gramm) maradéktalan és épségben való eltávolítása után (21. ábra) először 15 percre PBS-oldatba került, majd pedig 4%-os pufferolt formalidehid-oldatba. Az agyvelőt tartalmazó

tároló 4°C-os hűtőbe került. A boncolás követő hetedik napon az agyvelőt 3 mm-es szeletekre vágtuk a harántsíkban, hogy azonosítani lehessen a szövetszaporulat kiterjedését. Az infundibuláris részen megfigyelhető volt vérzés, ill. a szövetszaporulat dorsalis és lateralis irányú terjeszkedése (22. ábra).



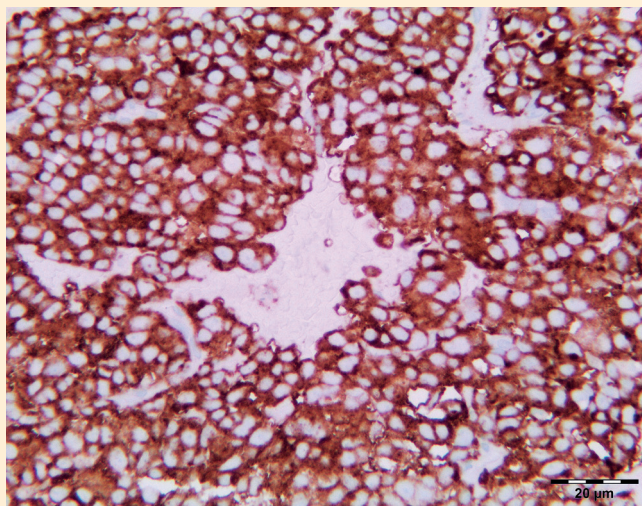
13. ÁBRA. Ki-67-nuclearis immunreaktivitás (barna színreakció) a tumorsejtekben
IHC., 400×, Bar = 20 µm

FIGURE 13. Ki-67-nuclear positivity (brown discoloration) in the carcinoma cells



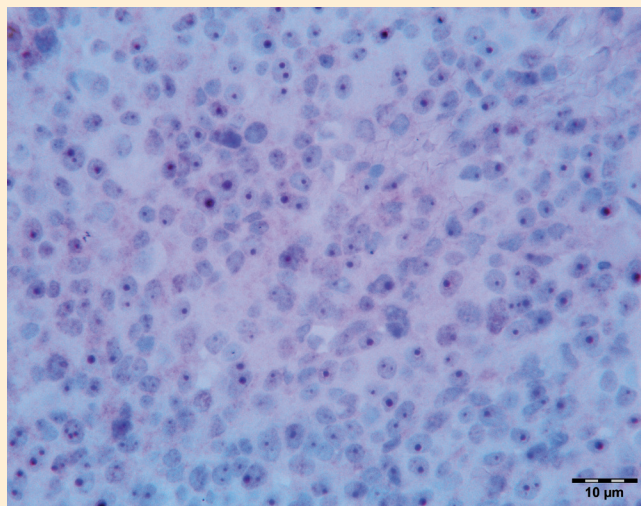
14. ÁBRA. Multifocalis, intenzív, homogén, pancytokeratin-cytoplasmaticus-positivitás (barna színreakció) a daganatsejtekben
IHC., 600×, Bar = 10 µm

FIGURE 14. Multifocal, intense, homogenous, cytoplasmic pancytokeratin-positivity (brown discoloration) in the tumour cells



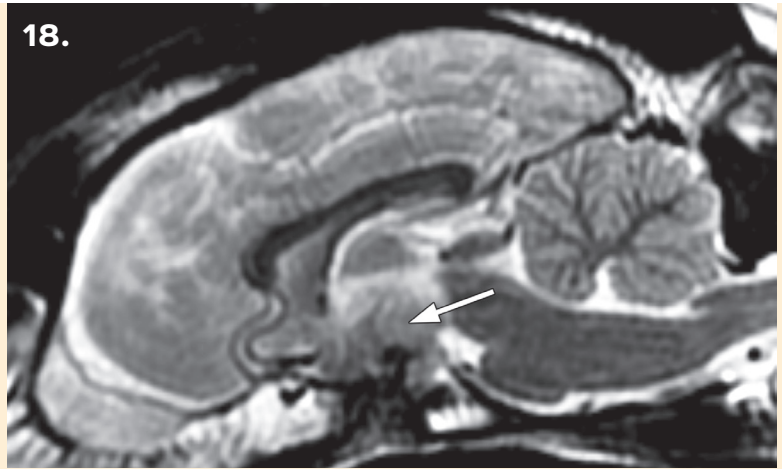
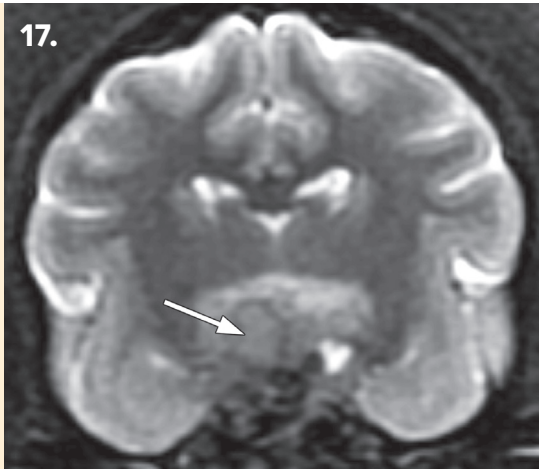
15. ÁBRA. Diffúz, intenzív, homogén, cytoplasmatic, synaptophysin-positivitás (barna színreakció) a daganatsejtekben
IHC., 400×, Bar = 20 µm

FIGURE 15. Diffuse, intense, homogenous, cytoplasmic, chromogranin-positivity (brown discoloration) in the tumour cells



16. ÁBRA. Diffúz, intenzív, homogén, c-Kit-nuclearis (nucleolaris) pozitivitás (barna színreakció) a daganatsejtekben.
IHC., 600×, Bar = 10 µm

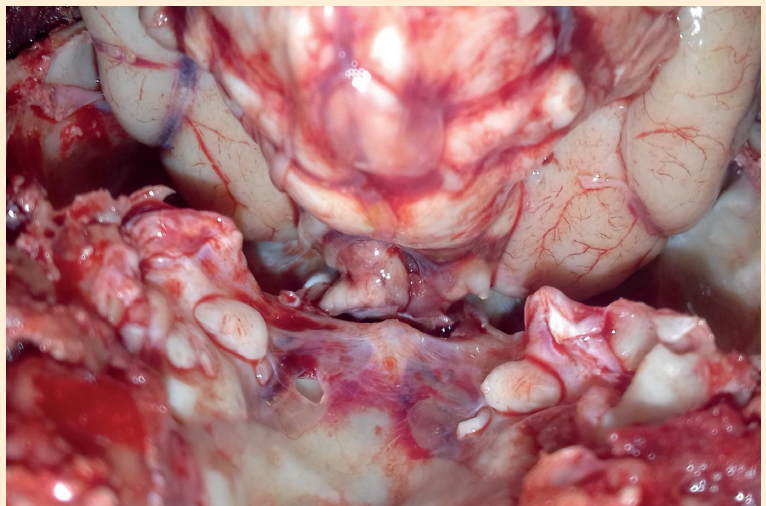
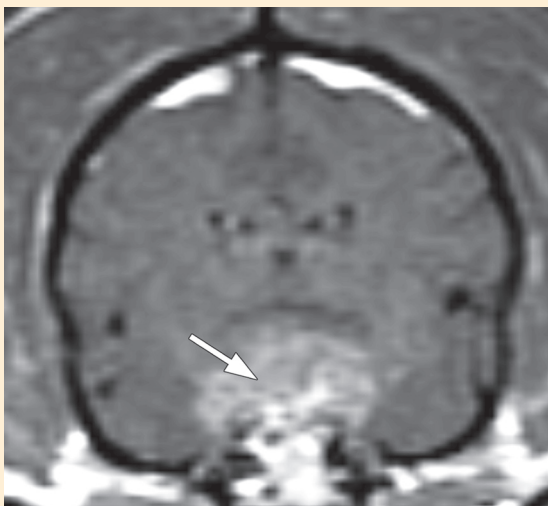
FIGURE 16. Diffuse, intense, homogenous, nuclear (nucleolar), c-Kit-positivity (brown discoloration) in the tumour cells.



17-18. ÁBRA. Transverzális T2 FSE felvétel (balra) a fossa hypophysealis síkjában, valamint sagittalis T2 kép (jobbra) a középsíkban. A hipofízisből kiinduló képlet mérete csökkent; az interthalamicus adhézió egy része felszabadult a kompresszió alól
A hypophysisből kiinduló képlet mérete csökkent (nyilak); az interthalamicus adhézió egy része felszabadult a kompresszió alól

FIGURE 17-18. MR images showing different aspects of the surgical site after the operation: transversal T2 FSE image (on the left) at the level of the hypophyseal fossa and sagittal T2 image (on the right) at the midline

The size of the tumour has decreased (arrows), and the interthalamicus adhesion was partly released from the compression



19. ÁBRA. Transzverzális síkú kontrasztos T1-szekvenciájú MRI-felvétel a műtétet követően
A daganat kisebb lett, viszont még mindig kimutatható kontraszthalmozás (nyíl)

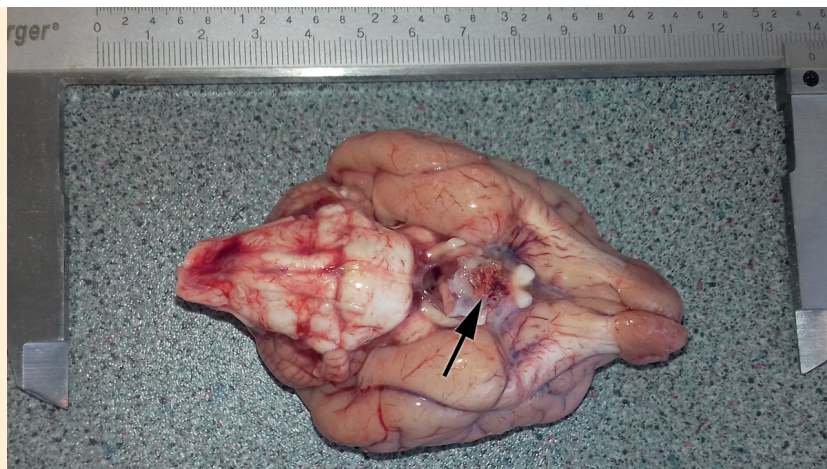
FIGURE 19. Contrast enhanced transverse T1 MR imaging shows that the tumour is smaller post-operatively but there is still hyperintense regions around (arrow)

20. ÁBRA. Az agyvelő ventralis képe a nyúltvelői árok irányából a boncolás során
A sella turcica területén szövetszaporulat képe látható az agyvelő ventralis felületén

FIGURE 20. Ventral view of the brain from the direction of the medulla oblongata during the dissection
Abnormal tissue mass can be seen at the site of the sella turcica

21. ÁBRA. Az eltávolított agyvelő ventralis képe, az infundibulum területén kóros szövetszaporulattal (nyíl)

FIGURE 21. Ventral view of the removed brain, showing tissue mass at the infundibular region (arrow)



22 ÁBRA. Harántirányú (formalinban fixált) egyvelőkorongok a köztiagy magasságában, mutatta a daganatszövet dorsalis irányú kiterjedését és a vérzéseket annak állományában

FIGURE 22. Formalin-fixed transverse brain slices at the diencephalic region. One could see the extension of the tumours tissue mass and the intraparenchymal hemorrhages

MEGVITATÁS

A hazánkban elsőként végzett műtét pontos tervezést és kivitelezést kíván

A műtétet követő szigorú, rendszeres vérvizsgálat kiemelt fontosságú

A Magyarországon 2018. március 1-én először végzett műtési technika lehetőséget ad arra, hogy eddig konzervatíván kezelt centralis Cushing-szindróma és hipofízis-daganat okozta elváltozások megfelelő esetben műtési úton is kezelhetővé váljanak.

A műtét pontos tervezést és kivitelezést kíván, aminek oka, hogy a hipofízis kis területen, erekkel körbevéve, az agyvelő ventralis részén található. Az intraoperatíván a hipofízist körülvevő erek és idegek iatrogen sérülésének elkerülése különösen fontos.

A műtétet követően 24 óráig tartó, óránként végzett vér- és vizeletvétel elvégzése szintén kiemelt fontosságú a postoperatív időszakban leggyakrabban előforduló szövődmények felfedezése miatt. Ilyen szövődmények a hypernatraemia, hyperosmolaritás kialakulása.

A nagy kiterjedésű, nagy méretű hipofízisdaganatok a szakirodalmi adatok alapján sem távolíthatóak el teljes mértékben (3, 6, 7). Az említett forrás szerint is az 1 cm-nél nagyobb daganatok méretét előbb radioterápiával kell csökkenteni és ezt követően érdemes sebészileg eltávolítani. Amennyiben centralis Cushing-szindróma vagy a hipofízis daganatos elváltozása áll fenn akkor érdemes számításba venni, hogy nem csak a konzervatív kezelés, hanem műtéti megoldás is lehetséges. Az pedig következtetésként mindenképpen levonható, hogy egy ilyen jellegű beavatkozás csak több különböző szakterületen (sebészet, belgyógyászat, képalkotó- és labordiagnosztika, kórszövettan stb.) dolgozó, tapasztalt szakemberek hatékony együttműködése esetén lehet sikeres.

IRODALOM

1. CONSTANTINESCU, G. – SCHALLER, O.: Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature. 2011. 3 ed., 624.
 2. EVANS H. E. – DE LAHUNTA A.: Miller's Anatomy of the Dog. Saunders. St. Louis, Missouri, 4th ed, 872.
 3. FOSSUM, T. W.: Small Animal Surgery. Mosby. St. Louis, Mo, 4th edition, 1640.
 4. HANSON, J. M. – VAN'T, H.M. M. et al.: Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005. 19. 687–694.
 5. MEIJ, B.: Hypophysectomy in dogs: A review. *Veterinary Quarterly*, 1999. 21. 134–141.
 6. MEIJ, B.: Hypophysectomy in dogs and cats. 2015.
 7. MEIJ, B. P. – VOORHOUT, G. et al.: Transsphenoidal hypophysectomy in beagle dogs: evaluation of a microsurgical technique. *Vet Surg.*, 1997. 26. 295–309.
 8. OWEN, T. J. – MARTIN, L. G. et al.: Transsphenoidal surgery for pituitary tumors and other sellar masses. *Vet. Clin. North Am.*, 2018. 48. 129–151.
- Közlésre érke.: 2018. jún. 12.