

SerWise Studio

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MBA

25

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFIZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
TÁMOGATÁSAVAL



LXII. ÉVFOLYAM



5/2009



**Euthyrox**<sup>®</sup>  
levothyroxin

M148/20091015

# A gyógyítás árnyalatai a pajzsmirigy betegségek kezelésében

50 µg  75 µg  100 µg  125 µg  150 µg  175 µg 

Euthyrox 50, 75, 100, 125, 150, 175 mikrogramm tableta

**Hatóanyag:** levothyroxinum nátricum ATC: H03A A01

**Javallatok:** Euthyrox 50-175 mcg: euthyreoid struma kezelésére, recidiva profilaxisára strumectomiát követően, szubsztitúció hypothyreosis, szuppressziós kezelés pajzsmirigy carcinomák esetén, Euthyrox 50-100 mcg: pajzsmirigy túlműködése esetén thyreostaticum kiegészítése, Euthyrox 100/150/175 mcg: diagnosztikus céllal pajzsmirigy szuppressziós vizsgálata. **Adagolás:** A napi adag meghatározása laboratóriumi és klinika vizsgálatok alapján történik. Irányelvként: Euthyreoid struma+ műtét utáni recidiva profilaxisára: 75-200 mcg, hypothyreosis substitúciós kezeléséfnélteknél kezdő adag: 25-50 mcg, fenntartó adag: 100-200 mcg, gyermekeknél a kezdő adag: 12, 5-50 a fenntartó 100-150 mcg/testefület m<sup>2</sup>, hyperthyreosisnál thyreostaticum mellett: 50-100 mcg, pajzsmirigy ráknál mint suppressziós terápia: 150-300 mcg, diagnosztikus céllal 200 mcg. A szükséges adag napi egyszeri alkalmazással adható. **Ellenjavallatok:** készítmény összetevőivel szembeni túlérzékenység, hyperthyreosis, kivéve thyreostatikus kezelés mellett adva az euthyreoid állapot elérése után, terhesség. **Mellékhatások:** levothyroxin előírás szerinti alkalmazása esetén nem várható mellékhatások, klinikai és laboratóriumi paramétereket folyamatosan ellenőrizni kell. **Tárolás:** 25 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten, az eredeti külső csomagolásban, fénytől védve. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) **Kiadhatóság:** II. Csoport, kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V) Forgalomba hozatali eng. száma: OGYI-T: 1936-1938/01 és OGYI-T: 4936-4938/01 Szöveg ellenőrzésének dátuma: 2008. január 21. Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást! **Euthyrox 50 tab. 50x:** Bruttó fogy. ár: 431 Ft, Normatív támogat.: 288 Ft, Normatív térítési díj: 143 Ft, **Euthyrox 75 tab. 50x:** Bruttó fogy. ár: 720 Ft, Támog.: NT, Térítési díj: 720 Ft, **Euthyrox 100 tab. 50x:** Bruttó fogy. ár: 507 Ft, Normatív támogat.: 339 Ft, Normatív térítési díj: 168 Ft, **Euthyrox 125 tab. 50x:** Bruttó fogy. ár: 855 Ft, Támog.: NT, Térítési díj: 855 Ft, **Euthyrox 150 tab. 50x:** Bruttó fogy. ár: 747 Ft, Normatív támogat.: 598 Ft, Normatív térítési díj: 149 Ft, **Euthyrox 175 tab. 50x:** Bruttó fogy. ár: 815 Ft, Normatív támogat.: 652 Ft, Normatív térítési díj: 163 Ft. Forrás és módosítások: [www.oep.hu](http://www.oep.hu) További információért forduljon irodánkhoz: Merck Kft. 1113 Budapest, Bocskai út 134-146. Telefon: 463 8100, Fax: 463 8174. Web: [www.merck.hu](http://www.merck.hu) E-mail: [orvosinformacio@merck.hu](mailto:orvosinformacio@merck.hu)

 **MERCK**  
SERONO

# MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MIBA

## A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ÁLTALÁNOS ORVOSOK TUDOMÁNYOS EGYESÜLETE,  
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG ÉS  
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
TÁMOGATÁSÁVAL

### ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. KONRÁDY ANDRÁS 341 MICROCARCINOMA A PAJZSMIRIGYBEN  
DR. MEZŐSI EMESE 347 HYPOPHYSISELÉGTELENSÉG  
DR. NEMES ORSOLYA  
DR. BUTZ HENRIETT 355 A MIKRO-RNS-KUTATÁS  
DR. LIKÓ ISTVÁN MÓDSZEREI ÉS ALKALMAZÁSUK  
DR. BOYLE BELEMA HYPOPHYSIS-DAGANATOKBAN  
DR. LENDVAI NIKOLETTA  
DR. IGAZ PÉTER  
DR. CZIRJÁK SÁNDOR  
DR. KORBONITS MÁRTA  
DR. RÁCZ KÁROLY  
DR. PATÓCS ATTILA

### EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- DR. TAKÁCS ISTVÁN 363 A RANKL/OPG JELÁTVITELI RENDSZER  
DR. LAZÁRY ÁRON ALLÉLIKUS VARIÁCIÓINAK ÖSSZEFÜGGÉSE  
DR. KÓSA JÁNOS A CSONTTÖMEGGEL ÉS AZ *IN VIVO*  
DR. KISS JÁNOS GÉNEXPRESSZIÓVAL  
DR. BALLA BERNADETT  
DR. NAGY ZSOLT  
DR. BÁCSI KRISZTIÁN  
DR. SPEER GÁBOR  
DR. LAKATOS PÉTER  
DR. MOLNÁR ILDIKÓ 371 GRAVES-ORBITOPATHIA MEGJELENÉSÉNEK  
DR. PÉTER FERENC ÉLETKORI SAJÁTOSSÁGAI A  
SZEMIZOM ELLENI ANTITESTEK  
KIMUTATHATÓSÁGÁNAK TÜKRÉBEN  
DR. GAZDAG ANNAMÁRIA 377 AZ ENDOTHELFUNKCIÓ VÁLTOZÁSA  
DR. NAGY V. ENDRE HYPOTHYREOSISBAN ÉS SZUBKLINIKUS  
DR. JENEI ZOLTÁN HYPERTHYREOSISBAN

# Klasszikusok

TARTSA MŰSORON ÖKET!

# L-THYROXIN®

levotiroxin-nátrium 0,05 mg, 0,10 mg tablettá

## A (HORMON) EGYENSÚLY MEGTARTÁSA

### RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

ATC kód: 50 Henning tablettá, 100 Henning tablettá H03A A01

**HATÓANYAG:** 0,05 mg, illetve 0,10 mg levotiroxin-nátrium tablettánként. **JAVALLAT:** Az L-Thyroxin kiegészíti, vagy helyettesíti a szervezet pajzsmirigyhormon termelését. Hypothyreosis, Benignus euthyroid struma, Thyreoiditis (Hashimoto's thyreoiditis, lymphocytás thyreoiditis, atrofiás thyreoiditis, elsődleges myxodémával, postpartum thyreoiditis, citokin indukálta thyreoiditis) pajzsmirigy-tumor. Részleges vagy teljes pajzsmirigy-műtét és radiojód-terápia utókezelésére. Recidiva proflaxis strumectomia után. Hyperthyreosis esetén thyreostaticummal együtt adandó. Pajzsmirigy-szuppressziós teszt. **ELLENJAVALLAT:** A készítménnyel, illetve annak bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. A hyperthyreosis bármely formája, kivéve, ha thyreostaticumokkal történő kezelés kiegészítésére, euthyroid betegek adják. **ADAGOLÁS:** Individuális. Hypothyreosis: Felnőtt: A kezelést kis adagokkal (napi 25-50 µg) kell kezdeni. 2-4 hét után a dózist napi 100 µg-ra lehet emelni, amely szükség szerint tovább növelhető 2-4 hetes intervallumokban. Idősebb, coronariabetegségben szenvedő betegek esetében a pajzsmirigyhormon-kezelés különös gondosságot és állandó ellenőrzést igényel. A kezdő dózis 12,5 µg levotiroxin-nátrium legyen. A dózis növelése hosszabb időszakonként történhet meg, általában 3-6 hónap szükséges ahhoz, hogy ezeknél a hormonérzékeny betegeknek a teljes szubsztitúciót elérjük. A fenntartó adag hypothyreosis esetén rendszerint 100-200 µg naponta. Gyermekek: A kezdő adag 12,5-50 µg, a fenntartó adag rendszerint 100-150 µg/m<sup>2</sup> testfelszín. Minden esetben egyénileg kell a szükséges adagot megállapítani. Euthyroid struma: 100-200 µg levotiroxin-nátrium naponta. Hyperthyreosis (thyreostaticum-kezelés kiegészítésére): A kezdő dózis 25-50 µg, a fenntartó adag 50-100 µg levotiroxin-nátrium naponta. Thyreoiditis: 100-600 µg levotiroxin-nátrium naponta. Pajzsmirigy-tumor: 150-300 µg levotiroxin-nátrium naponta. Pajzsmirigy-műtét vagy radiojód-terápia után: 100-200 µg levotiroxin-nátrium naponta. Pajzsmirigy-szuppressziós teszt: 200 µg levotiroxin-nátrium 14 napon át. **MELLEKHATÁS:** Hyperthyreosisra jellemző tünetek (tachycardia, szívdobogás, aritmia, angina, tremor, idegesség, fejfájás, ingerlékenység, izzadás, súlyoskénység, álmatlanság, hasmenés, izomgyengeség és izomgörcsök, laz, meleg intolancia, menstruációs rendellenességek) jelentkezhetnek különösen nagy adagoknál. A panaszok általában megszűnnek dóziscsökkentést vagy a kezelés átmeneti felfüggesztését követően. A kezelést átmenetileg csökkentett dózissal szabad tovább folytatni. Kardialis tünetek jelentkezése esetén béta-blokkoló adása javasolt. Urticaria, exanthema is előfordulhat. **FIGYELMEZTETÉSEK:** A levotiroxin fokozott érzékenységgel adható cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek, valamint idős golyvas, normális pajzsmirigyfunkcióval rendelkező, myocardialis infarctusban átesett vagy angina pectorisban szenvedő betegeknek, illetve óvatosságot igényel diabetes mellitusban és diabetes insipidusban is. Szívritmuszavar, akut szívizomgyulladás, illetve cardialis decompensatio esetén csak ezek megszüntetése után szabad a kezelést a készítménnyel megkezdeni. Nem megfelelően kezelt mellékvesekéreg-élettelenesség esetén a levotiroxin adása akut mellékvesekéreg-élettelenességet válthat ki. Autonóm adanoma gyanúja esetén a kezelés megkezdése előtt TRH teszt vagy szuppressziós szcintigram elvégzése javasolt. **FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYSZÁM:** OGYI-T-1417/01 (L-Thyroxin 50 Henning tablettá) 50 db, OGYI-T-1417/02 (L-Thyroxin 50 Henning tablettá) 84 db, OGYI-T-1417/03 (L-Thyroxin 50 Henning tablettá) 100 db, OGYI-T-1418/01 (L-Thyroxin 100 Henning tablettá) 50 db, OGYI-T-1418/02 (L-Thyroxin 100 Henning tablettá) 84 db, OGYI-T-1418/03 (L-Thyroxin 100 Henning tablettá) 100 db.

	Fogy. ár (Ft)	Támogatás (Ft)	Térítési díj (Ft)
L-Thyroxin® 100 Henning tablettá	847	678	169
L-Thyroxin® 50 Henning tablettá	720	576	144

2009. novemberi érvényes árak. www.oep.hu/gyogyszerkereso (2009.11.01.)

KÉRJÜK, OLVASSA EL A TELJES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!

## ESETTANULMÁNYOK

- DR. MAGONY SÁNDOR 385 A DIAGNOSZTIKA ÉS TERÁPIA LEHETŐSÉGEI  
DR. VALKUSZ ZSUZSANNA ACROMEGALIÁBAN – ESETISMERTETÉS  
DR. CSAJBÓK ÉVA  
DR. GARDI JÁNOS  
DR. KISS ILDIKÓ  
DR. JULESZ JÁNOS
- DR. CSAJBÓK ÉVA 391 POLIGLANDULÁRIS AUTOIMMUN  
DR. MAGONY SÁNDOR SZINDRÓMA KÜLÖNBÖZŐ MEGJELENÉSE  
DR. VALKUSZ ZSUZSANNA HLA-IDENTIKUS EGYPETÉJŰ IKREK BEN  
DR. PÁNCZÉL PÁL  
DR. JULESZ JÁNOS
- DR. VALKUSZ ZSUZSANNA 399 MELLÉKVESEKÉREG CARCINOMA – MINDIG  
DR. MAGONY SÁNDOR REMÉNYTELEN? ESETISMERTETÉSEK ÉS  
DR. CSAJBÓK ÉVA ATTEKINTÉS  
DR. JULESZ JÁNOS
- DR. RUCZ KÁROLY 404 A NEM MEGFELELŐ TSH-SZEKRÉCIÓ  
DR. BAJNOK LÁSZLÓ SZINDRÓMÁRÓL HÁROM ESET KAPCSÁN  
DR. BÓDIS BEÁTA  
DR. KESZTHELYI ZSUZSANNA  
DR. NAGY ZSUZSANNA  
DR. NEMES ORSÓLYA  
DR. MEZŐSI EMESE

## NEMZETKÖZI TANULMÁNY

- DR. LUCZAY ANDREA 411 A PREDICT STUDY

## ORVOSTÖRTÉNET

- DR. PÉTER FERENC 413 GÓTH ENDRE (1909–1976) EMLÉKEZETE

## A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

- RÁNKI JÚLIA 414 CAPA ITTHON



Európai Gyógyszerügynökség  
Sajtóiroda

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK  
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09  
E-mail: [mail@emea.europa.eu](mailto:mail@emea.europa.eu) <http://www.emea.europa.eu>  
London, 2009. július 23.  
Dok. hiv. sz. EMEA/470632/2009

## SAJTÓKÖZLEMÉNY

### *Az Európai Gyógyszerügynökség újabb adatokat közöl a glargin inzulin biztonságosságáról*

Az inzulin analógok, és elsősorban a glargin inzulin, valamint a rosszindulatú daganatos megbetegedések kockázata közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatban rendelkezésre álló információk áttekintése után az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Emberi Felhasználásra Kerülő Gyógyszereket Értékelő Bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy ezek az adatok nem adnak okot aggodalomra, és nincs szükség az alkalmazási előírás módosítására.

A glargin inzulin hosszú hatástartamú inzulin analóg, amelyet az Európai Unióban (EU) Lantus és Optisulin néven engedélyeztek a diabetesben szenvedő felnőttek, serdülők és hat év feletti gyerekek kezelésére, abban az esetben, ha inzulinterápiára van szükség.

Négy nemrégiben közölt adatbázis elemzés nyomán aggodalmak merültek fel az említett gyógyszerek és a rák (elsősorban a mellrák) közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatban. A Bizottság mélyrehatóan megvizsgálta ezen elemzéseket és azok eredményeit. A feltárt módszertani korlátok miatt azokat nem tartotta bizonyító erejűnek, és megállapította, hogy a glargin inzulin és a rákos megbetegedések közötti kapcsolatot ezek alapján sem igazolni, sem kizárni nem lehet. A Bizottság továbbá kiemelte, hogy a vizsgálatok eredményei egymásnak ellentmondóak.

A rendelkezésre álló bizonyítékok elégtelensége miatt a Bizottság felkérte a forgalomba hozatali engedély tulajdonosát, a sanofi-aventist, hogy ezen a területen dolgozzon ki további kutatási stratégiát. Emellett a Bizottság a tudományos közösséggel való együttműködési lehetőségeket is feltárja az adatgyűjtés folytatása céljából.

A jelen dokumentum a csatolt /hivatkozott dokumentum nem hiteles magyar nyelvű fordítása, erre tekintettel az angol nyelvű dokumentum szövege tekinthető hitelesnek. A magyar nyelvű dokumentum kizárólag az eredetileg angol nyelven kiadott szöveggel együtt értelmezhető. Amennyiben a szöveggel kapcsolatban bármilyen értelmezési kérdés, kétség felmerül, úgy az angol nyelvű változatban foglaltak az irányadók.

További információk:

Erős László, sanofi-aventis/Chinoin

Orvosigazgató

e-mail: laszlo.eros@sanofi-aventis.com

tel: 06 80 630 061

## Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) megerősítette a Lantus<sup>®</sup> biztonságosságát

**- A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján az EMA Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszereket Értékelő Bizottsága (CHMP) úgy ítélte meg, hogy nincs szükség az alkalmazási előírás módosítására -**

**Párizs, Franciaország – 2009. július 23** – A sanofi-aventis (EURONEXT: SAN, illetve NYSE: SNY) bejelentette, hogy a Lantus<sup>®</sup> (glargin inzulin [rDNA]) injekcióval kapcsolatos bizonyítékok áttekintése után az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Emberi Felhasználásra Szánt Gyógyszereket Értékelő Bizottsága (CHMP) megerősítette, hogy a termék biztonságos, és úgy ítélte meg, hogy nincs szükség az alkalmazási előírása módosítására.

Az EMA sajtóközleményben azt nyilatkozta, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok és a *Diabetologia* című folyóiratban nemrégiben megjelent publikációk mélyreható vizsgálata alapján újra megerősítette korábbi megállapításait. Mind a négy adatbázis-elemzés esetében megállapítást nyert, hogy módszertanilag korlátok és hiányosságok fedezhetőek fel, nem bizonyító erejű eredményeket közölnek a Lantus<sup>®</sup> használata és a rosszindulatú daganatok kialakulásának nagyobb kockázata közötti lehetséges összefüggéssel kapcsolatosan.

„Ez fontos és megnyugtató információ a Lantus<sup>®</sup>-t szedő betegek számára. A Lantus<sup>®</sup> továbbra is, a korábban megszokott módon használható a klinikai gyakorlatban” – mondta Dr. Jean-Pierre Lehner, a sanofi-aventis orvosigazgatója. „A CHMP által végzett vizsgálat kiterjedt többek között a *Diabetologia* folyóiratban nemrégiben megjelent publikációk elemzésére is, amely alapján megerősítette, hogy nincs szükség új klinikai ajánlásokra a betegek számára.”

A sanofi-aventis intézkedéseket vezet be ennek a területnek további kutatása céljából. Ezek az intézkedések összhangban vannak a független orvos-szakértőkből álló multidiszciplináris testület által nemrégiben ezzel a témával kapcsolatban megfogalmazott ajánlásokkal.

A sanofi-aventis mindig is elsődlegesnek tekintette a betegek biztonságát. A sanofi-aventis 80 éves tapasztalattal rendelkezik az inzulinok kutatása és fejlesztése terén és garantálja a Lantus<sup>®</sup> biztonságosságát. A klinikai vizsgálatokban, köztük a számos randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban részt vevő több mint 70 000 beteg részletes adatai szilárd bizonyítékkal és ebből láthatjuk, hogy a forgalomba hozatalt követő 24 millió betegéves klinikai tapasztalat során nem merült fel kapcsolat a glargin inzulin és a rák között.

## A cukorbetegségről

A cukorbetegség egy gyakori, krónikus kórállapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő, vagy nem tudja felhasználni az inzulint; azt a hormont, amely ahhoz szükséges, hogy a glükóz (cukor) a vérből bejusson a szervezet sejtjeibe, és energiával lássa el azokat. Világszerte több mint 230 millió cukorbeteg él, és ez a szám 2 éven belül várhatóan eléri a riasztó 350 milliós értéket. A becslések szerint közel 24 millió amerikai cukorbeteg él, beleértve azt a mintegy 5,7 milliót, akinél a betegséget nem fedezik fel. Ugyanakkor a diagnosztizált cukorbetegeknek kb. 40%-ánál nem sikerül elérni a célként kitűzött 7 alatti HbA1c vércukor szintet, amelyet az ADA javasol. A HbA1c mérésével az utolsó két-három hónapos időszak átlagos vércukorszintje határozható meg.

## A sanofi-aventisről

A sanofi-aventis vezető nemzetközi gyógyszeripari vállalat, amely olyan terápiás megoldások kutatásával kifejlesztésével és piacra juttatásával foglalkozik, amelyek az emberek életminőségének javítását szolgálják. A sanofi-aventis részvényeit jegyzik a párizsi (EURONEXT: SAN) és a New-Yorki tőzsdén (NYSE: SNY) is.

## Előretekintő nyilatkozatok

A sajtóközlemény olyan kijelentéseket tartalmaz, amelyeket az 1995. évi magánértékpapírokra vonatkozó peres eljárások reform törvénye (Private Securities Litigation Reform Act of 1995) előretekintő nyilatkozatként határoz meg. Az előretekintő nyilatkozatok olyan megállapítások, amelyek nem megvalósult tények. Ezek a kijelentések lehetnek pénzügyi előrejelzések és becslések, a mögöttük álló feltételezések, jövőbeni eseményekre, műveletekre, termékekre és szolgáltatásokra vonatkozó tervekkel, célokkal és várakozásokkal kapcsolatos nyilatkozatok, és jövőbeni teljesítményre vonatkozó kijelentések. Az előretekintő nyilatkozatokat általában az olyan és hasonló kifejezések, mint „várja”, „előrejelzi”, „hiszi”, „szándékozza”, „becsüli”, „tervezi” jellemzik. Noha a sanofi-aventis vezetése hiszi, hogy az ilyen előretekintő nyilatkozatokban megjelenő várakozások reálisak, a befektetőket figyelmeztetjük, hogy az előretekintő jellegű információkat és kijelentéseket számos kockázat és bizonytalanság alakíthatja, amelyek közül sokat nehéz előre látni, és amelyek általában a sanofi-aventis hatáskörén kívül esnek. E kockázatok és bizonytalanságok okozhatják, hogy a valós eredmények és fejlődés jelentősen eltérnek az előretekintő információban és nyilatkozatban tartalmazottaktól vagy előre jelzettektől. A kockázatok és bizonytalanságok magukban foglalják a SEC és az AMF részére a sanofi-aventis által benyújtott nyilvános dokumentumokban kifejtett tényezeket, beleértve a sanofi-aventis 20-F formanyomtatványon (Form 20-F) benyújtott, a 2008. december 31-el záródó évre vonatkozó Éves jelentésének „Kockázati tényezők” és „Figyelmeztetés az előretekintő nyilatkozatokkal kapcsolatban” című fejezeteit. A sanofi-aventis a vonatkozó törvényeken felül semmilyen kötelezettséget nem vállal az ilyen, jövőre vonatkozó információk vagy kijelentések frissítésével vagy felülvizsgálatával kapcsolatban.

A jelen dokumentum a csatolt/hivatkozott dokumentum nem hiteles magyar nyelvű fordítása, erre tekintettel az angol nyelvű dokumentum szövege tekinthető hitelesnek. A magyar nyelvű dokumentum kizárólag az eredetileg angol nyelven kiadott szöveggel együtt értelmezhető. Amennyiben a szöveggel kapcsolatban bármilyen értelmezési kérdés, kétség felmerül, úgy az angol nyelvű változatban foglaltak az irányadók.



## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Butz Henriett

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán szerzett diplomát 2005-ben. 2005–2006 között központi gyakornok a Semmelweis Egyetem Radiológiai és Onkoterápiás Klinikáján. 2006-tól a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának nappali tagozatos, ösztöndíjas hallgatója a II. Számú Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Genetika laboratóriumában. Fő érdeklődési területe az endokrin daganatok kialakulásának patomechanizmusa.

### Dr. Csajbók Éva

1994-ben szerzett általános orvosi diplomát a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen *summa cum laude* minősítéssel. 1996-ban egészségügyi szakközgazdászként végzett a szegedi József Attila Tudományegyetem Állam- és Jogtudományi Karán. 1999-ben belgyógyász, 2003-ban endokrinológus, 2006-ban pedig diabetológus szakvizsgát tett. Angol, német, francia és spanyol nyelven beszél. Az egyetemi évek alatt és azt követően Németországban, Franciaországban és az USA-ban vett részt szakmai gyakorlatokon. Fő érdeklődési területe az endokrin betegségek kardiovaszkuláris vonatkozásai, valamint obezitológiai esetek komplex kezelése. Ezen utóbbi érdekében 2006-ban fitness és testépítő sportoktatói képesítést is szerzett. 1994-től klinikai orvos a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem I. Számú Belgyógyászati Klinikáján, majd ugyanitt az Endokrinológiai Osztály és Kutatólaboratórium tanársegédje 2001-től, majd adjunktusa 2008-tól. Emellett tíz éven át a Gambro Kft. Magyarország szegedi dialízisközpontjának orvosa. A szegedi klinika mellett endokrinológiai szakrendelést lát el a szentesi Bugyi István Kórházban, valamint indulása óta a Ciris Nemzeti Reprodukciós Intézetben.

### Dr. Gazdag Annamária

2002-ben végzett a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvosi Karán *summa cum laude* minősítéssel. 2002-től központi gyakornokként, 2004 óta szakorvosjelöltként dolgozik a DE OEC Belgyógyászati Intézet, I. Belgyógyászati Klinika Endokrin Tanszékén. Érdeklődési területe az autoimmun és a daganatos pajzsmirigybetegségek patomechanizmusa, diagnosztikája és kezelése.

### Dr. Konrád András

1964-ben végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen, belgyógyászatból, nukleáris medicinából és endokrinológiából szerzett szakképessítést. 1978-ban kandidátusi, 1986-ban egyetemi docensi címet kapott. 1965–1994-ig a fővárosi Balassa János Kórházban dolgozott, 1980-tól vezette a Belgyógyászati Osztály és Izotóprészleget, s ugyanezt végzi 1994 óta Vácott, a Jávorszky Ödön Kórházban. Tudományos tevékenysége középpontjában a pajzsmirigybetegségek, ezen belül a hyperthyreosis és a pajzsmirigyrák felismerése és kezelése áll.

### Dr. Magony Sándor

Orvosi diplomáját 1993-ban a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán szerezte. A Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrin Osztályának munkatársa 1994 óta. Belgyógyász és endokrinológus szakorvos. 2003-ban orvos-közgazdász diplomát szerzett. Érdeklődési területe az agyalapi mirigy daganatok és az ezekhez társuló hormontermelési zavarok patofiziológiája és klinikuma.

# MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM  
A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA  
JOURNAL OF THE HUNGARIAN SOCIETY  
OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

**Dr. Szathmári Miklós**

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

**Dr. Lehoczky Dezső**

Előző főszerkesztők (Past Editors):

**Dr. Hetényi Géza** (1947–1949)

**Dr. Gömöri Pál** (1950–1958)

**Dr. Julesz Miklós** (1959–1962)

**Dr. Magyar Imre** (1963–1982)

**Dr. Lehoczky Dezső** (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke / Chief of the

Editorial Board: **Dr. Tulassay Zsolt**

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

**Dr. Balázs Csaba**

**Dr. de Châtel Rudolf**

**Dr. Herszényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rác Károly**

**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Tenczer József**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Livia**

**Dr. Wittmann Tibor**

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

**Dr. Jakó János**

**Dr. Süle Tamás**

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

**Szerkesztőség / Editorial Office:**

Magyar Belorvosi Archívum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a.

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Gutti Péter

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a **TUDOMÁNY KIADÓ Kft.**-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

4200 Ft, közületeknek 6825 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2009. Minden

jog fenntartva. A folyóiratban megjelent vala-

milyen eredeti írásos és képi anyag közlési

joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének

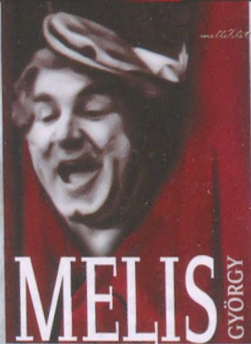
bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

**Index: 25 532 • ISSN 0133-5464**

INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>



*Egy élet az operaszínpadon  
Portré Melis Györgyről*  
Winkler Gábor

A könyv megjelenésének napjaiban ünnepeltük Melis György színpadra lépésének 60. évfordulóját: 1949. október 19-én Bizet Carmen c. operájának Morales szerepében láthatta őt először a közönség a Magyar Állami Operaházban. Az évfordulóra kiadónk egy portréval készült: Winkler Gábor, a Barangolás az operák világában c. négykötetes „operalexikon” szerzője egy olvasmányos, minden részletre kiterjedő életrajzi könyvet állított össze a művészről személyes beszélgetésekből, korabeli kritikákból, újságcikkekből, illetve saját élményekből. Az életmű megismerését a művész rendelkezésünkre bocsátott közel 120 képe illusztrálja. A könyvet névmutató, valamint a művész operaházi szerepeinek, lemezfelvételeinek, filmszerepeinek és a Magyar Rádió számára készített felvételeinek tematikus listái teszik teljessé.



A kötethez CD melléklet is készült, amely igazi gyöngyszem az érdeklődők számára, hiszen eddig lemezen még meg nem jelent felvételeket tartalmaz. Részletek csendülnek fel – egyebek mellett – Mozart, Rossini, Donizetti, Giordano, Leoncavallo, Puccini, Planquette operáiból, Ofenbach, Kálmán Imre, Lehár Ferenc operettjeiből, valamint elhangzik Arany János A fülemile c. verse is a művész tolmácsolásában.

**A könyv CD-melléklettel  
kedvezményes áron  
(3900 Ft + postaköltség)  
megrendelhető közvetlenül a kiadótól.  
A kiadótól közvetlenül vásárolt  
példányokhoz hagyományos CD-tokot  
ajándékozunk a CD-melléklethez.**

Tudomány Kiadó: (1) 273-2840  
www.tudomany-kiado.hu

### Dr. Mezősi Emese

1986-ban végzett a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán, 2004-ig a DEOEC I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott, azóta a PTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán az endokrinológia tanszéki csoport vezetője. 1991-ben belgyógyászat, 1996-ban endokrinológiai szakvizsgát tett. 2000–2002 között a University of Michiganen végzett kutatómunkát, a pajzsmirigy betegségei területen. 2002-ben PhD-fokozatot szerzett, 2009-ben habilitált.

### Dr. Molnár Ildikó

1977-ben végzett a Debreceni Egyetem Általános Orvosi Karán. Belgyógyász, endokrinológus, klinikai immunológus és allergológus szakorvos. 1992-ben az MTA levelező aspiránsaként kandidátusi/PhD fokozatot szerzett, 2004-ben habilitált. 1977–1982 között a debreceni Kenézy Kórház I. Belgyógyászati Osztályán, majd 1982–2008 között a III. Belgyógyászati Osztályán dolgozott, 2003-tól megbízott osztályvezető főorvosi minőségben. A 3. Belgyógyászati Alapítvány kuratóriumi elnöke, és a szemész főorvos tiszteletére alapított „Dr. Molnár Lajos-émléklap és -émlékérem” alapító tagja. 2008 óta magánorvosként végez járóbetegellátást mind a három szakterületen, és az endokrinológián belül osteoporosis DEXA-vizsgálatot. Fő érdeklődési területe: Graves-ophthalmopathia, jódeállatottság, neuro-immun-endokrin szabályozások kapcsolata. Rendszeresen oktat az egyetemen, és részt vesz a PhD-hallgatók oktatásában.

### Dr. Rucz Károly

Az orvostudományi egyetemet 1986-ban végezte el Pécsen. 1991-ben Pécsen belgyógyászatból, 1994-ben endokrinológiából, 2001-ben házi-orvostanból szerzett szakképesítést. 2003. január 1-től 2006. február 28-ig a Dombóvári Szent Lukács EÜ KHT I. Sz., illetve 2003. december 1-től 2005. március 31-ig a II. Sz. Belgyógyászati Osztályát is vezette. 2006. július 1-től a PTE, I. Sz. Belgyógyászati Klinika Hetényi Géza Endokrinológiai Osztályán dolgozik klinikai főorvosként. 2009-ben a MDT diabetológus orvosának minősítették.

### Dr. Takács István

Orvosi diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán szerezte summa cum laude eredménnyel 1989-ben. 1989 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinikáján. Jelenlegi beosztása osztályvezető egyetemi docens. PhD-téziseit 2000-ben védte meg. Belgyógyász, endokrinológus, klinikai farmakológus szakorvos. Tudományos érdeklődési területe a kalciumanyagcsere-betegségek genetikai kutatása.

### Dr. Valkusz Zsuzsanna

A Szegedi Tudományegyetem Orvostudományi Karán szerzett általános orvos diplomát 1978-ban. 1983-ban belgyógyászatból, 1986-ban pedig endokrinológiából tett szakvizsgát. 1984-ben az ELTE pszichológia szakán diplomázott. Fő érdeklődési területe az általános endokrinológián túl a pszichoneuroendokrinológia. 2007 óta klinikai főorvos, 2008 óta a Szegedi Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikája endokrinológiai részlegének vezetője.

# MICROCARCINOMA A PAJZSMIRIGYBEN

Dr. Konrády András

Jávorszky Ödön Kórház, Belgyógyászati Osztály és Izotóp Részleg, Vác

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *A pajzsmirigy microcarcinómája a folliculus-epithel 1 cm-nél kisebb rosszindulatú daganata, túlnyomó többségben papilláris rák. Ezért mondanivalónk a papilláris microcarcinómára (PMC) vonatkozik. A betegség előfordulása növekszik, a klinikai lefolyás változatos. A prognózis kitűnő, de néhány esetben a klinikai lefolyás invazív-agresszív vonásokat mutat lokoregionális vagy ritkán távoli áttétekkel. Incidentálisan felismert esetekben a gyógyhajlam jó, és nincs szükség további kezelésre. A klinikailag gyanított vagy bizonyított esetekben azonban radikális terápia indokolt: totális thyreoidectomia, majd radiojóddal végzett abláció. Túlzott vagy a szükségesnél korlátozottabb kezelés egyes esetekben elkerülhetetlen. Recidívák főleg multifokális tumoroknál, atípusos hisztológiai formáknál és nyirokcsomó-érintettségénél fordulnak elő. A gondozást és nyomonkövetést a nemzetközi ajánlások szerint tanácsos végezni.*

**Kulcsszavak:** *pajzsmirigyrák, microcarcinoma, kezelési elvek*

**Konrády A: MICROCARCINOMA OF THE THYROID GLAND**

**SUMMARY:** *Microcarcinoma of the thyroid follicular epithelium is defined as a carcinoma measuring <1 cm in greatest dimension. Overwhelming majority of these tumours have papillary features, therefore, this report is restricted to papillary microcarcinoma (PMC). The incidence is increasing and the clinical course varies widely. Prognosis is excellent but in some cases the clinical behavior of PMC shows aggressive-invasive characteristics with locoregional or rarely distant metastases and poor prognosis. The incidentally detected cases have better outcome and no additional therapy is necessary. When PMC suspected or suggested by aspiration cytology, a more radical treatment indicated: total thyroidectomy followed by radioiodine remnant ablation. Overtherapy or undertherapy for PMC in some cases unavoidable. Recurrences were seen mainly with multifocal tumours or atypical histology and node-positive patients. Follow-up should be similar to those suggested by the different continental consensus reports.*

**Key words:** *thyroid cancer, microcarcinoma, management strategy*

*Magy Belorv Arch. 2009; 62. 341–346.*

A pajzsmirigy microcarcinómája (PMC) a folliculus-epithel 1 cm-nél kisebb rosszindulatú daganata. Elég gyakori betegség, legtöbbször papilláris rák, amely kórlefolyását tekintve igen változatos lehet: az indolens, klinikailag észlelhető betegséget nem okozó kis pajzsmirigyöbttől a invazív-agresszív metasztatizáló formáig. Ez az igen eltérő viselkedés jelenti a legtöbb problémát mind a diagnózis, mind a terápia megválasztásának tekintetében.

## Előfordulás, gyakoriság, nevezéktan

A PMC előfordulása boncolási anyagon 1–36%.<sup>3</sup> Az igen változó gyakoriságot geográfiai különbségek és eltérő módszertani gyakorlat okozza: annál nagyobb a prevalencia, minél vékonyabb sorozatmetszeteket készítenek,<sup>10</sup> minél gyakrabban és kiterjedtebben végzik a vizsgálatokat. Jóddal jól ellátott, illetve jódszegény területeken az előfordulás nem különbözik.<sup>19</sup>

Az összes pajzsmirigyrák 49%-a.<sup>6</sup> Az USA-ban 1968-ban 1,5/100000, illetve 2002-ben 3,5/100000 esetszámot regisztráltak.<sup>6</sup>

Leggyakoribb szövettani típusa a papilláris rák, a folliculáris 0,3–23,6%,<sup>34</sup> medulláris formát csak ritkán írtak le.<sup>1</sup> Ennek familiáris formája genetikai vizsgálat-tal diagnosztizálható, amelynek elterjedésével vélhetően növekedni fog a felismert esetek száma.

A papillárisok között a szklerotizáló variáns ritkább PMC-ben, mint a 10 mm-nél nagyobbaknál, amit azzal magyaráznak, hogy a szklerotizálás a szervezet egyfajta védekező reakciója.<sup>7</sup>

A PMC főleg nőknél jelentkezik, a nő/férfi arány 4:1.<sup>33</sup> Átlagos életkor 40–55 év közötti. Gyerekeken ritka.

Megjelenési formáját tekintve gyakori a multifokális típus, 3–48% közötti előfordulással,<sup>9,14,17,33</sup> ezek között bilaterális elhelyezkedésűek is találhatóak (valamivel kisebb számban). A multifokális tumorok prognózisa eltér az unifokálisokétól. Korábban a mul-

tifokalitást úgy értelmezték, mint intrathyreoidealis metasztázist, de kiderült, hogy különböző RET/PTC újrendeződések mutathatók ki a tumorgócokban, tehát független klonális eredetűek.<sup>37</sup>

A megnövekedett PMC-prevalencia ellenére a betegség-specifikus mortalitás nem nőtt.<sup>6</sup> Ez azt bizonyítja, hogy a klinikai lefolyás általában benignus, ezért kifinomult diagnosztikai eljárások alkalmazása és erélyes terápiás megközelítés általában nem szükséges.

Előbbi megállapítás lehet a gyökere annak a vitának, amely a PMC elnevezése körül volt: nevezhető-e egyáltalán carcinomának? *Harach* az „okkult papilláris tumor” elnevezést ajánlotta már 1985-ben,<sup>10</sup> azért, hogy elkerüljék a szükségtelen műtéteket és a betegek súlyos pszichés reakcióját. Korábban *Hazard* az 1 cm-nél kisebb papilláris pajzsmirigy-tumorok elnevezését illetően több formulát említ:<sup>13</sup> „okkult”, „látens”, „small papillary”, „nonencapsulated”, „okkult szklerotizáló” tumorok. 2003-ban neves szakértői testület a PMC-re új terminológiát javasolt a portói kongresszuson, amely „The Porto proposal”-ként vált ismertté. Lényege: az 1 cm-nél kisebb, vagyis a PMC-k esetén a „carcinoma” elnevezés túl erős, és messzebb vezet, mint a neoplázia biológiai potenciálja. Ezért ezeket (1 cm-nél kisebb monofokális tumorok) „papilláris mikrotumor” elnevezéssel kellene illetni. Kivételt képez a 19 évnél fiatalabb kor, a multicentrikus megjelenés és az atípusos szövettani lelet.<sup>31</sup>

## Diagnózis

A göbös strumák diagnosztikájában az ultrahang (UH), vékonytű-biopszia és a szcintigráfia a legfontosabb módszerek. Utóbbi a PMC felismerésében aligha segít, mert a nukleáris módszer felismerési küszöbe 5–8 mm, eszköztől függően. Az UH fontos adatokat közölhet. PMC-re gyanús, ha a göb echoszegény, nem éles szélű, körülötte a „haló” jelenség vastag, megtört vagy szakaszos. Az UH teszi lehetővé célzott biopszia elvégzését. Ez PMC esetén igen különböző eredményekkel jár. *Kim és mtsa* anyagában<sup>18</sup> a műtét előtt végzett aspirációs citológia 73,6%-ban volt pozitív, másoknál sokkal ritkábban: 22,4%.<sup>20</sup> Az előbbi kivételesen nagy arány PMC-nél. A vékonytű-biopszia nem informál a többgócúságról.

A kórkép leggyakoribb feltalálása incidentális. Jóindulatú pajzsmirigybetegség miatt: Basedow–Graves-kór, uni- vagy multinoduláris, normális működésű vagy hyperthyreosisos esetekben végzett műtéteknél derül ki a PMC. *Baudin és mtsai* 281 esetéből 67,2% volt incidentális.<sup>2</sup> *Roti és mtsai* igen kiterjedt metaanalízist<sup>33</sup> végeztek 243 tanulmányból: összesen 5035 esetből 71%-ban incidentálisan derült ki a PMC. Másoknál az incidentális esetek aránya meglehetősen eltérő, és 11–44% közötti.<sup>21,29,32</sup> Mindennek a jelentőségét az incidentális és a preoperatív gyanús vagy bizonyított esetek prognózisa közötti különbség adja.

A nem incidentális PMC-t megnagyobbodott metasztatikus nyaki nyirokcsomóáttét vagy távoli áttét észlelése alapján diagnosztizálják.

A szövettani szubtypusok megegyeznek az 1 cm-nél nagyobb papilláris rák szubtypusaival: enkapszulált, follikuláris variáns, diffúz szklerotizáló, Hürthle-sejtes, magas és oszlopos sejtes.

A tumor kiterjedése túlnyomórészt mirigyben belüli, ez akár lehet 98% is,<sup>12</sup> másoknál 35%,<sup>27</sup> ugyanakkor egy másik tanulmányban 38%-ban látták a tumor extrathyreoidealis terjedését,<sup>17</sup> bár ebben az anyagban (307 beteg) 84%-ban a tumor nagyobb volt 5 mm-nél. A mirigyben kívüli terjedés gyakoribb, ha a tumor > 1 cm, és ha follikuláris variáns volt.<sup>33</sup> Jelentős számú fiatalon (19 éves kor előtt) észleltek PMC-t a csernobili atomreaktor-katasztrófa után, és ezek a tumorok agresszívok voltak, gyakran mutattak extrathyreoidealis inváziót vagy távoli metasztázist.<sup>38</sup>

Az incidentális PMC társulása hyperthyreosisal 22%, egy- vagy többgöbös strumával 46% volt, ha ezeket operálták.<sup>21</sup>

A diagnosztikát, a prognózis megítélését segítheti a molekuláris genetikai analízis. Így a p53 gén expressziója jelzője a rossz prognózisnak (a mutált p53 gén expressziója és a tumor differenciálódása között összefüggés van), de nem volt szoros összefüggés az immunhisztokémiai módszerrel kimutatott p53-expresszió és a nem, életkor, hisztológiai variáns, invazivitás, multifokális és nyirokcsomóáttét keletkezése között.<sup>5</sup> Különböző markereket vizsgálva azt találták, hogy a klinikailag nyilvánvaló metasztázisoknál a sejtproliferáció, apoptózis és a metasztázis-szuppresszor expressziója nagyobb volt, mint a nem metasztatizáló esetekben.<sup>15</sup> Sok vizsgálat történt a cyclin-D1 expressziójára vonatkozóan, amely nagyobb volt ugyan áttétképzésnél, de a két csoport közötti átfedések miatt ennek elkülönítő jelentősége csekély.<sup>22</sup> A RET/PTC3 pozitívitas a csernobili esetekben volt gyakori, de más tanulmányokban is az agresszivitást jelezte.<sup>33</sup>

## Lokoregionális áttét

Mivel a PMC-k döntő többsége papilláris rák, gyakori a nyirokcsomóáttét: 12–64% az irodalomban,<sup>17</sup> a legtöbb tanulmányban 20–30% körüli,<sup>11,13,28</sup> csak kivételesen találunk 10% alatti előfordulást.<sup>9,20</sup> Gyakoribb a nem incidentális formánál.<sup>33</sup>

A TNM beosztás szerinti N1a (prae-és paratrachealis, praelaryngealis) gyakoribb, mint az N1b (egyoldali, kétoldali vagy ellenoldali cervicális vagy felső mediastinalis) (37 vs. 9%).<sup>17</sup> Nemritkán az első tünet és a nem incidentális feltalálás forrása.<sup>2</sup>

Korábbi megállapítások szerint a papilláris rák a nyirokutakon terjed, és így alakul ki a nyirokcsomóáttét, azonban nemrég olyan vizsgálatokat közöltek, amelyek szerint a metasztázis új mutációs esemény: új BRAF mutáció.<sup>24,33</sup>

Egyes megfigyelések szerint a nyirokcsomóáttét nem függ a tumor nagyságától, 5 mm-nél kisebb PMC-nél 25,7%-os, 5–10 mm közöttieknél 24,1%-os gyakoriságot találtak.<sup>3</sup> Másoknál az 5 mm-nél kisebb PMC-k esetén nem volt nyirokcsomóáttét.<sup>32</sup> Multifokális megjelenési formánál elég egyértelműen gyakoribb.<sup>2</sup>

A nyirokcsomóáttét jelenléte meghatározó a PMC kezelésében, különösen laterális lokalizáció esetén.

### Távoli áttét

A távoli áttét PMC-ben nem gyakori, a legtöbb tanulmányban 0,3–1,0% közötti,<sup>12,17,25</sup> egyetlen munkában találhatunk 3%-os előfordulást. Szignifikáns a társulása nyirokcsomóáttétekkel és a szklerotizáló szubtypussal,<sup>29</sup> de nem függ össze jelentkezése a tumor nagyságával. Disztális áttétekre akkor a legnagyobb az esély, ha a műtétnél nyirokcsomó-metasztázist találtak.<sup>29</sup>

### Recidíva, mortalitás

A PMC recidívája nem gyakori: 2,2% és 14% közötti adatokat találunk,<sup>2,17,20,25</sup> ezek csaknem mindegyike lokoregionális. 20 és 40 éves nyomonkövetési adatok szerint 6, illetve 8%-os recidívaarányt találtak.<sup>12</sup> A tumor nagyságát tekintve 5 mm-nél kisebb PMC-nél 3%, 6–10 mm közöttieknél 14%-os gyakoriságot írnak le.<sup>23</sup> Multifokális tumornál 8,6%, míg egygócú tumornál csak 1,2% volt a relapszus.<sup>2</sup>

Úgy látszik, hogy a recidíva kialakulásában a tumor nagyságának, a többgócúságnak, az első műtét kiterjedtségének és a nyirokcsomó-metasztázisoknak van szerepe,<sup>2,11,12</sup> különösen akkor, ha az laterális lokalizációjú volt.<sup>17</sup>

A mortalitás 1% alatti.<sup>3,12,25</sup> Ez a nagyon kicsi betegség-specifikus mortalitás feltétlenül azt jelenti, hogy a PMC viszonylag benignus betegség, különösen akkor, ha előfordulásának gyakoriságára gondolunk.

Mivel a távoli áttétek és a mortalitás prevalenciája gyakorlatilag azonos, arra lehet következtetni, hogy ok-okozati összefüggés áll fenn a kettő között.

### Terápia

#### Műtét

A PMC-vel kapcsolatos rejtély a műtét megoldás megválasztásánál csúcsosodik ki. A preoperatív stagingnek kell meghatározni a végzendő műtét nemét: lobectomia (és isthmectomia) vagy totális („near total”) thyreoidectomia.

A vélemények két nagy csoportba sorolhatók. Az egyik csoport a PMC megoldására kétféle műtétet ajánl:<sup>2,18,26</sup> korlátozott műtét (lobectomia) és totális thyreoidectomia. Lobectomia megengedett az egygöbös PMC-nél,<sup>2</sup> ha nincs nyirokcsomóáttét, extrathy-

roidealis terjedés és a másik lebeny tumormentes, illetve ha nem volt előzetes besugárzás. Minden más esetben radikális műtét szükséges: totális thyreoidectomia.<sup>4,17,26</sup> Ha benignus tumort feltételezve lobectomiát végeztek, de az angioinvaszív folliculáris carcinómának bizonyult, komplettálós műtétet kell végezni. A szerzők másik csoportja csak a totális thyreoidectomiát ajánlja standard műtétként a PMC megoldására.<sup>16,18,29,30,34</sup> Azzal érvelnek, hogy lobectomiánál számos információ elveszik (pl. multifokalitás, bilaterális elhelyezkedés) és csökken a tireoglobulin-monitorozás lehetősége. Állítják: a totális kiirtás nemcsak hasznos, hanem szükséges is.<sup>34</sup> Veszélyesebb – a szövődmények szempontjából – újra operálni heges szövetekben, mint totális thyreoidectomiát végezni.

Centrális nyirokcsomó-disszekciót javasolnak, ha a nyirokcsomó tumorgyanús. Laterális nyirokcsomó-érintettség esetén laterális módosított disszekció szükséges.<sup>34</sup>

A kiterjesztett műtét javítja a nagy kockázatú betegek túlélési arányát, míg a recidíva valószínűsége csökken totális thyreoidectomiánál a kis kockázatú betegekben.<sup>4</sup>

Sajnos a legpontosabb preoperatív staging esetén sem mindig lehet előre megmondani, hogy melyik műtét típus lesz az optimális. A terápia megfontolása nem egyedül a tumor átmérőjén múlik,<sup>29</sup> hanem figyelembe kell venni a pajzsmirigytek közelségét, a hisztológiai típust (szubtypust), az életkort, a familiaritást – és ha majd lehetőség lesz rá –, a molekuláris genetikai markereket.<sup>8</sup>

Incidentálisan fellelt PMC-k esetén a konzervatív megközelítés, korlátozott műtét legtöbbször indokolt, nyirokcsomó-disszekció nem szükséges.<sup>30</sup> A nem incidentális, klinikailag evidens tumorok és/vagy nyirokcsomó-metasztázis esetén totális pajzsmirigy-eltávolítás szükséges. A tumorok 16%-a lehet agresszív, nem ritkán idős férfiakon fordul elő,<sup>20</sup> ilyenkor a műtét megoldásnak is radikálisnak kell lennie.

#### Radiojód-kezelés

A posztoperatív radiojód-kezelés (remnant abláció) csökkenti a recidíva arányát, de az irodalmi adatok nem egybehangzóak.<sup>8</sup> Korlátozott műtétnél, kis kockázat esetén nem jön szóba <sup>131</sup>I alkalmazása. Indokolt izotópot adni multicentrikus PMC-k esetén, nyirokcsomóáttéteknél, kapszuláris invázióknál vagy érbetérés észlelésénél.<sup>30</sup> *Roti és mtsai* csaknem minden betegre kapott <sup>131</sup>I-t,<sup>32</sup> megjegyzendő azonban, hogy 243 betegből csak 11,4% volt az incidentálisan feltalált PMC, s ezeknek jobb a prognózisa. *Sawka és mtsai* nem tudták igazolni az izotópkezelés jó hatását a kis kockázatú betegekben.<sup>35</sup>

Magunk a T1 csoportba tartozó differenciált papilláris rákos betegeink között 19 PMC-t tartunk nyilván, akik <sup>131</sup>I-terápiát kaptak (ez a T1-csoport 79%-a). A kezelés oka: invazív hisztológia (8 beteg), multi-

fokális (7 beteg), nyirokcsomóáttét (3 beteg), utóbbi agresszív szövettani lelettel párosulva (1 beteg). Nyomonkövetési idő átlagosan 58 hónap. Alkalmazott dózis átlagosan 2,3 GBq <sup>131</sup>I (medián: 2,0 GBq). 18 beteg tünetmentes, egy beteg többszöri kezelés után sem betegségmentes: szövettani szubtipusa invazív folliculáris variáns.

A PMC-esetekben radiojód-kezelés ritkábban indokolt, 96%-os alkalmazása<sup>32</sup> túlzásnak látszik, a 44%-os<sup>2</sup> inkább reálisnak. *Hay és mtsai* betegeiben nem javította a posztoperatív kilátásokat,<sup>13</sup> és unifokális, intrakapszuláris, nyirokcsomó-érintettség nélküli esetekben mások sem látják hasznát.<sup>26,35</sup> Egyébként a multifokáltság, a nyirokcsomóáttét, atípusos szövetten képezi a leggyakoribb javallatot a radiojód adására. Saját anyagunk is ezt igazolta. A hatékonyság igen jó (egyetlen betegünkön perzisztál a tumor).

### Prognózis

A PMC prognózisa nagyon kedvező. Nyirokcsomóáttét, illetve távoli áttét nélküli esetekben a 10 éves túlélés 92–97%-os.<sup>3</sup> Mindazonáltal néhány esetben a PMC agresszivitást mutat, és ezt nehéz megjósolni a diagnózis idején.

Lymphocytás thyreoiditis javítja, hiánya illetve Basedow–Graves-kór együttes jelenléte rontja a kilátásokat.<sup>23,28,29</sup>

Figyelemre méltó, hogy a korábbi TNM beosztásban a T1 csoportba a <1 cm tumorok kerültek, míg az utolsó, 2002. évi változatban a T1 csoportot a 2 cm-nél kisebb tumorok alkotják.<sup>36</sup> Vélhetően a változtatással a kis tumorok kedvezőbb prognózisára is gondoltak.

A prognózist befolyásolja az életkor és a nem. Idősebbeken rosszabb a kilátás.<sup>20,29</sup> Nőkben gyakoribb a PMC, férfiakban előnytelenebb prognózisú.<sup>17,20</sup>

Az incidentálisan talált esetekben jobbak, a nem incidentálisan kimutatott PMC-k esetén pedig rosszabbak a kilátások. A tumor nagysága valószínűleg nem meghatározó,<sup>3,29,32</sup> míg a multifokáltság rossz prognosztikus indikátor.<sup>2,12</sup> Jelentősége van az első műtét kiterjedtségének is.<sup>2</sup> Sokan a legerősebb prognosztikus értékűnek tartják a nyirokcsomóáttétek jelenlétét.<sup>12,17,29</sup> A nyomonkövetéskor vizsgált stimulált tireoglobulin-érték jelentőségét említettük: minél nagyobb, annál rosszabbak a kilátások (10 ng/ml felett akár 70% a recidíva).<sup>35</sup> Említettük a távoli metasztázisok és a mortalitás összefüggéseit. A genetikus markerek is jelezhetik a rossz kilátásokat (proliferatív, apoptotikus, szuppresszor stb. markerek).<sup>5,15</sup>

Saját észleléseink is azt mutatták, hogy atípusos hisztológia és multifokáltság esetén csak a radiojódal kezelt PMC-k esetén várhatunk jobb eredményt.

A posztoperatív ellenőrzésnél az endogén TSH által stimulált tireoglobulin jól jelzi a recidíva valószínűségét. Ha ez <1 ng/ml, a recidíva 1,1% volt, 1–10 ng/ml közötti értéknél 15% és 10 ng/ml felett 68,7%.<sup>30</sup>

### Tiroxinkezelés

A posztoperatív, illetve posztablatív kezelés utáni tiroxinadagolás célja a hypothyreosis korrekciója (szubsztitúció), illetve a TSH szupprimálása abból a célból, hogy gátoljuk a TSH-dependens daganatnövekedést serkentő hatást.

A tiroxinkezelést tanácsos minden esetben alkalmazni, és ennek módszere nem különbözik a differenciált pajzsmirigyák 1 cm-nél nagyobb eseteiben elkezdett tiroxinterápiától. Lobectomia után a bennmaradó lebenyben keletkező eltérés veszélyét csökkenti a tiroxin által kiváltott TSH-szuppresszió. Totális thyreoidectomia után kis kockázatú betegben a 6–12 hónapos kontrollnál végzett stimulált tireoglobulin kedvező eredménye (nem detektálható) alapján a szuppresszió feleslegessé válik, a szubsztitúció fenntartása pedig 0,5–1,0 mIU/l TSH-értékhatár között ajánlott. Nagy kockázatú esetekben azonban a szuppresszió fenntartása tanácsos (TSH <0,1 mIU/l).

### Gondozás, nyomonkövetés

A PMC-s betegek gondozása nem különbözik a többi (T1 tumor >1 cm-nél, T2, T3, T4) differenciált pajzsmirigyákos betegétől. Az első posztoperatív-posztablatív kontroll 3 hónap után szükséges, és célja a tiroxinkezelés ellenőrzése, 6–12 hónap múlva UH-vizsgálat és stimulált tireoglobulin-meghatározás (rekombináns humán TSH-val vagy tiroxinkihagyással). Ha nincs UH-eltérés és a tireoglobulin nem mérhető tartományban van, betegségmentes állapot áll fenn, és a TSH időszakos ellenőrzése mellett elegendő évenként a tireoglobulin-szint tiroxinkezelés alatt végzett meghatározása. Mindez a kis kockázatú betegekre érvényes. Nagy kockázatú esetekben a laboratóriumi paraméterek (főleg a tireoglobulin) és a képalkotó eljárások (UH, diagnosztikus egésztest-scan, MRI, PET-CT) szelektív alkalmazása után lehet dönteni az újabb műtét vagy a radiojód-kezelés szükségességéről.

### Összegezés

A PMC gyakori elváltozás, amely legtöbbször indolens, benignus lefolyású, néhány esetben azonban invazív-agresszív, metasztatizáló tendenciát mutat. Klinikailag komoly problémát jelent az utóbbi betegcsoport kiszűrése, ezek a betegek természetesen más terápiás beavatkozásokat igényelnek. Az alapos morfo-strukturális stb. adatgyűjtés utáni preoperatív staging sarkpontja az optimális terápiás stratégia kijelölésének. Egyébként a gyógyhajlam, a gyógyeredmény kiváló, a mortalitás igen kicsi és a távoli áttétek jelentkezésével kapcsolatos. Körvonalazhatók a recidíva veszélyét hordozó tényezők. A kezelésre és utánkövetésre vonatkozó ajánlásokat mind a kontinentális, mind a hazai (szakmai kollégiumok által meghatározott) protokollok tartalmazzák.

## Irodalom

1. **Albores-Saavedra J, Krueger JE:** C-cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pathol* 2001; **12:** 318-365.
2. **Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lombroso JD, Parmantier C, Schlumberger M:** Microcarcinoma of the thyroid gland: the G. Roussy Institute experience. *Cancer* 1998; **83:** 553-559.
3. **Chow SM, Law SC, Chan JK, Aun SK, Yau S, Lau WH:** Papillary microcarcinoma of the thyroid - prognostic significance of lymph node metastases and multifocality. *Cancer* 2003; **98:** 31-40.
4. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, St Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman S, Tuttle R:** Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; **16:** 109-141.
5. **Corapcioglu D, Sak S, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Uysal A, Kocak S, Aydinoglu S, Erdogan G:** Papillary microcarcinomas of the thyroid gland and immunohistochemical analysis of expression of p53 protein in papillary microcarcinomas. *J Transl Med* 2006; **4:** 28-34.
6. **Davies L, Welch HG:** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States 1973-2002. *JAMA* 2006; **295:** 2164-2167.
7. **Dematos P, Ferreira A, Ward L:** Prevalance of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr-Pathol* 2006; **17:** 165-173.
8. **Dietlein M, Schober O, Schicha H:** Overtherapy or undertherapy for papillary thyroid microcarcinoma? *Nuklearmedizin* 2004; **4:** 107-113.
9. **Fardella B, Jimenez M, Gonzales H:** Características de presentación del microcarcinoma papilar de tiroides: experiencia retrospectiva de los últimos 12 años. *Rev Med Chill* 2005; **133:** 1305-1310.
10. **Harach HR, Franssilla KO, Wasenius VM:** Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1985; **56:** 531-538.
11. **Hay ID, Grant CS, van Herden JA, Goellner JR, Ebershold JE, Bergstrahl EN:** Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992; **112:** 1139-1147.
12. **Hay ID, Hutchinson ME, Gonsales LT, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Titompson GB, Sebo TJ, Goellner JR:** Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60 year period. *Surgery* 2008; **144:** 900-987.
13. **Hazard HB, Dempsey WS:** Nonencapsulated sclerosing tumors of the thyroid. *J Clin Endocr* 1949; **9:** 1216-1231.
14. **Ito Y, Urono T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T:** An observational trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; **13:** 381-387.
15. **Ito Y, Urono T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A:** Papillary microcarcinomas of the thyroid with preoperatively detectable lymph node metastasis show significantly higher aggressive characteristics on immunohistochemical examination. *Oncology* 2005; **68:** 87-96.
16. **Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Thomas-Bigos T, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skaruli SM, Maxon AR, Sherman S:** Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; **16:** 1229-1242.
17. **Kim TY, Hong SJ, Kim JM, Kim WG, Gong G, Ryu JS, Kim WB, Yun SC, Shong YK:** Prognostic parameters for recurrence of papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Cancer* 2008; **8:** 296-307.
18. **Kim JH, Yang JH:** Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J Korean Surg Soc* 2001; **61:** 485-490.
19. **Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G, Ludmany E, Uhrin K, Gorombey Z, Kovacs L, Hubina E, Bodo M, Goth M, Szabolcs I:** Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005; **15:** 152-157.
20. **Lin J-D, Chen Sz-T, Chao T-C, Hsuesh CH, Weng H-F:** Diagnosis and therapeutic strategy for papillary thyroid microcarcinoma. *Arch Surg* 2005; **140:** 940-945.
21. **Lin JD, Huang BY, Chang HY:** Clinical experience in the diagnosis of 125 papillary thyroid microcarcinomas. *Endocr Rel Cancer* 1998; **5:** 239-245.
22. **Londero S, Godballe Ch, Krogdahl A, Bastholt L, Specht L, Hjort-Sorensen Ch, Pedersen HB, Pedersen U, Christiansen P:** Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: Is the immunohistochemical expression of cyclin D1 or galectin-3 in primary tumour an indicator of metastatic disease? *Acta Oncol* 2008; **47:** 451-457.
23. **Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S:** Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 2008; **32:** 747-753.
24. **Ocer G, Ebina K, Mahaluart P, Rimura E, Cerutti J:** Investigation of BRAF mutation in a series of papillary thyroid carcinoma and matched lymph node metastasis reveals a new mutation in metastasis. *Clin Endocr* 2005; **62:** 509-511.
25. **Orsenigo E, Beretta E, Fiacco E, Scaltrini F, Veronesi P, Invernizzi L, Gini P, Fiorina P, Di Carlo V:** Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Eur J Surg Oncol* 2004; **30:** 1104-1106.
26. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J, Wiersinga W:** European consensus for the management of patients with differentiated carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocr* 2006; **154:** 787-803.
27. **Papini E, Guiglielmi R, Biachini A:** Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocr Metab* 2002; **87:** 1941-1946.
28. **Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R:** Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocr Metab* 1998; **83:** 2805-2809.
29. **Pellegriti G, Schollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A:** Clinical behaviour and outcome of papillary thyroid cancer smaller than 1,5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocr Metab* 2004; **89:** 3713-3720.
30. **Pearce E, Braverman LE:** Papillary thyroid microcarcinoma outcomes and implication for treatment. (Edit.) *J Clin Endocr Metab* 2004; **89:** 3710-3712.

31. **Rosai J, Livolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED:** Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: The Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003; **11**: 249-251.
32. **Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L, Pearce E, Braverman L, Ubert E:** Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: result of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocr Metab* 2006; **91**: 2171-2178.
33. **Roti E, Ubert E, Bondanelli M, Braverman L:** Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocr* 2008; **159**: 659-673.
34. **Ruggieri M, Genderini M, Gargiulo P, Del Grammaastro A, Mascaro A, Luongo B, Paolini A:** Surgical treatment of differentiated microcarcinomas of the thyroid. *Eur Rev Med Pharm Sciences* 2001; **5**: 85-89.
35. **Sawka AM, Kullathorm T, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC:** A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocr Metab* 2004; **89**: 3668-3676.
36. **Shah JP, Kian K, Forastiere A, Hoffmann HT, Jack Lee J, Lydiatt W, Medina JE, Mukherj S, Oliva ME, Osullivan B, Paulino A, Singh B, Weber R, Weymuller E:** American Joint Committee on Cancer. *Cancer staging manual*. 6<sup>th</sup> edition. New York. Springer-Verlag. 2002; 77-87.
37. **Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A:** Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2406-2412.
38. **Williams ED:** Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; **8**: 181-183.

Levelezési cím: Dr. Konrády András  
 Jávorszky Ödön Kórház, Belgyógyászati Osztály és Izotóp Részleg  
 2600 Vác, Argenti Döme tér 1-3.  
 E-mail: andras.konrady@endokrinologia.hu



# HYPOPHYSISELÉGTELENSÉG

Dr. Mezősi Emese, Dr. Nemes Orsolya

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A hypopituitarismus általában nem specifikus tünetekkel járó, nehezen diagnosztizálható betegség, amely ugyanakkor életveszélyes állapotokhoz vezethet, és hosszú távon is fokozott halálozással jár. Etiológiájában a figyelem előterébe került a koponyatraumát vagy subarahnoidalis vérzést követően kialakult hypophysiselegtelenység. E kórképek előfordulása alapján feltételezhető, hogy a hypophysiselegtelenység lényegesen gyakoribb, mint azt korábban becsülték, és felismerésében hangsúlyozott a családorvosok szerepe. Ritka, leggyakrabban várandós állapothoz kapcsolódó betegség az autoimmun hypophysitis, amelyben változatos sorrendben és kombinációban jelentkeznek a hormonhiányok tünetei. A jelenleg használt hormonpótló kezelések célja az élettanit megközelítő hormonszintek elérése, valamint a beteg számára kényelmes alkalmazás. A kezelés mindig egyénre szabott. Az optimális hormonpótlás kérdésében számos kihívással kell szembenézni: 1. Nem rendelkezünk megfelelő laboratóriumi paraméterekkel az ideális pótlás megítéléséhez, ezért fokozottan kell figyelni a klinikai képet. 2. Egy adott hormon bevezetése vagy dózisének módosítása befolyásolja a többi hormon iránti igényt. 3. A hormonpótlás kívánt szintjét az életkor, a társbetegségek és a várandós állapot jelentősen módosítják. Bővültek ismereteink a mellékvese glukokortikoid-termeléséről, ami a pótlás dózisének csökkentéséhez vezetett. Lényeges a fejlődés a férfi hormonpótlás vonatkozásában, elérhetővé váltak a transzdermális készítmények és a háromhavonta adandó intramuszkuláris injekció. A hypopituitarismus ellátásában felnőttkorban is rutin eljárásá vált a növekedési hormon pótlása. A nem megfelelő hormonpótló kezelés hozzájárul a hypophysiselegtelenségben szenvedők fokozott mortalitásához.

**Kulcsszavak:** hypopituitarismus, centrális hypadrenia, centrális hypothyreosis, hypogonadotrop hypogonadismus, növekedési hormon-hiány

Mezősi E, Nemes O: HYPOPITUITARISM

**SUMMARY:** Hypopituitarism usually has nonspecific symptoms which makes the diagnosis difficult. At the same time, it can provoke acute life-threatening conditions and the long-term mortality is also increased. The importance of posttraumatic brain injury and subarachnoidal hemorrhage is recently emphasized in the etiology of pituitary failure. Based on the prevalence of these disorders, it is presumed that hypopituitarism is much more common than it was previously believed. Family practitioners have an important role in the recognition of hypopituitarism. Autoimmune hypophysitis is a rare disorder usually diagnosed in association to pregnancy, with unusual order and combination of hormonal deficiencies. Recently, hormone replacement therapy aims the near physiological hormone levels and convenient administration. The therapy is always individual. The optimal hormone replacement faces a number of challenges: 1. No perfect laboratory parameters are available to estimate the optimal hormone replacement, so that clinical evaluation is still important. 2. The introduction of a new hormone modifies the need for the other hormones. 3. The hormone requirement is influenced by the age, the associated disorders and pregnancy. The accumulation of our knowledge about the glucocorticoid production of the adrenal gland resulted in a decreased substitution dose. There is a significant improvement in the androgen replacement therapy, as transdermal and intramuscular preparations are available. The growth hormone therapy becomes a routine procedure in the attendance of pituitary failure. The inappropriate hormone replacement therapy contributes to the increased mortality rate of patients with hypopituitarism.

**Key words:** hypopituitarism, central adrenal failure, central hypothyroidism, hypogonadotropic hypogonadism, growth hormone deficiency

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 347–354.

## Epidemiológia és etiológia

A hypophysis elülső és/vagy hátsó lebenye működésének teljes vagy részleges kiesését hypopituitaris-musnak nevezzük. Első leírója 1914-ben *Simmonds*

volt. A felnőttkori hypopituitarismus prevalenciája 45/100000, átlagos incidenciája 4/100000/évre becsülhető.<sup>17</sup> A hypophysiselegtelenység életveszélyes állapothoz vezethet, és hosszú távon is fokozott halálozással jár.<sup>23</sup> E tanulmány célja, hogy áttekintést adjon

a hypophysiselégtelenség etiológiájában tapasztalt változásról és a kezelésben az elmúlt időszakban bekövetkezett fejlődésről.

Az agyalapi mirigy működészavarának hátterében veleszületett defektusok, a hypothalamus és hypophysis szerzett betegségei és a hypophysisnyél sérülését okozó kórképek állhatnak. A hypopituitarismus okait az 1. táblázat összegzi. A veleszületett okokat illetően utalunk magyar szerzők ezen tárgykörben megjelent közleményére.<sup>12</sup> Egy Spanyolországban végzett, népességalapú vizsgálat a hypopituitarismus okaként 61%-ban hypophysistumort, 9%-ban sellakörnyéki térfoglalást, 30%-ban nem tumoros okot talált, 11%-ban idiopathiának nyilvánították a betegséget.<sup>16</sup>

A hypophysis tumorai lényegesen gyakrabban fordulnak elő, mint azt korábban gondoltuk. Egy közel-múltban megjelent metaanalízis az epidemiológiai vizsgálatok (autopsziás és radiológiai) eredményeinek összegzése alapján 16,5%-nak találta a prevalenciát.<sup>10</sup> Az egy cm-nél nagyobb (makro)adenomák prevalenciája viszonylag kis szórással 0,16–0,2%-nak adódott, ami azt jelenti, hogy 600 egyénből egynek van fel nem ismert makroadenomája. A hypophysis-adenomák magyarországi előfordulásáról nem áll rendelkezésre epidemiológiai adat. Az operált tumorok viszonylag kis száma alapján a hypophysis térfoglaló folyamatainak többsége diagnosztizálatlan marad. A klinikai jelentőséggel bíró, családorvosi adatbázisban szereplő hypophysis-adenomák prevalenciája egy belga populációban 1:1064-nek bizonyult, amely 3,5–

5-ször nagyobb, mint az a korábbi közlések alapján várható lett volna.<sup>9</sup>

Az utóbbi időben derült fény a koponyatraumát és subarachnoidális vérzést követően kialakuló hypophysiselégtelenségre, amelynek gyakorisága valószínűleg lényegesen meghaladja a korábban feltételezett értéket, de mostanáig diagnosztizálatlan maradt. A kérdést vizsgáló tanulmányok a betegek 35, illetve 48%-ában találtak bizonyos mértékben elégtelen hypophysisműködést koponyatraumát, illetve subarachnoidális vérzést követően.<sup>6,17</sup> A leggyakrabban a növekedési hormon és a gonadotrop hormonok hiánya fordult elő. A hormonális diszfunkció feltehetően hozzájárul a koponyasérülésen átesett egyének teljesítménycsökkenéséhez, fizikai, emocionális, kognitív és szociális értelemben egyaránt. Gyermekek és serdülőkorban bekövetkezett traumát követően különösen fontos a hypophysis működészavarának felismerése, mert ők a legsúlyosabban érintettek a növekedési zavar és a nemi érés elmaradása által.<sup>11</sup> Régióta ismert volt, hogy a sellakörnyéki tumorok irradiációja hosszú távon hypopituitarismust okoz. Az egyéb lokalizációjú agytumorkok sugárkezelése után azonban a betegek nem részesültek endokrinológiai gondozásban. E betegek 41%-ában igazolódott hypophysiselégtelenség.<sup>1</sup> Még meglepőbbek voltak azok a közlések, amelyek a nem sellakörnyéki tumorok miatt műtéten átesett és az ischaemiás stroke-ot elszenvedett betegek között a hypopituitarismus előfordulását 38, illetve 19%-nak találták.<sup>7,18</sup>

A hypophysis-apoplexia egy nagy esetszámú vizsgálatban a hormonálisan inaktív adenomák 21%-ában bekövetkezett.<sup>14</sup> A műtét után a hypophysis működése normalizálódott a betegek 24%-ában, részleges elégtelenség maradt 38%-ában, a további 38%-ban pedig a betegek teljes hormonpótlásra szorultak. A hosszú távú kimenetel szempontjából a betegek nem voltak rosszabb helyzetben, mint az apoplexiát nem szenvedett, kontroll hypophysistumoros csoport.

A hypophysiselégtelenség ritka oka a lymphocytás hypophysitis, amely szokatlan klinikai képpel jelentkezik.<sup>8</sup> Az előzményben nincs infertilitás, egyéb autoimmun manifesztáció előfordul. Az esetek 43%-a kapcsolódik a várandós állapothoz. A hypophysis és a placenta közös antigénjeként a gamma- és alfa-enoláz azonosították. A fejfájás vezető tünet (47%) (a gyorsan növekvő hypophysis által okozott nyomási tünet). A látótér beszűkülése gyakori (33%). Az MRI alapján egyes szakértők elkülöníthetőnek tartják az adenomáktól, mások nem. A kezelést illetően is megoszlanak a vélemények. A kortikoszteroid terápiás szerepe ellentmondásos. Akut műtét indokolt, ha dekompresszió szükséges. Az adenohypophysiselégtelenség gyakori és súlyosabb, mint ahogy az az elváltozás mérete alapján várható lenne, nem a megszokott sorrendben esnek ki a hormonok, izolált hormonhiányok előfordulnak (ACTH-hiány: 33%, TSH-hiány: 13%, prolaktinhiány: 31%, FSH-, LH-hi-

#### 1. táblázat. A hypopituitarismus okai

- Hypophysistumorkok
  - Adenomák
  - Egyéb tumorok
- Sellakörnyéki tumorok
  - Craniopharyngeoma
  - Meningeoma
  - Egyéb tumorok
- Agykárosodás
  - Koponyatrauma
  - Subarachnoidális vérzés
  - Ischaemiás stroke
  - Idegsebészeti beavatkozás
  - Agytumorkok sugárkezelése
- Hypophysis vérellátási zavara
  - Hypophysis-apoplexia
  - Sheehan-szindróma
- Autoimmun betegség
  - Lymphocytás hypophysitis
- Egyéb gyulladások
- Empty sella
- Haemochromatosis
- Genetikai okok

ány: 26%, hyperprolactinaemia: 23%, diabetes insipidus: 27%).

## Patofiziológia és klinikai kép

A hypophysiselégtelenség patofiziológiájában három alapvető mechanizmus játszik szerepet:

1. a hypothalamikus faktorok termelésének kiesése;
2. a hypophysisnyél sérülése;
3. a hypophysist destruáló folyamat.<sup>17</sup>

Sok betegben ezek az okok együtt jelentkeznek. A hypothalamikus diszfunkció mechanizmusa csak részben tisztázott, a direkt neuronális és vaszkuláris károsodás mellett feltételezik, hogy megváltozik a sérült agyterületekről érkező neurotransmitter input. Ez a hipotézis próbál magyarázatot adni a távoli agyterületeket ért károsodások (műtét, stroke, irradiáció) neuroendokrin működészavart kiváltó hatására.<sup>4</sup> Koponyatraumát és subarachnoidealis vérzést követően nagy százalékban találtak nekrozist, vérzést, fibrózist a hypothalamus-hypophysis régiójában.<sup>5</sup> A nagy hypophysis tumorok jelentős nyomásfokozódást okozhatnak a sellában (akár 60 Hgmm), ami a hypophysisnyél és a portális erek kompressziójához vezet. Ez egyben magyarázza, hogy a tumor eredményes eltávolítása után a hypophysis működése visszatérhet. Az intrasellaris nyomás pozitív korrelációt mutat a szérum prolaktinszintjével. A hypophysis fejlődését szabályozó transzkripciós faktorok (HESX1, LHX1, PRO1, POU1F1) mutációi a hypopituitarismus jól ismert okai.<sup>12</sup>

A klinikai spektrum nagyon széles, egy hormon enyhe hiányától valamennyi hormon teljes kieséséig terjed. A tünetek jellegét és súlyosságát a hormonális diszfunkció típusa, súlyossága és fennállásának időtartama egyaránt meghatározza. Az esetek többségében a hypophysis hormontermelésének csökkené-

se lassú folyamat, hónapokig-évekig tart és általában több hormontengelyt érint.<sup>17</sup> A kezdeti klinikai tünetek rendszerint enyhék és nem specifikusak. Hypophysis-apoplexiában a hypopituitarismus akut kezdettű és általában súlyos.<sup>14</sup> A klinikai képet színezik az alapbetegségből adódó tünetek (hypophysis-adenoma esetén hormontútermelés, kompressziós szindróma, koponyatrauma után neurológiai és pszichológiai maradványtünetek). A hypopituitarismus tüneteit a 2. táblázat részletezi.

## Diagnózis

Az alap hormonszintek meghatározása rendszerint elegendő a prolaktintermelés, a hypophysis-pajzsmirigy és a hypophysis-gonád tengely vizsgálatára. Az alap hormonszintek minden esetben a perifériás hormon(ok) és a hypophysishormon egyidejű mérését jelentik. Az elsődleges pajzsmirigybetegségekkel ellentétben a TSH-meghatározás nem alkalmas a centrális hypothyreosis szűrésére, a diagnózis az alacsony fT<sub>4</sub>-hez társuló nem megfelelően emelkedett TSH alapján mondható ki. A TSH-szint a betegek mindössze 8–19%-ában alacsony, 70–84%-ban a normális tartományban helyezkedik el, 8–11%-ban pedig enyhén emelkedett, ilyenkor biológiailag inaktív TSH termelődik.<sup>3</sup> Az fT<sub>3</sub> a betegek 75%-ában csökkent. A TRH-teszt érzékenysége a másodlagos hypothyreosis vonatkozásában alacsony, mindössze a betegek 35–55%-ában észlelhető lapos TSH-válasz, ezért kizorult a gyakorlatból.<sup>17</sup>

A hypophysis-mellékvese tengely és a GH-termelés zavara általában csak stimulációs tesztek alapján mondható ki, bár a bazális hormonértékeknek itt is van jelentősége. A másodlagos hypadrenia vonatkozásában a 100 nmol/l alatti kortizolszint 100%-os specificitással és 50% szenzitivitással rendelkezik.<sup>17</sup> Ha a reggeli kortizolszint >500 nmol/l, a mellékvese-elég-

2. táblázat. A hypopituitarismus tünetei

Hormon	Panaszok és tünetek	Vizsgálati leletek
ACTH	Krónikus: fáradékonyság, fogyás, hányinger, izomfájdalom, kóros stresszválasz, hangulati zavarok, memóriazavar Akut: gyengeség, szédülés, hányinger, hányás, keringési elégtelenség, shock	Hypotensio, hypoglykaemia, anaemia, lymphocytosis, eosinophilia, anorexia
TSH	Kimerültség, fáradékonyság, bőrszárazság, obstipáció, hajhullás, rekedtség, csökkent libidó, csökkent kognitív teljesítmény, memóriazavar, depresszió, ingerlékenység, menstruációs zavar	Hízás, bradycardia, hypotonia, myopathia, megnyúlt reflexidő
FSH/LH	Nő: oligo/amenorrhoea, csökkent libidó, infertilitás, gyengeség, depresszió Férfi: csökkent libidó, impotencia, infertilitás, gyengeség, hangulatzavar, a testszőrzet kihullása	Osteoporosis, emlőatrofia, finom ráncok, felgyorsult atherosclerosis Csökkent izomtömeg, osteoporosis, anaemia, hereatrofia, finom ráncok
GH	Csökkent izomtömeg és izomerő, viszcerális obesitas, fáradékonyság, rossz közérzet, figyelem- és memóriazavar, csökkent életminőség	Testösszetétel változása, dyslipidaemia, osteoporosis, felgyorsult atherosclerosis
Prolaktin	Nem tud szoptatni	
ADH	Polyuria, polydipsia	Alacsony vizeletzomolaritás, polyuria

telenség kizárható. Izolált növekedéshormon-hiány esetén két stimulációs teszt pozitív eredménye szükséges, hypothalamus- vagy hypophysisbetegség és legalább egy további hormontengely elégtelensége esetén azonban egy stimulációs teszt is elegendő.<sup>24</sup> Diabetes insipidus gyanúja esetén hormonmeghatározásra nincs lehetőségünk, ma is a szomjazási próba a rutin eljárás. A stimulációs tesztek értékelésekor figyelembe kell venni, hogy egyetlen teszt sem sorol be minden beteget helyesen, így alapos klinikai gyanú esetén további vizsgálatok szükségesek. A standard diagnosztikus tesztek és a terápia követésére alkalmas laboratóriumi módszereket a 3. táblázat foglalja össze.

### Kezelés

A hypopituitarismus kezelésében fontos szerepe van a beteg felvilágosításának a sürgősségi helyzetekben szükséges terápiás módosításról, a változó élethelyzetekhez való alkalmazkodás módjáról. A kezelés mindig egyénre szabott, figyelembe kell venni az életkort, nemet, munkakört, életritmust (különös figye-

lemmel az éjszakai munkára), a hypophysisbetegség etiológiáját, a korábbi kezelések várható késői következményeit (irradiáció), a társbetegségeket, a beteg iskolázottságát, az együttműködés szintjét.<sup>3</sup> Speciális probléma, ha a beteg szülni szeretne, a várandós állapot alatti hormonpótló kezelés e munka kereteit meghaladja. A jelenleg használt hormonpótló kezelések célja a fiziológiást megközelítő hormonszintek elérése és a beteg számára kényelmes alkalmazás. Az optimális hormonpótlás elérésében nehézséget jelent, hogy nem rendelkezünk megfelelő laboratóriumi paraméterekkel a pótlás megítéléséhez, ezért gondosan követni kell a klinikai képet. További probléma, hogy egy adott hormon bevezetése vagy adagjának módosítása befolyásolja a többi hormon szintjét is.

### Másodlagos mellékvese-elégtelenség

Másodlagos hypadrenia esetén a mellékvese mineralokortikoid-termelése megtartott, ezért csak glukokortikoidot adunk. A kortizoltermelés jellegzetes diurnális ritmust mutat, amit a rövid hatástartamú

3. táblázat. A hypopituitarismus hormonális diagnosztikája

Hormon	Diagnosztikus teszt	A hormonhiány definíciója	A kezelés monitorozása
ACTH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reggeli kortizol</li> <li>• Reggeli ACTH</li> <li>• ITT</li> <li>• Glukagonteszt</li> <li>• 250 µg ACTH-teszt**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;100 nmol/l – igazolt</li> <li>• &gt;500 nmol/l – kizárható</li> <li>• Detektálási határ alatt</li> <li>• Kortizol &lt;500 nmol/l</li> <li>• Kortizol &lt;500 nmol/l</li> <li>• 30' kortizol &lt;500 nmol/l</li> </ul>	Kortizol csúcs- és völgykoncentráció*
TSH		FT <sub>4</sub> alacsony (<12 pmol/l), TSH alacsony vagy normális (néha enyhén emelkedett)	FT <sub>4</sub> normális tartomány felső fele
FSH/LH	Nő: Premenopauza: amenorrhoea Posztmenopauza Férfi:	Ösztradiol <100 pmol/l FSH, LH alacsony FSH, LH alacsony Tesztoszteron alacsony (<10 nmol/l) FSH, LH alacsony	– Tesztoszteron*** normális tartomány
GH	IGF-I ITT Glukagon GH-RH+arginin	Alacsony vagy normális GH<3 ng/ml (felnőtt) GH<3 ng/ml BMI <25, GH<11 ng/ml BMI 25–30, GH<8 ng/ml BMI> 30, GH<4 ng/ml	IGF-I (SDS 0-2)
ADH	Szomjazási próba	Vizelet/plazma ozmolaritás<2	Nátrium, plazmaozmolaritás

ITT: inzulintolerancia-teszt; BMI: body mass index  
 \* a kortizolkoncentráció mérésének csak hidrokortizon és kortizon-acetát adása esetén van értelme  
 \*\* Akut ACTH-hiány diagnosztizálására nem alkalmas  
 \*\*\* per os hormonpótlás esetén nem mérhető

hidrokortizonnal (féléletidő 90 perc) tudunk a leginkább megközelíteni. A mellékvese napi kortizol-termelése 6–11 mg/m<sup>2</sup>, kevesebb, mint korábban feltételezték, ezért a hormonpótlásra adott glukokortikoid-kezelés adagja az utóbbi időben csökkent.<sup>5</sup> A szokásos dózis: 15–25 mg/nap, amit 2–3 részletben javasolt alkalmazni, a beteg a gyógyszer legalább 50%-át reggel, felkelés után vegye be. Hidrokortizon és kortizon-acetát szedése esetén van lehetőség a hormonpótlás laboratóriumi ellenőrzésére, a csúcskoncentráció a hidrokortizon bevétele után 1–1,5 órával: 600–1000 nmol/l, a völgykoncentráció 5–7 óra múlva: >100 nmol/l legyen. Prednizolon-, metilprednizolon- és dexametazon-kezelés esetén nincs értelme a kortizolszint ellenőrzésének, a hormonhatás a klinikai kép alapján mérhető le. A fáradékonyág, fogyás, hányinger, hypoglykaemiás epizódok, izomgyengeség fennmaradása elégtelen glukokortikoid-kezelésre utal, míg a gyors súlygyarapodás, törzsre lokalizálódó hízás, fokozott étvágy, álmatlanság, deréktáji fájdalom, gyakori infekciók és emelkedő vércukorszint a túladagolás jele. A glukokortikoid-pótlás során a legkisebb szükséges dózist adjuk. A glukokortikoiddal kezelt hypophysis-adenomás betegekben dózisfüggő emelkedést figyeltek meg az IGF-I, BMI, triglicerid, LDL és összkoleszterin értékében. A nem ACTH-hiányos csoporttal összehasonlítva nem volt különbség a metabolikus paraméterekben, ha a hidrokortizon dózisa 20 mg/nap alatt volt. A hidrokortizont kapó csoportnak nagyobb volt a HgbA<sub>1c</sub>-értéke, mint a kortizon-acetáttal kezeltnek. A GH-IGF-I tengely fontos szerepet játszik a glukokortikoidok perifériás hatásának szabályozásában, gátolja a 11- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-1 (HSD1) aktivitását a májban és a zsírszövetben. A kortizol perifériás metabolizmusának serkentése révén a GH-kezelés súlyosbíthatja a mellékvese-elégtelenséget, amire a GH-kezelés elkezdésekor figyelemmel kell lenni.<sup>24</sup> Sürgősségi szituációkban a primer hypadreniában szokásos dózisemelés javasolt.

### *Centrális hypothyreosis*

A pajzsmirigyhormon-pótlás elkezdése előtt kötelező a mellékvese-elégtelenség kizárása, mert a tiroxin fokozza a kortizolmetabolizmust és növeli a kortizolszükségletet, ezáltal hypadreniás krízist provokálhat. A glukokortikoid-kezelést a tiroxinpótlás előtt kell elkezdni.<sup>5</sup> Az L-tiroxin szokásos dózisa 1,5 $\pm$ 0,3  $\mu$ g/kg/nap, de elég nagy egyéni variációt mutat. A beteg reggel, éhgyomorral vegye be a gyógyszert és fél órát várjon az étkezéssel, ezen idő alatt kávét sem fogyaszthat. A kezelés elkezdése, illetve dózismódosítás után az fT<sub>4</sub> és fT<sub>3</sub> koncentrációjának ellenőrzése 6–8 hét múlva javasolt. A kezelés követésében a TSH-mérés nem segít, a perifériás hormonok alapján próbáljuk beállítani a szükséges pótlást, az fT<sub>4</sub> a normáltartomány felső 50%-ában, az fT<sub>3</sub> a nor-

máltartományban legyen. Idős, korábban tartósan hypothyreoid betegeknek fokozatos felépítés szükséges. Ischaemiás szívbetegnek a primer hypothyreosis kezeléséhez hasonlóan kompromisszum köthető. Ugyanakkor szem előtt kell tartani, hogy a tiroxinpótlás nem megfelelő volta hozzájárul a hypophysis-elégtelenségben szenvedő betegek fokozott mortalitásához. A növekedési hormon-hiány elfedi a centrális hypothyreosist. A GH-kezelés bevezetése módosítja a pajzsmirigyhormon-pótlás iránti igényt, az fT<sub>4</sub> szignifikánsan csökken a GH-kezelés első hat hónapjában. Egy tanulmányban a korábban euthyreoidnak diagnosztizált, növekedési hormon-kezelést kapó betegek 36%-ában csökkent kórosan alacsony tartományba az fT<sub>4</sub>, a centrális hypothyreosis miatt már kezelt csoportban 16% igényel dózisemelést.<sup>3</sup> A pajzsmirigyfunkció követése ezért szükséges a GH-pótlás bevezetésekor.

### *Hypogonadotrop hypogonadismus*

A gonadotrop hormonok hiányának kettős következménye az infertilitás és a nemi hormonok hiánya. A fertilitás visszaállítása nem része a mindennapi endokrinológiai gyakorlatnak, speciális felkészültséget igényel, a közleményben a hormonpótló kezeléseket tárgyaljuk.

### *Androgénpótlás férfiakban*

A tesztoszteronpótlás hatására a testszövet férfias típusúvá válik, a libidó visszatér, a csontdenzitás, az izomtömeg és az izomerő növekszik, a zsírszövet mennyisége csökken, az eritropoetinelválasztás normalizálódik, javul az életminőség, fizikai és pszichológiai értelemben egyaránt.<sup>5</sup> Az endogén tesztoszterontermelés fiatal férfiakban 5–9 mg/nap, idősebb korban 4 mg/nap. Teljes androgénpótlásra 1–2%-os tesztoszterontartalmú gél transzdermális adása (Androgel, Tostran) a legkényelmesebb. A szükséges adag 50–100 mg/nap, a készítményeknek kb. 10%-a szívódik fel. A szérumban tesztoszteronszintje a terápia követése során bármikor mérhető, a középső normáltartományban legyen.<sup>22</sup> Intramuszkulárisan adható az 1000 mg tesztoszteron-undekanoátot tartalmazó Nebido injekció, amely szintén megfelelő tesztoszteronkoncentrációt biztosít. Az első és második injekció között hat hét várakozás javasolt, majd háromhavonta adandó. A tesztoszteronszintet a következő injekció beadása előtt célszerű ellenőrizni. Az adag szükség esetén a gyakoribb adással növelhető. A *per os* alkalmazható készítményekkel általában csak részleges androgénpótlás érhető el, idősebb betegeknek jönnek szóba. Az Andriol Testocaps tesztoszteron undekanoátot, a Proviron mesterolont tartalmaz. Mindkettő gyorsan metabolizálódik a májban, májkárosodást és lipidszint-emelkedést válthat ki. Az Andriol ösztrogéné aromatizálódva gynecomastiát is okozhat. Alkal-

mazásuk esetén a tesztoszteronszint ellenőrzésének nincs értelme. A tesztoszteronpótlás ellenjavallt prostata-carcinoma, malignus emlőtumor, panaszt okozó prostata-hyperplasia, PSA >3 ng/ml, hematokrit >50%, obstruktív alvási apnoe és súlyos szívelégtelenség (NYHA III-IV.) esetén. Életkori határ nincsen. Tesztoszteronpótlás során rendszeresen ellenőrizni kell a PSA-t, a hematokrit- és lipidértékeket.

### Női hormon-pótlás

A hypogonadismus premenopauzás nőknél a kardiovaszkuláris mortalitás jelentős fokozódásával jár, a női hormon-pótlás egyértelműen ajánlott ebben a csoportban.<sup>15</sup> A hormonpótló kezelést a természetes menopauza idejéig, 50–55 éves korig adjuk. Az ösztrogén transzdermális adása előnyös a *per os* alkalmazással szemben, mert a májat elkerülve nem fokozza a májban a fehérjesszintézist, ezáltal alacsonyabb a prokoaguláns faktorok és akut fázis proteinek szintje, alacsonyabb az SHBG (ezáltal több a szabad tesztoszteron) és kisebb a növekedési hormon iránti igény. Növekedési hormon- és androgénhiány esetén ezért különösen fontos a transzdermális adás.<sup>24</sup> 20 µg etinilösztadiol, 1,25 mg konjugált ösztrogén és 100 µg transzdermális 17beta-ösztadiol hatása összemérhető. Az ösztrogénpótlást intakt uterus esetén ciklikus vagy folyamatos gesztagenadással kell kiegészíteni. A női hormon-pótlást laboratóriumi módszerekkel nem tudjuk monitorozni.

### Növekedési hormon-hiány

A növekedési hormon-hiány (GHD) incidenciájáról a legutóbbi időkig kevés adat állt rendelkezésre. Az egyedülálló dán regiszter alapján vált lehetségessé a kérdés vizsgálata. Az incidencia gyermekkori kezdetű növekedési hormon-hiányban férfiaknál 2,58, nőknél 1,7, felnőttkorban férfiaknál 1,9, nőknél 1,42/100000-nek bizonyult.<sup>20</sup> A GHD szignifikánsan gyakoribb férfiaknál. A növekedési hormon a növekedés, szomatikus fejlődés és testösszetétel alapvető szabályozója. Egy Dániában végzett vizsgálat jelentős többletmortalitást talált GHD esetén mindkét nemből, amely különösen magas volt gyermekkori kezdetű GHD esetén (hazard ratio gyermekkori kezdet, férfi: 8,3, nő: 9,4, felnőttkori kezdet férfi: 1,9, nő: 3,4). A halálási okokat vizsgálva a daganatspecifikus mortalitás minden alcsoportban, a kardiovaszkuláris betegségekből adódó halálozás nőknél és idősebb férfiaknál volt emelkedett.<sup>21</sup> Magyarországon a felnőttkori növekedési hormon-kezelés 1996 óta lehetséges.<sup>13</sup> A növekedési hormon elkezdése előtt a mellékvese-, pajzsmirigy- és nemihormon-pótlást be kell állítani.<sup>17,24</sup> A rekombináns technológiával készült növekedési hormont naponta egyszer, az esti órákban, szubkután injekció formájában adjuk. A mellékhatások (folyadékretenció, ízületi fájdalom) csökkentése érdekében

a GH-kezelést 0,2–0,3 mg-mal kezdjük, és az adagot fokozatosan emeljük. A terápia monitorozására az IGF-I mérése szolgál, a kor és nem szerinti normáltartomány középső-felső részébe javasolt állítani (IGF-I SDS 0-2 között). A növekedési hormon-kezelés ellenjavallata az aktív malignus betegség, invazív hypophysidaganat, proliferatív diabeteses retinopathia, benignus intrakraniális nyomásfokozódás, terhesség, 70 év feletti életkor. A nők növekedési hormon-igénye átlagosan mintegy duplája a férfi betegekben használt adagnak. A szexszteroidok két úton is szabályozzák a növekedési hormon hatását: centrálisan befolyásolják a növekedési hormon elválasztását és módosítják a perifériás szövetek GH-érzékenységét. A tesztoszteron centrálisan serkenti a GH-szekrécit, az ösztrogén a GH-elválasztást közvetett módon serkenti, az IGF-I által kifejtett negatív feed-back gátlásával. Az ösztrogén orális alkalmazása esetén ez a gátlás kifejezett, ezért a GH-kezelésben részesülő hypogonad nőt betegek transzdermális ösztrogénpótlást igényelnek. Férfiaknál a GH-val együtt adott androgénpótlás felerősíti a GH hatását. A tesztoszteronbevitel módja nem befolyásolta a GH hatását. Népeségi szinten a nők tartós orális fogamzásgátló szedésének metabolikus hatásai további vizsgálatokat igényelnek. A gonadális szteroidok növekedési hormon-érzékenységre kifejtett erős módosító hatása betekintést enged a növekedéssel, fejlődéssel, testösszetétellel kapcsolatos szexuális dimorfizmus biológiai alapjaiba és gyakorlati tanácsokkal szolgál a hypophysiselégtelenségben szenvedő betegek kezeléséhez.

### Diabetes insipidus

A diabetes insipidus viszonylag ritka hypophysisadenomában, általában a műtét következménye, az esetek 5–15%-ában jelentkezik átmenetileg a posztoperatív időszakban, véglegessé ennél is ritkábban válik.<sup>4</sup> Koponyatraumát követően az akut szakban 26%-ban diagnosztizáltak neurohypophysis-elégtelenséget, amely a betegek 70%-ában spontán javult, végleges diabetes insipidus a traumát követően egy évvel csak a betegek 7–8%-ában észlelhető.<sup>2</sup> A dezmpresszin a diabetes insipidus ideális gyógyszere, hosszú hatástartamú, húsztör hatékonyabb antiuretikum, mint a vazopresszin, és nincs presszor hatása.<sup>19</sup> Az orrspray felszívódása sokkal jobb, mint a tablettáé, csak akkor adjuk tablettában, ha a betegnek rhinitise van. Gyakori a túladagolás, amit a hyponatraemia, hyposmolaritas mutat. A túladagolás elkerülése érdekében a beteg hetente egyszer tartson szünetet egy dózissal, vagy később használja a sprayt, hogy a fölösleges víz ki tudjon ürülni. A kezelés monitorozása a napi vizeletmennyiség, a nycturia, a szérumnátrium és az ozmolaritás követésével történik.

A hypophysiselégtelenségben szenvedő beteg hormonpótló kezelésének optimális beállítása gyakran türelmet igénylő, hónapokig tartó folyamat. A hor-

monpótló kezelések fentiekben részletezett interakcióit még egyszer röviden összefoglalva a következőket kell számításba venni:

1. a GH fokozza a hidrokortizon- és tiroxinigényt;
2. GH-kezelés mellett transzdermális ösztrogén adása szükséges;
3. az ösztrogén fokozza a tiroxinigényt;
4. a tiroxin fokozza a hidrokortizonszükségletet;
5. a kortizolpótlás hatására manifesztálódik a parciális diabetes insipidus.

Minden törekvésünk ellenére valószínűleg a jelenleg rendelkezésre álló eszközökkel nem sikerült elérni az ideális hormonpótlást. Erre utal, hogy a hypophysiselegtelenységben szenvedő nők halálózása szignifikánsan nagyobb a kontrollpopulációban észlelténél.<sup>15,23</sup> A nagyobb mortalitás oka nem egyértelmű, de elsősorban a nem megfelelő hormonpótló kezelés szerepe merül fel. Férfiaknál az elmúlt évtizedben a mortalitási adatok öröndetesen javultak, és jelenleg megegyeznek a kontrollcsoport mortalitási mutatóival.<sup>23</sup>

Összefoglalva, a hypophysiselegtelenység nem specifikus tünetekkel járó, nehezen diagnosztizálható betegség, felismerése csak aktív diagnosztikai szemlélettel lehetséges. Az utóbbi években új kockázati csoportok kerültek a figyelem előterébe, ezek közül gyakorisága révén kiemelkedik a poszttraumás hypophysiselegtelenység, ahol rendszeres endokrinológiai ellenőrzés szükséges. A hormonpótló kezelés lehetőségei az utóbbi években lényegesen fejlődtek, ennek következtében csökkent a hypopituiter betegek fokozott halálózása és jelentősen javult az életminőség, az optimális hormonpótlás vonatkozásában azonban még számos kérdés megválaszolásra vár.

## Köszönetnyilvánítás

A dolgozat a MEDIPOLIS tudásközpont támogatásával készült.

## Irodalom

1. Agha A, Sherlock M, Brennan S, O'Connor SA, O'Sullivan E, Rogers B, Faul C, Rawluk D, Tormey W, Thompson CJ: Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 6355-6360.
2. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ: The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 371-377.
3. Agha A, Walker D, Perry L, Drake WM, Chew SL, Jenkins PJ, Grossman AB, Monson JP: Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **66**: 72-77.
4. Arafah BM, Nasrallah MP: Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-Related Cancer* 2001; **8**: 287-305.

5. Auernhammer CJ, Vlotides G: Anterior pituitary hormone replacement therapy – a clinical review. *Pituitary* 2007; **10**: 1-15.
6. Bavisetty S, Bavisetty S, McArthur DL, Dusick JR, Wang C, Cohan P, Boscardin WJ, Swerdloff R, Levin H, Chang DJ, Muizelaar JP, Kelly DF: Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery* 2008; **62**: 1080-1094.
7. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, Zatelli MC, Valle D, Basaglia N, degli Uberti EC: Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3928-3934.
8. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR: Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005; **26**: 599-614.
9. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A: High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 4769-4775.
10. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; **101**: 613-619.
11. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, León-Carrion J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, Elovic E, Perrone K, Stalla G, Thompson C, Urban R: Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; **19**: 711-724.
12. Halász Z, Toke J, Patócs A, Bertalan R, Tömböl Z, Sallai A, Hosszú E, Muzsnai A, Kovács L, Sólyom J, Fekete G, Rácz K: High prevalence of PROP1 gene mutations in Hungarian patients with childhood-onset combined anterior pituitary hormone deficiency. *Endocrine* 2006; **30**: 255-260.
13. Hubina E, Czirják S, Görömbey Z, Julesz J, Kovács GL, Kovács L, Laczi F, Magony S, Mezősi E, Nemes O, Rácz K, Szabolcs I, Szigeti-Csúcs N, Szücs N, Tóth M, Góth M: A felnőttkori növekedéshormon-pótló kezelés 10 éves hazai tapasztalatai. *Magy Belorv Arch* 2006; **59**: 71-82.
14. Nielsen EH, Lindholm J, Bjerre P, Christiansen JS, Hagen C, Juul S, Jorgensen J, Kruse A, Laurberg P: Frequent occurrence of pituitary apoplexy in patients with non-functioning pituitary adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **64**: 319-322.
15. Nielsen EH, Lindholm J, Laurberg P: Excess mortality in women with pituitary disease: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **67**: 693-697.
16. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV: Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **55**: 735-740.
17. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E: Hypopituitarism. *Lancet* 2007; **369**: 1461-1470.
18. Schneider HJ, Rovere S, Corneli G, Croce CG, Gasco V, Rudà R, Grottolli S, Stalla GK, Soffietti R, Ghigo E, Aimaretti G: Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur J Endocrinol* 2006; **155**: 559-566.
19. Singer I, Oster JR & Fishman LM: The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Int Med* 1997; **157**: 1293-1301.

20. **Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, Kristensen LØ, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS, Frydenberg M, Green A:** Incidence of GH deficiency – a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2006; **155**: 61-71.
21. **Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, Feldt-Rasmussen U, Christiansen JS, Frydenberg M, Green A:** Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2007; **157**: 9-18.
22. **Swerdlow RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Longstreth J, Berman N & The Testosterone Gel Study Group:** Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4500-4510.
23. **Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM:** Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001; **357**: 425-431.
24. **Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants:** Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; **157**: 695-700.

Levelezési cím: Dr. Mezósi Emese  
Pécsi Tudományegyetem KK, I. Belgyógyászati Klinika  
7624 Pécs, Ifjúság u. 13.  
E-mail: emese.mezosi@aok.pte.hu



# A MIKRO-RNS-KUTATÁS MÓDSZEREI ÉS ALKALMAZÁSUK HYPOPHYSISDAGANATOKBAN

Dr. Butz Henriett,<sup>(1)</sup> Dr. Likó István,<sup>(2)</sup> Dr. Boyle Belema,<sup>(1)</sup> Dr. Lendvai Nikoletta,<sup>(1)</sup> Dr. Igaz Péter,<sup>(1)</sup>  
Dr. Czirják Sándor,<sup>(3)</sup> Dr. Korbonits Márta,<sup>(4)</sup> Dr. Rácz Károly,<sup>(1)</sup> Dr. Patócs Attila<sup>(5)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Richter Gedeon Nyrt., Budapest

(3) Országos Idegtudományi Intézet, Budapest

(4) Department of Endocrinology, Barts and the London School of Medicine, London, UK

(5) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A mikroRNS-ek 16–29 nukleotidból álló, fehérjét nem kódoló RNS-molekulák, amelyek az ún. RNS-interferencia révén szabályozzák a génátíratokat. A mikroRNS-ek azonosításában, célgénjeik kutatásában mind *in silico* bioinformatikai eszközöket, mind molekuláris biológiai módszereket alkalmaznak. A szerzők tanulmányukban áttekintik a mikroRNS-kutatás főbb módszereit, és hypophysisenoma-szöveteken végzett saját vizsgálataikkal kísérletet tesznek a mikroRNS-kutatás általánosan használt algoritmusának bemutatására. Az irodalmi adatok és saját vizsgálataik alapján a szerzők feltételezik, hogy a mikroRNS-kutatásból származó egyre bővülő ismeretek a jövőben a diagnosztika és a terápia számára is hasznosíthatók lesznek.

**Kulcsszavak:** mikroRNS, hypophysisdaganat, *in silico* módszerek, RNS-interferencia

Butz H, Likó I, Boyle B, Lendvai N, Igaz P, Czirják S, Korbonits M, Rácz K, Patócs A: METHODS OF MICRO-RNA RESEARCH AND THEIR USE IN PITUITARY ADENOMAS

**SUMMARY:** MicroRNAs are small (16–29 nt), noncoding RNAs that post-transcriptionally regulate the expression of target genes via RNA-interference. Identification of microRNAs and target prediction involves both *in silico* and molecular biological methods. In this paper the authors review current techniques of microRNA research and summarize their own studies on pituitary adenomas in an attempt to illustrate the application of the algorithm commonly used in this research field. Based on their own observations and literature data, the authors presume that the expanding knowledge obtained from microRNA research may lead to the development of novel diagnostic and treatment modalities in future.

**Key words:** microRNA, pituitary adenoma, *in silico* methods, RNA interference

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 355–362.

A mikroRNS-ek 16–29 nukleotidból álló nem kódoló RNS-molekulák, amelyek az ún. RNS-interferencia révén szabályozzák a génátíratokat. Egyes források szerint a humán génátíratok kb. 30–50%-át szabályozzák mikroRNS-ek.<sup>15,31</sup> Az első mikroRNS-t két kutatócsoport egymástól függetlenül fedezte fel. Kimutatták, hogy a lin-14 génnel komplementer lin-4 gén által kódolt 22 nukleotidból álló RNS-molekula a lin-14 gén expresszióját gátolja poszttranszkripció szinten.<sup>30,47</sup> A mikroRNS-ek valódi jelentőségét azonban csak azután ismerték fel, miután különféle fajokban számos hasonló, kis méretű RNS-t azonosítottak.<sup>27,29</sup>

A mikroRNS-eket kódoló gének gyakran más gének intronjaiban találhatóak, és az adott gén (host gén) promotérének és szabályozó elemének felügye-

lete alatt állhatnak, míg más mikroRNS gének a genom nem kódoló részén policisztronos clusterekben, vagy egyszerűen önmagukban helyezkednek el.<sup>5</sup> A mikroRNS génekről átíródó primer transzkriptum (pri-mikroRNS) az RNS-polimeráz-II közreműködésével képződik a sejtmagban. A pri-mikroRNS-t a sejtmagban endonukleáz (Drosha) hasítja prekursor mikroRNS-sé (pre-mikroRNS). Ezek a pre-mikroRNS-ek 60–100 nukleotidból állnak, és jellegzetes hajtászerű szerkezettel rendelkeznek. A sejtmagból egy exportin-5 nevű fehérje (RanGTPáz) segítségével jutnak ki a citoplazmába, majd egy citoplazmatikus ribonukleáz (Dicer) közreműködésével a hajtászerű pre-mikroRNS-ből kettős szálú RNS-molekula képződik. A duplex szálainak szétválását követően az egyik szálból keletkezett 16–29 nukleotid méretű

érett mikroRNS fehérje–RNS komplexbe integrálódik, melyet RISC-nek neveznek (RNS induced silencing complex). Ez a komplex hozza létre a cél-mRNS lebomlását vagy a translációt gátlását; a mikroRNS hozzákötődik a messengerRNS (mRNS) 3' nem átíródó végéhez (3'UTR, untranslated region). Növényekben ez a mikroRNS–mRNS kötődés csaknem teljes komplementaritás alapján jön létre, és a mRNS lebomlását eredményezi. Allati és humán sejtekben ez a kötődés nem tökéletes, de a translációt gátlását, valamint a mRNS degradációját okozhatják.<sup>40</sup>

A mikroRNS-ek biológiai jelentősége sokrétű, szerepük van a sejtproliferáció, sejt differenciálódás, egyedfejlődés, celluláris jelátvitel, sejtthál szabályozásában, és jelentőségük lehet különböző betegségek, köztük a daganatok patomechanizmusában.<sup>3,4,12,13,20</sup>

A humán daganatokban lehetséges jelentőségükről 2002 óta közölnek adatokat. Számos daganattípusban, köztük krónikus lymphoid leukaemiában, tüdőtumorban, köpenysejtes lymphomában, colorectalis carcinomában, emlő- és pajzsmirigy-carcinomában, glioblastomákban és hypophysisdaganatokban találtak megváltozott mikroRNS-expressziós profilt.<sup>9,10,11,14,22,37,42,43,47</sup>

Több munkában kimutatták, hogy az adott daganatban jelentőséggel bíró gén expressziója negatívan korrelál a specifikus mikroRNS expressziójával, aminek alapján a mikroRNS-eket funkciójuk szerint onkogénnek vagy tumorsuppresszornak minősítették. A mikroRNS-expressziós mintázat egyes daganatokban tükrözte a típus és stádium eltéréseit.<sup>10,16</sup>

## A mikroRNS-kutatás módszerei

### A mikroRNS-ek azonosítása

A különböző számítógépes keresőalgoritmusok a mikroRNS-ek jellegzetes tulajdonságain alapulnak. A keresés során figyelembe vett paraméte-

rek közé tartozik a hajtűszerű szerkezet, az egyes fajok közötti hasonlóság, valamint a szekunder szerkezet kialakulásához szükséges energia mennyiségét jelző ún. MFEI mutató (minimal folding free energy index).<sup>6,18,19,23,25,26,27,29,33,34,48-51</sup> A mikroRNS-ek legnagyobb részét ilyen algoritmusokkal azonosították, majd az eredményeket experimentális módszerekkel erősítették meg (direkt klónozás, Northern blot, PCR, 5' RACE – 5' rapid amplification of cDNA ends). A jelenleg rendelkezésre álló kereső programok 5 fő csoportba sorolhatók (homológia alapján kereső, az egész génállományban kereső, csoportokban – cluster – kereső, illetve a komparatív genomika, valamint filogenetikai tulajdonságok alapján kereső programok) (1. táblázat).

A homológia alapján kereső algoritmusok a BLAST program segítségével azonosítanak mikroRNS-eket. A használt adatbázis alapján a teljes genomban, vagy csak az EST (expressed sequence tag) adatbázisokban kereső programok állnak rendelkezésre. A miRAlign program<sup>46</sup> a homológián alapuló keresést a szekunder szerkezet tulajdonságaival kiegészítve alkalmazza. *Nam és mtsai* fejlesztették ki az új mikroRNS-eket szekvencia-konzerváltság és szekunder struktúra alapján valószínűsítő proMiR modellt.<sup>38</sup> Hátránya, hogy a fajspecifikus gének ezzel a módszerrel nem vizsgálhatók.

A teljes génállományban kereső algoritmusok nem függenek a homológiától, illetve az előzetesen már ismert mikroRNS-ektől. A program elsőként a konzervált régiókat vizsgálja, majd egy kb. 110 bázispár méretű „ablakkal” pásztázza a kiválasztott szekvenciát. Az „ablak” specifikus szekunder szerkezetet keres (pl. Mfold,<sup>35,53</sup> RNAfold<sup>21</sup>), és energetikai szempontok alapján választja ki a lehetséges mikroRNS-szekvenciát (miRseeker,<sup>26</sup> miRscan<sup>34</sup>).

A csoportok alapján kereső algoritmusok azon alapulnak, hogy a legtöbb esetben két, három vagy akár ennél is több mikroRNS együtt rendeződik csoport-

1. táblázat. A mikroRNS-ek kutatására gyakran használt számítógépes kereső algoritmusok és elérhetőségük

Program	Használt módszer	Hivatkozás	Elérhetőség
miRscan	Komparatív genomika, hajtűszerkezet	<i>Lim és mtsai.</i> (2003)	<a href="http://genes.mit.edu/mirscan/">http://genes.mit.edu/mirscan/</a>
miRseeker	Komparatív genomika, hajtűszerkezet	<i>Lai és mtsai.</i> (2003)	<a href="http://toy.lbl.gov:9050/cgi-bin/miRseeker.pl">http://toy.lbl.gov:9050/cgi-bin/miRseeker.pl</a>
miRfinder	Komparatív genomika	<i>Bonnet és mtsai.</i> (2004)	<a href="http://www.bioinformatics.org/mirfinder/">http://www.bioinformatics.org/mirfinder/</a>
MIRcheck	Komparatív genomika, hajtűszerkezet	<i>Jones-Rhoades és Bartel</i> (2004)	<a href="http://issvcv.cern.ch/cgi-bin/viewcvs-all.cgi/CASTOR2/tape/mircheck.c?root=castor&amp;view=log">http://issvcv.cern.ch/cgi-bin/viewcvs-all.cgi/CASTOR2/tape/mircheck.c?root=castor&amp;view=log</a>
findMIRNA	Komparatív genomika	<i>Adai és mtsai.</i> (2005)	<a href="http://sundarlab.ucdavis.edu/mirna/download.html">http://sundarlab.ucdavis.edu/mirna/download.html</a>
PalGrade	Komparatív genomika	<i>Bentwich és mtsai.</i> (2005)	
miRAlign	Komparatív genomika, hajtűszerkezet	<i>Wang és mtsai.</i> (2005)	<a href="http://bioinfo.au.tsinghua.edu.cn/miralign">http://bioinfo.au.tsinghua.edu.cn/miralign</a>
ERPIN	Profile based	<i>Legendre és mtsai.</i> (2005)	<a href="http://tagc.univ-mrs.fr/erpin/">http://tagc.univ-mrs.fr/erpin/</a>
eShadow	Filogenetika	—	<a href="http://eshadow.dcode.org/">http://eshadow.dcode.org/</a>
proMiR	Probabilistic co-learning	<i>Nam és mtsai.</i> (2005)	<a href="http://bi.snu.ac.kr/ProMiR">http://bi.snu.ac.kr/ProMiR</a>
BayesMIRfinder	Naive Bayes induction (NBI)	<i>Yusef és mtsai.</i> (2006)	

ba – „clusterek” (pl. a miR-17 clusternek emlősökben 6 tagja van, de leírtak már 40 tagból álló csoportot is). Irodalmi adatok szerint a humán mikroRNS-ek 42%-a clusterekben helyezkedik el.<sup>2</sup>

A komparatív genomikán alapuló módszerek az új gének és szabályozó elemek azonosításához szekvenciaegyezéseket keresnek a különböző fajok között. Ezt a módszert eddig elsősorban növényeknél alkalmazták.<sup>1,7,8</sup>

A filogenetikai tulajdonságokon alapuló megközelítés a komparatív genomikai módszer módosítása. Ezzel a módszerrel már számos gént, illetve szabályozó elemet,<sup>6</sup> köztük lehetséges humán mikroRNS-eket is azonosítottak.<sup>26,33,34</sup> Hátránya, hogy a fajspecifikus géneket nem veszi figyelembe, és érzékenysége a filogenetikai távolság növekedésével csökken. Ezért csak az egymáshoz közeli fajok vizsgálhatók ezzel a módszerrel.

### Célgén-mRNS (target) azonosítása

Növényekben a mikroRNS és a célgén mRNS-e között teljes vagy csaknem teljes a komplementaritás, azonban állatfajokban és emberben ez csak részleges. A mikroRNS-ek 2–7 bázispár része tartalmazza a fajok között jól konzervált és a targettel komplementer ún. magrégiót („seed region”). Ez a régió felelős a translációgátlásért. A GC-tartalom és a méret alapján statisztikai módszerrel valószínűsíthető, hogy a 6 nukleotidból álló magrégió tökéletes illeszkedése a genomban 1,3 kilobázispáronként létrejöhet, vagyis elméletileg egy mikroRNS-nek több száz targetje létezhet. Természetesen egy fehérjét kódoló mRNS több mikroRNS célpontja lehet.

### Targetkereső algoritmusok

A mikroRNS-ek az mRNS-ek 3'UTR részéhez kapcsolódnak, ezért a target predikcióhoz elengedhetetlen ezek szekvenciájának ismerete. A képet színesíti, hogy a gének kb. 30%-ának nincs definitív 3'UTR szakasza;<sup>36</sup> pl. az Ensembl adatbázis is cDNS és EST könyvtárakat használ e régiók azonosításához.

A legtöbb targetkereső algoritmus első lépésben a mikroRNS magrégióját veti össze az összes humán

mRNS 3'UTR szekvenciával. A szekvenciailleszkedés alapján több száz szekvencia is látótérbe kerülhet; az álpozitív eredmények a konzerváltság vizsgálatával csökkenthetők (pl. a célszekvencia elvethető, ha 3 különböző fajban nem tökéletes az illeszkedés). A következő lépés a mikroRNS–target-mRNS duplex stabilitásának vizsgálata; bizonyos kötési szabadenergia ( $\Delta G$ ) szint felett a program elveti a potenciális targetet. A  $\Delta G$  kiszámolásához számítógépes programok állnak rendelkezésre (pl. RNAFold). A küszöbérték kiválasztására a javaslatok különböznek (–13 kcal/mol,<sup>45</sup> –17 kcal/mol,<sup>52</sup> –20 kcal/mol<sup>44</sup>); a nagyobb  $\Delta G$  javíthatja a specificitást. A lehetséges target mRNS-ek köre tovább szűkíthető a komplementaritás vizsgálatának kiterjesztésével, melynek során a magrégióon kívül a teljes mikroRNS-t vizsgáljuk.<sup>18,32,41,45</sup> A leggyakrabban használt targetkereső programok jellegzetességeit és elérhetőségét a 2. táblázat tartalmazza.

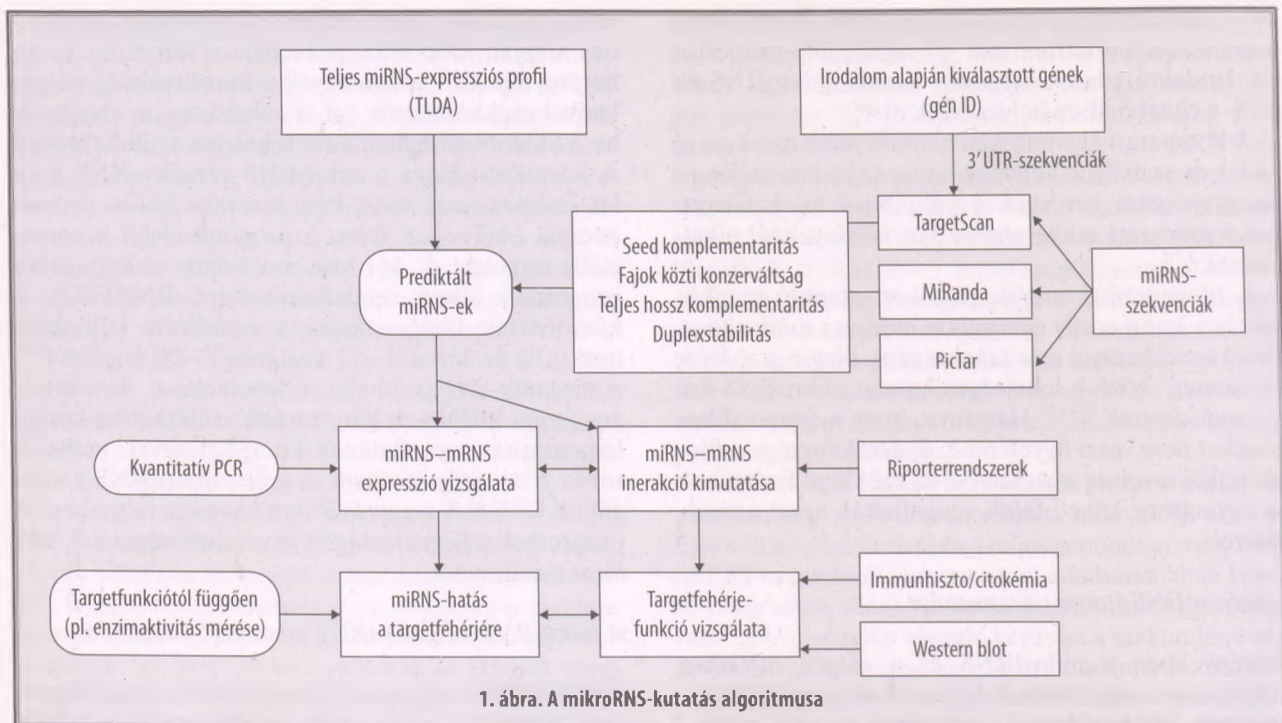
### A mikroRNS–célgén-mRNS interakció vizsgálata

A mikroRNS–célgén-mRNS interakció vizsgálatának egyik lehetséges módja a mikroRNS és a célgén-mRNS szövetspecifikus ko-expressziójának tanulmányozása. Erre a célra többféle módszer használható (Northern blot, valós idejű PCR, in situ hibridizáció). A mikroRNS–célgén-mRNS interakció közvetlen kimutatására riportterrendszereket használhatunk. Ugyanabba a plazmidba a vizsgált mRNS teljes 3'UTR része mellé ún. riportterfehérjét építünk be (luciferáz vagy green fluorescens protein, GFP), majd a plazmidal transzfektált sejtekben a mikroRNS bevitele mellett vizsgáljuk a mikroRNS–mRNS interakciót jelző riportterfehérje expressziójának csökkenést.

Az mikroRNS-nek a célgén-mRNS translációjára kifejtett gátló hatását Western blot, ELISA vagy immuncitokémiai/immunhisztokémiai módszerekkel vizsgálhatjuk. A vizsgálatokhoz olyan sejtvonalt használata célszerű, amely nem expresszálja a vizsgálni kívánt mikroRNS-t, azonban targetfehérjét termel. Ilyen sejtvonalt esetében a mikroRNS-t tartalmazó plazmiddal végzett transzfekció a targetfehérje mennyiségének csökkenésével jelzi a transláció gátlását. A vizsgálatokhoz a mikroRNS expresszióját

2. táblázat. A mikroRNS-ek által célzott gének azonosítására használt számítógépes programok és ezek elérhetőségei

Program	Használt módszer	Web-elérhetőség
miRNA – target gene prediction at EMBL	Komplementaritás	<a href="http://www.russell.embl.de/miRNAs">http://www.russell.embl.de/miRNAs</a>
MiRanda miRBase	Komplementaritás	<a href="http://www.microna.sanger.ac.uk">http://www.microna.sanger.ac.uk</a>
TargetScan	MikroRNS magrégió komplementaritás	<a href="http://genes.mit.edu/targetscan">http://genes.mit.edu/targetscan</a>
PicTar	Termodinamika	<a href="http://pictar.bio.nyu.edu">http://pictar.bio.nyu.edu</a>
RNAHybrid	Termodinamika	<a href="http://bibiserv.techfak.uni-bielefeld.de/rnahybrid/">http://bibiserv.techfak.uni-bielefeld.de/rnahybrid/</a>
DIANA microT	Termodinamika	<a href="http://diana.pcbi.upenn.edu/cgi-bin/micro_t.cgi">http://diana.pcbi.upenn.edu/cgi-bin/micro_t.cgi</a>



RNS-interferencia révén gátló RNS-szekvenciákat, ún. antagoMir-eket is alkalmazhatunk; a mikroRNS és antagoMir ko-transzfekció felfüggeszti a mikroRNS translációra kifejtett gátló hatását, és ezáltal a targetfehérje mennyiségének csökkenése is elmarad.

A targetfehérje mennyiségének változásán kívül annak funkcióját is vizsgálhatjuk. *Kuhn és mtsai* (2007) a humán angiotenzinreceptor-1 fehérjét mint a hsa-miR-155 lehetséges targetjét vizsgálták.<sup>24</sup> A miR-155 antagoMir-jének bevétele megnövelte a sejtfelszínen a receptordenzitást és fokozta a receptor-mediált jelátvitelt.

**3. táblázat. A PTTG gén expresszióját célzó mikroRNS-ek azonosítása TargetScan és MiRanda számítógépes programmal**

TargetScan	MiRanda	
hsa-miR-186* <sup>#</sup>	hsa-miR-205	hsa-miR-362-3p
hsa-miR-329	hsa-miR-126*	hsa-miR-371-5p
hsa-miR-603	hsa-miR-137	hsa-miR-381
hsa-miR-655* <sup>#</sup>	hsa-miR-148a*	hsa-miR-518e
	hsa-miR-186* <sup>#</sup>	hsa-miR-549
	hsa-miR-19a	hsa-miR-568
	hsa-miR-19b	hsa-miR-653
	hsa-miR-300	hsa-miR-655* <sup>#</sup>
	hsa-miR-33a*	

\* a pre-mikroRNS érése során a gyorsabban degradálódó szál

<sup>#</sup> a mikroRNS-eket mindkét targetkereső program azonosította

### MikroRNS-kutatás módszereinek alkalmazása hypophysisdaganatokban

A mikroRNS-kutatás algoritmusának alkalmazását (1. ábra) hypophysisdaganatokban végzett saját vizsgálataink bemutatásával szemléltetjük. A hypophysisdaganat szövetmintáinak vizsgálatára a betegek írásbeli beleegyező nyilatkozatot adtak, és a vizsgálatokat az Etikai Bizottság engedélyezte. Az ép hypophysiszövet kórboncolás során nyert mintákból, a Barts and the London School of Medicine endokrinológiai részlegének szövetbankjából származtak.

A hypophysis-adenomák mintegy 90%-ában eltérő expressziót mutató PTTG (Pituitary tumor-transforming gene) gént (Ensembl azonosító: ENS00000164611) választottuk lehetséges targetként, és számítógépes programokkal e gén expresszióját célzó mikroRNS-eket kerestünk. Munkánk másik részében ép humán hypophysis- és hypophysisdaganat-szövet mikroRNS-expressziós profiljának összehasonlításával megkíséreltük olyan targetgének azonosítását, melyek expressziójának szerepe lehet a hypophysisdaganatok kialakulásában.

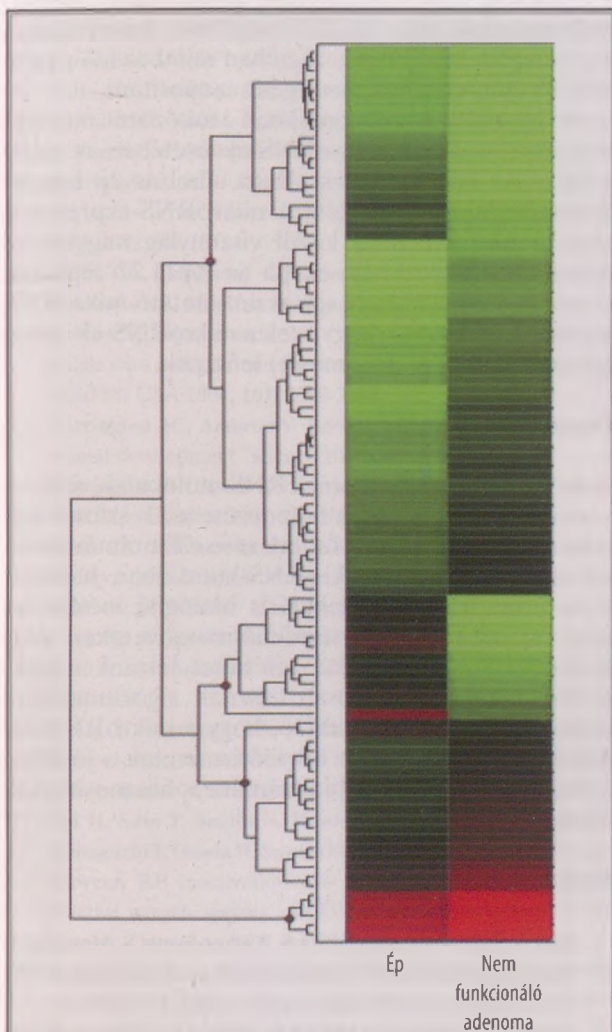
### PTTG gén expresszióját célzó mikroRNS-ek *in silico* kutatása

Egy korábbi tanulmányban targetkeresésre a TargetScan, PicTar és a miRanda algoritmusok bizonyultak a leghatékonyabbnak, specifitásukat 65–68%-osnak találták.<sup>30</sup> Ezért munkánkban a PTTG gén expresszióját célzó mikroRNS-ek *in silico* vizsgálatára e 3 targetkereső programot használtuk. A MiRanda

program 17, a TargetScan pedig 4 mikroRNS-t azonosított, míg a PicTar – feltehetőleg a fajok közti konzerváltság hiánya miatt – egyetlen mikroRNS-t sem valószínűsített. A két program találatai között mindössze két átfedő eredményt találtunk, a hsa-miR-168 és a hsa-miR-655 mikroRNS-eket (3. táblázat).

### MikroRNS-expressziós profil vizsgálata

Ép hypophysisszövetben és hormonútermeléssel nem járó hypophysisadenoma-szövetben a mikroRNS-expresszió összehasonlítására TaqMan Low Density Array-t (TLDA, Applied Biosystems) alkalmaztunk, mely specifikus próbákkal 365 mikroRNS egyidejű vizsgálatát tette lehetővé. A TLDA expressziós profil vizsgálat eredményei szerint 17 mikroRNS az ép hypophysisszövetben kifejeződött, de a hypophysis-adenomában nem, 4 mikroRNS a hypophysis-adenomában expresszáldott, de az ép hypophysisben nem, míg 66 mikroRNS mindkét szövetben

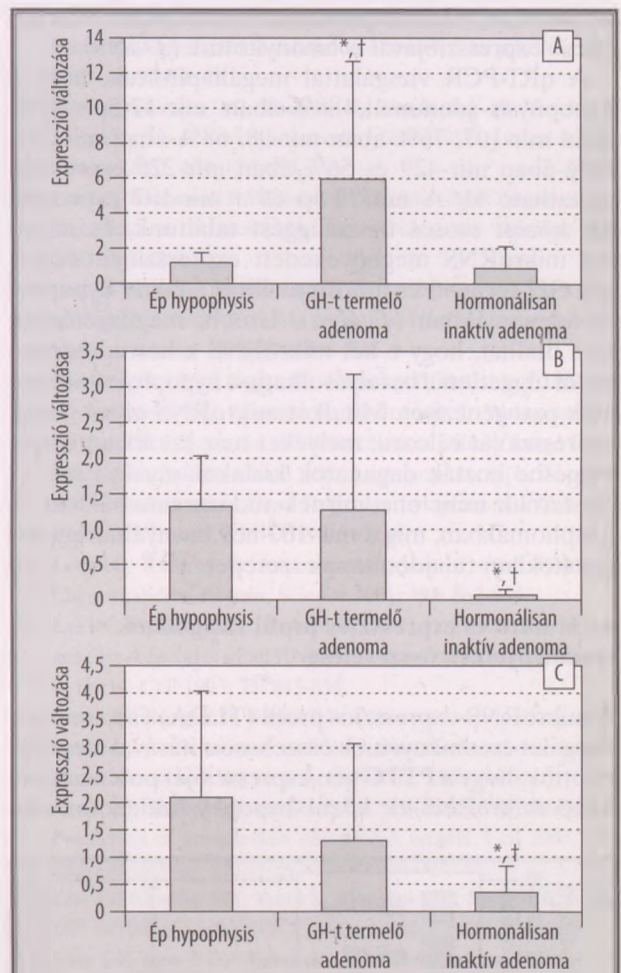


2. ábra. Ép hypophysisben és hypophysisadenoma-szövetben kifejeződő mikroRNS-ek hierarchikus clusteranalízise

expresszáldott, és a kétféle szövet között legalább kétszeres expressziós különbség mutatkozott. Utóbbiak közül 18 mikroRNS az ép, míg 48 mikroRNS az adenomás hypophysisszövetben mutatott fokozott expressziót. Hierarchikus clusteranalízissel az ép és daganatos szövetek jól elkülöníthetők (2. ábra).

### MikroRNS-expressziós profil eredmények megerősítése

A TLDA expressziós profil eredményeinek megerősítésére kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakcióval (qRT-PCR) 25 különböző hypophysisadenoma-szövetben 6 mikroRNS expresszióját tanulmányoztuk



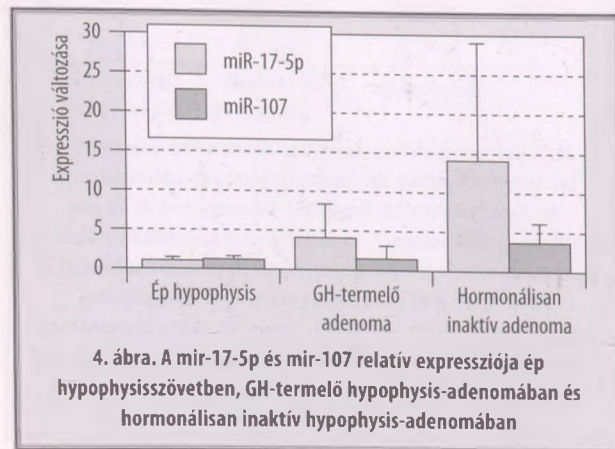
3. ábra. Hormontermelésre specifikus gének mRNA-expressziója ép hypophysisszövetben, GH-termelő hypophysis-adenomában és hormonálisan inaktív hypophysis-adenomában. A: GH gén mRNA-ének expressziója (\*, †: statisztikailag szignifikáns eltérések, mind az ép, mind a hormonálisan inaktív daganatokhoz képest), B: POMC gén mRNA-ének expressziója, (\*, †: statisztikailag szignifikáns eltérések, mind a GH-t termelő, mind a hormonálisan inaktív daganatokhoz képest) C: a PRL gén mRNA-ének expressziója (\*, †: statisztikailag szignifikáns eltérések, mind a GH-t termelő, mind a hormonálisan inaktív daganatokhoz képest)

(mir-98, mir-205, mir-429, mir-221, mir-17-5p és mir-107). A vizsgált 6 mikroRNS mindegyike mind az ép, mind az adenomás hypophysisszövetben expresszáldott (küszöb ciklus érték: Ct<35), és az adenómában mért expresszió mind a 6 mikroRNS esetében legalább kétszeresen meghaladta az ép szövetben mért értékeket. A vizsgálatokat 7500 Fast Real-Time PCR készüléken (Applied Biosystems), TaqMan MicroRNA Assay kit-tel végeztük. A hypophysisdaganatok hormontermelésük alapján 3 típusba tartoztak; növekedési hormont (GH), növekedési hormont és prolaktint (PRL) termeltek, vagy hormonálisan inaktívak voltak. A háromféle daganattípus eltérő hormontermelő sajátosságait az *in vivo* klinikai és hormonlaboratóriumi, illetve immunhisztokémiai vizsgálatokon kívül a GH, PRL és pro-opiomelanokortin (POMC) eltérő expressziójával is bizonyítottuk (3. ábra).

A qRT-PCR vizsgálatokkal megállapítottuk, hogy a hypophysis-adenomák 88%-ában mir-17-5p, 80%-ában mir-107, 76%-ában mir-98, 68%-ában mir-221, 60%-ában mir-429 és 56%-ában mir-225 expresszió mutatható ki. A mir-17-5p és a mir-107 expressziója között szoros összefüggést találtunk, és mindkét mikroRNS megnövekedett expresszióját észleltük GH-termelő és a hormonálisan inaktív hypophysis-adenomákban (4. ábra). Utóbbi megfigyelésünk arra utalhat, hogy e két mikroRNS a hormontermeléstől függetlenül befolyásolhatja a hypophysis-adenomák patogenezisét. Mindkét mikroRNS olyan gének expresszióját célozza, melyeket már korábban összefüggésbe hoztak daganatok kialakulásával; a mir-17 clusternak mint oncomirnek tüdőcarcinomákban és lymphomákban, míg a mir-107-nek hasnyálmirigy-daganatokban tulajdonítanak szerepet.<sup>17,28,39</sup>

#### Az *in silico* és expressziós profil vizsgálatok eredményeinek összevetése

A mikroRNS-expressziós profil (TLDA) és az *in silico* vizsgálat eredményeinek összehasonlításával megállapítottuk, hogy a PTTG gén expresszióját potenciálisan célzó mikroRNS-ek közül hypophysisadenoma-szö-



vetekre a mir-186, mir-137 és a mir-19b fokozott expressziója jellemző. Az ép hypophysisszövetben és hypophysis-adenomában eltérően expresszáldó 87 mikroRNS közül qRT-PCR vizsgálatokkal 25 különböző hypophysis-adenomában 6 mikroRNS expressziójának meghatározásával kimutattuk, hogy a mir17-5 és mir-107 expressziója ezekben az adenomákban felülmúlja a többi vizsgált mikroRNS expresszióját.

Az ép hypophysisszövetben és hypophysis-adenomában eltérően expresszáldó 87 mikroRNS genomális lokalizációjának tanulmányozásával megállapítottuk, hogy ezek 51 kromoszómaregióban helyezkednek el. Ezek közül kiemelt jelentőséggel bírhat a 14q32.31 régió, ahol a daganatszövetben csökkent mértékben vagy nem expresszáldó mikroRNS-ek közül 18 található. További fontos régióknak tűnik az Xq27.3, ahol 4 csökkent mértékben vagy nem expresszáldó mikroRNS helyezkedik el. Korábbi vizsgálatokkal számos daganatban (nasopharyngealis carcinoma, veserák, glioblastoma multiforme, neuroblastoma, vese-oncocytoma, colorectalis carcinoma) mutattak ki a 14q32.31 régióban heterozigótaság-vesztést, bár ebben a régióban mind ez idáig nem sikerült tumorszuppresszor gént azonosítani.

A hypophysis-adenomákban fokozott mértékben expresszáldó mikroRNS-ek esetében is találtunk olyan kromoszómaszakaszt, ahol az ép hypophysisszövethez képest eltérő mikroRNS-expressziót mutató 87 mikroRNS közül viszonylag nagyszámú mikroRNS helyezkedik el; pl. az Xp11.22 régióban összesen 8 emelkedett expressziót mutató mikroRNS található. Valószínű, hogy ezek a mikroRNS-ek onkógen hatásúak (ún. oncomirek) lehetnek.

#### Összefoglalás

A mikroRNS-ek kis méretű RNS-molekulák, melyek szabályozó funkciójának felfedezése a 21. század legjelentősebb genetikai felfedezése. Tanulmányunkkal áttekintettük a mikroRNS-kutatásban használt bioinformatikai és molekuláris biológiai módszereket, valamint hypophysisadenoma-szöveteken végzett saját vizsgálatainkkal kísérletet tettünk a mikroRNS-kutatás általánosan használt algoritmusának bemutatására. Feltételezhető, hogy a mikroRNS-kutatásból származó egyre bővülő ismeretek a jövőben a diagnosztika és a terápia számára is hasznosíthatók lesznek.

#### Irodalom

1. Adai A, Johnson C, Mlotshwa S, Archer-Evans S, Manocha V, Vance V, Sundaresan V: Computational prediction of miRNAs in *Arabidopsis thaliana*. *Genome Res* 2005; **15**: 78-91.
2. Altuvia Y, Landgraf P, Lithwick G, Elefant N, Pfeffer S, Aravin A, Brownstein MJ, Tuschl T, Margalit H: Clustering and conservation patterns of human microRNAs. *Nucleic Acids Res* 2005; **33**: 3697-2706.

3. **Ambros V:** MicroRNAs: tiny regulators with great potential. *Cell* 2001; **107:** 823-826.
4. **Ambros V:** The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; **431:** 350-355.
5. **Bartel DP:** MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; **116:** 281-297.
6. **Berezikov E, Gurjev V, van de Belt J, Wienholds E, Plasterk RHA, Cuppen E:** Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell* 2005; **120:** 21-24.
7. **Bonnet E, Wuyts J, Rouze P, Van de Peer Y:** Detection of 91 potential in plant conserved plant microRNAs in *Arabidopsis thaliana* and *Oryza sativa* identifies important target genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101:** 1151-11516.
8. **Bonnet E, Wuyts J, Rouze P, Van de Peer Y:** Evidence that microRNA precursors, unlike other non-coding RNAs, have lower folding free energies than random sequences. *Bioinformatics* 2004; **20:** 2911-2917.
9. **Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, Tagliati F, Piccin D, Vignali C, Calin GA, Negrini M, Croce CM, Degli Uberti EC:** Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol* 2007; **210:** 370-373.
10. **Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM:** Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99:** 15524-15529.
11. **Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM:** Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101:** 2999-3004.
12. **Carrington JC, Ambros V:** Role of microRNAs in plant and animal development. *Science* 2003; **301:** 336-338.
13. **Carrington JC:** Small RNAs and *Arabidopsis*. A fast forward look. *Plant Physiol* 2005; **138:** 565-566.
14. **Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS:** MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; **65:** 6029-6033.
15. **Chen K, Rajewsky N:** Natural selection on human miRNA binding sites inferred from SNP data. *Nat Genet* 2006; **38:** 1452-1456.
16. **Chen Y, Stallings RL:** Differential patterns of miRNA expression in neuroblastoma are correlated with prognosis, differentiation, and apoptosis. *Cancer Res* 2007; **67:** 976-983.
17. **Ebi H, Sato T, Sugito N, Hosono Y, Yatabe Y, Matsuyama Y, Yamaguchi T, Osada H, Suzuki M, Takahashi T:** Counterbalance between RB inactivation and miR-17-92 overexpression in reactive oxygen species and DNA damage induction in lung cancers. *Oncogene* 2009 Jul 13; PMID: 19597473.
18. **Enright AJ, John B, Gaul U, Tuschl T, Sander C, Marks DS:** MicroRNA targets in *Drosophila*. *Genome Biol* 2003; **5(1):** R1.
19. **Grad Y, Aach J, Hayes GD, Reinhart BJ, Church GM, Ruvkun G, Kim J:** Computational and experimental identification of *C. elegans* microRNAs. *Mol Cell* 2003; **11:** 1253-1263.
20. **Gregory RI, Shiekhattar R:** MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res* 2005; **65:** 3509-3512.
21. **Hofacker IL, Stadler PF:** Memory efficient folding algorithms for circular RNA secondary structures. *Bioinformatics* 2006; **22:** 1172-1176.
22. **Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Camoiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM:** MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005; **65:** 7065-7070.
23. **Krek A, Grun D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg EJ, Epstein P, MacMenamin I, da Piedade KC, Gunsalus M, Stoffel M, Rajewsky N:** Combinatorial miRNA target predictions. *Nat Genet* 2005; **37:** 495-500.
24. **Kuhn DE, Martin MM, Feldman DS, Terry AV Jr, Nuovo GJ, Elton TS:** Experimental validation of miRNA targets. *Methods* 2008; **44:** 47-54.
25. **Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T:** Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; **294:** 853-858.
26. **Lai EC, Tomancak P, Williams RW, Rubin GM:** Computational identification of *Drosophila* microRNA genes. *Genome Biol* 2003; **4:** R42.
27. **Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP:** An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; **294:** 858-862.
28. **Lawrie CH, Chi J, Taylor S, Tramoto D, Ballabio E, Palazzo S, Saunders NJ, Pezella F, Boulwood J, Wainscoat JS, Hatton CS:** Expression of MicroRNAs in Diffuse Large B cell Lymphoma is Associated with Immunophenotype, Survival, and Transformation from Follicular Lymphoma. *J Cell Mol Med* 2008 Dec 24; PMID: 19413891
29. **Lee RC, Ambros V:** An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001; **294:** 862-864.
30. **Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V:** The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; **75:** 843-854.
31. **Lewis BP, Burge CB, Bartel DP:** Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; **120:** 15-20.
32. **Lewis BP, Shih IH, Jones-Rhoades MW, Bartel DP, Burge CB:** Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell* 2003; **115:** 787-798.
33. **Lim LP, Glasner ME, Yekta S, Rhoades MW, Burge CB, Bartel DP:** Vertebrate microRNA genes. *Science* 2003; **299:** 1540.
34. **Lim LP, Lau NC, Weinstein EG, Abdelhakim A, Yekta S, Rhoades MW, Burge CB, Bartel DP:** The microRNAs of *Caenorhabditis elegans*. *Genes Dev* 2003; **17:** 991-1008.
35. **Mathews DH, Sabina J, Zuker M, Turner DH:** Expanded sequence dependence of thermodynamic parameters improves prediction of RNA secondary structure. *J Mol Biol* 1999; **288:** 911-940.
36. **Mazière P, Enright AJ:** Prediction of microRNA targets. *Drug Discovery Today* 2007; **12:** 452-458.
37. **Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ:** Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; **1:** 882-891.

38. **Nam JW, Shin KR, Han JJ, Lee Y, Kim VN, Zhang BT:** Human microRNA prediction through a probabilistic co-learning model of sequence and structure. *Nucleic Acids Res* 2005; **33**: 3570-3581.
39. **Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, Calin GA, Volinia S, Liu CG, Scarpa A, Croce CM:** MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 4677-4684.
40. **Selbach M, Schwanhäusser B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N:** Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature* 2008; **455**: 58-63.
41. **Stark A, Brennecke J, Russell RB, Cohen SM:** Identification of *Drosophila* MicroRNA targets. *PLoS Biol* 2003; **1**(3): 397-409.
42. **Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T:** Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 2004; **64**: 3753-3756.
43. **Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM:** A miRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**: 2257-2261.
44. **Wanatabe Y, Yachie N, Numata K, Saito R, Kanai A, Tomita M:** Computational analysis of microRNA targets in *Caenorhabditis elegans*. *Gene* 2006; **365**: 2-10.
45. **Wang X, Wang X:** Systematic identification of microRNA functions by combining target prediction and expression profiling. *Nucl Acids Res* 2006; **34**: 1646-1652.
46. **Wang XW, Zhang J, Gu J, He T, Zhang XG, Li YD:** MicroRNA identification based on sequence and structure alignment. *Bioinformatics* 2005; **21**: 3610-3614.
47. **Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, Frilling A, Eng C:** A limited set of human microRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3584-3591.
48. **Wightman B, Ha I, Ruykun G:** Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *Lin-14* by *Lin-4* mediates temporal pattern-formation in *C. elegans*. *Cell* 1993; **75**: 855-862.
49. **Zhang BH, Pan XP, Cannon CH, Cobb GP, Anderson TA:** Conservation and divergence of plant microRNA genes. *Plant J* 2006; **243**: 243-259.
50. **Zhang BH, Pan XP, Cobb GP, Anderson TA:** Plant microRNA: a small regulatory molecule with big impact. *Dev Biol* 2006; **289**: 3-16.
51. **Zhang BH, Pan XP, Cox SB, Cobb GP, Anderson TA:** Evidence that microRNAs are different from other RNAs. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63**: 246-254.
52. **Zhou D, Li S, Wen J, Gong X, Xu L, Luo Y:** Genome-wide computational analyses of microRNAs and their targets from *Canis familiaris*. *Comp Biol Chem* 2008; **32**: 61-66.
53. **Zuker M:** Mfold web server for nucleic acid folding and hybridization prediction. *Nucleic Acids Res* 2003; **31**: 3406-3415.

Levelezési cím: Dr. Patócs Attila  
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika  
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.  
 E-mail: patatt@bel2.sote.hu



# A RANKL/OPG JELÁTVITELI RENDSZER ALLÉLIKUS VARIÁCIÓINAK ÖSSZEFÜGGÉSE A CSONTTÖMEGGEL ÉS AZ *IN VIVO* GÉNEXPRESSZIÓVAL

Dr. Takács István,<sup>(1)\*</sup> Dr. Lazáry Áron,<sup>(1)\*</sup> Dr. Kósa János,<sup>(1)</sup> Dr. Kiss János,<sup>(2)</sup> Dr. Balla Bernadett,<sup>(1)</sup>  
Dr. Nagy Zsolt,<sup>(1)</sup> Dr. Bácsi Krisztián,<sup>(1)</sup> Dr. Speer Gábor,<sup>(1)</sup> Dr. Lakatos Péter<sup>(1)</sup>

(1) Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Ortopédiai Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A RANK/RANKL/OPG rendszer nélkülözhetetlen szerepet játszik a csontbontás és az osteoclastogenesis szabályozásában. Ennek az összetett rendszernek a komponenseit kódoló gének polimorf variánsai fontos hatással vannak a csontanyagcsere folyamataira. A szerzők célul tűzték ki az OPG és RANKL gén allélikus variációinak a csonttömeggel és a törési kockázattal való összefüggése meghatározását, illetve az *in vivo* humán csontszöveti génexpresszióra kifejtett hatásának vizsgálatát posztmenopauzális nőkben. A munkában 360 posztmenopauzális nő ( $61,6 \pm 7,9$  év) genotípusát elemezték. Összesen 5 egyponos nukleotidpolimorfizmust (SNP) analizáltak a két génben. Továbbá 17 nő csontszövetmintájában a relatív mRNS-mennyiségeket is meghatározták. Az OPG gén 2 és a RANKL gén 3 vizsgált polimorfizmusa összefüggést mutatott a BMD-vel. A haplotípusanalízisek is hasonló eredményt adtak. A RANKL promotor régiójában elhelyezkedő CCT' haplotípus csökkent csonttömeggel társult. Emellett a CCT' haplotípust hordozók csontszövetében szignifikánsan fokozódott a RANKL gén kifejeződése. *In silico* analízis segítségével meghatároztak 7 transzkripciós faktor kötő helyet a CCT' haplotípusú promotor régióban, míg 2 kötőhelyet találtak a közös TTC' haplotípus esetén. Nem találtak összefüggést a genetikai variációk és a törési adatok között. Igazolták a RANKL és OPG haplotípusok összefüggését a BMD-vel, és elsőként mutatták ki a RANKL haplotípusok hatását az *in vivo* génexpresszió nagyságára posztmenopauzális népességben.

**Kulcsszavak:** csontdenzitás, RANKL, génexpresszió, osteoporosis

Takács I, Lazáry Á, Kósa J, Kiss J, Balla B, Nagy Zs, Bácsi K, Speer G, Lakatos P: ALLELIC VARIATION OF RANKL/OPG SIGNALING SYSTEM IS RELATED TO BONE MINERAL DENSITY AND *IN VIVO* GENE EXPRESSION

**SUMMARY:** RANK/RANKL/OPG signaling system plays a crucial role in the regulation of bone resorption. Polymorphic variations in the genes of these crucial compounds may have an influence on bone metabolism. In the present study, we aimed to investigate the influence of RANKL/OPG allelic variations on human *in vivo* expression of these genes, bone mineral density (BMD) and fracture incidence in Hungarian postmenopausal women. All together 360 postmenopausal women ( $61.6 \pm 7.9$  years) was genotyped. Five single nucleotide polymorphisms (SNP) in the 2 genes have been investigated. In addition, bone samples from 17 examined subjects were acquired for gene expression studies. Bone densities and fracture data have also been collected. All 3 SNPs in RANKL and 2 SNPs in OPG genes showed a strong correlation with BMD. Haplotype analysis of these genes gave similar results. The CCT' haplotype of RANKL promoter region was associated with decreased BMD, as well as with significantly up-regulated expression of RANKL mRNA. The other haplotypes of RANKL or OPG genes did not exhibit such correlation. In an *in silico* analysis, we could identify 7 transcription binding sites in the promoter of the CCT', whereas only 2 such sites in the other common haplotype TTC'. No correlation was found between genetic variations and fracture data. In conclusion, we have demonstrated a strong correlation between RANKL and OPG haplotypes and BMD as well as RANKL haplotypes and *in vivo* RANKL expression in Hungarian postmenopausal population.

**Key words:** bone mineral density, gene expression, osteoporosis, RANKL, OPG

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 363–370.

\* A szerzők egyenlően vették ki részüket a munka elkészítésében

Az osteoporosis (OP) a csont mennyiségi és minőségi jellemzőinek progresszív hanyatlásával járó népbetegség, melyben a megváltozott szöveti és biomechanikai tulajdonságok miatt kis traumára bekövetkező, ismétlődő törések alakulhatnak ki.<sup>1</sup> A kórkép kialakulása komplex folyamat, ebben a környezeti tényezők mellett számos gén is szerepet játszik.<sup>21</sup> Az osteoporosis kockázatát a fiatal felnőtt korban elért csúcs-csonttömeg és a későbbi csontvesztés mértéke határozza meg.<sup>7</sup> A csúcs-csonttömeg kialakulását nőkben elsősorban genetikai tényezők befolyásolják.<sup>22</sup> Ikervizsgálatok alapján idősebb életkorban, menopauza után is kimutatható marad ez a genetikai hatás, amely ekkor már inkább a csontvesztésen keresztül érvényesül.<sup>17</sup> A posztmenopauzás osteoporosis kialakításáért felelős gének korai meghatározása azért rendkívül fontos, mert lehetővé teszi a betegség megelőzését és csökkentheti az osteoporosis kockázatát.

A RANK/RANKL/OPG jelátviteli rendszer döntő szerepet tölt be a csontbontás szabályozásában.<sup>24,29</sup> A RANK (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B:  $\kappa$ B-nukleáris faktor receptor-aktivátor) és a liganduma (RANKL) kulcsfontosságú fehérjék az osteoclastogenesisben.<sup>26</sup> Az oszteoprotegerin (OPG) szolubilis faktorként a RANK-hoz kapcsolódva gátolja a RANK/RANKL kapcsolódást, és ezen keresztül az osteoclastok fejlődését, valamint aktiválódását.<sup>3,26</sup>

*In vivo* kísérletek igazolják az OPG csontvédő szerepét. OPG génkiütött egerekben súlyos osteoporosis alakul ki,<sup>8,10</sup> míg az OPG túlműködése transzgenikus egerekben osteopetrosishoz vezet.<sup>24</sup> Napjainkig számos vizsgálatban igazolták, hogy az OPG gén polimorfizmusai (leggyakrabban az rs3102735 számú SNP) hatással vannak a csonttömeg nagyságára és

a törési kockázatra.<sup>2,6,13,14,16,28</sup> A kapcsolatot a csont ásványianyag-tartalma és az oszteoprotegerin gén között nem csak asszociációs, hanem linkage-vizsgálatok is megerősítették.<sup>23,25</sup>

Az osteoblastok által expresszált RANKL kötődik az osteoclast sejtvonal sejtjeinek külső membránján kötött RANK-hoz, így gyorsítva a sejtek érését és aktivációját. RANKL-hiányos egerekben, súlyos osteopetrosis alakul ki és nem mutathatók ki tartarátrezisztens acid foszfatáz pozitív (TRAP+) osteoclastok.<sup>11,15</sup> A RANKL gén promoter és 5'UTR régiójában egyponos nukleotid-polimorfizmusokat (SNP) azonosítottak, amelyek összefüggést mutattak a csont ásványianyag-tartalmával.<sup>8,12,18,19</sup> Kvantitatív trait analízis szintén korrelációt talált a RANKL SNP-k és a csontdenzitás (BMD), valamint a kis traumára bekövetkező törések között.<sup>25</sup>

A korábbi adatokat figyelembe véve feltételeztük, hogy a RANKL és OPG gének allélikus variációi – egyedileg, haplotípusokban és génterakciókban – összefüggést mutathatnak az osteoporotikus fenotípussal és az *in vivo* génkifejeződéssel. Munkánk célja az OPG/RANKL génekben található SNP-k génextpresszióra, csonttömegre és törési incidenciára kifejett hatásának vizsgálata posztmenopauzás nőkben.

## Anyagok és módszerek

### Vizsgálati populáció és csontsűrűségmérés

A polimorfizmusvizsgálatokba 360 kaukázusi rasszhoz tartozó, posztmenopauzás nőt választottunk be klinikánk osteoporosis-kezeléséről. A fizikális vizsgálatot követően minden vizsgált személy részletes kérdőívet töltött ki a családi kórelőzményről, korábbi betegségekről és az életmódi szokásokról. A vizsgálatba vont személyek csontsűrűségét kettős energiájú röntgensugárzás-elnyelődésen alapuló módszerrel (DEXA) mértük. A BMD-értékeket a lumbális gerincen (L2-L4) és a teljes femuron Lunar Prodigy DXA készülékkel (GE Medical Systems, Diegem, Belgium) határoztuk meg. Az osteoporosis definíciója a WHO munkacsoportjának világszerte elfogadott ajánlása szerint: T-score < -2,5 SD, bármely mért ponton. A betegekről részletes törési anamnézist készítettünk. A nem vertebrális osteoporotikus törések definíciója: 45 év fölött kis traumára bekövetkező törés, kivéve az arc, a koponya és az ujjak csontjait. A vertebrális töréseket nem vizsgáltuk. A vizsgálatból kizártuk azokat a nőket, akik olyan betegségben szenvedtek vagy olyan kezelést kaptak, amely befolyásolhatja a csontanyagcserét. Emellett nem vontuk be azokat sem, akikben a szérum alkalis foszfatáz, TSH-, PTH- és 25(OH)D<sub>3</sub>-vitamin-szintje kóros volt. A vizsgálatba került személyek jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza. A vizsgálatot az illetékes etikai bizottság engedélyezte, minden résztvevő részletes tájékoztatást követően írásos beleegyező nyilatkozatot írt alá.

A vizsgálati populációból 17 személy csípőízületi totális endoprotézis-beültetésen esett át osteoarthritis miatt. Tőlük a műtét során csontszövetmintát gyűjtöttünk a combfej spongiózus állományából. A gyűjtést követően a friss mintákat azonnal megtisztítottuk a csontvelőtől, illetve a vérszennyeződéstől. Ennek a csoport-

1. táblázat. A vizsgálatba bevont személyek klinikai, denzitometriás és életmódbeli jellemzői (n=353\*)

Változók	Átlag±szórás
Életkor (év)	61,6±7,9
Menopauzális kor (év)	13,5±8,3
Testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> )	27,6±4,5
Dohányzók	45 (12,50%)
Alkoholfogyasztás**	16 (4,44%)
Kalciumbevitel (mg/nap)	642±113
BMD lumbális csigolyák (g/cm <sup>2</sup> )	0,887±0,176
BMD teljes csípő (g/cm <sup>2</sup> )	0,785±0,168
Osteoporosisos betegek	198 (55,00%)
Nem vertebrális osteoporotikus törések	76 (21,50%)

\* A táblázat a végső vizsgálati populációt mutatja; \*\* Hét személyt kizártunk a statisztikai analízisekből, mert több mint egy italt fogyasztott hetente

nak az átlagéletkora 63,6±12,2 év volt (amely nem különbözött szignifikánsan a többi 343 vizsgált betegétől, p=0,29). Egyéb klinikai paraméterek tekintetében sem találtunk különbséget a csoportok között.

### Genotípus meghatározása

Az OPG génben két SNP-t (rs1564858 és rs3102735 [A136G]), a RANKL génben három SNP-t (rs9533156 [T643C], rs9525641 [T290C] és rs3742257) határoztunk meg (2. táblázat). Az SNP-k kiválasztásának alapja korábbi irodalmi közlés vagy a elhelyezkedésük volt. A még nem vizsgált SNP-k a csontanyagcserevel összefüggésbe hozott más SNP közelében helyezkednek el. Ez alapján feltételeztük, hogy meghatározhatunk olyan új haplotípusokat, amelyek kapcsolatban állnak a génexpresszió mértékével, a BMD-vel és a törési kockázattal.

A polimorfizmusok meghatározásához a résztvevők EDTA-s vérmintájából genomialis DNS-t izoláltunk High Pure PCR Template Purification kit (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Németország) felhasználásával. A tisztított DNS minőségét és mennyiségét NanoDrop spektrofotométerrel (Nanodrop Technologies, Montchanin, DE, USA) határoztuk meg. A robosztus genotipizálás a Semmelweis Egyetem SNP Core Facility keretein belül a nagy átteresztőképességű GenomeLab SNPstream Genotyping System (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) rendszerben történt, amely multiplex polimeráz láncreakcióval (PCR) kapcsolt fluoreszcens jelölésen alapuló, array-rendszerű egybázisos primer extenzió elvén működik. Minden, a multiplex genotipizáláshoz szükséges PCR-primert és extenziós primert a Beckman Coulter web-alapú primertervező alkalmazásával (Autoprimer.com, <http://www.auto-primer.com>) terveztünk. A genotipizáló munkafolyamat Biomek FX Dual Arm system (Beckman Coulter) pipettázórobotok segítségével 384 lyukú lemezekre zajlott.

### Génkifejeződés vizsgálata

A humán csontmintákat folyékony nitrogén alatt elporítottuk Freezer-mill 6750 készülék segítségével (SPEX Certiprep Inc., NJ, USA). Az RNS-izolálást Dynabeads Oligo (dt)25 kit (DynaL Biotech ASA, Oslo, Norvégia) felhasználásával végeztük.<sup>4</sup> DN-áz kezelést követően az mRNS tisztítását a NucleoSpin RNA Clean-up kit (Macherey-Nagel, Düren, Németország) kitben található pufferezett segítségével, a gyártók előírása szerint végeztük. A

tiszta mRNS minőségét és mennyiségét NanoDrop spektrofotométerrel (Nanodrop Technologies, Montchanin, DE, USA) ellenőriztük 260/280 nm hullámhosszstartományon. 100 µl humán mRNS-t cDNS-re fordítottuk át reverz transzkripció (RT-PCR) során, melyhez 200 U SuperScriptIII RN-áz H reverz transzkriptázt (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, California, USA), 125 ng random primert (Promega) és 40 U RNaseOUT ribonukleázinhibitor (Invitrogen Life Technologies) használtunk 30 µl végtér fogatban.

Előre megtervezett és validált génspecifikus TaqMan próba alapú génexpressziós assayt használtunk az Applied Biosystems-től (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). A PCR-reakció 20 µl végtér fogatban zajlott, amelynek tartalma volt 1 µl cDNS, 10 µl TaqMan 2× Universal PCR Master Mix NoAmpErase UNG (Applied Biosystems), 1 µl validált génspecifikus TaqMan próba 20× (Applied Biosystems) és 18 µl víz. Az OPG és RANKL gének amplifikálásához ABI Prism 7500 valós idejű PCR (Applied Biosystems) rendszert használtunk. Minden gént 3-3 párhuzamos mérésrel vizsgáltunk 96 lyukú lemezekre a következő protokoll szerint: első lépésként 10 perc denaturálás 95 °C-on, majd 50 cikluson keresztül 15 másodperc denaturálás 95 °C-on, 1 perc szintézis 60 °C-on. Általános „house-keeping” géneket (GAPDH, ACTB) alkalmaztunk belső kontrollként. A további, statisztikai analízisek során a GAPDH-szinteket használtuk a normalizált értékek megadásához. A relatív kvantifikáció kiértékelése az összegyűjtött adatokból (küszöb ciklusszámok, Ct) 7500 System SDS software 1.3 (Applied Biosystems) felhasználásával készült. A génspecifikus mRNS relatív mennyiségét (RQ) a gyártó előírása szerint (Applied Biosystems) a ΔCt-átlagoktól (célgén Ct-értéke – endogén kontrollgén Ct-értéke) számítottuk ki mindkét gén esetében.

### Statisztikai elemzések

Az adatbázisban a hiányzó genotípusokat a „10 legközelebbi szomszéd módszer” (10-nearest neighbor method)<sup>27</sup> segítségével determináltuk a genotipizálási hibákból eredő téves eredmények elkerülése érdekében. A „Haploview 3.0”<sup>28</sup> szoftver segítségével végeztük a genotipizálás leíró elemzését (3. táblázat). Az 5%-nál kisebb MAF-fal rendelkező és a Hardy–Weinberg-egyensúlyban (khi-négyszet próba p-értéke < 0,05) lévő SNP-eket kizártuk a további elemző statisztikából. Az SNP-k közötti kapcsoltsági viszonyt (LD) szintén a „Haploview” szoftverrel határoztuk meg. A csontdenzitás (BMD)-értékre és a csonttörésre szignifikáns kovariánsokat regressziós analízis segítségével szűrtük ki. A stepwise módszer-

2. táblázat. A genotipizáláshoz kiválasztott SNP-k

GÉN	SNP száma	Allél	SNP pozíciója	SNP helye	Sikeresség	HW	MAF
OPG	rs1564858	A/G	chr8:120014347	Intron	99,7%	0,069	0,140
	rs3102735	C/T	chr8:120034251	Promoter	100,0%	0,954	0,146
RANKL	rs9533156	C/T	chr13:42045671	Promoter	99,4%	0,396	0,460
	rs9525641	C/T	chr13:42046024	Promoter	99,4%	0,453	0,459
	rs3742257	C/T	chr13:42071198	Intron	99,4%	0,215	0,486

A sikerességi ráta a genotípusok százalékát jelöli. A HW p-érték a Hardy–Weinberg-egyensúly megállapítására alkalmazott  $\chi^2$ -teszt szignifikanciaszintje; MAF: minimális allelfordulási gyakoriság

rel kiszámított – a kovariánsokkal normalizált fenotípusokat leíró – regressziós reziduálisokat alkalmaztuk a további elemző statisztikák során.

A humán genetikai asszociációs vizsgálatokat nem-paraméteres próbákkal végeztük. Az additív modellben Jonckheere–Terpstra-féle trendteszttel, a domináns modellben Mann–Whitney U-teszttel vizsgáltuk a genotípusok és a fenotípusok összefüggését. Az eredmények megbízhatóságának megőrzése érdekében empirikus p-értéket generáltunk 10000 Monte–Carlo permutációs próba futtatásával. Az individuális analízisek során az SNP-k számával korrigált p-értéket, tehát  $p < 0,01$ -t tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az individuális SNP-analízis statisztikai erejét (power of the study) a Quanto szoftver 1.1 verziójával számoltuk ki.<sup>20</sup> A genetikai eredményekből haplotípusanalízist is végeztünk az R-statisztikai környezetbe épülő „haplo.stats” szoftver felhasználásával (<http://cran.r-project.org/>). Score-statisztika alkalmazásával határoztuk meg az egyes haplotípusok és a fenotípusok kapcsolatát. A sco-

re-statisztika permutált p-értéket számít a globális összefüggés és az egyes haplotípusok szerepének jellemzésére. A haplotípusok egyedi hatását regressziós modellben a szoftverbe épített „haplo.glm” funkcióval határoztuk meg. Vizsgálatunkban feltérképeztük a gén–gén interakciók ( $G \times G$ ) szerepét a csonttrikulást jellemző fenotípusokkal összefüggésben, lineáris regressziós analízis segítségével. Az OPG és a RANKL relatív expresszióját a genotípusok függvényében nem-parametrikus tesztekkel vizsgáltuk. A regressziós és a nem-paraméteres analíziseket az „SPSS 15.0 for Windows” (SPSS Inc., Chicago, USA) statisztikai szoftverrel végeztük. A haplotípus, a gén–gén interakció és a génexpressziós vizsgálatok során a  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikáns eredménynek.

### Szekvenciaanalízis

A genotipizált SNP-k környezetének genomialis szekvenciáit az NCBI dbSNP adatbázisból nyertük (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

3. táblázat. Az OPG- és RANKL-polimorfizmusok hatása a csontsűrűsége három genetikai modellben

OPG		Additív modell				Domináns modell			Recesszív modell		
• rs1564858	Genotípusok (szám)	A/A (13)	A/G (73)	G/G (267)	p-érték <sup>1</sup>	A/A+A/G (86)	G/G (267)	p-érték <sup>2</sup>	AA (13)	A/G+GG (340)	p-érték <sup>2</sup>
	Gerinc-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,892±0,151	0,841±0,162	0,899±0,178	0,021	0,849±0,161	0,899±0,178	0,017	0,892±0,151	0,786±0,169	0,681
	Csípő-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,786±0,169	0,736±0,157	0,797±0,168	0,0002	0,744±0,159	0,798±0,168	0,0001	0,887±0,176	0,785±0,168	0,502
• rs3102735	Genotípusok (szám)	C/C (8)	C/T (87)	T/T (267)	p-érték <sup>1</sup>	C/C+C/T (95)	T/T (267)	p-érték <sup>2</sup>	C/C (8)	C/T+T/T (345)	p-érték <sup>2</sup>
	Gerinc-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,806±0,166	0,882±0,180	0,891±0,174	0,173	0,875±0,179	0,892±0,174	0,403	0,806±0,166	0,889±0,175	0,185
	Csípő-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,647±0,115	0,771±0,155	0,794±0,172	0,009	0,761±0,156	0,794±0,172	0,035	0,647±0,115	0,788±0,166	0,004
RANKL		Additív modell				Domináns modell			Recesszív modell		
• rs9533156	Genotípusok (szám)	C/C (95)	C/T (185)	T/T (73)	p-érték <sup>1</sup>	C/C (95)	C/T+T/T (258)	p-érték <sup>2</sup>	C/C+C/T (280)	T/T (73)	p-érték <sup>2</sup>
	Gerinc-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,896±0,191	0,866±0,168	0,930±0,167	0,109	0,897±0,191	0,884±0,170	0,880	0,877±0,176	0,930±0,167	0,009
	Csípő-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,814±0,198	0,764±0,149	0,801±0,165	0,466	0,814±0,198	0,774±0,155	0,356	0,780±0,168	0,801±0,165	0,189
• rs9525641	Genotípusok (szám)	C/C (96)	C/T (184)	T/T (73)	p-érték <sup>1</sup>	C/C (96)	C/T+T/T (257)	p-érték <sup>2</sup>	C/C+C/T (280)	T/T (73)	p-érték <sup>2</sup>
	Gerinc-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,897±0,189	0,866±0,169	0,930±0,167	0,057	0,897±0,189	0,884±0,170	0,898	0,877±0,176	0,930±0,167	0,009
	Csípő-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,813±0,198	0,764±0,149	0,801±0,165	0,449	0,814±0,198	0,774±0,155	0,352	0,780±0,168	0,801±0,165	0,189
• rs3742257	Genotípusok (szám)	C/C (90)	C/T (189)	T/T (74)	p-érték <sup>1</sup>	C/C (90)	C/T+T/T (263)	p-érték <sup>2</sup>	C/C+C/T (279)	T/T (74)	p-érték <sup>2</sup>
	Gerinc-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,921±0,162	0,864±0,170	0,908±0,197	0,080	0,921±0,162	0,876±0,178	0,016	0,882±0,169	0,908±0,196	0,718
	Csípő-BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,807±0,180	0,761±0,150	0,820±0,187	0,363	0,807±0,180	0,777±0,163	0,112	0,775±0,161	0,820±0,187	0,205

Nem korrigált gerinc és csípő átlag BMD-átlag±SD viszonya a genotípusokhoz és nem-parametrikus tesztek (<sup>1</sup>Jonckheere–Terpstra, <sup>2</sup>Mann–Whitney U) p-értékei

SNP). A két különböző allélt tartalmazó DNS-szekvenciákat „*in silico*” elemzésnek vetettük alá a lehetséges transzkripció faktor kötő helyek feltérképezése érdekében. Az analízisre a TRANSFAC adatbázist használó „PROMO” web-alapú alkalmazást használtuk (<http://algggen.lsi.upc.es/>).

## Eredmények

### Leíró statisztikai analízisek

Hét személyt kizártunk a statisztikai elemzésekből, mert esetükben a genotípus sikerességi rátája kisebb volt, mint 4/5 SNP. A nagy áteresztőképességű genotipizáló módszer (SNPstream®) reprodukálhatósága, megbízhatósága 100% volt a vizsgálatunkban. A teljes genotipizáló folyamat sikerességi rátája 99,7% volt. Az összes genotipizált SNP Hardy-Weinberg-egyensúlyban volt, és a ritkább allél előfordulási gyakorisága minden esetben nagyobb volt, mint 5%. A linkage disequilibriumot (LD) Haploview-ban határoztuk meg. A RANKL gén három SNP-je majdnem teljes LD-ben volt, haploblokkot képezve, míg az OPG két SNP-je nem kötődött szignifikánsan egymáshoz. Regressziós modellben az életkor, a menopauza óta eltelt idő és a testtömegindex voltak hatással a csonttömegre. A törési kockázatot az életkor, a testtömegindex és a csontdenzitás befolyásoltak. Az individuális SNP-analízisek statisztikai ereje nagyobb volt, mint 75% a csípő-BMD esetén (átlag±szórás: 0,785±0,168, p=0,05, MAF=0,140, 353 fős mintában 0,054 g/cm<sup>2</sup>-es BMD-különbséget képes kimutatni, domináns modellben). A gerinc-BMD-t (átlag±szórás: 0,887±0,176) tekintve 65%-os erősséggel tudtunk 0,053 g/cm<sup>2</sup>-es recesszív genetikai hatást kimutatni MAF=0,460 esetén.

### Asszociációs vizsgálatok

A genotípusok hatását a nem korrigált átlagos BMD-értékekre a 3. táblázatban foglaltuk össze. A permutált p-értékeket szintén feltüntettük mindhárom genetikai modellben. Az OPG-polimorfizmusok

összefüggést mutattak a lumbális gerinc és a csípő BMD-értékével. Az rs1564858 SNP 'A' allélját hordozóknak mind a gerincen, mind a combnyakon kisebb volt a BMD-je (a korrigált BMD-különbség 0,040±0,133 g/cm<sup>2</sup> volt az 'A/A+A/G' és 0,013±0,155 g/cm<sup>2</sup> volt a 'G/G' genotípusok esetén a csípőn, p=0,0001). Recesszív modellben az rs3102735 SNP és a csípő-BMD között találtunk kapcsolatot (a korrigált BMD-különbség -0,129±0,083 és 0,003±0,151 volt a 'C/C' és a 'C/T+T/T' genotípus esetén, p=0,004). A RANKL gén mindhárom vizsgált polimorfizmusának hatása volt a gerinc-BMD-re (a korrigált gerinc-BMD-különbség 0,010±0,163 és 0,040±0,154 volt a 'C/C+C/T' és 'T/T' csoportban a két szorosan kapcsolt rs9533156 és rs9525641 SNP esetén). Egyik vizsgált SNP sem mutatott összefüggést a nem vertebrális törésekkel.

### Haplotípus-elemzések

RANKL haplotípusok, a BMD, valamint a nem vertebrális törések előfordulása közötti összefüggések vizsgálatához generalizált lineáris modellt (GLM) használtunk és score tesztet végeztünk (4. táblázat). A RANKL haplotípusok szoros kapcsolatot mutattak a gerinc-BMD-vel (a globális összefüggést jellemző permutált p-érték 0,022 domináns modellben). A gyakori 'CCT' haplotípus kis BMD-vel, míg a ritkább 'TTC' nagyobb gerinc-BMD-vel járt mind score teszt, mind GLM-modell esetében. Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a nem vertebrális törések kockázatával.

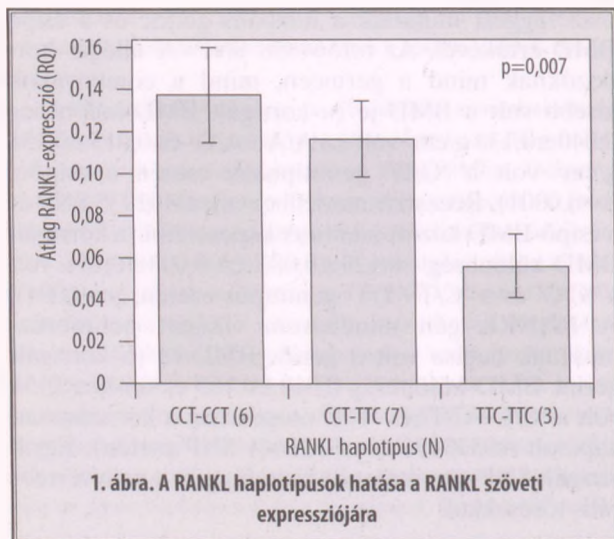
### Génexpressziós eredmények

Tizenhat csontszövetmintából végeztünk sikeres kvantitatív valós idejű PCR-reakciót. A RANKL-specifikus mRNS relatív kifejeződése a 'CCT' haplotípusok számától függ (1. ábra). Azokban a személyekben, ahol a 'CCT' haplotípus egy vagy két kópiában van jelen, a RANKL gén expressziója 2,25-szeresére növekedett azokhoz képest, akik nem hordoz-

4. táblázat. RANKL haplotípusanalízis eredményei

Haplotípus	Frekvencia	Score teszt		GLM-modell	
		Hap-score	p-érték	Koefficiens±SE	p-érték
TTC	0,453	-0,398	0,711	0,037±0,019	0,048
CCC	0,063	-0,428	0,679	-0,025±0,028	0,423
CCT	0,471	-2,432	0,013	-0,049±0,021	0,018

Az 5%-nál gyakoribb haplotípusok és a korrigált lumbális BMD-re gyakorolt egyedi hatások láthatók a táblázatban. A globális összefüggést jellemző permutált p-érték 0,022 volt. A 'TTC' haplotípust mint referenciát GLM-modellben vizsgáltuk. A GLM-modelben szereplő p-értékek a regressziós változókra vonatkozó t-statisztika szignifikanciáját jelölik. A haplotípusok egyedi hatását a regressziós koefficiensek demonstrálják



nak 'CCT' kópiát (átlag  $RQ \pm SD$   $0,126 \pm 0,050$  és  $0,056 \pm 0,026$  volt a 'CCT' hordozókban és a nem hordozókban,  $p=0,007$ ). A génspecifikus relatív mRNS mennyisége és az OPG genotípusa között nem találtunk összefüggést.

*In silico* szekvenanciaanalízist végeztünk, hogy meghatározzuk, vajon az mRNS-szint haplotípusok szerinti különbségét okozhatja-e a transzkripció faktor kötő profil megváltozása a RANKL gén promóter régiójában (5. táblázat). Hét transzkripció faktor kötőhelyét azonosítottuk a promóter régióban a 'CCT' haplotí-

5. táblázat. Különböző transzkripció faktor kötő profilok két RANKL haplotípusban

Haplotípus	'CCT'	'TTC'
Haplotípus specifikus transzkripció faktor kötő helyek*	GR- $\alpha$ STAT4 c-Ets1 c-Ets2 Elk-1 PPAR- $\alpha$ : RXR- $\alpha$ EBF	PR-A PR-B
Közös transzkripció faktor kötő helyek*		HNF-1C HNF-1A HNF-1B RAR-béta

\*90%-os illetve, annál nagyobb hasonlóság.

c-Ets1,2: avian erythroblastosis vírus E26 (v-ets) oncogene homolog-1, 2; EBF: korai B-sejt-faktor; Elk-1: ETS onkogén család tagja; GR- $\alpha$ : glukokortikoidreceptor- $\alpha$ , HNF-1A, 1B, 1C: hepatocytá nukleáris faktor 1 homeobox A, B, C; PPAR- $\alpha$ : RXR- $\alpha$ : peroxisoma proliferátor aktiválta receptor- $\alpha$ , retinoid X receptor- $\alpha$ ; PR-A, PR-B: progeszteron-receptor A és B izoformái, RAR-béta: retinsavreceptor-béta (retinoic acid receptor beta); STAT4: jelátvivő és transzkripcióaktivátor-4 (signal transducer and activator of transcription 4)

pus esetén és két kötőhelyet láttunk a 'TTC' haplotípusban.

## Megbeszélés

Az OPG/RANKL gének a gerinc és a csípő csontsűrűségével szoros korrelációt mutató SNP haplotípusait sikerült kimutatnunk. Emellett a RANKL gén kis BMD-értékkel társuló 'CCT' haplotípusának mRNS-expresszióra gyakorolt hatását is tudtuk igazolni humán csontmintákban.

A RANKL és az OPG aránya jelentősen befolyásolja a csontbontás folyamatát. Az egyensúly eltolódását elsősorban a RANKL gén fokozott expressziója okozhatja.<sup>19</sup> A RANKL gén a tumor necrosis faktor (TNF) szupercsalád tagja, mely 8 exonból áll. Napjainkig exonikus régióban lokalizálódó mutációkat nem hoztak összefüggésbe a csontanyagcsere-folyamatokkal. A promóter-polimorfizmusokról azonban bebizonyosodott, hogy részt vesznek a csonttömeg genetikai szabályozásában. Mencej és mtsai a RANKL gén rs9533156 és rs9525641 polimorfizmusának hatását igazolták a csípőn és a lumbális csigolyán mért BMD-vel.<sup>1,19</sup> Alátámasztottuk az eredményeket, és azonosítottunk egy harmadik intronikus polimorfizmust a RANKL génben, amely befolyásolja a gerinc-BMD-t, továbbá erős kapcsolatot mutat a másik két SNP-vel.

Mencej és mtsai az általunk vizsgáltkból<sup>19</sup> két RANKL-polimorfizmus mellett még egy promóter régióban lévő polimorfizmusból (rs9533155) haplotípust képezve talált hasonló összefüggést. A 'CCG' haplotípus kisebb gerinc-BMD-értékkel társult. *In vitro* vizsgálatban humán embrionális vese-sejtek (HEK 293) transzfektálásával megnövekedett RANKL-expressziót tapasztaltak a 'CCG' haplotípust hordozókban. Ezeket a korábbi genetikai és *in vitro* adatokat erősítik meg a mi *in vivo* adataink is. Mi humán csontszövetmintákban 'CCT' haplotípus esetén találtunk fokozott RANKL-expressziót. (Vizsgálatunkban a haplotípus harmadik eleme intronikus SNP, amely szoros kapcsolatot mutat a promóter SNP-ivel.) Eredményeink alapján a 'CCT' haplotípussal társuló kisebb csonttömeg háttérben a fokozott RANKL-expresszió keresztül létrejövő nagyobb osteoclastaktivitás állhat.

A RANKL gén átíródására különböző transzkripció faktorok, hormonok, citokinek hatnak.<sup>9</sup> A promóter régióban található polimorfizmusok befolyásolhatják ezeknek a faktoroknak a kötődését, így a génextpressziót is. *In silico* elemzéseink alapján haplotípuskülönbségeket találtunk a RANKL gén promóter régiójában. A 'CCT' haplotípus hét specifikus transzkripció faktor kötő helyet tartalmaz, szemben a 'TTC' haplotípussal, ahol két helyet azonosítottunk. Ezek az eltérések fontos szerepet tölthetnek be a különböző haplotípusok megváltozott expressziós aktivitásában.

Az OPG gén promoter rs3102735 polimorfizmusának összefüggése a csontanyagcserével nem egyértelmű. *Kusk és mtsai* posztmenopauzás nőket vizsgáltak. A 'G' allélt hordozóknak kisebb volt a csonttömegük, mint az 'A' allélt homozigóta formában hordozóknak. *Langdahl és mtsai* igazolták, hogy a 'G' allél nagyobb arányban fordul elő osteoporotikus nőkben, és befolyásolja a csonttömeget és az osteoporotikus törések kockázatát.<sup>16</sup> *Jorgensen és mtsai* adatai alapján ez a hatás nem függ a szérum OPG-szintjétől.<sup>13</sup> Vizsgálatainkban megerősítettük az rs3102735 polimorfizmus hatását a BMD-re, de nem találtunk összefüggést a törési kockázattal és az *in vivo* génexpresszióval. A törési kockázat és a csontdenzitás kialakulása komplex folyamat, amelyben környezeti tényezők mellett több gén hatása érvényesül. A korábbi irodalmi adatoktól való eltéréseket az etnikai háttér, a kor, a kalciumbevitel, a BMD-mérés helye is növelheti. Az OPG gén második intronjában található rs1564858 SNP összefüggést mutat a csípő-BMD-vel, azonban ez a genotípus sem befolyásolja a génkifejeződést.

Tekintettel a két molekula jól ismert biológiai kapcsolatára, megvizsgáltuk az OPG és a RANKL polimorfizmusainak interakcióit. Nem találtunk szignifikáns összefüggéseket. Ennek egyik lehetséges magyarázata, hogy a két molekula kapcsolata poszt-transzkripciós szinten valósul meg, illetve hogy a valódi genetikai interakciók más régiókban alakulnak ki, amelyek feltérképezése további vizsgálatokat igényel.

A vizsgálatba bevont öt SNP nem fedi le a két gén teljes, biológiailag aktív lokuszait. A mintaszám miatt az individuális SNP-analízis statisztikai ereje a törési kockázat tekintetében kicsi volt (<50%), azonban etnikailag homogén csoportot vizsgáltunk. Munkánk az első tanulmány, amely a RANKL/OPG jelátviteli rendszer humán csontszöveti génkifejeződésre gyakorolt haplotípus hatásait vizsgálta.

Összefoglalva eredményeinket, szignifikáns összefüggést találtunk a RANKL és OPG genotípusok és a csonttömeg, valamint a RANKL haplotípusok és az *in vivo* RANKL génexpresszió között magyar posztmenopauzás nőkben.

## Köszönetnyilvánítás

A munka a Magyar Nemzeti Kutatási és Fejlesztési Hivatal NKFP-1A/007/2004, NKFP-1A/002/2004 számú pályázatával, illetve az Egészségügyi Tudományos Tanács ETT 022/2006 támogatásának segítségével valósult meg. Kiss János munkáját az OTKA T-037436 számú pályázata támogatta. Köszönjük prof. dr. Falus András és dr. Szalay Csaba értékes segítségét a SNPstream rendszer használatában.

## Irodalom

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; **94**: 646-650.

2. Arko B, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A, Hudler P, Marc J: Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 4080-4084.
3. Aubin JE, Bonnelye E: Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000; **11**: 905-913.
4. Balla B, Kosa JP, Kiss J, Borsy A, Podani J, Takacs I, Lazary A, Nagy Z, Bacsik K, Speer G, Orosz L, Lakatos P: Different gene expression patterns in the bone tissue of aging postmenopausal osteoporotic and non-osteoporotic women. *Calcif Tissue Int* 2008; **82**: 12-26.
5. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ: Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005; **21**: 263-265.
6. Garcia-Unzueta MT, Riancho JA, Zarrabeitia MT, Sanudo C, Berja A, Valero C, Pesquera C, Paule B, Gonzalez-Macias J, Amado JA: Association of the 163A/G and 1181G/C osteoprotegerin polymorphism with bone mineral density. *Horm Metab Res* 2008; **40**: 219-224.
7. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C: Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; **303**: 961-964.
8. Hofbauer LC: Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999; **141**: 195-210.
9. Hofbauer LC, Heufelder AE: Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001; **79**: 243-253.
10. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL: The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; **15**: 2-12.
11. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ: Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; **96**: 3540-3545.
12. Hsu YH, Niu T, Terwedow HA, Xu X, Feng Y, Li Z, Brain JD, Rosen CJ, Laird N: Variation in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men. *Hum Genet* 2006; **118**: 568-577.
13. Jorgensen HL, Kusk P, Madsen B, Fenger M, Lauritzen JB: Serum osteoprotegerin (OPG) and the A163G polymorphism in the OPG promoter region are related to peripheral measures of bone mass and fracture odds ratios. *J Bone Miner Metab* 2004; **22**: 132-138.
14. Kim JG, Kim JH, Kim JY, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Choi YM: Association between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK), and RANK ligand (RANKL) gene polymorphisms and circulating OPG, soluble RANKL levels, and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause* 2007; **14**: 913-918.

15. Kim N, Odgren PR, Kim DK, Marks SC, Jr., Choi Y: Diverse roles of the tumor necrosis factor family member TRANCE in skeletal physiology revealed by TRANCE deficiency and partial rescue by a lymphocyte-expressed TRANCE transgene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**: 10905-10910.
16. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF: Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 1245-1255.
17. Makovey J, Nguyen TV, Naganathan V, Wark JD, Sambrook PN: Genetic effects on bone loss in peri- and postmenopausal women: a longitudinal twin study. *J Bone Miner Res* 2007; **22**: 1773-1780.
18. Mencej S, Albagha OM, Prezelj J, Kocjan T, Marc J: Tumor necrosis factor superfamily member 11 gene promoter polymorphisms modulate promoter activity and influence bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Mol Endocrinol* 2008; **40**: 273-279.
19. Mencej S, Prezelj J, Kocijancic A, Ostanek B, Marc J: Association of TNFSF11 gene promoter polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; **55**: 219-226.
20. Purcell S, Cherny SS, Sham PC: Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics* 2003; **19**: 149-150.
21. Ralston SH: Genetics of osteoporosis. *Proc Nutr Soc* 2007; **66**: 158-165.
22. Ralston SH: Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2460-2466.
23. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, Pastinen TM, Soranzo N, Wilson SG, Andrew T, Falchi M, Gwilliam R, Ahmadi KR, Valdes AM, Arp P, Whittaker P, Verlaan DJ, Jhamai M, Kumanduri V, Moorhouse M, van Meurs JB, Hofman A, Pols HA, Hart D, Zhai G, Kato BS, Mullin BH, Zhang F, Deloukas P, Uitterlinden AG, Spector TD: Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet* 2008; **371**: 1505-1512.
24. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; **89**: 309-319.
25. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DE, Walters GB, Ingvarsson T, Jonsdottir T, Saemundsdottir J, Center JR, Nguyen TV, Bagger Y, Gulcher JR, Eisman JA, Christiansen C, Sigurdsson G, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K: Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2355-2365.
26. Teitelbaum SL, Ross FP: Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003; **4**: 638-649.
27. Xie Q, Ratnasinghe LD, Hong H, Perkins R, Tang ZZ, Hu N, Taylor PR, Tong W: Decision forest analysis of 61 single nucleotide polymorphisms in a case-control study of esophageal cancer; a novel method. *BMC Bioinformatics* 2005; **6 Suppl 2**: S4.
28. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H: Association of polymorphisms of the osteoprotegerin gene with bone mineral density in Japanese women but not men. *Mol Genet Metab* 2003; **80**: 344-349.
29. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T: Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 3597-3602.

Levelezési cím: Dr. Takács István  
 Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika  
 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.  
 E-mail: takist@bell.sote.hu



# GRAVES-ORBITOPATHIA MEGJELÉNÉSÉNEK ÉLETKORI SAJÁTÓSÁGAI A SZEMIZOM ELLENI ANTITESTEK KIMUTATHATÓSÁGÁNAK TÜKRÉBEN

Dr. Molnár Ildikó,<sup>(1)</sup> Dr. Péter Ferenc<sup>(2)</sup>

(1) Immunendokrinológia, EndoMed, Debrecen

(2) Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budai Gyermekkorház telephely, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szemtünetek társulása Graves-kórban igen gyakori. Míg felnőttkorban az orbitopathia lefolyása és terápiája kiszámíthatatlan, addig gyermekkorban a szemtünetek enyhébbek és ritkábbak. Az autoimmun Graves-orbitopathia pontos patomechanizmusa ismeretlen, de számos – köztük a szemizom-antigénnel reagáló – autoantitestek megjelenésével jár. Az autoantitestek leggyakrabban a TSH-receptor, kalszekvesztrin, flavoprotein, G2 fehérje, kollagén XIII-as típusa, illetve a pajzsmirigy-peroxidáz és a tireoglobulin ellen irányulhatnak. A szerzők humán szemizommembrán és citoszol antigénfrakciók elleni antitestek előfordulását vizsgálták 62 Graves-kóros gyermekben, valamint 18 Graves-orbitopathiás és 12 szemtünet nélküli felnőtt Graves-kóros betegen. Az antitestek kötődésének kimutatására Western blotting módszert alkalmaztak. Megállapították, hogy a gyermekkori és felnőttkori Graves-orbitopathiában egyaránt kimutathatók a szemizom elleni antitestek. Gyermekkorban az antitestek a 20–220 kDa-os szemizommembrán- és a 20–180 kDa-os citoszolfehérje-tartományban adtak kötődést, szemben a felnőttek jelentősen kisebb kDa-tartományaihoz (40 és 65 kDa-os membrán- és 20, 50, 65 kDa-os citoszolfehérje-tartomány). Szoros összefüggést találtak az 50 kDa szemizomcitoszol és a TSH-receptor elleni antitestek (TRAK-pozitivitás) között. Összegezve, a szemizom elleni antitestek megjelenésében és a TSH-receptor elleni antitestekhez való kapcsolatában a gyermekkori Graves-orbitopathia jelentős különbségeket mutat a felnőttkori formához képest.

**Kulcsszavak:** Graves-kór, orbitopathia, szemizom elleni antitest, TSH-receptor, gyermekkor

Molnár I, Péter F: THE IMPACT OF AGE ON THE CHARACTERISTICS OF GRAVES' ORBITOPATHY AND ITS RELATION TO ANTI-EYE MUSCLE ANTIBODIES DETECTION

**SUMMARY:** The presence of eye symptoms is very frequent in patients with Graves' disease. The course and response to therapy of orbitopathy is incalculable in the adult form, while eye symptoms are rare and weak in childhood. The exact pathomechanism of Graves' orbitopathy is unknown and, in addition to anti-eye muscle antigens, a large number of antibodies are present. These antibodies direct more frequently against TSH receptor, calseques-trin, flavoprotein, G2 encoded protein, collagen XIII, thyroid peroxidase and thyroglobulin. In this study 18 adults with Graves' orbitopathy, 62 children with Graves' disease and 12 adult Graves' patients without eye symptoms were included. Antibodies against human eye muscle membrane and cytosol antigen fractions were determined. Western blotting method was applied for the detection of antibody binding. It was found that both children and adult patients with Graves' orbitopathy had anti-eye muscle antibodies. In children antibody bindings were found in the range of 20 to 200 kDa for eye muscle membrane and in the range of 20 to 180 kDa for cytosol proteins, while adult patients had antibody bindings in lower molecular weight ranges (40 and 65 kDa for membrane and 20, 50, and 65 kDa for cytosolic proteins). A strong relationship between antibodies against the 50 kDa antigen of the eye muscle cytosol and the TSH receptor (TRAK positivity) was found. In conclusion, antibodies against human eye muscle antigens were detectable in childhood and its relation to TSH receptor antibodies was different from that found in the adult form of Graves' orbitopathy.

**Key words:** Graves' disease, orbitopathy, antibody against eye muscle tissue, TSH receptor, childhood

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 371–375.

A Graves-orbitopathia nehezen befolyásolható és a beteg számára sok kényelmetlenséggel járó betegség.<sup>17</sup> A kórképet a pajzsmirigy és az orbitális szöve-

tek autoimmun kórfolyamatainak társulása jellemzi: diffúzan megnagyobbodott pajzsmirigy és hyperthyreosis mellett szemtünetek jelennek meg. A szemtü-

netek lehetnek aszimmetrikusak, és megnyilvánulhatnak egy vagy mindkét szemet érintő proptosis, periorbitális oedema, esetleg diplopia formájában.

Jelenlegi ismereteink alapján a pajzsmirigyet érintő kórfolyamat alapját a TSH-receptor elleni antitestek előfordulása jelenti, aminek következtében hyperthyreosis és diffúz strúma alakul ki. A szemtűnetek kialakulásának magyarázatában már több elképzelés merült fel, keresztreakgáló, patogén antitestek megjelenése vagy virális, illetve bakteriális fertőzések esetében az „antigénmimikri” lehetősége. A jelenlegi álláspont az orbitális kötőszöveti fibroblast- és adipocytasejteket mint célsejteket teszi felelőssé az autoimmun folyamatok elindításáért és a kialakuló elváltozásokért. A fibroblastsejteken expresszált fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) II antigének, majd az IL-1, IL-6 és TNF- $\alpha$  citokinek felszabadulása indítja el a gyulladáshoz vezető reakciókat és a glukozaminoglikán felszaporodását. A zsírszövet retrobulbáris felszaporodását az adipocytasejteken is megtalálható TSH-receptorok stimulációja okozza. Jóllehet a szemizomzat sajátos, autoimmun reakciókra érzékeny szövet, mégis érintettségét Graves-orbitopathiában másodlagosnak tekintik. A szemizom elleni antitestek megjelenése a gyulladáshoz vezető folyamatok okozta károsodás következményének tartható.<sup>9</sup> Az orbitopathiás szemtűnetek lehetnek döntően gyulladáshoz, kongesztív típusúak vagy okuláris myopathiás (diplopiával járó) jellegűek. A kimutatható autoantitestek irányultságában is különbség észlelhető a szemtűneti érintettség két formája között: a kongesztív típusban kalszekvesztrin, G2 fehérje és flavoprotein, míg az okuláris myopathiában TSH-receptor és XIII-as kollagén antigénekkel reagáló autoantitestek fordulnak elő.<sup>16</sup> Ezenkívül tirozinkináz és neuromuszkuláris receptorok (pl. acetylcholin) elleni autoantitestek is megjelenhetnek. Graves-orbitopathiában a kóros összefüggéssel bíró autoantitestek többnyire az 55, 64 és 95 kDa-os antigénfehérjékhez kötődnek.<sup>7,8</sup>

Gyermekkorban jelentkező Graves-orbitopathiában a szemtűnetek enyhébbek, és szorosabb kapcsolatot mutatnak a hyperthyreosis fennállásával.<sup>15</sup> A hyperthyreosis megszűnésével a betegek 2/3-ában a szemtűnetek is elmúlnak.<sup>4</sup> Az orbitopathia kezelése gyermekkorban nem tesz szükségessé műtétet, de még kortikoszteroid alkalmazását is csak ritkán.<sup>16</sup>

Vizsgálatainkban arra a kérdésre kerestünk választ, hogy Graves-orbitopathiában a tünetekben és a betegség lefolyásában kimutatható különbségek vajon a szemizom elleni antitestek előfordulásában is tükröződnek-e?

## Betegek és módszerek

92 Graves-kóros (ebből 80 ophthalmopathiás) felnőttben és gyermekben vizsgáltuk a szérumban a szemizom elleni antitestek előfordulását. A 62 ophthalmopathiás gyermek (52 leány és 10 fiú) átlagéletkora 13 év volt. A 18 ophthalmopathiás felnőtt (15 nő

és 3 férfi) átlagéletkora 47 év volt. A gyermekeket a Budai Gyermekkorház és Rendelőintézet Endokrinológiai Szakambulanciáján gondozták. A szemtűnetek nélküli Graves-kóros csoportba 10 nő és 2 férfi tartozott, átlagéletkoruk 46 év volt; eredményeiket tekintettük negatív kontrollnak. A klinikai diagnózis a megnövekedett szabad tiroxin (FT<sub>4</sub>) és/vagy szabad trijótironin (FT<sub>3</sub>) szintek és a TSH-receptor elleni antitestek kimutatásán (TRAK) alapult, illetve felnőttek esetében a fokozott és diffúz aktivitást mutató radiojód-felvételi (<sup>131</sup>I)-scan, illetve technécium (<sup>99</sup>Tc)-scan eredményeket is figyelembe vettük. A szokásos pajzsmirigyhormon-vizsgálatokkal együtt pajzsmirigyultrahang és peroxidáz, illetve tireoglobulin elleni antitestek vizsgálatára is sor került. A felnőttek szemtűneteinek osztályozását a NOSPECS beosztás alapján végeztük.<sup>18</sup> Egyetlen beteg sem részesült kortikoszteroid-kezelésben. A felnőtt betegek euthyreoidok voltak, és már nem részesültek tirostatikus kezelésben a vizsgálat idején.

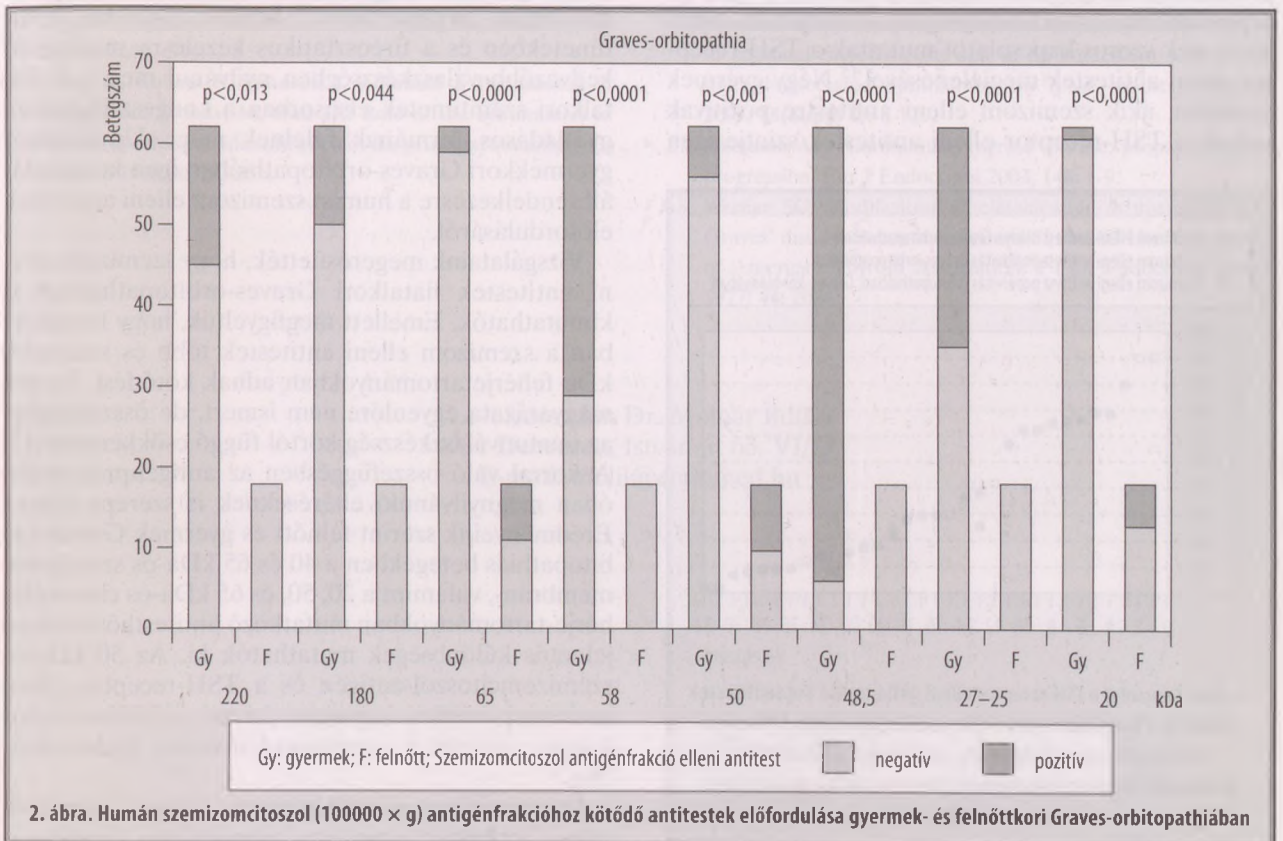
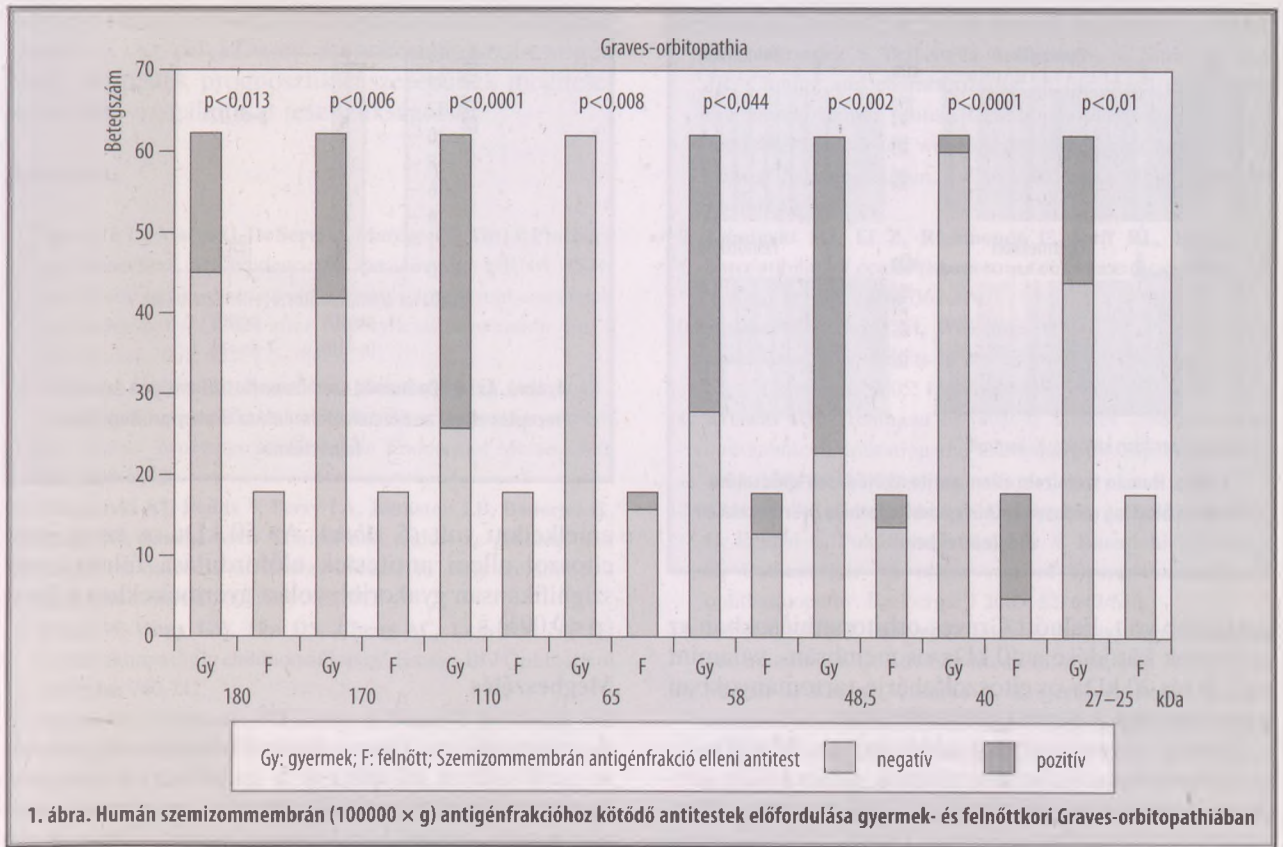
Az antitestek kimutatását Western blotting módszerrel végeztük, humán szemizommembrán (10000  $\times$  g üledék) és citoszol (100000  $\times$  g felülúszó) antigénfrakciókat használva. Az antigénfrakciók előállítását és a Western blotting eljárás részletes leírását korábbi közleményünk tartalmazza.<sup>14</sup> A vizsgálatban az egyes betegenként használt nitrocellulózszavok szemizomfehérje-tartalma 3  $\mu$ g volt. A mérések a Kenézy Kórház III. Belgyógyászati Osztályán történtek.

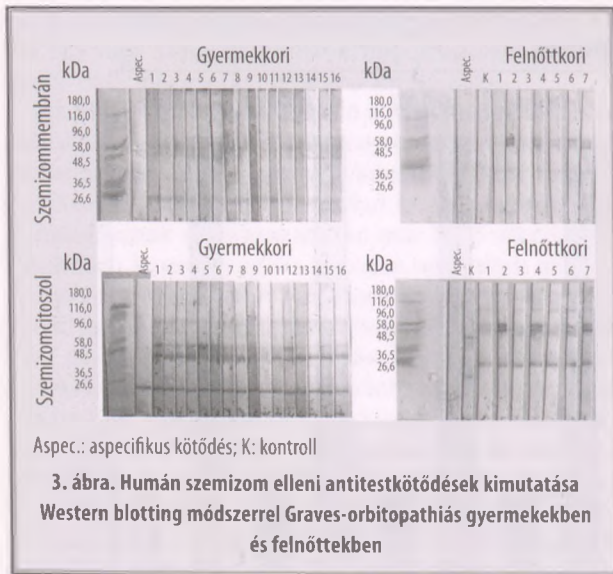
## Statistikai feldolgozás

Az eredmények feldolgozásában és kiértékelésében a keresztábrák és a nem-parametriás Kruskal-Wallis statisztikai elemzések alkalmaztuk, SPSS programot használva.

## Eredmények

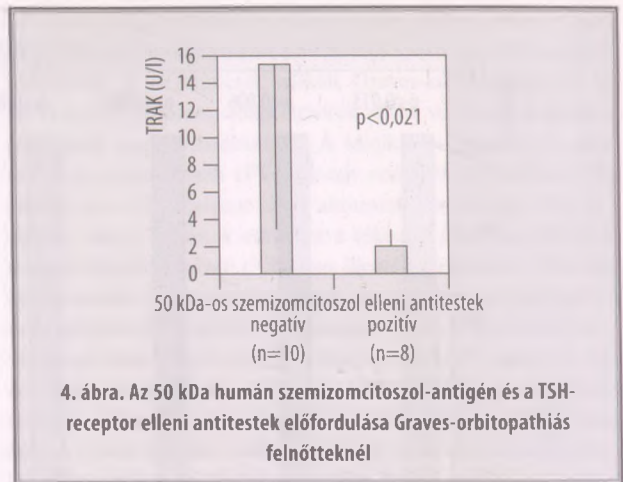
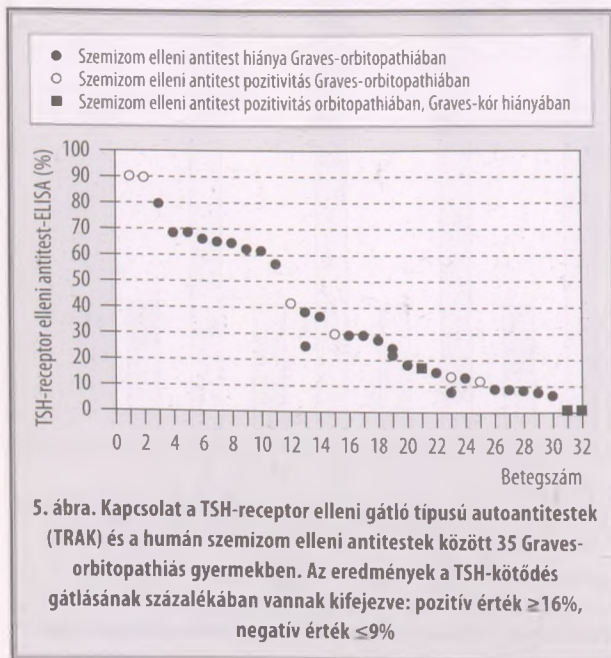
Szemizommembrán antigénfrakció alkalmazásával kimutattuk, hogy gyermekkorban Graves-betegségben az antitestek a 20–180 kDa-os fehérjetartományban, míg felnőttkori Graves-orbitopathiában az antitestek alacsonyabb, 40–65 kDa-os tartományban kötődtek (1. ábra). Hasonló különbség mutatkozott a szemizomcitoszol antigénfrakciók esetében: gyermekekben 20–220 kDa fehérjetartomány között, felnőttekben 20–65 kDa fehérjetartomány között kötődtek az antitestek (2. ábra). Szemtűnetekkel nem rendelkező Graves-kóros felnőtteknél az antitestek kötődési reakciója a szemizommembrán 40–65 kDa-os és a citoszolfrakció 20–100 kDa-os fehérjetartományában volt. Két gyermek (7. és 9. sorszámú) esetében a többiekhez képest jelentősen több szemizomantigén elleni antitestkötődés volt észlelhető (3. ábra). Számos fehérjetartományban a gyermek- és a felnőttcsoportok között a szemizom elleni antitestre pozitív esetek különbsége szignifikáns volt. A szemizommembrán-frakcióban a 180, 170, 110 és 27–25 kDa, míg a citoszolfrakcióban a 220, 180, 58 és 48,5 kDa tartományokban csak a gyermekek adtak antitestreakciót. Gyermekkorban Graves-orbitopathiában a membránantigén-fehérje 58, és 48,5 kDa tartományában az antitestek előfordulása a felnőttekhez képest jelentősen





gyakoribb volt. Felnőtt Graves-orbitopathiásokban az antitestek kötődése a 40 kDa-os membrán-, valamint a 65, 50 és 20 kDa-os citoszolfehérje-tartományokban a gyermekekhez képest gyakoribb volt.

Felnőtt Graves-orbitopathiában az 50 kDa-os szemizomcitoszol elleni antitestek előfordulása fordított összefüggést mutatott a TSH-receptor elleni antitestek kimutathatóságával (TRAK 15,36 U/l, n=8 szemizomantitest-negatív vs. TRAK 1,99 U/l, n=10 szemizomantitest-pozitív beteg,  $p < 0,021$ ) (4. ábra). Gyermekkori Graves-betegségben a szemizom elleni antitestek szoros kapcsolatot mutattak a TSH-receptor elleni antitestek megjelenésével.<sup>15</sup> Négy gyermek esetében, akik szemizom elleni antitestre pozitívak voltak, a TSH-receptor elleni antitestek szintje igen



emelkedett volt (5. ábra). Az 50 kDa-os szemizomcitoszol elleni antitestek előfordulása felnőtteknél szignifikánsan gyakoribb volt a gyermekekhez képest ( $p < 0,001$ ).

### Megbeszélés

A gyermekkori Graves-hyperthyreosis megjelenése nem sokban különbözik a felnőttkori formájától. A gyermekkori formák kialakulása azonban gyakoribb pozitív családi kórelőzmény esetén, illetve egyéb autoimmun betegségek fennállásakor.<sup>2</sup> Az orbitopathia társulása a gyermekkori Graves-kóros esetek 40%-ában megfigyelhető.<sup>10</sup> Mindez enyhébb szemtünetekben és a tireosztatikus kezelésre mutatózók kedvezőbb válaszkészségben nyilvánul meg.<sup>11</sup> A fiatalkori szemtünetek elsősorban a kongesztív típusú, gyulladós formának felelnek meg.<sup>3</sup> Ugyanakkor gyermekkori Graves-orbitopathiában igen kevés adat áll rendelkezésre a humán szemizom elleni antitestek előfordulásáról.

Vizsgálataink megerősítették, hogy szemizom elleni antitestek fiatalkori Graves-orbitopathiában is kimutathatók. Emellett megfigyeltük, hogy fiatal korban a szemizom elleni antitestek több és szélesebb kDa fehérjetartományokban adnak kötődést. Ennek magyarázata egyelőre nem ismert, de összefügghet az immunválaszkészség kortól függő csökkenésével.<sup>13</sup> A korral való összefüggésben az antigénprezentációban megnyilvánuló eltéréseknek is szerepe lehet.<sup>5</sup> Eredményeink szerint felnőtt és gyermek Graves-orbitopathiás betegekben a 40 és 65 kDa-os szemizommembrán-, valamint a 20, 50, és 65 kDa-os citoszolfehérje-tartományokban mutatózók antitestkötődésben jelentős különbségek mutathatók ki. Az 50 kDa-os szemizomcitoszol-antigén és a TSH-receptor elleni antitestek közötti kapcsolat felveti a TSH-receptor kóros szerepét a szemizom-károsodás kialakulásában.<sup>12</sup>

Összegzőként megállapítható, hogy a szemizom elleni antitestek vizsgálata gyermekkori Graves-or-

bitopathiában is hasznos diagnosztikai lehetőséget jelenthet. Az 50 kDa-os szemizomcitoszol-antigén elleni antitestek prognosztikus szerepének megítélésé további vizsgálatokat tesz szükségessé.

## Irodalom

1. Agretti P, De Marco G, De Servi M, Marocci C, Vitti P, Pinchera A, Tonacchera M: Evidence for protein and mRNA TSHr expression in fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) after adipocytic differentiation. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 777-784.
2. Amit A, Jacquie D, Roger LH, Sheppard MC, Gough CL, Franklyn JA: Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1038-1042.
3. Bossowski AT, Reddy V, Perry LA, Johnston LB, Banerjee K, Blair JC, Savage MO: Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. *J Endocrinol Invest* 2007; **30**: 388-392.
4. Chan W, Wong GW, Fan DS, Cheng AC, Lam DS, Ng JS: Ophthalmopathy in childhood Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 2002; **86**: 740-742.
5. Fortin CF, McDonald PP, Lesur O, Fülöp T Jr: Aging and neutrophils: there is still much to do. *Rejuvenation Res* 2008; **11**: 873-882.
6. Gopinath B, Musselman R, Adams CL, Tani J, Beard N, Wall JR: Study of Serum Antibodies Against Three Eye Muscle Antigens and the Connective Tissue Antigen Collagen XIII in Patients with Graves' Disease With and Without Ophthalmopathy: Correlation With Clinical Features. *Thyroid* 2006; **16**: 967-974.
7. Gunji K, Kubota S, Swanson J, Kiljanski J, Bednarczuk T, Wengrowicz S, Salvi M, Wall JR: Role of the eye muscles in thyroid eye disease: identification of the principal autoantigens. *Thyroid* 1998; **8**: 553-556.
8. Gunji K, De Bellis A, Li AW, Yamada M, Kubota S, Ackrell B, Wengrowicz S, Bellastella A, Bizzarro A, Sinisi A, Wall JR: Cloning and characterization of the novel thyroid and eye muscle shared protein G2s: autoantibodies against G2s are closely associated with ophthalmopathy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1641-1647.
9. Kaminski HJ, Li Z, Richmonds C, Ruff RL, Kusner L: Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 362-374.
10. Krassas GE, Segni M, Wiersinga WM: Childhood Graves' ophthalmopathy: results of a European questionnaire study. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 515-520.
11. Krassas GE: Treatment of juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 'European way'. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 407-414.
12. Kubo T, Shimizu J, Furujo M, Takeuchi A, Yoshioka-Iwasa H, Eguchi N, Fukuhara S, Koyama T, Kanadani T, Shiraga H, Oshima KI: An infant case of Graves' disease with ophthalmopathy. *Endocrine J* 2005; **52**: 647-650.
13. Larbi A, Fülöp T, Pawelec G: Immune receptor signaling, aging and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 2008; **640**: 312-324.
14. Molnár I, Kaczur V, Boros A, Krajczár G, Balázs C: IgA autoantibodies against human eye muscle antigen detected by western blotting and immunohistochemical methods in Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1995; **18**: 408-414.
15. Péter F: Hyperthyroidism and puberty. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U (eds): *The thyroid and age*. Schattauer, Stuttgart-New York, 1998; 179-190.
16. Péter F, Blatniczky L, Beregszászi M, Kalmár Á, Kucsera R, Muzsnai Á, Szolnoky M: Successful immunoglobulin therapy in neonatal thyrotoxicosis and in an adolescent with severe thyroid-associated ophthalmopathy (case reports). *Thyroid* 2005; **15**(Suppl 1): S-129.
17. Weetman AP: Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003; **148**: 1-9.
18. Werner SC: Modification of classification of eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; **44**: 2034.

Levelezés cím: Dr. Molnár Ildikó  
4031 Debrecen, István út 63. VI/19.  
E-mail: molil@endomed.hu

**ANYAGCSERE BETEGSÉGEK**

- Adimet (metformin-hidroklorid)
- Glucobene (mikronizált gliเบนklamid)
- Glimepirid-ratiopharm (glimepirid)
- Aktiferrin (vas (II) szulfát és szerin)
- Simvastatin-ratiopharm (szimvasztatin)
- Fenofibrate-ratiopharm (fenofibrát)

**CARDIOVASCULARIS RENDSZER**

- Diltazem (atenolol)
- Bisoprolol-ratiopharm (bizoprolol)
- Carvedilol-ratiopharm (karvedilol)
- Amlodipin-ratiopharm (amlodipin)
- Amlodipin-bezilát-ratiopharm (amlodipin-bezilát)
- Felodipin-ratiopharm (felodipin)
- Enalapril-ratiopharm (enalapril)
- Lisinopril-ratiopharm (lizinopril)

**ONKOLÓGIAI DÁNYOS ÉRINTŐ BETEGSÉGEK**

- Oxaliplatin-ratiopharm (oxaliplatin)

**FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ GYÓGYSZEREK**

- Diclofenac-ratiopharm (diklofenák-nátrium)

- Ciprofloxacin-ratiopharm (ciprofloxacin)
- Norfloxacin-ratiopharm (norfloxacin)
- Fluconazol-ratiopharm (flukonazol)
- Itraconazol-ratiopharm (itraconazol)

**GASTROINTESTINALIS BETEGSÉGEK**

- Pantoprazol-ratiopharm (pantoprazol)
- Omeprazol-ratiopharm (omeprazol)
- Bilobene-ratiopharm (Orvosi füstike száraz kivonat)
- Hepabene-ratiopharm (Orvosi füstike virágos hajtás, Máriatövis termés)
- Laxbene (biszakodil, szimetikon)
- Enterobene-ratiopharm (loperamid hidroklorid)

**HORMONKÉSZÍTMÉNYEK**

- Anasztrozol-ratiopharm (anasztrozol)
- Dexa-ratiopharm (dexametazon-foszfát)

**IDEGRENDSZERI ÉS PSZICHÉS BETEGSÉGEK**

- Lamotrigin-ratiopharm (lamotrigin)
- Risperidon-ratiopharm (riszperidon)
- Risper-ratiopharm (riszperidon)
- Amisulprid-ratiopharm (amisulprid)
- Quetiapine-ratiopharm (quetiapin)
- Zolpidem-ratiopharm (zolpidem-tartarát)
- Citalopram-ratiopharm (citalopram)
- Paroxetin-ratiopharm (paroxetin)
- Sertralín-ratiopharm (sertralín)
- Pirabene (piracetám)

**ALLERGIKUS ÉRINTŐ BETEGSÉGEK**

- Loratadin-ratiopharm (loratadin)
- Cetirizin-ratiopharm (cetirizin-hidroklorid)
- Levocabprom-ratiopharm (levocabprom)

**OEDEMAZÓRIAS GYÓGYSZERRENDSZERT ÉRINTŐ BETEGSÉGEK**

- Furo (furozamid)

**Van bennünk ratio.**

■ Új amlodipin készítményünk már sójában sem különbözik az originátortól.

**Új!**



**ratiopharm**  
Jobbítás jobb árákon

**RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐIRAT:** **Hatóanyag:** Amlodipin-bezilát **Javallat:** Esszenciális hipertónia; krónikus stabil és vasospasticus angina pectoris. **Ellenjavallat:** Az amlodipinnel, más dihidropiridin származékokkal vagy a kalcium-antagonisták együttes alkalmazásával szembeni túlérzékenység, súlyos hipotónia, sokk, a kardiogén sokkot is beleértve; szívelégtelenség akut myocardialis infarktust követően (az első 28 napban); nagy aorta stenosis; instabil angina pectoris; 18 életév alatti gyermekek és fiatalok esetében. **Fóntos:** Az amlodipin nem dializálható. Az amlodipin-kezelés alatt tanácsos a szoptatást abbahagyni. Az amlodipin potencirozhatja más vérnyomáscsökkentő szerek (pl. beta-blokkolók, ACE-inhibitorok, alfa<sub>1</sub>-blokkolók és diuretikumok) klinikai kölcsönhatás-vizsgálatokban az amlodipin nem befolyásolta az amlodipin farmakokinetikájára. **Feladatok:** A kezdő dózis hipertónia és angina pectoris esetében is naponta egyszer 5 mg, a maximum napi dózis 10 mg-ra felel meg adagban adva) emelhető a beteg egyéni valószínűségétől függően. A grapefruit-é nem hat jelentős mértékben az amlodipin farmakokinetikájára. **Rendelhetőség:** V **Adagolás:** A tablettát egy pohár folyadékkal, étkezés közben vagy arról függetlenül kell bevenni. **Gyakori mellékhatások:** palpáció, fejfájás (különösen a kezdet kezdetén). Bővebb információért kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási leírást! **ATC:** C03CA01 Amlodipin-ratiopharm **Ár:** 627 Ft, Normatív támogatás: 502 Ft, Normatív térítési díj: 125 Ft, Amlodipin-bezilát-ratiopharm 10 mg tableta 30x **Ár:** 1 414 Ft, Normatív támogatás: 1 029 Ft, Normatív térítési díj: 384 Ft, Az árak 2009. április 1-jén érvényesek. Az árak a nettó árak, a GTÁ-t tartalmazzák, a hatályos Helyi Adószabályzat alapján. **Fóntos:** OGYI törzsokmányi dokumentáció, Alkalmazási Előirat száma/dátuma: 39235/39236/41/07/2008.08.01., Forgalmazó Hozatali Engedély száma/dátuma: 22075/40/06 és 2007.06.20. **www.ratiopharm.hu**

# AZ ENDOTHELFUNKCIÓ VÁLTOZÁSA HYPOTHYREOSISBAN ÉS SZUBKLINIKUS HYPERTHYREOSISBAN

Dr. Gazdag Annamária,<sup>(1)</sup> Dr. Nagy V. Endre,<sup>(1)</sup> Dr. Jenei Zoltán<sup>(2)</sup>

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet,

I. Belklinika, Debrecen,

(1) Endokrinológia Tanszék,

(2) Nefrológia Tanszék

**ÖSSZEFOGLALÁS:** *Iatrogen hypothyreosisban és tiroxinkezelés melletti szubklinikus hyperthyreosisban hasonlították össze a szerzők az endothelfunkciót, a metabolikus paramétereiket, a hemosztázis faktorait és a nitrogén-monoxid-szinteket. 24 differenciált pajzsmirigy-carcinoma miatt thyreoidectomián átesett nőbeteg vett részt a vizsgálatban. Hypothyreoid (TSH  $89,8 \pm 29,4$  mU/l) és szubklinikus hyperthyreoid (TSH  $0,2 \pm 0,1$  mU/l) állapotban meghatározták a vérnyomást, tireoglobulinszintet, lipidparamétereiket, a homociszteint, C-reaktív proteint, nitrogén-monoxid, fibrinogén, von Willebrand-faktor szintjét, megmérték az arteria brachialis áramlásmédiált (FMD) és nitroglicerinnel indukálta dilatációját. Szubklinikus hyperthyreosisban a vizsgált személyek FMD-értéke szignifikánsan nagyobb volt, mint hypothyreosisban ( $14,37 \pm 8,33$  vs.  $6,79 \pm 4,44\%$ ). Szubklinikus hyperthyreosisban szignifikánsan kisebb volt a koleszterin ( $4,75 \pm 1,14$  vs.  $7,34 \pm 1,23$  mmol/l), LDL-koleszterin ( $2,70 \pm 0,89$  vs.  $4,55 \pm 1,10$  mmol/l) és homociszteint ( $9,62 \pm 2,29$  vs.  $12,95 \pm 4,49$   $\mu$ mol/l) szintje. A triglicerid-, a HDL-koleszterin-, a vérnyomásértékek és a nitroglicerinnel indukálta dilatáció nem különbözött szignifikánsan. A fibrinogén ( $4,01 \pm 0,84$  vs.  $3,23 \pm 0,5$  g/l), von Willebrand-faktor ( $130,63 \pm 29,97$  vs.  $90,09 \pm 25,92\%$ ), C-reaktív proteint ( $5,55 \pm 5,15$  vs.  $4,12 \pm 4,67$  mg/l) és nitrogén-monoxid ( $32,34 \pm 7,0$  vs.  $24,56 \pm 6,71$   $\mu$ mol/l) értékei szubklinikus hyperthyreosisban szignifikánsan nagyobbak voltak. Az FMD pozitív korrelációt mutatott a von Willebrand-faktor ( $r=0,54$ ), a fibrinogén ( $r=0,45$ ) és a nitrogén-monoxid ( $r=0,67$ ) szintjével. Tiroxin hatására a hypothyreosisban észlelt endotheldiszfunkció és kóros lipidprofil javul, a fibrinogén és a von Willebrand-faktor szintje viszont magasabb, utóbbi prothrombotikus hatást fejt ki. E két ellentétesen ható mechanizmus endothelszinten kompenzálhatja egymást.*

**Kulcsszavak:** hypothyreosis, szubklinikus hyperthyreosis, endothelfunkció, áramlásmédiált dilatáció

Gazdag A, Nagy EV, Jenei Z: ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPOTHYROIDISM AND SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM

**SUMMARY:** *The authors examined endothelial function, hemostasis factors, nitrogen monoxide levels and metabolic parameters in short-term iatrogenic hypothyroidism and in subclinical hyperthyroidism in patients with differentiated thyroid cancer. In twenty four patients who had undergone total thyroidectomy and radioiodine ablation, blood pressure, thyroglobulin, thyroid function, lipid parameters, homocysteine, C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrandt factor, flow-mediated vasodilatation (FMD) and nitroglycerin-mediated vasodilatation of the brachial artery in hypothyroidism (TSH= $89,82 \pm 29,36$  mU/l) and in subclinical hyperthyroidism (TSH= $0,24 \pm 0,11$  mU/l) were measured. In subclinical hyperthyroidism the FMD was markedly higher than in hypothyroidism ( $14,37 \pm 8,33$  vs  $6,79 \pm 4,44$  %). Total cholesterol ( $4,75 \pm 1,14$  vs  $7,34 \pm 1,23$  mmol/l), LDL-cholesterol ( $2,70 \pm 0,89$  vs  $4,55 \pm 1,10$  mmol/l) and homocysteine ( $9,62 \pm 2,29$  vs  $12,95 \pm 4,49$   $\mu$ mol/l) were significantly lower in subclinical hyperthyroidism than in hypothyroidism. There was no difference in nitroglycerin-mediated vasodilatation, blood pressure, or serum triglyceride and HDL-cholesterol levels according to thyroid function. Fibrinogen ( $4,01 \pm 0,84$  vs  $3,23 \pm 0,50$  g/l), von Willebrand factor ( $130,63 \pm 29,97$  vs  $90,09 \pm 25,92$ ), C-reactive protein ( $5,55 \pm 5,15$  vs  $4,12 \pm 4,67$  mg/l) and nitrogen-monoxide ( $32,34 \pm 7,0$  vs  $24,56 \pm 6,71$   $\mu$ mol/l) were higher in subclinical hyperthyroidism. Changes of FMD correlated in a positive manner with changes of nitrogen-monoxide ( $r=0,67$ ), as well as with von Willebrand factor ( $r=0,54$ ) and fibrinogen ( $r=0,45$ ) levels. Chronic subclinical hyperthyroidism was associated with improved endothelial function and lipid profile, but slightly impaired haemostatic and inflammatory status. The two opposite mechanisms may well compensate for each other at the vessel wall level.*

**Key words:** hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, endothelial function, flow-mediated dilatation

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 377–383.

A pajzsmirigyhormonok számos hatást fejtenek ki a szív-érrendszeren,<sup>14</sup> és így befolyásolják a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást. Nincs egységes vélemény arról, hogy a szubklinikus hyperthyreosis növeli-e a szív-érrendszeri betegségek kockázatát.<sup>5,30</sup> Szubklinikus hyperthyreosisban, legyen az endogén vagy exogén eredetű, a szívfrekvencia emelkedését, a supraventricularis arrhythmia gyakoribb előfordulását, a bal kamra tömegének növekedését, mérsékelt szisztolés és diasztolés funkciózavart írtak le.<sup>2</sup> A hypothyreosis a hypercholesterinaemia, hypertonia révén vezet az atherosclerosis felgyorsulásához, és ezen keresztül a kardiovaszkuláris kockázat növekedéséhez.<sup>4</sup> Az utóbbi években megismert új, az atherosclerosisra hajlamosító kockázati faktorok szerepe hypothyreosisban is igazolódott; ilyen a hyperhomocystinaemia,<sup>20</sup> a plazma emelkedett C-reaktív protein szintje,<sup>8</sup> a véralvadási rendszer zavarai<sup>22</sup> és az endotheldiszfunkció.<sup>19</sup>

Az endotheldiszfunkció az első lépés az atherosclerosis felé, így ennek kimutatása fontos a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében. Az endothelfunkció vizsgálatának egyik elterjedt, nem invazív módja az áramlásmediált vazodilatáció (flow-mediated vasodilatation – FMD) vizsgálata. Ennek alapja az arteria brachialisban létrehozott véráramlás-fokozódás, amely nyíróerőt, „shear stress”-t eredményezve fokozott nitrogén-monoxid (NO)-termelésre serkenti az endothelsejteket. Az NO értágítóként áramlásnövekedést okoz, melynek nagysága mérhető nagy felbontású ultrahangkészülékkel.<sup>10</sup> Az FMD kialakulásában tehát kulcsszerepet játszik az NO,<sup>18</sup> melyet az endothelsejtekből az NO-szintáz (eNOS) képez. Ennek az enzimnek számos endogén gátlója van, melyek közül legfontosabb az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA).<sup>3</sup>

A véralvadási rendszer eltérései nem egyértelműek pajzsmirigybetegségekben. Több vizsgálat kimutatta, hogy súlyos hypothyreosisban a fibrinolysis fokozott, a von Willebrand-faktor szintje csökkent, mely levotiroxin (L-T<sub>4</sub>)-pótlással korrigálható.<sup>7,23,28</sup> Az L-T<sub>4</sub>-szuppressziós kezelésben részesülő differenciált pajzsmirigy-carcinómában (DTC) szenvedő betegekben e kezelés prothrombotikus hatását mutatták ki. Ez a hatás ha együtt jelenik meg pl. a szívkoszorúerek atherosclerosisával, növeli az akut szívizominfarctus előfordulását krónikus szubklinikus hyperthyreosisban.<sup>17</sup> Ugyanakkor más vizsgálatok a véralvadási rendszer fokozott működését mutatták ki hypothyreosisban, feltételezve, hogy a fokozott thrombusképződési hajlam hozzájárul a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás növekedéséhez ebben az állapotban.<sup>22</sup>

DTC miatt gondozott betegekben a tumorrecidíva kimutatására szolgáló TSH-stimulált tireoglobulin (Tg)-szint évenkénti ellenőrzése a követés fontos része. Ennek egyik módja, hogy az addig szuppressziós dózisban adott L-T<sub>4</sub>-kezelést felfüggesztjük. Az így kialakult rövid ideig tartó iatrogen hypothyreosisban,

valamint az L-T<sub>4</sub>-kezelés melletti szubklinikus hyperthyreosisban hasonlítottuk össze az endothelfunkciót, a metabolikus paramétereiket, a véralvadási rendszer elemei közül a fibrinogén és a von Willebrand-faktor szintjét (mely utóbbi az endothelsérülést jelző marker is) és a nitrogén-monoxid szintjét.

## Betegek és módszerek

### Betegek

DTC miatt teljes thyreoidectomián átesett 24 nőbeteg vett részt önkontrollos vizsgálatunkban (átlagéletkor 42,2±8,1 év). Közülük 21-en <sup>131</sup>I-nyel végzett ablációs kezelésben részesültek. Valamennyien a recidíva szempontjából nagy kockázatú csoportba tartoztak. A hormonkezelésén kívül egyéb gyógyszert nem szedtek. A vizsgálatban nem vettek részt dohányzó vagy rendszeresen alkoholt fogyasztó betegek. Kizárási kritérium volt az ischaemiás szívbetegség, stroke, szívelégtelenség, hypertonia, diabetes mellitus, vese- vagy májelégtelenség és a DTC-n kívül más dagadt betegség megléte az kórelőzményben. Négyhetes L-T<sub>4</sub>-megvonás után, manifeszt hypothyreosisban, majd átlag 30±21 hét L-T<sub>4</sub> szedése mellett, szubklinikus hyperthyreosisban vérnyomásmérést, FMD-mérést végeztünk, vérvétel történt biokémiai vizsgálatokra. Valamennyi beteg írásos beleegyezését adta a vizsgálatához.

### Biokémiai vizsgálatok

A vérvétel reggel 8,00–9,00 óra között éhgyomorral történt a következő vizsgálatokra: TSH, fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub>, Tg, koleszterin, LDL-koleszterin (LDL-C), HDL-koleszterin (HDL-C), triglicerid, apolipoprotein A1 (ApoA), apolipoprotein B (ApoB), homocisztein (Hcys), C-reaktív protein (CRP), fibrinogén, von Willebrand-faktor antigén (vWF), nitrogén-monoxid (NO).

A vizsgálatok a klinikai gyakorlatban alkalmazott, validált automatákkal történtek: TSH, fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub>, Tg: kemilumineszcens immunoassay (DiaSorin, Saluggia, Italy). Koleszterin, triglicerid, HDL-C: enzimátikus módszer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). LDL-C a Fredwald-képlet alapján számítva. ApoA, ApoB: immun-turbidimetria (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). Hcys: fluoreszcens polarizációs immunoassay (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA). CRP: latex-érzékenyített immun-turbidimetria (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Fibrinogén: Clauss módszer (Diagnostico Stago, Asnieres-sur-Seine, France). vWF: latex-érzékenyített immun-turbidimetria (Diagnostico Stago, Asnieres-sur-Seine, France). Klinikánk laboratóriumában történt az NO-szint meghatározása a széles körben elfogadott plazma-nitrogén-monoxid (NO<sub>x</sub> = NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>) meghatározással. Ennek során a fehérjét 100 μl 35%-os szulfoszalicilsavval precipitáltak a plazmából, és Eppendorf centrifugával centrifugáltuk (10 perc, 10 000 g). 0,4 ml fehérjementes plazmát helyeztünk egy kadmiumgranulumokat tartalmazó kémcsőbe. Itt lejátszódott az NO<sub>3</sub> redukciója NO<sub>2</sub>-vé. Ebből az oldatból 0,3 ml kevertünk össze Griss-reagenssel (1 rész 0,1%-os nafti-letilén-diamid és 1 rész 1%-os szulfanilamid), és ezt 60 °C-os vízfürdőben inkubáltuk 20 percre. A minták abszorbcóját spektrofotométerrel (Hewlett Packard 8453), 546 nm-en határoztuk meg. A plazma NO<sub>x</sub>-szintjét μmol/l-ben adtuk meg.



Referenciatartományok: TSH: 0,4–4,2 mU/l, fT<sub>4</sub>: 9,0–23,2 pmol/l, fT<sub>3</sub>: 3,5–6,2 pmol/l, Tg < 2 µg/l (thyreoidectomizált betegekben), koleszterin < 5,2 mmol/l, triglicerid < 1,7 mmol/l, LDL-C < 3,4 mmol/l, ApoA ≥ 1,15 g/l, ApoB < 1 g/l, Hcys < 12,5 µmol/l, fibrinogén: 1,5–4,0 g/l, vWF: 50–160%, CRP < 4,6 mg/l.

### FMD-vizsgálat

Az endothelfunkció vizsgálatára az arteria brachialis áramlásmérsített dilatációjának (FMD) non-invaszív módszerét használtuk.<sup>10</sup> Nagy felbontású ultrahangkészülékkel, 7,0 MHz lineáris transzducerrel (Philips Medical System, USA) mértük meg az artéria reaktív hyperaemiára (endotheldependens dilatáció) és nitroglicerinnel (endoteltől független dilatáció) adott átmérő- és áramlásváltozását. A betegek a vizsgálathoz hanyattfekvő helyzetet foglaltak el legalább 10 perccel az első mérés előtt. Az arteria brachialis nyugalmi átmérőjét és áramlását regisztráltuk, majd az alkarra helyezett vérnyomásmérő mandzsettát 250 Hgmm-re felfújva, 5 percig kompressziót hoztunk létre. A mandzsetta felengedése után a 45–60. másodperc között mértük az átmérőt és az áramlást. 15 perc pihenő után 0,5 mg sublingualis nitroglicerint kapott a beteg, 4–5 perc múlva történt a harmadik mérés. A vizsgálat alatt folyamatos EKG-monitorozás történt. Az átmérőmeghatározáshoz a vizsgált érről hosszanti képet nyerve a media-adventitia határt, az ún. m-vonalat tekintettük az érátmérőnek, melyet az EKG R-hullámán mértünk le. Az áramlás sebességét pulzatis Dopplerrel az ér középvonalában mértük. A méréseket két, egymástól független vizsgáló végezte, az érátmérőt és az áramlást három szív ciklusban mért értékek átlagán alapján adtuk meg. Az FMD a nyugalmi értékhez viszonyított, hyperaemia okozta átmérőváltozás százalékos nagysága.

### Statistikai értékelés

A statisztikai értékelés során Windows SASTAT (8.2 Cary/nc SAS institute inc. USA) programcsomagot használtunk. A vizsgált változók leírására átlag ± standard deviáció (SD) értéket adtunk meg. A vizsgált változók normál eloszlásának megfelelően a csoportok közötti összehasonlításra kétmintás t-próbát használtunk. Lineáris regressziós analízist alkalmaztunk az FMD-változás és más paraméterek közötti összefüggés leírására. Többváltozós lineáris regressziószámítással állapítottuk meg a két, illetve több független változó közötti kapcsolatot. p < 0,05 esetén tekintettük az eltéréseket szignifikánsnak.

### Eredmények

#### Biokémiai vizsgálatok eredményei

Az L-T4 4 hetes megvonását követően mind a 24 betegünk hypothyreoid állapotba került a magas TSH- (átlag: 89,82 ± 29,36 mU/l) és alacsony fT<sub>4</sub>- és fT<sub>3</sub>-szintek alapján. Szubklinikus hyperthyreosisban alacsony TSH-t mértünk (0,24 ± 0,11 mU/l) normáltartományba eső fT<sub>4</sub>- és fT<sub>3</sub>-szintekkel. A vérnyomás nem különbözött szignifikánsan a két állapotban. A koleszterin, triglicerid, LDL-C, Hcys, ApoA és ApoB értéke szignifikánsan nagyobb volt hypothyreosisban, mint szubklinikus hyperthyreosisban (az ApoA szint-

je mindkét állapotban a normális tartományon belül maradt). A Tg- és HDL-C-szint nem változott. Az átlagos CRP-szint mindkét állapotban nagyobb volt, mint 3,0 mg/l (nagy kardiovaszkuláris kockázatról CRP > 3,0 mg/l, kis kockázatról CRP < 1,0 mg/l esetén beszélünk),<sup>27</sup> és szubklinikus hyperthyreosisban szignifikánsan nagyobb értékeket mértünk (1. táblázat).

#### Hemosztázis- és FMD-eredmények

Hypothyreosisban az FMD kisebb volt, mint szubklinikus hyperthyreosisban (6,79 ± 4,44% vs. 14,37 ± 8,44%, p < 0,005), míg a nitroglicerinnel adott válasz között nem volt különbség a két állapotban (28,20 ± 8,33% vs. 29,27 ± 14,19%). A fibrinogén, vWF és az NOx szignifikánsan nagyobb volt szubklinikus hyperthyreosisban (a vWF átlagértékei mindkét állapotban a normális tartományon belül maradtak) (2. táblázat).

#### Korrelációk

Lineáris regressziós analízist alkalmazva pozitív korrelációt mutattunk ki az FMD változása és az NOx (r = 0,67, p = 0,0006), vWF (r = 0,54, p = 0,005) és a fibrinogén (r = 0,45, p = 0,01) szintjének változása között (1. ábra). Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot az LDL-C és FMD változása között. Az fT<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub> és TSH változása nem korrelált az FMD változásával

1. táblázat. Biokémiai vizsgálatok eredményei hypothyreosisban és szubklinikus hyperthyreosisban (átlag ± SD)

	Hypothyreosis (n=24)	Szubklinikus hyperthyreosis (n=24)	p
RR szisztole (mmHg)	128,6 ± 7,17	125,8 ± 7,06	ns
RR diasztole (mmHg)	82,3 ± 3,98	85,2 ± 5,82	ns
TSH (mU/l)	89,82 ± 29,36	0,24 ± 0,11	< 0,0006
fT <sub>4</sub> (pmol/l)	2,10 ± 1,24	18,39 ± 2,33	< 0,0009
fT <sub>3</sub> (pmol/l)	2,00 ± 0,82	4,79 ± 0,46	< 0,001
Tireoglobulin (µg/l)	1,43 ± 1,71	1,07 ± 1,59	ns
Koleszterin (mmol/l)	7,34 ± 1,23	4,75 ± 1,14	< 0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,79 ± 1,12	1,03 ± 0,73	< 0,05
LDL-C (mmol/l)	4,55 ± 1,10	2,70 ± 0,89	< 0,005
HDL-C (mmol/l)	1,95 ± 0,47	1,58 ± 0,42	ns
Apo-A (g/l)	1,85 ± 0,28	1,58 ± 0,29	< 0,05
Apo-B (g/l)	1,21 ± 0,40	0,76 ± 0,20	< 0,001
Hcys (µmol/l)	12,95 ± 4,49	9,62 ± 2,29	< 0,005
CRP (mg/l)	4,39 ± 5,16	5,55 ± 5,15	< 0,001

RR: vérnyomás; BMI: testtömegindex (body mass index); TSH: szérum-tirotropin; fT<sub>4</sub>: szabad tiroxin; fT<sub>3</sub>: szabad trijodotironin; LDL-C: low-density lipoprotein koleszterin; HDL-C: high-density lipoprotein koleszterin; ApoA: apolipoprotein A1; ApoB: apolipoprotein B; Hcys: totális homocisztein; CRP: C-reaktív protein; ns: nem szignifikáns

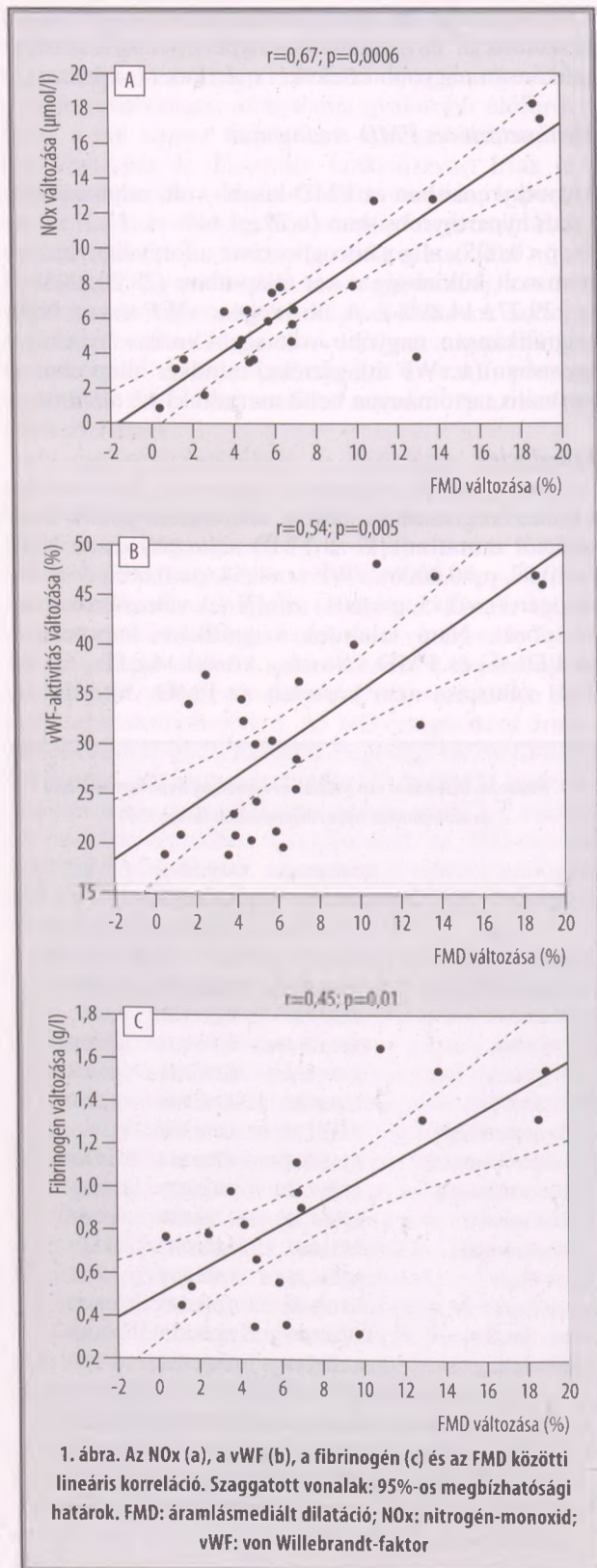
(FMD vs.  $fT_3$   $r=-0,14$ ,  $p=0,56$ , FMD vs.  $fT_4$   $r=-0,18$ ,  $p=0,48$ , FMD vs. TSH  $r=-0,17$ ,  $p=0,52$ ), a vWF-változással (vWF vs.  $fT_3$   $r=-0,21$ ,  $p=0,55$ , vWF vs.  $fT_4$

$r=-0,24$ ,  $p=0,21$ , vWF vs. TSH  $r=-0,03$ ,  $p=0,78$ ), és az NOx-változással (NOx vs.  $fT_3$   $r=-0,11$ ,  $p=0,67$ , NOx vs.  $fT_4$   $r=-0,13$ ,  $p=0,45$ , NOx vs. TSH  $r=-0,21$ ,  $p=0,21$ ).

A 3. táblázat mutatja a többszörös lineáris regressziós analízis eredményeit, melyben az NOx-, vWF-, fibrinogén-,  $fT_4$ -, LDL-C-szint mint független változó kapcsolatának mértéket az FMD változásával határoztuk meg. Az FMD változása a szérumban NOx- és fibrinogén szintjével mutatott független összefüggést.

## Megbeszélés

Vizsgálatunkban rövid idejű iatrogen hypothyreosisban és exogén szubklinikus hyperthyreosisban meg-



**2. táblázat.** FMD-vizsgálat, az NOx és a hemosztázis vizsgálatának eredményei hypothyreosisban és szubklinikus hyperthyreosisban (átlag±SD)

	Hypothyreosis (n=24)	Szubklinikus hyperthyreosis (n=24)	p
Alapátmérő (mm)	3,60±0,30	3,66±0,27	ns.
Alapáramlás (ml/min)	75,56±18,52	80,21±19,69	<0,001
% reaktív hyperaemia (ml/min)	128,41±34,23	156,34±45,23	<0,005
FMD (%)	6,79±4,44	14,37±8,33	<0,005
Nitroglycerinre adott válasz (%)	28,20±8,33	29,27±14,19	ns.
vWF (%)	90,09±25,92	130,63±29,97	<0,001
NOx (µmol/l)	24,56±6,71	32,34±7,0	<0,005
Fibrinogén (g/l)	3,23±0,50	4,01±0,84	<0,005

FMD: áramlásmédiált dilatáció (flow-mediated dilatation); vWF: von Willebrandt-faktor; NOx: nitrogén-monoxid; ns, nem szignifikáns

**3. táblázat.** A többszörös lineáris regressziós analízis eredménye: az FMD-változás és egyéb független változók közötti kapcsolat. A  $\beta$  a standard regressziós koefficiens

Változók	$\beta$	F-érték	p	
Függő változó	Független változó			
%FMD	NOx	0,70	20,84	0,001
	vWF	0,14		ns.
	Fibrinogén	0,35	5,34	0,05
	LDL-C	0,05		ns
	$fT_4$	-0,10		ns

FMD: áramlásmédiált dilatáció; NOx: nitrogén-monoxid; vWF: von Willebrandt-faktor; LDL-C: low-density lipoprotein koleszterin;  $fT_4$ : szabad tiroxin; ns: nem szignifikáns

határoztuk az endothelfunkciót FMD-módszerrel, ezzel összefüggésben mértük az NO<sub>x</sub>-szintet, valamint a véralvadási rendszer működésére utaló fibrinogént és vWF-t (mely utóbbi az endothelsérülés egyik markere is), valamint a metabolikus paramétereiket. Szubklinikus hyperthyreosisban az FMD-vel meghatározott endothelfunkció jobbnak bizonyult, mint hypothyreosisban, ugyanakkor a vizsgált hemosztázisparaméterek az alvadási rendszer fokozott működésére utalnak, illetve a vWF emelkedése L-T4-kezelés mellett endothelsérülést feltételez.

Az endothelfunkció nem invazív vizsgálómódszerének elterjedésével számos vizsgálat kimutatta az FMD csökkenését hypothyreosisban és szubklinikus hypothyreosisban,<sup>9,11,19</sup> mely L-T4-kezelés hatására javul.<sup>26</sup> Ezekkel az eredményekkel összhangban vizsgálatunkban a rövid ideig tartó iatrogen hypothyreosisban szignifikánsan kisebb FMD-értéket mértünk, mint szubklinikus hyperthyreosisban. Ez előrevetíti hypothyreosisban az atherosclerosisra való fokozott hajlamot, de tekintve, hogy itt csak rövid ideig áll fenn ez az állapot, az exogén L-T4 javítja az endothel működését, szubklinikus hyperthyreosisban az FMD javul. Az NO<sub>x</sub> az FMD kialakulásának mediátora, így ahogy azt vizsgálatunk is mutatja, az FMD javulásával párhuzamosan emelkedett az NO<sub>x</sub> szintje, ami független befolyásolója az FMD javulásának. Az endothel a pajzsmirigyhormonok egyik célpontja,<sup>9</sup> számos mechanizmust feltételeznek, melyek felelősek az endotheldiszfunkció kialakulásáért. Az endothelsejtek tartalmaznak nukleáris T<sub>3</sub>-receptort.<sup>12</sup> Az endothelfüggő vazodilatáció szabályozásában részt vesz a T<sub>3</sub><sup>24</sup> úgy, hogy aktiválja az eNOS-t egy ún. gyors, tehát nem nukleáris receptoron keresztül.<sup>16</sup> Hypothyreosisban az emelkedett ADMA-szint az eNOS gátlásán keresztül csökkentheti az NO<sub>x</sub> termelődését, ezáltal rontja az endothelműködést, ugyanakkor több vizsgálat hyperthyreosisban is magasabb ADMA-szintet mutatott.<sup>1,15</sup>

Vizsgálatunkban a hypothyreosisra jellemző atherogen lipideltérések mellett (magas koleszterin, LDL-C, triglicerid)<sup>13</sup> az ún. „újabb” kockázati faktorok közül a Hcys szignifikánsan magasabb szintjét mértük. Hypothyreosisban a máj metiléntetrahydrofolát-reduktáz (MTHFR) enzim aktivitása csökken, mely a Hcys remetilációját végzi metioninná, és csökken a Hcys metabolizmusa és kiválasztása a vesében, ami L-T4 hatására javul.<sup>25</sup> Mindkét állapotban a CRP szintje meghaladta a nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelentő 3 mg/l határt, és szubklinikus hyperthyreosisban szignifikánsan nagyobbak bizonyult. Irodalmi adatok szerint a CRP manifeszt és szubklinikus hypothyreosisban egyaránt emelkedik az egészséges kontrollokhoz képest, és L-T4 hatására nem csökken.<sup>8</sup> Szubklinikus hyperthyreosisban nincsenek hasonló adatok. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a CRP, Hcys, LDL-C és az fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub> és TSH szintje között. Szintén nem volt szignifikáns összefüggés az FMD és LDL-C között, ami arra utal,

hogy az L-T4-kezelés nem a kóros lipidprofil rendezése útján javítja az FMD-t, hanem a pajzsmirigyhormonoknak közvetlen hatása lehet az endothelen.<sup>9,26</sup>

Vizsgálatunkban L-T4 adása mellett a referenciatartományon belül szignifikánsan nagyobb vWF-szintet mértünk, a fibrinogénszint alig haladta meg a normáltartomány felső határát, és ezek pozitív összefüggést mutattak az FMD-vel, és a fibrinogén független összefüggést mutatott az FMD-vel. Hypothyreosisban a máj fehérjeszintetizáló funkciója csökken. Pajzsmirigyhormonok hatására a fehérjeszintézis nő,<sup>17</sup> és közvetlen serkentő hatást fejtenek ki a véralvadási faktorok, így a fibrinogén szintézisére.<sup>29</sup> Így a hypothyreoid állapot a véralvadási rendszer csökkent működését okozza vérzési hajlammal, a normál mennyiségű fibrin degradációjának fokozódása révén, amit bizonyít, hogy súlyos hypothyreosisban csökken a plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 antigén (PAI-1 Ag) és az α<sub>2</sub>-antiplazmin szintje.<sup>6</sup> Ebből következik, hogy a pajzsmirigyhormonok prokoaguláns és antifibrinolitikus tulajdonsággal bírnak.<sup>17</sup> Számos vizsgálat kimutatta a vWF szintjének csökkenését hypothyreosisban,<sup>6,7,23,28</sup> amely hormonpótlás mellett emelkedik. A vWF az endothelsejtekben szintetizálódik, ezért fontos jelzője e sejtek sérülésének és az endotheldiszfunkciónak. Ezenkívül a thrombogenesisben betöltött szerepe alapján közvetett jelzője az atherosclerosisnak és/vagy thrombusképződésnek.<sup>21</sup>

Vizsgálatunk igazolta szubklinikus hyperthyreosisban a prothrombotikus hatást, L-T<sub>4</sub> adása mellett a fibrinogén és a vWF szignifikáns emelkedését, ami növelheti a kardiovaszkuláris kockázatot ebben az állapotban. Ugyanakkor ugyanezen állapotban az endothelfunkció jelentős javulása mutatható ki FMD-vizsgálattal, és ezzel párhuzamosan nő az NO<sub>x</sub> koncentrációja, L-T<sub>4</sub> hatására rendeződik a kóros lipidprofil, amely ezáltal a kardiovaszkuláris kockázatot csökkenti. Így két ellentétesen ható mechanizmus egymást kompenzálja az endothelen. Mindkét állapotban nagy kockázatot jelentő, 3 mg/l fölötti CRP-szintet mértünk. Továbbra is nyitott kérdés marad, hogy a hosszú ideje fennálló exogén szubklinikus hyperthyreosis növeli-e és milyen mértékben a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást, ennek felderítésére prospektív klinikai vizsgálatokra lenne szükség.

## Köszönetnyilvánítás

Az NO<sub>x</sub>-meghatározásban nyújtott segítségért köszönetet mondunk dr. Varga Zsuzsa tanárnőnek, az I. Belklinikai laboratóriumvezetőjének és Mozga Mária Gyöngyi asszisztensnőnek.

## Irodalom

1. Arian E, Karadag CH, Guldiken S: Asymmetric dimethylarginine levels in thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 2007; **30**: 186-191.

2. **Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G:** Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 1-9.
3. **Boger RH:** Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor. *J Nutr* 2004; **134**: 2842S-2847S; discussion 2853S.
4. **Cappola AR, Ladenson PW:** Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2438-2444.
5. **Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, Tracy RP, Ladenson PW:** Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *Jama* 2006; **295**: 1033-1041.
6. **Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G:** Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 732-737.
7. **Chadarevian R, Jublanc C, Bruckert E, Giral P, Ankri A, Leenhardt L, Chapman J, Turpin G:** Effect of levothyroxine replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in severe hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2005; **28**: 398-404.
8. **Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Muller B:** Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* 2003; **166**: 379-386.
9. **Cikim AS, Ofiaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, Sencer E, Molvalilar S:** Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 2004; **14**: 605-609.
10. **Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R:** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 257-265.
11. **Dagre AG, Lekakis JP, Protogerou AD, Douridas GN, Papaioannou TG, Tryfonopoulos DJ, Papamichael CM, Alevizaki M:** Abnormal endothelial function in female patients with hypothyroidism and borderline thyroid function. *Int J Cardiol* 2007; **114**: 332-338.
12. **Dietrich JB, Kuchler-Bopp S, Boutillier S, Ittel ME, Reeber A, Zaepfel M, Delaunoy JP, Vincendon G:** Expression of thyroid hormone receptors alpha and beta-1 messenger RNAs in human endothelial cells. The T3 hormone stimulates the synthesis of the messenger RNA of the intercellular adhesion molecule-1. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997; **43**: 1205-1212.
13. **Duntas LH:** Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; **12**: 287-293.
14. **Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B:** Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004; **59**: 31-50.
15. **Hermenegildo C, Medina P, Peiro M, Segarra G, Vila JM, Ortega J, Lluch S:** Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 5636-5640.
16. **Hiroi Y KH, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, Noma K, Ueki K, Nguyen NH, Scanlan TS, Moskowitz MA, Cheng SY, Liao JK:** Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**(38): 14104-14109.
17. **Horne MK, 3rd, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, Cullinane A, Costello R, Patterson A, Eggerman T, Bernstein DM, Pucino F, Csako G:** Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4469-4473.
18. **Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuiliez C, Luscher TF:** Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries *in vivo*. *Circulation* 1995; **91**: 1314-1319.
19. **Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperlingos G, Marafelia P, Mantzos J, Stamatelopoulos S, Koutras DA:** Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997; **7**: 411-414.
20. **Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Aakvaag A, Ueland PM:** Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1049-1053.
21. **Lip GY, Blann A:** Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; **34**: 255-265.
22. **Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, Guglielmetti M, Staub JJ, Marbet GA:** Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. *Eur J Clin Invest* 2001; **31**: 131-137.
23. **Nagasaki T, Inaba M, Henmi Y, Kumeda Y, Ueda M, Tahara H, Ishimura E, Onoda N, Ishikawa T, Nishizawa Y:** Change in von Willebrand factor and carotid intima-media thickness in hypothyroid patients with normal thyroid function after levothyroxine replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 125-131.
24. **Napoli R, Guardasole V, Angelini V, Zarra E, Terracciano D, D'Anna C, Matarazzo M, Oliviero U, Macchia V, Sacca L:** Acute effects of triiodothyronine on endothelial function in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 250-254.
25. **Orzechowska-Pawilojc A, Sworzczak K, Lewczuk A, Babinska A:** Homocysteine, folate and cobalamin levels in hypothyroid women before and after treatment. *Endocr J* 2007; **54**: 471-476.
26. **Papaioannou GI, Lagasse M, Mather JF, Thompson PD:** Treating hypothyroidism improves endothelial function. *Metabolism* 2004; **53**: 278-279.

27. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F:** Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; **107**: 499-511.
28. **Sevim G, Hasan, S and Nuri K:** Effect of levothyroxine treatment on biochemical and haemostatic parameters in patients with hypothyroidism. *Eur J Endocrin* 2005; **152**: 355-361.
29. **Shih CH, Chen SL, Yen CC, Huang YH, Chen CD, Lee YS, Lin KH:** Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology* 2004; **145**: 2804-2814.
30. **Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V:** Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 2467-2472.

Levelezési cím: Dr. Gazdag Annamária  
DEOEC, Belgyógyászati Intézet, I. Belklinika, Endokrinológia Tanszék  
4012 Debrecen, Pf. 19  
E-mail: annamaria.gazdag@gmail.com

# ERŐ, HATÉKONYSÁG SANDOSTATIN® LAR®

## Egy orrhosszal előrébb az Acromegalia kezelésében



✓ **Tumorméret csökkentése**

✓ **IGF-I szint csökkentése**

✓ **GH szint csökkentése**

✓ **Tüneti kontroll**

**Rövidített alkalmazási előírás:** Sandostatin LAR injekció

**Hatóanyag:** injekciós üvegenként 10 mg, 20 mg illetve 30 mg oktreotidnak megfelelő oktreotid-acétát.

**Javallatok:** Acromegalia

Olyan esetekben, amelyekben a beteg se. Sandostatin-kezeléssel megfelelően egyensúlyban tartható. Azokban az esetekben, amelyekben a betegek nem megfelelően reagálnak a sebészi vagy radioterápiás kezelésre. Ha a beteg nem alkalmas, vagy nem járul hozzá a sebészi beavatkozáshoz. Almereti kezelésre. Ha a beteg nem alkalmas. **Gastro-entero-pancreatikus endokrin tumorok (GEP)** Gastro-entero-pancreatikus endokrin tumorok okozta tünetek enyhítésére azokban az esetekben, amelyekben a beteg se. Sandostatin-kezeléssel megfelelően egyensúlyban tartható. Carcinoid tumorok karcinoid-szindróma tüneteivel. VIPomák, Glükagonomák, Gastrinoma/Zollinger-Ellison szindróma, insulinomák esetén a preoperatív hipoglykémia-kontroll elősegítésére és fontanióti kezelésre. CRFomák. **Adagolás:** 10-30 mg 28 naponként. A Sandostatin LAR szuszpenziós injekció kiadása mélyen, intraglutealisán adható, vagy bármely segédanyagúval szembein (jobb illetve baloldali) változtatni kell. **Ellenjavallatok:** A készítmény hátsánygá válvál, vagy bármely segédanyagúval szembein ismert túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Béta-blokkolókat, kalcium-szorna-gátlókat, felszívódék- és elektrolit-háztartás kontrolljára szolgáló gyógyszerek dózisának módosítása szükséges lehet. A fogamzóképes nők számára az oktreotid-kezelés ideje alatt szükség esetén megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását kell javasolni. A kezelés ideje alatt nem szabad szoptatni. Tartós oktreotid-kezelés alatt álló betegekben a pajzsmirigy-funkcióit monitorozni kell. Óvatosság ajánlott epékövesség, diabetes mellitus, insulinoma esetén. A B<sub>12</sub>-vitamin szint rendszeres ellenőrzése javasolt azoknál a betegeknél, akik anamnézisében B<sub>12</sub>-vitaminhiány szerepel. **Interakciók:** A ciklosporin felszívódását csökkenti, a cimetidinét pedig kétféle, a bromokriptin biohasznosulását növeli. Óvatosság ajánlott a CYP3A4 enzim által metabolizált, alacsony torópás indexű gyógyszerek pl. kinidin, terfenadin, egyidejű alkalmazása esetén. **Nemkívánatos hatások:** Nagyon gyakori (≥1/10): hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, székrekedés, flatulencia, fejfájás, epékövesség, hyperglykaemia, fájdalom az injekció beadásának helyén. Gyakori (≥1/100 – <1/10): dyspepsia, hányás, haspuffadás, steatorrhea, laza széklet, a széklet színének megváltozása, szédülés, hypothyreoidizmus, pajzsmirigy-diszfunkció, epehólyag-gyulladás, sűrű epe, hiperbilirubinémia, hypoglykaemia, csökkent glükóztolerancia, anorexia, transzamináz-szintek emelkedése, viszketés, kiütés, alopecia, nehézlégzés, bradycardia. Ritka (≥1/1000 – <1/100): dehidráció, tachycardia. Forgalomba hozatal követően jelentett mellékhatások: anafilaxia, allergiaútfélekényeségi reakció, urticaria, akut pancreatitis, cholestasis nélküli akut hepatitis, cholestatis, cholestatis, sárgaság, cholestatis, cholestatis, sárgaság, arhythmia, alkalkikus foszfátáz-szintek emelkedése, gamma glutamil-transzferáz-szintek emelkedése.

**Rendelhetőség:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, szakorvosok által diagnosztizált kivételként alkalmazható gyógyszer (Sz).

Forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-1723/01-03 Forgalomba hozatali engedély jogosultja: Novartis Hungaria Kft. (Pharma részleg), 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását (2008. 04. 21.)

A gyógyszer az EU rendelet 8/c pontja alapján 100% támogatással rendelhető. Az árvaltozások tekintetében kerjük, ellenőrizze a www.oeg.hu honlapon található információkat.

Referencia: \*Molmed S., Molecular and Cellular Endocrinology 286 (2008) 192-198

**Rendelhetőség:** B/c Rosszindulatú daganatos betegségekben (BNO: C00-C97), az adott készítmény alkalmazási előírásában szereplő javallatokban a klinikai onkológus, sugárterápiás, hematológus, gasztroenterológus, endokrinológus vagy urológus szakorvos az alábbi gyógyszereket:

Forráskönyvi szám	Gyógyszernév	Kiszorolás	ATC-kód	Fogy. ár bruttó*
OGYI-T-1723/01	Sandostatin 0,1 mg/ml injekció	5x1 ml	H01CB02	11 846
OGYI-T-1723/02	Sandostatin 0,2 mg/ml injekció	1x5 ml	H01CB02	20 928
OGYI-T-1723/03	Sandostatin LAR	10 mg injekció 1 porüveg + 1x oldószer fecskendőben + 2 tü	H01CB02	263 740
OGYI-T-1723/04	Sandostatin LAR	20 mg injekció 1 porüveg + 1x oldószer fecskendőben + 2 tü	H01CB02	329 451
OGYI-T-1723/05	Sandostatin LAR	30 mg injekció 1 porüveg + 1 oldószer fecskendőben + 2 tü	H01CB02	395 162

Kerjük az árát ellenőrizze a [www.oeg.hu](http://www.oeg.hu) weboldalon!  
\*2009. 01. 08-án hatályos ár

# A DIAGNOSZTIKA ÉS TERÁPIA LEHETŐSÉGEI ACROMEGALIÁBAN – ESETISMERTETÉS

Dr. Magony Sándor,<sup>(1)</sup> Dr. Valkusz Zsuzsanna,<sup>(1)</sup> Dr. Csajbók Éva,<sup>(1)</sup> Dr. Gardi János,<sup>(1)</sup> Dr. Kiss Ildikó,<sup>(2)</sup>  
Dr. Julesz János<sup>(1)</sup>

(1) Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

(2) Euromedic Diagnostics Szeged

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők fiatal nő kórtörténetét ismertetik mint az acromegalia diagnosztikus buktatóinak és a terápiás lehetőségek sokféleségének példáját. A beteget 21 éves korában, majd ismételt relapszusok miatt 26 és 30 éves korában is megoperálták hypophysis-macroadenoma miatt (szövetten: cromophob, illetve kevert cromophob/eosinophil adenoma). Az első sebészi beavatkozást megelőzően a szérums prolaktinszintje enyhén emelkedett, a továbbiakban (bromocriptin-kezelés nélkül is) normális volt. Az első műtétet követő hároméves bromocriptin-terápia a recidívákat nem gátolta meg. A második műtétet követően ovulációt serkentő kezelésre hármas ikreket szült. A közlemény szerzői ekkor találtak először a beteggel, akin szembeötlő acromegaliás jeleket láttak. A vizsgálatokkal a növekedési hormon (hGH) túltermelését igazolták. Ennek szokásos gyógyszeres kezelése azonban sem magasra titrált octreotid LAR, sem lanreotid-adagokkal nem volt kellően hatásos. Következő lépésben gamma-késsel kísérelték meg a daganat méretének és hormontermelésének csökkentését. A hatásra várakozva átmenetileg hGH-receptor-antagonista pegvisomant adását vezették be. Az acromegalia kezelésére jelenleg rendelkezésre álló lehetőségeket rendszerint a következő sorrendben alkalmazzák: idegsebészeti műtét, (dopaminagonisták), szomatostatín-analógok, sugárkezelés, hGH-receptor-antagonista gyógyszerek. Am az egyes betegek (diagnosztikája és) kezelése olykor ennél is bonyolultabb lehet.

**Kulcsszavak:** acromegalia diagnosztikája, acromegalia terápiája, szomatostatín-analóg, bromocriptin, gamma-kés sugársebészet, hypophysisműtét

Magony S, Valkusz Zs, Csajbók É, Gardi J, Kiss I, Julesz J: DIAGNOSTIC AND TREATMENT MODALITIES IN ACROMEGALY – CASE REPORT

**SUMMARY:** The history of a young female patient is presented as an example for pitfalls of diagnostics and for the varieties of therapeutic modalities in acromegaly. The patient was first operated for pituitary macroadenoma through transsphenoidal approach at her age of 21 years. Prior to surgery, serum prolactin was found moderately elevated and the patient was oligomenorrhoeic, however, without galactorrhea. Histology showed chromophob adenoma. Soon after surgery recurrence of the tumour led to a 3-year medication with bromocriptine without any inhibitory effect on the regrowing process. The patient underwent a second neurosurgery via supraciliary approach at the age of 26. Serum prolactin was found normal without bromocriptine thereafter. Her primary sterility was governed by a series of FSH injections plus a single bolus of hCG resulting in a healthy trigeminal pregnancy. After all these events, she was referred to the authors because of amenorrhoea and unequivocal signs of acromegaly. Diurnal variation of serum hGH and OGTT proved a GH-excess. Chronic administration of octreotid LAR up to a dose of 30 mg/month remained ineffective. A third surgical intervention was performed transnasally because of recurrence of macroadenoma at the age of 30 years. Histology of the second surgery was not available, but histology of the third surgery revealed mixed chromophob and eosinophilic adenoma. Hormonal suppression with lanreotide PR fortnightly or lanreotide autogel monthly was not effective either. Further growing of the tumoral remnant was tried to be influenced by gamma knife at the age of 34 years followed by pegvisomant administration in order to blunt the clinical effect of the still existing GH excess and in the hope of a decrease of GH levels as aimed consequence of the latter irradiation therapy. Recently, a codified schedule for the treatment of acromegaly involves neurosurgery, (dopamin agonists), somatostatin analogues, irradiation, and GH-receptor antagonist. However, individual (diagnostics and) therapy may sometimes be more complicated.

**Key words:** diagnostics of acromegaly, therapy of acromegaly, somatostatin-analogues, bromocriptine, gamma knife radiosurgery, pituitary surgery

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 385–390.

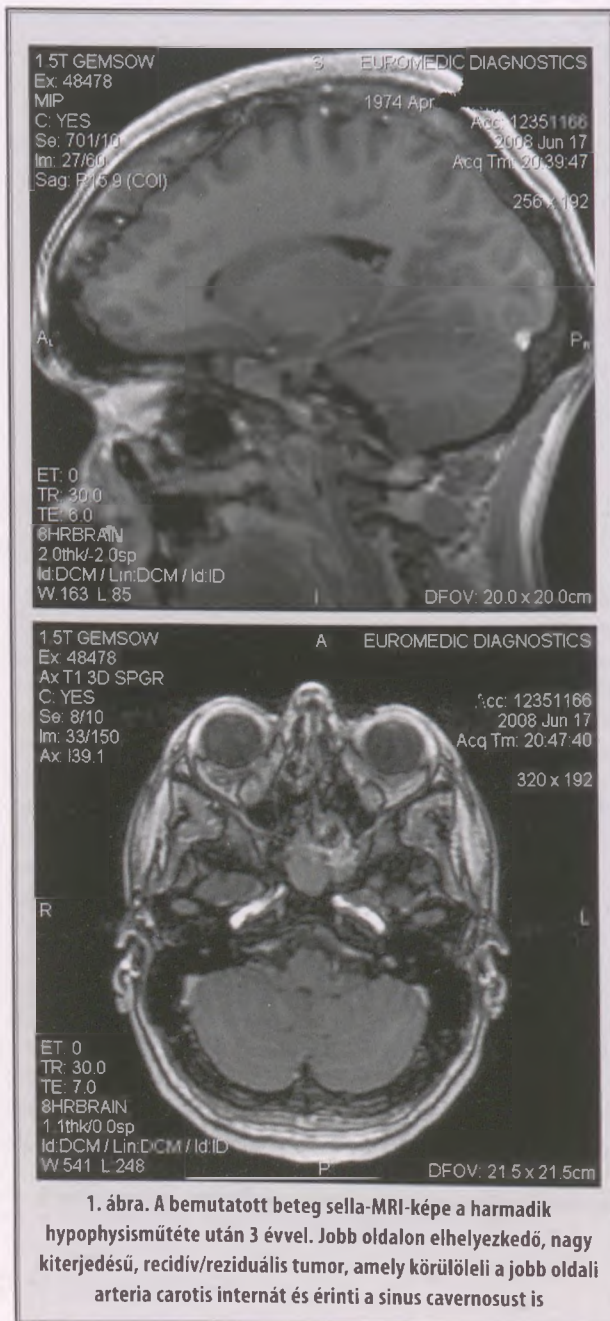
A közlemény szerzőinek 20 aktív acromegaliás beteg szomatostatin-analógokkal végzett krónikus kezelésével van tapasztalata; ezek többségét sikertörténetként élhették meg. Az itt ismertetett kórtörténet másféle és sokoldalúbb, bár némiképp kevésbé optimista tanulságokkal szolgálhat a tisztelt olvasónak.

## Esetismertetés

A közlemény szerzői a nőbeteggel 27 éves korában találkoztak először. A beteg édesanyját hypertóniával kezelik. A beteg menarchéja 14 éves korában volt; szabályos ciklusok után 24 éves kortól másodlagos oligo-, majd amenorrhoea alakult ki. 21 éves korá-

ban fejfájás és rendszertelen menstruáció miatt vizsgálták. A sella-MRI-vizsgálat 12×15 mm nagyságú, suprasellarisan is terjedő és a chiasmát megemelő hypophysiselváltozást igazolt. Transzspheoidalis behatolásból hypophysisműtétet végeztek, a szövettani vizsgálat chromophob adenomát igazolt. A műtét előtt a szérumszintjét mérsékeltlen emelkedettnak találták, a későbbiekben azonban a prolaktinértékek mindmostanáig (erre vonatkozó speciális terápia nélkül is) normális. Az első műtétet követően a daganat ismét növekedésnek indult, a beteget 21 és 24 éves kora között bromocriptin gyógyszerelésben részesítették. 26 éves korában supraciliaris behatolással ismételtlen megoperálták a jobb oldali carotis internát körbefogó daganatrecedíva miatt, a műtéti szövettani lelet nem ismert. A beteg primer sterilitását a második műtét után ovulációserkentéssel sikeresen kezelték (FSH-injekció-sorozat után 1 bolusban hCG), császármetszéssel egészséges hármasikreket szült. Tejbőlövellés nem történt, az anya ezért szoptatni nem tudott, menstruáció nem tért vissza. A beteg észlelése a szerzők részéről ekkor kezdődött, akik az acromegalia kifejezett klinikai jeleire figyeltek fel. A sella turcica ekkor MRI-vizsgálattal 2×1,6×2,3 cm-es, üregében jobb oldalon elhelyezkedő és parasellarisan előemelkedő (recidív) hypophysistumor volt. A szérumszint növekedéshormon (hGH)-szintjének napi átlaga 32 ng/ml, OGTT (75 g) során a hGH minimuma 16,57 ng/ml volt (normális: 1 ng/ml alatt). Egyéb hypophysis elülső lebeny hormoneltérést vagy diabetes insipidust nem tapasztaltak, a látótér ép volt.

28 éves korában 3 hónapon át bromocriptin gyógyszereléssel próbálkoztunk, amely a hGH-tútermelést nem fékezte, a szérumszint hGH napi átlaga 53,48 ng/ml, OGTT során a hGH minimuma 39,69 ng/ml volt. A továbbiakban 6 hónapon át havi 20 mg octreotid LAR, majd további 3 hónapig havi 30 mg octreotid LAR gyógyszerelést alkalmaztunk, az acromegalia aktivitása azonban nem csökkent (szérumszint hGH napi átlag 40 ng/ml, OGTT során a hGH minimuma 40 ng/ml). MRI-vel igazolt recidívája miatt 30 éves korában újból hypophysisműtét történt transzspheoidalis behatolással, a szövettan vegyes chromophob és eosinophil sejtes GH-termelő adenomát igazolt. A posztoperatív időszakban átmeneti diabetes insipidust és nasalis liquorrhoeát tapasztaltak; ezeket rövid ideig ddAVP és lumbális drén alkalmazásával kezelték. A harmadik műtét után centrális hypothyreosist észleltünk, amit l-tiroxin-pótlással tartunk egyensúlyban. Tartós hormonpótlásra szoruló hypadenia nem lépett fel. Ugyanakkor az utóbbi műtét sem szüntette meg a hGH-tútermelést (napi átlag 30,51 ng/ml, hGH minimuma az OGTT során 11,92 ng/ml). A műtét után fél évvel az MRI-vizsgálat jobb oldalon parasellarisan a sinus cavernosusba törő recidívát talált; a 2 cm-es elváltozás a chiasma opticumot nem érte el. Tizennégy naponta alkalmazott lanreotidot (PR 30 mg) kezdeményeztünk, amelynek mellékhatásait a beteg nehezen tűrte (emésztési zavarok, hasi puffadás és teltségérzés, bőfőgés). A dózist ennek ellenére felfelé titráltuk, havi 90 mg lanreotidig. A szérumszint hGH így sem csökkent kielégítően (napi átlaga 18,48 ng/ml, minimuma OGTT során 0,15 ng/ml). A mind kinzóbb mellékhatásokra tekintettel 15 hónap után a lanreotid gyógyszerelést beszüntettük. Az utolsó műtét után 21 hónappal a sella-MRI-képeken jobb oldalon parasellarisan a clivust kímélyítő és a sinus cavernosust involváló, a carotis internát körbefogó 15×12×25 mm-es terime látszott. Újabb egy évvel később, gátló gyógyszerelés nélkül, a hGH napi átlaga 18,17 ng/ml, minimuma OGTT során 10,42 ng/ml volt. A látótér ekkor is ép volt. Három évvel a harmadik műtét



1. ábra. A bemutatott beteg sella-MRI-képe a harmadik hypophysisműtete után 3 évvel. Jobb oldalon elhelyezkedő, nagy kiterjedésű, recidív/reziduális tumor, amely körülöleli a jobb oldali arteria carotis internát és érinti a sinus cavernosust is



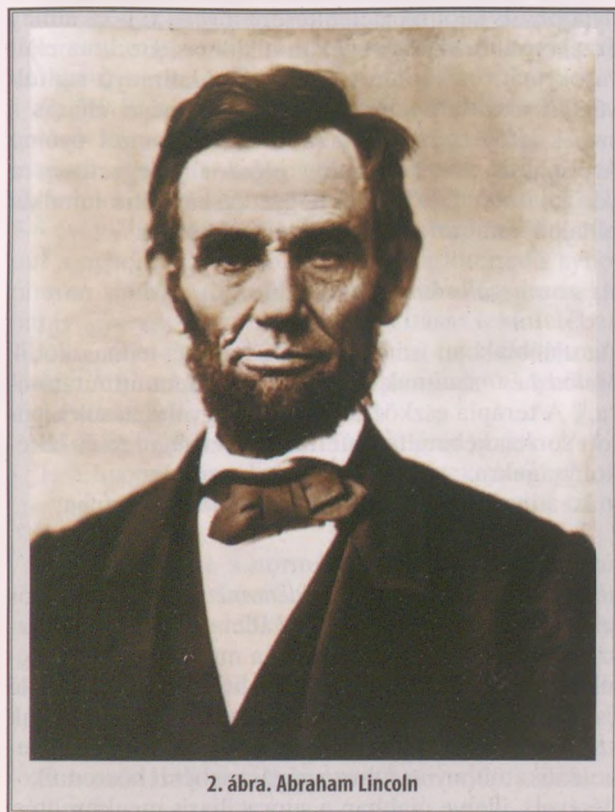
után készített sella-MRI-képe az 1. ábrán látható. Idegsebészi konzílium nyomán, az utolsó műtéti beavatkozást követően 3 és fél évvel a kiújult daganatra gamma-kés besugárzást (15 Gy) alkalmaztak közvetlen szövődmény nélkül. Két hónap múlva a szérum-GH napi átlaga 19,19 ng/ml, minimuma OGTT során 8,96 ng/ml; a szérum-IGF1 364 ng/ml volt. A sugársebészeti beavatkozás terápiás hatásának kialakulását a radioterapeuta egy éven belül remélte. Az acromegalia klinikai tüneteinek fékezése céljából erre az időszakra hGH-antagonista pegvisomant-kezelést kezdtünk, fokozatosan emelkedő adaggal: napi 10 mg, majd 15 mg, illetve jelenleg 20 mg sc. injekció formájában. Májfunkciós eltérést eddig nem tapasztaltunk, 15 mg pegvisomant mellett végzett utolsó méréseink szerint a szérum-IGF1 396 ng/ml (normális: 115–307 ng/ml). A sugárkezelés után 7 hónappal a sella MRI-vizsgálata minimális regresszióról adott számot.

### Megbeszélés

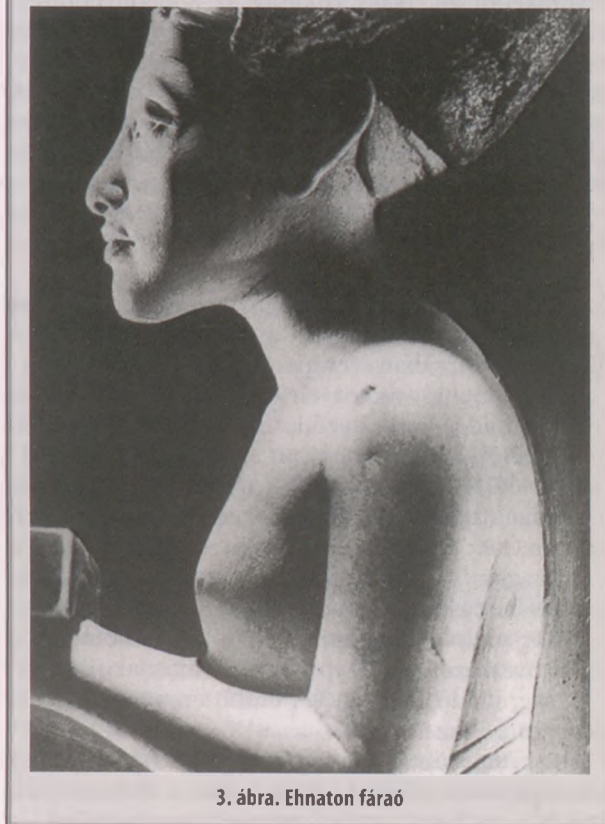
Mottó: „Erős állú, duzzadt mellű Ekhna-ton.  
Fáraó, kinek egyistene: Áton.  
Tőle (van-e ki elhiszi?)  
Nője (Édes Nefertiti)  
mennyit fogant! Segítettél, barátom?”<sup>11</sup>

Az acromegalia tüneteinek első klinikai leírását és az acromegalia elnevezést *Pierre Marie*-től olvashatjuk 1886-ból, majd bőszegesebben munkatársával közös közleményükben 1891-ből.<sup>14</sup> *Brissaud*-nak az etiológiát illető megállapítása szállóigévé vált: „Az acromegalia a felnőttek óriásnövése, az óriásnövés a serdületle-

nek acromegaliája”.<sup>1</sup> A történelem számos nevezetes alakjának ábrázolásain fedezhetünk fel acromegaliás jellegzetességeket Ehnaton fáraótól talán Abraham



2. ábra. Abraham Lincoln



3. ábra. Ehnaton fáraó

Lincolnig (2. és 3. ábra). A kiváló szellemiségű Ehmannak láthatólag acromegáliája és gynecomastiája is volt. Házasságának első évtizedében szépséges feleségétől, Nefertititől több gyermeke született (mind-egyik leány), majd termékenységük végleg elapadt.

Az acromegalia prevalenciája 60/1000000 lakos, incidenciája 3,3/1000000 lakos/év.<sup>18</sup> A mortalitás az átlagnépességhez képest 2–4-szeres.<sup>20</sup> Éppen ez a fokozott mortalitás adja a kórkép alapvető jelentőségét; a betegekben a szérumban hGH- és IGF1-szintjének terápiás normalizálása (2,5 ng/ml alatti hGH, illetve az életkorhoz és a nemhez illesztett normális tartományba tartozó IGF1-szint) a mortalitást is átlagos-sá csökkenti.<sup>6</sup>

#### *Az acromegalia okai*

A lehetséges okok sorozatában az utolsó láncszem a növekedési hormon (hGH) túlzott termelése az adenohypophysisben. Ennek forrása általában az adenohypophysis (általában eosinophil sejtes) hGH-t termelő adenómája. Ez a betegek 75%-ában macroadenoma, 25%-ában microadenoma (a daganat átmérője 10 mm fölötti, illetve alatti). Ilyen daganat előfordulhat sporadikusan, de az autoszomális domináns öröklésmentű multiplex endokrin neoplázia (MEN) I. típusának részjelenségeként is. A daganat állhat kizárólag hGH-termelő sejtekből, vagy együttesen hGH-t és prolaktint elválasztó sejtekből, továbbá lehetséges, hogy a tumor hGH-t képző és prolaktint képző sejtek keverékéből áll. Nagy ritkaság az adenohypophysis hGH-t termelő carcinómája. Az acromegáliának ritka oka lehet a hGH-releasing hormon (hGHRH) túlzott termelése hypothalamikus tumor által, vagy a hGH, illetve a hGHRH termelődése a szervezet szétszórt neuroendokrin sejtrendszeréből (régébbi nevén az APUD sejtrendszerből) kiinduló daganatokban.<sup>15,18</sup>

#### *Az acromegalia tünetei*

Az acromegalia klinikai megnyilvánulásait illetően egyaránt utalhatunk régi és új szakkönyvekre.<sup>10,15</sup> A tünetek kiváltásában szerepe van:

1. a hypophysistumor térfoglalásának (fejfájás és a látóideg-keresztződés nyomása által kiváltott látótérkiesés);
2. a hGH-túlzott termelésnek (a test alaki elváltozásai: a testvégek megnövekedése, visceromegalia stb.; különös hormonális eltérések, mint a magas parathormon-szint, golyva, anyagcsere-betegség, cukorbetegség);
3. terjedelmes hypophysistumor jelenlétében a következményes hypopituitarizmusnak (gyengeség, libidó csökkenése, utóbb impotencia generandi/infertilitás).

A nagy mortalitás a fenti tünetek szövődményeinek következménye: főként a hypertonia, a diabetes mellitus és a cardiomyopathia szerepe jelentős ebben.<sup>7</sup>

#### *Az acromegalia diagnózisa*

A diagnózis épületének felállításához a következő sarokköveket használjuk:

1. klinikai kép;
2. biokémiai laboratóriumi adatok;
3. képalkotó és neurooftalmológiai vizsgálatok.

*Klinikai kép:* Az acromegalia gyanújának megfogalmazásához döntő lehet az orvos által tapasztalt első benyomás (inspekció: lapátenyerek, nagy lábfej, alsó előharapás, távol álló fogak, cutis verte-is gyrata, a szemeket szinte beárnyékolóan előugró homlokeresz). Fontos adat, hogy pl. felnőttkorában nőtt-e a cipő és a kesztyű mérete (tudnunk kell azonban, hogy nem acromegáliás nőkben terhesség után akár 1/2–1 számmal nőhet a cipőméret). Aki az előremet betegségben szenvedőt frissen látja, könnyen rácsodálkozik az elváltozásokra, míg a beteg életének folyamatos tanúja esetleg azokat észre sem veszik.

*Biokémiai laboratóriumi vizsgálatok:* A szérumban hGH-értéke emelkedett (lehetőleg a különböző napszakokban vett vérminták átlagkoncentrációját vesszük figyelembe; normálisan kisebb, mint 2,5 ng/ml); OGTT során a szérumban hGH paradox módon emelkedik (normálisan a cukorterhelésre a hGH 1,0 ng/ml alá süllyedne; diabetesben ezt a vizsgálatot ne végezzük el!); a szérumban IGF1-értéke emelkedett (az életkor és a nem szerinti normális tartományhoz kell hasonlítanunk).

*Képalkotó és neurooftalmológiai vizsgálatok:* A hypophysis képi megjelenítésére a sella CT- és a még érzékenyebb MRI-vizsgálata alkalmas. Ezek az eljárások mára a koponya egyszerű oldalirányú röntgenfelvételt elavulttá tették; egyszerű szemészi eljárás a színes látótér vizsgálata (a chiasmát alulról nyomó hypophysis-macroadenoma először jellegzetesen a vörös látótér felső-külső negyedét károsítja mindkét oldalon, amit az alsó-külső negyed követ).<sup>18</sup>

#### *Az acromegalia kezelése*

Az alábbiakban ismertetett összegzés támaszkodik Melmed és mtsai-nak 2009-ben megjelent útmutatására.<sup>16</sup> A terápia eszközcsoportjai megválasztásuk ajánlott sorrendjében, tekintettel hatásosságukra és hatékonyságukra:

1. a hypophysis idegsebészi adenomektomiája;
2. gyógyszeres kezelés;
3. radioterápia.

*A hypophysis idegsebészi adenomektomiája:* Jelentős szövődményeire tekintettel az adenomektomiát klasztrikus frontális behatolásból ma már igen ritkán végzik, csak az egyébként megközelíthetetlen, sella fölé és mellé terjedő tumorok esetében. A behatolásnak szövődménnyel alig járó útja a transnasalis-transsphe-noidal (többnyire fül-orr-gégész sebészi közreműködésével), illetve újabban a supraciliaris megközelítés.

A várható sebési eredményesség dilemmája, hogy a microadenoma sebési eredményessége jobb (75–95%), mint a (még nem extrém nagyra nőtt) macroadenomáké (40–68%),<sup>5,12</sup> ugyanakkor a hormoneltérések alapján túl korán felismert (s ezért technikai értelemben túlságosan kicsiny) microadenoma műtéttel nehezen fellelhető.

**Gyógyszeres kezelés:** A gyógyszeres kezelés bevált eszközei jelenleg a szomatostatín elhúzó hatású analógjai muszkuláris injekció formájában, havonta egy (esetleg kettő) alkalmazással. Rendelkezésre áll az octreotid LAR és a lanreotid készítmény. Ezek bármelyike az acromegalia kezelésében többnyire eredményes. A bökkenő csak az, hogy a hypophysinak a terápiával célba vett GH-sejtjei ötféle szomatostatín-receptort hordoz(hat)nak, melyek közül e készítmények csak a 2. és 5. típusú receptorhoz kötődnek. Ritka eredménytelenségük esetén kívánatos lenne a többi receptort is befogó készítményt adni. Egy ilyen származék törzskönyvezése világszerte küszöbön áll.<sup>2,13</sup> A szomatostatín-analógok alkalmazása előtt hazánkban kötelező a bromocriptin (esetleg egyéb dopamin-agonista) tabletta megpróbálása, mivel ez a kezelési forma a szomatostatinnál lényegesen olcsóbb. Általános tapasztalat azonban, hogy a prolactinomák kezelésében oly nyilvánvalóan hatékony dopamin-agonisták a hGH-termelő hypophysisadenomák kezelésében messze ritkábban (az esetek 10%-ában) hatásosak.<sup>3,4</sup> A hGH receptorait gátló pegvisomant – hatásmechanizmusából következően – a hGH-túltermelés klinikai következményeit fékezi, de ennek folyamánként a hypophysisdaganat hormontermelő aktivitása és mérete várhatóan nem csökken, esetleg növekszik.<sup>17</sup>

**Radioterápia:** A hypophysis külső és fracionált adagolású sugárkezelésének eredményére (akár a ma már divatjamúlt hagyományos rgt-sugárforrásból, akár telekobalt vagy egyéb korszerű módszerekkel) 5-6 évig várakozhatunk, és az ilyen terápia óhatatlanul a hypophysis egyéb hormonjaira kiterjedő hypopituitarismusba torkollhat. A gamma-kés – mind a hatás gyorsasága, mind specificitása tekintetében – jobb lehetőséget jelenthet, de a tapasztalat még kevés. A hatás kialakulása nem azonnali, a szakértők egy éven belülre várják.<sup>8,9,19</sup>

Bármely terápiától öt cél teljesülését várjuk el:

1. a hypophysis adenomájának növekedését gátolja, méretét csökkentse, illetve a daganatot szüntesse meg;
2. álljon helyre a normális hGH-szekréció (a szérum-hGH átlaga 2,5 ng/ml alá, az OGTT során mért szérum-hGH mélypontja 1,0 ng/ml alá súlylyedjen);
3. az IGF1 emelkedett szintje a normális tartományba csökkenjen;
4. a klinikai tünetek enyhüljenek/szűnjenek meg;
5. a mortalitás az átlagnépesség szintjére csökkenjen.

## A kórtörténet tanulságai

Ez a kórtörténet példázza az acromegalia diagnosztikájában az egyszerű inspekció jelentőségét, valamint azt a közhelyet, miszerint többet lát az az orvos, aki később látja a beteget; továbbá, hogy a beteget folyamatosan szemlélő orvosok és hozzátartozók az acromegalia fokozatos kifejlődését kevésbé veszik észre, mint a friss szemű új észlelő.

Az acromegalia szempontjából mellékes, ám hasznos figyelmeztetés, hogy az ovulációindukció az ultrahangos petefészek-követés technikájának is birtokában lévő nőgyógyász kezébe való. Többszörös terhesség lehetősége miatt hiba, ha a peteérlelés céljából adott FSH-injekciósorozat után több napon át kap a beteg napi 1-1 hCG-adagot. Esetünkben ez a hiba nem történt meg, a terhesség mégis hármassikrek világrahozatalával végződött. Feltételezhető, hogy a belgyógyász által végzett ovulációkeltés FSH-időszakának vége felé kilökődött már érett petesejt, ami után a hCG-injekció további petét (vagy petéket) szabadított ki. Ultrahangos követés ennek valószínűleg elejét vehette volna.

A gamma-kés alkalmazása után egy évvel az egyértelmű hatás beköszöntét még várjuk.

A hGH receptorait antagonizáló pegvisomant gyógyszerelésétől a hypophysis tumorának regressziója nem remélhető, míg az alkalmazható összes többi terápiás módszertől (bár különböző mértékben) igen.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők maguk és a beteg nevében is köszönetüket fejezik ki az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézetnek és a Debreceni Tudományegyetem sugárterápiás munkacsoportjának, hogy módszereikkel és szakértelmükkel mindmostanáig a beteg rendelkezésére állnak.

## Irodalom

1. **Brissaud E, Meige H:** Rev. Sci., Paris, 4ser, 3, 575, 1895. Cit. in: Medvei VC: A history of endocrinology. MTP, Lancaster, 1982.
2. **Caron P, Bex M, Cullen DR, Feldt-Rasmussen U, Pico Alfonso AM, Pynka S, Racz K, Schopohl J, Tabarin A, Valimaki MJ:** One-year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed or titrated doses of lanreotide Autogel. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; **60**: 734-740.
3. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, Cirillo S, Merola B, Lombardi G:** Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1997; **82**: 518-523.
4. **Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re N, Branca V, Oppizzi G, Gelli D:** Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? Eur J Endocrinol 1998; **139**: 516-521.

5. **De P, Rees DA, Davies N, John R, Neal J, Mills RG, Vafidis J, Davies JS, Scanlon MF:** Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 3567-3572.
6. **Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD:** A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; **159:** 89-95.
7. **Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD:** Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 667-674.
8. **Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA:** Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91:** 1239-1245.
9. **Jezkova J, Marek J, Hana V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Lisak R, Vymazal J, Pecan L:** Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **64:** 588-595.
10. **Julesz M:** A neuroendokrin betegségek kórtana és diagnosztikája. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1956.
11. **Julesz J:** Csak játszom a szavakkal. *Medicina*, Budapest, 2006; 120. (módosított szöveg)
12. **Ludecke DK, Abe T:** Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 2006; **83:** 230-239.
13. **Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, Bennet A, Caron P:** Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **67:** 282-289.
14. **Marie P, de Souza-Leite JD:** *Essays on acromegaly.* New Sydenham Society, London, 1891.
15. **Melmed S, Kleinber D:** Anterior pituitary. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology* 11. ed. Saunders, Philadelphia, 2008; 155-262.
16. **Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinber D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A:** Guidelines for acromegaly management: an update *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94:** 1509-1517.
17. **Neggess SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, Webb SM, van der Lely AJ:** Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93:** 3853-3859.
18. **NIDDK Acromegaly.** ([www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/acro/acro.htm](http://www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/acro/acro.htm))
19. **Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB:** Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg* 2007; **106:** 833-838.
20. **Wass J (ed):** *Handbook of acromegaly.* UK: Bioscientifica Ltd, 2001; 19.

Levelezési cím: Dr. Magony Sándor  
 SZTE, I. Belgyógyászati Klinika  
 6720 Szeged, Korányi fasor 8.  
 E-mail: [magony@endoc.szote.u-szeged.hu](mailto:magony@endoc.szote.u-szeged.hu)

# POLIGLANDULÁRIS AUTOIMMUN SZINDRÓMA KÜLÖNBÖZŐ MEGJELENÉSE HLA-IDENTIKUS EGYPETÉJŰ IKREKKBEN

Dr. Csajbók Éva,<sup>(1)</sup> Dr. Magony Sándor,<sup>(1)</sup> Dr. Valkusz Zsuzsanna,<sup>(1)</sup> Dr. Pánczél Pál,<sup>(2)</sup> Dr. Julesz János<sup>(1)</sup>

(1) Szegedi Egyetem Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológia, Szeged

(2) Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Kútvölgyi úti Tömb, Anyagcsere Profil, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A poliglanduláris autoimmun szindróma (PAS) a belső elválasztású mirigyek autoimmun indítatású elégtelenségének társulása. A PAS három klasszikus típusát ismerjük. A PAS I. típusa gyermekkorban jelentkezik, öröklésmenete monogénes, az autoimmun regulátor gén (AIRE) mutációi okozzák. A PAS II. és III. típusának genetikai háttere heterogén. A tünetegyüttes egyes komponenseinek megjelenése nagyon változékony; bizonyos HLA gének, a citotoxikus T-lymphocytantigén és a tirozinfoszfátáz nonreceptor 22. gén hajlamosítanak a betegségre. A PAS diagnosztikájában jelenleg a funkcionális endokrinológiai tesztek és autoantitest-vizsgálatok a legfontosabbak. A szerzők tanulmányukban egypetéjű nő ikerpár történetét ismertetik, akikben mind az egyes szervi elváltozások megjelenési ideje, mind pedig formája különbözött annak ellenére, hogy az ikrek HLA-identikusnak bizonyultak. Az egyik betegben Hashimoto-thyreoiditishez társult a későbbiekben Addison-kór, a másikban 1-es típusú diabetes mellitus volt az első betegség, majd ehhez Hashimoto-thyreoiditis, utóbb Addison-kór társult.

**Kulcsszavak:** poliglanduláris autoimmun szindróma, HLA-identikus ikrek, eltérő klinikai megjelenés

Csajbók É, Magony S, Valkusz Zs, Pánczél P, Julesz J: DIFFERENT MANIFESTATIONS OF POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME IN HLA-IDENTICAL MONOZYGOUS TWINS

**SUMMARY:** The polyglandular autoimmune syndromes (PAS) comprise a wide spectrum of autoimmune disorders and are divided into a very rare juvenile (PAS type I) and a relatively common adult type with (PAS II) or without adrenal failure (PAS III). First clinical manifestation of PAS I usually occurs in childhood, whereas PAS II mostly occurs during the third and fourth decades. PAS I is caused by mutations in the autoimmune regulatory (AIRE) gene on chromosome 21 and is inherited in an autosomal recessive manner. Mutations of the AIRE gene result in defective proteins which cause autoimmune destruction of target organs by disturbing the immunological tolerance of the patients. Genetic testing may identify patients with PAS I, but not those with PAS type II and type III. For PAS II/III, susceptibility genes are known which increase the risk for developing autoimmune disorders, but without being causative. These are certain HLA genes, the cytotoxic T lymphocyte antigen gene, and the protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 gene on chromosomes 6, 2, and 1, respectively. Actual diagnosis of PAS involves serological measurement of organ-specific autoantibodies and subsequent functional testing. The authors present the history of a 30-year-old monozygotic female twin pair. One of them had Hashimoto's thyroiditis as first manifestation of PAS and, 4 years later, Addison's disease. The first clinical sign of the second patient was type 1. diabetes with severe hyperglycemia and, at the same time, hypothyroidism was also found due to Hashimoto's thyroiditis, which was followed with Addison's disease 5 years later. These monozygotic twin girls had different manifestations of PAS type II although they were HLA-identical.

**Key words:** polyglandular autoimmune syndrome, HLA identical twins, variability of clinical manifestation

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 391–398.

**RÖVIDÍTÉSEK:** ACTH: adrenokortikotrop hormon, AITD: autoimmun pajzsmirigybetegség (autoimmune thyroid disease); AMA: antimitokondriális antitest; anti-ENA: extrahálható nukleáris antigének elleni antitest; anti-dsDNS: kettős szálú DNS elleni antitest; anti-SM: sarcomer elleni antitest; anti-TG: tireoglobulin elleni antitest; hGH: humán növekedési hormon; anti-TPO: tireoperoxidáz elleni antitest; ANA: antinukleáris antitest; c-/pANCA: antineutrofil citoplazmatikus antitest; DHEA: dehidroepiandrosteron; DHEAS: dehidroepiandrosteron-szulfát; FSH: follikulussimuláló hormon; FT<sub>4</sub>: szabad trijód-tironin; FT<sub>4</sub>: szabad tiroxin; LH: luteinizáló hormon; HLA: humán leukocytantigén, MRI: mágneses rezonancia vizsgálat; OGTT: orális glukóztolerancia-teszt (75 glukózzal végezve); PAS: poliglanduláris autoimmun szindróma; PRL: prolaktin; SLE: szisztémás lupus erythematosus; TSH: tireoideastimuláló hormon

Poliglanduláris autoimmun szindrómáról (PAS) definíció szerint akkor beszélünk, ha legalább két endokrin mirigy autoimmun betegsége társul egymással.<sup>14</sup> A két fő típus (I. és II.) elkülönítése viszonylag könnyű, hiszen különbség van az első elváltozás jelentkezésének időpontjában, a megjelenő betegségek kombinációjában, valamint az öröklésmenetben.<sup>19,29</sup> Mindkét formában érintett a mellékvesekéreg és a pajzsmirigy is. Az autoimmun pajzsmirigybetegség (AITD) és mellékvesekéreg-elégtelenség társulását Schmidt-, illetve Carpenter-szindrómának is nevezik. A III. típus is ismertes felnőtteken, mely nem jár a mellékvesekéreg érintettségével.

A PAS I. típusa általában 3–5 éves korban jelentkezik, mukokután candidiasis kíséri, ezért multiplex autoimmun endokrin elégtelenség – candidiasis szindrómának (multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis syndrome) vagy juvenilis autoimmun szindrómának is nevezik.<sup>4,30</sup> Főleg kisebb, zárt etnikai közösségekben gyakori (pl. iráni zsidók: 1:600–900, finnek: 1:25000), az átlagos népességben ritka. A betegek közvetlen felmenőinek genetikai szűrése azonban gyakrabban pozitív, mint az átlagnépességben, így a szűréssel az atípusos és kevésbé súlyos formák is felismerhetők.<sup>40</sup>

A PAS II. típusának prevalenciája 1:20000,<sup>15</sup> gyakrabban fordul elő nőkben (férfi-nő arány: 1:3), általában 20 és 60 éves kor közt jelenik meg, leginkább a 20–30-as életévekben. Ebben a formában a közvetlen családtagok általában érintettek.<sup>29</sup> A különböző elvál-

tozások megjelenése között akár évek telhetnek el,<sup>15</sup> mivel a sejtkárosodás lassan vezet az adott szerv teljes funkcionális elégtelenségéhez.

A PAS III. típusát csak az Addison-betegség hiánya különbözteti meg a II. típustól (1. táblázat). A szövet- és sejtspecifikus autoantigéneket, valamint az ezekkel összefüggő betegségeket a 2. táblázat sorolja fel.

## Betegek és módszerek

Tanulmányunkban egy HLA-identikus ikerpár történetét ismertettük, akiknél a poliglanduláris autoimmun szindróma II. típusának eltérő megjelenését észleltük.

A betegek 1979-ben egészséges terhességből születtek, normális súllyal és Apgar-értékkel. Peripartum károsodást nem észleltek, és a családban sem volt ismert halmozódó betegség. A betegek laboratóriumi vizsgálatai részben a Debreceni Egyetemen (2002–2006), részben a Szegedi Egyetem Központi Klinikai Kémiai Intézetében, illetve HLA-laboratóriumában (2006–2009) történtek. Az ICA- és GADA-meghatározásokat a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi úti Tömb Anyagcsere Részlegén végezték.

Az ikerpár egyikénél (1. beteg) a PAS klinikai megjelenése hypothyreosissal indult, melyet háziorvosa ismert fel 2002-ben, majd a későbbiekben észlelt magas anti-TPO-szint Hashimoto-thyreoiditis mellett szólt. Két évvel később spontán vetélés miatt részletes immunológiai vizsgálatokat végeztek, melyek nem szóltak egyéb autoimmun betegség mellett. Néhány hónap múlva a beteg válságos állapotban került kórházba, majd a Debreceni Egyetem klinikájára, ahol súlyos hypadenia (Addison-kór) igazolódott. Azóta a beteg szoros klinikai kontroll alatt áll, a PAS egyéb manifesztációját nem észleltük.

Az ikerestvért (2. beteg) 2002-ben és 2003-ban mélyvénás trombózis miatt kezelték. 2004-ben súlyos hyperglykaemia jelente-

1. táblázat. Poliglanduláris autoimmun szindróma (PAS) jellemzői

	PAS I	PAS II
Prevalencia	Nagyon ritka	Viszonylag gyakori
Incidencia	1:100000/év	1–2:10000/év
Férfi/nő arány	3:4	1:3
Megjelenés	Gyermekkor	Gyermekkortól felnőttkorig
Öröklődés	Monogén (AIRE gén)	Poligén
Autoimmun manifesztáció	Hypoparathyreosis (80–85%) Addison-kór (60–70%) T1DM (20%) Hypogonadismus (12%) Pajzsmirigybetegség (10%)	Pajzsmirigybetegség (70–75%) T1DM (50–60%) Addison-kór (40%) Hypoparathyreosis (3%) Hypopituitarismus (0–2%)
Kísérő betegség	Mukokután candidiasis (70–80%)	Nincs candidiasis
Nem endokrin eltérés		Immungastritis, coeliakia, B <sub>12</sub> -hiányos anaemia, immunhepatitis, vitiligo, alopecia areata, Sjögren-szindróma, SLE, rheumatoid arthritis, myasthenia gravis

2. táblázat. Autoantigén-lokalizáció és a vonatkozó betegség

Betegség	Autoantigén	Szövet / sejt
T1DM	GAD65, IA-2	Szigetsejt / inzulin / β-sejt
Basedow-kór	TSH-receptor	Pajzsmirigy
Hashimoto-thyreoiditis	TPO/Tg	Pajzsmirigy
Hypoparathyreosis	Ca-érzékelő receptor	Mellékpajzsmirigy
Addison-kór	21-OH, 17-OH, P450 <sub>scc</sub>	Mellékvesekéreg
Hypogonadismus	17-OH, CYP450 <sub>scc</sub>	Leydig/theca-sejt
Immungastritis	HC, KC-ATP-áz	Gyomor parietális sejtjei
Anaemia perniciosa	Intrinszik faktor	Gyomor fősejtek
Coeliakia	Transzglutamináz, gliadin	Vékonybél
Immunhepatitis	P450D6, 2C9, P450IA2	Máj
Alopecia areata	Tirozinhidroxiláz	Hajhagyma
Vitiligo	Tirozináz	Melanocytá

GAD: glutaminsav-dekarboxiláz; IA2: protein tirozin-foszfátáz; 17-OH, 21-OH: 17-, 21-alfa-hidroxiláz (sztereoogenetikus P450 enzim); scc: oldalláncosító enzim (sztereoogenetikus P450 enzim); Tg: tiroglobulin; TPO:tireoperoxidáz

zett, a vizsgálatok 1-es típusú cukorbetegséget igazoltak. Részletes immunológiai kivizsgálása felvetette majd kizárta SLE lehetőségét, de tartósan emelkedett anti-SSA-, anti-SSB- és anti-ENA-szintet észleltek. 2005-ben komplikációmentes terhessége zajlott, majd 2009 elején súlyos hypoglykaemia és Somogyi-jelenség kapcsán Addison-kór igazolódott (3. táblázat).

### Részletes kórtörténet

Az 1. beteg 2002-ben házi orvosánál jelentkezett szédülés, gyengeség, fejfájás miatt. A laboratóriumi vizsgálat emelkedett szérumszintet mutatott ki. A beteg általános állapota a levotiroxin-kezelésre nem javult, hasi panaszok és bizonytalan kollapsus-szerű rosszulletei jelentkeztek, de további vizsgálatok ekkor nem történtek. 2004 májusában teherbe esett, de a 12. héten terhessége spontán megszakadt. Ezt követően 2004 augusztusában immunológiai vizsgálatok magas anti-TPO- (618 IU/ml, normális: 0–63 IU/ml) szintet és gyenge ANF-pozitivitást igazoltak, a c- és pANCA, anti-dsDNS, anti-ENA és anti-SM antitest vizsgálat negatív volt (4. táblázat). A C3- és C4-komplement, a reumafaktor meghatározása és a Leiden-mutációs vizsgálatok szintén negatívak voltak. 2004 decemberében a menstruációs ciklus elmaradása és perzisztáló hasi panaszok miatt ismételt endokrinológiai konzultáció történt, ekkor a plazmában magas ACTH- (1680 pg/ml, normális: 7–51 pg/ml) és PRL-szintet (176 ng/ml, normális: 4,3–16,2 mg/ml), mérsékelten csökkent kortizol- (8 órákor: 146 nmol/l, normális: 171–536 nmol/l) és aldosteron- (118 pg/ml, normális: 70–350 pg/ml) értéket találtak. Levotiroxin-pótlás mellett a TSH-szint normális volt (2,15 mIU/l, normális: 0,4–4,2 mIU/l). A sella-MRI nem mutatott intrasellaris eltérést, de a hyperprolactinaemia miatt bromocriptin-kezelést kezdtek. 2005 januárjában a beteg válságos állapotban került a területileg illetékes kórházba, majd onnan a szakmailag illetékes klinikára, ahol mellékvese elleni antitest és anti-tireoglobulin (anti-TG) pozitívitas is igazolódott. Ekkor a szérumszint PRL már alacsony volt (3,4 ng/ml), a bromocriptin-kezelést elhagytuk. A levotiroxin-pótlás folytatása mellett glukokortikoid-kezelést vezetünk be, melyre a beteg állapota rendeződött. 2005 júniusában az ellenőrző vizsgálatok napi 75 µg levotiroxin- és 20 mg hidrokortizon-kezelés mellett alacsony kortizol- (reggel 8 órákor 8 nmol/l), DEA- (4,8 nmol/l, normális: 7,9–24,8 nmol/l) és aldosteron- (40 pg/ml, normális hGH- (9,1 µU/ml, normális: 0–14 µU/ml), FSH- (ciklus 1. fele: 6,8 IU/l, normális: 2,5–10,2), LH- (ciklus 1. fele: 4,8 IU/l, normális: 1,9–12,5 mIU/l) és TSH- (3,61 mIU/l), valamint magas PRL- (98 ng/ml) és ACTH- (797 pg/ml) szintet igazoltak. Emiatt mineralokortikoid- és dopamin-agonista kezelést vezetünk be és a glukokortikoid napi adagját növeltük. Ennek hatására a plazma ACTH-szintje normálissá vált és az emelkedett PRL (melynek egy része makroprolaktinnak bizonyult) szintén normális értékre csökkent. E kezelés mellett spontán terhesség jelentkezett, ezért a bromocriptin-kezelést felfüggesztettük, a levotiroxin adagját napi 75 µg-ról 100 µg-ra emeltük, a glukokortikoid adagját a terhesség folyamán kis adagokkal növeltük, és a mineralokortikoid adását a 24. gesztációs héten magasabb vérnyomás miatt felfüggesztettük. OGTT-vel diabetes mellitust igazoltunk, melyet a terhesség alatt diétával mindvégig egyensúlyban lehetett tartani. Szoros szérumszint-nátrium-, szérumszint-kálium- és vércukorszint-ellenőrzés mellett 2006 októberében egészséges gyermeket szült. A szülés után ismét mineralokortikoid-ke-

3. táblázat. A PAS II. típusának klinikai megjelenése az ikerpárban

	1. beteg	2. beteg
Első elváltozás időpontja	2002	2004
Első elváltozás	Hashimoto	T1DM
Társuló betegségek és megjelenési idő	Vetélés (2004) (immunológiai ok?) Addison-kór (2004) Hyperprolactinaemia (átmeneti)	Hashimoto-thyreoiditis (2004) Addison-kór (2009) Thrombosis (Leiden-mutációra negatív)

zelést kezdtünk, a glukokortikoid és a levotiroxin adagját csökkentettük. A későbbiekben a széruminzulin (8 órás éhezés utáni: 1 mIU/l, normális: <30 mIU/l), a HbA<sub>1c</sub> (5,7%), és az OGTT nem igazolt cukorbetegséget. A transzglutamináz elleni antitest meghatározása nem bizonyított glutén-enteropathiát, a parietális sejti elleni antitest szintén negatív volt. A jelenleg is fenntartott pajzsmirigy- és mellékvesekéreg hormon-pótlás mellett a beteg klinikailag egyensúlyban van, panaszmentes, a laboratóriumi leletek normálisak (TSH: 2,6 mIU/l, PRL: 11,7 ng/ml, HbA<sub>1c</sub>: 5,7%, szérumszint-nátrium: 143, szérumszint-kálium: 4,3 mmol/l).

A 2. betegnek 2002-ben és 2003-ban mélyvénás thrombosisa volt, emiatt kumarin-kezelést kapott. 2004 áprilisában súlyos hyperglykaemia jelentkezett, ezért azonnal intenzifikált humáninzulin-kezelést vezettek be a területileg illetékes diabetesgondozóban. Ingadozó vércukorszintek miatt további vizsgálatai során magas TSH-szintet (86 mIU/l) észleltek, levotiroxin-kezelésre a TSH normálissá vált (2 mIU/l). A Leiden-mutáció irányában végzett vizsgálatok nem igazoltak genetikai hajlamot, de az anti-SSA, anti-SSB és anti-dsDNS pozitívitas felvetette SLE lehetőségét. A 2005-ben

4. táblázat. Autoantitestek az ikerpárban

	1. beteg	2. beteg
anti-TPO	pozitív	pozitív
anti-Tg	pozitív	?
Mellékvese elleni at.	pozitív	?
anti-SSA, -SSB, -ENA	negatív	pozitív
anti-dsDNS	negatív	pozitív
anti-SM	negatív	pozitív
ANF jelzett	pozitív	negatív
c/p ANCA	negatív	negatív
RF	negatív	negatív
Leiden-mutáció	vad típus	vad típus
ICA/GADA	negatív	pozitív
Parietális sejt elleni at.	negatív	negatív
Transzglutamináz elleni at.	negatív	negatív

at: antitest; ICA: szigetsejt elleni antitest; GADA: glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest; ANF: antinukleáris faktor; RF: reumafaktor; TPO: tireoperoxidáz; Tg: tireoglobulin; ?: nem történt meghatározás

5. táblázat. Az ikerpár HLA-lokuszai

	1. beteg	2. beteg
HLA A	1, 3	1, 3
HLA B	7, 8	7, 8
HLA C	Cw7	Cw7
HLA DR	3, 4	3, 4
HLA DQ	2, 3	2, 3

elvégzett ismételt immunológiai szakvizsgálat szerint lupus anti-koaguláns nem volt kimutatható, de az anti-dsDNS, anti-ENA, anti-SSA és anti-SSB ismételten pozitív volt (4. táblázat). 2005-ben spontán gravititás jelentkezett, melyet kis molekulású heparin kezelés mellett szövődménymentesen kiviselt, és egészséges, 4200 g-os újszülöttnek adott életet. 2006 februárjában normális szérumnátrium- és szérumkáliumértékeket észleltünk, a szérumkortizol 168 nmol/l volt, a C-peptid meghatározása (0,1 ng/ml alatt) igen kis értéket igazolt, ami 1-es típusú diabetes fennállását bizonyította. 2009 februárjában ikertestvére jelezte, hogy a betegnek ismét ingadozó vércukorértékei vannak, és a szérum nátriumszintje is alacsony (118 mmol/l, normális: 136–145 mmol/l). Osztályunkra felvételekor prandiális humán- és bed time glargininzulin-kezeléssel a HbA<sub>1c</sub> 18,6% (normális: 6% alatt), a vércukor 2,9–23,2 mm/l között volt. A szérumban a kortizol (2 óra: 98 nmol/l, 8 óra: 132 nmol/l), aldosteron (15 pg/ml) és DHEA (2,5 nmol/l) szintje alacsony, a TSH magas (15 mIU/l), az FSH, LH és PRL normális volt. A levotiroxin napi dózist növeltük, valamint glukokortikoid- és mineralokortikoid-kezelést vezetünk be. Ennek hatására a szérum nátriumszintje 139 mmol/l-re nőtt, vércukorérték elfogadhatóvá vált, hypoglykaemiát nem észleltünk. A gyomor parietális sejte és a transzglutamináz elleni antitest meghatározás negatív volt. Mellékvesekéreg-ellenes antitest meghatározására jelen esetben nem volt módunk. Hat hónappal a terápia beállítása után a szérum TSH-, nátrium- és káliumszintje normális volt, a korábban napi 2-3 esetben észlelt hypoglykaemia mindössze hetente egyszer fordult elő.

Az eltérő klinikai megjelenés ellenére az ikerpár mindkét tagjánál a PAS II. típusa merült fel elsősorban, ezért HLA-típezést végeztünk. Mindkét betegünkön azonos HLA-alléleket igazoltunk (5. táblázat). Emellett felmerült annak lehetősége, hogy az 1. betegben a gesztációs diabetes mégis 1-es típusú diabetes első megjelenése lenne, ezért immunológiai vizsgálatokat végeztünk. Az 1. betegben az ICA- és GADA-vizsgálat egyértelműen negatív, míg a 2. betegnél mindkettő pozitív (ICA: 10 JDFU, pozitív, GADA: 3,21 U/ml, pozitív) (4. táblázat).

## Megbeszélés

### A PAS immunológiája

A PAS patogenezisében a sejt-mediált immunfolyamatok játszanak fontos szerepet. A naív CD4+ T-sejtek antigén jelenlétében effektor sejtekké alakulnak (Th1, Th2, Th17), és citokineket termelnek. A Th1 sejtek IFN $\gamma$ -t és TNF $\alpha$ -t termelnek és az antigénpre-

zentációt szabályozzák. A Th2 sejtek IL4-t, IL5-t és IL13-t termelnek, és a humorális immunválaszt irányítják, mely főleg a paraziták elleni védekezésben és az allergiás betegségekben fontos. A Th17 sejtek IL17-t, IL-21-t és IL22-t termelnek, és a gyulladáshoz és autoimmun betegségekben van szerepük. E rendszerek részben egymást átfedően működnek, hiszen pl. a Th17 differenciálódásában szerepe van az IL12-nek, IL4-nek és IFN $\gamma$ -nak is.<sup>46</sup>

Míg Basedow-kórban a Th2, addig T1DM-ben a Th1 immunválasz károsodása az elsődleges.

A PAS I. típusában a defektus valószínűleg a citokintermelés káros eltolódásának a következménye, és a Th2-defektus az autoimmun folyamathoz, míg a Th1-defektus *Candida*-invázióhoz vezet.<sup>2,28</sup> Ezek alapján tehát a Th1-dominancia és a szuppresszor T-deficiencia okozza a PAS-t.<sup>8</sup> A legújabb elképzelés szerint a genetikusan predisponált egyén képes autoimmun folyamatot elindítani miután találkozott egy külső antigénnel, ami keresztreakál a saját MHC-antigénnel, és ellenük antitestet termel. A csökkent T-szuppresszor aktivitás következtében a folyamat krónikussá válik. Tehát a PAS I. típusa a centrális tolerancia elvesztése okán jön létre.<sup>14</sup> A PAS II. típusának oka jelenleg még teljes bizonyossággal nem ismert, de számos elképzelés látott napvilágot.

A DNS-t tartalmazó antigének képesek a főleg B-sejteken, macrophagokon és dendritikus sejteken elhelyezkedő ún. toll-like receptorokon (TLR) keresztül az immunválaszt elindítására. Például a TLR9 felismer olyan antigént, amely gyakori baktériumokban és emlős DNS-ben is jelen van. A TLR9-aktiváció a Th1 irányba tolja az immunválaszt, ami a tolerancia elvesztéséhez vezethet.<sup>8,43</sup> A DNS-tartalmú antigénkomplexek képesek az autoantitest-termelés beindítására és a B-sejtek aktiválására anélkül, hogy szükségük lenne Th sejtekre (ún. single-handed B-cell activation).<sup>6</sup> Például az inzulin elleni antitestek is polireaktívok, kötődnek a tireoglobulinhoz, IgG-hez és DNS-hez.<sup>35</sup> Ilyen komplexek TLR9-koaktivációt is elindíthatnak.

### A PAS genetikája

A PAS I. típusát az AIRE gén mutációja okozza. A kórkép autoszomális recesszív módon öröklődik.<sup>10,20,21,31,42,44</sup> Az AIRE gén a 21q22.3 kromoszómaregióban helyezkedik el.<sup>42</sup> Főleg a thymusban és a nyirokcsomókban expresszálódik, az érett T-sejteken nem. A gén expressziója és működése nagyon fontos az immuntolerancia kialakításában; a betegségkötő mutációk az immuntolerancia elvesztéséhez és a célszervek végleges destrukciójához vezet.<sup>44</sup>

A PAS II. típusa több génnel áll összefüggésben, ezek közül elsősorban a 6. kromoszómán elhelyezkedő gének játszanak szerepet. Bizonyos családokban specifikus HLA-haplotípusok esetén autoszomális domináns öröklődés fordulhat elő.



Ha a PAS kialakulásában kizárólag genetikai tényezőknek lenne szerepe, akkor monozigóta ikreknél azonos klinikai megjelenést észlelnénk. Saját betegeinkben ennek ellenkezőjét tapasztaltuk, tehát bizonyos, hogy környezeti faktorok (pl. vírus- vagy bakteriális infekció)<sup>37</sup> is befolyásolhatják a betegség kialakítását.

Saját betegeinkhez hasonlóan számos PAS II. betegen igazolták a HLA B8 és DR3 antigén jelenlétét. A DR3 allél nagyon szorosan összefügg az autoimmun betegségekkel. A DR3 allélon kívül a DR4 allél is gyakoribb PAS II. betegeknél.<sup>22</sup> A DR3/4 DQ2/8 DRB1 0404 allél hordozása hajlamosít leginkább Addison-kórra (akár önálló kórképként, akár PAS II. részeként).<sup>27</sup> Egy családban a HLA B8 alléllal találtak szoros összefüggést; HLA B8 negatív egyénekben a betegség nem alakult ki. Megfigyelték, hogy a T1DM előfordulása is erős HLA DR4/BQ8 asszociációt mutat. A T1DM lokusz a 6p21 kromoszómaregiónban összefügg a HLA DR4-DQ8, illetve DR3-BQ2 allélekkel.<sup>24,35</sup> Mindkét betegünk hordozza mind a B8, mind a DR3 és DQ2 antigént, mégis csak egyikük-nél jelent meg az 1-es típusú cukorbetegség. Szignifikáns összefüggés igazolódott a HLA DR3 hordozás és a Hashimoto-thyreoiditis között is.<sup>10</sup> Ezekkel a korábbi megfigyelésekkel összhangban a Hashimoto-thyreoiditis mindkét betegünkben megjelent. Adatok utalnak arra is, hogy az MHC III gének összefüggést mutatnak a PAS kialakulásával. A TNF $\alpha$  K308A genotípusban az A/G polimorfizmus szorosan összefügg a TG és TPO elleni antitestek és a HLA-DRB1 allél jelenlétével. Így a TNF $\alpha$  blokádnak a későbbiekben szerepe lehet az AITD és a PAS terápiájában is.<sup>9</sup>

A PAS hátterében számos egyéb gén szerepe is felmerült, mint pl. a CTLA-4 gén (citotoxikus T-lymphocita-asszociált antigén).<sup>33</sup> E gén által kódolt T-sejtfel-színi antigén a CD-80- és 86-pozitív antigénprezentáló sejtekkel reagálva leállítja a további T-sejt-aktivációt az IL2-termelés gátlása révén.<sup>7,16,25</sup> A CTLA-4 gén a Basedow-kórral és a Hashimoto-thyreoiditissal is összefüggést mutat (odds ratio: 1,5, illetve 1,6).<sup>16,25</sup> A protein tiroinfoszfátáz non-receptor 22 (PTPN22) gén is hajlamosít PAS II.-re.<sup>45</sup> Ennek a génnek negatív szabályozó szerepe van a T-sejt-aktiválásban. A C1858T polimorfizmus hordozása számos autoimmun kórképpel áll összefüggésben.<sup>13,32,36,41</sup> A polimorf allél hordozása T1DM-ben és AITD-ben szenvedő betegeknél négyszeres gyakoriságú a kontrollnépes-séghez képest.<sup>34,39</sup>

### *A PAS klinikai megjelenése*

Felnőttekben egy autoimmun betegség megjelenése mindig felveti a lehetőségét egyéb autoimmun betegség társulásának. Kezdetben sok esetben csak az autoimmun paraméterek eltéréseit észleljük, majd a szervi elégtelenség klinikai tünetei is megjelennek. A PAS II. típusában leggyakrabban a T1DM jelenik

meg elsőként. Egy klinikai vizsgálatban a T1DM-es betegek 27%-ában mutattak ki többszervi érintettséget; 4%-ukban vitiligo és 2%-ukban immungastri-tis is megjelent. 15000 véletlenszerűen kiválasztott endokrin beteg 1%-ában igazolódott PAS.<sup>38</sup> Az első-től a következő tünet megjelenéséig sokszor évek, sőt évtizedek telhetnek el. A leggyakrabban társuló kór-képek: T1DM és AITD 41%, T1DM és Addison-kór 14,6%, T1DM és vitiligo 9,9%, AITD és vitiligo 9,9%, T1DM, AITD és anaemia perniciosa 5,3%, hypogonadismus és alopecia 5,3%, T1DM és Addison-kór 3,3%.

Ha a T1DM és a hypothyreosis együttesen jelenik meg, akkor gyakoribb a hypoglykaemia a megnövekedett inzulinérzékenység és kisebb inzulinigény miatt. Levotiroxin-pótlás növeli az inzulinigényt. Addison-kór és T1DM társulása esetén is előfordulhat hypoglykaemia a glukoneogenezis gátlása és a megnövekedett inzulinérzékenység miatt. Foltos hajhullás és vitiligo jelentkezése esetén bőrgyógyász kollégák is felvethetik PAS lehetőségét.

### *A PAS diagnosztikája, követése, kezelése*

A diagnosztika jelenleg autoantitestek kimutatásán és a funkcionális endokrin teszteken alapul.<sup>3,5, 17,18,23,38</sup> A vizsgálatok elvégzésére, a betegek követésére és kezelésére olyan egészségügyi centrumok lennének a legmegfelelőbbek, ahol a speciális laboratóriumi háttér és a megfelelő tapasztalatokkal rendelkező szak-orvosok egyaránt rendelkezésre állnak.

A szervspecifikus antigének meghatározása jelezheti, hogy a betegnél a PAS mely megjelenésére számíthatunk (2. táblázat). PAS-betegek egészséges hozzátartozóiban is magasabb autoantitest-titertek találhatunk. Az antitestek lehetnek serkentő (pl. Basedow-kórban a TSH-receptor elleni antitest), vagy gátló hatásúak (pl. myasthenia gravisban az acetilkolin-ellenes antitest), és lehetnek ún. „csendes” antitestek (pl. a szigetsejt elleni antitest). Antitestpozitív egyénekben nem fejlődik ki minden esetben klinikai betegség, de egyes autoantitestek jelenlétének jelentősége lehet a később várható betegség előrejelzésében. Például a 21-hidroxiáz enzim elleni antitest a PAS II. típusában szenvedő Addison-kóros betegek 85%-ában jelen van. Ha megjelenik, nagyon nagy a valószínűsége annak, hogy rövidesen a klinikai betegség is kialakul.<sup>3</sup> Ezzel szemben az anti-TPO jelenléte a PAS-betegek 50%-ában bizonyítható, de az antitestek megjelenése és a pajzsmirigybetegség kifejlődése között hosszú idő telhet el.<sup>12</sup>

Genetikai vizsgálat a PAS I. típusában szükséges, míg a PAS II. típusában a DR3/4 allél hordozásának a kimutatására a HLA-vizsgálat opcionális.<sup>11</sup>

PAS-betegek elsőfokú rokonai körében hét személyből egynek biztosan van fel nem ismert endokrin eltérése. T1DM-ben érdemes lehet egyéb autoantitestek meghatározását is elvégezni, mert társu-

## 6. táblázat. Diagnosztikus tesztek poliglanduláris autoimmun szindrómában

### Autoantitestek

- ICA (szigetsejt elleni antitest), GADA, (opcionális: IA2)
- anti-TPO, TSH-receptor (TRAB)
- anti-citokróm p450 (főleg 21-hidroxiláz)
- aHC-KC-ATPáz: parietális sejt, illetve intrinszik faktor elleni antitest
- anti-transzglutamináz, (opcionális: anti-gliadin)

### Endokrin szervműködést felmérő tesztek

- TSH, FSH, LH, FT<sub>4</sub>, tesztoszteron, ösztradiol, vércukor
- Reggeli kortizol
- ACTH-stimuláció (ha a mellékvese-antitest pozitív)
- Szérum-Na, -K, -Ca, vérkép

### Genetika: AIRE gén (PAS I.)

### HLA-meghatározás (opcionális)

AIRE gén: autoimmun regulátor gén; GADA: glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest; IA2: protein tirozin-foszfátáz; TPO: tireoperoxidáz

ló betegségek labilissá tehetik az amúgy is sokszor nehezen vezényelhető cukorbetegséget. Addison-kór esetén mindenképpen javasolt egyéb autoimmun betegség irányában is vizsgálatokat végezni. Ha az anti-TPO, GADA és anti-TG negatív, ismételjük meg 2-3 évente. Ha a GADA pozitív, de az éhgyomri vércukor normális, végezzünk cukorterhelést (OGTT 75 g glukózzal). Elsőként többnyire a T1DM jelenik meg, de Addison-kóros betegek 5–7%-ában találhatunk GADA-pozitivitást klinikai diabetes nélkül, így nagyon fontos a betegek további gondos követése. A 21-hidroxiláz elleni antitest pozitivitása és normális reggeli kortizolszint esetén ACTH-terheléssel ítéltjük meg a mellékvesekéreg rezerv-kapacitását. Ha a kortizolválasz normális, évente antitest-, szérumkortizol-meghatározás és ACTH-stimulációs teszt végzendő (6. táblázat). A fel nem ismert Addison-kór akár halálhoz vezethet.

PAS-betegekben az endokrin szervek elégtelen működésével összefüggő hormonhiány pótlására perifériás hormon készítményeket alkalmazunk. Kiemelten fontos, hogy Addison-kóros betegben akár lelki, akár fizikai stresszhelyzet esetén a glukokortikoid napi adagját növelni kell, és eszméletlen vagy táplálhatatlan beteg esetén parenterális glukokortikoid-adagolásra van szükség. A levotiroxin pótlása hypothyreosis és Addison-kór társulása esetén csak akkor kezdhető meg, ha a glukokortikoid-pótlás megfelelő. A levotiroxin növeli a kortizol turnover-t, ezért elégtelen glukokortikoid-pótlás mellett adott pajzsmirigyhormon-kezelés hypadeniás krízishez vezethet.<sup>1</sup>

### Következtetések

Beszámolónkban PAS II. típusában szenvedő HLA-identikus monozigóta ikerpár kórtörténetét

ismertettük, akiknél a betegség eltérő klinikai megjelenése környezeti tényezők szerepére hívja fel a figyelmet. A HLA-antigénvizsgálat alapján mindketten hajlamosak lehetnek volna I. típusú cukorbetegség kialakulására, de ez eddig csak egyikükben jelent meg, az ikerpár másik tagjában a szigetsejt-ellenes és GAD-antitest hiányával is sikerült bizonyítanunk az endokrin pancreas elleni autoimmunitás hiányát. Mindkettejükben megjelent a Hashimoto-thyreoiditis, amely a HLA DR3/4 antigént hordozóknál gyakran alakul ki. Mindketten Addison-kórból is szenvednek, bár a betegség tünetei eltérő időben jelentkeztek.

Az ikerpár kórtörténete felhívja a figyelmet az autoimmun betegségek társulására és családi halmozódására. A betegség az egyik betegben hypothyreosis, a másik betegben T1DM-mel jelentkezett, azonban később mindkettejükben Addison-kór is kifejlődött, ami korai felismerés hiányában a PAS legveszedelmesebb részjelensége lehet.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki osztályunk nővéreinek, intézetünkben illetve a társintézetekben és laboratóriumokban dolgozó kollégáinknak áldozatkész segítségükért.

### Irodalom

1. Aaltonen J, Bjorses P, Sandkuil L, Perheentupa J, Peltonen L: An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994; **8**: 83-87.
2. Anderson MS: Autoimmune endocrine disease. *Curr Opin Immunol* 2002; **14**: 760-764.
3. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, Conn MT, Chang M, Chang SY, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK: A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; **75**: 330-337.
4. Betterle C, Greggio NA, Volpato M: Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 1049-1055.
5. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, MacMurray J, Meloni GF, Lucarelli P, Pellecchia M, Eisenbarth GS, Comings D, Mustelin T: A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; **36**: 337-338.
6. Canbay A, Gieseler R, Ella R, Fink H, Saller B, Mann K: Manifestation of adrenal insufficiency after administration of levothyroxine in a patient with polyglandular autoimmune syndrome type II (Schmidt-syndrome). *Internist (Berl)* 2000; **41**: 588-591.

7. **Chuang T, Ulevitch RJ:** Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta* 2001; **1518**: 157-161.
8. **Devendra D, Eisenbarth GS:** 17. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **111**: S624-636.
9. **Dittmar M, Bischofs C, Matheis N, Poppe R, Kahaly GJ:** A novel mutation in the DNASE1 gene is related with protein instability and decreased enzyme activity in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2009; **32**: 7-13.
10. **Dittmar M, Poppe R, Bischofs C, Fredenhagen G, Kanitz M, Kahaly GJ:** Impaired deoxyribonuclease activity in monoglandular and polyglandular autoimmunity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; **115**: 387-391.
11. **Dultz G, Dittmar M, Kahaly GJ:** Genetics of thyroid autoimmunity - update and clinical relevance. *Med Klin (Munich)* 2009; **104**: 210-219.
12. **Dultz G, Matheis N, Dittmar M, Rohrig B, Bender K, Kahaly GJ:** The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 C1858T polymorphism is a joint susceptibility locus for immunthyroiditis and autoimmune diabetes. *Thyroid* 2009; **19**: 143-148.
13. **Eisenbarth G, Wilson P, Ward F, Lebovitz HE:** HLA type and occurrence of disease in familial polyglandular failure. *N Engl J Med* 1978; **298**: 92-94.
14. **Eisenbarth GS, Gottlieb PA:** Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2068-2079.
15. **Forster G, Krummenauer F, Kuhn I, Beyer J, Kahaly G:** Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; **124**: 1476-1481.
16. **Gianani R, Sarvetnick N:** Viruses, cytokines, antigens, and autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; **93**: 2257-2259.
17. **Gomez LM, Anaya JM, Gonzalez CI, Pineda-Tamayo R, Otero W, Arango A, Martin J:** PTPN22 C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases. *Genes Immun* 2005; **6**: 628-631.
18. **Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y:** Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008; **29**: 697-725.
19. **Jenkins RC, Weetman AP:** Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2002; **12**: 977-988.
20. **Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T, Ban Y, Chistiakov DA, Frydecka I, Ghaderi A, Gough SC, Hiromatsu Y, Ploski R, Wang PW, Bednarczuk T, Chistiakova EI, Chojm M, Heward JM, Hiratani H, Juo SH, Karabon I, Katayama S, Kurihara S, Liu RT, Miyake I, Omrani GH, Pawlak E, Taniyama M, Tozaki T, Ioannidis JP:** Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 3162-3170.
21. **Kotsa K, Watson PF, Weetman AP:** A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves disease and autoimmune hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **46**: 551-554.
22. **Kriegel MA, Lohmann T, Gabler C, Blank N, Kalden JR, Lorenz HM:** Defective suppressor function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II. *J Exp Med* 2004; **199**: 1285-1291.
23. **Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, Lee A, Selby S, Carlton VE, Chang M, Ramos P, Baechler EC, Batliwalla FM, Novitzke J, Williams AH, Gillett C, Rodine P, Graham RR, Ardlie KG, Gaffney PM, Moser KL, Petri M, Begovich AB, Gregersen PK, Behrens TW:** Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet* 2004; **75**: 504-507.
24. **Lan RY, Ansari AA, Lian ZX, Gershwin ME:** Regulatory T cells: development, function and role in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2005; **4**: 351-363.
25. **Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A:** Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature* 2002; **416**: 603-607.
26. **Luther C, Poeschel S, Varga M, Melms A, Tolosa E:** Decreased frequency of intrathymic regulatory T cells in patients with myasthenia-associated thymoma. *J Neuroimmunol* 2005; **164**: 124-128.
27. **Maclaren NK, Riley WJ:** Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **62**: 455-459.
28. **Martinez GJ, Nurieva RI, Yang XO, Dong C:** Regulation and function of proinflammatory TH17 cells. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1143**: 188-211.
29. **Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R:** Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980; **9**: 154-162.
30. **Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP:** Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000; **18**: 167-183.
31. **Ostrov DA, Shi W, Schwartz JC, Almo SC, Nathenson SG:** Structure of murine CTLA-4 and its role in modulating T cell responsiveness. *Science* 2000; **290**: 816-819.
32. **Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS:** The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; **31**: 353-368.
33. **Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF:** A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; **95**: 588-593.
34. **Roman SH, Greenberg D, Rubinstein P, Wallenstein S, Davies TF:** Genetics of autoimmune thyroid disease: lack of evidence for linkage to HLA within families. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **74**: 496-503.
35. **Sakaguchi S:** Naturally arising CD4+ regulatory t cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; **22**: 531-562.
36. **Sanjeevi CB, Lybrand TP, DeWeese C, Landin-Olsson M, Kockum I, Dahlquist G, Sundkvist G, Stenger D, Lernmark A:** Polymorphic amino acid variations in HLA-DQ are associated with systematic physical property changes and occurrence of IDDM. Members of the Swedish Childhood Diabetes Study. *Diabetes* 1995; **44**: 125-131.
37. **Shevach EM:** Regulatory T cells in autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2000; **18**: 423-449.
38. **Siminovitch KA:** PTPN22 and autoimmune disease. *Nat Genet* 2004; **36**: 1248-1249.

39. **Tandon N, Zhang L, Weetman AP:** HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; **34:** 383-386.
40. **Ten S, New M, Maclaren N:** Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86:** 2909-2922.
41. **Tisch R, McDevitt H:** Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996; **85:** 291-297.
42. **Tomer Y, Barbesino G, Greenberg DA, Concepcion E, Davies TF:** Mapping the major susceptibility loci for familial Graves' and Hashimoto's diseases: evidence for genetic heterogeneity and gene interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84:** 4656-4664.
43. **Topliss D, How J, Lewis M, Row V, Volpe R:** Evidence for cell-mediated immunity and specific suppressor T lymphocyte dysfunction in Graves' disease and diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57:** 700-705.
44. **Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, Rainbow DB, Hunter KM, Smith AN, Di Genova G, Herr MH, Dahlman I, Payne F, Smyth D, Lowe C, Twells RC, Howlett S, Healy B, Nutland S, Rance HE, Everett V, Smink LJ, Lam AC, Cordell HJ, Walker NM, Bordin C, Hulme J, Motzo C, Cucca F, Hess JF, Metzker ML, Rogers J, Gregory S, Allahabadia A, Nithiyananthan R, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Bingley P, Gillespie KM, Undlien DE, Ronningen KS, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Savage DA, Maxwell AP, Carson DJ, Patterson CC, Franklyn JA, Clayton DG, Peterson LB, Wicker LS, Todd JA, Gough SC:** Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; **423:** 506-511.
45. **Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T:** HLA-DQA1\*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. *Horm Metab Res* 2003; **35:** 120-124.
46. **Zhu J, Paul WE:** CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; **112:** 1557-1569.

Levelezés cím: Dr. Csajbók Éva  
 SZTE, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológia  
 6720 Szeged, Korányi fasor 8.  
 E-mail: ecsajbok@freemail.hu

# MELLÉKVESEKÉREG-CARCINOMA – MINDIG REMÉNYTELEN? ESETISMERTETÉSEK ÉS ATTEKINTÉS

Dr. Valkusz Zsuzsanna, Dr. Magony Sándor, Dr. Csajbók Éva, Dr. Julesz János

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológia, Szeged

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A mellékveserák ritka és heterogén malignus betegség, melynek patogenezeise nem teljesen ismert és prognózisa nagyon rossz. A betegek jelentkezhetnek hormontútermelés tüneteivel (pl. virilizáció, Cushing-szindróma) vagy hasi nyomási tünetekkel (a tumor mérete akár >10 cm lehet a diagnózis megállapításának idején). A szerzők három beteg kórtörténetét ismertetve összefoglalják a mellékveserák vizsgálati és kezelési lehetőségeit. A daganat a komputertomográfias és mágneses rezonancia vizsgálat során szabálytalan szélű, inhomogén, nekrotikusokat tartalmazó képlet, melyet a csökkent zsírtartalom különít el a jóindulatú elváltozásoktól. A hormonmeghatározás szükséges kiegészítés a diagnózis felállításához. A betegség kimenetele sok tényezőtől függ. A kezelést a daganat komplett sebészi eltávolítása jelenti; ha ez sikertelen vagy már metasztázis is van, a hormonszintézist gátló mitotan adása indokolt. A mitotant gyakran kemoterápiás kezeléssel együtt alkalmazzák (leggyakrabban etoposid, doxorubicin, cisplatin + mitotan, vagy streptozocin + mitotan). A legújabb terápiás próbálkozások – inzulinszerű növekedési faktor I antitest, tirozin-kináz-gátlók és angiogenezisgátlók – alkalmazása teremthet talán jobb lehetőséget ennek a rendkívül súlyos malignus betegségnek a gyógyításában.

**Kulcsszavak:** mellékvese, mellékvesekéreg-carcinoma, virilizáció, mitotan

Valkusz Zs., Magony S, Csajbók É, Julesz J: ADRENOCORTICAL CANCER – IS THERE ANY HOPE? CASE REPORTS AND REVIEW

**SUMMARY:** Adrenocortical cancer is a rare and heterogenous malignancy with incompletely understood pathogenesis and poor prognosis. Sometimes patients present with hormonal excess symptoms (eg. virilization, Cushing's syndrome) or local symptoms consistent with abdominal space-occupation (median tumor size at the time of diagnosis may be >10 cm). In this paper three cases are presented to give an overview of how adrenocortical cancer is currently managed. Tumors typically appear inhomogenous on computed tomography or magnetic resonance imaging showing signs of necrosis, irregular borders and they differ from benign adenomas by their low fat content. Hormonal evaluations are important additives for the diagnosis. Prognosis depends on many factors. Complete surgical resection is the treatment of choice. Mitotane is given when surgery is not possible, after incomplete resection or in cases of metastatic disease. Chemotherapeutic combination is frequently used (etoposid, doxorubicin and cisplatin plus mitotane or streptozotocin plus mitotane). New treatments, such as insulin-like growth factor I receptor antibodies, tyrosine-kinase inhibitors and antiangiogenic compounds, are now being intensively investigated to find more effective therapies for this extremely severe malignant neoplasia.

**Key words:** adrenal gland, adrenocortical carcinoma, virilisation, mitotane

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 399–403.

A mellékvesekéreg rosszindulatú daganata igen ritka betegség: egymillió ember közül egy-kettőben alakul ki. Ennek megfelelően mind a betegségről, mind a hatásos kezeléssel nagyon nehéz pontos adatokat találni az orvosi irodalomban.<sup>3</sup> A mellékvesekéreg jóindulatú daganata (adenoma) gyakori elváltozás, hasi ultrahang- és CT-vizsgálatoknál igen gyakran észlelik „mellékletként”.<sup>1</sup> Daganatát a mellékvesében szintén nem ritka, elsősorban a tüdőrák okoz ilyen metasztázisokat.

A mellékvesekéreg elsődleges daganata klinikailag jelentkezhet hormonzavar formájában, vagy okozhat

hasi/emésztőszervi panaszokat – a nyomás következtében –, és járhat fogyással, fájdalommal. A betegség küldhet áttéteket a májba, a csontokba, a tüdőbe vagy a nyirokcsomókba. A kivizsgálás a hormonszintek felméréséből és képalkotó eljárásokból áll.<sup>14</sup>

A kezelés legfontosabb része a daganat teljes eltávolítása gyakorlott sebész által. Ha nincsenek áttétek, jobb az esély a gyógyulásra. A daganat kiterjedése, agresszivitása, érbetörés jelenléte, az életkor és a fizikális állapot határozza meg az utó- és kiegészítő kezelések formáit (kemoterápia, sugárkezelés, hormonális gátlás). A betegség ritka előfordulása miatt az opti-

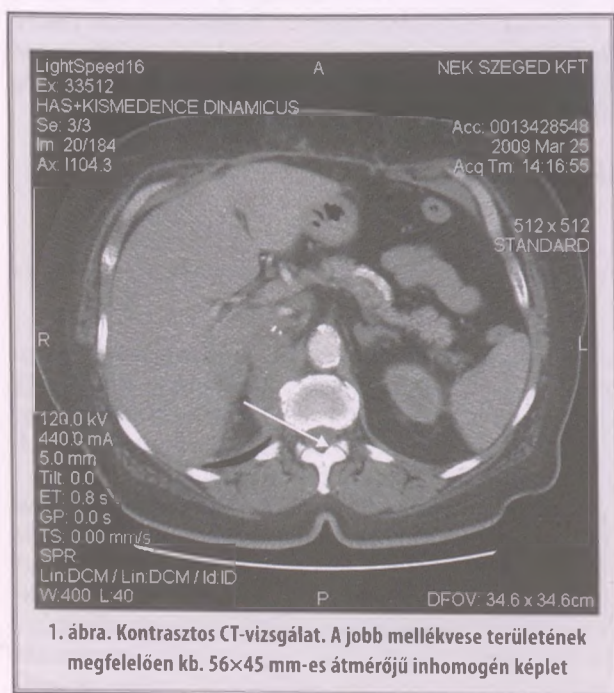
mális kezelés rendszerét nehéz meghatározni; gyakran az általános onkológiai irányvonalakat követik. A legújabb, molekuláris szinten ható terápiás próbálkozások (inzulinszerű növekedési faktor I antitest, tirozinkináz-gátlók és angiogenezisgátlók) jelenthetnek reményt a betegek számára életminőségük és élettartamuk javításában.<sup>2</sup>

## Esetismertetések

**1. eset.** A 67 éves nőt 2004-ben bal oldali mellékvese térfoglaló folyamat miatt operálták. A szövettani vizsgálat mellékvesekéreg-carcinómát igazolt, melynek sebészi eltávolítása az éppen történt. Utókezelést nem kapott, a daganat hormonálisan inaktív volt. A beteg kórelőzményében 10 éve inzulinnal kezelt cukorbetegség, epekö- és vakbélműtét, kétszeri hasfali sérvoperáció szerepelt. 2009. januárban hasi CT-vizsgálat során recidív tumor igazolódott. Ismételt operáció történt, de tekintettel arra, hogy a tumor az aortát, a környező érkepleteket és a gerincet is befogta, nem sikerült a teljes eltávolítás. A szövettani vélemény metasztázáló mellékvesekéreg-carcinoma volt. 2009. februárban fokozatosan növekvő adagban mitotankezelést indítottunk. ( $3 \times 1000$  mg-ig növeltük a napi adagot, hypadreniát nem észleltünk). 2009. márciusban hasi CT a jobb mellékvese területén  $56 \times 45$  mm-es inhomogén, kontrasztanyagot halmozó képletet igazolt (1. ábra), mely közvetlenül az aorta mellett helyezkedett el, és a vena lienalis ventrális irányba elnyomta. Az elváltozás magasságában több, 11–12 mm-es nyirokcsomó is látható volt. A mesenteriumban ebben a magasságban szintén észleltek néhány nyirokcsomót. A laboratóriumi eredmények hypadrenia ellen szóltak: szérumszteroid reggel 8 órakor  $575$  nmol/l (normális  $171$ – $536$  nmol/l), plazma-ACTH  $4,83$  pmol/l ( $1,6$ – $13,9$  pmol/l), szérumnátrium:  $144$  mmol/l (normális:  $136$ – $145$  mmol/l) szérumkálium:  $5,1$  mmol/l (normális:  $3,5$ – $5,1$  mmol/l) volt. A májenzim értékek mérsékelten kórosak (SGOT  $52$  U/l, normá-

lis:  $<31$ ; SGPT:  $62$  U/l, normális:  $<31$ ; alkalikus foszfatáz  $579$  U/l, normális:  $<240$ ; gamma-GT  $115$  U/l, normális:  $<32$ ), a vér urea-nitrogén ( $13$  mmol/l, normális:  $2,1$ – $7,1$ ) és a szérumkreatinin ( $170$   $\mu$ mol/l, normális:  $53$ – $97$ ) emelkedett volt. A mitotan szérumszintje a terápiás szint alatt volt ( $2$  mg/l). Hányinger és gyomorpanaszok miatt protonpumpagátló és prokinetikumkezelés is indult. 2009. áprilisban ismételt klinikai felvétele során a mitotankezelést a romló vesefunkció miatt és a beteg kérését is figyelembe véve felfüggesztettük (szérumkreatinin  $177$   $\mu$ mol/l, GFR  $24,8$  ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>). A mitotan elhagyása után közérzete sokat javult. A beteg a korábbi terápiájával otthonába bocsátottuk, az utóbbi három hónapban azonban nincs hírünk felőle.

**2. eset.** A 32 éves férfi beteget 2008 őszén vizsgáltuk első alkalommal. Távoli anamnézisében középfülgyulladás miatti jobb oldali fülműtét, illetve orrsövényműtét szerepelt. 2004-ben a hasi CT-vizsgálat a jobb mellékvesében  $1$  cm körüli képletet mutatott, melyet az akkori hormonmérések alapján hormonálisan inaktív elváltozásnak vélelmeztek, további speciális vizsgálat, kezelés vagy ellenőrzés nem történt. 2007-ben  $170 \times 110 \times 100$  mm-es jobb oldali mellékvesedaganatot távolítottak el a jobb vesével együtt, a szövettani vizsgálat mellékvesekéreg-carcinómát igazolt. A műtétet megelőzően hormonmérések nem történtek. Ezt követően onkológiai javaslatra  $6$  ciklus FAP (fluouracil, adriablasztin, prednizolon) kemoterápiát kapott. 2008. augusztusi CT-vizsgálatának lelete multiplex tüdő-, máj- és hasi nyirokcsomó-metasztázisokat írt le, a korábbi vizsgálat felvételeivel összehasonlítva progressziót vélelmeztek, de lokális recidívát nem láttak. Mellékleteként – nagy valószínűséggel paraneopláziás eredetű – bal oldali vena iliaca thrombosisot mutattak ki. Onkológiai javaslatra vizsgálatunkat megelőzően külső sugárforrásból besugárzást végeztek a tumorágyra ( $43$  Gy). Első vizsgálatunk idején a beteg általános állapota kielégítő volt, testsúlya  $62$  kg, testmagassága  $172$  cm, vérnyomása normális volt. Hormonadatai közül kiemeljük a kissé emelkedett ACTH-érték ( $17,13$  pmol/l, normális:  $1,6$ – $13,9$ ) mellett enyhén emelkedett szérumszteroid-értéket (reggel  $8$  órakor  $664$  nmol/l, normális:  $171$ – $536$ ), a normális dehidroepiandrosteron (DEA)-szint mellett jelentősen emelkedett dehidroepiandrosteron-szulfát (DEAS)-szintet ( $>27$   $\mu$ mol/l, normális:  $4,34$ – $12,2$ ). A szérumaldoszteron  $140$  pmol/l (normális:  $166$ – $560$ ), kontrollmérés során nyugalomban  $193$  pmol/l,  $2$  óra sétát követően  $167$  pmol/l, a plazma-renin aktivitás nyugalomban  $0,16$  ng/ml/óra, séta után  $0,22$  ng/ml/óra volt (normális:  $1,9$ – $6,0$ ). A szérumadrenalin a normális tartományban, a szérumnoradrenalin  $734,6$  pg/ml volt (normális:  $<600$ ). A szérum-kromogranin-A emelkedett volt ( $243$  ng/ml; normális:  $19$ – $98$ ), az SHBG  $82,1$  nmol/l (normális:  $14,5$ – $48,4$ ), az FSH és LH mérhetően alacsony volt, a tesztoszteronszint nem mutatott eltérést. Egyéb hormonmérések euthyreotikus pajzsmirigyműködést, normális kalcitonin-, prolaktin-, IGF-1-, GH- és parathormonszintet igazoltak, a szérum-hCG szintén normális volt. Rutin laboratóriumi paraméterei közül az enyhe alkalikus foszfatáz és gamma-GT-emelkedés mellett enyhe kevert hyperlipidaemia volt kiemelhető. Csontszcintigráfia egyértelmű csontmetasztázist nem igazolt. 2009. januárjában indult a beteg mitotankezelése fokozatosan felépítve a napi dózist  $3 \times 1000$  mg-ig, glukokortikoiddal kiegészítve (reggel  $10$  mg kora délután  $5$  mg hidrokortizon-tabl.). Ezek mellett onkológus irányításával etoposid-doxorubicin-cisplatin kezelés is kezdődött. Jelentős mellékhatást nem észleltünk, a rutin laboratóriumi paraméterek és hormonmérések a korábbiakhoz képest jelentős változást nem igazol-



1. ábra. Kontrasztos CT-vizsgálat. A jobb mellékvese területének megfelelően kb.  $56 \times 45$  mm-es átmérőjű inhomogén képlet

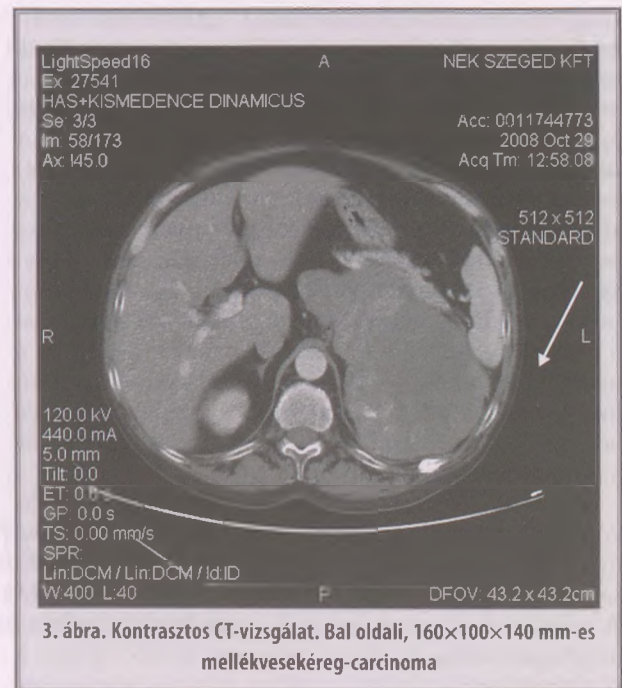
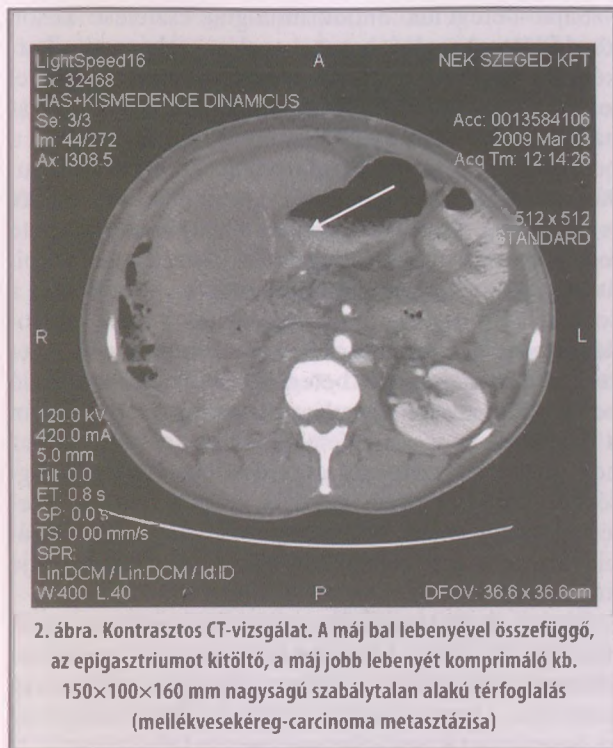
tak. A mitotan szérumszintje a terápiás tartomány alatt volt. 2009. márciusban CT-vizsgálat a májmetasztázis progresszióját mutatta (2. ábra). Rövid idővel a vizsgálatot követően a beteg elhunyt.

3. eset. A 47 éves férfi beteget 2008 novemberében vizsgáltuk első alkalommal. Anamnézisében jobb oldali tüdőcysta és lágycék-sérv miatti műtét szerepelt. 2008 májusában képalkotó vizsgálat, és annak során nyert retroperitoneális biopsziás szövetszövetminta igazolta a bal oldali mellékvese daganatát, ezt követően beavatkozás nem történt. 2008. októberben történt újabb képalkotó vizsgálat, amely szerint a bal oldali mellékvesedaganat 160×100×140 mm méretű volt (3. ábra). Csontszcintigráfia többgócú kóros csontfolyamatot igazolt, mellkas-CT-vizsgálat multiplex tüdőmetasztázisokat véle-ményezett. Hasi metasztázis nem volt, de mellékleteként bal oldali vena renalis thrombosis igazolódott. Első vizsgálatunk idején a beteg rossz általános állapotú, kardiálisan dekompenzált volt. Vérnyomása magas volt, testsúlya 78 kg, testmagassága 172 cm volt. Hormonadatai közül kiemeljük az alacsony ACTH-szintet (0,22 pmol/l, normális: 1,6–13,9) mellett emelkedett plazmakortizol-értéket (reggel 8 órakor 1332 nmol/l normális: 171–536), a normális szérumszérum-DEA-szint mellett jelentősen emelkedett DEAS-szintet (>27 μmol/l, normális: 4,34–12,2). A szérumaldoszteron 433 pmol/l volt (normális: 166–560). A szérumkromogranin-A szintje normális volt (63,5 ng/ml; normális: 19–98). A szérumtesztoszteron alacsony (8,1 nmol/l; normális: 9,9–28,0), az SHBG normális volt. A szérum-FSH és -LH mérhetően alacsony volt. A pajzsmirigyműködés, a szérum kalcitonin-, prolaktin-, IGF-1- és GH-szintje normális volt. A szérumparathormon kissé magasabb volt (8,7 pmol/l; normális: 1,6–6,9) normális szérumkálciumszint mellett. Rutin laboratóriumi paramétereit közül enyhe alkalikus foszfatáz emelkedés és enyhe, kevert hyperlipidaemia volt kiemelhető. Egyéb vizsgálatok perikardiális, pleurális folyadékgyülemet és kismértékű ascitest igazoltak, a beteg ejekciós frakciója 28%

volt. Röntgenvizsgálat csigolyakompressziót mutatott. 2009 januárjában indult a mitotankezelés fokozatosan felépítve napi 3×1000 mg-ig. A mitotan mellé glukokortikoidot is adtunk (reggel 10 mg, kora délután 5 mg hidrokortizon-tabl). Kemoterápiás kezelésre a rossz általános és kardiális állapot miatt lehetőség nem volt. Napi 3×1000 mg mitotan szedése mellett a szérumszérumszintje nem érte el a terápiás tartományt (1,19 mg/l), ezért a dózist növeltük. A beteg később a megbeszélte ellenőrzésre nem jelentkezett (valószínűleg az ápolóotthonban elhunyt).

## Megbeszélés

A három beteg esetét áttekintve látható, hogy a mellékveserák diagnosztikája és kezelése nem egyszerű feladat.<sup>20</sup> A mellékvesekéreg-carcinoma etiopatogenezise nagyrészt ismeretlen, a hyperplasia-adenoma-carcinoma átalakulás nem bizonyított.<sup>4</sup> A nő/férfi arány általában 2:1. Leggyakrabban a gyermekkor első 10 évében, majd felnőttkorban a 4–5. évtizedben fordul elő.<sup>5</sup> Nőkben gyakoribb lehet a hormontermelő forma. A nem funkcionáló daganatok inkább felnőttkoriak. Öröklődő betegségek részeként is előfordulhat (Li Fraumeni-szindróma, Beckwith-Wiedemann-szindróma, Carney-komplexum). Egyes esetekben tumorsuppresszor gén mutációknak lehet szerepe (P53 gén).<sup>9,12</sup> Brazil mellékvesekéreg-carcinomás gyermekek 90%-ában találtak P53 génmutációt.<sup>19</sup> Néhány molekuláris vizsgálat szövettényesetekben a P53 és TP57 gének mutációja mellett az IGF-2 fokozott termelődését mutatta.<sup>7,10</sup> A tumorsuppresszor gének mutáció indukálta inaktivációja mellett más mechanizmusok (pl. különböző protoonkogének aktivációja) is okként szerepelhetnek a tumor kialakulásában (Ras, Cmyc, Cfos, G-fehérjék).<sup>15,17</sup> Az a tény,



hogy a mellékvesekéreg medulláris sejteket is tartalmaz, sőt a velőállományban is előfordulnak kéregsejtek, szoros együttműködésre utalhat a két sejtcsoport között annak ellenére, hogy filogenetikai és embrionális származásuk különbözik. Még nem tisztázott, hogy e sejtek parakrin interakciójának szerepe van-e a mellékveserák kialakulásában.<sup>11</sup>

A nem funkcionáló mellékvesekéreg-carcinómák (az összes eset 20–50%-a) nem okoznak korai tüneteket, de gyorsabban növekednek, mint a hormontúltermelő formák. Késői tünetként hasi vagy háti fájdalom jelentkezhet, esetleg tapinthatóvá válik maga a daganat is. A hormontermelő daganatok (az összes eset 50–80%-a) jellegzetes tünetek alapján kerülnek felderítésre. A kortizoltúltermelés egyebek mellett jellegzetes súlygyarapodást, izomgyengeséget, emelkedett vércukorszintet és hipertóniát okoz. A primer hyperaldosteronismus magas vérnyomással, izomgyengeséggel, izomgörcsökkel, szomjúságérzéssel és poliuriával jár együtt. Tesztoszterontúltermelés esetén nőkben amenorrhoea, acné, hangmélyülés, hirsutismus jelentkezik. Az ösztrogéntúltermelés nőkben rendszertelen menstruációt, férfiakban gynecomastiát és impotenciát okoz. A fizikális vizsgálaton és a kórtörténet gondos felvételén túl szükséges a következő hormonvizsgálatok elvégzése is: 24 órás vizeletkortizolmérés, kis és nagy adag dexamethasonszuppressziós teszt, a szexuálissteroid-hormonok mérése, rutin vérkép és szérumelektrolit-meghatározás.<sup>12</sup>

A képalpító eljárások közül a CT- és MRI-vizsgálat pontos képet ad az elváltozásról, sőt a dignitás megítélésben is segíthet. A szabálytalan szélű, 4 cm-nél nagyobb elváltozások gyanúsak carcinómára. MRI-vizsgálat során a nagy denzitású képletek valószínűleg malignus daganatok, a kicsi denzitásúak (nagyobb zsírtalmúak) adenomák lehetnek. A következő jellegzetességek nagy valószínűséggel szólnak malignitás mellett: rendezetlen forma, nagy méret, kalcifikáció, egyoldali lokalizáció, invázióra utaló jelek, heterogén megjelenés (bevérzés, nekrosis). A hasi ultrahangvizsgálat inkább a véletlenszerűen felfedezett benignus mellékvesekéreg-adenomák követésére alkalmas.<sup>16</sup> Általában nem javasolt a mellékvese ténylegesen terjedő folyamatot ismert daganatos betegségben szenvedő betegben fedezik fel.<sup>18</sup> A PET-vizsgálat a radioaktív glukóz fokozott felvételével rajzolja ki a malignus sejteket.<sup>22</sup> A jobb oldali mellékvese-carcinómák gyorsan küldenek a májba és a vesébe áttétet, és befogják az ércsképleteket is. Távoli áttét a tüdőben és a csontokban jelenhet meg.

Az elsődleges kezelés a tumoros szövet teljes eltávolítása gyakorlott sebész által, és inkább nyitott hasi műtéttel. Laparoskopos műtét csak kicsi és biztosan nem metasztatizáló tumorok esetén ajánlható.<sup>6</sup> A visszatérő daganat ismételt agresszív eltávolítása meghosszabbítja az életet, míg egy újabb eljárás, a radiofrekvenciás abláció segíthet a lokális kompresz-

ziós tünetek megoldásában. A farmakoterápia célja a bennmaradó malignus sejtek eradikációja.<sup>23</sup>

A mitotan specifikus mellékvesekéreg-citotoxin; szteroidszintézist gátló hatása miatt a kezelés első 2 hete után többnyire glukokortikoid- és mineralokortikoid-pótlás szükséges. Szájon át napi 2–3 gramm indítása után 9–10 g/nap adagig emelhető. A terápiás vérszint szűk határok között van (14–20 mg/l). Mellékhatásként májtoxicitás, központi idegrendszeri tünetek, alvászavar, hematológiai eltérések alakulhatnak ki.<sup>25</sup> Kemoterápiás kombinációkkal együtt is adható (etopozid, ciszplatin, doxorubicin).<sup>1</sup> A legújabb „biológiai” kezelésmódok (IGF-1-receptor antitest, tirozinkinázgátlók, angiogenezisgátlók) talán több esélyt adhatnak a túlélés meghosszabbítására.<sup>8,26</sup>

A nagy kockázatú betegek adjuváns irradiációs kezelése (>40 Gy dózis a tumorágyra) szintén javítja a túlélést.<sup>21</sup> Próbálkozások történtek <sup>125</sup>I-iodometomidat izotópkezeléssel; a radiofarmakon jól dúsul a tumorban és az áttétekben is.<sup>13,24,26</sup>

A hormontermelő daganatok rendszerint jobb prognózisúak, mert a nem funkcionáló daganatokhoz képest hamarabb felismerhetők. Az 5 éves túlélési arány azonban csak 20–35%. Ha sikeres a sebészi beavatkozás, az 5 éves túlélés 30–47%-ra növekedhet. Még a daganat teljes sebészi kiirtása esetén is 80%-os kiújulással számolhatunk. A távoli metasztatizáció jelenléte rossz prognózisa utal; a betegek 50%-a a kezelés ellenére egy éven belül meghal. Az újabb kezelési módok eredményeként jobb a túlélés lehetőségei, mint az 1980–90-es években. Irodalmi adatok szerint sikeres sebészi beavatkozás után 10 éves túlélés is előfordulhat.<sup>1</sup>

Saját betegeink endokrinológiai észlelése későn kezdődött. Az első beteg kezelése sebészeti sikerként könyvelhető el, hiszen a műtét után csak 5 évvel jelentkeztek helyi recidívára utaló tünetek. A daganat nem járt hormontúltermeléssel, így kezdetben a betegnek csak hasi panaszai voltak. Sajnos az adjuváns mitotankezelést nem tűrte, utóbb látóköriünkől is eltűnt. A másik két eset korai fatális végkifejlete legalább részben összefügghet a késedelmes terápiás beavatkozással. A második beteg 4 éves túlélése a sebészi beavatkozás után ritkaságnak számít az irodalomban; a mitotanhöz és kemoterápiás gyógyszerekhez jutott a beteg, és a lokális irradiáció nem eredményezett javulást. A harmadik beteg sem a műtét, sem a megfelelő gyógyszeres kezeléshez nem jutott hozzá; gyors progressziójú áttétes betegségben hunyt el. Megjegyezzük, hogy a mitotankezelés adagja egyetlen esetben sem volt elégséges a terápiás koncentráció eléréséhez, a szérum mitotanszintje mindhárom esetben alacsony volt.

Bízva a farmakoterápia további fejlődésében reméljük, hogy az időben felismert és megoperált mellékvesekéreg-carcinómák és időben elkezdett gyógyszeres kezelésük a betegek élettartamát és életminőségét az itt bemutatottakénál sikeresebben befolyásolhatja.



## Irodalom

1. **Alberti C:** Adrenal incidentalomas: Etiologic diagnostics and basic therapeutic management. A mini-review. *G Chir* 2009; **30(5):** 243-250.
2. **Allolio B, Fassnacht M, Clinical review:** Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91(6):** 2027-2037.
3. **Aspinall SR, Imisairi A, Bliss R, Scott-Coombes D, Harrison B, Lennard TW:** How is adrenocortical cancer being managed in the UK? 2009; **91(6):** 489-493. Epub 2009 Jun 25.
4. **Bertherat J and Bertagna X:** Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; **23(2):** 261-271.
5. **Bouyahia O, Gharsallah L, Ouederni M, Boukthir S, Mrad SM, El Gharbi AS:** Feminizing adrenocortical adenoma in a 5 year-old girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; **22(1):** 79-84.
6. **Broome JT, Gauger P:** Surgical techniques for adrenal tumors. *Minerva Endocrinol* 2009; **34(2):** 185-193.
7. **Doghman M, Lalli E:** A matter of dosage: SF-1 in adrenocortical development and cancer. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009; **70(3):** 148-152.
8. **Doghman M, Cazareth J, Douguet D, Madoux F, Hodder P, Lalli E:** Inhibition of adrenocortical carcinoma cell proliferation by steroidogenic factor-1 inverse agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94(6):** 2178-2183.
9. **Else T, Trovato A, Kim AC, Wu Y, Ferguson DO, Kuick RD, Lucas PC, Hammer GD:** Genetic p53 deficiency partially rescues the adrenocortical dysplasia phenotype at the expense of increased tumorigenesis. *Cancer Cell* 2009; **15(6):** 465-476.
10. **Fenske W, Voelker HU, Adam P, Hahner S, Johanssen S, Wortmann S, Schmidt M, Morcos M, Mueller-Hermelink HK, Allolio B, Fassnacht M:** Glucose transporter GLUT1 expression is a stage-independent predictor of clinical outcome in adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009; **16(3):** 919-928. Epub 2009 May 23.
11. **Goto J, Otsuka F, Omori M, Makino H:** Adrenal ganglioneuroma accompanying catecholamine-producing adrenocortical cells. *J Endocrinol Invest* 2009; **32(2):** 192.
12. **Johnsen IK, Kappler R, Auernhammer CJ, Beuschlein F:** Bone morphogenetic proteins 2 and 5 are down-regulated in adrenocortical carcinoma and modulate adrenal cell proliferation and steroidogenesis. *Cancer Res* 2009; **69(14):** 5784-5792.
13. **Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, Zink M, Lang K, Allolio B, Schirbel A:** (123)Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93(6):** 2358-2365.
14. **Khan S, Imtiaz KE:** Adrenocortical carcinoma: A diagnostic and treatment dilemma. *Br J Hosp Med (Lond)* 2009; **70(1):** 46-47.
15. **Laurell C, Velazquez-Fernandez D, Lindsten K, Juhlin C, Enberg U, Geli J, Hoog A, Kjellman M, Lundeberg J, Hamberger B, Larsson C, Nilsson P, Bäckdahl M:** Transcriptional profiling enables molecular classification of adrenocortical tumours. *Eur J Endocrinol* 2009; **161(1):** 141-152.
16. **Legmann P:** Adrenal incidentaloma: Management approaches: CT - MRI. *J Radiol* 2009; **90(3 Pt 2):** 426-443.
17. **Masi G, Lavezzo E, Iacobone M, Favia G, Palu G, Barzon L:** Investigation of BRAF and CTNNB1 activating mutations in adrenocortical tumors. *J Endocrinol Invest* 2009; **32(7):** 597-600.
18. **Mazzaglia PJ, Monchik JM:** Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: A decade of experience. *Arch Surg* 2009; **144(5):** 465-470.
19. **Opocher G, Schiavi F, Cicala MV, Patalano A, Mariniello B, Boaretto F, Zovato S, Pignataro V, Macino B, Negro I, Mantero F:** Genetics of adrenal tumors. *Minerva Endocrinol* 2009; **34(2):** 107-121.
20. **Patalano A, Brancato V, Mantero F:** Adrenocortical cancer treatment. *Horm Res* 2009; **Suppl:** 199-104.
21. **Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, Kenn W, Hahner S, Allolio B, Flentje M:** Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* 2009; **115(13):** 2816-2823.
22. **Razifar P, Hennings J, Monazzam A, Hellman P, Langstrom B, Sundin A:** Masked volume wise principal component analysis of small adrenocortical tumours in dynamic [11C]-metomidate positron emission tomography. *BMC Med Imaging* 2009; **9:** 6.
23. **Soga H, Takenaka A, Ooba T, Nakano Y, Miyake H, Takeda M, Tanaka K, Hara I, Fujisawa M:** A twelve-year experience with adrenal cortical carcinoma in a single institution: Long-term survival after surgical treatment and transcatheter arterial embolization. *Urol Int* 2009; **82(2):** 222-226.
24. **Tenenbaum F:** Adrenal incidentaloma and nuclear medicine examination. *J Radiol* 2009; **90(3 Pt 2):** 444-448.
25. **Terzolo M, Fassnacht M, Ciccone G, Allolio B, Berruti A:** Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer--working through uncertainty. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94(6):** 1879-1780.
26. **Zolle IM, Berger ML, Hammerschmidt F, Hahner S, Schirbel A, Peric-Simov B:** New selective inhibitors of steroid 11 beta-hydroxilation in the adrenal cortex synthesis and structure-activity relationship of potent etomidate analogues. *J Med Chem* 2008; **51(7):** 2244-2253.

Levelezési cím: Dr. Valkusz Zsuzsanna  
SZTE ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológia  
6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.  
E-mail: valkusz@endoc.szote.u-szeged.hu

# A NEM MEGFELELŐ TSH-SZEKRÉCIÓ SZINDRÓMÁRÓL HÁROM ESET KAPCSÁN

Dr. Rucz Károly, Dr. Bajnok László, Dr. Bódis Beáta, Dr. Keszthelyi Zsuzsanna, Dr. Nagy Zsuzsanna, Dr. Nemes Orsolya, Dr. Mezősi Emese

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, „Hetényi Géza” Endokrinológiai és Anyagcsere Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők három beteg kórtörténetét ismertetik, akikben a pajzsmirigyműködés megítélésére végzett hormonvizsgálatok szokatlan eltéréseket mutattak. Mindhárom betegben az emelkedett perifériás pajzsmirigyhormon-szint mellett, illetve annak ellenére megnövekedett TSH-szintet találtak, ami diagnosztikai nehézséget okozott. A nem megfelelő (angolszász irodalomban „inappropriate”) TSH-termelés szindróma ritka, nem egységes betegség; a hasonló laboratóriumi eltérések hátterében többféle kórkép állhat. Két fő oka a TSH-termelő hypophysistumor és a pajzsmirigyhormon-rezisztencia, melyek speciális kiegészítő vizsgálatokkal különíthetők el (dinamikus tesztek, a glikoprotein hormonok alfa-alegységének meghatározása, képpalkotó eljárások, genetikai vizsgálatok). A szerzők munkájukban a három eset tanulságait mutatják be.

**Kulcsszavak:** nem megfelelő TSH-szekréció, TSH-termelő hypophysis-adenoma, pajzsmirigyhormon-rezisztencia congenitalis hypothyreosis, deiodináz

Rucz K, Bajnok L, Bódis B, Keszthelyi Zs, Nagy Zs, Nemes O, Mezősi E: SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF TSH – CASE REPORTS

**SUMMARY:** The authors present the history of three patients who were recently evaluated because of uncommon alterations of thyroid hormones and TSH. In all cases TSH was elevated despite high levels of peripheral thyroid hormones, which caused a challenging diagnostic dilemma. Inappropriate secretion of TSH, based on an uncommon hormonal profile characterized by high levels of  $fT_4$  and  $fT_3$  in the presence of measurable or elevated TSH concentrations is a rare condition, that develops from different alterations of the thyroid gland regulatory system. This entity presents with similar laboratory abnormalities, but it is caused by different disorders, of which TSH secreting pituitary adenoma and resistance to thyroid hormone appear to be the most important. Differential diagnosis mainly rests on dynamic testing, along with the measurement of alpha subunit of glycoprotein hormones, MRI of the pituitary gland and genetic testing. The lessons obtained from clinical presentation of the three cases are discussed.

**Key words:** Inappropriate secretion of TSH, TSH producing pituitary adenoma, resistance to thyroid hormone, congenital hypothyroidism, deiodinase

Magy Belorv Arch. 2009; 62. 404–409.

A hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely szabályozása a negatív visszacsatolás elve szerint valósul meg; a pajzsmirigyhormonok megnövekedett szekréciója gátolja a hypothalamikus „thyreotrop releasing hormon” (TRH) elválasztását, ami a hypophysisben képződő pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) csökkent szekréciójához vezet. Ép szabályozó rendszer esetén a pajzsmirigy elsődleges működészavara a TSH- és pajzsmirigyhormonszintek ellenkező irányú változását okozza; elsődleges hypothyreosisban a csökkent pajzsmirigyhormonszintekhez megnövekedett TSH-szint, míg primer hyperthyreosisban a megnövekedett pajzsmirigyhormonszintekhez csökkent (szupprimált) TSH-szint társul.

A TSH- és pajzsmirigyhormonszintek ellentétes irányú változásának hiánya a szabályozó rendszer hibájára utal. A hypothalamus vagy a hypophysis sérülését okozó kórfolyamatok (trauma, vérzés, tumorok vagy egyéb infiltráló folyamatok) a TRH- és/vagy TSH-szekréció csökkenésének következményeként csökkent pajzsmirigyhormonszintekkel járnak (centrális hypothyreosis). A centrális hypothyreosis az elsődleges pajzsmirigy-elégtelenséghez képest ritka, az összes hypothyreosis eset alig 1–2%-a.<sup>14</sup> A klinikai gyakorlatban ennél is ritkábban fordul elő, hogy megnövekedett pajzsmirigyhormonszintek mellett normális vagy megnövekedett TSH-értékeket mérünk. Az emelkedett pajzsmirigyhormon- és aránytalanul

magas TSH-szintek társulása az angolszász irodalomban „inappropriate TSH secretion” (nem megfelelő TSH-szekréció) szindróma elnevezést kapta.<sup>2,12</sup> E ritka szindróma legismertebb oka a TSH-t termelő hypophysis-adenoma<sup>13</sup> és a pajzsmirigyhormon-rezisztencia,<sup>16</sup> de háttérben egyéb betegségek is előfordulhatnak.

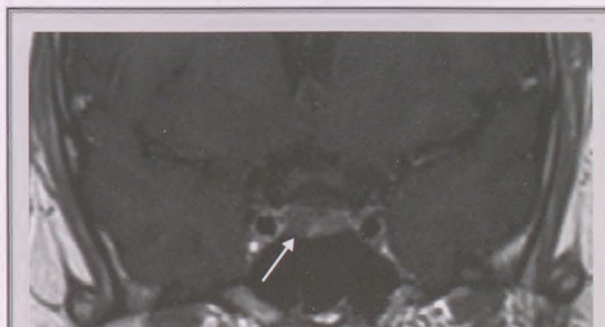
Munkánkban három beteg kórtörténetét ismertetjük, akikben a nem megfelelő TSH-szekréció szindróma háttérben különböző kórképekre derült fény.

## Esetismertetések

**1. beteg.** Az 52 éves nőbeteg jelentkezése előtt más intézményben egy évig részesült pajzsmirigyátló szeres és levotiroxin-kezelésben klinikai hyperthyreosis miatt. Kezdetől fogva a mérsékelt emelkedett TSH-értékhez jelentősen magasabb pajzsmirigyhormonszintek társultak. Centrális hyperthyreosis gyanúja miatt sella-MRI-vizsgálat készült, ami adenomát nem mutatott, de az adenohipophysis mérsékelt megnagyobbodását írták le. A beteg első vizsgálatkor klinikánkon napi 1 tableta Metothyrin szedése mellett hyperthyreosis tüneteit észleltük. A szérumban szabad tiroxin ( $fT_4$ ) (27,9 pmol/l, normális: 12–22) és a szabad trijód-tironin szintje ( $fT_3$ ) (8,88 pmol/l, normális: 3,1–6,8) emelkedett volt, mérsékeltén nagyobb TSH-érték kíséretében (TSH: 5,87 mIU/l, normális: 0,27–4,2). A pajzsmirigy autoantitestek (TSH-receptor elleni antitest, TRAK; tireoglobulin elleni antitest, a-hTG; pajzsmirigy-peroxidáz elleni antitest, a-TPO) nem mutattak kóros eltérést. Radionuklid ( $^{99}Tc$ ) szcintigráfiával homogén, mérsékeltén fokozott izotópfelvételt találtunk. Ultrahangvizsgálat mérsékeltén nagyobb, homogén pajzsmirigy képet mutatott. A Metothyrin elhagyását követően végzett TRH-teszt során a TSH-termelés nem volt stimulálható (TSH 0 perc: 6,39, 30 perc: 7,56, 60 perc: 7,05 mIU/l). A beteg családi anamnézise pajzsmirigybetegség vonatkozásában negatív volt, és a beteg két gyermekének pajzsmirigyműködése normálisnak bizonyult. Autonóm TSH-termelés alapos gyanúja miatt a sella-MRI-vizsgálatot megismételtük (a két MRI között másfél év telt el), ennek során az adenohipophysis bal oldalán 9 mm-es adenomára jellegzetes képlet ábrázolódtott (1. ábra). Transsphe-noidealis hypophysisműtét történt, a műtéttel eltávolított hypophysisdaganat immunhisztokémiai vizsgálata a TSH-n kívül prolaktin (PRL), növekedési hormon (GH), follikulusstimuláló hormon (FSH) és luteinizáló hormon (LH) jelenlétét mutatta ki, jóllehet az utóbbi hormonok túlermelését a műtét előtti klinikai vizsgálatokkal nem lehetett bizonyítani. A műtét után a pajzsmirigyhormon- és a TSH-szint normálissá vált ( $fT_4$ : 16,54 pmol/l, TSH: 2,53 mIU/l), és az egyéb hormontesztekkel normális hypophysisműködés igazolódtott.

**2. beteg.** Az 50 éves férfi beteget 7 évvel korábban szívizom-infarctus miatt kezelték, ezt követően észlelték magas szérumban TSH (17,02 mIU/l, normális: 0,27–4,2), valamint emelkedett  $fT_4$ - (27,6 pmol/l, normális: 12–22) és  $fT_3$ - (10,6 pmol/l, normális: 3,1–6,8) értékeit. Ekkor további vizsgálat vagy kezelés nem történt. Két évvel később pitvarfibrilláció jelentkezett, az echokardiográfia dilatív cardiomyopathiát, 41%-os ejekciós frakciót, diasztolés funkciózavart, tág pitvarokat és jobb kamrát mutatott, ekkor a szérumban TSH 7,13 mIU/l, az  $fT_4$  37,2 pmol/l volt. A szérumban koleszterin- és trigliceridszintje a normális tartományban volt. Pajzsmirigyátló

szeres kezelés és a pitvarfibrilláció miatt amiodaron adását követően egy hónappal a szérumban TSH 42,52 mIU/l-re növekedett, ezért a pajzsmirigyátló szeres kezelés adagját csökkentették. Endokrinológiai vizsgálatára egy hónappal később került sor klinikánkon, ekkor a beteg klinikailag hypothyreotikus volt, megnagyobbodott pajzsmirigyét észleltünk (WHO II), a szérumban TSH 79,54 mIU/l, az  $fT_4$  6,44 pmol/l volt, a pajzsmirigyellenes antitestek a normális tartományban voltak. Levotiroxin-pótlást követően 2 hónappal a szérumban TSH 58,5 mIU/l, az  $fT_4$  10,79 pmol/l, az  $fT_3$  5,48 pmol/l volt és a szérumban lipidszintek emelkedtek. A beteg családi anamnézise pajzsmirigybetegség vonatkozásában negatív volt. Sella-MRI-vizsgálat (SE MR Kutató Központ, 3T készülék) a hypophysis jobb felében 3,3 mm-s microadenomát ábrázolt, a hypophysisműködés megítélésére végzett hormonvizsgálatok – a hypophysis-pajzsmirigy tengely működészavarán kívül – egyéb eltérést nem mutattak ki. A sella-MRI eredménye alapján felmerült TSH-termelő hypophysis-adenoma diagnózisát azonban kétségessé tette, hogy a centrális hyperthyreosisnak megfelelő hormoneltérések ellenére a hyperthyreosis klinikai tünetei hiányoztak, ezért a metothyrin-, levotiroxin- és amiodaron-kezelés felfüggesztését követően TRH-tesztet végeztünk. TRH (200  $\mu$ g iv. bolus injekció) adását követően a magas bazális szérumban TSH-szint több mint hatszorosa növekedett (0 perc: 38,6, 30 perc: 256,8, 60 perc: 112,8 mIU/l). Ez a kifejezetten nagy szérumban TSH-válasz a TSH-termelő hypophysis-adenoma valószínűségét tovább csökkentette, és egyben felvetette, hogy a beteg a pajzsmirigyhormon-rezisztencia generalizált formájában szenved. Utóbbi lehetőséget a pajzsmirigyhormonok szöveti hatását tükröző metabolikus és egyéb laboratóriumi paraméterek vizsgálata is megerősítette (SHBG: 38 nmol/l, emelkedett lipidszintek: triglicerid: 3,50 mmol/l, koleszterin: 7,15 mmol/l, HDL-koleszterin: 1,37 mmol/l, kreatin-kináz: 117 U/l), bár a pajzsmirigyhormon-rezisztencia diagnózisát a vizsgálatokkal nem tekinthettük kétséget kizáróan bizonyítottnak (az alfa-alegység meghatározására, illetve definitív diagnózist igazoló pajzsmirigyhormonreceptor-béta gén mutációjának vizsgálatára nem volt lehetőségünk). A beteg krónikus alkoholfogyasztásával összefüggően megnövekedett szérumban GGT-szintet észleltünk (243 U/l), a többi májfunkciós paraméter normális volt (GOT 22 U/l, GPT: 20 U/l, alkalikus foszfatáz 174 U/l). Kombinált antilipémiás kezelés (sztatin+ezetimib) mellett tovább romló hyperlipidaemia, a hypothyreotikus küllem és panaszok alapján ismét kis adag levotiroxin-kezelést próbáltunk (napi



**1. ábra.** TSH-termelő hypophysis-adenoma MRI-felvétele. A koronális síkban készült felvételen az adenoma a nyíljal jelölt csökkent jelintenzitású képletként különül el az ép hypophysisállománytól

**1. táblázat. Congenitalis hypothyreosisban szenvedő férfi pajzsmirigyfunkciós értékei különböző hormonpótló kezelés mellett**

Kezelés	TSH (mIU/l)	fT <sub>4</sub> (pmol/l)	teljes T <sub>3</sub> (nmol/l)
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	0,5	12,1	2,65
T <sub>4</sub> 100 µg/nap	7,8	16,6	1,71
T <sub>4</sub> 125 µg/nap	19,4	28,9	2,55
T <sub>4</sub> 150 µg/nap	15,1	19,3	1,08
T <sub>4</sub> 100 µg+T <sub>3</sub> 20 µg/nap	2,8	16,1	3,87

Normális tartományok: TSH: 0,27–4,2 mIU/l; fT<sub>4</sub>: 9,1–24 pmol/l; teljes T<sub>3</sub>: 1,5–3,4 nmol/l

25 µg majd 50 µg), mely mellett szubjektív javulásról számolt be a beteg. Napi 50 µg levotiroxin-kezelés mellett a TSH a normális tartományba került változatlanul emelkedett FT<sub>4</sub>- és fT<sub>3</sub>-érték mellett (TSH: 3,530 mIU/l; fT<sub>4</sub>: 43,0 pmol/l; fT<sub>3</sub>: 11,6 pmol/l). A lipidparaméterek tovább romlottak (koleszterin: 10,97 mmol/l; HDL: 1,65 mmol/l; LDLC: 6,27 mmol/l; triglicerid: 11,69 mmol/l), míg a többi laboratóriumi lelet számottevően nem változott (SHBG: 37 nmol/l, GGT: 337 U/l, CK: 114 U/l). A későbbiekben a beteg követésére nem volt lehetőségünk.

3. beteg. A jelenleg 20 éves férfit újszülöttkora óta congenitalis hypothyreosis (athyreosis) és surditas miatt gondozták. Kezdetben trijód-tironin-, majd kombinált trijód-tironin- és levotiroxin-kezelésben részesült, az orvosi dokumentumok alapján testi fejlődése normális, a pajzsmirigyhormon pótlása megfelelő volt. A trijód-tironin-tartalmú készítmények hazai forgalmazásának megszűnését követően a pajzsmirigyhormon-pótlást levotiroxintablettával folytatták. Ekkortól a gyógyszeradag ismételt növelése ellenére következetesen emelkedett szérums-TSH-értékeket észleltek, ugyanakkor a szérums fT<sub>4</sub>-szintje magas volt. Klinikánkon kivizsgálásakor a sella-MRI-vizsgálat nem mutatott ki eltérést, a szérums különböző pajzsmirigyhormon-pótló készítmények alkalmazása során

**2. táblázat. A nem megfelelő TSH-szekréció szindróma differenciál-diagnosztikája<sup>2-6</sup>**

Hormonmeghatározásokkal kapcsolatos problémák

1. Preanalitikai okok

- a. intermittáló tiroxinkezelés
- b. primer hypothyreosis kezelésének kezdeti szakasza

2. Analitikai zavaró tényezők:

- a. pajzsmirigyhormon elleni antitestek
- b. amiodaronkezelés
- c. familiáris dysalbuminaemia hyperthyroxinaemia
- d. gyógyszer-interakciók

Szervi betegségek

- a. TSH-termelő hypophysistumor
- b. pajzsmirigyhormon-rezisztencia szindrómák
- c. szubakut thyreoiditis kezdeti fázisa

mért TSH-, fT<sub>4</sub>- és TT<sub>3</sub>-értékeit az 1. táblázat mutatja be. A táblázat adataiból látható, hogy a levotiroxin-pótlás ellenére magas TSH-szintet az egyedi importengedéllyel beszerzett trijód-tironin hozzáadása hatékonyan csökkentette, és ezzel a kombinált kezeléssel a hormonszintek normalizálódtak. Feltételezzük, hogy a tiroxinkezeléssel nem rendezhető hormonszintek hátterében a tiroxinak trijód-tironinná való elégtelen átalakulása állhatott.

## Megbeszélés

Ép visszacsatoló rendszer mellett a pajzsmirigy-eredetű (elsődleges) működészavar diagnózisát az ellenőrzésben változó TSH- és fT<sub>4</sub>- vagy fT<sub>3</sub>-értékekre alapozzuk. Minden eset, mely ettől eltérő párosításban tárul elénk, külön megfontolást igényel. A nem megfelelő TSH-szekréció szindróma differenciál-diagnosztikájában szóba jövő kórképeket a 2. táblázat összegzi.<sup>12,19</sup> Eseteink tanulságai a következőkben foglalhatók össze:

### 1. TSH-termelő hypophysis-adenoma

A TSH-termelő agyalapi mirigy daganatok ritkák, előfordulási gyakoriságuk kb. 1/1 millió lakos, azaz hazánkban mindössze tíz esettel számolhatunk.<sup>12,13</sup> Az elsődleges hyperthyreosis gyakorisága ezzel szemben kb. 1/1000 lakos. Ritka előfordulása ellenére a TSH-termelő adenoma felismerése fontos; a késői diagnózis a hypophysistumor növekedéséhez vezet, annak minden ismert káros következményével, jelentősen rontva a gyógyulás esélyeit.

A betegség tünetei a TSH élettani hatásaiból következnek: a fokozott TSH-szekréció hatására a pajzsmirigy mérete, vérellátása és hormontermelése egyaránt megnövekszik. Klinikai hyperthyreosis és golyva alakul ki, ugyanakkor a tünetek hiányoznak, míg a hypophysistér foglalat általános következményei (főfájás, látási zavarok, egyéb trophormonok kiesése, mint pl. hypogonadismus) gyanút keltő korai társtünetként jelen lehetnek. A betegség felismerése szempontjából a legfontosabb a kóros hormonleletek szokatlan társulása, a normális vagy emelkedett TSH-szint mellett magasabb szabad tiroxin és trijód-tironin szintet észlelünk. A pajzsmirigyhormonok metabolikus hatását tükröző paraméterek (különösen hasznos az SHBG) is hyperthyreosist mutatnak. A TSH-szekréció autonóm, TRH-ra nem reagál, ezért a TRH-teszt jól használható a pajzsmirigyhormon-rezisztenciától való elkülönítésre.<sup>6</sup> Irodalmi adatok szerint a TRH-teszt a TSH-termelő hypophysis-adenomák diagnózisában az alfa-alegység vagy alfa-alegység/TSH arány meghatározásához hasonlóan nagy érzékenységgel és fajlagossággal rendelkezik.

Esetünkben az immunhisztokémiai vizsgálat eredménye, a TSH-n kívül PRL, GH, LH és FSH jelenléte is típusosnak mondható. Sanno és munkatársai nyolc TSH-termelő hypophysis-macroadenoma vizsgálatát során hat esetben találtak PRL és GH immunreak-

tivitást.<sup>18</sup> Mindegyik tumor a Pit-1 („pituitary specific transcription factor-1”) nukleáris lokalizációját is mutatta, ami e transzkripció faktor patogenetikai szerepére utal.<sup>18</sup> A bemutatott esetben nehézséget jelentett, hogy a hypophysis első MRI-vizsgálata nem mutatott ki adenomát és az adenohypophysis enyhe megnagyobbodása mellett foglalt állást.

Bár a TSH-termelő hypophysistumorok gyakran macroadenomák, egészen kicsi adenomák is mutathatnak hormonális aktivitást; az irodalomban közölt legkisebb TSH-termelő hypophysis-adenoma mérete mindössze 2 mm-es volt.<sup>1</sup> Ugyanakkor a pajzsmirigyhormon-rezisztencia járhat a hypophysis hiperplasiájával, sőt hypophysis-adenomával is.<sup>12</sup> Nagy méretű adenomák esetén a diagnózis rendszerint egyértelműen megállapítható, míg microadenoma gyanúja esetén – ha a kérdés egyéb vizsgálatokkal sem dönthető el – ismételt képalkotó vizsgálat javasolható.<sup>4</sup> A TSH-termelő hypophysis-adenoma és a pajzsmirigyhormon-rezisztencia elkülönítésében használható diagnosztikai lehetőségeket a 3. táblázat foglalja össze.

## 2. Pajzsmirigyhormon-rezisztencia

Becslések szerint előfordulása 1/50000 lakos. A betegség elsősorban a pajzsmirigyhormon-receptor béta gén mutációja révén jön létre.<sup>16</sup> Eddig több mint 100 ilyen mutáció vált ismertté, leírtak azonban elégtelen receptorkötődés okozta formát is.<sup>10</sup> Öröklődése 85%-ban autoszomális domináns, míg 15%-ban sporadikus előfordulású. Fontos tehát a családi kórtörténet megismerése.

A pajzsmirigyhormon-rezisztencia klinikai megjelenése heterogén, a pajzsmirigyhormon iránt érzéketlen sejtek, illetve szövetek szerint lehet a probléma általános vagy csak az agyalapi mirigyre korlátozódó (generalizált és hypohysaer forma). Vannak, akik csak perifériás formát is megkülönböztetnek. A rezisztencia mértéke szerint lehet csaknem teljes vagy részleges. Centrális vagy hypohysaer rezisztencia esetén a pajzsmirigyhormonok TSH-elválasztásra gyakorolt gátló hatása nem érvényesül maradéktalanul, ezért a negatív visszacsatolás kapcsolási tartománya nagyobb TSH-érték irányába tolódik.<sup>9</sup> Ez az állapot centrális hyperthyreosisal jár, csakúgy, mint a TSH-termelő adenomák esetében. Az elkülönítést nehezíti, hogy az átlagos népesség 15–20%-ában mutatható ki kis méretű, hormonálisan inaktív hypophysis-adenoma.<sup>17</sup>

A generalizált formára klinikai hypothyreosis, valamint megnövekedett pajzsmirigyhormon- és TSH-szintek jellemzők. A klinikai hypothyreosis értékelésében segítséget jelentenek a pajzsmirigyhormonok szöveti hatásait jelző markerek, mint a reakcióidő, a szívfrekvencia, a szérumkoleszterin, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) és a szexhormonkötő fehérje szintje.<sup>16</sup>

3. táblázat. TSH-termelő hypophysis-adenoma és pajzsmirigyhormon-rezisztencia jellemzői

TSH-termelő adenoma	Pajzsmirigyhormon-rezisztencia
Klinikai hyperthyreosis	Egyaránt lehet hypo-, hyper- vagy normofunkció
Szöveti markerek alapján hyperfunkció	Szöveti markerek alapján nem egyértelmű (l. fenn)
$\alpha$ -alegység ( $\alpha$ SU/TSH) emelkedik	$\alpha$ -alegység nem emelkedik
TRH adása után $< 2 \times$ TSH-emelkedés	TRH adása után $> 2 \times$ TSH-emelkedés
Fejfájás / látótérkiesés	Fejlődési /csontkor elmaradás/ sükettség
MRI / octreotid scan pozitív	MRI / octreotid scan negatív
Családi anamnézis negatív, genetikai eltérés nem található	Családi anamnézis pozitív, genetikai eltérés kimutatható

Betegünknel a nem megfelelő TSH-szekréció dokumentáltan fennállt az amiodaronkezelés elkezdése előtt. Az amiodaron ugyanakkor önmagában is felelős lehet hasonló hormoneltérések kialakulásáért.<sup>7</sup> Az amiodaron jódtartalmú benzofuránszármazék, szerkezete a tiroxinhoz hasonlít. Alkalmazása mellett a betegek 2–5%-ában a pajzsmirigy működési zavara alakul ki, ami lehet hyper- vagy hypothyreosis. Napi 200–400 mg adásakor a betegek kb. 10%-ában szubklinikai (silent) pajzsmirigy-diszfunkció jelentkezik. Az amiodaron gátolja a T<sub>4</sub> perifériás konverzióját T<sub>3</sub>-má. Több mint 6 hónapos amiodaronkezelés esetén a betegek többségében a TSH és a szabad T<sub>4</sub> szintje nő, a teljes T<sub>3</sub> változatlan marad, de a szabad T<sub>3</sub> csökken és a reverz T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) nő.<sup>7</sup> Betegünk esetében az emelkedő TSH-szint hátterében a feltételezett meglévő pajzsmirigyhormon-rezisztencia mellett a Metothyryn- és az amiodaronkezelés szerepe egyaránt kézenfekvő. A már gyógyszermentes időszakban elvégzett TRH-teszt hypothyreosisra jellemző, jelentősen fokozott TSH-választ mutatott, ami erős érv a TSH-termelő hypophysis-adenoma ellen, a sella-MRI-n leírt microadenomára gyanús kórtól ellentétben. A klinikai kép és a metabolikus paraméterek szintén hyperthyreosis ellen szóltak. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy betegünknel a szérumlipidértékek értékelhetősége a pajzsmirigyhormon szöveti hatásának vonatkozásában korlátozott volt. A kombinált antilipémiás kezelés ellenére kifejezett lipid-szint-emelkedésben a feltételezett szöveti hypothyreosis mellett szerepet játszhatott a beteg gyaníthatóan jelentős alkoholfogyasztása és a rendszertelen gyógyszeresedés is. Fontos, de jelen esetben csak spekulatív módon megközelíthető, hogy a pitvarfibrilláció jelentkezésében volt-e szerepe a szívizom „relatív” pajzsmirigyhormon-érzékenységének (azaz a pajzsmirigyhormon-rezisztencia kevésbé érintette a szívizmot, mint az egyéb szöveteket). A súlyos ischaemiás szívbetegség, dilatatív cardiomyopathia önmagában

is elegendő okot szolgáltatott a ritmuszavar kialakulására és fennmaradására. Megkérdőjelezhető, hogy volt-e szükség a tartós pajzsmirigyhormon-pótlás megkísérlésére. A klinikai kép: a panaszok, a korai előrehaladott atherosclerosis, jelentős hyperlipidaemia a hypothyreosis tartós fennállását erősítették. A beteg szubjektív javulásról számolt be levotiroxin adása után, a metabolikus paraméterekben azonban nem láttunk előnyös változást. Meglepő, hogy mindössze napi 50 µg levotiroxin mellett a TSH-érték normalizálódott, erre egyértelmű magyarázatot nem tudunk adni.

### 3. Tartósan emelkedett TSH levotiroxin-kezelés mellett

Elsődleges hypothyreosisban a pajzsmirigyhormon-pótló kezelés ellenőrzésére a TSH- és pajzsmirigyhormon-vizsgálatokat a levotiroxintabletta bevétele előtt végezzük. Előfordul azonban, hogy a beteg elfelejti szedni, vagy megpróbálja a levotiroxin adagját csökkenteni, majd a kontrollvizsgálat időpontjának közeledtével rendszeren, vagy esetleg túlságosan is rendszeren, mintegy pótolva a elasztottakat, veszi be gyógyszerét, ami átmeneti túladagolást okoz.<sup>15</sup> Egyik variánsa az előbbinek, amikor a beteg a vérvételt megelőző 2 órán belül beveszi a levotiroxinkészítményt, ezért a felszívódási szakaszban emelkedett  $fT_4$ -szintet találunk. Ugyancsak megtévesztő lehet, ha a pajzsmirigyhormon-szubsztitúció bevezetését követően túl korán rendelünk ellenőrző vizsgálatot. A szérumszint TSH lomha változó, a tiroxinszint változását késve követi. Célszerű tehát a beteg gyógyszereszedési szokásairól tájékozódni, és dózismódosítást követően 5–6 hétig ne ellenőrizzük a TSH-szintet.<sup>9</sup>

Elsődleges hypothyreosisban ritkán előfordulhat, hogy a beteg számára előírt levotiroxinadag pontos szedése ellenére a TSH-szintet nem sikerül a kívánt szintre csökkenteni annak ellenére, hogy a szérumszint  $fT_4$ -értéke tartósan emelkedett. Ezt a problémát congenitalis hypothyreosisban szenvedő betegeknél figyelték meg a leggyakrabban. Különösen jellemző volt pajzsmirigy teljes hiánya esetén; egy év alatti korban a vizsgált esetek 43%-át érintette, míg idősebb gyermekeknél 10%-ban fordult elő.<sup>8,11</sup> Feltételezik, hogy a magzati hypothyreosis átállítja a hypothalamus „set-point”-ját, emiatt a hypothalamus és a hypophysis viszonylag rezisztenssé válik a pajzsmirigyhormon iránt.<sup>8</sup> A rezisztencia átmeneti vagy végleges lehet. Congenitalis hypothyreosisban szenvedő betegek felnőttkorban gyakran nagyobb adag levotiroxinkezelést igényelnek, mint a felnőttkorban hypothyreotikussá váló betegek.<sup>5</sup>

Újszülöttkorban propiltiouracillal hypothyreotikussá tett patkányokban a hypothalamus végleges átállítódását, pajzsmirigyhormon-rezisztenciáját írták le.<sup>8</sup> A jelenség magyarázatára csak feltételezések állnak rendelkezésre. A „set-point”

érésében komplex mechanizmusok játszanak szerepet; a hypothalamus TRH-szekréciónja, a hypophysissejtek TRH-receptor-expressziója, a TSH-termelő sejtekben a  $T_3$ -receptor és a kofaktorok szintje, a dejodináz aktivitás, a TSH-szintézis és -szekréció egyaránt fontos tényező.

Figyelemre méltó megfigyelés, hogy azoknál a levotiroxinkezelésben részesülő betegeknél, akiknél a TSH a magas  $fT_4$  ellenére sem normalizálódik, az  $fT_3$  szintje általában a normális tartomány alsó határa közelében van, ami felveti a dejodináz aktivitás csökkenését. A hypophysisben a TSH-termelés szabályozásában az  $T_4$ -ből intracellulárisan képződő  $T_3$  mennyisége és a szérumszint  $T_3$ -koncentrációja egyaránt szerepet játszik.<sup>3</sup> A TSH-termelő sejtbe belépő tiroxin a 2. típusú dejodináz (D2) hatására alakul át  $T_3$ -má. A dejodináz enzimek szabályozásáról és működéséről tudásunk jelentősen bővült az utóbbi időben.<sup>3</sup> A D2 aktivitását a szérumszint magas  $T_4$ -szintje csökkenti, az alacsony szintű  $fT_3$ - és az  $fT_4$ -szintjéből csökkent mértékben keletkező  $fT_3$  összegzett hatásaként hypothyreosist érzékel, ami fokozott TSH-szekréción eredményez. Normális pajzsmirigyműködés esetén az extrathyreoidealis  $T_3$ -szekréció döntő részéért a perifériás szövetekben is a D2 (és nem az 1-es típusú dejodináz [D1]) felelős. A D1 aktivitását a  $T_3$  serkenti, ennek működése ezért hyperthyreosisban növekszik, és ekkor már a D1 enzim termeli a periférián a  $T_3$  nagyobb részét. Congenitalis hypothyreosis miatt kezelt betegeknél, így esetünkben is, az emelkedett TSH, magasabb  $fT_4$  és a normálisnál alacsonyabb vagy a normális tartomány alsó részének megfelelő  $T_3$ -szint hátterében feltételezhető a periférián csökkent D1 és D2, a TSH-termelő sejtekben csökkent D2 enzimaktivitás szerepe.

A probléma egészét tekintve nem meglepő, hogy kis adag  $T_3$  hozzáadása elegendő a TSH-termelés normalizálásához, hiszen a bonyolult szabályozott rendszerben az egyensúlyzavar feltételezett oka a  $T_3$  viszonylagos hiánya. A klinikus számára a fő kérdést az jelenti, hogy az egymásnak „nem megfelelő” hormonértékekből melyiket használja a terápia követésére, elkerülve az alul- és túlkezelést, ami congenitalis kórképnél a gyermek fejlődése szempontjából különösen lényeges.

A közleményben ismertetett példák ritkán előforduló megbetegedéseket taglaltak. Fontosnak tartjuk azonban, hogy ezeket felismerjük, és ezzel csökkentjük a diagnosztikus és terápiás tévedések lehetőségét. A betegek számára a mielőbbi megfelelő vizsgálatok és kezelés jelenti a legjobb esélyt a gyógyulásra.

### Köszönetnyilvánítás

A dolgozat a MEDIPOLIS tudásközpont támogatásával készült.

## Irodalom

1. Akiyoshi F, Okamura K, Fujikawa M, Sato K, Yoshinari M, Mizokami T, Hattori K, Kuwayama A, Takahashi Y, Fujishima M: Difficulty in differentiating thyrotropin secreting pituitary microadenoma from pituitary-selective thyroid hormone resistance accompanied by pituitary incidentaloma. *Thyroid* 1996; **6**: 619-625.
2. Beck-Peccoz P: Inappropriate secretion of TSH. *Endocrine Abstracts* 2008; **15**: S6.
3. Bianco AC, Kim BW: Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2571-2579.
4. Castro MR, Kocher D, Morris JC: An unusual case of inappropriate secretion of thyrotropin: neoplastic or nonneoplastic? *Endocr Pract* 2000; **6**: 29-33.
5. Cavaliere H, Medeiros-Neto GA, Rosner W, Kourides IA: Persistent pituitary resistance to thyroid hormone in congenital vs. late onset hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1985; **8**: 527-532.
6. Faglia G: The clinical impact of the thyrotropin-releasing hormone test. *Thyroid* 1998; **8**: 903-908.
7. Fazekas T: Az amiodaron. *Orvosképzés* 1986; **61**: 112-123.
8. Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Carlton EI, Goshi JH: The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2722-2727.
9. Guidelines for thyroid function testing. Clinical Biochemistry Department, Tony Everitt, Last edited 23/11/04, southend.nhs.uk/pathologyhandbook [http://www.southend.nhs.uk/pathologyhandbook/clinical\\_chemistry/Guidelines/Thyroid\\_testing.htm](http://www.southend.nhs.uk/pathologyhandbook/clinical_chemistry/Guidelines/Thyroid_testing.htm)
10. Huber BR, Sandler B, West BL, Cunha Lima ST, Nguyen HT, Apriletti JW, Baxter JD, Fletterick RJ: Two resistance to thyroid hormone mutants with impaired hormone binding. *Mol Endocrinol* 2003; **17**: 643-652.
11. Kara C, Ocal G, Berberoğlu M, Siklar Z, Adiyaman P: Persistently raised thyroid stimulating hormone in adequately treated congenital hypothyroidism on long-term follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; **21**: 251-256.
12. Khandwala H, Lee C: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *CMAJ* 2006; **175**: 351-352.
13. Kienitz T, Quinkler M, Strasburger CJ, Ventz M: Long-term management in five cases of TSH-secreting pituitary adenomas: a single center study and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2007; **157**: 39-46.
14. Lőcsei Z: Laboratóriumi vizsgálatok szerepe a pajzsmirigybetegségek diagnosztikájában és gondozásában. A Magyar Orvosi Laboratóriumi Szakdolgozók Egyesületének X. Nagygyűlése, Budapest, 2007. 08. 30. – 09. 01.
15. Morris JC: How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol* 2009; **70**: 671-673.
16. Refetoff S, Weiss RE: Resistance to thyroid hormone. In: Thakker TV (Ed): *Molecular Genetics of Endocrine Disorders*. Chapman & Hill, London, 1997; 105.
17. Safer JD, Colan SD, Fraser LM, Wondisford FE: A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. *Thyroid* 2001; **11**: 281-291.
18. Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Inada K, Itoh J, Osamura RY: Clinical and immunohistochemical studies on TSH-secreting pituitary adenoma: its multihormonality and expression of Pit-1. *Mod Pathol* 1994; **7**: 893-899.
19. Toldy E: Hormon-meghatározások: preanalitikai körülményekből adódó diagnosztikus tévedések. Ph.D. értekezés tézisei. 2004.

Levelezési cím: Dr. Rucz Károly  
Pécsi Tudományegyetem KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika  
7624 Pécs, Ifjúság u. 13.  
E-mail: [klinika@somogy.hu](mailto:klinika@somogy.hu)



# Itt az ideje, hogy felnőjön!



**Saizen 8 mg click.easy por- és oldószer injekcióhoz. Hatóanyag:** 8 mg (24 NE) szomatropin (rekombináns technikával előállított humán növekedési hormon) **ATC:** H01AC01 **Terápiás javallatok és adagolás:** Lefekvéskor a következő séma szerint: *Endogén növekedési hormon nem megfelelő termelődése következtében kialakuló növekedési zavar gyermekekben:* 0,7-1,0 mg/m<sup>2</sup> vagy 0,025-0,035 mg/kg naponta, subcután adva. *Gonadalis dysgenesissben (Turner syndroma) szenvedő lányok növekedési elégtelensége:* 1,4 mg/m<sup>2</sup> vagy 0,045-0,050 mg/kg naponta, subcután adva. *Krónikus veseelégtelenség következtében kialakult növekedési zavar prapubertásos gyerekekben:* 1,4 mg/m<sup>2</sup> vagy 0,045-0,050 mg/kg naponta subcután adva. *Növekedési zavar alacsony, gesztációs korukhoz képest kis születési súllyal világra jött gyerekek:* 1 mg/m<sup>2</sup> vagy 0,035 mg/kg, ami 0,1 NE/kg/napnak vagy 3 NE/m<sup>2</sup>/napnak felel meg, naponta subcután adva. A kezelést a végső testmagasság eléréséig kell folytatni. Gyermekekben a kezelést abba kell hagyni, ha a beteg kielégítő testmagasságot ér el, vagy ha az epiphysis fűgák záródtak. *Növekedési hormon hiány felnőttekben:* Kezdetben 0,15-0,3 mg, naponta subcután adva. A dózis fokozatosan kell módosítani és az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1) meghatározásával kell ellenőrizni. Az injekció helyét változtatni kell. **Ellenjavallatok:** epiphysis fűgák már záródtak, Saizen bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység, aktív daganatos megbetegedés, progresszív vagy recurrens intracranialis laesio, kritikus állapotban lévő betegek(pl. nyílt szívűműtét vagy has műtét utáni komplikációk, polytraumatizáltak, acut légzési elégtelenség stb.), pseudotumor cerebri, Prader-Willi syndroma **Mellékhatások:** bőrpír, viszketés a beadás helyén, folyadékretenció, mely átmeneti és dózisfüggő, szomatropin ellenes antitestek lehetnek, inzulin rezisztencia **Tárolás:** 25 °C-on, az eredeti csomagolásban. A feloldott terméket 2-8 °C-on, max. 28 napig. Nem fagyasztható le. **Megjegyzés:** II/3b csoport. Kizárólag orvosi rendelvényre, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett kiadható készítmény (Sz) **Alkalmazási előírás OGYI eng. száma:** 22635-36/41/08, 5049/41/09

KÉRJÜK OLVASSA EL A RÉSZLETES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST! Szöveg ellenőrzésének dátuma: 2009.06.03.

Bruttó fogyasztói ár: 51.167 Ft • Eü. kiemelt támogatás Ft: 50.867 Ft • Eü. kiemelt térítési díj: 300 Ft • Eü. 100: 35 • Forrás és módosítások: www.oep.hu

Merck Kft. • 1113 Budapest Bocskai út 134-146. • Tel: 463-8100 • Fax: 463-8174 • www.merck.hu



# A PREDICT STUDY

*Növekedéshormon-hiányban és Turner-szindrómában alkalmazott SAIZEN-kezelés hatékonyságának farmakogenomikai vizsgálatokon alapuló predikciós modellje*

Növekedéshormon (GH)-kezelés során mind növekedéshormon-hiányban (GHD), mind Turner-szindrómában (TS) a terápiás válaszban nagy egyéni különbség figyelhető meg. Az elmúlt években több olyan matematikai modell látott napvilágot,<sup>4,5</sup> amely a terápia hatásosságát igyekezett előrejelezni. Növekedéshormon-hiány esetén a predikciós modellen a terhelés során mért maximális GH-koncentrációt, az életkort, a szülői középmagasságot, a heti GH-adagot és a születéskori súlyt vette figyelembe, míg Turner-szindrómában az életkor, a heti GH-adag, a szülői középmagasság, a súly SD, az oxandrolon-kezelés és a heti injekciószám volt a GH hatását befolyásoló tényező. A GHD-ban használt modell 61%-ban, míg a Turner-szindrómában használt 46%-ban magyarázta meg a terápiás válasz variabilitását. Ezekben a modellekben genetikai markerek jelenlétét nem vették figyelembe. A genetikai markerek gyógyszerek hatására gyakorolt befolyását egy új tudomány, a farmakogenomika kutatja. A farmakogenomikai vizsgálatok célja a kezelésre jól reagáló betegek alsoportjainak azonosítása, a kezelésre adott válasz előrejelzése. Mindezek alapján individualizálni lehet a gyógyszeradagokat, és csökkenteni lehet a mellékhatások előfordulását.<sup>1</sup> A PREDICT az első olyan növekedéshormon-kezeléssel kapcsolatos tanulmány, amelynek célja a növekedéshormon-hiányban és Turner-szindrómában alkalmazott növekedési hormon (Saizen) optimális adagolásának, valamint hatékonyságának előrejelzése farmakogenomikai vizsgálatok segítségével. A vizsgálatba 169 növekedéshormon-hiányban szenvedő és 149 Turner-szindrómás, korábban GH-t még nem kapó gyermeket vontak be. A Saizen adagja GHD-ban 0,035mg/kg/nap, Turner-szindrómában 0,05 mg/kg/nap volt. A kezelés rövid távú hatékonyságának megítélésére a betegek széruma IGF-1-szintjének változását elemezték egy hónapos kezelés után. 98 kandidate gén 1500 genetikai markerének vizsgálata után GHD-ban 3 (CDK4 [sejtciklus-szabályozó molekula], PTPN1 GH/IGF-1 szignálmolekula, LEPR [inzulinszignál molekula]),<sup>2</sup> míg Turner-szindrómában 5 (CDK4, BCL1 [sejtciklus-regulációs molekula], SH2B2, ARRB1 [mindkettő a GH/IGF-1 szignálmolekula], P13KCB [inzulinszignál molekula]),<sup>3</sup> a szérum IGF-1-szintjének változásában jelentős szerepet játszó markert sikerült azonosítani. A CDK4 marker jelenléte az IGF-1-szint jelentős emelkedését, míg a BCL2 marker jelenléte alacsony IGF-1-választ eredményezett. A genetikai markerek és a hagyományos predikciós modellekben használt változók együttes elemzése új, a korábbiaknál sokkal pontosabb predikciós modell lehetőségét teremti meg.

A genetikai markerek jelenlétének a kezelés megkezdése előtti azonosítása lehetővé teszi az IGF-1-szint változásának előrejelzését, ami elősegítheti az optimális GH-adag megválasztását és csökkentheti a mellékhatások megjelenésének kockázatát. A rövid távú predikció mellett a genetikai markerek a kezelés hosszú távú hatékonyságában (testmagasság alakulás) is jelentős szerepet játszhatnak. A PREDICT vizsgálat további célja, hogy a betegek testmagasságadatainak évenkénti elemzésével a kezelés hatásossága szempontjából fontos újabb genetikai markereket ismerjenek meg, illetve a markerek jelenlétének vizsgálatával és a hagyományosan használt klinikai adatok felhasználásával a korábbiaknál pontosabb predikciós modellt hozzanak létre, amely minden eddiginél biztonságosabb és költségkímélőbb kezelést tesz majd lehetővé. A vizsgálat egyéves eredményeinek publikálása a jövő év folyamán várható.

*Dr. Luczay Andrea*

Semmelweis Egyetem, II. Gyermekgyógyászati Klinika

## Irodalom

1. Bromley CM, Close S, Cohen N, et al.: Industry Pharmacogenomics Working Group Designing pharmacogenetic projects in industry: practical design perspectives from the Industry Pharmacogenomics Working Group. *Pharmacogenomics J* 2009; **9**: 14-22.
2. Chatelain P, Clayton P, Skorodok Y, Ambler G, Wang TZ, Carrascosa A, Theocaris T, Tató L, The PREDICT Investigators: Genomic markers improve prediction of short-term IGF1 response to growth hormone (GH) in girls with Turner syndrome (TS): the PREDICT study. *Horm Res* 2009; **72**(S3): 106.
3. Chatelain P, Tató L, Sultanova L, Hou JW, Coutant R, Dahlgren J, Theocaris T, Clayton P, The PREDICT Investigators: Genomic markers improve prediction of short-term IGF1 response to growth hormone (GH) in GH-deficient (GHD) children: the PREDICT study. *Horm Res* 2009; **72**(S3): 106.
4. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al.: Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1174-1183.
5. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, et al.: KIGS International Board. Kabi International Growth Study Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4212-4218.



## GÓTH ENDRE (1909–1976) EMLÉKEZETE

Góth Endre, a magyar klinikai endokrinológia egyik megalapítója 100 évvel ezelőtt, 1909. március 27-én Budapesten született. A Pázmány Péter Tudományegyetemen 1933-ban avatták orvosává. Még abban az évben bejutott a Korányi Sándor által vezetett III. Belgyógyászati Klinikára. 1940-tól Szent-Györgyi Albert hívására Szegeden végzett másfél éven át biokémiai kutatásokat. 1944. április 15-én munkaszolgálatra hívták be; hat hónapig szenvedett az „orosz fronton”, majd átszökött a szovjet csapatokhoz. Így maradt életben.



1950-ben a József Attila Kórházban lett belgyógyász osztályvezető főorvos, majd 1952-től a Margit Kórházban dolgozott osztályvezető, később igazgató főorvosként. Kandidátusi disszertációját 1954-ben védte meg. Klinikai és elméleti kutatásai szinte az egész endokrinológiát felölelték: kiemelten foglalkozott a mellékvese, az agyalapi mirigy betegségeivel, a pajzsmirigy kórfolyamataival, a farmakológias jellegű kortikoszteroid-kezeléssel.

1958-ban angol ösztöndíjjal a Cambridge-i Egyetem Biokémiai Intézetében dolgozott. Hazatérve megbízták a Szent János Kórház II. Belgyógyászati Osztályának vezetésével. Ezt a feladatkört élete végéig ellátta. A 60-as évek második felétől kutatásait kiterjesztette a zsíryanycserére, cukorbetegsége, valamint az elhízás problémakörére. Munkásságának ezen eredményeit 1973-ban akadémiai doktori disszertációban összegezte. 1947-ben endokrinológia tárgykörből magántanári képesítést szerzett. Ezt a szubspecialitást – nem kötelező tárgyként – évtizedeken keresztül oktatta; az endokrinológia iránt érdeklődők egész nemzedékét tanította. Oktatói tevékenységét egyetemi tanári címmel és Semmelweis-emlékéremmel ismerték el.

Az 1930-as és 40-es években kutatómunkája főleg a vitaminokra koncentrált. Az 1950-es évektől rohamosan fejlődött az endokrinológia/neuroendokrinológia, amivel szinte egyidejű volt a tudományág hazai önállóvá válása. Ennek a megteremtésében kiemelkedően meghatározó szerepet játszott Góth Endre. Magyarországon elsőként vezette be a ketogén szteroid és plazmahidrokortizon-meghatározást, az inzulin és növekedési hormon radioimmunassay-t. Elsőként és sikerrel alkalmazta az anabolikus szteroid kezelést hypopituitaer törpeségben, először vizsgálta az emberi lipolízist humán zsírszövetben, és elsőként kezelt Raben által humán hypophysisből extrahált növekedési hormonnal egy növekedésben elmaradt 17 éves GH-hiányos beteget.

Tudományos munkásságát 124 angol, magyar és német nyelvű közleményben – egyebek között a Nature-ben és a Lancetben –, valamint hat könyvben foglalta össze. A múlt század közepén a klinikai endokrinológia iránt érdeklődők sokat forgattak „Az endokrinológia újabb eredményei” című kézikönyvét (Medicina, 1963.) éppúgy, mint a hypophysishormonok témakörét felölelő kötetét, az Endokrinológiai Társaság 4. kongresszusának „Polypeptide hormones” című „proceedings”-ét (Akadémiai Kiadó,

1970), melyeket nagy gonddal szerkesztett.

Mint a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (1967) és a Magyar Diabetes Társaság (1970) egyik alapítója és haláláig elnökhelyettese évtizedeken keresztül az egyik vezető személyisége volt a hazai endokrinológiának. Kongresszus-szervezői, könyv-szerkesztői munkája során szakmai értékítéletet vezetett. 1958-tól rendszeresen előadott nemzetközi kongresszusokon. Szerteágazó nemzetközi tevékenysége, kapcsolatai révén együttműködött – egyebek között – Raben, Selye, Sheehan professzorokkal, ezzel bevonva a hazai endokrinológusokat a nemzetközi szakmai vérkeringésbe.

Magas színvonalú, igényes orvosi munkát kívánt meg. Munkatársai szerettek vele dolgozni; azt a szenvedélyt, amellyel szakmáját művelte, környezetének is át tudta adni. Úgy gondolta, hogy – ellentétben az ismert mondással – minden ember pótolhatatlan. A „Góth-osztály” híresen példaadó légköre is magyarázza, hogy a Szent János Kórházban az általa vezetett osztály mellett „Góth Endre út” őrzi emlékét.

Mint sokoldalú, humanista ember érdeklődött az irodalom, művészet és mindenekelőtt a klasszikus zene iránt. Kiváló zongoristaként az otthoni kamarazenélés mellett időnként nyilvános zenekari koncertet is adott. Színes egyéniségét jelzi, hogy legjobb barátai írók, művészek voltak, többek között Cifra György, Füst Milán, Weiner Leó. Humorérzéke még gondok esetén sem hagyta cserben.

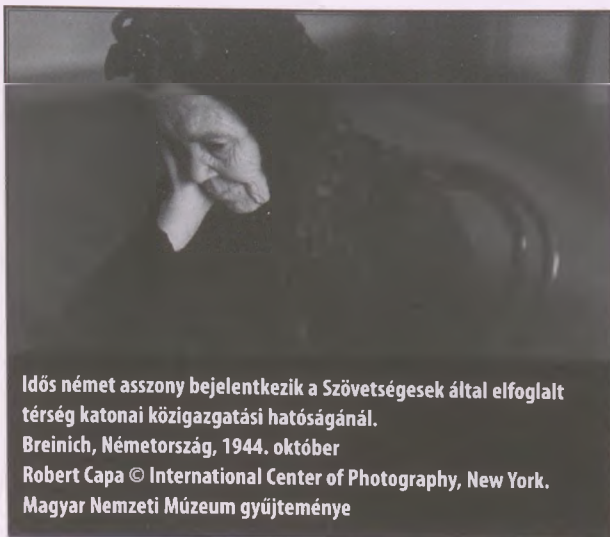
A magyar orvostudomány e kiváló alakja 67 éves korában, 1976. december 22-én hunyt el. Születésének 100. évfordulója alkalmából a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság „Góth Endre-díjat” létesített. Szellemissége tovább él a hazai endokrinológia képletes falai között.

*Dr. Péter Ferenc*  
egyetemi tanár

## CAPA ITTHON

Budapesten, a 2-es villamos Boráros téri megállójában óriási fehér kocka hirdette az innen két megálló-ra lévő Ludwig Múzeum-beli Robert Capa-kiállítást. A keresztnév kicsivel, a vezetéknev hatalmas betűkkel volt nyomtatva. És messziről is jól lehetett látni, hogy valaki vesszőt írt az első A betű fölé, miáltal a négy betű magyar közsóként is jelentést nyert, mert lett belőle: CAPA. Nem tudom, mi volt a titkos dekoratőr szándéka: viccesnek találta netán az apró változtatást, esetleg bosszantani akarta a művelt közönséget, vagy épp ellenkezőleg, hódolatát kifejezni, mert ismerte a városi legendát Capa neve kapcsán? Ez úgy szól, hogy a Friedmann Endre Ernő néven épp 96 éve (1913. október 22-én) Budapesten született világhírű fotográfusnak még idehaza a Cápa becenevet adta valaki, talán éppen az a – szintén külföldön híressé lett fotográfus – Besnyő Éva, aki fényképezni is tanította. Kamaszok voltak mindketten, és a köztük lévő gyengéd viszony éppenséggel elfogadhatóvá is teszi a történetet, amely később más-más városokban és más-más érzelmi kötélekben folytatódott. A név maradt. Van egy hivatalosabb magyarázat is: Capa Párizsban, már tudatos fotósként keresett a sajtóban gyorsan és jól megjegyezhető nevet magának, és szerelmével, a szintén fotográfus Gerda Taróval választották a Robert Capa nevet. A spanyolországi polgárháborúban készült, számára világhírt hozó fotókat már ezen a néven jegyezte. Ez a korszak tette őt a világ legnagyobb háborús fényképészévé is, ahogyan akkor elnevezték.

Ma már azonban azt kell gondolnunk, mi több, éreznünk, hogy nem önmagában a háború(k) dokumentálása az, ami naggyá, a legnagyobbá tette, hanem a képeken átsugárzó humánus. Bár ez ellentmondásnak tűnik, hiszen van-e tragikusabb, mint az értelmetlen öldöklés, a szenvedés és a halál, vagyis a háború?



Idős német asszony bejelentkezik a Szövetségesek által elfoglalt térség katonai közigazgatási hatóságánál.  
Breinich, Németország, 1944. október  
Robert Capa © International Center of Photography, New York.  
Magyar Nemzeti Múzeum gyűjteménye

Capának azonban, aki azt vallotta, hogy „Ha nem elég jók a fotóid, nem voltál elég közel”, olyan képessége volt az emberek megmutatására, amit máig nem tudunk megindultság nélkül nézni. Közel ment, kockáztatta az életét, nem a teleobjektív hozta közelbe az arcokat, hanem együtt volt azokkal, akikről a fotó készült. És miközben a véletlen segítette, a tudatosság, a lelkerő és a kalandvágy egyszerre dolgozott benne. Ez ad arcot az arctalannak tartott tömegnek az ő háborús képein. Mi más lehetne a magyarázat arra, hogy a hetven évvel ezelőtti spanyol köztársaságiakról vagy a hatvan évvel ezelőtti izraeli bevándorlókról előttünk lévő képek ma is szívbemarkolóak? Nehéz a közhelyeket kikerülni, mint például azt, hogy a fotó megállítja a pillanatot. Mégis élnünk kell vele: Capa örökre megállította, és ezzel időtlenné tette, ami a szeme előtt történt. Tudósításainak korabeli nézői, a képes lapok olvasói, és az azóta született generációk is – akiknek már történelem az európai és a vietnami háború – emlékezetükben hordják az ő képeit. Pedig a képeit haditudósítóként a korabeli sajtónak, a mai internetes-televíziós híradóknak megfelelő képes újságoknak készítette, vagyis a műfaj ter-



Japán asztalos. 1954. április  
Robert Capa © International Center of Photography, New York.  
Magyar Nemzeti Múzeum gyűjteménye

mészeténél fogva a mulandóságnak. Mégsem ez történt: ezt bizonyítja minden újabb könyv, album, kiállítás. (Most éppen Rotterdamban, 2010. januárig.)

Bár a Ludwig Múzeum kiállítása Budapesten október 11-én bezárt, az élmény folytatódhat. A 2009 elején, a Robert Capa hagyatékát őrző, New York-i International Center of Photography (ICP) gyűjteményéből a Magyar Nemzeti Múzeum gyűjteményébe került 985 Robert Capa-felvétel, és további 25 kép (5 portré és 20 extra méretű nagyítás) egyidejűleg több kiállítás megrendezését teszi lehetővé Magyarországon. Szeptember közepén Salgótarjánban indult, és Paks, Szolnok, Békéscsaba, Eger után 2011 márciusában Szombathelyen ér véget a „Robert Capa (H)ARCOK” című válogatás, melyben 76 kép van. Ez az anyag úgy állítja eléink Capát, ahogyan a cím is sugallja: az arcokat mutatja a harcok mögött. A kiállítás kísérőfüzete így fogalmaz: „Közvetlen, együtt érző képkockái a civilek szenvedéseiről, majd a borzalmakból újjáéledő hétköznapi élet mozzanatairól, arcairól, akárcsak a hírességek általa készített portréi mind-mind az élet igenléséről, a háború tagadásáról szólnak.” A budapesti Ludwig Múzeumban látott anyag pedig Pécsen és Dunaújvárosban fog vendégeskedni a következő évben.

Nézzük csak ezt az 1943-ban készült, Robert Capa, a haditudósító című képet! Nyakában és kezében is fényképezőgép. Kicsit olyan, mint egy francia filmsztár, aki haditudósítót alakít. Tökéletes a frizura, hetykén ül



Capa portré

George Rodger: Robert Capa. Nápoly, Olaszország, 1943  
George Rodger © International Center of Photography, New York  
ajándéka, Magyar Nemzeti Múzeum gyűjteménye



Amerikai tiszt az alakulata által „adoptált” angol hadiárvékkal.  
London, 1943. január–február

Robert Capa © International Center of Photography, New York.  
Magyar Nemzeti Múzeum gyűjteménye

szája sarkában a cigaretta, szeme figyel és messze néz. Egy év múlva ő lesz az, aki a normandiai partraszálláskor a vízbe veti magát a katonákkal együtt, és gondolkodás nélkül rohan, hogy fotózzon. Nem magára, csak a két gépére ügyel, hogy óvja a víztől. 106 képéből mindössze nyolc maradt meg (a laboráns hibája miatt), de aki ezek közül akár csak egyetlenegy is ismer, mást hall és lát maga előtt, amikor háborús tudósítást olvas. A Ryan közlegény megmentése című film óta pedig az egész világ memóriájába beleégett a jelenet, amely köztudottan Capa fotói alapján készült: ilyen volt a II. világháború sorsfordító csatája, tízezrek halála árán. Aki nem tudja, az is viseli Capát a gondolataiban. De aki tudja, tehetne még valamit, mert Robert Capa, alias Friedmann Endre Ernő nevét nem viseli sem tér, sem utca Magyarországon.

Ránki Júlia

Köszönet az értékes segítségért Páldi Líviának és Cs. Lengyel Beatrixnak.



Ingrid Bergman. A híres színésznő Robert Capa szerelme volt 1945 és 1947 között. Hollywood (Los Angeles), Kalifornia, USA, 1946.  
Robert Capa © International Center of Photography, New York.  
Magyar Nemzeti Múzeum gyűjteménye



# ÖSSZEFŰZ AZ EGÉSZSÉG

## Pályázati kiírás – Szakmai összefogás kategória

A Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége (MOTESZ), a Gyógyszerési Gondozás Szakmai Bizottsága, az Országos Alapellátási Intézet (OALI) és a Magyar Egészségügyi Szakdolgozói Kamara (MESZK) a Pfizer Kft. támogatásával pályázatot hirdet az alapellátásban dolgozók számára. A pályázat a Pfizer és a Médiaunió közösen meghirdetett, a lakosság pozitív életmódváltását ösztönző Összefűz az egészség-díjának szakmai, az egészség-ügyben dolgozókat elismerő kiterjesztése.

**A pályázat célja:** A lakosság egészségtudatosságát javító eredményes, példaértékű és hatékony prevenciók gyakorlat támogatása, nyilvános elismerése és elismertetése, a betegségmegelőző háziorvosi, gyógyszerészi és szakdolgozói gyakorlat támogatása.

**A pályázat díjai:** Fődíj: bruttó 500.000 Ft a nyertes pályázó részére, illetve 3x bruttó 50.000 Ft a további háromnyertes részére. Valamennyi értékelt pályázat bemutatásra kerül a szponzor szervezetek által közösen életre hívott weboldalon és egyéb fórumokon.

**Pályázók köre:** Háziorvos és a mellette dolgozó ápoló(k) illetve gyógyszerész(ek) és gyógyszerértékesítési asszisztens(ek) valamint orvos/gyógyszerész csapatok.

**A pályázat tartalma:** A hatékony és az egészségtudatosság fokozására irányuló alapellátási (orvos, gyógyszerész, szakdolgozó) gyakorlat módszereinek bemutatása:

- Kardiovaszkuláris rizikóbecslés gyakorlati megjelenése, eszközök használata
- Életmód tanácsadás és utánkövetés a gyakorlatban (táplálkozás, mozgás)
- Kommunikációs módszerek különböző betegtípusok esetén
- A beteggyüttműködést javító módszerek bemutatása
- Dohányzásról leszoktatás, egyéb egészségkárosító életmód megváltoztatása
- Életmódtanácsok a napi gyakorlatban
- Szűrővizsgálatokon részvétel elősegítése

**A pályázat benyújtása:** Pályázni a jelentkezési lap kitöltésével lehet, mely letölthető a [www.egeszsegdij.hu](http://www.egeszsegdij.hu) oldalról. A pályázók hozzájárulnak pályázatuk tartalmának a honlapon való megjelenéséhez, a pályázat tartalmának széles körben történő bemutatásához.

**A pályázat elbírálása:** A benyújtott pályázatokat a MOTESZ elnöksége, az Országos Alapellátási Intézet, és a Gyógyszerési Gondozás Szakmai Bizottsága vezetőségének tagjaiból álló szakértői bizottság fogja elbírálni.

(A bizottság a döntést nem indokolja, a döntés ellen fellebbezésnek helye nincs.) A szervezők minden pályázót írásban értesítenek a pályázat eredményéről. A nyertes pályázók listáját a kiíró szervezetek 2009. december 3-ig internetes honlapjukon közzéteszik, a díjakat ünnepség keretében adjuk át 2009. december 3-án. A benyújtott pályázatokat nem őrzük meg, és nem küldjük vissza.

Levélcíme: **Pfizer Kft. „Egészségdíj” 1123 Budapest, Alkotás u. 53. F. épület, e-mail: [info@egeszsegdij.hu](mailto:info@egeszsegdij.hu)**



A Médiaunió főtámogatója a Pfizer.

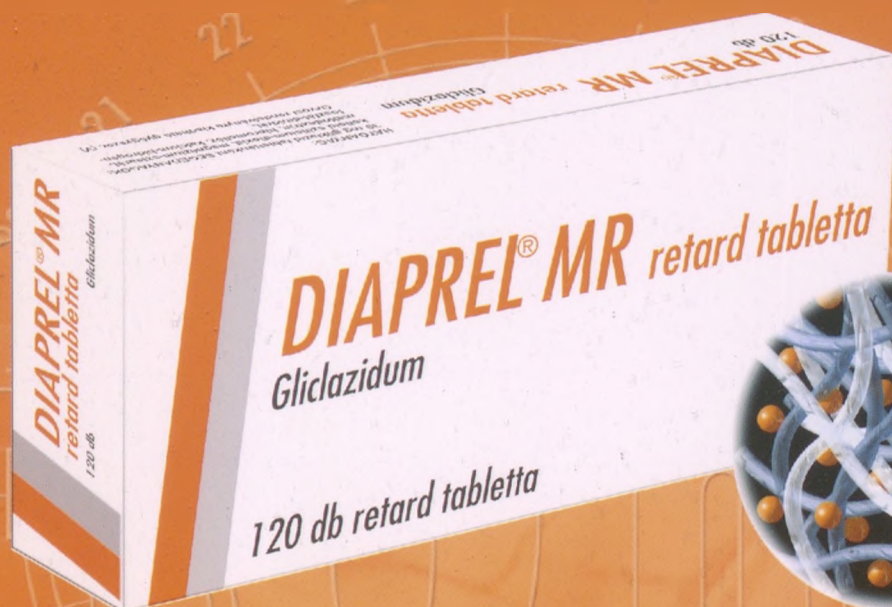


# DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

## Egyedülálló hidrofil mátrix<sup>1</sup>



✓ **Hatékony<sup>2</sup>**  
✓ **Biztonságos<sup>2</sup>**

1. Lajstrom szám: 225693 2. Schemthaler G, Grimaldi A, Di Mario U et al. GUIDE study. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 535-542.

DIAPREL® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tabletta. Egy tabletta 30 mg gliklazidot tartalmaz. **Terápiás javallatok:** II. típusú, nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) kezelése felnőttek esetében, amennyiben az étával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tabletta napi adagja 1-4 tabletta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétválasztás nélkül lehetőség szerint a reggeli elfogyasztásakor kell bevenni. **Kezdő adag:** A javasolt kezdő adag 30 mg naponta. Ha a vércukorszintet kontrollálja nem megfelelő, az adag fokozatosan napi 60, 90 vagy 120 mg-ra növelhető. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával, vagy egyéb szulfonilurea-származékokkal, szulfonamidokkal szembeni túlérzékenység, I. típusú diabetes, diabeteses pre-kóma és kóma, diabeteses ketoacidosis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerköcsönhatások:** Ellenjavallt kombinációk: Mikonazol (szisztémás készítményként vagy szájüregi folyamatok kezelésére javallt gélként); fokozza a gliklazid vércukorszint-csökkentő hatását, hypoglykaemiás tüneteket, ill. hypoglykaemiás kómát is előidézhethet. Nem javallt kombinációk: Fenilbutazon (szisztémásan adva); fokozza a szulfonilureák hypoglykemizáló hatását, (kiszorítja a szulfonilureákat plazmafahéjje-kötésükből és/vagy csökkenti eliminációjukat.) **Nem kívánatos hatások, mellékhatások:** Hypoglykaemia. Minden szulfonilurea, így a Diaprel® MR 30 mg módosított hatóanyagleadású tabletta is okozhat hypoglykaemiát, különösen nem rendszeres időközönkénti étkezés esetén, vagy ha étkezések kimaradnak. Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: hasi fájdalmak, hányinger, hányás, emésztési zavarok, hasmenés és székrekedés. **Farmakodinámia tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomot és endociklikus kötet tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek  $\beta$ -sejtjeinek inzulinszekrécióját serkentve csökkenti a vércukorszintet. A postprandiális inzulin- és C-peptid-elválasztás gliklazid adása után észlelhető fokozódása 2 éves kezelés után is kimutatható. Ezen metabolikus hatásokon túlmenően a gliklazid haemovasculáris hatásokkal is rendelkezik. **Csomagolás:** 60, 120 tabletta átlátszó PVC/Al buborékfóliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) Kiadhatóság: II./1. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-8448/01-02-03. 60x Kf. Alapjául elf.ár:1331 Ft, tám.összege:587 Ft, térítési díj:744 Ft 120x Kf. Alapjául elf.ár:2663 Ft, tám.összege:1175 Ft, térítési díj:1488 Ft

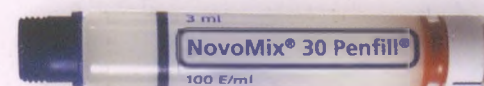
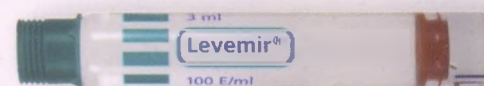
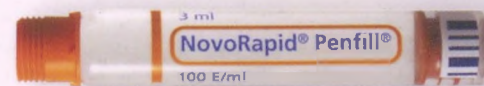
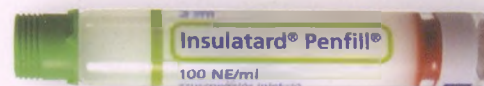
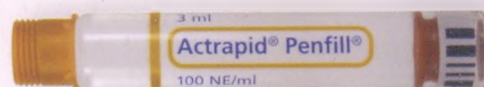
További információkért forduljon irodánkhoz: **SERVIER HUNGÁRIA Kft.** 1062 Budapest Váci út 1-3. B torony 3. emelet. Tel:(36-1)-238-7966. A gyógyszer alkalmazása előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előíratot.

Ez az információs anyag orvosok részére készült.

Az esetleges árváltozásról kérem tájékozódjon a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) -n.



# Egyszerű Pontos Biztonságos



**NovoPen® 4 felírási jogosultság:** Diabetológiai szakrendelés szakorvosa, gyermekgyógyász szakorvos, fekvőbeteg-gyógyintézet belgyógyász szakorvosa. Indikáció: Intenzifikált inzulin-terápiában (legalább napi háromszori inzulinadás) részesülő 18 év alattiaknak, terhes nőknek, vakoknak és gyengénlátóknak, felső végtagjukra mozgáskorlátozottaknak. Bruttó fogy. ár: 10 285 Ft, TB támogatás: 8 228 Ft, térítési díj: 2 058 Ft, Kihordási idő: 36 hónap, Felírható ME 1, Közgyógy. ellátás: K  
A NovoPen® 4 rendelése előtt kérjük, olvassa el a használati útmutatót!



Novo Nordisk Hungária Kft.  
1025 Budapest, Felsőörmáli út 35. Telefon: 325-9161 Fax: 325-9169  
Ingyenesen hívható zöldszám, munkanapokon: 9-12-ig 06-80-200-970 [www.novonordisk.hu](http://www.novonordisk.hu)

**NovoPen® 4**  
A megbízható választás

A NovoPen®, a Penfill®, a NovoRapid®, a Levemir®, a NovoMix® 30, az Actrapid® és az Insulatard® a Novo Nordisk A/S tulajdonát képező védjegy