

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



LXIII. ÉVFOLYAM



3/2010

DIAPREL® MR

gliclazide 30mg

2-4 tableta

Egyedülálló hidrofil mátrix¹



✓ **Hatékony²**
✓ **Biztonságos²**

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 diétával, testmozgással és súlycsökkentéssel nem tartható egyensúlyban. **Adagolás:** A Diaprel® MR 30 mg módosított hatóanyag leadású tabletta napi adagja 1-4 tabletta, azaz 30-120 mg; ezt naponta egyszerre, szétrágás 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 ketoacidózis, súlyos vese- vagy májelégtelenség, mikonazol kezelés, szoptatás időszaka. **Gyógyszerköcsönhatások:** Ellenjavallt kombinációk: Miconazol (szisztémás készítményként vagy szájjáregi folyamatok kezelésére javallt géliként), 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 plazmafahéjre-kötésükből és/vagy csökkentheti 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. **Farmakodinamias tulajdonságok:** A gliklazid vércukorszint-csökkentő hatású orális antidiabetikum, melyet N-atomos, és endocitikus kötést tartalmazó heterociklusos gyűrűje különböztet meg a többi szulfonilurea-származéktól. A gliklazid a hasnyálmirigyben található Langerhans-szigetek B-sejtek inzulinsekrecióját 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 buborékfoliában és dobozban. **Megjegyzés:** + (egy keresztes) Kiadhatóság: II./1. csoport. Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A forgalomba hozatali engedély száma: OGYI-T-844B/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 -n.



E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Balázs Csaba

Az orvosi egyetemet 1969-ben végezte Debrecenben „Sub Auspiciis Rei Publicae Popularis” minősítéssel. A DOTE I. Belklinikáján kezdte pályáját, ahol 1974-ben az immuno-endokrin munkacsoport, a kutató laboratórium és az endokrin szakgondozás megszervezésére kapott megbízást. 1979-ban védte meg kandidátusi disszertációját. 1981-ben nevezték ki a Kenézy Oktató Kórház újonnan szervezett III. Belgyógyászati Osztályának vezetőjévé. 1993-ban védte meg MTA doktori értekezését a Basedow-Graves-kór patomechanizmusa és kezelése témaköréből, 1993-ban habilitált. 1989-ben egyetemi docenssé, 1994-ben egyetemi tanárrá nevezték ki. 2003-tól a Budai Irgalmasrendi Kórház Belgyógyászati Osztályának vezetője. 1968 óta vesz részt az egyetem graduális, majd posztgraduális szakorvosképzésében, a Semmelweis Egyetem egyik doktori iskolájának vezetője. Tudományos tevékenységének egy részét hazai és külföldi együttműködésben végezte. Hosszabb tanulmányúton volt: Németországban, Kanadában, Angliában. Jelenleg is tagja több nemzetközi és hazai szakmai társaságnak. Több hazai folyóirat szerkesztőségének tagja és nemzetközi folyóirat (többek között: *Immunology Letters*, *J Endocrinol Invest*) felkért bírálója. Közleményei száma 242, ezek összesített impakt faktora 132, citációnak száma 326. Tizennyolc külföldi és hazai tankönyv, illetve kézikönyv társszerzője.

Dr. Bodor Miklós

1994-ben szerzett orvosi diplomát a Debreceni Egyetemen. Ezt követően és jelenleg is a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Belgyógyászat, kardiológia, majd endokrinológia szakvizsgát tett. 2002–2004 között a University of Washington Department of Pharmaceutics, Seattle kutatóintézetben alapkutatással foglalkozott. 2005-ben PhD-fokozatot szerzett. Jelenleg az Endokrinológiai Tanszék munkatársa, egyetemi adjunktus. Fő érdeklődési területe a pajzsmirigybetegek klinikuma.

Dr. Ilyés István

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen 1967-ben *summa cum laude* minősítéssel végzett. Pályája első éveiben falusi körzeti orvos volt. 1970-től dolgozik a DOTE Gyermekklinikáján. Gyermekgyógyászat, endokrinológia és háziorvostan szakképesítéssel rendelkezik. Kandidátusi értekezését „A gyermekkori jóddhiányos struma előfordulása és sajátosságai Északkelet-Magyarországon” címmel írta, a habilitációs téziseinek címe „Az inzulinrezisztencia és az energiafelhasználás szerepe elhízásban” volt. Az Exeteri Egyetemen oktatás-szakképzés szakon MSc. fokozatot szerzett. 1999-től egyetemi tanár. Az 1992–2008 közötti időszakban a Családorvosképző Központ, majd a Családorvosi Tanszék vezetői feladatait látta el. Jelenleg a DEOEC Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszékén a háziorvosi szakképzés vezetője, a Gyermekgyógyászati Intézetben pedig az endokrin szakrendelője és munkacsoportot vezet. Tudományos érdeklődésének területei: növekedési zavarok, gyermekkori pajzsmirigybetegek, a gyermekkori elhízás anyagcsere-következményei, kardiovaszkuláris rizikótényezők gyermek- és felnőttkorban.

Dr. Konrád András

1964-ben végzett a Budapesti Orvostudományi Egyetemen, belgyógyászatból, nukleáris medicinából és endokrinológiából szerzett szakképesítést. 1978-ban kandidátus, 1986-ban egyetemi docensi címet kapott. 1965–1994-ig a fővárosi Balassa János Kórházban dolgozott, 1980-tól vezette a Belgyógyászati Osztályt és az Izotóp Részleget, s ugyanezt végzi

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@bel1.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 Lívia

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

5460 Ft, közületeknek 7245 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archívum © 2010. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi 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>

1994 óta Vácott, a Jávorszky Ödön Kórházban. Tudományos tevékenységének középpontjában a pajzsmirigybetegségek, ezen belül a hyperthyreosis és a pajzsmirigyrák felismerése és kezelése áll.

Dr. Mezősi Emese

1986-ban végzett a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karán, 2004-ig a DEOEC I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott, azóta a PTE I. Belgyógyászati Klinikáján az endokrinológiai tanszéki csoport vezetője. 1991-ben belgyógyászat, 1996-ban endokrinológiai szakvizsgát tett. 2000–2002 között a University of Michiganon végzett kutatómunkát, a pajzsmirigybetegségei területén. 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 osztályvezető főorvosi beosztásban. A 3. Belgyógyászati Alapítvány kuratórium elnöke és a Dr. Molnár Lajos-emléklap és -emlékérem alapító tagja. 2008 óta magánorvosként végez járóbeteg-ellátást mind a három szakterületen, és az endokrinológián belül osteoporosis DEXA vizsgálatot. Fő érdeklődési területe: Graves-ophthalmopathia, jódeháztartás, neuro-immun-endokrin szabályozás kapcsolata. Rendszeresen oktat az egyetemen, és részt vesz a PhD-hallgatók oktatásában.

Dr. Nagy V. Endre

1982-ben végzett Debreceni Egyetemen. 1990-től két évig a Walter Reed Medical Centerben dolgozott Washingtonban, majd visszatért a DE OEC I. Belklinikájára. Az Endokrinológia Tanszéket vezeti, 2007 óta egyetemi tanár. Munkatársaival az autoimmun pajzsmirigybetegségek patogenezisét vizsgálja. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság vezetőségi tagja, a Pajzsmirigy Szekció Elnöke.

Dr. Péter Ferenc

1957-től a Debreceni Orvostudományi Egyetemen dolgozott; 1973-ban gyermekklinikai adjunktusként, kandidátusi fokozattal lett a Budai Gyermekkorház osztályvezető főorvosa. 1976–96 között itt intézményvezető, 1996-tól 2003-ig orvosigazgató. Gyermekgyógyász (1962), laboratóriumi (1968) és endokrinológus (1984) szakorvos. 2003 óta tanácsadó és az endokrin profilt irányítja. Docensi (1975), majd egyetemi tanári (1986) címet kapott; az orvostudomány doktora (1987) és habilitált (1994). Több évtizede különböző funkciókat lát el hazai (MGYT, MEAT, MTA Endokrinológiai Bizottság, Gyermekendokrinológiai Szekció, Pajzsmirigy Szekció stb.) és nemzetközi (Eur. Soc. f. Paediatr. Endocrinol., Middle Eur. Workshop on Paediat. Endocrinol. stb.) szakmai szervezetekben, folyóirat-szerkesztőségekben. Fő érdeklődési területe az endokrinológia; legtöbb dolgozata, szerkesztett könyvei is e témakörből valók.

Dr. Réti Zsuzsanna

1980-ban született Marosvásárhelyen, tanulmányait magyar nyelven a Bolyai Farkas Elméleti Líceumban, majd ezt követően a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán végezte 1999 és 2005 között. 2005 őszén sikeresen vizsgázott az országos rezidens vizsgán, és endokrinológus szakképzését 2006 januárjában kezdte a marosvásárhelyi Endokrinológia klinikán. Még azon év októberében jelentkezett és felvételt nyert a MOGYE Doktori Iskolájába, endokrin szakra. Kutatási témája az endokrin ophthalmopathia, elsősorban patogenetikai (TSH-receptor elleni antitestek kimutatása, interleukinek szerepe, dohányzás mint prognosztikai tényező) szempontból. Kutatási és rezidens munkája mellett aktívan bekapcsolódott az egyetemi oktatásba, a 2006–2009 közötti időszakban gyakorlatokat vezetett a negyedéves orvostanhallgatók számára. Szakvizsgáznai ez év (2010) októberében fog, és ez év végén sor kerül a doktori disszertációja megvédésére. Anyanyelve magyar, haladó szinten beszél románul és angolul, kezdő szinten pedig olaszul. Fő tudományos érdeklődési területei: általános endokrinológia, thyroidologia, endokrin ophthalmopathia.

Dr. Toldy Erzsébet

Egyetemi diplomáját a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1978-ban szerezte. Pálya-kezdőként Vas megyébe került, 1988-tól a szombathelyi Markusovszky Kórház Központi Laboratóriuma RIA és Immuno-assay részlegének vezetője. A harmadik szakképesítését klinikai laboratóriumi vizsgálatokból szerezte meg. Egyetemi doktori disszertációját a biofarmacia témakörében 1990-ben, PhD-disszertációját klinikai endokrinológiai tárgykörben 2005-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen védte meg. 2006-tól a PTE-EFK, Diagnosztikai Intézet Gyakorlati Diagnosztikai Tanszékén tanszéktanár, majd főiskolai tanár. Tagja a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság és a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság vezetőségének, valamint az Orvosi Laboratóriumi Vizsgálatok Szakmai Kollégiumának. Főbb érdeklődési területe a klinikai endokrinológia és a klinikai immunológia. Munkásságával a laboratóriumi vizsgálatok diagnosztikai pontosságának javítását kívánja előmozdítani.

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIÁÉRT ÉREM DÍJAZOTTJA 2010-BEN: DR. SZILÁGYI GÉZA



Belgyógyász és endokrinológus professzor, az orvostudomány doktora, professor emeritus Budapesten szerzett orvosi diplomát 1954-ben. Szigorlóévéát a Haynal Imre vezette II. Belklinikán töltötte, majd a Klinika kikérése ellenére az akkori hivatalos központi irányítás a Sztálinvárosi (Dunaújvárosi) Kórház Belgyógyászatára helyezte. 1957-ben került vissza a II. Belklinikára. Az Orvostovábbképző Intézet (majd Egyetem) megalakítása kapcsán Mosonyi László professzort kérték fel a II. Belosztály vezetésére, aki a II. Belklinikáról számos orvost vitt magával, így itt először adjunktusként, docensként, majd egyetemi tanárként, később az endokrin részleg vezetőjeként is dolgozott. Noha mind oktatóként, mind szakvizsgáztatóként a teljes belgyógyászati és endokrinológiai profilt ellátta, tudományos érdeklődése kiemelten a csontanyagcsere és a mellékpajzsmirigy közötti össze-

függések kutatására irányult. Közel 100 tudományos közleménye, könyvfejezete jelent meg. A Brit Reuma Társaság ösztöndíjával és meghívására 1963-ban 6 hónapot a St. Stephens Hospital speciális klinikai osztályán töltött, majd 1969-ben, a Philadelphiai Kórház ösztöndíjasaként az Egyesült Államokban dolgozott 12 hónapot. Elnöke volt a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaságnak, a Budapesti Orvosi Kamarának, tagja – kihagyásokkal – a Belgyógyászati Szakmai Kollégiumnak. Szakmai tevékenységét 2003-ban „Pro Sanitate” miniszteri emlékéremmel értékelték. Tudományszervező, tudománypolitikai és társadalmi tevékenységet a Magyar Orvosi Kamarában jelenleg is kifejti. Tagja volt több tudományos társaság vezetőségének, munkatársai közül többen nyertek el tudományos fokozatot, egyetemi tanári, főorvosi címet. 2010-ben kapja a Magyar Endokrinológiáért érmet.

A MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM TÁVOKTATÁSI TOVÁBBKÉPZÉSE a BERLIN-CHEMIE/A. MENARINI Kft. támogatásával

8 kreditpont értékkel

Örömmel értesítünk mindenkit, hogy a Magyar Belorvosi Archívum előfizetőinek (egyéni előfizetők, illetve aktív társasági tagság jogán a Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság tagjai) lehetősége nyílik akkreditációs (kredit) pontok megszerzésére. Olvasóink félévente 8 kreditpontot gyűjthetnek össze esettanulmányok megoldásával, tesztkérdések kitöltésével. Az esettanulmányokat, teszteket elektronikus úton érhetik el, egyéni belépési kód alapján a <http://tudomany.kreditpontok.hu> oldalon.

Esettanulmány III. A 32 éves, kereskedelmi vállalatnál dolgozó, középmenedzser beosztású asszony hónapok óta tartó toroktáji gombócérzés miatt keresi fel háziorvosát. További panaszaként elmondja, hogy időnként hirtelen jelentkező szívdobogásérzés, izzadás, elsápadás, fejfájás és hypertonia jelentkezik, amely pihenésre általában szűnik. Testsúlyát tartja, széklethabitusában változás nem állt be. Korábbi anamnézisében lényeges megbetegedés nem szerepel, két gyermeke egészséges. Gyógyszert nem szed, menstruációja szabályos. Családi anamnéziséből kiemelendő, hogy édesapja hypertóniás volt, és 35 évesen agyvérzésben hunyt el, fiatalabb testvérének pajzsmirigyműtétje volt rosszindulatú daganat miatt, ezenkívül hypertóniás és vesekövességben szenved. Fizikális vizsgálattal a pajzsmirigy bal lebenyében tömött, kis méretű göb, a nyakon bal oldalt apró nyirokcsomók tapinthatók. Egyéb kóros eltérés nem észlelhető. RR: 145/88 Hgmm, pulzus: 94/min, reg., aeq. Testsúly: 78 kg, testmagasság: 171 cm.

1. Milyen vizsgálatot végezne el a következő lépésben?

- A. Fül-orr-gégészeti (FOG) konzílium
- B. Nyaki ultrahang
- C. Fej-nyak komputertomográfia
- D. Nyelési röntgenvizsgálat

Az esettanulmány megoldásához keresse fel a <http://tudomany.kreditpontok.hu> oldalt!

Letrox[®]

50, 75, 100, 125 µg

Pajzsmirigyhormon
pótlására



Laktóz-mentes

Referencia áron!

Gyógyszer neve	Kiszárlás	1 doboz térítési díja	Térítési díj 100 tablettára
Letrox 50	100 tabl.	144 Ft	144 Ft
Euthyrox 50	50 tabl.	143 Ft	286 Ft
L-Thyroxin 50	100 tabl.	144 Ft	144 Ft
Letrox 75	100 tabl.	156 Ft	156 Ft
Euthyrox 75	50 tabl.	705 Ft*	1410 Ft
L-Thyroxin	-	-	-
Letrox 100	100 tabl.	169 Ft	169 Ft
Euthyrox 100	50 tabl.	168 Ft	336 Ft
L-Thyroxin 100	100 tabl.	169 Ft	169 Ft
Letrox 125	100 tabl.	211 Ft	211 Ft
Euthyrox 125	50 tabl.	837 Ft*	1674 Ft
L-Thyroxin	-	-	-

Hatáserősségek:

50, 75, 100, 125

Könnyen szabályozható hormonpótlás

Kitűnően felezhető
SNAP-TAB!



Letrox[®] 50, Letrox[®] 75, Letrox[®] 100 és Letrox[®] 125 tableta rövidített alkalmazási előírás

Összetétel: 50, 75, 100 ill. 125 µg vízmentes levotiroxin-nátrium tablettaként. **Terápiás javallatok:** A pajzsmirigyhormon pótlása bármilyen eredetű hypothyreosisban; strumaműtét után, euthyroxid állapotban, a struma kiújulásának megelőzésére; benignus struma kezelése normális pajzsmirigyfunkció esetén; hyperthyreosisban kiegészítő terápiaként tirostatikumokkal együtt adva, a normális pajzsmirigyfunkció helyreállítása után; malignus pajzsmirigybetegségekben szuppressziós és szubsztitúciós kezelésre, különösen a pajzsmirigy eltávolítása után; a pajzsmirigy szuppressziós tesztjeként. **Adagolás:** Az egyéni napi dózist a laboratóriumi eredmények és a klinikai vizsgálatok alapján kell meghatározni. Hypothyreosis: kezdetben: 25-50 µg/nap, azután: 100-200 µg/nap (2-4 hetes intervallumonként, 25-50 µg-mal növelve). Golyva kiújulásának megelőzése: 75-200 µg/nap. Benignus golyva euthyroxid funkcionális állapottal: 75-200 µg/nap. Gyermekek: 0,6 hónap-10-15 µg/itkg/nap, 6-24 hónap: 8-10 µg/itkg/nap, 2-10 év: 4-6 µg/itkg/nap, 10-16 év: 3-4 µg/itkg/nap, >16 év: 2-3 µg/itkg/nap. Tirostatikumokkal kezelt hyperthyreosis kiegészítő terápia: 50-100 µg/nap. Malignus pajzsmirigy-daganat miatt pajzsmirigy-eltávolítást követően: 150-300 µg/nap. Pajzsmirigy szuppressziós scintigram: 200 µg/nap (a scintigram elkészítését megelőző 14 napon át). A napi adagot egyszerre kell bevenni megfelelő mennyiségű folyadékkal lenyelve, éhgyomorra, legalább fél órával a reggeli előtt. Kisdeteknek a teljes napi adagot a napi első étkezés előtt legalább 30 perccel kell beadni. E célból a tabletták feloldhatók kevés vízben, és az egyenletes szuszpenziót (amit minden adagnál frissen kell elkészíteni!) még egy kis folyadékkal lehet beadni. **Ellenjavallatok:** a hatóanyaggal, vagy a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység, bármilyen eredetű hyperthyreosis, kezeltetlen mellévesekéreg elégtelenség, kezeltetlen hipofízis-elégtelenség, akut miokardiális infarktus, akut miokarditis, akut pancreatitis, levotiroxin és tirostatikus anyag együttes szedése terhesség alatt ellenjavallt. **Nemkívánatos hatások:** Izolt esetekben a hyperthyreosisra jellemű tünetek léphetnek fel, pl. tachycardia, palpitatio, anginos panaszok, remegés, nyugtalanság, alvászavar, hyperhidrosis, melegség-érzet, láz, súlyvesztés, hányás, hasmenés, fejfájás, izomgyengeség, izomgörcsök, menstruációs zavarok, pseudotumor cerebri. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvényre kiadható gyógyszerkészítmények Letrox 50 100x: OGYI-T-7546/02; Letrox 75 100x: OGYI-T-7546/06; Letrox 100 100x: OGYI-T-1537/03; Letrox 125 100x: OGYI-T-7546/09. Alkalmazási előírás dátuma 2006.07.26. (Letrox 50 és 100), 2006.06.28. (Letrox 75 és 125). Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Az esetleges érváltozásokról kérjük tájékozódjon a www.cep.hu weboldalon.

1. www.cep.hu - 2010.03.01.-i állapot

Árak: www.cep.hu - 2010.03.01.-i állapot

A dokumentum lezárásának időpontja: 2010. május 3.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301

A JÓDANYAGCSERE ÉS A JÓDELLÁTOTTSÁG TERHESSÉG ALATT

Dr. Péter Ferenc

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Budai Gyermekkórház-Rendelőintézet Telephely

ÖSSZEFOGLALÁS: Az utóbbi két évtizedben jelentősen bővültek a terhesség alatti pajzsmirigyműködéssel, jódszükséglettel kapcsolatos ismeretek. Az optimális jódeállítás terhesség és szoptatás alatti biztosítása különleges figyelmet igényel, mert a terhesség a pajzsmirigy hormontermelése és a jódszükséglet megnövekedését váltja ki, és a hiányos anyai jódeállítás káros hatású lehet a magzat központi idegrendszerének fejlődésére. Ez a dolgozat e témakör friss ismereteit foglalja össze. A jelenlegi javaslat terhesség és szoptatás idején: az átlagos napi jódbevitel megemelése 250 µg-ra, de nem többre, mint 500 µg/nap. Adekvát jódbevitel esetén a terhes nők vizelettel történő jódürítése 150–250 µg/l koncentrációjú kell hogy legyen. Terhesség és szoptatás alatt többféle eszköz alkalmazandó az ajánlott napi jódbevitel elérése érdekében, az adott népesség jódeállotti szintjéhez alkalmazkodva.

Kulcsszavak: jódeállítás, terhesség, szoptatás, jódszükséglet, jódürítés

Péter F: IODINE METABOLISM, IODINE SUPPLY DURING PREGNANCY

SUMMARY: Over the past two decades there has been a rapid expansion of knowledge regarding thyroid function and iodine requirement during pregnancy. Management of optimum iodine supply during pregnancy and lactation requires special attention because pregnancy induces a significant increase in thyroid hormone production and maternal iodine insufficiency can have adverse effects on the development of fetal central nervous system. This article summarizes the recent results in this field. According to the present recommendations women during pregnancy and breast-feeding should increase their daily iodine intake to 250 µg on average but not more than 500 µg/day. In the case of adequate iodine intake during pregnancy urinary iodine concentration should be measured between 150 and 250 µg/l. During pregnancy and breast-feeding multiple means must be considered to reach the recommended daily iodine intake tailored to the iodine intake level in the given population.

Key words: iodine supply, pregnancy, breast-feeding, iodine requirement, iodine excretion

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 131–136.

A jód esszenciális nyomelem; csak kívülről juthat a szervezetbe, és a pajzsmirigyhormonok nélkülözhetetlen alkotórésze. Hiánya (és túlzott jelenléte) súlyos következményekkel járhat. Hetzel vezette be 1983-ban a jódhány-betegségek („iodine deficiency disorders”, IDD) fogalmát,¹⁷ a betegségek teljes spektrumának felsorolása az abortusszal és halvaszületéssel kezdődik.³¹ Ez az összefüggés csak a súlyos jódhány esetére vonatkozik,²⁴ s egyre kisebb területeken észlelhető, így Európában egyáltalán nem. A téma hazai tárgyalása tehát kezdhető azzal a kérdéssel: hogyan változik a jódanyagcsere a már létrejött és jól haladó terhesség alatt?

A pajzsmirigyhormon-háztartás terhesség alatti változásai növelik a terhesek jódszükségletét.

A pajzsmirigyműködés változásának ismertetése nem ennek a dolgozatnak a tárgya, de ahhoz, hogy a jódeállottiagra vonatkozó megnövekedett igényt indokoljuk, elengedhetetlen azon tényezők megemlé-

tése, amelyek a jódháztartás változásaihoz vezetnek. A terhesség alatti ösztrogénszint-emelkedés fokozza a TBG-képzést (emelkedik az össz-T₄ és -T₃, ehhez több jódra van szükség), két és fél, illetve háromszorosra nő a plazmatérfogat, s a kötött- és szabadhormon-frakció prekonceptcionális egyensúlyának a kialakulásához (~3 hét) ugyancsak fokozni kell a hormonképzést. Főleg az első trimeszterben érvényesül az egyre fokozódó hCG hatás, szintén serkentve a hormonképzést, vele együtt növelve a jódigényt. Ugyanakkor megnő az anya renális jódürítése, és a 12. héttől egyre kifejezettebben jelentkezik a magzat hormonképzéséhez szükséges jódigénye. A placentában a 3-as típusú dejodináz nagy koncentrációja és aktivitása miatt a T₄, illetve T₃ egy részéből hormonálisan inaktív rT₃, illetve T₂ képződik.¹⁸ Mindezen változások a pajzsmirigyhormon képzésének mintegy másfélszeres emelkedését teszik szükségessé.¹¹

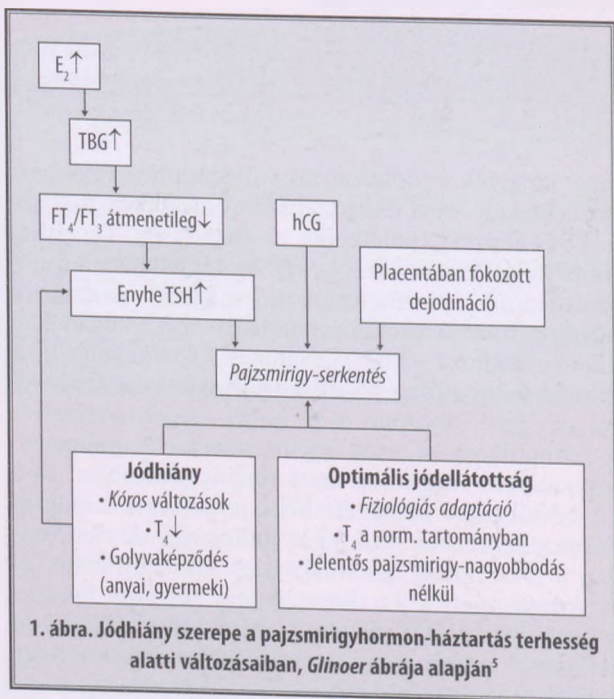
Csökkenő jódbevitel mellett a hormonképzés addigi szintjének megtartása a jódforgalom felgyorsulása, valamint a jódürítés csökkentése útján lehetséges.

Terhesség alatt a jelentősen emelkedett hormonigény tovább növeli a jódszükségletet. Ilyenkor a fentebbi kompenzáló mechanizmusok már nem elegendők a „fiziológiás adaptációhoz”; kóros következményekkel (csökkenő hormonszint, növekvő pajzsmirigyvolumen) kell számolni. Mindezt az 1. ábra foglalja össze. A jódbevitel optimalizálásával e kóros folyamatok bizonyítottan megelőzhetőek.¹³

Az élet első 3 hónapjában a magzat nem termel pajzsmirigyhormont; a placenta átengedi a jódot, de a pajzsmirigyhormonokat csak korlátozott mértékben.

Ezek alapján az anya-magzat összefüggések négy fő változatáról beszélhetünk:

- Normális anyai és magzati pajzsmirigyviszonyok.** Az anyából a placentán átjutó pajzsmirigyhormonok az első trimeszterben elegendők a magzat optimális idegrendszeri fejlődéséhez, a 2.-3. trimeszterben pedig egyre inkább önellátóvá válik a magzat.
- Anyai hypothyroxinaemia és ép magzati pajzsmirigyfejlődés.** Az első trimeszterben magára marad a magzat, s csak a terhesség második felében tudja fokozatosan biztosítani az optimális fejlődéshez szükséges hormonmennyiséget. Ezért történik megannyi erőfeszítés, hogy súlyos jódhányi miatti anyai hypothyreosis ne fordulhasson elő (ez az egyéb patogenezisű anyai hypothyreosisra is vonatkozik, aminek tárgyalása nem ennek a dolgozatnak a feladata).
- Normális anyai pajzsmirigyhormon-háztartás, a magzattal kongenitális hypothyreosis (CH).**



Ebben a konstellációban az első trimeszter rendben van, de a magzat hormontermelő képességétől függően (athyreosis, vagy mérsékelt pajzsmirigy-dysgenesis) kisebb-nagyobb idegrendszeri eltérések a részképességeket illetően – újszülöttkorban megkezdett hormonpótlás esetén is – kialakulhatnak.

- Olyan mértékű anyai jódhány, hogy a magzat – akinek egyetlen jódforrása az anyja – is jódhányossá válik.** Értelemszerűen ebben az esetben lehetnek a legrosszabbak a következmények.¹²

A magzati jód-, illetve pajzsmirigyhormon-hiány elkerülése általánosan elfogadott célkitűzés, így a vezető nemzetközi szervezeteké is (WHO, UNICEF, ICCIDD – International Committee of Control for Iodine Deficiency Disorders).

Ennek legfőbb indoka, hogy a pajzsmirigyhormonok (jódozott aminosav) alapvető szerepet játszanak a magzati életben – egyebek között – a központi idegrendszer fejlődésében.⁶ Az agyi vesiculák megjelenése már a 2. magzati hónap elejétől felismerhető, s röviddel utána megjelenik a hippocampus primordium. A corticalis lemez kezd kialakulni; ilyen korán kezdődik el a neurogenesis, majd a neuronmigráció. A corticalis érést a 3. hónap közepétől tekintik egyre gyorsuló folyamatnak.⁵

Nő azoknak a közleményeknek a száma, amelyek szerint a magzati idegrendszer fejlődésének a károsodása a terhesség alatti nem csak súlyos jódhányi eseteiben következhet be, hanem enyhe/mérsékelt jódhányos területnek tekinthető vidékeken is kimutatható.^{7,21,35,39} A közelmúltban olyan spanyol közlemény jelent meg,⁴ amely arról számolt be, hogy a terhesség első heteiben elkezdett jódadás hatékonyabbnak bizonyult a terhesség későbbi időszakában megkezdett prevencióhoz képest. A tanulmányba 345 terhes nőt vontak be, és igen körültekintő vizsgálatok végeredményeként 44 (<15%) gyermek fejlődési kvóciensét (FQ) mérték meg másfél éves korban. A három csoportban a gesztáció 4–6. hetében, 12–14. hetében, illetve a terhesség legvégén: a 37–40. héten bevont gyermekek szerepeltek, akiknek anyja egységesen a szoptatás végéig kapta a jódpótlást. Az átlagos FQ-értékek: 102, 92, illetve 88. Az első csoport átlaga szignifikánsan jobb a másik két csoportnál. A szerzők bizonyítottan tartják a jódpótlás korai bevezetése és a jobb FQ-érték közötti kapcsolatot. A közleményt értékelő szerkesztőségi vélemény tesz ugyan néhány jelentős kritikai észrevételt, de elismeri a tanulmány újszerűségét, megjegyezve, hogy eredményeik további megerősítésre szorulnak.¹⁴

A jódürítés értékelése a jódelátottság ellenőrzésében

A szervezet jódelátottsága általában jól tükröződik a vizelettel ürülő jodid mennyiségében (a székllettel történő jódürítés mértékét illetően nincs konszen-

zus, csak abban, hogy kevésbé jelentős, mint a vizelettel történő jódürítés). A WHO/UNICEF/ICCIDD a közelmúltban új referenciaértékeket adott meg a terhes és szoptató nők jódürítésére vonatkozóan (1. táblázat).

Terhes nők jódürítési vizsgálatának néhány közelmúltban közölt tanulsága

Marchioni és mtsai 50 terhes és 100 hasonló korú nem terhes Róma környéki nő jódürítését vizsgálták egy évvel a jódozott só alkalmazásának olaszországi kötelezővé tételét követően.²³ A nem terhesek jódürítésének medián értéke megközelítette a 200 µg/l értéket (alig mértek <100-at), a terhes nők medián értéke 100 µg/l alatt maradt, és alig találtak a WHO-határértéket elérő egyedi értékeket (összesen ötöt). Következtetésük szerint a terhes nőknél szükséges a többlet jódbevitel és jódürítésük monitorizálása.

Bangkokban, ahol a háztartások 66%-ában főznek jódozott sóval, 302 terhes nő és iskolás gyermekek jódürítésének összehasonlító vizsgálatát végezték el.¹⁵ A tanulságos eredményeket a 2. táblázat tartalmazza. Azonos határértéket alkalmazva is nagy különbség adódott a jódellátottságban az iskolás gyermekek javára. Közleményükben megfogalmazzák, hogy az iskolás gyermekek golyvamonitorizálása nem alkalmas a terhes nők jódellátottságának megítélésére, amint azt jelenleg sokfelé végzik.

Ezzel az üzenettel egybecseng egy friss portugál közlemény eredménye.⁸ Portugáliát az ICCIDD 2004-es általános jódhiány-szűrési adatai alapján jóddal megfelelően ellátott területnek nyilvánította. Most 140 terhes nő és újszülötteik komplett vizsgálata alapján (anya és újszülöttje jódürítésének, pajzsmirigyvolumenének, az újszülött TSH-szintjének, valamint az anyatej jód tartalmának vizsgálata) megállapítják, hogy minden paraméter egybehangzóan mind az anyák, mind az újszülöttek nagy többségének elégtelen jódellátottságát (65–85%!) bizonyította.

Ezeket a tapasztalatokat, tehát azt, hogy az iskolás gyermekek struma- és jódürítési státuszának javulásából nem tanácsos a terhes nők jódellátottságára következtetni, azért is érdemes kiemelni, mert a közelmúltban saját vizsgálatunkban iskolás gyermekek jódellátottságának javulásáról számolhattunk be.³⁴

Dél-olasz tanulmányban 100 euthyreoid, anti-test-negatív terhes nőt aszerint csoportosítottak, hogy

2. táblázat. Bangkoki terhes nők és iskolás gyermekek jódürítésének megoszlása

	<150 µg/l (%)	>150 µg/l (%)	Optimális (µg/l)
Terhesek (302)	65	35	150–250
Iskolások (302)	33	67	100–200

1. táblázat. A WHO/UNICEF/ICCIDD 2007-es állásfoglalása terhes és szoptató nők jódürítésének ajánlott minősítéséről^{8,9}

Kategória	Vizeletjód (µg/l)	Minősítés
Terhes nők	<150	elégtelen
	150–249	adekvát
	250–499	több mint adekvát
	>500	túl sok
Szoptató nők	<100	elégtelen
	>100	adekvát*

*A szoptató nő az anyatejjel is veszít jódot

terhességük elejétől alkalmazták az általánossá tett jódozott sót („rövid jódpótlás” – r.j. csoport), vagy terhességük előtt legalább 2 évig („hosszú jódpótlás” – h.j.) azt használták háztartásukban.²⁷ Az r.j. csoportban 36,8%-ban igazoltak hypothyreosist (TSH-emelkedést és/vagy fT₄-csökkenést), míg a h.j. csoportban 6,4%-ban. Eredményeikből azt a következtetést vonják le, hogy a tartós jódozás – valószínűleg feltöltve a szervezet jódraktárait – jelentősen csökkenti az anyai hypothyreosis és a magzati csökkent jód/hormon ellátás kockázatát.

Érdekes nézetkülönbség alakult ki a legutóbbi években arról a kérdésről, hogy a jódozott só általános használata (a háztartásokon túl a mezőgazdaságban, élelmiszeriparban, közétkeztetésben stb.) elegendő-e a terhesség alatti jódszükséglet biztosításához. Az európai válasz ezúttal az volt, hogy igen. *Zimmermann* nagyon átfogó adatsorokkal (magyar publikációkat is idézve) ezt az álláspontot igyekszik bizonygatni.³⁶ Egy másik dolgozatában Svájcot hozza fel példának, arra utalva, hogy a só jód tartalmának növelésével (15 mg/kg-ról 20 mg/kg-ra emelve) milyen kitűnő eredményeket értek el a terhes nők paramétereit illetően is (3. táblázat). Jódürítési medián értékek jelentős növekedése és az újszülöttkori TSH-szűrési értékeinek alakulása (>5 mIU/l % csökkenése) egybehangzóan megerősíti álláspontját.³⁷

Ezzel szemben az USA-ból a téma egyik vezető személyisége, *Pearce* az ellenkező választ adja a

3. táblázat. Terhesek medián vizeletjódértéke, valamint újszülöttek > 5 mIU/l TSH értékeinek gyakorisága enyhe jódhiány és optimális jódellátás időszakában Svájcban (*Zimmermann M.* adatai alapján)

	Terhes medián vizeletjód (µg/L)	Újszülött > 5 mIU/l TSH (%)
1992–1998 15 mg jód/kg só	138	2,9
1999–2004 20 mg jód/kg só	249	1,7

„Jód terhességben: elegendő-e a só jódozása?” c. dolgozatában.³⁰ Úgy tűnik, Európára vonatkozó kritikai megjegyzései reálisak is, pl. számos helyről közlik terhesek alacsony jódürítését; még mindig vannak enyhén, illetve mérsékelten jódhiányos területek Európában; a legtöbb európai országban 30 ppm/kg a só jódtartalma, míg az USA-ban ez 100 ppm; csak kb. 15–30% kap Európában többlet jódot a terhesség alatt; sok helyen csak az asztali só jódozott, ami messze nem általános jódozás stb. A dolgozatok populációs léptékben foglalkoznak a kérdéssel; ebből az egyes egyének ellátottságának ismerete esetleges. Azt sem tudjuk, hogy a terhesség előtt pontosan mennyi idővel kellene elkezdni a szervezet jódraktárainak feltöltését. Végül hivatkozik közelmúltbeli amerikai ajánlásokra, amelyeket jó lenne betartani.¹³ Szerinte – különösen jódvaló „border-line” ellátott vidékeken – a terheseknek jódtartalmú multivitamin-készítményt (150 µg/nap) kell szedniük.

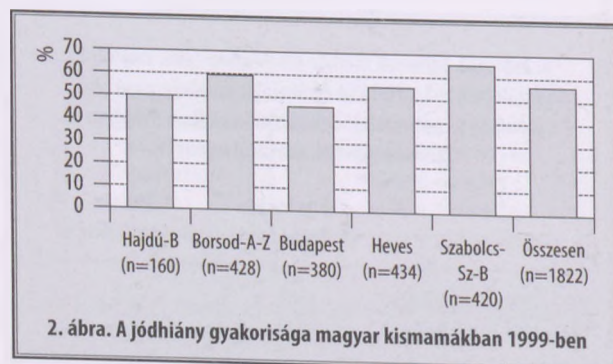
Egy másik – ugyancsak messzire vezető – vitatémával foglalkozik *Moleti és mtsai* 2009-es cikke,²⁸ az anyai pajzsmirigystátusz korai szűrése vagy folyamatos monitorizálása lenne az ideális. Ők – megfigyeléseik alapján – az utóbbi mellett érvelnek.

Jelenlegi ajánlás a terhesség és szoptatás alatti napi jódbevitelre

A már hivatkozott világszervezetek legutóbb minden korábbinál nagyobb naponkénti jódbevitelt ajánlanak (4. táblázat), ami eltér a néhány éve ebben a folyóiratban publikált adatoktól³¹ is.

4. táblázat. A WHO/UNICEF/ICCIDD 2007-es állásfoglalása nők egyes csoportjainak optimális jódelátására

Kategória	Ajánlott jódbevitel (µg/nap)	Túlzott jódbevitel (µg/nap)
Terhes és szoptató nők	250	500
Reproduktív korban lévő nők (15–49 év)	150	



Hazai adatok

Mezősi és mtsai 1997-ben Debrecenben 313 terhes nő jódürítését és pajzsmirigyvolumenét vizsgálták.²⁶ Előbbit <100 µg J/g kreatininértéküknek 57,2%-ban mérték, súlyos mértéküknek – <25 µg J/g kreatinin – pedig 15,6%-ban; utóbbi 19,2%-ban >18 ml-nek. Az 50 µg J/g kreatinin alatti jódürítéshez 32%-ban alacsony fT₄-érték társult. Akik jódot kaptak, azok pajzsmirigymérete nem nőtt a 3. trimeszterig, a többieké viszont igen.

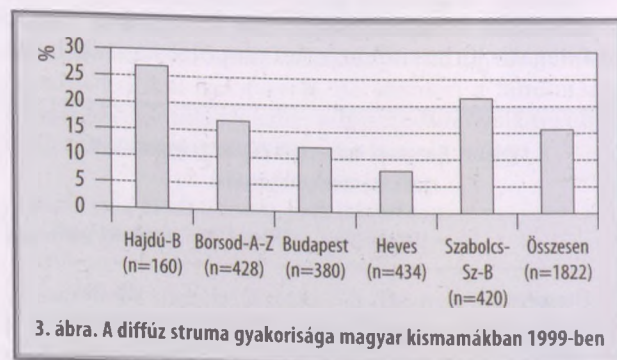
Két évvel később négy megyére és Budapestre terjesztették ki vizsgálataikat,²⁵ az eredményeket még nem közölték, pedig nagyon tanulságosak (2. és 3. ábra). Hasonló módszerekkel (a jódürítés megítélésére szemikvantitatív eljárás alapján történt) 1822 terhes nőt vizsgáltak. A 40–60% közötti megyénkénti jódhiány, valamint 8–27% közötti strumagyakoriság ugyanúgy megállapítható volt, mint korábban Debrecenben.

A terhesség alatti jódelátottság indirekt markerének tekinthető az újszülöttek jódürítése, az anyatej jódtartalmának vizsgálata és az újszülöttkori TSH-szűrés értékeinek alakulása. Ilyen jellegű munkák történtek korábban^{9,10,20,33} és a legutóbbi időben is.¹⁶ Ezek mind azt erősítették meg, hogy a hazai terhes nők jódelátottsága szuboptimális.³² A közelmúltban megjelent reprezentatív anyatej-jódvizsgálati eredmények – az előzőekkel összhangban – azt erősítették meg 72 minta alapján, hogy a szoptatott csecsemők 42%-a nem jut hozzá jelenleg az ajánlatos napi 110 µg jódhoz.¹⁶

A WHO/UNICEF/ICCIDD beosztás (2007) alapján hova sorolható a hazai terhes nők ellátásának státusza, és szerintük mi a teendő?

„Az országok kategorizálása a sójódozási program megvalósításában elért eredményeik szerint:… 2. csoport: Országok vagy területek egy országon belül, ahol a háztartások 50–90%-ában jódozott só használtnak.”

„Az e csoportba tartozó országoknak erőfeszítéseket kell tenniük a sójódozás felgyorsítására a WHO előírásai szerint. Ha nincs haladás a felzárkózásban két éven belül, akkor meg kell vizsgálni a jódbevitel fokozásának a WHO ajánlásai szerinti lehetőségeit a



legsérülékenyebb csoportok – így a terhes és szoptató nők, a 7–24 hónapos gyermekek – számára jódpótlás vagy jódozott élelmiszer formájában.”¹⁹

Túlzott jódbevitel

A hazai jódeállatottság helyzetének ismeretében ez nem aktuális kérdés. Tény azonban, hogy a jódozási program keretében több országban lakossági szinten jelentkezett túladagolás.^{2,22} A jódeállatottság monitorizálása tehát az általános jódeprevenció bevezetése után is elengedhetetlen.

Ugyancsak kedvelt tanulmány-téma a jódbevitel fokozása esetén az autoimmun pajzsmirigyfolyamatok esetleges megszorodása. A közelmúltban közölt összefoglaló munka szerint ez általában átmeneti; ritkán – genetikai háttérrel – maradandó.²⁹ Ugyancsak említésre érdemes az a felvetés, mely szerint a cigarettázás és a jódeállatottság növelése együtt fokozott kockázatot jelent.³⁸

Következtetések

Ahol a lakosság optimális jódeállatottsága szervezeten nem biztosított, terhesség alatt nagy a jódehiány jelentkezésének kockázata a pajzsmirigyhormon-szükséglet terhesség alatti fokozódása miatt.

Terhesség és szoptatás alatt a jódbevitel érje el a 200–300 µg/nap (átlag 250 µg, maximum 500 µg) mennyiséget!

A lakosság szintjén ez akkor tartható fenn, ha reprezentatív jódeürítési felmérések történnek, a terhesek célértéke 150–250 µg/l.

Ahol nem vagy csak részlegesen megoldott az általános jódeprevenció, terhesség alatt szükség van szervezett intézkedésekre, jóde tartalmú készítmény (100–200 µg/nap) rendszeres szedésére.

Irodalom

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot L, Glinoe D, Mandel DJ, Stagnano-Green A: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**(Suppl): S1-S47.
2. Asato de Camargo R, Tomimori E: Risk of iodine excess in Brazil. *IDD Newsletter* 2009; **31** (1): 7.
3. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, Lamm SH, Mitchell ML, Pearce E, Robbins J, Rovet J: Iodine supplementation for pregnancy and lactation - United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; **16**: 949-951.
4. Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, Palazon I, Franco A, Graells M, Gonzales-Torga A, Morreale de Escobar G: Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid* 2009; **19**: 511-519.
5. Berbel P, Obregon MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G: Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 2007; **18**: 338-343.
6. Bernal J: Thyroid hormones and brain development. *Vitam Horm* 2005; **71**: 95-122.
7. Bleichrodt N, Born MP: A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury JB (ed): *The damaged brain of iodine deficiency*. Cognizant Communication, New York, 1994; 195-200.
8. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, Morreale de Escobar G, Palha JA: Iodine status of pregnant women and their progeny in the Minho region of Portugal. *Thyroid* 2009; **19**: 157-163.
9. Csáthy L, Molnár I, Szász Gy, Tarczali D, Máth J: Újszülöttkori jódeanyagcsere-vizsgálatok Hajdú-Bihar megyében. *Gyermekgyógyászat* 2006; **57**: 535-542.
10. Fundák R, Sohár P-né, Soós K, Matyasovszky K: Élelmiszerek jóde tartalma. *Egészségtudomány* 1995; **39**: 276-282.
11. Glinoe D: Thyroid disease during pregnancy. In: Braverman LE, Utiger RD (eds): *The thyroid*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1086-108.
12. Glinoe D, Delange F: The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000; **10**: 871-87.
13. Glinoe D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, Grün JP, Kinthaert J, Lejeune B: A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 258-269.
14. Glinoe D, Rovet J: Gestational hypothyroxinemia and the beneficial effects of early dietary iodine fortification. *Thyroid* 2009; **19**: 431-434.
15. Gowachirapant S: Urinary iodine concentrations indicate iodine deficiency in pregnant Thai women but iodine sufficiency in their school-aged children. *IDD Newsletter* 2009; **32**: 11.
16. Griff T, Czako K, Lugasi A, Martos É: A magyarországi anyatejminták jóde tartalma – Reprezentatív felmérés 2006. *Orv Hetil* 2009; **150**: 1407-1411.
17. Hetzel BS: Iodine deficiency disorders (IDD) and their eradication. *Lancet* 1983; **II**: 1126-29.
18. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, Salvatore D, Larsen PR: Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 1384-1388.
19. Joint statement by WHO and UNICEF: Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. *IDD Newsletter* 2008; **27**: 1-3.
20. Konrády A, Fazekas L, Turi P, Kozma M: Fővárosi anyatejminták jóde tartalma. *Egészségtudomány* 1989; **33**: 253-256.
21. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ: Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; **117**: 161-167.
22. Lantum DN: Iodine excess in East Cameroon due to overiodized salt. *IDD News* 2009; **33**: 7-8.
23. Marchioni E, Fumarola A, Calvanese A, Piccirilli F, Tommasi V, Cugini P, Ulisse S, Rossi Fanelli F, D'Armiento M: Iodine deficiency in pregnant women residing in an area with adequate iodine intake. *Nutrition* 2008; **24**: 458-461.

24. **McMichael AJ, Potter JD, Hetzel BS:** Iodine deficiency, thyroid function, and reproductive failure. In: Stanbury JB, Hetzel BS (eds): Endemic goiter and endemic cretinism. New York, Wiley, 1980; 445-460.
25. **Mezősi E, Balogh E, Bokk Á:** Nem közölt adatok.
26. **Mezősi E, Molnár I, Jakab A, Balogh E, Karányi Z, Pákozdy Z, Nagy P, Gyóry F, Szabó J, Bajnok L, Leővey A, Kakuk G, Nagy EV:** Prevalence of iodine deficiency and goiter during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endocrinol* 2000; **143:** 479-483.
27. **Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, Mattina F, Galletti M, Mandolino M, Violi MA, Giorgianni, G, De Domenico D, Trimarchi F, Vermiglio F:** Iodine prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93:** 2616-2621.
28. **Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, Mancuso A, De Vivo A, Giorgianni, G, Di Bella B, Trimarchi F, Vermiglio F:** Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status. *Eur J Endocrinol* 2009; **160:** 611-617.
29. **Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G:** Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid* 2007; **17:** 729-739.
30. **Pearce EN:** Iodine in pregnancy: is salt iodization enough? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93:** 2466-2468.
31. **Péter F:** A jódiány legújabb nemzetközi kritériumrendszere és a paraméterek hazai alakulása. *Magy Belorv Arch* 2006; **59:** 85-89.
32. **Péter F, Ilyés I:** A jódeállottság jelentősége és helyzete a perinatalis időszakban. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle* 2004; **6:** 136-142.
33. **Péter F, Muzsnai Á, Bourdoux P:** Changes of urinary iodine excretion of newborns over a period of twenty years. *J Endocrinol Invest* 2003; **26(Suppl 2):** 39-42.
34. **Péter F, Podoba J, Muzsnai Á, Kozma A, Gimesi A:** Iskolás gyermekek jódeállottságának alakulása a „ThyroMobil”-modell vizsgálatai alapján (1994–2005). *Gyermekgyógyászat* 2008; **59:** 177-181.
35. **Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ:** Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **59:** 282-288.
36. **Zimmermann MB:** The impact of iodised salt or iodine supplements on iodine status during pregnancy, lactation and infancy. *Public Health Nutrition* 2007; **10:** 1584-1595.
37. **Zimmermann MB:** Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr* 2009; **89(suppl):** 668S-672S.
38. **Vanderver GB, Engel A, Lamm S:** Cigarette smoking and iodine as hypothyroxinemic stressors in U.S. women of childbearing age: a NHANES III analysis. *Thyroid* 2007; **17:** 741-746.
39. **Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, Sidoti M, Tortorella G, Scaffidi G, Castagna MG, Mattina F, Violi MA, Crisa A, Artemisia A, Trimarchi F:** Attention defect and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency. A possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89:** 6054-6060.

Levelezési cím: Dr. Péter Ferenc
 Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budai Gyermekkorház Telephely
 1023 Budapest, Bolyai u. 5–9.
 E-mail: peter_f@budaigyk.hu

Kongresszusi felhívás

Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság jubileumi, X. Országos Kongresszusát, 2010. szeptember 30. és október 2. között tartja Alsópáhokon, a hagyományoknak megfelelően, a Kolping Hotelben.

Jelentkezés, illetve előadócím és -kivonat beküldési határideje: 2010. július 2.

Jelentkezés és részletek a www.haemostasis.hu honlapon vagy Dr. Farkas Péternél (e-mail: fp.dr@hotmail.com).

A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS ÉS AZ IMMUNRENDSZER VÁLTOZÁSAI TERHESSÉG ALATT: ANYA ÉS MAGZAT

Dr. Balázs Csaba

Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászat-Endokrinológia

ÖSSZEFOGLALÁS: Az anyai immunválasz alkalmazkodása az immunológiai szempontból szemi-allogén magzathoz alapvető a termékenység, a terhesség sikeres kihordása és a szülést követő betegségek elkerülése szempontjából. A napjainkban felfedezett szabályozó T-sejtek olyan sejtek, amelyek gátló aktivitásúak és alapvető szerepet játszanak a károsító immunválasz kivédésében és az autoimmun betegség megelőzésében. A terhesség alatt a Th1 (sejtközvetített immunitásért felelős) és a Th2 (humorális immunitásért felelős) sejtek egyensúlyára feltétlen szükség van. A terhesség első felében a Th1 citokinek túlsúlyát a Th2 citokinek képződésének fokozódása követi. Amennyiben ez a Th1-Th2 váltás kóros, akkor az a gyulladást okozó citokinek túlermelése miatt a terhesség megszakadását eredményezheti. A kényes immunhomeosztázisban fontos a HLA-G molekulák szerepe. Ezek az MHC I. osztály molekuláitól eltérően alacsony polimorfizmust mutatnak. A HLA-G molekulák expresszálódnak a placentán, a thymuson, azonban az MHC I. osztály további antigénjei (HLA-A és B) nem mutathatók ki. A HLA-G molekuláknak és azok szekretált, szolúbilis formáinak lényeges szerepe van az autoimmun folyamat megakadályozásában. A pajzsmirigy és a gonadális tengely kölcsönhatásban van a terhesség előtt, alatt és a szülés után. A pajzsmirigy autoimmun betegségei lényegesen gyakoribbak a terméketlen, mint a fertilis nőkben. Jóllehet az autoimmun folyamat önmagában nem akadályozza meg az élettani implantációt, azonban a korai vetélések arányát lényegesen növeli. A szubklinikus és manifeszt hypothyreosis a terhességgel kapcsolatos betegségek kockázatát növeli. Egyelőre a terhesek szisztémás szűrése még nem elfogadott, a legújabb tanulmányok azonban azt bizonyítják, hogy a TSH és az autoantitestek meghatározása előnyös a nagy kockázatú és főként az infertilis nőkben.

Kulcszavak: autoimmun thyreoditis, hypothyresosis, terhesség, terméketlenség

Balázs Cs: CHANGES OF THYROID AND IMMUNE FUNCTIONS DURING PREGNANCY: MOTHER AND FETUS

SUMMARY: Adaptation of the maternal immune response to accommodate the semi-allogeneic fetus is necessary for pregnancy success and disturbances in maternal tolerance are implicated in infertility, reproductive and post-partum pathologies. T regulatory cells are recently discovered subset of T lymphocytes with potent suppressive activity and pivotal roles in curtailing destructive immune responses and preventive autoimmune disease. During pregnancy, the balance of Th1 (cell-mediated immunity) and Th2 (humoral immunity) cytokines is characterized by an initial prevalence of Th2 cytokines, followed by a progressive shift toward Th1 predominance in the late gestation. If this shift is abnormal it may intensify the cascade of inflammatory cytokine production involved in adverse pregnancy outcomes. The homeostasis of immune system is modulated by HLA-G molecules which belong to a non-classical human MHC class I molecules, but distinct from them with low polymorphism. HLA-G is expressed on placenta, thymus, however, at the maternal-fetal interface, trophoblasts do not express major classical MHC class I molecules (HLA-A and B), to prevent normal T cell response. HLA-G is expressed, secreted and can suppress a wide range of immune responses by binding to inhibitory immune cells surface receptors. The thyroid gland and gonadal axes interact continuously before, during and after pregnancy. Prevalence of thyroid autoimmunity is significantly higher among infertile women than among fertile women. Presence of thyroid autoimmunity does not interfere with normal embryo implantation, but the risk of early miscarriage is substantially raised. Subclinical and overt forms of hypothyroidism are associated with increased risk of pregnancy-related morbidity. Although the systematic screening for thyroid disorders in pregnant women remains controversial, the recent studies provide evidence for advantage of testing TSH and antibodies in women at high risk, particularly infertile women.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, pregnancy, infertility

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 137-141.

A legújabb, európai populációban végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a pajzsmirigy betegségei népbetegségnek számítanak, mivel a teljes lakosságban a hypothyreosis 4,4%-ban, a hyperthyreosis 1,4%-ban fordul elő. A hypothyreosis a lakosság 0,4%-ában manifeszt, 4,0%-ában enyhe, ill. szubklinikus formában mutatható ki.^{2,6,9,16} Az Amerikai Egyesült Államokban az ún. NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), hasonló statisztikai adatokat mutatott. A hypothyreosist a lakosság 4,6%-ában, a hyperthyreosist 1,3%-ában bizonyították. Az átlagosnál magasabb jódbevitel a golyvák alacsonyabb, de a hypothyreosis nagyobb incidenciájával mutatott összefüggést, az átlagosnál kisebb jódfogyasztás viszont növelte a toxikus göbös golyva és ezzel együtt a hyperthyreosis prevalenciáját. Az idiopátiásnak tartott hypothyreosisos betegek többségében autoimmun eredetet tudtak igazolni. Az autoimmun thyreoiditisek (AT-k) gyakran szubklinikus formában jelennek meg, ezért a betegség gyakoriságáról nehéz pontos adatokat szerezni. Nőkben a betegség lényegesen gyakoribb, mint férfiakban (4-5:1). A betegség korai felismerése azért is fontos, mert szubklinikus formában is jelentős rizikófaktora számos betegségnek, így a korai vetélésnek és a meddőségnek. Az AT lefolyásában négy stádiumot különíthetünk el:

1. **Hiperfunkciós stádium:** a betegség kezdetétől számított 1–6 hét. A tünetek az acinussejtek károsodása miatt felszabaduló jelentős mennyiségű hormon következtében jönnek létre („destruktív hyperthyreosis”).
2. **Hipofunkciós stádium:** a betegség kezdetétől számított 8. héttől 4–6 hónapig.
3. **Regenerációs stádium:** A betegség kezdetétől számított 7–12 hónap.
4. **Definitív stádium:** ha a regeneráció teljes, akkor a beteg gyógyult, míg a betegek többségében súlyos, enyhe, esetleg szubklinikus hypothyreosis alakul ki.

A hypothyreosis egyes formáinak meghatározásában alapvető az élettani TSH-szint definíciója. A szuperszenzitív TSH (sTSH) módszerek lehetővé tették a szubklinikus és az enyhe hypothyreosis megkülönböztetését. A sTSH 2,5 mIU/l felső szintjét az irodalom általában elfogadja, de számos, a szerzők által is leírt megköztést is megfogalmaz. A fiziológiás TSH szint felső határának 4,5-ről 2,5 mIU/l-re csökkentése azt is eredményezte, hogy az Egyesült Államokban a szubklinikus hypothyreosisos betegek száma meghaladja a 20 milliót. Módszertani szempontból fontos, hogy a TSH-szint meghatározása immunológiai metodikával történik, ami azt jelenti, hogy az ún. „immunreaktív” TSH-t és nem a biológiailag aktív TSH szintjét határozzuk meg. Célszerű volna az immunológiai és biológiai TSH szint hányadosát (I/B) mérnünk, ez azonban egyelőre anyagi okok miatt a mindennapok diagnosztikájában még nem lehetséges. Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy a betegek savójának egy részében

TSH-t megkötő faktorokat (antitesteket, szolúbilis receptorokat) lehet kimutatni. Az AT patomechanizmusában fontos szerepe van a tireoglobulin (Tg) és a peroxidáz enzim (TPO) elleni antitesteknek. A TPO elleni antitestek az egészséges férfiak 8,6%-ában, a nők 18,5%-ában bizonyultak pozitívnak. A TPO elleni antitestek poliklonálisak, és egy részük képes direkt citotoxikus módon károsítani a pajzsmirigyet, más részük pedig a TPO enzim működését gátolja.^{3,4,5,15,19} Az IgG típusú TPO elleni antitestek kimutathatók a köldökzsinórvérben és átjutnak a magzatba is. Ebből a szempontból is érdekes, hogy azokban a gyermekekben, akiknek köldökzsinórvérében a TPO elleni antitestek kimutathatók voltak, az AT kialakulása is szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult.²² Bizonyították a TPO elleni antitestek szerepét meddőségben, ugyanis a terméketlen nőkben a TPO elleni antitest 31,8%-ban, a fertilis, egészséges populációban csak 4,6%-ban volt kimutatható. A TPO elleni antitestre pozitívokban akkor is szignifikánsan nagyobb volt az infertilisek aránya, ha a hormonértékeik (hypophysis- és perifériás hormonok) élettani tartományban voltak. A TPO elleni antitesteknek fontos szerepe van a vetélésekben is, ugyanis TPO elleni antitestre pozitív nőkben a spontán vetélések száma jelentősen nagyobb, mint az antitestre negatívokban (32% vs. 6%). A 3-szor vagy több alkalommal vetéltek között pedig a magas TPO elleni antitest titerűek száma kétszer nagyobbak adódott. A TPO elleni antitesteknek jelentőségük van a magzati fejlődésben is. A magzat fizikai fejlődése (érése) 19,3%-ban gátolt a TPO elleni antitestre pozitív anyákban, gátolt a szellemi fejlődés, az IQ-érték 10,5 ponttal kisebb a TPO elleni antitest jelenlétében.^{4,5,11}

Az alábbiakban a következő kérdésekre igyekszünk választ adni:

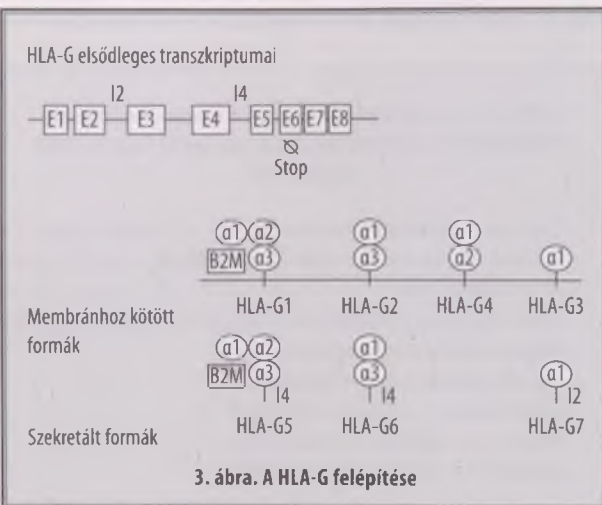
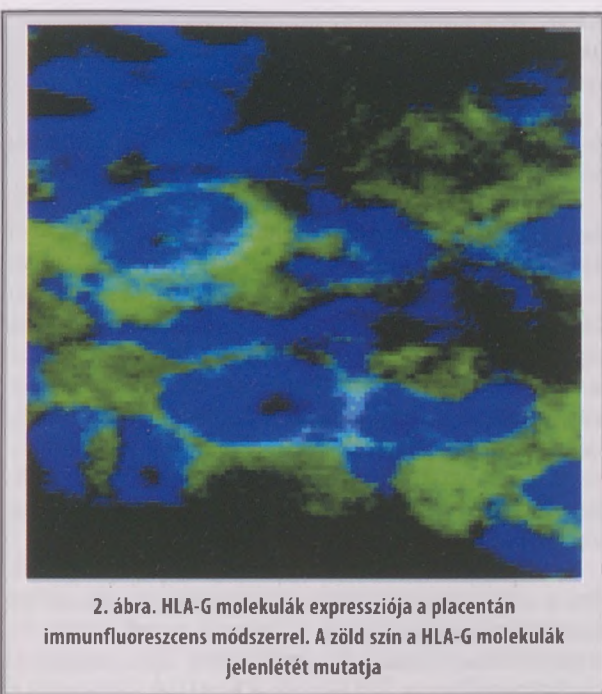
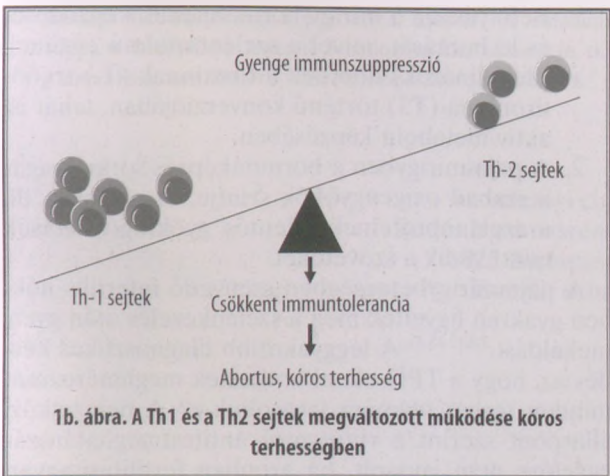
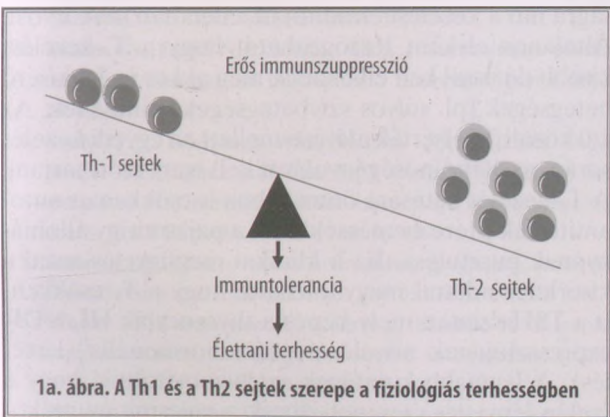
- I. Milyen immunológiai mechanizmusok biztosítják a magzat megtapadását és fejlődését?
- II. Mi a kapcsolat az autoimmun pajzsmirigybetegség és a meddőség, a spontán vetélések között?
- III. Melyek a legújabb diagnosztikus és terápiás ajánlások?

Ad 1. Milyen immunológiai mechanizmusok biztosítják a magzat megtapadását és fejlődését?

Az endokrinológia, immunológia és a genomika módszereinek alkalmazása forradalmi változásokat eredményezett a terhességgel kapcsolatos kutatásokban. Az ún. microarray technika lehetőséget nyújt a citokintermeléssel és növekedéssel kapcsolatos géxpressziós mechanizmusok tanulmányozására. A magzat fiziológiás transzplantátum, amelynek kilökődését számos védő mechanizmus akadályozza. A terhesség alatt a T helper-2 (Th2) (humorális immunitásért felelős) citokinek mennyisége növekszik a T helper1 (Th1) (celluláris immunitásért felelős) által termelt citokinekkel szemben. Ennek következtében a Th1

által közvetített immun- és autoimmun folyamatok aktivitása általában csökken, ezért élettani körülmények között a terhesség második trimeszterétől kezdve az autoimmun betegségek tüneteiben általában javulnak (1a. ábra). Amennyiben ez a fiziológiás immun-suppresszió nem alakul ki, akkor kóros terhesség és spontán vetélés következhet be (1b. ábra). A Th1 citokinek tehát a terhesség kimenetele szempontjából kedvezőtlen hatásúak. A Th1 csoportba tartozó gamma-interferon (INF γ) citotoxikus T-sejteket aktivál, amelyek károsíthatják a magzatot. Az INF γ gátolja a trophoblast növekedését, illetve a Th2 citokinek termelő sejtek szaporodását és ennek révén az immunglobulinok termelését is. A másik Th1 citokin, a TNF α és a terhesség közötti kapcsolat is ismert. Egerekben a TNF α -val történő kezelés a terhesség megszakadásához vezetett. A TNF α -szint emelkedését figyelték meg a habituálisan vetélő nőkben is. A Th1 citokinek termelését indukáló vírusfertőzések-ről ismert, hogy szerepük van a spontán abortusok kiváltásában.^{1,2,11,20} Az élettani terhességben fontos, hogy az anya lymphocytái felismerjék a magzati antigéneket, tehát az immuntolerancia aktív immunreguláció eredménye. Az egyén immunológiai ujjlenyomatának tekinthető HLA-antigének teszik lehetővé, hogy az immunrendszer a saját és az idegen struk-

túrákat megkülönböztesse. A trophoblastokról hiányoznak a polimorf HLA-antigének, de a szervezetben gyakorlatilag egyedülállóan expresszálódnak a HLA-G molekulák. Ezek az MHC I. osztály molekuláitól eltérően alacsony polimorfizmust mutatnak. A HLA-G molekulák expresszálódnak a placentán, a thymuson, azonban az MHC I. osztály további antigénjei (HLA-A és B) nem mutathatók ki (2. ábra). A HLA-G gén szerkezete hasonló a többi I. osztályú HLA gén szerkezetéhez, de sajátos promoter régióval rendelkezik, és a transzkriptumok (mRNS) változatos hasítása („splicing”) következtében több membránhoz kötött és/vagy szolúbilis izoformát produkálnak (3. ábra). A szolúbilis HLA-G kulcsfontosságú a terhesség megtartása szempontjából, mivel azok az embriók implantálódnak sikeresen, amelyek



aktívan képesek a HLA-G molekulákat szecernálni. A HLA-G expressziójában megfigyelhető különbségek részben genetikailag determináltak. A HLA-G-t kódoló gén 8. exonjának 3', nem transzlálódó régiójában található egy 14 bp hosszú szakasz, amelynek deléciója vagy inszerciója összefüggésbe hozható a mesterséges megtermékenyítés sikertelenségével és a habituális vetélés fokozott kockázatával. Ennek a 14 bp hosszúságú szakasznak meghatározó fontossága van az immunmoduláció létrejöttében, az anyai gyilkos („killer”) sejtek átmeneti „megvakításában”. Érdekes, hogy a habituálisan vetelő nők férjeinek jelentős részében a HLA-G alléleken hiányzik ez a 14 bp hosszúságú szakasz, míg feleségeik döntő többségében a 14 bp szekvenciát tartalmazó homozigóta HLA-G allélek kimutathatók.^{10,14,17,18}

Ad II. Mi a kapcsolat az autoimmun pajzsmirigybetege és a meddőség, a spontán vetélések között?

A pajzsmirigy autoimmun betegségei és a terhesség közötti kapcsolatra több magyarázat van.

A vetélés kapcsolatban lehet azzal az egyensúlyzavarral, amely az autoimmun betegség alatt a Th1 és a Th2 arány kedvezőtlen változásával függ össze. További rizikófaktort jelenthet, ha az anyának korábban fiú gyermeke volt. A magzati eredetű sejtek ugyanis beépülnek a pajzsmirigybe, és több évtizeddel a szülést követően is kimutathatók és ún. mikrokimerizmust hoznak létre. Ez a „host versus graft” reakció sajátos formája, és magyarázatot ad arra a megfigyelésre, hogy azokban az anyákban, akik korábban fiú gyermeket szültek, az autoimmun pajzsmirigybetege többször fordul elő.

Az autoimmun pajzsmirigybetegeben szenvedőkben a pajzsmirigyhormonok viszonylagos, ill. abszolút hiánya figyelhető meg. *Glinoe* és *mitsai* az első trimeszterben minimálisan emelkedett TSH-t mutattak ki. Amennyiben a TSH-érték 2,5 mIU/l fölé emelkedett és a TPO elleni antitest szintjük is magas volt, akkor a vetélés kockázata lényegesen növekedett. Jól

lehet ez a megfigyelés nem ad magyarázatot a thyreoiditis és a magzati rendellenességek közötti közvetlen összefüggésre, azt azonban jelzi, hogy az immunrendszer aktiválódása (az antitesttiter emelkedése) és a csökkent pajzsmirigy-aktivitás mindenképpen káros a magzat szempontjából.¹¹

A harmadik hipotézis az anyai életkorral magyarázza a jelenséget. Az autoimmun pajzsmirigybetegeben szenvedő anyák átlagos életkora magasabb, mint az egészségeseké, az emelkedett kor tehát önmagában felelős lehet a fokozott vetelési hajlamért.

Ad III. Melyek a legújabb diagnosztikus és terápiás ajánlások?

A nemzetközi irodalomban egyértelmű állásfoglalás található arra, hogy a terhesség, sőt a fogantatás előtt a szubklinikus és a manifeszt hypothyreosis el kell kerülnünk megfelelő hormonpótló kezeléssel. A hypothyreosis kezelése azonban nem egyszerű feladat, mivel kicsiny az ún. „terápiás ablak”, azaz nem könnyű megtalálni az ideális dózist és készítményt. A gyakori TSH-meghatározás azért sem javasolható, mert a tiroxin (T₄) dózisának változtatását a TSH-szint csak megkésve követi. Az a tény, hogy az egyes T₄-készítmények biológiai hasznosulása („bio-availability”) lényegesen eltér egymástól, további óvatosságra inti a kezelést elindító, ill. ellenőrző szakorvost. Általános elvként leszögezhető, hogy a T₄-kezelést kisebb dózissal kell elkezdni, még akkor is, ha kísérő betegségek (pl. súlyos szívbetegségek) nincsenek. Az 1,0 körüli TSH-érték elérése mellett az egyedi kezelés során, az életminőség javulását kell szem előtt tartani. A T₄-kezelés hatására önmagában is csökken az autoantitestek titere és mérséklődik a pajzsmirigy állományának pusztulása. Ez a klinikai megfigyelés azzal a kísérletes adattal magyarázható, hogy a T₄ csökkenti a TSH-szintet, mely képes a thyreocyták HLA-DR expressziójának növelésére („izohormonális” kezelés). A legújabb kutatások azt bizonyították, hogy a szelén lényeges szerepet játszik a pajzsmirigy működésében. Két fő hatása van:

1. Befolyásolja a mirigy hormonjainak képződését és le bontását, mivel a szeléntartalmú enzimek (dejodinázok) döntőek a tiroxinak (T₄) trijód-tironinná (T₃) történő konverziójában, tehát az aktív metabolit képzésében.
2. A pajzsmirigyben a hormonképzés során magas a szabad oxigéngyökök szintje, és a szelén, ill. a szelenoproteinek jelentős gyökfogó hatásuk miatt védik a szöveteket.

A pajzsmirigybetegeben szenvedő infertilis nőkben gyakran figyeltek meg a szelénkezelés után gyermekáldást.^{7,8,12,13,21} A leggyakoribb diagnosztikus kérdés az, hogy a TPO elleni antitestek meghatározását minden terhes számára javasoljuk-e? A nemzetközi álláspont szerint a rutinszerű antitestmeghatározás egyelőre nem javasolt, ha azonban fertilitási zavar,

1. táblázat. A nagy kockázatú („high risk”) csoportba tartozók, akiknek terhesség előtti vizsgálata szükséges (ATA Summit, 2009, April 16–17)

- Akiket már kezeltek pajzsmirigybetege miatt
- Akiknek a családjában pajzsmirigybetege fordult elő
- Akinek strúmája ismert
- Akikben pajzsmirigy elleni antitestek (TPO elleni) mutathatók ki
- Akiknek inzulinnal kezelt cukorbetegségük van
- Akiknek egyéb autoimmun betegségeik ismertek
- Akinek meddősége ismert és korábban kezelt
- Akiknek ismételt vetélésük, koraszülésük volt
- Akiknek nyakát valamilyen okból besugározták

spontán vetélések voltak, akkor, előzetes endokrin konzílium után, elvégzése tanácsos.¹¹ Ezzel kapcsolatban irányelvként elfogadhatjuk az Amerikai Pajzsmirigy Társaság 2009-es ajánlását (1. táblázat). A terhesség alatt kialakuló védő faktorok eredményeképpen az autoantitestek titere a terhesség alatt általában csökken, a szülést követően viszont emelkedik.^{1,2,13,17} Amennyiben ez a fiziológiás védő mechanizmus sérül (genetikai és környezeti faktorok miatt), akkor a szülést követő 3–12 hónap múlva posztpartum thyreoiditis (PPT) alakulhat ki a szülések 3–17%-ában. A PPT népegészségügyi jelentőségét az adja, hogy ez a betegség a hypothyreosis egyik leggyakoribb oka, korai felismerése azért is fontos, mert szubklinikus formában is jelentős rizikófaktora lehet menstruációs és fertilitási zavaroknak, spontán vetéléseknek, az újszülöttek mentális retardációjának, az anya ischaemiás szívbetegségeinek. A fentiek arra hívják fel a figyelmet, hogy a fertilis korban lévő, pajzsmirigybetegségben szenvedő nők gondozása szükséges.

Irodalom

1. **Ando T, Davies TF:** Postpartum autoimmune thyroid disease: The role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 2965-2971.
2. **Balázs Cs:** Szervspecifikus autoimmun betegségek (pajzsmirigy, diabetes). *MOTESZ Magazin* 2006; **14**: 30-36.
3. **Balázs Cs, Farid NR:** Soluble CD4 concentrations predict relapse of post-partum thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2002; **25**: 11-17.
4. **Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonsel GJ:** Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; **160**: 985-991.
5. **Burman DK:** Controversies surrounding pregnancy, maternal thyroid status and fetal outcome. *Thyroid* 2009; **19**: 323-326.
6. **Brauer VFH, Schweizer U, Köhrle J, Paschke R:** Selenium supplementation and goitre prevalence in borderline iodine sufficiency. *Eur J Endocrinol* 2006; **155**: 807-812.
7. **Beckett GJ, Arthur JR:** Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol* 2005; **184**: 455-465.
8. **Beckett G.:** Randomized controlled trial of the selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Amer J Clin Nutrition* 2008; **87**: 370-378.

9. **Carlé A, Laurberg P, Pederse IB és mtsai:** Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**: 21-28.
10. **Carosella ED, Favier B, Rouas-Freiss N, Moreau P, LeMaoult J:** Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. *Blood* 2008; **111**: 4862-4868.
11. **Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, Strauss JF, Petraglia F:** Inflammation and pregnancy. *Reproductive Sciences* 2009; **16**: 206-215.
12. **Duntas LH:** The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid* 2006; **16**: 455-460.
13. **Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA:** Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decrease thyroid peroxidase concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 1687-1691.
14. **Guérin LR, Prins JR, Robertson SA:** Regulatory T cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Human Reproduction Update* 2009; **1**: 1-19.
15. **Glinoeir D:** Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune disorders. *J Clin Endocrinol* 1994; **78**: 197-204.
16. **Kaczur V, Vereb Gy, Molnár I és mtsai:** Effect of anti-thyroid peroxidase antibodies on thyroid peroxidase activity measured by chemiluminescence technique. *Clin Chem* 1997; **43**: 8-14.
17. **Klitschar M, Immel UD, Kehlen A, Hoang-Vu C:** Fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis: a quantitative approach. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**: 234-241.
18. **Kuroki K, Maenaka K:** Immune modulation of HLA-G dimer in maternal-fetal interface. *Eur J Immunol* 2007; **37**: 1727-1729.
19. **Marai I, Carp H, Shai S, Shabo R, Fishman G, Shoenfeld Y:** Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2004; **51**: 235-240.
20. **Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, Hatta K, Zhang J, Croy BA.:** Interferon gamma in successful pregnancies. *Biology of Reproduction* 2009; **80**: 848-859.
21. **Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H:** The influence of selenium supplementation on post-partum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 1263-1268.
22. **Svensson J, Lindberg B, Erickson:** Thyroid autoantibodies in cord blood sera from children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 2006; **16**: 79-84.

Levelezési cím: Dr. Balázs Csaba
 Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászat
 1025 Budapest, Frankel Leó u. 54.
 E-mail: drbalazs@irgalmas.hu



Itt az ideje, hogy felnőjön!



Saizen 8 mg click easy por- és oldószér 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/m² vagy 0,025-0,035 mg/kg naponta subcután adva. **Gonadalis dysgenesisben (Turner syndroma) szenvedő lányok növekedési elégtelensége** 1,4 mg/m² vagy 0,045-0,050 mg/kg naponta, subcután adva. **Krónikus veseelégtelenség** következtében kialakult növekedési zavar **prepubertás gyerekekben** 1,4 mg/m² vagy 0,045-0,050 mg/kg naponta subcután adva. **Növekedési zavar alacsony, gesztációs korukhoz képest kis születési súllyal világra jött gyerekekben** 1 mg/m² vagy 0,035 mg/kg, ami 0,1 NE/kg/napnak vagy 3 NE/m²/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 szivműtét vagy has műtét utáni komplikációk, polytraumatizáltak, akut légzési elégtelenség stb.), pseudotumor cerebri, Prader-Willi syndroma. **Mellékhatások:** bőrpír, viszketés a beadás helyén, folyadékretenció, mely átmeneti és dóziszfüggő, 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. **Magjagyűzés:** II/3b csoport. Kizárólag orvosi rendelvényre, szakorvosi/kórházi diagnózis 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

GRAVES–BASEDOW-KÓR ÉS TERHESSÉG

Dr. Nagy V. Endre

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A pajzsmirigybetegek minden életkorban, így terhesség alatt is gyakoriak. A terhesség alatti fiziológias hypophysis-pajzsmirigy tengely változások ismerete megkönnyíti a valódi működészavarok felismerését. A Graves–Basedow-kór terhesség alatt spontán is javul. Ha kezelés szükséges, propylthiouracil választandó mind a terhesség, mind a szoptatás alatt. A kezelés során mérsékelt anyai hyperthyreosisra kell törekedni, mert a magzat ekkor euthyreoid. Magzati hyperthyreosis euthyreoid anyában is előfordulhat radiojód-kezelést vagy pajzsmirigyműtétet követően. A kórelőzményben szereplő, gyógyult Graves–Basedow-kór szülés után kiújulhat.

Kulcsszavak: Graves–Basedow-kór, terhesség, szoptatás, pajzsmirigy, hyperthyreosis

Nagy VE: PREGNANCY AND GRAVES' DISEASE

SUMMARY: The co-existence of pregnancy and thyroid disease is frequent. There are well-characterized changes in thyroid hormone economy during normal pregnancy. The early detection and treatment of thyroid dysfunction during pregnancy is inevitable. Graves' disease shows a self-limiting course during pregnancy. If treatment is needed, propylthiouracil is the drug of choice both during pregnancy and lactation. Maternal mild hyperthyroidism usually comes with fetal euthyroidism. If the mother is euthyroid after surgery or radioiodine treatment, her persisting TSH receptor antibodies may cause hyperthyroidism in the fetus. The recurrence of previously cured Graves' disease is common after delivery.

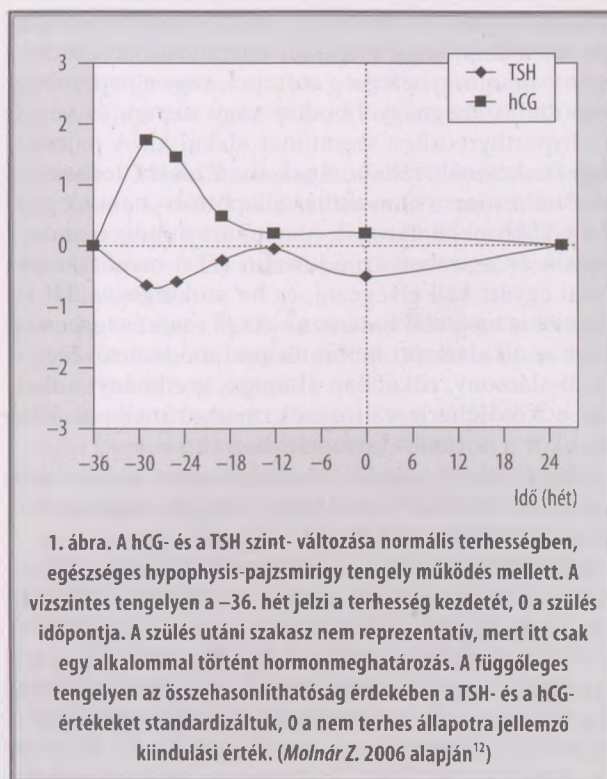
Key words: Graves' disease, pregnancy, lactation, thyroid gland, hyperthyroidism

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 143–145.

A pajzsmirigyműködés-zavarok prevalenciája, ha a szubklinikus eltéréseket is ide soroljuk, 6% körüli. A hazai jódelátottsági viszonyok között a pajzsmirigybősség is gyakori, így a működészavar és a gőb együtt 10%-ot meghaladó gyakoriságú. Ezek alapján érthető, hogy pajzsmirigybetegek fennállására, felismerésére terhesség alatt is fel kell készülni.¹¹

A pajzsmirigyhormonok homeosztázisa egészséges hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely mellett is megváltozik terhességben. Ennek egyik oka, hogy a humán choriogonadotrop hormon (hCG) a thyreoidestimuláló hormonhoz (TSH) hasonló szerkezetű glikoprotein hormon, és receptoraik is nagyfokú homológiát mutatnak, így az első trimeszter végén fiziológiásan kialakuló hCG-csúcs idején a nagy koncentrációban jelen lévő hCG képes a pajzsmirigysejtek TSH-receptorainak stimulálására. Ezt a TSH-szint csökkenése kíséri (1. ábra), és a hCG + TSH hatás eredőjeként a szabad tiroxin (fT₄) szintjének átmeneti emelkedése észlelhető, többnyire a normális tartományon belül.

A terhesség alatt mért emelkedett pajzsmirigyhormon-szint leggyakoribb oka a terhességi átmeneti hyperthyreosis, mely a fentiek alapján inkább állapotnak tekintendő. Ezt követi a Graves–Basedow (GB)-kór. A mola hidatidosa sem ritka, a mai terhességvizsgálás



1. ábra. A hCG- és a TSH szint- változása normális terhességben, egészséges hypophysis-pajzsmirigy tengely működés mellett. A vízszintes tengelyen a -36. hét jelzi a terhesség kezdetét, 0 a szülés időpontja. A szülés utáni szakasz nem reprezentatív, mert itt csak egy alkalommal történt hormonmegtárolás. A függőleges tengelyen az összehasonlíthatóság érdekében a TSH- és a hCG-értékeket standardizáltuk, 0 a nem terhes állapotra jellemző kiindulási érték. (Molnár Z. 2006 alapján¹²)

körülmények között azonban már csak elvétve okoz hyperthyreosist. A hyperemesis gravidarum az esetek felében szubklinikus hyperthyreosisal jár, ritkán manifeszt hyperthyreosis tüneteként jelentkezik.

A terhesség alatt kezelés-követés nélkül maradó GB-kór esetében a halva születés, koraszülés, thyreotoxikus krízis lényegesen gyakoribb.³ A GB-kór gyógyszeres kezelése során felismert – nem tervezett – terhesség, a terhesség alatt felismert GB-kór, és a GB-kór gyógyszeres, műtéti vagy radiojód-kezelését követően euthyreoiddá vált nőkben kiviselt terhesség esetén az endokrinológus teendői különbözőek. A terhességi komplikációk gyakorisága kezelt hyperthyreosis esetén is nagyobb, kb. kétszeres a nem pajzsmirigybeteg csoportjához képest, kezeletlen hyperthyreosis esetén ez a kockázat kilencszeres. Magzati szövődeményként koraszülés, halvaszületés, az anya vonatkozásában thyreotoxikus krízis fordul elő.³

A terhesség előrehaladtával a Graves–Basedow-kóros hyperthyreosis spontán javul. Ennek fő oka a terhességgel járó immunszuppresszió, de a javuláshoz hozzájárul a terhességi relatív jódhány is. Bár a terhesség előrehaladtával a TSH-receptort stimuláló antitest (TRAb) szintje csökken, és a betegek a második trimeszter végére általában gyógyszermentesen is euthyreoiddá válnak, ritkán az első trimeszterben átmeneti TRAb-emelkedés is előfordulhat.

A hyperthyreosis diagnosztikája terhesség alatt

Hyperthyreosisra kell gondolnunk terhesben, és ebben az irányban vizsgálatok szükségesek, ha nincs súlygyarapodás a terhesség alatt, vagy hyperemesis észlelünk, vagy a családi anamnézisben autoimmun pajzsmirigybetegség szerepel, vagy a pajzsmirigy tömöttebb, megnagyobbodott vagy surran, és végül, ha hyperthyreosisos szemtünet alakul ki. A pajzsmirigy funkcionális állapotának tisztázására terhességben – eltérően a nem terhes állapottól – nem elegendő a TSH-meghatározás, hanem azt mindig a szabad tiroxin és a szabad trijótironin (fT₃) meghatározásával együtt kell elvégezni, és ha szükséges, a TRAb szintjét is meg kell határozni. Az fT₄-mérés terhesség alatt az alkalmazott laboratóriumi módszertől függően ál-alacsony, ritkábban ál-magas eredményt adhat; ezt a kötőfehérje-változások magyarázzák; a TSH ilyenkor a normális tartományban van.¹²

Ha képpalkotó vizsgálat szükséges, erre az ultrahang a legjobb. Izotópdiaosztikai vizsgálat végzése terhesség alatt ellenjavallt.

Pajzsmirigybetegség jeleit nem mutató terhesben, szűrő jelleggel, ha a prekonceptcionális időszakban nem történt TSH-meghatározás, azt legkésőbb a 10–12. terhességi héten el kell végezni,⁴ kis érték esetén ugyanebből a mintából fT₄-et is meg kell határozni. A fent leírtak alapján az első trimeszter végén szubklinikus hyperthyreosisnak megfelelő helyzet, jól működő hypophysis-pajzsmirigy tengely mellett,

pajzsmirigybetegség hiányában is előfordulhat, ezek az esetek beavatkozást nem igényelnek. Differenciáldiagnosztikai szempontból a GB-kór jön szóba, amelyet az emelkedett antitestszint jellemez. Már az antitesteredmény megérkezése előtt segíthet a színes Doppler-vizsgálat, mivel GB-kórban fokozott pajzsmirigy-vaszkularizáció észlelhető.⁵

Magzati és újszülöttkori hyperthyreosis

A tiroxin és trijótironin a 16. terhességi hétig korlátlanul, a magzati pajzsmirigyműködés fokozatos kialakulása során pedig a későbbiekben csökkenő mértékben jut át a placentán. A TSH nem jut át a magzatba. Az immunglobulinok, így a TSH-receptor elleni antitest korlátlanul átjut, ami anyai GB-kór esetén magzati hyperthyreosis kialakulásához vezethet.

Ha az anya hyperthyreosisos, általában magzati hyperthyreosis is fennáll. Fokozott körültekintés szükséges, ha az anya pajzsmirigyműtétet vagy radiojód-kezelést követően a közelmúltban vált euthyreoiddá; a beavatkozásokat követően a TRAb akár egy évig is magas maradhat, és az euthyreoid terhes nő magzatában hyperthyreosist okozhat.⁸ Ugyancsak átjutnak a placentán a tiroosztatikumok, a methimasol (MMI) és kisebb mértékben a propylthiouracil (PTU) (lásd alább).

Magzati hyperthyreosisra kell gondolnunk, ha indokolatlan magzati tachycardiát, intrauterin retardációt, ultrahangvizsgálattal magzati strómát, a magzat fokozott mozgását vagy akcelerált csontosodást észlelünk. Különösen erős a gyanú, ha ezzel egyidejűleg az anya anamnézisében ablációval kezelt Graves-kór (műtét, ¹³¹I-kezelés) szerepel, az anyában magas TRAb-titert mérünk, vagy a kórelőzményben magzati vagy újszülöttkori hyperthyreosis szerepel.

Újszülöttben hyperthyreosisra utal, ha tachycardiát észlelünk kardiális dekompenzációval vagy anélkül, struma jelenléte, hiperexcitabilitás, a súlygyarapodás elmaradása jó étvágy ellenére, hepatomegalia splenomegalival vagy anélkül, tág szemrés, kétoldali gynecomastia, súlyosabb esetben hányás, hasmenés, láz, icterus, thrombocytopenia.¹³ Az anyai eredetű TRAb féléletideje az újszülöttben más IgG-hez hasonló, így az újszülöttkori hyperthyreosis néhány hét alatt spontán megszűnik. Az esetek egy részében a súlyos intrauterin hyperthyreosis összefüggésben, az újszülöttkori hyperthyreosis megszűnését követően, tartós „primer” hypothyreosis is kialakulhat.^{6,7}

A Graves–Basedow-kór kezelése terhesség alatt

A szokásos kezelési lehetőségek közül terhes nőben elsősorban gyógyszeres kezelés a választandó, alternatívaként kivételes esetben műtét jön szóba.⁹ Radiojód-kezelés terhesség alatt nem adható. Terhesség alatt a választandó gyógyszer a PTU.² MMI adása mellett néhány esetben kis területen jelentkező fejbőr-defek-

tust (aplasia cutis), choana atresiát, anus imperforatát, oesophagus-atresiát, tracheoesophagealis fistulát és szívfejlődési rendellenességet írtak le. Úgy tűnik, hogy az ok-okozati összefüggés csak az aplasia cutis esetében bizonyított. A PTU a magzatba és később az anyatejbe is kevésbé jut át, mint az MMI.

A gyógyszeres kezelés során olyan adagot kell választani, hogy az anya enyhén hyperthyreosisos legyen, ekkor a magzat nagy valószínűséggel euthyreoid lesz. „Block and replace” kezelési mód (nagy adagú tiroesztatikum és tiroxin kombinált adása) terhesség alatt értelemszerűen nem alkalmazható. A GB-kór a terhesség alatt kezelés nélkül is javul, ezért a gyógyszeradag fokozatos csökkentését követően az a harmadik trimeszterben általában elhagyható. A kompressziót okozó struma vagy többszörös gyógyszerallergia miatt szükségessé váló műtétet a második trimeszterben lehet elvégezni.¹⁰

A műtött vagy radiojóddal korábban kezelt euthyreoid, magas TRAb-szintű anya hyperthyreosisos magzatának kezelése az anyának adagolt, magzatnak célzott tiroesztatikummal történik. A választandó szer a PTU. Egyidejűleg az anyának tiroxin adására vagy a korábbi tiroxinadag emelésére lehet szüksége.¹³

A posztpartum időszak

Szoptatás alatt is a PTU részesítendő előnyben a tiroesztatikus hatású gyógyszerek közül, mivel ez kevésbé jut át az anyatejbe.¹⁰ PTU esetén az anyai tej/szérum arány napi 200 mg adása mellett 0,1, MMI napi 20 mg adása esetén az arány 1,0. Ha a PTU ellenjavallt, MMI is adható, mivel a szoptatás alatt szedett MMI a gyermek intellektuális és szomatikus fejlődését nem befolyásolja.¹

Korábbi gyógyszeres kezelés befejezését követően, euthyreoid állapotban vállalt terhesség a GB-kór szülés utáni relapszusának esélyét másfélszeresére növeli.¹⁴ Nem eldöntött, hogy a frissen felismert GB-kór gyakoribb-e a posztpartum időszakban, egyes adatok szerint 35 éves kor fölött ennek rizikója nagyobb.¹⁵ Amennyiben az anamnézisben GB-kór szerepel, a szülést követő 6 hónapban recidíva irányában obszerváció szükséges.

Irodalom

1. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M: Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3233-3238.
2. Cooper DS: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; **352**: 905-917.

3. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG: Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **160**: 63-70.
4. Glinoe D: The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998; **10**: 403-411.
5. Hari Kumar KV, Vamsikrishna P, Verma A, Muthukrishnan J, Meena U, Modi KD: Evaluation of thyrotoxicosis during pregnancy with color flow Doppler sonography. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; **102**: 152-155.
6. Kempers MJE, Tijn DAV, Trotsenburg ASPV, Vijlder JJM, Wiedijk BM, Vulsmá T: Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: Detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5851-5857.
7. Kempers MJE, Trotsenburg ASP, Rijn RR, Smets AMJB, Smit BJ, Vijlder JJM, Vulsmá T: Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2984-2991.
8. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O: TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; **158**: 69-75.
9. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J: Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; **160**: 1-8.
10. Mandel SJ, Cooper DS: The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 2354-2359.
11. Mezosi E, Molnar I, Jakab A, Balogh E, Karanyi Z, Pakozdy Z, Nagy P, Gyory F, Szabo J, Bajnok L, Leovey A, Kakuk G, Nagy EV: Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endocrinol* 2000; **143**: 479-483.
12. Molnár Z, Szabó Z, Gazdag A, Jenei K, Jakab A, Mezősi E, Lenkey Á, Boda J, Varga E, Karányi Z, Major T, Póka R, Erdei A, Nagy EV: Pajzsmirigy és graviditás: a laboratóriumi paraméterek változása egészséges nőkben. *Magy Belorv Arch* 2006; **60**: 65-70.
13. Polaka M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D: Congenital hyperthyroidism: The fetus as a patient. *Horm Res* 2006; **65**: 235-242.
14. Rochester DB, Davies TF: Increased Risk of Graves' Disease After Pregnancy. *Thyroid* 2005; **15**: 1287-1290.
15. Rotondi M, Cappelli C, Piralì B, Pirola I, Magri F, Fonte R, Castellano M, Rosei EA, Chiovato L: The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3985-3988.

Levelezési cím: Dr. Nagy. V. Endre
DEOEC, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék
4012 Debrecen, Pf. 19
E-mail: nagy@internal.med.unideb.hu

Klasszikusok

TARTSA MŰSORON ŐKET!

L-THYROXIN[®]

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

A (HORMON) EGYENSŰLY
MEGTARTÁSA

RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

ATC kód: S01 HA01, 50 Hening tabletta, 100 Hening tabletta H03A A01

HATÓANYAG: 0,05 mg, illetve 0,10 mg levotiroxin-nátrium tablettánként. **JAVALLAT:** Az L-Thyroxin kiegészíti, vagy helyettesíti a szervezet pajzsmirgyszórvány termelését. Hypothyreosis. Benignus euthyroid struma. Thyreoiditis (Hashimoto's thyreoiditis, lymphocytás thyreoiditis, atrofikus thyreoiditis, elsődleges myxodémával, postpartum thyreoiditis, citokin indukálta thyreoiditis) pajzsmirgyszórvány. Részleges vagy teljes pajzsmirgyszórvány műtét és radiojód utókezelésére. Recidiva profilaxis strumectomia után. Hypothyreosis esetén thyreostaticummal együtt adandó. Pajzsmirgyszórvány szuppressziós teszt. **ELLENJAVALLAT:** A készítménnyel, illetve annak bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység. A hyperthyreosis bármely formája kivéve, ha thyreostaticumokkal történő kezelés kiegészítésére. euthyroid betegnek adják. **ADAGOLÁS:** Individualis. Hypothyreosis Felhívás: A kezelést kis adagokkal (naponta 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 pajzsmirgyszórvány kezelés különleges óvatosságot 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 betegek teljes szubsztitúciót elérjünk. 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/m² testfelszín. Minden esetben egyénileg kell a szükséges adagot megállapítani. Euthyroid struma: 100-200 µg levotiroxin-nátrium naponta. Hypothyreosis (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. Pajzsmirgyszórvány: 150-300 µg levotiroxin-nátrium naponta. Pajzsmirgyszórvány műtét vagy radiojód terápia után: 100-200 µg levotiroxin-nátrium naponta. Pajzsmirgyszórvány szuppressziós teszt: 100-200 µg levotiroxin-nátrium 14 napon át. **MELLÉKHATÁS:** Hypothyreosisra jellemző tünetek (tachycardia, szívdobogás, aritmia, angina, tremor, idegesség, fejfájás, ingerlékenység, izzadás, súlycsökkenés, álmatlanság, hasmenés, izomgyengeség) és izomgörcsök, láz, meleg intolerancia, menstruációs rendellenességek) jelentkezhetnek, különösen nagy adagoknál. A panaszok általában megszűnnek dóziscsökkentést, vagy a kezelés átmeneti leállítását követően. A kezelés átmenetileg csökkentett dózissal szabad tovább folytatni. Kardialis tünetek jelentkezése esetén béta-blokkoló adása javasolt. Urticaria, exanthema is előfordulhat. **FIGYELMEZTETÉS:** A levotiroxin fokozott elővigyázatossággal adható cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknek, valamint idős golyvás, normális pajzsmirgyszórvány működéssel rendelkező, myocardialis infarctuson átesett vagy angina pectorisban szenvedő betegeknek, illetve óvatosságot igényel diabetes mellitusban és diabetes insipidusban is. Szívritmuszavar, akut szívizomgyulladás, illetve cardiacis decompensatio esetén csak ezek megszüntetése után szabad a kezelést a készítménnyel megkezdeni. Nem megfelelően kezelt mellékvesekéreg-elégtelenség esetén a levotiroxin adása akut mellékvesekéreg-elégtelenséget válthat ki. Autonóm adenoma gyanúja esetén a kezelés megkezdése előtt TRH teszt vagy szuppressziós szonitogram elvégzése javasolt. **FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYSZÁM:** OGYI-T-1417/01 (L-Thyroxin 50 Hening tabletta) 50 db, OGYI-T-1417/02 (L-Thyroxin 50 Hening tabletta) 84 db, OGYI-T-1417/03 (L-Thyroxin 50 Hening tabletta) 100 db, OGYI-T-1418/01 (L-Thyroxin 100 Hening tabletta) 50 db, OGYI-T-1418/02 (L-Thyroxin 100 Hening tabletta) 84 db, OGYI-T-1418/03 (L-Thyroxin 100 Hening tabletta) 100 db.

KÉRJUK, OLVASSA EL A TELJES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁST!

	Fogy ár (Ft)	Támogatás (Ft)	Térti ár (Ft)
L-Thyroxin [®] 100 Hening tabletta	847	678	169
L-Thyroxin [®] 50 Hening tabletta	720	576	144

2009. novemberi érvényes árak www.odp.hu/gyogyszer/katalogus

PAJZSMIRIGYGÖBÖK DIAGNOSZTIKÁJA ÉS TERÁPIÁJA TERHESSÉGBEN

Dr. Bodor Miklós

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: *Pajzsmirigygöbök gyakran fordulnak elő fiatal nőbetegekben. Irodalmi adatok alapján a terhesség a meglévő göbök növekedésére hajlamosít, valamint új göbök kialakulásának is kedvez. A terhesség során felismert pajzsmirigygöbök kivizsgálásának menete megegyezik a nem terhes populációban alkalmazottól, mégis néhány speciális szempontot figyelembe kell venni. A terhesség során felismert 1 cm-nél nagyobb göbök finomtű-biopsziáját feltétlenül el kell végezni. Az első vagy korai második trimeszterben felfedezett, és citológiai vizsgálattal malignusnak véleményezett göbök esetén a terhesség megszakítása nem indokolt, a pajzsmirigyműtét a második terhességi harmadban biztonságosan elvégezhető. A várandós döntését is figyelembe véve a posztpartum periódusra halaszthatjuk a sebészeti beavatkozást, mivel a differenciált pajzsmirigyrákok lassan nőnek és a prognózis halasztott műtét esetén nem rosszabb, mint a második trimeszterben elvégzett műtét esetén.*

Kulcsszavak: *pajzsmirigygöb, pajzsmirigyrák, terhesség*

Bodor M: THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF THYROID NODULES DURING PREGNANCY

SUMMARY: *There is a remarkable incidence of thyroid nodules in young women in Hungary. Pre-existing thyroid nodules are prone to increase in size during pregnancy as well as new nodules are also often detected. The management of thyroid nodules discovered during pregnancy should be similar to that of non-pregnant patients. However, some unique concerns need to be taken into consideration. Fine needle aspiration cytology should be performed for all thyroid nodules greater than 1 cm in pregnancy. When nodules discovered during the 1st or early 2nd trimester of pregnancy are found to be thyroid cancer on fine needle aspiration, surgery may be safely performed in the 2nd trimester. Depending, in part, on the decision of the pregnant woman, surgery may be postponed to the period soon after delivery since differentiated thyroid cancer grows slowly. The long term outcome is similar with 2nd trimester or after-delivery surgery.*

Key words: *thyroid nodules, thyroid cancer, pregnancy*

Magy Belov Arch. 2010; 63. 147–150.

Az elmúlt két évtizedben – más orvosi területekhez hasonlóan – a terhességhez társuló pajzsmirigybetegségek kialakulása és megértése, valamint kezelése terén is sok erőlelérés történt. Ezen eredmények közé sorolhatjuk a terhesség során alkalmazott levotiroxin-pótlást, a jódihiány anyai és a magzati hatását, a posztpartum thyreoiditist, valamint a graviditás során felismert göbös megbetegedések kezelésének problémaköreit.

Ismert, hogy a terhesség hatással lehet a már meglévő pajzsmirigybetegségekre, és fordítva, bizonyos pajzsmirigybetegségek a graviditás kimenetelére vannak befolyással, hatásuk mind az anyát, mind magzatát érinthetik. Ugyanakkor a terhes nő több egészségügyi szakember (nőgyógyász, védőnő, háziorvos, belgyógyász/endokrinológus) együttes gondozása alatt áll, ezért megfelelő klinikai-szakmai útmutatók megalkotása nélkülözhetetlen.

A pajzsmirigygöbök gyakran fordulnak elő fiatal nőkben, különösen olyan – enyhén-mérsékeltén jód-

hiányos – területeken, mint hazánk,⁷ és a terhesség kapcsán végzett vizsgálatok gyakran az első lehetőséget jelentik arra, hogy a meglévő pajzsmirigygöböket felismerjük.^{3,9} A terhességben felismert göbök incidenciáját és a göbök méretbeli változását illetően több klinikai vizsgálat is történt, döntően jódihiányos területeken. Egy belga prospektív vizsgálatban 176 terhes nőn végzett felmérés során 3%-ban észleltek pajzsmirigygöbösséget a graviditás korai szakában, ám a vizsgálatot egy héttel a szülést követően megismételve 60%-ban a meglévő göbök növekedését tapasztalták, 20%-ban pedig új göbök kialakulását regisztrálták. Egy másik – német – vizsgálatban azt találták, hogy terhességet követően a pajzsmirigygöbök száma szignifikánsan nagyobb, mint nulliparák esetében (25% vs. 9%). A terhességek számának növekedésével ez a szám tovább emelkedik: három vagy több terhesség után 34%-ban találtak göböket, szemben a 21%-kal, melyet egy vagy két terhesség

után regisztráltak.¹¹ Tehát a vizsgálatok egyértelműen arra utalnak, hogy a terhesség a meglévő göbök növekedésére hajlamosít, valamint új göbök kialakulásának is kedvez.

A pajzsmirigygöbök kivizsgálásának menete terhességben

A terhesség során felismert pajzsmirigygöbök kivizsgálásának menete lényegesen nem különbözik a nem terhes populációban alkalmazottól, mégis néhány speciális szempontot (vizsgálatok típusa, időzítése, sebészeti beavatkozás időpontja) figyelembe kell venni.¹⁴ Egy frissen felismert pajzsmirigygöb esetén a diagnózis és a további kezelés elbírálásának alapja a finomtűs aspirációs biopszia eredményétől függ (Fine Needle Aspiration Biopsy, FNAB). Bár közismerten a göböknek csak kis hányada rosszindulatú, a terhesség során a daganatos betegségtől való félelem felerősödik. Ezért FNAB végzése terhességben igazolt göb esetén mindenképpen ajánlott. Ugyanakkor már itt célszerű megjegyezni, hogy számos vizsgálat igazolta, hogy még malignus göbök esetén sem volt a késői prognózist illetően különbség a között, hogy a műtétet a második trimeszterben, vagy a szülést követő időszakban végezték el.^{4,8} A finomtű-biopszia eredménye segíthet a posztpartum időszak tervezésében, így a szoptatás időtartamának vagy – malignitás esetén – a sebészeti beavatkozást követő radiojód-terápia optimális idejének meghatározásában. Másfelől daganat diagnózisa esetén a műtét egy éven túli halasztása a betegség nemkívánatos progressiójához és romló életkilátáshoz vezethet.⁶

A pajzsmirigylultrahang (UH) hatásos nem-invazív módszer a domináns göb differenciálásában (szolid vs. cisztikus), a fizikális vizsgálattal nem tapintható göbök felderítésében, valamint a már meglévő göb növekedésének követésére, olykor a göb entitásának eldöntésében is segítséget nyújthat. A szabályos szél, halo jel (fényes mező, mely a léziót övezi), hiperechogenitás és tojáshej-kalcifikáció benignus elváltozást valószínűsítenek, míg széli szabálytalanság, vaszkularizáltságra utaló hipoechogenitás és mikrokalcifikáció jelenléte inkább malignitást sejtetnek (1. táblázat). Az ultrahang segítségünkre lehet a FNAB során nehezen tapintható, vagy részben cisztikus elváltozások biop-

szíja esetén. A FNAB biztonságos, hatásos diagnosztikai eszköz, melyet minden 1 cm-nél nagyobb göb esetén rutinszerűen célszerű elvégezni.³ A terhesség során felismert göb esetén a FNAB elvégzése különösen fontos, tekintettel arra, hogy terhesség alatt jód- vagy technécium-szcintigráfia abszolút ellenjavallt. Ugyanakkor rendkívül fontos, hogy a FNAB-t tapasztalt vizsgáló(k) végezze(k).

A pajzsmirigygöbök kezelése terhességben

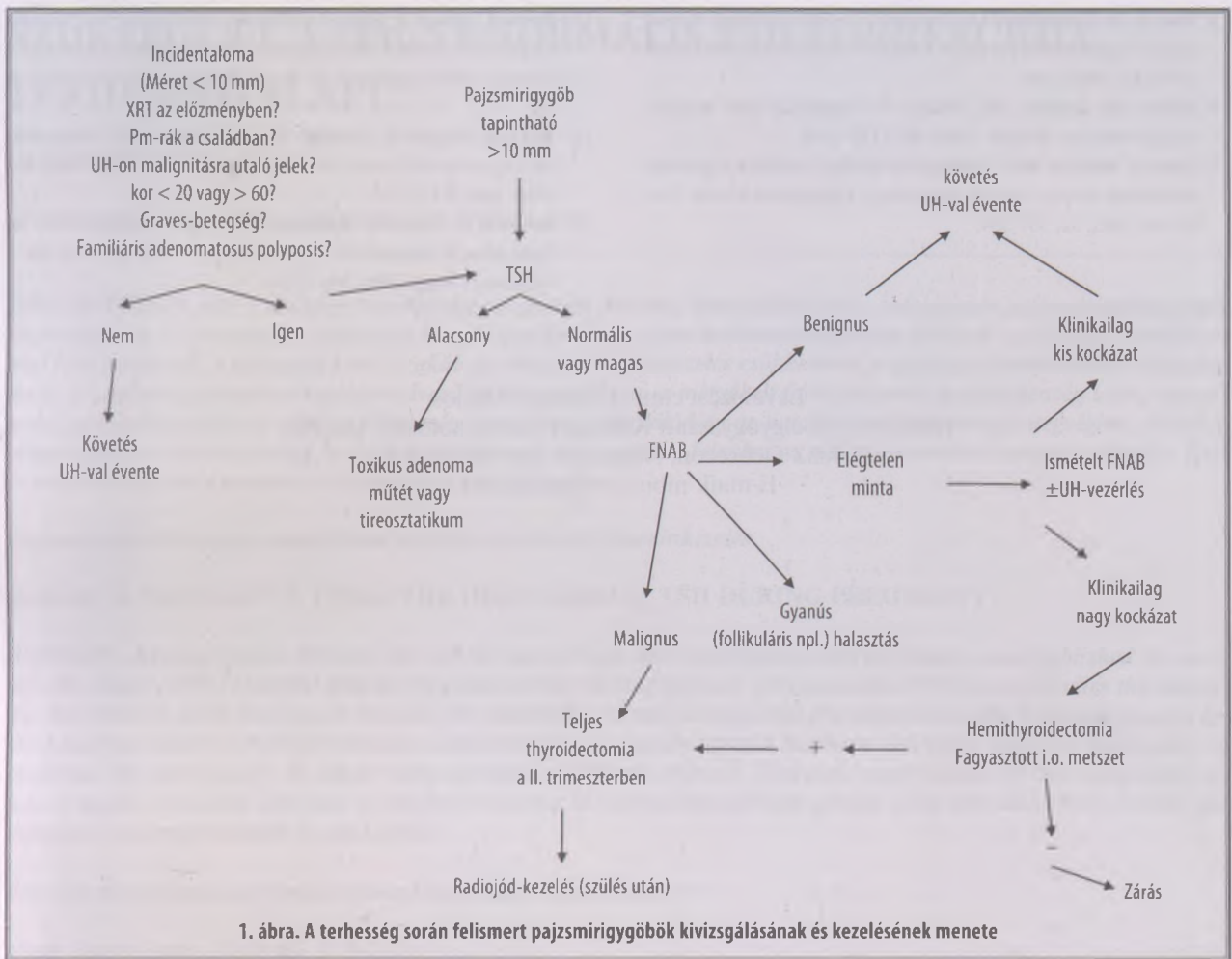
Az előbb taglaltaknak megfelelően a göbök terápiaja a FNAB eredményétől függ. A legtöbb göbös lézió citológiailag benignus és nem igényel sebészeti kezelést. Ha a biopszia eredménye malignitásra gyanús, vagy egyértelműen malignus, úgy a kezelés meghatározásában figyelembe kell venni a gesztációs kort, a tumor entitását és a beteg hozzáállását, kívánságát. Ha a FNAB-citológia papilláris, follikuláris vagy medulláris carcinomát igazol és a felismerés már a terhesség elején megtörtént, úgy a második trimeszterben a műtét elvégezhető.⁸ Papilláris rák diagnózisa esetén a műtét a szülést követő időszakra halasztható, mivel nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy a terhesség rontaná a későbbi prognózist, vagy a sebészeti beavatkozás halasztása befolyásolná a kimenetelt jól differenciált pajzsmirigyrák esetén.^{16,10} Ha a citológia follikuláris neoplasiát mutat, a malignitás kockázata 20% alatt van, így a műtét ebben az esetben is a szülést követő időszakra halasztható. Amennyiben a beteg úgy kívánja, valamint ha a göb jelentős növekedést mutat a terhesség alatt, úgy a terhesség második harmadában a műtét elvégezhető. Hürthle-sejtes follikuláris neoplasia esetén – a daganat agresszívebb jellege miatt – a terhesség alatti sebészeti kezelést szorgalmazzuk. Ha a göb a harmadik trimeszterben kerül felismerésre, a további kivizsgálást és kezelést a posztpartum időszakra halaszthatjuk.^{2,12} A terhesség során felismert pajzsmirigygöbök kivizsgálásának algoritmusát az 1. ábra szemlélteti.

Az irodalmi adatok alapján a terhesség a differenciált pajzsmirigy-carcinoma prognózisát nem befolyásolja, így a terhesség megszakítása semmiképpen sem indokolt. Egy nemrégiben elvégzett vizsgálat során – melyben nagyszámú, pajzsmirigyrákkal diagnosztizált terhes nőt vizsgáltak – nem mutatkozott különbség a késői kimenetelt illetően a nem-terhesekhez viszonyítva.¹³ Ugyanakkor a terhesség során végzett műtétek sem voltak befolyással a terhesség kimenetelére.

Gyakran felmerül a korábban pajzsmirigyrák miatt kezelt nők ismételt terhességének kockázati kérdése. Friss adatok arra utalnak, hogy a terhesség nem jelent fokozott kockázatot a daganatos betegség kiújulását illetően olyan nők esetében, akiket gyógyultnak nyilvánítottak. Ugyanakkor – ritkán – az újabb graviditás az ismert metasztázisok progressióját okozhatja.⁵

1. táblázat. A pajzsmirigygöbök elkülönítő kórisméje ultrahangvizsgálat során

Benignus jellegzetességek	Malignus jellegzetességek
Szabályos szél	Szabálytalan szél
Halo jel	Nincs halo
Hiperechogén	Hipoechogén (vaszkularizált)
Tojáshej-kalcifikáció	Mikrokalcifikáció



1. ábra. A terhesség során felismert pajzsmirigygöbök kivizsgálásának és kezelésének menete

Összességében tehát a terhesség során felismert 1 cm-nél nagyobb göbök finomtű-biopsziáját feltétlenül el kell végezni. Amennyiben a göb nem tapintható – valamint a találati biztonság fokozására –, ultrahang-vezérelt biopszia végezhető. Az első vagy korai második trimeszterben felfedezett és citológiai vizsgálattal malignusnak véleményezett göbök esetén a terhesség megszakítására nincs szükség, de az esetleges műtétet a második terhességi harmadban célszerű elvégezni. Ha a FNAB eredménye follikuláris neoplasiát vagy papillaris pajzsmirigyrákot mutat és a betegség nem mutat előrehaladott fázist, a terhes anya döntése alapján a posztpartum periódusra tolhatjuk a sebészeti beavatkozás időpontját, mivel a differenciált pajzsmirigyrákok lassan nőnek, és a prognózis a rendelkezésre álló adatok alapján nem rosszabb, mint a második trimeszterben elvégzett műtét esetén. Ugyanakkor, ha a műtétet a szülést követő időpontra halasztjuk, kis dózisu pajzsmirigyhormon-pótlás indokolt a TSH szupprimált – de mérhető – szintjének elérésére, így minimalizálva a daganat növekedésének kockázatát.

A terhesség alatt felismert pajzsmirigygöb kivizsgálása és kezelése mindig a szülész és az endokrinológus szoros együttműködése mellett történjen.

Irodalom

- Choe W, McDougall IR: Thyroid cancer in pregnant women: diagnosis and therapeutic management. *Thyroid* 1994; 4: 433-435.
- Doherty C, Shindo M, Rice D, Montero M, Mestman JH: Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 1995; 105: 251-255.
- Hamburger JI: Thyroid nodules in pregnancy. *Thyroid* 1992; 2: 165-168.
- Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T: Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1191-1193.
- Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, Tuttle RM: Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors. *Thyroid* 2007; 17: 543-547.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
- Mezosi E, Molnar I, Jakab A, Balogh E, Karanyi Z, Pakozdy Z, Nagy P, Gyory F, Szabo J, Bajnok L, Leovey A, Kakuk G, Nagy EV: Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 479-483.

8. **Moosa M, Mazzaferri EL:** Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82:** 2862-2866.
9. **Rosen IB, Walfish PG, Nikore V:** Pregnancy and surgical thyroid disease. *Surgery* 1985; **98:** 1135-1140.
10. **Sam S, Molitch ME:** Timing and special concerns regarding endocrine surgery during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; **32:** 337-354.
11. **Struve C, Haupt S, Ohlen S:** Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. *Thyroid* 1993; **3:** 7-9.
12. **Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS:** Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Int Med* 1996; **156:** 2317-2320.
13. **Yasmeen S, Cress R, Romano PS, Xing G, Berger-Chen S, Danielsen B, Smith LH:** Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; **91:** 15-20.

Levelezési cím: Dr. Bodor Miklós
DEOEC, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98, Pf. 19
E-mail: mbodor@gmail.com

SZÜKSÉGES-E A MAGAS-NORMÁLIS TSH KORREKCIÓJA TERHESSÉG ALATT?

Dr. Konrády András

Jávorszky Ödön Kórház, Belgyógyászati Osztály, Vác

ÖSSZEFOGLALÁS: A sikertelen terhességek (spontán abortus, koraszülés) és az autoimmun pajzsmirigybetegek társulása már 15 éve ismert. 2006-ban Negro közölte, hogy olyan terhes asszonyokon, akiknek a TSH-ja normális és anti-TPO-pozitív, a terhesség korai szakában elkezdett tiroxinkezelés csökkentette a szülészeti komplikációk előfordulását. A pajzsmirigyhormon-kezelés kedvező hatásának fő oka a mérsékelt fokú pajzsmirigy-elégtelenség lehet, vagy az anyai pajzsmirigyfunkció csökkent képessége arra, hogy adaptálódjon az autoimmun pajzsmirigybetegehez. Ennek a megerősítésére mindazonáltal további tanulmányok szükségesek. Jelenleg az első trimeszterben magas-normális TSH és antitestpozitivitás esetén a tiroxinkezelés mérlegelendő.

Kulcsszavak: terhesség, autoimmun pajzsmirigybetegek, tiroxinkezelés

Konrády A: SHOULD WE TREAT THE HIGH NORMAL TSH DURING PREGNANCY?

SUMARY: An association between the risk of miscarriage and autoimmune thyroid disease was published 15 years ago. R. Negro (2006) reported that in pregnant women having normal TSH and anti-TPO autoantibodies the thyroxine treatment in early stages can decrease the prevalence of miscarriage and premature delivery. The main reason for the beneficial effect of thyroid hormone administration is a subtle thyroid hormone deficiency and/or a lesser ability of maternal thyroid function to adapt with autoimmune thyroid disease. However, confirmation of this supposition by future studies is needed. Recently in the first trimester in women having high normal TSH and anti-TPO positivity the thyroxine treatment should be considered.

Key words: pregnancy, thyroid autoimmunity, thyroxine treatment

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 151–153.

Metaanalízises tanulmányokból ismeretes a sikertelen terhességek és az autoimmun pajzsmirigybetegek (AITD) szignifikáns társulása.^{1,2,11} A koraszülések (32. hét előtt) veszélye is kétszerezése nő a tiroglobulin és a peroxidáz elleni antitest (ahTg és aTPO) pozitivitása esetén.¹⁰

Számos elképzelés látott napvilágot a jelenség kapcsolatban, de ok-okozati viszonyt nem sikerült bizonyítani. 2004-ben még ígéretes perspektívának tűnt, hogy aTPO-pozitivitás és magasabb TSH-szint esetén a tiroxinkezelés csökkentené a sikertelen terhességek számát,⁹ a tiroxinkezelés azonban nem javította az asszisztált reprodukció sikerességét aTPO-pozitív anyákon.⁷ Negro másik, nagy visszhangot kiváltott tanulmánya 2006-ban jelent meg,⁶ amelyben azt vizsgálták, hogy a terhességek első harmadától alkalmazott tiroxinkezelés hogyan befolyásolja az aTPO-pozitív anyákon a spontán abortus és a koraszülés gyakoriságát, összehasonlítva az aTPO-pozitív és nem kezelt, ill. az antitestnegatív anyákon előforduló komplikációkkal. A lényeges eredményeket sorolja fel az 1. táblázat.

Az adatokból kitűnik, hogy a korai tiroxinkezelés esetén szignifikánsan kevesebb vetélés/koraszülés fordult elő, mint az ugyancsak aTPO+, de kezeletlen anyákon. A szerzők ajánlják a tiroxinkezelést azokon a terheseken, akikben az aTPO magas titerben pozitív és szérumban TSH-értékük meghaladja a 2,0 mIU/l szintet.

A tanulmányból kiemelendő, hogy az átlagos TSH-érték nagyobb volt az aTPO-pozitív anyákon, és ha nem kaptak tiroxint, a TSH progresszíven nőtt a terhesség folyamán. Fontos, hogy a tiroxinkezelést korán kezdték el (a 10. hét körül).

1. táblázat. Tiroxinkezelés hatása a szülészeti szövődményekre

	aTPO-pozitív		aTPO-negatív
	T ₄ -kezelt	nem kezelt	
Vetélés	3,50%	13,85%	2,40%
Koraszülés	7,00%	22,40%	8,20%

Már 1990-ben leírták a vetélések és az autoimmun pajzsmirigybetegségek közötti kapcsolatot,¹¹ amit számos tanulmány megerősített. Megállapították, hogy a vetélés veszélyét megháromszorozza AITD fennállása.⁹

Három munkahipotézist állítottak fel a klinikai észlelések magyarázatára:

1. Az AITD marker, amely jelzi az autoimmun egyensúlyzavart, és ez felelős a foetus gyakoribb rejekeiójáért.
2. Az euthyreosis ellenére enyhe, latens pajzsmirigyhormon-hiány áll fenn, vagy a mirigynek a terhességi változásokhoz történő adaptációs készsége csökken (AITD miatt csökkent funkcionális rezerv kapacitás).
3. Az AITD-s betegek a megtermékenyítés ritkább, az átlagosnál 3-4 évvel később következik be, vagyis idősebben esnek teherbe, és ezért a magzatvesztésnek jobban ki vannak téve.⁴

A spontán vetélések immunológiai hátterében a celluláris immunreaktivitás Th2 típusú, ellenanyagképző aktivitásának a Th1 típusú, celluláris immunitást indukáló tevékenység felé történő eltolódása jelölhető meg.³

A *Negro*-tanulmány⁶ bírálatok is érték.⁵ Ezek megemlítik, hogy az nem volt placebokontrollált, kettős vak vizsgálat, a TSH az aTPO-pozitív terheseken már a beavatkozás előtt szignifikánsan magasabb volt a kontrollokénál, továbbá, hogy a tiroxin dózisa tetszőleges volt. Mindemellett le kell szögezni, hogy ez volt az első olyan prospektív, randomizált vizsgálat, amely a tiroxin jótékony hatásával foglalkozott AITD-s terheseken, különös tekintettel a szülészeti szövődmények alakulására.

A *Negro*-tanulmány⁶ alapján joggal vetődik fel a szűrés kérdése: honnan tudjuk, hogy a terhes aTPO-pozitív-e és mennyi a TSH-ja? A szisztémás, minden terhesre kiterjedő szűrés rendkívül költséges lenne. Adott rizikó csoportokban azonban a TSH és az aTPO szűrése feltétlenül indokolt.

Ezek a következők: struma, pajzsmirigy-reszekció utáni állapot, göbös struma, lezajlott szubakut thyroiditis, 1-es típusú diabetes mellitus, egyéb autoimmun betegség fennállása, kórelőzményben vetélés/koraszülés. Infertilitás kivizsgálásához is hozzátartozik a TSH és az aTPO meghatározása.

A legfontosabb kérdés az lehet, hogy milyen értékeknél és mikor kell tiroxinkezelést végezni: a kérdésre bizonyítékokon alapuló válasz ma még nem adható.

Fontos, hogy az anyai TSH-értéknél figyelembe kell venni a trimeszter-specifikus intervallumokat, mert ezek különböznek a nem terhesekétől.¹² Ha ezt nem tesszük, a hibás értékelés elérheti a 18%-ot!

Az átlagos anyai TSH-értékek trimeszterenként: 0,86 – 0,93 – 1,11 mIU/l. Ezek alapján a 2,0–2,5 mIU/l feletti értékeket terheseken kórosnak kell tekinteni az első trimeszterben.

Ez a helyzet gyakran aTPO-pozitivitás mellett fordul elő. *Glinoe*r azt ajánlja, hogy ilyenkor meg kell fontolni a tiroxinkezelést.^{4,8}

Ma még túl korai lenne végleges érvényű következtetéseket levonni, a kérdés *Negro* tanulmánya⁶ alapján azonban joggal és hangsúlyosan vetődik fel.⁵ Két nagy folyamatban lévő prospektív tanulmány (USA és Nagy-Britannia) foglalkozik a problémával, és ezek lezárása után lehet majd várhatóan – bizonyítékokon alapuló – választ adni arra, hogy „magas” (>2,5 mIU/l) TSH és aTPO-pozitivitás esetében korai terhességben indokolt-e a tiroxinkezelés.

(Megjegyzés: szerző tudomása szerint több vezető európai intézetben alkalmazzák a tiroxinkezelést a fenti esetekben. Bár a TSH- és aTPO-szűrés kérdése egy másik diszkusszió tárgya, megjegyzem, hogy az USA-ban a korábban felsorolt esetekben kiterjedten alkalmazzák, sokszor még szélesebb körben is).

Irodalom

1. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TGM, Bonsec GJ: Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocr* 2009; **160**: 986-991.
2. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno BW, Cunningham FG: Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; **105**: 239-245.
3. Fülöp V: Sikertelen terhességek immunológiai háttere. *Lam* 2008; **18**: 851-855.
4. Glinoe D: Editorial: Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? *J Clin Endocr Metab* 2006; **91**: 2500-2502.
5. Krassas GE, Perros P, Kaprara A: Thyroid autoimmunity, infertility and miscarriage. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008; **3**: 127-136.
6. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocr Metab* 2006; **91**: 2587-2591.
7. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismomdi R, Locorotondo G, Caroli P, Pezzatossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; **20**: 1529-1533.
8. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D: Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007; **66**: 309-321.
9. Prummel MF, Wiersinga WM: Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 751-755.
10. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, Davies TF, Scholl THO: The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; **15**: 351-357.
11. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies T: Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid antibodies. *Jama* 1990; **264**: 1422-1425.

12. Stricker Rt, Echenard M, Eberhart R, Chevallier M-C, Perez V, Quinn FA., Stricker R: Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. Eur J Endocr 2007; 157: 509-514.

Levezési 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

A Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány és a Semmelweis Egyetem

II. Belklinikájának közös tudományos rendezvénye

– A diabetes mellitus és társbetegségek

A tudományos program fővédnöke: *Prof. dr. Magyar Kálmán* akadémikus

A tudományos ülés helyszíne: **Európa Kongresszusi Központ, 1021 Budapest, Hárshegyi út 5-7.**

A tudományos ülés időpontja: **2010. október 5. 10.00–18.00 óra**

A Tudományos Ülés akkreditációja, pontszerzés diabetológus-, valamint PhD-hallgatók számára folyamatban van.

A részvétel ingyenes.

Szervezők: *Prof. dr. Somogyi Anikó, Dr. Pusztai Péter, Dr. Nagy Géza, Dr. Varga Tímea, Dr. Sárman Beatrix*

Technikai segítséget nyújt: Back és Rosta Kft. és a Semmelweis Egyetem II. Belklinikájának nővérei, medikusai.

Részvételi szándékát kérjük az alábbi címre visszajelezni (név, munkahely, pecsétszám, ha orvos), ezzel nagymértékben segíti munkánkat: *Prof. dr. Somogyi Anikó, Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. Tel.: (1) 266-0926, fax: (1) 266-0816, e-mail: Somogyi@bel2.sote.hu*

További információk a <http://www.cukorbetegkert.hu> weboldalon.

Tervezett program

10.00–10.15 Ünnepléses megnyitó: *Prof. dr. Magyar Kálmán* akadémikus és *prof. dr. Rác Károly* tanszékvezető

I. Szekció – Üléseelnök: *Prof. dr. Klebovich Imre*

10.15–10.45 Dr. Csibri Éva: Diabetes és Alzheimer-kór

10.45–11.15 Dr. Réthelyi János: Diabetes és skizofrénia

11.15–11.45 Dr. Nagy Géza: Diabetes és depresszió

11.45–12.15 Prof. dr. Klebovich Imre: Diabetes: gyógyszer- és étel-interakciók

12.15–12.30 Megbeszélés

12.30–13.30 A Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány és a II. Belgyógyászati Klinika fogadása a tudományos ülés résztvevői számára

II. Szekció – Üléseelnök: *Prof. dr. Hunyady Béla*

13.30–14.00 Dr. Rosta András: Diabetes és daganatos betegségek

14.00–14.30 Dr. Bánhegyi Dénes: Kombinált antiretrovirális kezeléshez társuló anyagcsere-eltérések

14.30–15.00 Dr. Juhász Márk: Diabetes és coeliakia

15.00–15.15 Prof. dr. Hunyadi Béla: Diabetes és a C vírus

15.15–15.45 Megbeszélés

III. Szekció – Üléseelnök: *Prof. dr. Somogyi Anikó*

15.45–16.15 Dr. Bajnok László: Diabetes és metabolikus szindróma

16.15–16.40 Dr. Reismann Péter: Diabetes és a pajzsmirigybetegségek

16.40–17.00 Dr. Ruzicska Éva: Diabetes és a csontanyagcsere


17.00–17.20 Dr. Valkusz Zsuzsa: Diabetes és az osteoporosis

17.20–17.30 Prof. dr. Somogyi Anikó: Diabetes és a társbetegségek

17.40–17.55 Megbeszélés

Zárszó: Prof. dr. Karsai György a Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány kuratóriumának elnöke



A  elkötelezett az onkológiai kutatásban, innovatív tumormarker tesztek fejlesztésében.

Elecsys[®] tumormarkerek:

- széles termékpaletta

AFP

CA 125

CA 15-3

CEA

Cyfra 21-1

CA 19-9

CA 72-4

Ferritin

PSA total

HCG Total+B

Free PSA

NSE

S100

TG

anti-TG

A PAJZSMIRIGYMŰKÖDÉS MEGÍTÉLÉSE TERHESSÉGBEN

Dr. Toldy Erzsébet,^(1,3) Dr. Horváth Dóra,⁽²⁾ Dr. Lócsei Zoltán⁽²⁾

(1) Markusovszky Kórház, Szombathely, Központi Laboratórium

(2) Markusovszky Kórház, Szombathely, Általános Belgyógyászati Osztály

(3) PTE, ETK, Diagnosztikai Intézet, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ

ÖSSZEFOGLALÁS: A közlemény célja, hogy áttekintést adjon a pajzsmirigyfunkció megítéléséről egészséges nők normális és patológiás lefolyású (hyperemesis gravidarum, mola hydatidosa) terhessége során. Ezenkívül kitér a tartós pajzsmirigybetegségben (hypothyreosis, hyperthyreosis, pajzsmirigy-carcinoma) szenvedő terhesek terápiaamonitorozására is. A munka elsősorban a külföldi endokrin társaságok jelenleg érvényben lévő irányelveire támaszkodik. A magyar viszonyokra is alkalmazható ajánlásokat és evidenciákat a bizonyítékon alapuló medicina módszerének megfelelően az Európai Endokrinológus Társaság (ESE) konszenzusa által megállapított szintekbe sorolja. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az egészséges terhesekben a gesztációs hetekre meghatározott referenciatartományok nélkül lehetetlen megítélni a pajzsmirigydiszfunkciót, és ezt minden módszerre – különösen a szabadhormon-szintek tekintetében – külön-külön kell meghatározni. A terhesség első harmadában ritkán előforduló hyperemesis gravidariumban a biokémiailag bizonyítható hyperthyreosisnak szinte alig van terápiás konzekvenciája, hisz a hCG-csúcs csökkenése után magától is rendeződik. Mola hydatidosában – vagy más gesztációs trophoblastikus megbetegedések esetén – pajzsmirigydiszfunkció irányába csak akkor végezzünk vizsgálatot, ha a klinikum felveti a hyperthyreosist, mert a beteg a szabad pajzsmirigyhormonok (fT₄ és fT₃) rendkívül magas szintjei ellenére euthyreosisos is lehet.

Kulcsszavak: gesztációs hét, referenciatartomány, módszerfüggés

Toldy E, Horváth D, Lócsei Z: EVALUATION OF THYROID FUNCTION IN PREGNANCY

SUMMARY: The aim of this article is to give a review about the evaluation of thyroid function in healthy and pathological (hyperemesis gravidarum, mola hydatidosa) pregnant women. Discusses also the follow up of the pregnant women suffering in permanent thyroid disease (hypothyreosis, hyperthyreosis, differentiated thyroid cancer). This review is based on international and domestic recent task forced guidelines. The level of recommendations and evidence was classified by the methods of evidence based medicine and listed into three different levels. The authors emphasise that without established reference values for every gestational week it is impossible to judge the real thyroid function. These values can be different, especially when using various free hormone assays, so the definition of expected values should be method specific. In hyperemesis gravidarum – which infrequently occurs in the first trimester – a moderately high free thyroid hormone level doesn't have any therapeutical consequence, because this level will decrease after reduction of hCG-peak. At the same time we should only take examination for dysfunction in case of mola hydatidosa if the clinical data suspect the hyperthyreosis, because the patient can have euthyreosis despite outstandingly high hormone levels (fT₄ and fT₃).

Key words: gestational weeks, method-dependence reference rage

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 155–162.

A szakmai ajánlások abban egybehangzóak, hogy nemcsak a terhesség során, hanem már a gyermeket óhajító nők esetében is fontos, hogy pajzsmirigyhormon-el látottságuk ideális legyen. Több bizonyíték szól amellett, hogy mind a fogamzásnak és a komplikációmentes terhességnek, mind a magzat egészséges pszichoneurológiai fejlődésének egyik elengedhetetlen előfeltétele az, hogy a szövetek elégséges pajzsmirigyhormonhoz jussanak.^{1,9,22} Ennek megítélésére a laboratóriumi diagnosztikában az anya vérében a szabad pajzsmirigyhormonok (fT₄ és fT₃), illetve a thyreoideastimu-

láló hormon (TSH) meghatározása szolgál. A laboratóriumi eredményekből a várandós anya pajzsmirigy-funkciójának helyes megítélése csak akkor lehetséges, ha mérlegeljük mindazon változásokat, amelyek a pajzsmirigy fiziológiájára hatnak terhességben. Figyelembe kell vennünk a megváltozó vizeztereket, hisz a terhes nők szérummátrixa eltér a nem gravidák szérumának az összetételétől. Ezért a hormont mérő módszerek sajátosságából adódóan torzulhatnak a valós eredmények, így módszertől függően más-más értékelést igényelnek az eredmények.^{1,6,9,13,32}

1. táblázat. Az ajánlások jelei és azok evidenciái¹

Ajánlási szintek	Értelmezés
A	<i>Erős ajánlás:</i> az alkalmazott eljárás alapvetően előnyös, és jó bizonyíték támasztja alá.
B	<i>Ajánlás:</i> az alkalmazott eljárás előnyös, de mellette kevés bizonyíték szól.
C	<i>Nincs rá ajánlás,</i> mert kevés evidencia szól mellette. Ugyan az eljárás kimenetele jó, de az előny és hátrány közötti arány közel azonos, ezért ellentmondásos az evidenciája és/vagy eltérő vélemények vannak a hatékonyságot és a használhatóságot illetően.
D	<i>Nem ajánlott</i> a módszer rutin alkalmazása tünetmentes esetekben. Jó evidenciával elfogadott, hogy az adott eljárás nem hasznos/nem hatásos.
I	<i>Nem ajánlott</i> a rutin alkalmazása általában, és emellett elegendő evidencia szól. Nem effektív, gyenge minőségű, ellentmondásos, nem lehet meghatározni az egyensúlyt az előny és hátrány között, sőt néha még árthat is.
Evidenciaszintek	Értelmezés
Jó	Az eljárást reprezentatív populáción (nagy esetszámon), jól megtervezett és lefolytatott tanulmányok során nyert következetes eredmények támasztják alá. Ezeket az egészség megőrzése és helyreállítása szempontjából is kiértékeltek.
Kielégítő	Elég a bizonyítéka arra, hogy az eljárás az egészség megőrzését és helyreállítását támogatja, de erős bizonyíték nem szól mellette a kevés esetszám, a kifogásolható minőség, vagy nem kellően konzisztens tanulmány kivételése miatt.
Gyenge	Kevés a bizonyíték arra, hogy az egészség megőrzését, illetve helyreállítását támogatja az eljárás.

A közlemény célja, hogy áttekintést adjon a pajzsmirigyfunkció megítéléséről egészséges nők normális és kóros (hyperemesis gravidarum, mola hydatidosa) lefolyású terhessége során. Ezenkívül érinti a tartós pajzsmirigybetegségben (hypothyreosis, hyperthyreosis, differenciált pajzsmirigy-carcinoma) szenvedő terhesek terápia-monitorozását is. A jelenleg érvényben lévő külföldi¹ és hazai irányelvekre^{4,17} támaszkodva a szerzők az ajánlásokat és evidenciákat a bizonyítékon alapuló medicina szempontjainak megfelelően szintekbe sorolva az 1. táblázatban definiált nagybetűkkel látták el, a fontosabb ajánlásokat felsorolásként kiemelték.¹

A pajzsmirigy-diszfunkciók és a terhesség: anya és magzat kapcsolata

Hypothyreosis

A terhes nők körében a manifest hypothyreosis (TSH emelkedett, fT₄ alacsony) prevalenciája 0,5%,

a szubklinikus forma (TSH emelkedett, fT₄ normális) 2–3%-ban fordul elő. A reprodukív életkorban a nők 5–15%-a pajzsmirigyantitestre (thyroidea-peroxidáz antitest: TPO-Ab) pozitív, és a terhesség alatt kialakuló hypothyreosis oka elsősorban az autoimmun thyreoiditis.^{1,9,13,34} Jól ismert az összefüggés a hypothyreosis és a csökkent fertilitás között, jóllehet a hypothyreosis nem zárja ki a terhességet. Egy tanulmány szerint a hypothyreosisos nők 34%-a (közülük 11% manifest, 89% szubklinikus) teherbe esett kezelés nélkül.^{1,22} Nem kezelt hypothyreosisban szenvedő anyák esetében gyakoribbak a terhességi szövődmények (pl. neonatális hyperthyreosis, koraszülés, kis születési súly).^{1,9,13,22}

Különösen a terhesség első szakaszában meghatározó az anyai pajzsmirigyhormon megfelelő mennyiségének bejutása a főtális kompartmentbe, mert csak ennek segítségével képes a védelmet szolgáló fötoplacentális struktúra kifejlődni. Mivel a fötus pajzsmirigye csak a 12. hétre alakul ki, így elegendő mennyiségű magzati pajzsmirigyhormon a gesztáció közepe táján termelődik csak, mindaddig a fötus pajzsmirigyhormon-szükséglete csakis az anyától származhat. A magzatban már a fogamzást követő 8. hétben kimutathatók a pajzsmirigyhormonok és speciális nukleoreceptorok.^{3,7,13,22} A pajzsmirigyhormon-szint ontogenetikus törvényszerűsége és a placenta által termelt dejodinázok (D2, D3) aktivitása közötti egyensúly tartja fenn az ideális T₃-szintet, amely feltétlenül szükséges a magzat agyának kifejlődéséhez.

Tankönyvi adat, hogy a placenta növekszik a terhesség előrehaladtával, a terminusig átlagosan a 0,65 kg-ot is eléri.^{3,7,22} A placentán át a biomolekulák eltérő transzportmechanizmussal juthatnak be a fötoplacentális egységbe. A hormonok passzázsának a foka függ a placentán átfolyó vér mennyiségétől, az anyavérében keringő szabad, illetve könnyen disszociálni képes hormon mennyiségétől, a molekula tömegétől, zsírolékonyságától, töltésétől és a hormonnak a placentában végbemenő metabolikus degradálódásától. Általában az anya-magzat hormontranszfer a 700 daltonnál kisebb molekulák esetében akadálytalanul zajlik, de a placenta az 1200 daltonnál nagyobb molekulákra nézve inpermeabilis. Így a 800 daltonos pajzsmirigyhormonok korlátozott passzív transzporttal, csak kevésbé diffundálnak át a placentán. A 12. hét előtt (1. ábra) a fötuszhoz bejutott T₄ mennyisége rendkívül csekély: ha 100%-nak vesszük az anyai szérumban keringő mennyiséget, akkor annak csak tízezred (~0,03%-a) része jut el a magzathoz a placentán keresztül. Amennyire csekély ez a mennyiség, annál fontosabb funkciót tölt be minőségileg, hisz ez biztosítja a foeto-maternalis egységének a kifejlődését.^{3,7,13,22} Mindennek előfeltétele az anyai szabad pajzsmirigyhormonok megfelelő mennyisége.

- Mind az anya, mind a magzat hypothyreosisa súlyosan káros hatással van a magzatra, ezért

az anya hypothyreosisát el kell kerülni. *Ajánlási szint: A, evidencia: kielégítő.*

- A pajzsmirigydiszfunkció célzott keresése ajánlott már a terhesség diagnosztizálásakor. *Ajánlási szint: B, evidencia: kielégítő.*¹
- Fontos hangsúlyozni, hogy a jódhiány a világon több mint 1,2 milliárd embert érint, amely fontos oki tényezője lehet a pajzsmirigy alulműködésének. Ezért a prevenciónak kiemelt része kell legyen a terhességben a megnövekedett szükség-lethez illesztett (250 µg/nap) jódbevitel. *Ajánlási szint: A, evidencia: jó.*¹

Ez különösen hazánk jódhiányos, illetve közepesen jódhiányos területen élő anyák esetére igaz, bár a TPO-Ab-positív esetekben fokozott odafigyelést is igényel.

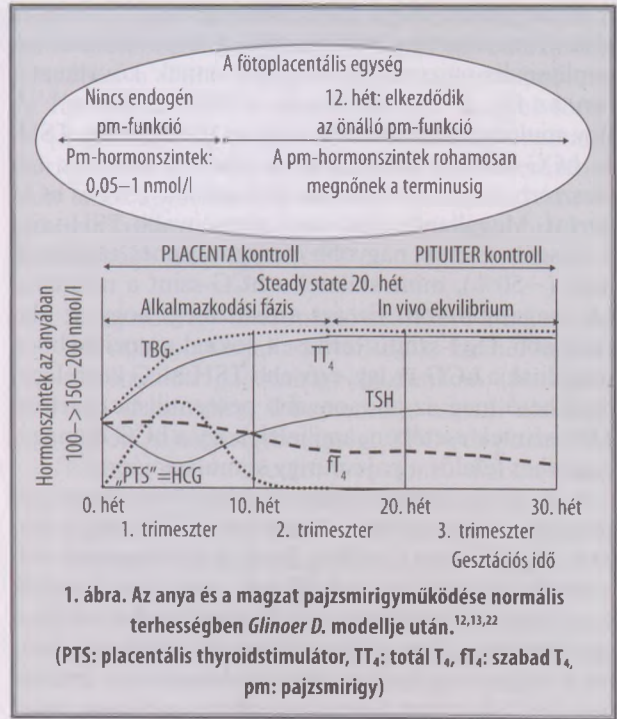
Hyperthyreosis

Terhességben a hyperthyreosis prevalenciája nagyon csekély (0,1–0,4%), az esetek 85%-ának háttérben Graves–Basedow-kór áll, amelyre legtöbbször már a terhesség előtt fény derül a gyakorlatban. Ritkán, de előfordul patológiás terhességben is (ld. később). A valós hiperfunkció elsősorban a preeclampsia rizikóját növeli ötszörösére. További szövődmény a vetélés, magzati malformáció, placentaabruptió, koraszülés és a kis születési súly. *Casey és mtsai* a szubklinikus hyperthyreosis és a kóros terhességi kimenetelek között nem találtak összefüggést, sem az anyára, sem a magzatra nézve.⁸ Mivel a placéntán a pajzsmirigyhormonok csak csekély mértékben jutnak át, ellenében a stimuláló IgG típusú antitestekkel (TRAK), amelyek a receptor mediálta endocytosis során eljutnak a magzathoz, ezért főként az utóbbiak jelentenek veszélyt a születendő gyermekre nézve. Ezért fontos a Graves–Basedow-kórt elkülöníteni a gesztációs thyreotoxicosistól, amelyben a TRAK és a TPO-Ab meghatározása nyújthat segítséget.^{1,22}

Élettani változások a pajzsmirigyműködésben és a plazma összetételében a normális terhesség folyamán

A pajzsmirigy fiziológiájára kiható fontosabb változásokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.¹³ A plazma volumene a korai terhességtől a 35. hétig közel 1 literrel megnő (2600 ml → 3500 ml), és ez a dilúció a T₄, T₃ pool méretét is növeli.

A renális jód-clearance nő, a plazma jódszintje csökken, aminek következtében a placentális jódtranszport is csökken. Jódhiányos anyában a T₄-szint csökkenése és a TSH-szekréció ezzel együtt járó növekedése golyvaképződéshez vezet. A nagy mennyiségben keletkező ösztadiol – amelyet a placenta is termel – hatására a májban növekszik a tiroxint kötvő fehérje (TBC) szintézise, így a plazmában kerin-



1. ábra. Az anya és a magzat pajzsmirigyműködése normális terhességben *Glinooer D. modellje* után.^{12,13,22}
(PTS: placentális thyroidstimulátor, TT₄: totál T₄, FT₄: szabad T₄, pm: pajzsmirigy)

gő magas TBG-szint következtében a teljes hormonszint is (TT₄, TT₃) jelentősen növekszik (1. ábra). A hormonszint kötvő fehérje közül a prealbumin (transztiretin) lényegesen nem változik, viszont az albumin szintje a dilúció következtében alacsonyabb lesz. A placenta 3'dejodináz aktivitásának fokozódása miatt a reverz-T₃ (rT₃) rendkívülien megnövekszik az amnionfolyadékban, mintegy indirekt jódforrássá válik, és felgyorsul a T₄→T₃ átalakulás is. A TBG-szaporulat a 20. hét körül eléri a maximális koncentrációt, s ezzel vége van az alkalmazkodási fázisnak, a „steady state” állapot (1. ábra) beáll.^{13,28}

2. táblázat. A pajzsmirigy fiziológiáját befolyásoló változások a normális terhesség során

Fiziológiás változás	Hatás a pajzsmirigyre
Plazmavolumen ↑	T ₄ és T ₃ pool mérete ↑
Renális jód-clearance ↑	RAIU/24 h ↑
Plazmajód ↓	Placentális jódtranszport ↓
	Jódhiányos anyában T ₄ ↓, TSH ↑
	Golyvaképződés
Ösztadiolhatás a májban	A szérum-TBG ↑
	TT ₄ ↑, TT ₃ ↑
Dilúció miatt az albumin ↓	T ₄ -, T ₃ -albuminhoz kötött frakció ↓
A placenta 3'dejodináz aktivitása ↑	rT ₃ ↑↑↑ az amnionfolyadékban felgyorsul a T ₄ →T ₃ degradációja és produkciója
hCG hatás	Az első trimeszterben: TSH ↓, FT ₄ ↑, FT ₃ ↑

A nagymennyiségű hCG TSH-agonista hatása az első trimeszterben befolyásolja a hypothalamo-hypophysealis-pajzsmirigy tengelyt, ennek következtében az fT_4 és fT_3 növekszik, a TSH csökken.^{1,9,13,22} Egy multicentrikus tanulmányban 9562 terhes TSH- és hCG-szintjét elemezték az első és második trimeszterben, gyenge korrelációt kaptak a TSH és hCG között. Megállapították, hogy alacsonyabb TSH-szint a vizsgált esetek nagyobb percentilisénel tapasztalható (~50%), mint akiknél a hCG-szint a normálisnál magasabb volt. Ez azt erősíti meg, hogy az alacsonyabb TSH-szintű terhesek sokkal szenzitívebben reagálnak a hCG-re így, erősebb TSH/hCG korreláció figyelhető meg az alacsonyabb percentiliséhez tartozó TSH-szintek esetében, ami jelzi, hogy a hCG önmagában lehet felelős a pajzsmirigy stimulációjáért.^{15,16}

A 2. és 3. trimeszterben a hCG-csúcs lecsengése után a szülésig fokozatosan nő a TSH, míg a szabad T_4 csökken (1. ábra). Ezek a hormonszint-változások ritkán olyan mértékűek, hogy meghaladják a referenciatartományt. Az fT_4 -csökkenést részben egy fiziológiás kompenzációs mechanizmusnak tartjuk a magas metabolikus aktivitás fenntartása érdekében.^{1,9,15,16} A szabad hormonok szintje esetében, mivel ezek jobban függenek a szérum-mátrix összetételétől is, ma még nem tudjuk pontosan megmondani, hogy a terhességben mért alacsonyabb fT_4 -szintek hátterében mennyi a laboratóriumi műtermék. Ugyanis a pajzsmirigy fiziológiáját befolyásoló változásokon kívül a hemodilúció miatt azok a molekulák, amelyek a mátrixeffektusra hatnak (pl. összes protein, albumin, Mg^{++} , Na^+ , K^+) alacsonyabbak. Viszont pl. a szabad zsírsavak (FFA) és egyéb transzportproteinek, mint a tiroxint, kortizolt, szexuál szteroidokat és D-vitamint (TBG, CBG, SHBG, DBG) szállítók, sokkal nagyobb koncentrációban keringenek.^{7,34} A változásokat a referenciatartományokban csak részben magyarázhatjuk a különleges fiziológiás állapottal, ha az analitikai módszer immunalapú. Ennek oka, hogy a hormonok meghatározásához alkalmazott immunoassay-k kalibrációja nem terhes humán szérumokban oldott ismert mennyiségű hormont tartalmazó standardokkal történik. Egy olyan plazmakörnyezetben

kell immunanalitikával hormonokat mérni, amelynek a mátrixa nem azonos a standardként használt kalibrátorral. Így a szérummátrixok közötti eltérések miatt az eredmények a valós koncentrációktól eltérhetnek. A pajzsmirigyhormon-diagnosztika szempontjából a terhesek szérumából meghatározott szabadhormon-szinteket a nem terhesek mintáihoz képest módszerfüggően torzíthatja az ionerősség és az albuminszint csökkenése, az FFA és a TBG növekedése. Mindezek megváltoztathatják az antigén-antitest kötésének erősségét az immunoassay során. Úgy *in vivo*, mint *in vitro* kísérletekkel több szerző is igazolta, hogy a TBG-szint növekedésével módszerfüggő mértékben alacsonyabb fT_4 -szintek mérhetőek, nem csak terhességben, hanem más ösztrogénhatásban (pl. antikoncepciós-szedés) is.^{9,13,32} *Glinoeer és mtsai* 10 módon (1 ekvilibrium dialízist követő RIA és 9 automatizált rutin módszer) is meghatározták a terhesek szabad T_4 értékeit a 9. trimeszterben.¹³ Azt találták, hogy az ekvilibrium dialízis 40%-kal, a többi rutin eljárás módszer-specifikus mértékben 15–30%-kal alacsonyabb fT_4 -értékeket mér a nem terhes referenciaértékekhez képest. Eredményeik egyértelműen bizonyítják, hogy a módszer-specifikus terhes referenciatartományokat gesztációs hetekre kell megállapítani.¹⁵ Két nagyobb tanulmány jelent meg az utóbbi 10 évben, amelyek nagy elemszámon tanulmányozta a terhesek referenciatartományait. Az általuk közölt referenciatartományokat a 3. táblázatban foglaltuk össze. *Panesar és munkatársai* 343 hongkongi egészséges terhesben 63 nem terhes kontrollhoz viszonyítva vizsgálták a TSH-szinteket. *Sticker és mtsai* több mint 2000 svájci terhes vizsgálatkor figyelembe vették az antitestpozitivitást is. Úgy a TSH-, mint a T_3 -szintek szignifikánsan magasabbak voltak a TPO-Ab-positív eseteikben. A >3 mIU/l TSH-szintű asszonyokban az antitestpozitivitás sokkal gyakoribb volt. Az antitestnegatív terhesek hormonszintjeit használták csak a referenciatartományok meghatározásához. A két tanulmány eredményeiből egyértelműen látszik az eltérő jódellátottság: a tengerparton élő populáció TSH-szintje alacsonyabb. Abban viszont a tanulmányok egybehangzóak, hogy jelentősen kisebb értéke-

3. táblázat. TSH-szintek változása a három trimeszterben, két tanulmány^{26,30} adatai szerint

Tanulmány hivatkozása	Referenciaérték definiálása	Nem terhesek referenciaértékei (TSH mIU/l)	Terhesek trimeszterekre meghatározott referenciaértékei (TSH mIU/l)		
			1.	2.	3.
Panesar és mtsai 2001 (26) (n=343)	Medián	1,20	0,8	1,10	1,30
	2,5 percentilis	0,40	0,03	0,03	0,13
	97,5 percentilis	3,50	2,3	3,10	3,50
Sticker és mtsai 2007 (30) (n=2272)	Medián	1,6	1,04	1,02	1,14
	2,5 percentilis	0,35	0,09	0,20	0,31
	97,5 percentilis	4,94	2,83	2,79	2,90

ket kaptak a terhesek első két trimeszterében.^{26,30} A referenciatartományok közötti eltérések nem csak a jódbeviteltől, rassztól,²⁰ hanem a laboratóriumi módszertől^{9,13,32} is függenek. *Sticker és mtsai* a terhes referenciatartományok ismeretében megvizsgálták, hogy ha a nem terhes referenciavértékekhez viszonyítanak, mennyi téves diagnózis születik: ha csak a TSH-ra hagyatkoztak, akkor az első trimeszterben a 10%-ot is meghaladta a tévesen diagnosztizált lelet, majd a trimeszterek növekedtével már ritkábban fordult elő. Főként az emelkedett TSH-szintekre nem derült fény, ha a nem terhes referenciatartományokat vették figyelembe. Az fT_4 -eredmények alapján levont téves következtetések viszont a terhesség 2. trimeszterében fordultak elő, ami további 7%-kal növelte a helytelen diagnózisok számát. Az fT_3 -at az első trimeszterben közel 8%-ban találták félrevezetőnek, ha nem a gesztációs időre megadott cut-off értéket vették figyelembe. Megvizsgálták a dohányzás hatását is, és azt találták, hogy dohányzó terheseknek szignifikánsan alacsonyabb a TSH-szintje, viszont az fT_3 szignifikánsan magasabb a nem dohányzó anyákhoz képest az első két trimeszterben, míg az fT_4 -ben nem kaptak eltérést.²⁹

- A fentiek értelmében ajánlható, hogy módszeres trimeszterspecifikus, valamint legalább olyan populációs referenciatartományokat kell figyelembe venni, amelyeket hasonló jódellátottságú területen határoztak meg. Ugyan mind ez idáig erre nézve nem született konszenzus, de evidenciája a fentiek alapján jónak minősíthető.

Hazánkban a két leggyakrabban alkalmazott módszer (Roche, Abbott) esetében rendelkezésre állnak a gesztációs hetekre meghatározott referenciaértékek, ha a klinikai szakemberekhez ez még nem jutott el, kérni kell a vizsgálatot végző laboratóriumtól.

Kell-e szűrni pajzsmirigy-diszfunkcióra?

- A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a minden terhesre kiterjedő szűrés ajánlását, így az a konszenzus született, hogy általában nem ajánlott, viszont bizonyos rizikócsoportokban a TSH-mérés feltétlenül ajánlott. *Az ajánlás szintje: B, evidenciája megfelelő.*¹
- Annak ellenére, hogy pozitív korreláció áll fenn a vetélés és a TPO-Ab jelenléte között, általános szűrés a TPO-Ab-vel még nem javasolható. *Az ajánlás szintje: C, evidenciája megfelelő.*¹

Bijay Vaidya véleménye,³³ hogy az általános szűrés a diszfunkciók alacsony prevalenciája nem indokolja, valamint ehhez a megfelelő cut-off értékek sincsenek még széles körben meghatározva. Ezen túl még arra nézve sem megegyezők a vélemények, hogy melyik időpont lenne a szűrésre a legmegfelelőbb. Kérdés-

es az is, hogy latens diszfunkciót jelző pozitív eredmény esetében mi a pontos terápiás következmény. Általában a TSH lenne a szűrés kulcsparamétere, de felvetődik a TPO-Ab-vel, illetve fT_4 -gyel törté-
nő kiegészítése is, aminek további költségvonzatai is mérlegelendők. Ezért a jelenlegi adatok ismeretében nem lehet egyértelműen dönteni a minden terhesre kiterjedő szűrés mellett, viszont a rizikócsoportoknál annál inkább szükséges.^{1,17,22,33}

- A pajzsmirigy-diszfunkció szűrésére ajánlott terhes nők csoportjai a következők: személyes kórtörténetben pajzsmirigy-diszfunkció (posztpartum thyreoiditis, lobectomy); családi anamnézisben pajzsmirigybetegség; TPO-Ab-pozitív (ha ismert); golyva esetén; 1-es típusú diabetes vagy egyéb autoimmun kórkép; infertilitási protokoll részeként; anamnézisben vetélés vagy koraszülés szerepel. *Ajánlási szint: B, evidencia: megfelelő.*¹

A fenti konszenzussal szemben áll néhány szerző adata. Egy tanulmány szerint a rizikócsoportokba nem sorolható terhesek körében több mint 20%-ban tapasztaltak TPO-pozitivitást és túlnyomórészt azokban, akiknek a TSH-szintje nagyobb volt 3 mIU/l-nél.²⁸

Az ajánlás ellen szól egy másik tanulmány eredménye is: 1560 terhest nagy és kis rizikójú csoportba osztva azt tapasztalták, hogy a hypothyreotikusnak minősített esetek 30%-a az kis rizikójú csoportból került ki. Ebből arra következtethetünk, hogy ha célzottan csak a nagy kockázatú terheseket szűrjük, akkor a hypothyreosisok 1/3-ára nem derül fény, márpedig éppen az ilyen esetek felismerése a legfontosabb.^{23,33}

A pajzsmirigybetegségben szenvedő terhesek kezelésének követése

Hypothyreosis

- A hypothyreosis kezelésére vonatkozólag a konszenzusok^{1,17,31} nem támogatják azt a szemléletet, mely szerint, ha a hypothyreosis ismert már az óhajtott terhesség előtt, akkor ajánlott a T_4 adagolását úgy növelni, hogy a TSH ne legyen nagyobb, mint 2,5 mIU/l. *Ajánlási szint: I, evidencia: gyenge.*
- A hypothyreosisos terhes T_4 -szükséglete megnövekszik, már a 4–6. hétben, ezért 30–50%-kal növelni kell a szubsztitúciót. *Ajánlási szint: A, evidencia: jó.*¹

A dóziszváltás szükségessé teszi a TSH-szint gyakori mérését is.

- Ha manifeszt hypothyreosist diagnosztizálunk a terhesség során, olyan gyorsan kell a pajzsmi-

rigyfunkciót normalizálni, amennyire az lehetséges. A dózis helyességét TSH-val titráljuk, cél az 1. trimeszterben: <2,5 mIU/l; a 2. és 3. trimeszterben: <3 mIU/l vagy a TSH-szint trimeszter specifikus referenciatartományon belül legyen. Laboratóriumi ellenőrzést 30–40 naponta kell elvégezni. *Ajánlási szint: A, evidencia: jó.*¹

- A terhesség kezdetén euthyreoid autoimmun pajzsmirigybetegeknek nagy a kockázata, hogy hypothyreoidokká váljanak, ezért monitorozni kell őket TSH-val. *Ajánlási szint: A, evidencia: jó.*¹
- A szubklinikus hypothyreosis és a szülés kedvezőtlen kimenetele közötti összefüggés már elegendő evidenciájú, ezért erre nézve ajánlható a T₄ adása. *Ajánlási szint: B, evidencia: kielégítő.* Az utód pszichoneurológiai fejlődésére nézve még nincs elegendő bizonyíték, így e tekintetben nem ajánlott. *Ajánlási szint: I, evidencia: gyenge.*¹
- A hypothyreosisos beteg T₄-adagját a szülést követően csökkenteni kell. *Ajánlási szint: A, evidencia: jó.*¹

A pajzsmirigy-carcinoma incidenciája azonos a nőkben és férfiakban a pubertás előtt és a menopauza után. Viszont a nő:férfi arány nagyobb a pubertásban, majd azután lassan csökkenő tendenciát mutat. Ez azt sugallja, hogy nőkben a pajzsmirigy-carcinoma kialakulásában hormonális és reproduktív faktorok is szerepet játszhatnak. A pajzsmirigy-carcinoma a terhes nők körében meglehetősen ritka (1/10000), ellentétben a göbös strumával, amelyet gyakrabban tapasztalhatunk jódiányos területen.²⁸ A pajzsmirigy-carcinoma incidenciája a terhesség során észlelt göbös strumások között hasonló az átlag népességben megfigyelt (5%) gyakorisághoz. A pajzsmirigy-carcinomák szövettani jellemzője nem változik meg a terhességgel, és felismerése, illetve a fogamzás előtti megléte nem indikálhatja a terápiás interrupciót. A már neoplasma szuppressziós terápiában részvélő terhes nő L-T₄-dózisát a terhesség első diagnosztizálásakor növelni kell 25–50%-kal.²⁸ A fenntartó dózis mennyiségére vonatkozólag az alábbi konszenzus született:

- Terhességben a neoplasma szuppressziós terápiában TSH és fT₄ meghatározással a rizikócsoportnak megfelelő szint figyelembevételével állapítjuk meg a T₄ dózisát.^{19,28}

A monitorozást az egyik ajánlás²⁸ 6–8 hetente, és csak a TSH meghatározásával javasolja.

Hyperthyreosis tekintetében az alábbi konszenzusok születtek:

- Ha szubnormális TSH-t tapasztalunk terhességben, akkor a fő szempont, hogy elkülönítsük a Graves–Basedow-kórt a gesztációs thyreotoxico-

sistól. Ilyenkor a hormonok mellett aTPO-Ab, TRAK meghatározása szükséges. *Ajánlási szint: A, evidencia: jó.*^{1,21}

- Manifeszt hyperthyreosisos terhesnek (oka lehet: Graves–Basedow-kór vagy toxikus adenoma) a tiroesztatikumot úgy kell adagoljuk, hogy az fT₄ a nem terhes felső referenciaérték körül legyen. *Ajánlási szint: A, evidencia: jó.*¹
- A TRAK mint IgG átmegegy a placentán, ezért stimulálhatja a magzat pajzsmirigyét. A TRAK-ot meg kell határozni a terhesség előtt és a 2. trimeszter végén. Azoknak az anyáknak, akik TRAK-negatívak és nem kapnak tiroesztatikumot, nagyon kicsi a kockázatuk arra, hogy gyermekük pajzsmirigydiszfunkcióval születik. *Ajánlási szint: B, evidencia: elégséges.*¹
- Azokban az újszülöttekben, akik Graves–Basedow-kórból szenvedő anyától születtek, megszületésükkor ellenőrizni kell a pajzsmirigyfunkciót. *Ajánlási szint: B, evidencia: elégséges.*¹
- Gesztációs hyperthyreosis magas hormonszintekkel és klinikai hyperthyreosisissal kezelhető addig, amíg klinikailag szükséges. *Ajánlási szint: I, evidencia: gyenge.*¹

Pajzsmirigyfunkció megítélése különösen nagy hCG-termeléssel járó kóros terhességekben

Fiziológiásnak tartható a hCG-szint a terhességben, ha értéke 100–200 ezer IU/l közé esik. A 200–250 ezer körüli értékek főként ikerterhességben vagy hyperemesis gravidariumban mérhetőek, míg mola és gesztációs trophoblastikus neoplasia esetén (GTN) a hCG milliós nagyságrendű is lehet.^{18,25} Kérdés, hogy mi történik, ha a hCG mint TSH-agonista szintje ilyen rendkívülien megemelkedik?

Hyperemesis gravidarium

A betegség klinikumára jellemző a korai terhességben fellépő gyakori hányás, amely olyan fokú, hogy 5% súlyvesztéssel és ketonuriával jár. Gyakorisága: 0,5–10/1000 terhes. Az esetek 1/3-ában gesztációs thyreotoxiciosis biokémiaiilag (szupprimált TSH és magas fT₄, fT₃) igazolható, de csak néhány esetben áll fenn klinikai hyperthyreosis is. Patológiai oki tényezőként szerepelhetnek a genetikai és környezeti faktorok, amelyek következtében a hCG-szint a mediánt meghaladja, vagy annak megfelelő szintje mellett különleges hCG-molekulavariánsok jelennek meg. Ilyenkor a hCG-molekula biológiai aktivitása erősödik eltérő glikálságú, illetve acidikus, deszializált vagy deglukozilált formák megjelenése miatt.^{12,13,15,16,27}

Általában összefüggés áll fenn az emesis súlyossága és a hCG-fT₄ hormonszintek között. A gesztációs hetek múlásával visszatér a normális pajzsmirigyfunkció. Időnként elkülönítése a Graves–Basedow-kórtól

szükséges lehet az antitestek (TPO-Ab és TRAK) meghatározásával.^{14,21,24} A nemzetközi konszenzus ajánlások¹ a következők:

- Csak nagyon kivételes esetben kell tiroesztatikummal beavatkozni. *Ajánlási szint: A, evidenciája: jó.*¹
- Pajzsmirigyfunkciós tesztet kell elvégezni minden páciensnél (5% súlyvesztés, dehidráció, ketonuria). *Ajánlási szint: B, evidenciája: gyenge.*

Az utóbbi ajánlás erősen vitatható, hiszen felesleges elvégezni minden betegnél olyan hormonmeghatározást, aminek csak kivételes esetben van terápiás konzekvenciája, tehát mi nem ajánljuk.

Gesztációs trophoblastikus megbetegedések

A mola hydatidosának is egyik jellegzetessége, hogy a hCG >500000 IU/l, de a kisebb érték nem zárja ki a betegséget. Több szerző számolt be már a pajzsmirigyfunkció és a molaterhesség kapcsolatáról.^{5,11} Galton és mtsai 11 molaterhes pajzsmirigyhormon-eredményét tanulmányozták a mola eltávolítása előtt és után. Eredményeik szerint az fT₄ szignifikánsan magasabb volt 6 betegben, de a mola eltávolítása után négy héttel normalizálódott. A magas T₄ ellenére a betegek többsége nem volt klinikailag thyreotoxicosis. Következtéseik, hogy molaterhességben több szempontból megváltozik a pajzsmirigyhormonok mennyisége – hasonló tendenciával, de sokkal markánsabban, mint a normális terhesség első trimeszterében. *Ex vivo* kísérleteik eredménye azt is felvetette, hogy a pajzsmirigy-stimulátor a molaszövetből származhat, s nem azonos teljesen a normális placenta által termelt thyroïdstimulátorral, a TSH-nál nagyobb molekula-tömegű.¹¹

Az összes choriocarcinoma kialakulását 50%-ban előzi meg hydatidiform mola. A gestációs choriocarcinoma a trophoblastnak malignus neoplasmája, amelynek egyik biokémiai jellegzetessége szintén a rendkívül magas hCG-szint. Nisula és mtsai 20 GTN-ben szenvedő beteg pajzsmirigyfunkcióját vizsgálta, csak két beteg volt közülük klinikailag is thyreotoxicosis – mindkettőnek metasztázisa is volt.²⁵ Egy másik közleményben¹⁰ olyan 52 GTN-ben szenvedő betegről számoltak be, akik közül csak 3 volt klinikailag is hyperthyreosis, míg másik részük, úgy klinikailag, mind biokémiaileg euthyreoid volt, illetve magas fT₄-gyel non thyreoidal illnessben (NTI) szenvedtek. Következtetésük, hogy a pajzsmirigystimuláció foka egyenként változik, mivel egyik oldalról a terhesség mint állapot, másik oldalról mint súlyos betegség, az NTI befolyásolja. A klinikai kép, illetve biokémia markerek eredményei mindezek eredőjeként jutnak érvényre.¹⁰ Mindezek a GTN-tanulmányok azt sugallják, hogy további kutatások szükségesek annak eldöntéséhez, hogy a pajzsmirigyhomeosz-

tázis megbomlása és a klinikai kép közötti eltérésben mely faktorok (pl. NTI, kötőfehérjék, hormontranszport, mátrixeffektus, eltérő hCG-molekula és receptorstruktúra) együttes érvényesülése játszhat szerepet.

Irodalom

1. Abalovich M, Amino N, Barbour L, Cobin R, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A: Clinical practice guideline management of thyroid function during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol & Metab* 2007; **92**: S1-S47.
2. Alonso M, Goodwin C, Liao X, Page D, Refetoff S, Weiss RE: Effects of maternal levels of thyroid hormone (TH) on the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Set Point: Studies in TH Receptor β knockout mice. *Endocrinology* 2007; **148**: 5305-5312.
3. Ashwood ER, Knight GJ: Clinical chemistry of pregnancy. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE 4th edition Tietz (ed): *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Elsevier Saunders, USA St Lewis, 2006; **2153-193**.
4. Balázs C: Pajzsmirigybetegségek terhességben. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; **46**: 71-72.
5. Berkowitz RS, Goldstein DP: Molar pregnancy. *New Engl J Med* 2009; **360**: 1639-1645.
6. Boda J, Erdei A, Gazdag A, Jakab A, Jenei K, Karányi Zs, Lenkey Á, Major T, Mezősi E, Molnár Z, Nagy VE, Póka R, Szabó Z, Varga E: Pajzsmirigy és graviditás: a laboratóriumi paraméterek változása nőkben. *Magyar Belorvosi Arch* 2006; **59**: 114-119.
7. Braunstein GD: Endocrine Changes in pregnancy. In: Larsen PL, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 759-805.
8. Casey BM: Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surg* 2006; **61**: 415-420.
9. Demers LM, Spencer CA: Laboratory Practice Guidelines. Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *Thyroid*, 2003; **13**: 1-104. NACB. www.Thyroidmanager.org
10. Desai RK, Norman RJ, Jialal I, Joubert SM: Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. *Endocrin Metab (Oxford)* 1988; **29**: 583-592.
11. Galton VA, Inggar SH, Jimenez-Fonseca J, Hershman JM: Alterations in thyroid hormone economy in patients with hydatidiform mole. *J Clin Invest* 1971; **50**: 1345-154.
12. Glinoe D, De Nayer P, Robyn C, Lejeune B, Kinthaert J, Meuris S: Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free alpha and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1993; **16**: 881.
13. Glinoe D: Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. Chapter 14 in www.thyroidmanager.org. Updated 2008; August.
14. Goodwin T, Montoro M, Mestman JH: The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **75**: 1333.

15. **Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, Malone FD, Porter TF, Nyberg DA, Bernstein P, D'Alton ME:** Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3341-3347.
16. **Hershman JM:** The role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3305-3306.
17. **Julesz J:** Hypothyreosis. *Anyagcsere-Endokrinológiai. In: Hatfaludy Zs (szerk.): Útmutató. Mediton, 2009; 177-184.*
18. **Kato K, Mostafa MH, Mann K, Schindler AE, Hoermann R:** The human chorionic gonadotropin molecule from patients with trophoblastic diseases has a high thyrotropic activity but is less active in the ovary. *Gynecol Endocrinol* 2004; **18**: 269-277.
19. **Konrády A:** Differenciált pajzsmirigy rák *Anyagcsere-Endokrinológiai Útmutató, Klinikai Irányelvek Kézikönyve, Szerk: Hatfaludy Zsófia, Mediton 2009; 135-145.*
20. **La'Ulu' L. S., Roberts WL:** Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the Role of Ethnicity. *Clin Chem* 2007; **53**: 1658-1664.
21. **Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J:** Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Europ J Endocrinol* 2009; **160**:1-8.
22. **Lazarus JH, Pirags V:** The thyroid and reproduction. *Congress Highlights Merck European Thyroid Symposium Riga 2008 May 22-25, Darmstadt, Germany, 3-41.*
23. **Lazarus JH, Premawardhana L:** Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; **58**: 449-452.
24. **Mezősi E:** Női gonadműködés endocrin zavarai. *In: Leövey A (szerk.): A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Medicina, 2001; 530-535.*
25. **Nisula BC, Taliadourous GS:** Thyroid function in gestational trophoblastic neoplasia: evidence that the thyrotropic activity of chorionic gonadotropin mediates the thyrotoxicosis of choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1980; **138**: 77-85.
26. **Panesar NS, Li CY, Rogers MS:** Reference intervals of thyroid hormones in pregnant chinese women. *Ann Clin Biochem* 2001; **38**: 329-332.
27. **Rodien P, Jordan N, Lefèvre A, Royer J, Vasseur C, Savagner F, Bourdelot A, Rohmer V:** Abnormal stimulation of the thyrotrophin receptor during gestation. *Human Reproduction Update* 2004; **10**: 95-105.
28. **Schlumberger M., Paccini F:** *Thyroid tumors, Nucleon, Paris, 2006; 58, 218, 233-239.*
29. **Shields B, Hill A, Bilous M, Knight B, Hattersley AT, Bilous RW, Vaidya B:** Cigarette smoking during pregnancy is associated with alterations in maternal and fetal thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 570-574.
30. **Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevallier MC, Perez V, Quinn FA, Stricker Rn:** Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Europ J Endocrinol* 2007; **157**: 509-514.
31. **Takács I:** A pajzsmirigybetegségben szenvedő nők kezelése terhesség alatt. *In: Lakatos P, Takács I (szerk.): Pajzsmirigybetegségek a gyakorlat oldaláról. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007; 237-239.*
32. **Toldy E, Lócsei Z, Rigó E, Kneffel P, Szabolcs I, Kovács GL:** Comparative analytical evaluation of thyroid hormone levels in pregnancy and in women taking oral contraceptives: a study from an iodine deficient area. *Gynecol Endocrinol* 2004; **8**: 1-8.
33. **Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R:** Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; **92**: 203-207.
34. **Young DS, Bermes EW:** *Precanalytical Variables and Biological Variation In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, 4th ed. Tietz (ed): Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Elsevier Saunders, USA St Louis, 2006; 465.*

Levelezési cím: Dr. Toldy Erzsébet
 Markusovszky Kórház
 9700 Szombathely, Markusovszky u. 5.
 E-mai: toldy.erzsebet@markusovszky.hu

TSH-RECEPTOR ELLENI ANTITESTEK ÖSSZEHASONLÍTÓ MEGHATÁROZÁSA KOMPETITÍV RADIOJÓD ÉS ENZIMJELZÉSES MÓDSZEREKKEL

Dr. Réti Zsuzsanna,⁽¹⁾ Dr. Nagy Erzsébet,⁽²⁾ Dr. Balázs Csaba,⁽²⁾ Dr. Kun Imre Zoltán⁽¹⁾

(1) Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Endokrinológia Tanszék

(2) Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest, Belgyógyászati Osztály és Központi Laboratórium

ÖSSZEFOGLALÁS: Basedow–Graves-kórban a TSH-receptor elleni antitesteknek a kórfolyamat kialakulásában és a betegség diagnosztikájában meghatározó szerepük van. A vizsgálat célja: egy kompetitív humán radioreceptor és két enzimjelzéses receptor immunoassay mérési eredményeinek összehasonlítása volt. A szerzők 124 Basedow–Graves-kóros beteg (103 nő, átlagéletkor $41,4 \pm 9,5$ év és 21 férfi, átlagéletkor 47 ± 13 év) szérumában határozták meg a TSH-R elleni antitestek szintjét radioimmunoassay (humán rekombináns TSH-receptort tartalmazó rhTSH-R DYNOR TRAK) és két enzim-jelzéses (sertés TSH-receptort tartalmazó IASONTRAb és DLD) kitek segítségével. A kontrollcsoportot 25 egészséges önkéntes (23 nő és 2 férfi, átlagéletkor 39 ± 15 év) alkotta. Mindkét enzimjelzéses kit eredményei jól korreláltak az izotópos módszerrel. A két módszer közül a IASONTRAb kit jobb korrelációt mutatott, mint a DLD kit ($r=0,817$, $p<0,001$ vs. $r=0,792$, $p<0,001$). 124 beteg savójából 121 TRAK-pozitívnek bizonyult, 86 esetben pedig mindhárom tesztben pozitívítást észleltek. Az ELISA módszerek specifikitása a DYNO teszt értékeihez viszonyítva a IASONTRAb-nál 60,6% és a DLD-nél 50,9%, a szenzitivitás a IASONTRAb-nál 92,7% a DLD-nél pedig 90,9% volt. 25 Basedow–Graves-kóros betegben (24 nő, átlagéletkor 42 ± 12 év) a gyógyszeres kezelés után a TSH-receptor elleni antitestek negatívvá váltak. A kezelés elhagyása után 11 betegben a TSH-receptor elleni autoantitestek szintje megemelkedett és a hyperthyreosis klinikai és laboratóriumi jeleit észlelték. A kompetitív radioreceptor és az enzimjelzéses módszerek hasonló szenzitivitása és specifikitása miatt az izotópjelzéses technika helyettesítésére az enzimjelzéses módszerek alkalmasak, és jelezhetik a betegség recidíváját. E módszerek előnye, hogy felhasználásuk nincs szűk lejárati időhöz kötve és kiküszöbölik a TSH elleni antitestek és az állati fehérjék (egér) elleni antitestek jelenléte miatti hibákat.

Kulcsszavak: Basedow–Graves-kór, TSH-receptor elleni antitestek, rhTSH-R DYNOR TRAK, TSH-receptor elleni antitestek mérése kompetitív ELISA módszerekkel, IASONTRAb és DLD kitek

Réti Zs, Nagy E, Balázs Cs, Kun IZ: COMPARATIVE STUDY ON MEASUREMENT OF ANTI-TSH-RECEPTOR ANTIBODIES BY COMPETITIVE HUMAN RADIORECEPTOR AND ENZYME LABELLED METHODS.

SUMMARY: The anti-TSH-receptor antibodies involved both into pathomechanism and diagnosis of Graves' disease. The aim of study was to compare the competitive radioreceptor methods using recombinant human TSH-receptors (rhTSH-R DYNOR TRAK) and two two-step assay with a coated plate ELISA assay using purified porcine TSH-receptors ((IASONTRAb and DLD kits). Both enzyme labelled kits correlated with TRAK, the correlation was better in IASONTRAb kit than DLD kit ($r=0,817$, $p<0,001$ and $r=0,792$, $p<0,001$, respectively). In the 121 patients with Graves' disease from 124 patients' sera proved to be positive measured by TRAK and both enzyme-labelled and TRAK were positive in 86 cases. Specificity and sensitivity was calculated for TRAK and in IASONTRAb and DLD kits were 60,6% and 50,9%, sensitivity were 92,7% and 90,9%, respectively. In 25 patients with anti-TSH-receptor negative Graves' disease (24 female, mean age 42 ± 12 yr) were followed up after metimazole therapy. In 11 patients the anti-TSH-receptor antibodies became positive and clinical and laboratory symptoms of hyperthyroidism relapsed. Since no significant difference in the sensitivity and specificity between human radioreceptor and enzyme assays and these methods exclude the possible interferences of anti-TSH antibodies and human anti-animal (mouse) antibodies are useful in the differential diagnosis and prognosis of Graves' hyperthyroidism.

Key words: Graves' disease, anti-TSH-receptor antibodies, hrTSH-R DYNOR TRAK, competitive enzyme labelled anti-TSH-receptor antibodies IASONTRAb and DLD kits

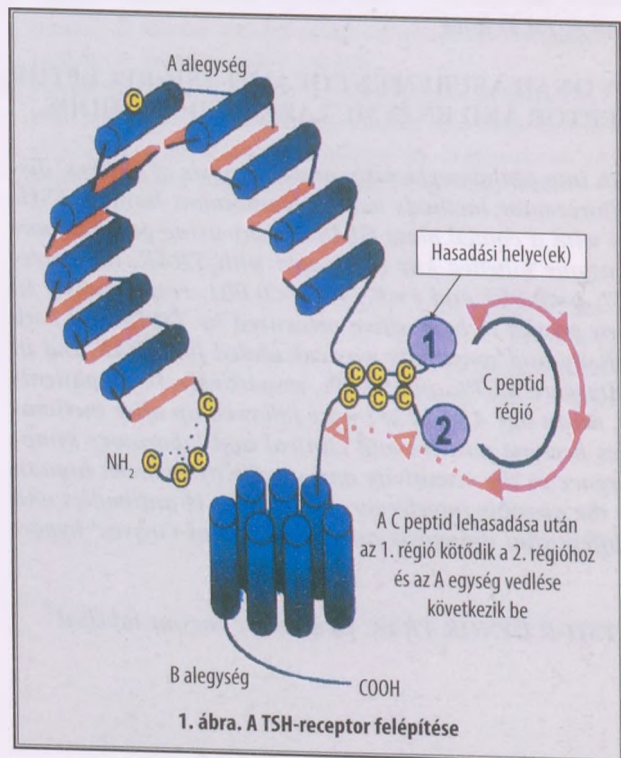
Magy Belorv Arch. 2010; 63. 163–168.

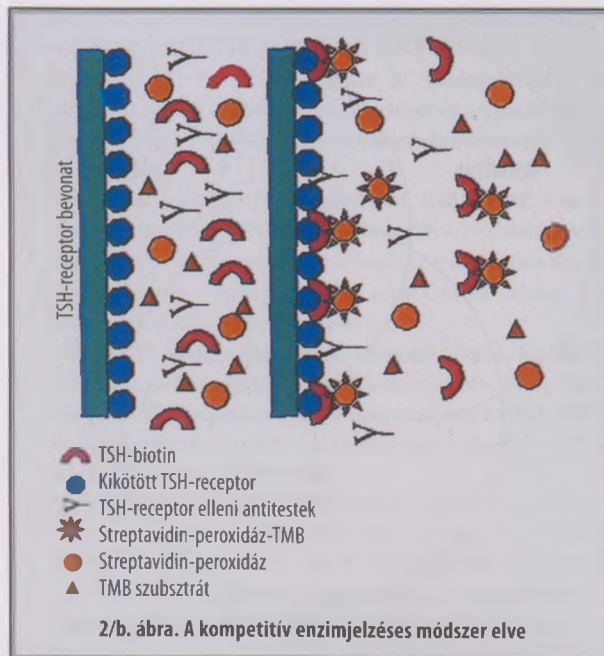
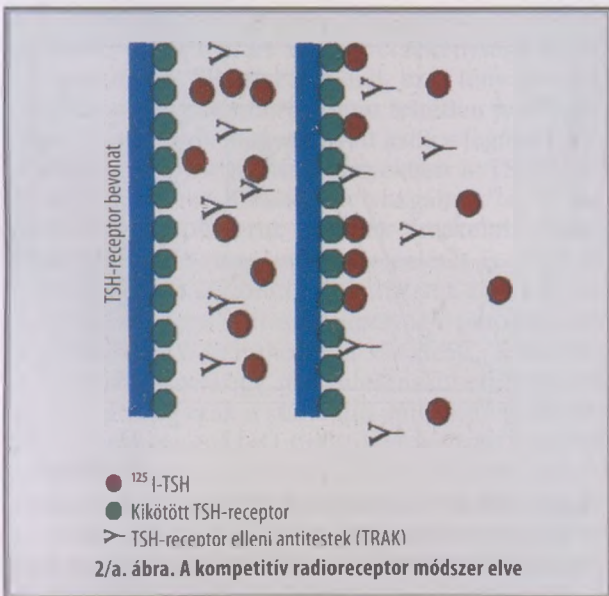
A Basedow–Graves (B–G) kórban jelentkező hyperthyreosis létrejöttéért és fenntartásáért autoimmun mechanizmus felelős. A hyperthyreosis kialakulásában a TSH-receptor (TSH-R) elleni stimuláló típusú TSH-R elleni autoantitesteknek tulajdonítanak patogenetikai szerepet.^{2,3,5,6,8,9} A TSH-R a TSH-molekula természetes kötőhelye, amely a G-proteinnel kapcsolt, 7 hidrofób transzmembránsegmentumot tartalmazó receptorcsaládba tartozik. Míg ennek a receptorcsaládnak a klasszikus képviselői (az alfa-, béta-adrenerg, dopaminreceptorok) rövid N-terminális extracelluláris doménnel rendelkeznek, addig a TSH és a vele rokon luteinizáló (LH), humán choriogonadotrop (hCG) hormonreceptoroknak nagy extracelluláris doménjük van. A TSH-R 764 aminosavból áll és a molekulásúlya 84,5 kD. Az N-terminális extracelluláris domén (A vagy α alegység) 394 aminosavat és 6 glikozilációs helyet foglal magában. Ez a régió 5 doménre (E1–E5) tagolódik és nagyfokú homológiát mutat az LH- és a hCG-receptorokkal. A TSH-R másik ún. B vagy β alegysége egyaránt tartalmaz intramembránális és intracelluláris részeket. A membránban levő szakasz 266 aminosavból áll, az intracelluláris hurok első tagja nagyon konzervatív felépítésű, a harmadik viszont csak a TSH-R-ra jellemző. Az intracelluláris rész 83 aminosavból áll és bázikus vegyhatású. A TSH-receptornak két olyan szakasza van, amely semmiféle homológiát nem mutat más receptorokkal (38–45 és 317–366 közötti szakaszok). A receptorban lévő, leucinban gazdag részek biztosítják az amfipatikus béta-redő struktúrát^{4,5,6,13} (1. ábra). Elegendős módszerekkel igazolták, hogy az autoantitestek a TSH-R

ektodoménhez kötődnek.^{4,15} A TSH-R elleni antitestek funkciójuk szerint stimuláló, blokkoló és neutrális autoantitestek lehetnek. A stimuláló autoantitestek felelősek a hyperthyreosis kialakulásáért. A blokkoló antitestek sztérikus gátlással a TSH-R aktiválását akadályozzák meg, és hypothyreosist okoznak. Jelenlétüket kimutatták juvenilis krónikus autoimmun thyroiditisben szenvedő betegekben, főleg a súlyos hypothyreosissal járó formákban.⁷ A neutrális antitestek létezését csak az utóbbi időben bizonyították, eddigi ismereteink szerint kicsiny affinitásúak és szabályozó funkciót tölthetnek be.^{5,12} A kísérletek azt mutatták, hogy a B–G-kóros betegek savójában mind a három típusú TSH-R elleni autoantitest egy időben detektálható, és az eltérő funkciójú antitestek hatásainak vektora eredményezi, hogy adott időpontban a TSH-R elleni antitestek hyperthyreosist vagy hypothyreosist okoznak.^{5,15,16,18} A TSH-R elleni antitestek kimutatásának több módszerét fejlesztették ki az elmúlt évtizedekben. Korábban kísérleti körülmények között a pajzsmirigy és a polimorfonukleáris granulocyták membránjait használták a TSH-R elleni antitestek kimutatására.¹⁵ Mivel ezek a módszerek meglehetősen időigényesek, és nehezen voltak standardizálhatók, ezért a gyakorlatban a radio-receptor kompetitív módszer (TRAK, Brahms, Berlin, Germany) terjedt el.^{12,18} A módszernek több hátránya van, ezek közül a legfontosabbak, hogy alkalmazása izotóplaboratóriumhoz kötött, a meghatározás időpontját az izotóp lebontásának ideje behatárolja, másrészt a TSH elleni antitestek mellett más (pl. eger elleni) antitestek esetleges jelenléte is befolyásolhatja az eredményt.¹⁷ Ezért szükség volt nem izotópos módszerek kifejlesztésére, amelyek közül az enzimjelzéses technikák (IASONTRAb és a DLD tesztek) alkalmazhatóságát vizsgáltuk.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba 124 B–G-kóros beteg (103 nő és 21 férfi, átlagéletkor 47 ± 13 év) került. A kontrollesoportot 25 egészséges önkéntes (23 nő és 2 férfi, átlagéletkor 39 ± 15 év) alkotta. A rhTSH-R DYNOR TRAK (Brahms, Germany) a humán TSH-receptor (TSH-R) elleni antitestek mennyiségi meghatározására alkalmas módszer. Ennek elve, hogy a küveték falára kikötött rhTSH-R-hoz ¹²⁵I-TSH-t adnak, aminek a kötődése vetélkedik a beteg szérumban található TSH-R elleni antitestekkel (2/a. ábra). Standardok (a kikötött TSH-R-t telítő, ismert koncentrációjú szérumok) ismeretében a kikötődött ¹²⁵I-TSH izotóp aktivitásának mértékéből meghatározható a beteg szérumban található TSH-R elleni antitestek értéke, IU/l egységben kifejezve. A kit megadott diagnosztikus szenzitivitása 98,8%, a specifitása: 99,6%. Az enzimjelzéses meghatározás elvét a 2/b. ábra szemlélteti. A sertés TSH-R-ral bevont csövekhez adjuk a betegek szérumát és az ismert koncentrációjú standard szérumokat, a szérumokban található TSH-R elleni antitestek vetélkednek a később bemért biotinnal jelzett TSH-val. A TSH-R-hoz kötődött biotin-TSH-hoz streptavidin-peroxidázt kapcsolnak, ami a hozzáadott szubsztráttal (TMB, 3,3',5,5' tetra-me-





til-nazidin) színreakciót adott. A minták O.D. (optikai denzitás) értékei fotométeres méréssel megadhatók. A standardok kalibrációs görbéje alapján a betegszérumok TSH-R elleni antitest értéke IU/l egységben kiszámolható. Referenciatartomány: <1 IU/l negatív, 1–2 IU/l szürke zóna, >2 IU/l pozitív. Két gyár által készített kétlépcsős enzimjelzéses módszert használtuk: DLD anti-TSH-receptor – (DLD Diagnostika GmbH, Hamburg, Germany) és a IASONTRAbR (IASON Labormedizin GmbH & Co KG, Austria) kiteket. A TSH, fT₄, fT₃, a Tg és a TPO elleni antitestek mérését kemilumineszcens módszerrel (Elecsys 2010, Roche) végeztük (normális tartományok a következők voltak: TSH: 0,27–4,2 IU/l, fT₄: 0,71–1,85 pmol/l, fT₃: 1,45–3,48 pmol/l, Tg elleni antitest: 0,5–63 IU/l, TPO elleni antitest: 0,5–60 IU/l).

Statistikai módszerek: Az adatok értékelésében a „Stat View” számítógépes programot használtuk (Version 4.5, SAS Institute Corp., North Carolina, USA). Leíró statisztikát, Pearson χ^2 , Fisher egzakt tesztet, ANOVA analízist végeztünk. Szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ kisebb értékeket.¹

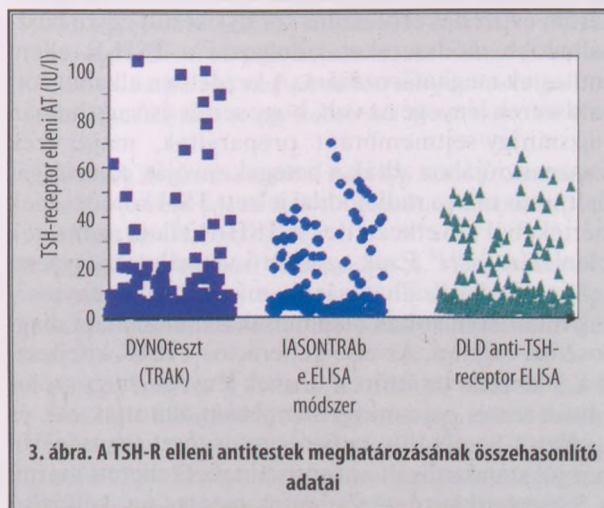
Eredmények

124 beteg és 25 kontroll savójában határoztuk meg a fentebb említett három módszerrel az autoantitestek titerét. A mérések során az ún. „arany standardnak” a TRAK kittel kapott értékeket tekintettük. Mind a három módszerrel ötször megmértük (kalibráltuk) azokat a savókat, amelyek eltérő TSH-R elleni antitest titerűek voltak (1. táblázat). A kalibrációk során azt figyeltük meg, hogy a vizsgált módszerekben lényeges különbség nem volt. A 124 beteg szérumából 121 beteg savója bizonyult pozitívnak a TRAK módszerrel. Mindkét enzimjelzéses kit eredményei jól korreláltak az izotópos módszerrel (3. ábra). A két módszer közül azonban a IASONTRAb kit mutatott jobb korrelációt, mint a DLD kit ($r = 0,817$, $p < 0,001$ vs. $r = 0,792$, $p < 0,001$). A 121 TRAK-pozitív bizonyult savóból 86-ban mindhárom tesztben pozitívi-

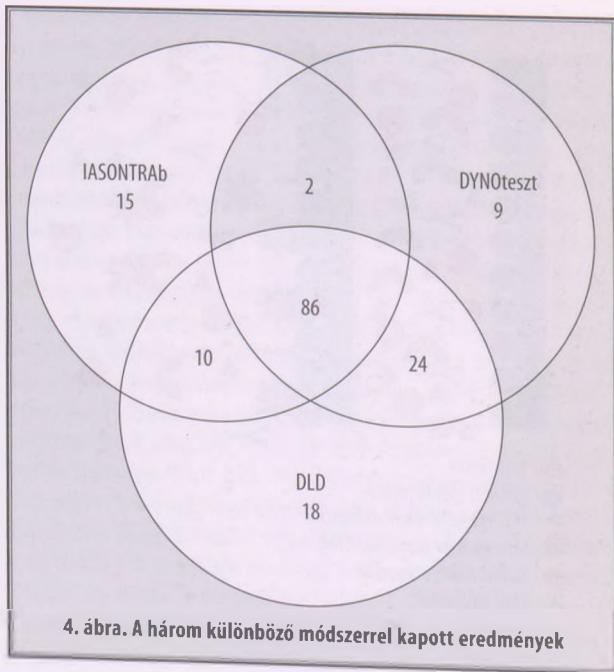
1. táblázat. Öt beteg savójában a TSH-R elleni antitestek meghatározása öt egymást követő napon

Betegek	hTSH-R DYNO [®] TRAK		IASONTRAb ELISA		DLD TSHRAB ELISA	
	átlag	CV%	átlag	CV%	átlag	CV%
1	1,1	15,1	1,3	17,2	1,5	18,2
2	2,0	11,2	2,3	14,1	2,4	15,3
3	8,1	5,1	8,4	6,2	7,9	7,7
4	16,2	3,8	17,8	4,2	18,4	5,2
5	39,1	5,7	36,2	5,1	38,4	6,1

CV: variációs koefficiens, a szórás százalékos aránya az átlaghoz viszonyítva



3. ábra. A TSH-R elleni antitestek meghatározásának összehasonlító adatai

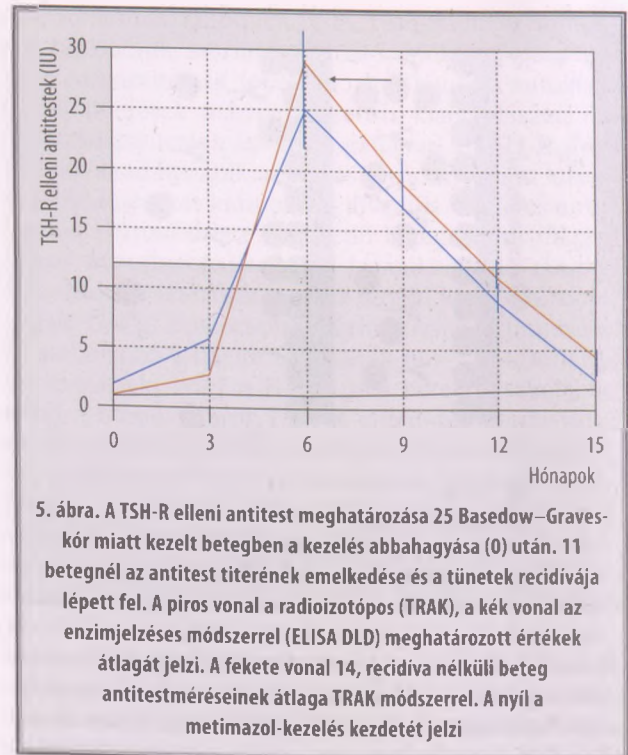


4. ábra. A három különböző módszerrel kapott eredmények

tást észleltünk (4. ábra). Az ELISA módszerek specificitása a DYNO teszt TRAK-értékeihez viszonyítva a IASONTRAb-nál 60,6% és a DLD-nél 50,9%, a szenzitivitás a IASONTRAb-nál 92,7% a DLD-nél pedig 90,9% volt. 25 B-G-kóros betegben (24 nő, átlagéletkor 42 ± 12 év) a gyógyszeres kezelés után a TSH-receptor elleni antitestek negatívvá váltak. A kezelés elhagyása után 11 betegben az autoantitestek szintje megemelkedett és ezt követően a hyperthyreosis klinikai és laboratóriumi jeleit észlelték (5. ábra).

Megbeszélés

Közel 50 éve vált ismertté, hogy B-G-kórban a hyperthyreosis létrejöttéért egy immunglobulin típusú fehérje (LATS= Long Acting Thyroid Stimulator) a felelős. A LATS-ról később kiderült, hogy az a TSH-R-hoz kötődő antitestekkel azonos.⁸ Közel három évtizedes erőfeszítés során sikerült egyre használhatóbb módszereket kidolgozni a TSH-R elleni antitestek meghatározására. A kezdetben alkalmazott módszerek lényege az volt, hogy sertés és/vagy humán pajzsmirigy-sejtmembránt preparáltak, majd ezek szuszpenziójához adták a betegek savóját, centrifugálás, mosás után a radiojódval jelzett TSH kötődésének mértékéből következtettek a TSH-R elleni antitestek jelenlétére.^{3,5,11,18} Ezek az úttörő vizsgálatok egyrészt nehéz standardizálhatóságuk, másrészt időigényességük miatt nem voltak alkalmasak a mindennapi diagnosztika céljaira. Az első generációs TRAK kifejlesztése jelentette az áttörést. Ennek lényege, hogy szolubilizált sertés pajzsmirigy-membránt állítottak elő, és egyfázisú kompetitív radioreceptor-teszt segítségével már jól standardizált antitestszinteket lehetett mérni. A 3. évezred kezdetén jelentek meg az ún. kétfázisú



5. ábra. A TSH-R elleni antitest meghatározása 25 Basedow-Graves-kór miatt kezelt betegben a kezelés abbahagyása (0) után. 11 betegnél az antitest titerének emelkedése és a tünetek recidívája lépett fel. A piros vonal a radioizotópos (TRAK), a kék vonal az enzimmézéses módszerrel (ELISA DLD) meghatározott értékek átlagát jelzi. A fekete vonal 14, recidíva nélküli beteg antitestméréseinek átlaga TRAK módszerrel. A nyíl a metimazol-kezelés kezdetét jelzi

módszerek.^{13,14,18} Ezt az tette lehetővé, hogy a sertés pajzsmirigy-membrán helyett humán rekombináns TSH-R-t (hrTSH-R-t) állítottak elő, amelyet adszorbeáltak a felülethez, ehhez kötődött a savók TSH-R elleni antitestje, majd a csövek, ill. lemezek mosása után jelzőanyagot (¹²⁵J-dal vagy akridinészterrel jelölt TSH-t) adták a rendszerhez. A nemzetközi (WHO) standardok segítségével jól reprodukálható és közel 100%-os specificitást és 99,1%-os szenzitivitást sikerült elérni. Ezek a kitek (DYNOtest-TRAK humán és a LUMItest-TRAK) napjainkra széleskörben elterjedtek.^{20,21,23,24} Mindkét tesztnek azonban vannak hátrányai. Az izotópos módszer egyrészt izotópos mérésekhez alkalmas laboratóriumot igényel, valamint alkalmazásának ideje az izotóp bomlása miatt eléggé szűk keretek közé szorított. A lumineszcens módszer az izotópos módszer hátrányait hivatott kiküszöbölni, széleskörű alkalmazását több egyéb tényező mellett eddig az gátolta, hogy a méréshez külön eszköz, luminométer szükséges. A 3. generációs TSH-R elleni antitest mérésének elve az, hogy az újonnan előállított stimuláló típusú monoklonális antitest (M22) vetélkedik a betegek szérumában lévő, TSH-R elleni antitestekkel a hrTSH-R-hoz kötődésben. Ez az új módszer lényegesen jobb, mint a 2. generációs technikák. A „két lépcsős ELISA” módszereket elsődlegesen azért fejlesztették ki, hogy az izotópos eljárásokkal szemben alternatívát kínáljanak. Jóllehet az általunk vizsgált ELISA lemezekon rhTSH-R helyett tisztított sertés TSH-R található, ez azonban lényegesen nem befolyásolta a vizsgálat eredményességét. Ennek lehetséges magyarázata az, hogy a humán

és a sertés pajzsmirigy epitópjai jelentős mértékben egyeznek.^{2,13} Az ELISA tesztek érzékenysége kisebb a 2. generációs TRAK értékénél, ez a tény azonban a mindennapi gyakorlatban nem feltétlen jelent hátrányt. Ennek egyik magyarázatát azok a legújabb biokémiai vizsgálatok adták, amelyekben a TSH-R kis és nagy affinitású kötőhelyeit vizsgálták.¹⁹⁻²⁴ A legérzékenyebb módszerek képesek érzékelni a legkisebb affinitású autoantitestek jelenlétét is. Kiderült azonban, hogy a kis affinitású antitestek egy része ún. „természetes autoantitest”, amelynek patogenetikai és prognosztikai szerepe nem tisztázott. Ezek nem képesek a pajzsmirigy működésének befolyásolására, valószínűleg csak a stimuláló antitestek prekursorai.¹⁷ A természetes IgG típusú autoantitest a genetikailag érzékeny egyedekben alakul át külső hatásra (pl. *Yersinia enterocolitica* fertőzés) betegséget kiváltó stimuláló antitestté.^{5,6} Nyomonkövetéses vizsgálataink eredménye is ezt a feltevést látszik megerősíteni, ugyanis az ELISA teszt pozitivitása, illetve az antitest titerének emelkedése a klinikai tünetek fellángolása előtt jelezte a betegség recidíváját. Fontos kiemelni, hogy az előnyök mellett az enzim jelzéses módszerek kalibrációs görbéi nehezebben reprodukálhatók, ami azzal magyarázható, hogy ez a metodika különösen érzékeny a paraméterek legkisebb változására is (hőmérséklet, pH, leolvasó érzékenysége). Összegezve megállapítható, hogy az enzimjelzéses módszerek alkalmasak a B–G-kór gyors, megbízható diagnosztikájában és a betegség recidívájának előrejelzésében, eredményességüket nem befolyásolja a TSH elleni vagy az egér elleni antitestek zavaró hatása.

Irodalom

- Altman DG, Bland JM: Statistic notes: Diagnostic tests. *Brit J Med J* 1994; **308**: 1552-1559.
- Arima T, Shimojo N, Yamaguchi K, Tomiita M, Kohn LDb, Kohno Y: Enhancement of experimental Graves' disease by intranasal administration of a T cell epitope of the thyrotropin receptor. *Clinical Immunology* 2008; **127**: 7-13.
- Balázs Cs, Leővey A, Bordán L, Szerze P: Investigation of thyroid stimulating antibodies (TSAb) and immune regulation in Graves' disease. *Acta Endocrinol (Cop.)* 1979; **91**: 45-50.
- Brand OJ, Gough SCL: Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR. *Mol Cell Endocrinol* 2010; doi:10.1016/j.mce.2010.01.013
- Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R: Thyrotropin receptor-associated disease: from adenomata to Graves' disease. *J Clin Inves* 2005; **115**: 1972-1983.
- Farid NR, Kaczur V, Balázs Cs: The human thyrotropin receptor is highly mutable: a review of gain-of-function mutations. *Eur J Endocrinol* 2000; **143**: 25-30.
- Feingold SB, Smith J, Houtz J, Popovsky E, Brown RS: Prevalence and Functional Significance of Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies in Children and Adolescents with Chronic Lymphocytic Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4742-4748.
- Földes J: Antibody nature of long acting thyroid stimulator. *Acta Med Acad Sci Hung* 1971; **28**: 313-318.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K: The epidemiology of Graves' disease: Evidence of a genetic and an environmental contribution. *Journal of Autoimmunity* 2010; **34**: J307eJ313.
- Hovens GC, Buiting AM, Karperien M, Ballieux BE, van der Pluijm G, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW: A bioluminescence assay for thyrotropin receptor antibodies predict serum thyroid hormone levels in patients with de novo Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **64**: 429-435.
- Ishihara T, Saiki Y, Ikekubo K, Hino M, Ikeda K, Son C, Iwakura T, Kobayashi H, Mori T: Evaluation of a 1 step TRAb assay for the detection of high affinity components to hTSHR: Evidence indicating superiority of the assay in the lower TRAb range. *Endocrinol J* 2006; **53**: 147-155.
- Izumi Y, Takeoka K, Amino N: Usefulness of the 2nd generation assay for anti-TSH-receptor antibodies to differentiate relapse of Graves' thyrotoxicosis from development of painless thyroiditis after antithyroid drug treatment for Graves' disease. *Endocrine J* 2005; **52**: 493-497.
- Kaczur V, Puskás L, Takács M, Rácz IA, Szendroi A, Tóth S, Nagy Zs, Szalai Cs, Balázs Cs, Falus A, Knudsen B, Farid NR: Evolution of the thyrotropin receptor: a G protein coupled receptor with an intrinsic capacity to dimerize. *Mol Genet Metab* 2003; **78**: 275-290.
- Kamijo K: TSH-receptor antibody measurement in patients with various thyrotoxicosis and Hashimoto's thyroiditis: a comparison of two two step assays, coated plate ELISA using porcine TSH-receptor and coated tube radioassay using human recombinant TSH-receptor. *Endocrinol J* 2003; **50**: 113-116.
- Kiss E, Balázs Cs, Bene L, Damjanovitch S, Matkó J: Effect of TSH and anti-TSH-receptor antibodies on the plasma membrane potential of polymorphonuclear granulocytes. *Immunology Letters* 1997; **55**: 173-178.
- Kiss E, Matkó J, Bene L, Balázs Cs, Damjanovich S: A TSH-receptor elleni autoantitestek biológiai aktivitásának mérése humán TSH-receptor-génnel transzfectált chinese hamster ovary (CHO) sejteken. *Magyar Belorvosi Archivum* 2001; **54**: 85-88.
- Latrofa F, Chazenbalk GD, Pichurin P, Chen CR, McLachlan SM, Rapoport B: Affinity-enrichment of thyrotropin receptor autoantibodies from Graves' patients and normal individuals provides insight into their properties and possible origin from natural antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4734-4745.
- Leővey A, Balázs Cs, Szabó I, Bakó Gy, Szabó J: Comparative studies on detection of thyroid stimulating antibodies. *IRCS Medical Sci* 1981; **9**: 276-281.
- Minich WB, Lenzner C, Bergmann A, Morgenthaler NG: A coated tube assay for detection of blocking thyrotropin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 352-356.
- Saiki Y, Ishihara T, Ikekubo K, Hino M, Ikeda K, Son C, Iwakura T, Kobayashi H, Mori T: Differences in TSH-receptor binding and thyroid stimulating properties between TSH and Graves' IgG. Slowly-acting TSH-receptor antibody moieties in Graves' sera affect assay data. *Endocrin J* 2005; **52**: 45-55.

21. **Sanders J, Jeffreys J, Depraeter H, Evans M, Richards T, Kiddie A, Brereton K, Premawardhana LD, Chiradze DY, Nunez Miguel R, Blundell TL, Furmaniak J, Rees Smith B:** Characteristic of a human monoclonal antibody to the thyrotropin receptor: sequence structure and function. *Thyroid* 2004; **8:** 560-570.
22. **Smith BR, Bolton J, Young S, Collyer A, Weeden A, Bradbury J, Weightman D, Perros P, Sanders J, Furmaniak J. :** A new assay for thyrotropin autoantibodies. *Thyroid* 2004; **14:** 830-835.
23. **Tozzoli R:** Recent advances in diagnostic technologies and their impact in autoimmune diseases. *Autoimmune Rev* 2007; **6:** 334-340.
24. **Villalta D, Orunesco E, Tozzoli R, Montagna P, Pesce G, Bizzaro N, Bagnasco M:** Analytical and diagnostic accuracy of "second generation" assay for thyrotropin receptor antibodies with radioactive and chemiluminescent tracers. *J Clin Patol* 2004; **57:** 78-382.

Levelezési cím: Dr. Balázs Csaba
 Budai Irgalmasrendi Kórház
 1027 Budapest, Frankel Leó u. 17-19.
 E-mail: drbalazs@irgalmas.hu



Regisztráljon a www.drportal.hu weboldalon!

DRportal – a dinamikusan fejlődő információs orvosszakmai portál

Csatlakozzon Ön is a folyamatosan bővülő orvosokból és egészségügyi szakemberekből álló DRportál csapathoz!

A DRportálon

- › naprakész szakmai információkat kap szakterületi bontásban
- › könnyedén tájékozódhat a hazai és nemzetközi egészségügyi és egészségpolitikai helyzetről
- › elérheti a legfrissebb kutatási eredményeket, elemzéseket
- › az alkalmazások megkönnyítik a nélkülözhetetlen szakmai kommunikációt
- › kikapcsolódhat az Életstílus rovat könnyed írásaival
- › a fórumban felteheti kérdéseit, megoszthatja szakmai tapasztalatait, véleményét kollégáival
- › összegyűlt pontjait beválthatja a DRportál Webshopjában

HYPOTHYREOSIS ÉS TERHESSÉG. ANYA, MAGZAT ÉS ÚJSZÜLÖTT

Dr. Molnár Ildikó

EndoMed, Immunendokrinológia, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS: A terhesség során bekövetkező hormonális és immunológiai változások elsőséggük a hypothyreosis, illetve a hypothyroxinaemia kialakulását. A már szubsztituált nőkben a terhesség az adag 25–50%-os megemelését teszi szükségessé. Több rizikótényező, pl. pozitív családi anamnézis, gyógyszerek, jódhiány, autoantitestek előfordulása és ismétlődő spontán abortusok fennállásakor gondolni kell hypothyreosis lehetőségére. A közlemény elsősorban a hypothyreosis anyai okait tárgyalja. A hypothyroxinaemia időben történő felismeréséhez folyamatos, 2-3 havonta végzett TSH-, fT₄- és – rizikótényezők esetén – anti-TPO-vizsgálatok szükségesek. A gesztációs idővel változik a TSH határértéke, amely kezdetben 2 mIU/ml és később 3,5 mIU/ml felett már hypothyreosisra utal.

Kulcsszavak: terhesség, hypothyreosis, hypothyroxinaemia, pajzsmirigy peroxidáz, thyreoidea stimuláló hormon

Molnár I: HYPOTHYROIDISM AND PREGNANCY. MOTHER, FETUS AND NEWBORN

SUMMARY: Hormonal and immunological changes in pregnancy promote the development of hypothyroidism or hypothyroxinemia. The pregnancy leads to an increase of 25–50% in the amount of the replacement dose. Many risk factors, e.g. positive family history, drug use, iodine deficiency, presence of autoantibodies and recurrent spontaneous abortions contribute to the onset of hypothyroidism. The paper details mainly the maternal causes of hypothyroidism. To reveal the hypothyroxinemia during the pregnancy in time, detections of thyroid hormones (TSH, fT₄) and – in the presence of the risk factors – also anti-TPO autoantibody measurements need to be carried out concurrently, including a follow-up within 2-3 months. The cut off value of TSH changes during the gestation period: TSH values over 2 mIU/l in the first trimester and 3,5 mIU/l in the last trimester represent hypothyroidism.

Key words: gestation, hypothyroidism, hypothyroxinemia, thyroid peroxidase, thyroid stimulating hormone

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 169–173.

Hypothyreosis áll fenn, ha a perifériás pajzsmirigy-hormonszintek (fT₄ és fT₃) alacsonyok és a TSH-szint emelkedik.²⁴ A hypothyreosis nőkben 7,5%-ban és a férfiakban 2,8%-ban fordul elő. Az életkorral nő az előfordulása. Szubklinikus formában (5–10 mIU/ml TSH és normális perifériás hormonszintek) 3–8%-ban mutatható ki.⁹ A hypothyreosis tünetei számos szerv működészavarából és az anyagcsere-folyamatok meglassulásából tevődnek össze, amelyek hosszú távon halálhoz vezethetnek. A leggyakoribb tünetek: hypercholesterinaemia, hyponatraemia, anaemia, hyperprolactinaemia és galactorrhoea, CPK-emelkedéssel járó izomyoplasztia, kardiális (bradycardia), diasztolés típusú hypertonia, szívelégtelenség, perikardiális/pleurális folyadékgyülem) és mentális (depresszió) tünetek, illetve infertilitás (ovariális típusú).²⁶ Az inzulinrezisztencia miatt érrendszeri és izomkárosodások, illetve fokozott lipolysis és a zsírszövet csökkent elvétele miatt a trigliceridszint emelkedése kíséri.

A terhesség kedvez a hypothyreosis kialakulásának, amely 0,19–2,5%-ban alakul ki egészséges, várandós

nőkben. Normális terhességben, 2,5%-ban a 13–15. héten mért TSH > 6 mIU/ml.¹² A terhesség sajátos stresszállapotot jelent a pajzsmirigyműködés számára (kezdetben klinikailag enyhe hyperthyreosisnak megfelelő tünetek jellemzik), ugyanakkor csökkenti az anya adaptációs képességét.¹⁰ A megváltozott immunfolyamatok következtében (csökken a T helper 1 és nő a T helper 2 típusú immunválasz, amely megakadályozza a magzat kilökődését) nő a pajzsmirigy-szövet elleni autoantitestek előfordulása.² Igazolták, hogy elsősorban a pajzsmirigyperoxidáz enzim elleni autoantitestek megjelenése 30–60%-ban hypothyroxinaemiával jár együtt.²⁰ A terhességben – különösen a multiparákban – kialakuló mikrokimerizmus is hozzájárul az autoantitestek képződéséhez. Terhességben a TSH és a placentális HCG (humán choralis gonadotropin) közötti közös fehérjerész miatt (azonos β-lánc) 26%-ban alacsony TSH-szint igazolható akkor is, amikor nincs tényleges perifériás pajzsmirigy-hormonszint-emelkedés.¹⁵

Mindezek ismeretében nem meglepő, hogy a terhes nők 2,5%-ában nem kerül felismerésre a hypo-

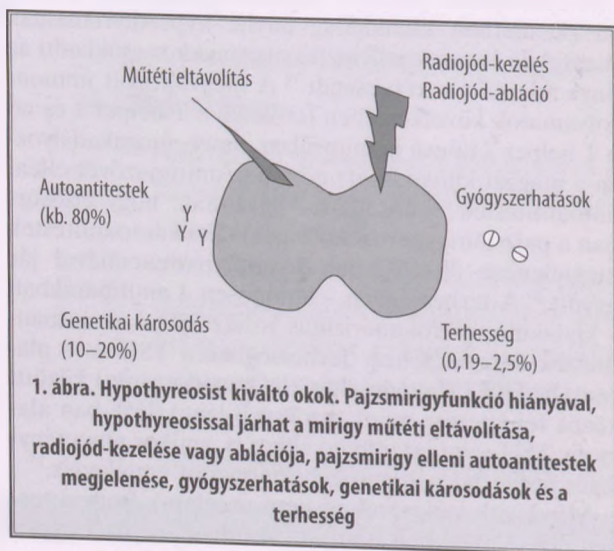
thyreosis. A terhességben számos anyai és magzati ok vezethet hypothyreosishoz. A fel nem ismert anyai hypothyreosis veszélyezteti a magzat, illetve az újszülött egészséges fejlődését és mentális állapotát.

Hypothyreosishoz vezető anyai okok

Hypothyreosishoz számos körülmény vezethet, amelyek közül a leggyakoribb a pajzsmirigybetegség miatt történt műtéti beavatkozás, hyperthyreosis radiojód-terápiája vagy a daganatok radiojód-ablációs kezelése, gyógyszerhatások, autoantitestek képződése, a hormonképzésben szereplő enzimek genetikai károsodása és ide sorolható maga a terhesség is (1. ábra).

1. Előzményben szereplő pajzsmirigybetegségek

Terhességben hypothyreosis veszélyével kell számolni a hormonpótlásban részesülő anyák esetében, mivel a magzati fejlődés megnöveli a szükséges hormonigényt.⁵ Különbséget kell tenni autoimmunbetegség vagy euthyreoid struma miatt végzett műtétek után alkalmazott hormonpótlások között. Az autoimmun Hashimoto-thyreoiditisben az alkalmazott dózist meg kell emelni kb. 1,5-szeresére, esetleg többre (támpont lehet az anti-TPO-szint nagysága). Hasonló emelés lehet szükséges az autoimmun pajzsmirigybetegségben, pl. Basedow-Graves-kór radiojód-kezelését követően adott hormondózisok mértékében is. Az euthyreoid struma műtétjét követő szubsztitúciós hormonigény is megnő terhességben – de mértéke kisebb lehet 1,5-szeres emelésnél –, amivel megakadályozhatjuk a maradék pajzsmirigyszövet növekedését. A pontos hormonigény megállapítását a TSH, fT₄, – esetleg fT₃ – és az anti-TPO szintjének gyakori (1,5–2 hónapos) meghatározása biztosíthatja.

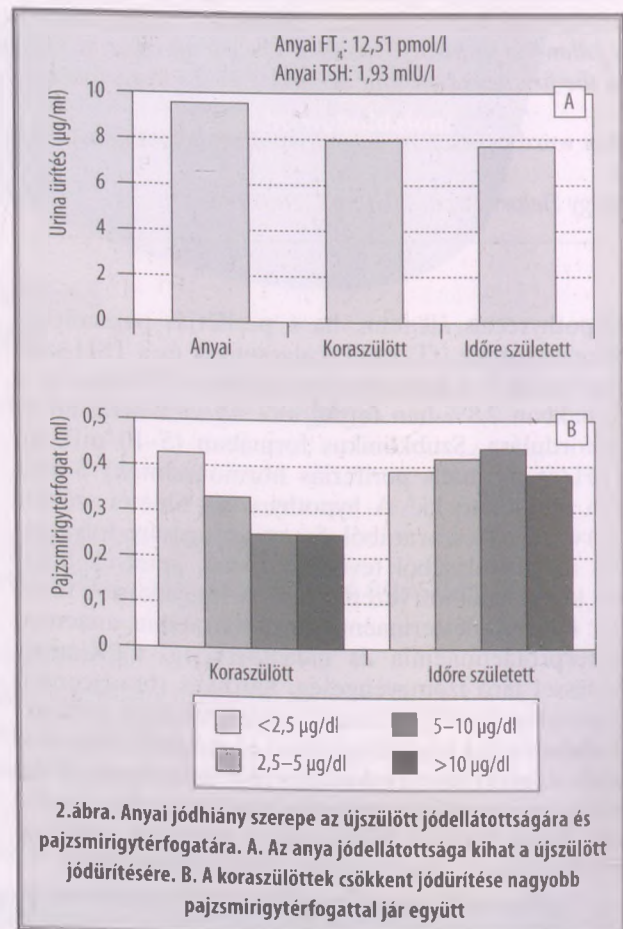


2. Jódhiány szerepe

A jód fontos szerepet játszik a pajzsmirigy hormonképzésében.¹⁴ Az anya súlyos jódhiánya kihat a magzat embrionális fejlődésére, különösen az idegrendszer kialakulására.⁸ A jódellátottság szempontjából Magyarország a közepesen ellátottak közé sorolható. Hajdú-Bihar megyében és ezen belül Debrecenben végzett felméréseink alacsony jódbevittet igazoltak. A jódellátottság mérésére a vizelettel való jódürítés meghatározását alkalmaztuk. Kimutattuk, hogy koraszülöttekben jelentősen magasabb a súlyos jódhiány (jódürítés < 2,5 µg/dl) előfordulása, és ez jelentősen nagyobb pajzsmirigyterfoggal járt az időre születettekhez képest (2. ábra).⁷ Az anyai jódürítés mértékénél az újszülöttek jódürítése lényegesen kisebb volt.²²

3. Gyógyszerhatások

Számos gyógyszer képes a pajzsmirigyhormonok hatását csökkenteni, és így hypothyreosist okozni.²¹ Gátolhatják a hormonok bélben történő felszívódását, pl. az alumínium-hidroxid, a kolesztiramin, a szukralfát és a vas (3. ábra). Hormonszubsztitúcióban az egyidejű vasbevétel oldhatatlan tiroxinkomplexet képez. Ugyanakkor maga a hypothyreosis vaspótlásra rezisz-



tens vashiányt okoz.⁶ Egyéb gyógyszerek, pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital és rifampinszármazékok fokozzák a tiroxin kiválasztódását és kiürítését. A jód és a lítium gátolják a jódfelvételt és a jódtirozinok kapcsolódásán keresztül a hormon szintézisét, illetve a felszabadulását. Az amidaron, illetve a kortikoszteroidok az 5'-dejináz enzimre hatva gátolják a T₄ → T₃ konverziót és a T₃ hatását. Az interferon-α adása elősegíti az autoantitestek képződését, amelyek közül az anti-TPO megjelenése idézhet elő hypothyreosist. Terhességben a megemelkedett ösztrogénszint fokozza a tiroxint kötő globulin (TBG) mennyiségét, ami csökkenti a szabad pajzsmirigyhormon (fT₄) mennyiségét.³

4. Pajzsmirigy elleni fel nem ismert autoantitestek

A terhességek 80%-ában a fel nem ismert anti-TPO autoantitestek tehetők felelőssé a hypothyreosis kialakulásáért.¹¹ Autoantitestek előfordulására kell gondolni, ha a családban – különösen az anyai ágon – autoimmun pajzsmirigybetegség igazolható, esetleg más típusú autoimmunbetegség áll fenn (pl. 1-es típusú diabetes mellitus, coeliacia, szisztémás autoimmun betegségek), illetve egyéb autoantitestek (pl. antifoszfolipid, antinukleáris autoantitestek) előfordulásakor. Allergiás tünetek kialakulása vagy fokozódása esetén is felmerülhet az autoantitestek (különösen az anti-TPO) megjelenése. Posztpartum thyreoiditis (PPT) kialakulása terhességhez kötött, és gyakran tünetmentes lehet a terhességek közötti időtartamban.² A terhesség során a megváltozott immunválaszkészség az alapja az antitestes immunválasz fokozódásának, amely ugyanakkor manifeszt autoimmun betegségben a tüneteknek a terhesség során bekövet-

kező javulásával és a szülés utáni hirtelen progressziójával jár.

5. Főto-maternális transzport zavara

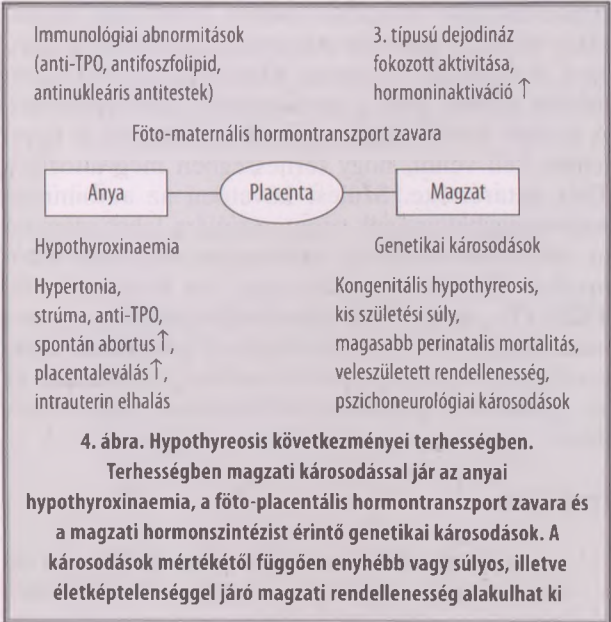
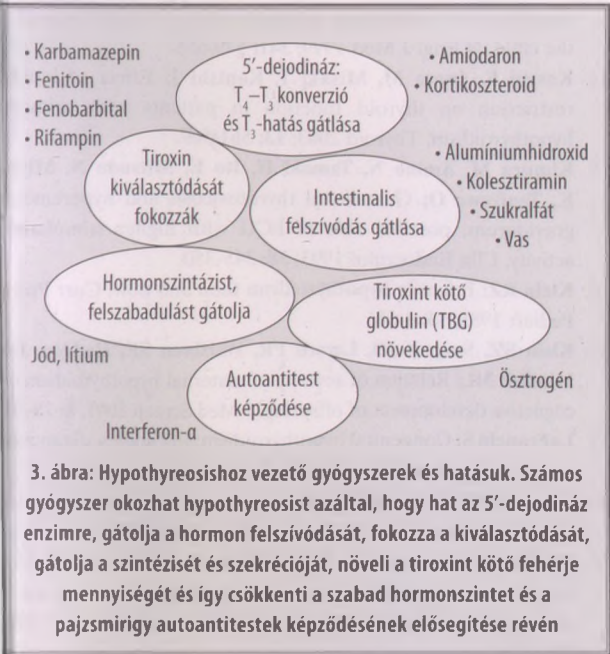
Anyában megjelenő autoantitestek (pl. anti-TPO, TSH-receptor vagy antifoszfolipid antitestek), hypertoniabetegség és más toxikus ártalmak (pl. hyperthyreosis, láz) befolyásolják a főto-maternális hormontranszportot. Sokáig kérdéses volt a pajzsmirigyhormonok transzplacentális átjutása. Szoros kapcsolat mutatható ki az anya tiroxinszintje és a születési súly között. A gesztáció első felében – amíg nincs saját főtális hormontermelés – csak az anyai pajzsmirigyhormonszint felelős a magzat normális fejlődéséért. A 2. és 3. trimeszterben a pajzsmirigyhormonok 30%-a anyai eredetű. Ugyanakkor a placenta jelentősen megnöveli a keringési térfogatot, ami fokozza a jód kiürülését (ezáltal megnő a jódigény), és nő a 3. típusú dejodináz enzim működése, ami a hormonok degradációjával csökkenti az aktív hormon szintjét. A magzatban hypothyroxinaemiához vezető minden állapot annak a fejlődésében károsodást okozhat.¹⁹

Hypothyreosishoz vezető magzati okok

Itt elsősorban a pajzsmirigyhormon képzésében szerepet játszó enzimek hiányához vezető vagy működésüket károsító genetikai okok említhetők meg. Legsúlyosabb esetben a magzat elhalásához vagy kretenizmushoz vezetnek.^{1,4,16,18}

Hypothyreosis következményei terhességben

A magzati fejlődés zavarát okozza az anyai hypothyreosis, illetve hypothyroxinaemia (4. ábra).¹⁷ Prenatá-



lisan az abortusok gyakoriságában nyilvánulhat meg. Terhességben az anyai hypothyroxinaemia a magzatra nézve a gesztáció első felében a legveszélyesebb. Károsító hatása fejlődési rendellenességet, intrauterin elhalást okozhat vagy koraszülöttség, illetve kis születési súly formájában mutatkozhat. Posztnatálisan a terhességi hypothyroxinaemia a mentális és pszichoneurális fejlődés megláthatóságában vagy elmaradásában jelenhet meg (2–5 ponttal alacsonyabb IQ-értékekkel).¹³

Pajzsmirigyhormon-pótlás sajátosságai terhességben

A hypothyreosis, illetve hypothyroxinaemia veszélye miatt terhességben a pajzsmirigyhormonszint (TSH, fT₄) gyakoribb és folyamatos – 2-3 havonta – kontrollja javasolt. Ezenkívül bármely rizikótényező (meglévő pajzsmirigybetegség, pozitív családi anamnézis, PPT, egyéb autoantitestek, gyakori abortusok stb.) előfordulása esetén az anti-TPO-szint meghatározása javasolt. Az anti-TPO kimutathatósága 80%-ban hormonszubsztitúció adását igényli. A gesztáció 12–20. hetében a korábbi szubsztitúciós adag 25–50%-os dóziszemlése szükséges (ablatív kezelés esetén nagyobb, míg krónikus thyreoiditisben kisebb mértékben).²⁵ Az emelkedett HCG- és TBG-szint miatt nem elégséges csak a TSH meghatározása, hanem az fT₄ mérése is szükséges. Terhességben módosul a TSH hormon határértéke.¹¹ Az 1. trimeszterben a TSH >2 mIU/ml érték már hypothyreosis veszélyére utal, míg a 2-3. trimeszterben a TSH >3,5 mIU/ml-es érték indokol kezelést. *Poppe és munkatársai* gyakorlatban is jól hasznosítható algoritmust közöltek terhességben a hypothyreosis korai felismerésére és kezelésére.²³

Összegezve, a hypothyreosis veszélye egészséges egyének terhességében is fokozottabb (kb. 2,5%), de rizikótényezők fennállása esetén jelentősen megnő (akár 80%). A gravidák megfelelő, folyamatos gondozása, és nemcsak a hormon-, hanem az anti-TPO-szint mérése időben jelzi a hormonpótlás szükségességét. A korábbi hormondózisok emelése indokolt, és figyelembe kell venni, hogy terhességben megváltozik a TSH határértéke. Születést követően az autoimmun pajzsmirigybetegségek progressziójára lehet számítani, ezért a hormondózis csökkentése nem lehet automatikus. Ilyenkor a szülés után 3–6 hónapon belül TSH-, fT₄-, anti-TPO-meghatározás szükséges. A terhesek megfelelő jódellátottságával jelentősen csökkenthetjük az anyai hypothyroxinaemia kialakulását és az újszülöttek pajzsmirigyterfogatának megnövekedését.

Irodalom

1. **Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C:** Intrauterine diagnosis and management of congenital gitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 501-505.
2. **Amino N, Tada H, Hidaka Y:** Postpartum autoimmune thyroid syndrome: A model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999; **9**: 705-713.
3. **Arafah BM:** Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism durin estrogen therapy. *N Engl Med* 2001; **344**: 1743-1749.
4. **Asteria C, Rajanayagam O, Collingwood TN, Persani L, Romoli R, Mannavola D, Zamperini P, Buzi F, Ciralli F, Chatterjee VKK, Beck-Peccoz P:** Prenatal diagnosis of thyroid hormone resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 405-410.
5. **Brent GA:** Maternal hypothyroidism: Recognition and management. *Thyroid* 1999; **9**: 661-665.
6. **Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T:** Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: A randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 151-156.
7. **Csáthy L, Molnár I, Szász Gy, Tarczali D, Máth J:** Újszülöttkori jódanyagcsere-vizsgálatok Hajdú-Bihar megyében. *Gyermekgyógyászat* 2006; **57**: 535-542.
8. **de Escobar GM, Obregón MJ, Calvo R, Escobar del Rey F:** Effects of iodine deficiency on thyroid hormone metabolism and the brain in fetal rats: the role of the maternal transfer of thyroxin. *Am J Clin Nutr Suppl* 1993; **57**: 280S-285S.
9. **Fatourechi V:** Subclinical hypothyroidism: An update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc* 2009; **84**: 65-71.
10. **Glinoe D:** The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 1997; **18**: 404-433.
11. **Glinoe D:** The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *TEM* 1998; **9**: 403-411.
12. **Glinoe D:** Management o hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm & IGF Res* 2003; **13**: S45-S54.
13. **Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, OHeir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ:** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; **341**: 549-555.
14. **Kasagi K, Iwata M, Misaki T, Konishi J:** Effect of iodine restriction on thyroid function in patients with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2003; **13**: 561-567.
15. **Kimura M, Amino N, Tamaki H, Ito E, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O:** Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. *Clin Endocrinol* 1993; **38**: 345-350.
16. **Klein RZ:** Infantile hypothyroidism then and now. *Curr Probl Pediatr* 1985; **15**: 1-58.
17. **Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML:** Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 2001; **8**: 18-20.
18. **LaFranchi S:** Congenital hypothyroidism: Etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; **9**: 735-740.
19. **Mitchell ML, Klein RZ:** The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: U45-U48.
20. **Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A:** Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 1999; **71**: 30-34.

21. **Nikfar S, Koren G:** Managing hypothyroidism during pregnancy. *Can Fam Phys* 2001; **47:** 1555-1556.
22. **Oken E, Braverman LE, Platek D, Mitchell ML, Lee SL, Pearce EN:** Neonatal thyroxine, maternal thyroid function, and child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94:** 497-503.
23. **Poppe K, Glinoeer D:** Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; **9:** 149-161.
24. **Roberts CGP, Ladenson PW:** Hypothyreosis. *Lancet* 2004; **363:** 793-803.
25. **Rotondi M, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Amato G, Carella C:** Effects of increased thyroxine dose pre-conception on thyroid function during early pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2004; **151:** 695-700.
26. **Trokoudes KM, Skordis N, Picolos M:** Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; **18:** 446-451.

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

RADIOJÓD-KEZELÉS NEMZŐ KORÚ NŐKBEN ÉS FÉRFIAKBAN – FERTILITÁS, TERHESSÉG, MAGZAT, ÚJSZÜLÖTT

Dr. Mezösi Emese,⁽¹⁾ Dr. Zámbo Katalin,⁽²⁾ Dr. Bajnok László⁽¹⁾

(1) Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika

(2) Nukleáris Medicina Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: A pajzsmirigybetegek ¹³¹I-kezelése több mint fél évszázados múltra tekint vissza. Ezen idő alatt a világon több millió beteg kapott radiojódot, és elegendő tapasztalat halmozódott fel a ¹³¹I kezelés fertilitásra, a későbbi terhességek sorsára és az utódokra gyakorolt hatásáról. A pajzsmirigy túlműködésében alkalmazott radiojód-terápia a fertilitást nem befolyásolja. A differenciált pajzsmirigyrákban (DTC) szenvedő betegeknél végzett nagy dózisú radiojód-kezelés esetén a gonádműködés átmeneti zavara gyakori, ami az esetek többségében spontán rendeződik, infertilitás kivételesen fordul elő. Hosszú távú követési adatok alapján sem a gyermek- és serdülőkorban, sem a felnőttkorban végzett nagy dózisú radiojód-kezelés nem okoz a későbbi terhességek vonatkozásában gyakoribb vetélést, koraszülést, fejlődési rendellenességet és az utódokban gyakoribb tumorelőfordulást. Terhesség és szoptatás alatt a radiojód-kezelés abszolút ellenjavallt, a tervezett kezelés előtt a terhesség kizárandó, a terápia után 6–12 hónapig biztonságos fogamzásgátlás szükséges.

Kulcsszavak: radiojód-kezelés, hyperthyreosis, differenciált pajzsmirigyrák, fertilitás

Mezosi E, Zambo K, Bajnok L: RADIOIODINE TREATMENT OF WOMEN AND MEN IN REPRODUCTIVE AGE – FERTILITY, PREGNANCY, FETUS, NEONATE

SUMMARY: The radioiodine treatment of thyroid disorders runs back over half a century long. During this time period millions of patients received radioiodine and enough experience accumulated about the effect of I-131 treatment on the fertility, the outcome of forthcoming pregnancy and offsprings. Radioiodine treatment of hyperthyroidism does not modify the fertility. A temporary gonadal dysfunction is frequent after high dose I-131 treatment in patients with differentiated thyroid cancer which is spontaneously normalized in the majority of cases, infertilities are exceptional. By long-term follow-up data, the high dose I-131 treatment neither in childhood-adolescent, nor adult period results in increased incidence of spontaneous abortions, miscarriages, fetal malformations in the subsequent pregnancies or malignancies in the offspring. During pregnancy and breast-feeding radioiodine treatment is absolutely contraindicated, therefore existing pregnancies must be excluded before the planned treatment and after that reliable contraception is needed for 6–12 months.

Key words: radioiodine treatment, hyperthyroidism, differentiated thyroid cancer, fertility

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 175–178.

A pajzsmirigy jó- és rosszindulatú betegségeit több mint fél évszázada kezelik radiojóddal (¹³¹I). Ezen időszak alatt sok adat halmozódott fel a radiojód-kezelés késői hatásairól, az elkövetkező terhességek sorsáról és az esetleges genetikai károsodásokról.¹⁷ Az érdeklődés előterében állt a differenciált pajzsmirigyrákban alkalmazott nagy dózisú radiojód-kezelés késői következményeinek értékelése, tekintettel arra, hogy a betegek többsége nő, >50%-uk reproduktív életkorban van és nagy részüknél végleges gyógyulásra lehet számítani.⁹ A differenciált pajzsmirigyrák mellett a hyperthyreosisban szenvedő betegek is egyre nagyobb számban kaptak radiojód-kezelést, elsősorban az USA-ban a radiojód első kezelésként is előnyét élvez, és fiatal korban is alkalmazható.²⁰

A radiojód-kezelés hosszú távú következményeit tekintve a sugárzás rákkeltő, genetikai károsodást okozó és magzatkárosító hatásait kell értékelni. A konzervatív sugárbiológiai modelleket alkalmazva a karcinogenezis vonatkozásában a járulékos rizikó szolid tumorokra 10^{-4} /rad (cGy), leukaemiára 2×10^{-5} /rad. A potenciális genetikai károsodás értékelésénél a spontán mutációs rátát megkétszerező becsült dózist veszik figyelembe, amely 100 rad. A természetesen előforduló fejlődési rendellenességek száma 800/100000, ezt a radiojód-kezelés (ha mind a 100000 anya 10 mCi sugárdózist kapna) 803/100000-re növelné. Magzatkárosodásra (terhesség alatti nem szándékos kezelés) 5 rad dózistól lehet számítani.¹⁴

Gonádműködés hyperthyreosisban

Mielőtt a radiojód-kezelés fertilitásra kifejtett hatását értékelnénk, röviden említést érdemel az alapbetegség, a hyperthyreosis ilyen irányú következménye. A rendelkezésre álló irodalmi adatok szórványosak; egy közleményben 16 Basedow–Graves-kóros férfit vizsgáltak, akiknek legalább 6 hónapja kezdődött a betegsége. Erektilis diszfunkció 12 esetben volt kimutatható, a szabad tesztoszteron/szabad ösztradiol aránya a hyperthyreotikus betegekben alacsonyabb volt és a hímivarsejtek motilitászavara gyakrabban fordult elő.¹⁵ A fertilitás csökkenését mind nőkben, mind férfiakban nagyon nehéz értékelni. Jól ismert, hogy hyperthyreosisos nőkben gyakoriak a menstruációs zavarok (21,5%), az anovulációs ciklusok,¹⁸ és a bekövetkezett terhesség jelentősen emelkedett anyai és magzati szövődményaránytal terhelt.

A gonádokat érő sugárdózis

A gonádokat érő sugárzás forrása a vérben lévő izotóp, a vizelettel ürülő jód, ami a húgyhólyag közelsége miatt jelentős faktor, a bélben lévő aktivitás és esetleges gonád közeli metasztázis sugárzása. A hyperthyreosis radiojód-kezelése során a gonádokat érő sugárdózis eleinte vitatott volt, a kalkulált adatok az egyes közleményekben akár százszoros különbséget is mutattak. A hyperthyreosisban átlagos dózisu, 10 mCi (370 MBq) radiojód alkalmazása esetén a gonádokat érő sugárdózis <3 rad, ami összemérhető a radiológiai vizsgálatok során kapott sugárdózissal.²⁴ Nagy dózisu radiojód-kezelés esetén a standard dózis 100 mCi (3700 MBq), ekkor az ováriumokat érő dózis 140 mGy (1,4 mGy/1 mCi, 0,038 mGy/MBq). A herékre leadott dózis ugyanezen kezelésnél 85 mGy (0,85 mGy/1 mCi, 0,023 mGy/MBq). Távoli áttétek esetén ennél nagyobb radiojód-dózis lehet szükséges, tüdőáttét miatt átlagosan 8800 MBq-t (237 mCi) kapó betegeknek az átlagos ováriumdózis 4 mGy/1 mCi, összesen 1 Gy volt.¹²

A hyperthyreosis radiojód-kezelésének hatása a fertilitásra

A Basedow–Graves-kór radiojód-kezelésének hosszú távú biztonságosságát számos tanulmány vizsgálta.^{14,17,20,23,24} Egy különösen hosszú követési idejű tanulmányban (átlagosan 36 év) 116 beteg adatait elemezték, akik gyermek- és serdülőkorukban (3–19 év) kaptak radiojód-kezelést 1953 és 1973 között. A követés során két beteg kivételével mindegyik hypothyreoiddá vált. Pajzsmirigyrák vagy leukaemia egyetlen esetben sem fordult elő. 62 nőbetegnek 179 terhesség volt, 19 spontán, 5 indukált vetélés, 2 méhen kívüli terhesség, 3 halvaszülés fordult elő. Két koraszülöttet újszülöttkorban elvesztettek, hat fejlődési rendellenességet regisztráltak. A 27 férfi betegnek 33 gyermeke

született, 3 esetben spontán vetélés történt, fejlődési rendellenesség nem volt.²³ A terhességek kimenetele, a vetélések és a fejlődési rendellenességek száma nem különbözött a normális népességben tapasztalttól.

Gonádműködés DTC-ban végzett nagy dózisu radiojód-kezelés után

A maradék pajzsmirigyszövet ablációjára 1100–3700 MBq radiojód-dózis használatos, távoli áttétek esetén ennél lényegesen nagyobb kumulatív dózis válhat szükségessé. A női gonádműködést vizsgáló egyik tanulmányban a betegek $10 \pm 2,2$ GBq radiojódot kaptak (több ülésben), átmeneti ováriumelégtelenség 66 betegből 18 esetben fordult elő. Az ováriumelégtelenséget a kezelés után 6 hónapon belül jelentkező amenorrhoea és az FSH-LH szintek emelkedése alapján diagnosztizálták. A vérzéskimaradás időtartama általában 6 hónapnál kevesebb volt, és az idősebb betegeknek fordult elő.²² Ugyanezen probléma másik megnyilvánulása a menopauza idejének előretolódása. Százharminc, átlagosan 5,3 GBq radiojód-kezelésben részesült nőnél a menopauza átlagos ideje 49,5 év volt, ami másfél évvel korábbi, mint a kontroll populációban.³ Százhárom DTC-ben szenvedő férfi nagy dózisu radiojód-kezelését követően átlagosan 94 hónap alatt az FSH kóros tartományba emelkedett a betegek 37%-ában, de figyelemre méltó, hogy a szérumszintje nem változott.²¹ Az FSH-emelkedés átmenetinek bizonyult, általában 9 hónapon belül normalizálódott. Egy tanulmányban a heréket érő dózist közvetlenül is mérték 14 betegben, 3 GBq esetén 6,4 cGy, 5,5 GBq adásakor 14,1 cGy, 9,2 GBq-nél pedig 21,1 cGy sugárdózis érte a heréket.¹⁶

DTC-ban végzett nagy dózisu radiojód-kezelés hatása a fertilitásra

Számos, hosszú követési idejű vizsgálat értékelte a nagy dózisu radiojód-kezelésből származó káros sugárzás és a fertilitás összefüggéseit gyermekekben, férfiakban és nőkben. A gyermek- és serdülőkorban végzett radiojód-kezelés késői hatásairól már a 70-es évek közepén megnyugtató adatokat közöltek. Negyven, átlagosan 14,6 éves korában kezelt gyermek közel 20 éves követése során az infertilitás előfordulása 12%, a vetélés 1,4%, a koraszülés 8%, a fejlődési rendellenesség 1,4% volt.²⁵ Egy olasz vizsgálatban 37 év alatt összesen 85, 18 év alatti beteget kezeltek radiojóddal (átlag 7,4 GBq), közülük 21 külső sugárkezelést is kapott. Tizenhárom nőbetegnek 18 egészséges gyermeke született, fejlődési rendellenesség nem fordult elő. Az utolsó kezeléstől a fogamzásig eltelt idő 2–204, átlagosan 72 hónap volt. Infertilitást (oligospermia) egy férfi betegnél észleltek, aki standard dózisu kezelést kapott (3,3 GBq).⁸ Ebben a közleményben feltűnő, hogy sok beteg nem vállalkozott családalapításra, annak ellenére, hogy betegsége nem újult ki. Csak fel-

tételezni lehet, hogy ebben szerepe volt a radiojód-kezelés késői hatásaitól való félelemnek.

A fertilitás és a heréket érő dózis összefüggését vizsgálta egy angol közlemény: 122, 40 év alatti férfi beteget követtek átlagosan 21 évig, 59 apának 106 gyermeke született, fejlődési rendellenesség egy esetben sem fordult elő. A radiojód dózis 3 és 44 GBq között változott, ez utóbbi extrém nagy dózis, infertilitást ebben az esetben sem észleltek.¹⁶ Hasonló következtetésre jutott a francia DTC munkacsoport is, akik 63, átlagosan 3993 MBq radiojód-kezelésben részesült apa 114 gyermekének sorsát követték.¹¹

A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek között jelentős a női dominancia, a legtöbb irodalmi adat ennek megfelelően a terhességek radiojód-kezelés utáni kimeneteléről áll rendelkezésre.^{1,2,4,6,7,19,27} Az eredmények egybehangzók, a nagy dózisu radiojód-kezelés után fogant terhességek kimenetele nem különbözik a kontroll populációtól. A francia DTC munkacsoport közelmúltban megjelent közleménye 1126 beteg 2673 terhességét komplex módon elemzi:¹² 2078 terhesség még a DTC kezelése előtt volt, 112 terhesség olyan betegekben fordult elő, akik radiojódot nem kaptak, csak műtét történt, 483 terhesség a radiojód-kezelés után fogant, átlagosan 35 (0–243) hó elteltével. A vetélés a DTC kezelése előtt 10%, a műtét után 20%, a radiojód-kezelés után 19% volt. A vetelési arány a kumulatív radiojód dózistól függetlennek bizonyult. Figyelmet érdemel, hogy azokban sem volt magasabb a vetelési arány, akik a radiojód-kezelés után egy éven belül estek teherbe. A cikkben megkérdőjelezzük, hogy valóban várni kell egy évet a terhességgel a radiojód-kezelés után. Nem találtak szignifikáns különbséget a koraszülés, a kis születési súly, a halvaszülés és a fejlődési rendellenességek gyakoriságában a radiojód-kezelés előtt és után. A gyermekek között nem különbözött a pajzsmirigy- és nem pajzsmirigy-tumorok gyakorisága sem.

Terhesség alatti radiojód-kezelés

Terhesség alatt a radiojód-kezelés abszolút ellenjavallt, véletlen kezelésekről azonban vannak közlések az irodalomban. Egy 23 éves nő forró göb miatt kapott 524 MBq radiojódot 5 hetes terhesen. A becsült magzati elnyelt dózis 45 mGy volt, ami a fatális gyermekkori malignoma esélyét az első 10 évben 1:800-ra növeli (1:1800-ról), a súlyos mentális retardáció esélye pedig 1,8%. Egészséges gyermek született.¹⁰ Egy 43 éves nő a terhesség 20. hetében 550 MBq radiojód-kezelést kapott.³ A gyermeket 8 éves koráig követték – a figyelem és a figuratív memória zavara volt észlelhető, más eltérést nem tudtak kimutatni. Megdőbentő adatokról számol be egy 1975-ből származó közlemény: Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA) tagjainak kérdőíveket küldtek azzal a kérdéssel, hogy van-e tudomásuk terhesség alatt végzett (nem szándékos) radiojód-kezelésről. Ötszáz-

tizenhét orvos válaszolt, 116-an összesen 237 esetről számoltak be, amikor terhesség alatt történt radiojód-kezelés, a legelképesztőbb az a két beteg, aki egy terhessége alatt kétszer is kapott radiojódot. Ötvenöt betegnek abortust ajánlottak. A maradék 182 terhességből 2 spontán vetélés, 2 halvaszülés, egy fejlődési rendellenesség (biliáris atresia), 6 hypothyreosis fordult elő (1 átmeneti), 4 hypothyreoid baba mentálisan retardált volt, közülük 3 a második trimeszterben (is) kapott radiojódot. A hypothyreosist mindegyik esetben későn diagnosztizálták (6 hó – 4 év).²⁶ A közlemény felhívta a figyelmet arra, hogy nagyobb gondossággal kell eljárni radiojód-kezelés során a terhesség elkerülése érdekében. A terhesség elkerülését biztosító napjainkban használt megoldások:

1. szóbeli és írásos tájékoztatás, beleegyezési nyilatkozat;
2. terhességi teszt;
3. 10 napos szabály (radiojód-kezelést csak a ciklus első 10 napjában végeznek).¹³

Magyarországon ebben a kérdésben az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve érvényes, amelyet a Nukleáris Medicina Szakmai Kollégium állított össze.²⁸ A radiojód-kezelés abszolút ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt (a radiojód kiválasztódik az anyatejbe). A szoptatás befejezése után leghamarabb 6 héttel ajánlott a radiojód-terápia, ekkora már az emlő laktáció idején fokozott sugárérzékenysége a normális szintre csökken. Fogamzóképes korban lévő nő esetében a terhesség kizárandó; a legtöbb centrum megelőszik a beteg írásos beleegyező nyilatkozatával. Kis dózisu kezelés után terhesség 6 hónapon át, nagy dózis adásakor 12 hónapon át nem javasolt. Nagy kumulált dózisonál (DTC távoli áttéttekkel, ismételt kezeléseket) családtervezési konzultáció ajánlott. Nincs állásfoglalás arra vonatkozóan, hogy minden esetben javasolt-e a terhesség megszakítása, ha a radiojód-kezelés terhesség alatt történt.

Összefoglalva, a hyperthyreosis miatt alkalmazott kis dózisu radiojód-kezelés a fertilitást nem befolyásolja. DTC miatt végzett nagy dózisu radiojód-kezelés esetén a gonádműködés átmeneti zavara gyakori, az esetek többségében spontán rendeződik, infertilitás kivételesen fordul elő. Hosszú távú követési adatok alapján sem a gyermek- és serdülőkorban, sem a felnőttkorban végzett nagy dózisu radiojód-kezelés nem okoz a későbbi terhességek vonatkozásában gyakoribb vetélést, koraszülést, fejlődési rendellenességet és az utódokban magasabb tumor incidenciát. Terhesség és szoptatás alatt a radiojód-kezelés abszolút ellenjavallt. A radiojód-kezelés után 6–12 hónapig biztonságos fogamzásgátlás szükséges. Koraterhességben véletlenül végzett radiojód-kezelés után az elméleti megfontolások ellenére nem volt gyakoribb a fejlődési rendellenesség, és nem károsodott a magzati pajzsmirigy. A 12. hét után végzett radiojód-kezelés a magzat pajzsmirigyét elpusztítja, ami kongenitális hypothyreosist eredményez.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat a MEDIPOLIS tudásközpont támogatásával készült.

Irodalom

1. Ayala C, Navarro E, Rodríguez JR, Silva H, Venegas E, Astorga R: Conception after iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1998; **8**: 1009-1011.
2. Bal C, Kumar A, Tripathi M, Chandrashekar N, Phom H, Murali NR, Chandra P, Pant GS: High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **63**: 449-455.
3. Berg G, Jacobsson L, Nyström E, Gleisner KS, Tennvall J: Consequences of inadvertent radioiodine treatment of Graves' disease and thyroid cancer in undiagnosed pregnancy. Can we rely on routine pregnancy testing? *Acta Oncol* 2008; **47**: 145-149.
4. Casara D, Rubello D, Saladini G, Piotta A, Pelizzo MR, Girelli ME, Busnardo B: Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations. *Eur J Nucl Med* 1993; **20**: 192-194.
5. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F: ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 3512-3515.
6. Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC: Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **59**: 992-1000.
7. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L: Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995; **36**: 21-27.
8. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L: Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997; **38**: 669-675.
9. Edmonds CJ, Smith T: The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986; **59**: 45-51.
10. Evans PM, Webster J, Evans WD, Bevan JS, Scanlon MF: Radioiodine treatment in unsuspected pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; **48**: 281-283.
11. Garsi JP, Schlumberger M, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar M, Bardet S, Rubino C, de Vathaire F: Health outcomes of children fathered by patients treated with radioiodine for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 Feb 25. [Epub ahead of print]
12. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar M, Bardet S, de Vathaire F: Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008; **49**: 845-852.
13. Gorman CA: Radioiodine and pregnancy. *Thyroid* 1999; **9**: 721-726.
14. Halnan KE: Risks from radioiodine treatment of thyrotoxicosis. *BMJ* 1983; **287**: 1821-1822.
15. Hudson RW, Edwards AL: Testicular function in hyperthyroidism. *J Androl* 1992; **13**: 117-124.
16. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C: Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; **56**: 755-758.
17. Konrády A: A jóindulatú pajzsmirigybetegségek radiojód-kezelése. *Orv Hetil* 2006; **147**: 1783-1789.
18. Krassas GE: Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; **74**: 1063-1070.
19. Lin JD, Wang HS, Weng HF, Kao PF: Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 1998; **21**(10):662-667.
20. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J: Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; **61**: 641-648.
21. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A: Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994; **35**: 1418-1422.
22. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M, Vallée G: Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**: 186-190.
23. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y: A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4229-4233.
24. Robertson JS, Gorman CA: Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. *J Nucl Med* 1976; **17**: 826-835.
25. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SR, Cowley BJ: Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with ¹³¹I for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976; **17**: 460-464.
26. Stoffer SS, Hamburger JI: Inadvertent ¹³¹I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; **17**: 146-149.
27. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C: Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002; **78**: 92-93.
28. Földes I, Konrády A, Pellet S, Ballay L: Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve – Pajzsmirigybetegségek – Pajzsmirigybetegségek kezelése ¹³¹-jód izotóppal. *Egészségügyi Közlöny* 2008; **58**: 1290-1316.

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

KONGENITÁLIS HYPOTHYREOSIS*

Dr. Ilyés István

DEOEC, ÁOK, Gyermekgyógyászati Intézet, Endokrinológiai Szakrendelés

ÖSSZEFOGLALÁS: A kongenitális hypothyreosis (CH) a megelőzhető mentális retardáció egyik leggyakoribb oka. Elsődleges formái a pajzsmirigy fejlődési zavarai, a pajzsmirigyhormon-képzés zavarai, a tireotrop hormon (TSH) rezisztencia és a jóddhiány következtében kialakuló CH. A pajzsmirigy-dysgenesis kialakulásának hátterében a pajzsmirigy transzkripciós faktorok, a hormonszintézis zavarai hátterében a nátrium-jód transzporter (NIS), a pajzsmirigy-peroxidáz (TPO) és a tireoglobulin (TG) génmutációi állnak. A TSH-érzékenység a TSH-receptor (TSH-R) mutációi következtében csökken. A súlyos jóddhiány anyai hypothyroxinaemiához, ezáltal a magzati idegrendszer fejlődési zavarához, mentális retardációhoz és CH-hoz vezet. A CH centrális formáinak kialakulásában a TSH-béta alegység, a TRH-receptor (TRH-R) és a hypophysis transzkripciós faktorok génmutációi játszanak szerepet. A CH felismerését és az L-tiroxin-kezelés korai bevezetését biztosító újszülöttkori szűrővizsgálat a neurológiai és intellektuális fejlődés prognózisának javulását eredményezte. A betegség prognózisa a kezelés indításának idejétől, az L-T₄ alkalmazott dózistól és a betegség súlyosságától függ. Az eredmények alapján a CH a preventív medicina sikerének példája.

Kulcsszavak: kongenitális hypothyreosis, primer és centrális formák, genetikai okok, jóddhiány, újszülöttkori szűrővizsgálat, L-tiroxin-kezelés, prognózis

Ilyés I: CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

SUMMARY: Congenital hypothyroidism (CH) is one of the most common preventable causes of mental retardation. Its primary forms are due to thyroid dysgeneses, errors of thyroid hormone synthesis, thyrotropin (TSH) resistance and iodine deficiency. Gene mutations of thyroid transcription factors play a role in developing thyroid dysgenesis, mutations of the sodium-iodine transporter (NIS), thyroid peroxidase (TPO) and thyreoglobulin genes are the main causes of disturbed thyroid hormone biosynthesis, and TSH resistance is consequence of mutations in the thyrotropin receptor (TSH-R) gene. Maternal hypothyroidism from severe iodine deficiency causes impaired neurological development of the fetus as well as mental retardation and CH. Central forms of CH are due to various mutations of pituitary transcription factors, TSH-beta subunit and thyrotropin releasing hormone receptors (TRH-R). Newborn screening for the detection of CH and early L-thyroxin therapy have led to improved intellectual and neurological prognosis of newborns with CH. The outcome of CH depends on the time of initiation of therapy, the dose of L-thyroxine and the severity of CH. Early detection and treatment of CH can be considered as a success of preventive medicine.

Key words: congenital hypothyroidism, primary and central forms, genetic causes, iodine deficiency, newborn screening, L-thyroxin, outcome of congenital hypothyroidism

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 179–187.

A kongenitális hypothyreosis (CH) nem csupán a pajzsmirigyműködés csökkenésének örökletes formáit jelenti, hanem magában foglalja a más okok miatt létrejött hypothyreosis-formákat is, melyek a megszületéskor már észlelhetők. A CH a mentális retardáció leggyakoribb megelőzhető oka. Az újszülöttkori szűrővizsgálat a korai kezelésbe vétellel kedvező prognózist biztosít, s emiatt a CH a preventív medicina sikerének példáját jelenti.

A kongenitális hypothyreosis okai

A CH végleges vagy átmeneti lehet. A végleges CH gyakorisága az újszülöttkori szűrővizsgálatok eredményei szerint 1:400-ra tehető. Kialakulásához az esetek túlnyomó többségében a pajzsmirigy fejlődési zavara vezet. További formákat jelentenek a hormonszintézis zavarai és a jóddhiány következtében kifejlődő CH. A TSH-érzékenység csökkenése is CH-t eredményez,

*A Debreceni Endokrinológiai Napokon (2009. május 22–23.) tartott előadás alapján.

és ismertek a CH centrális formái is.^{26,29} Az átmeneti formák ritkábbak; a transzplacentális faktorok hatása következtében létrejött CH és a koraszülöttek átmeneti pajzsmirigy-működési zavarai tartoznak ide.

A pajzsmirigy-dysgenesisek

A pajzsmirigy fejlődési zavarai a CH leggyakoribb formái, az esetek mintegy 80–85%-áért tehető felelőssé. A pajzsmirigy dysgenesisére a sporadikus előfordulás jellemző. Az esetek egy részében a pajzsmirigyszövet teljes hiánya (agenesis), máskor részleges hiánya (hypoplasia) fordul elő, és lehetséges a többnyire hypoplasias pajzsmirigy rendellenes elhelyezkedése (ectopia) is.

Az utóbbi időszakban a transzkripció regulátorok egy csoportját írták le, melyek meghatározó szerepet játszanak a pajzsmirigy-specifikus gének expressziójában, s ezáltal a pajzsmirigy kialakulásában.¹⁴ Ezek a faktorok a thyroid transcription factor-1 (TTF-1), a thyroid transcription factor-2 (TTF-2) és a PAX-8 (paired domain homeobox).

A TTF-1 génje a 14. kromoszóma q13 régiójában helyezkedik fel. Két exonból és egy intronból áll. Meghatározó szereppel bír a pajzsmirigysejtek funkcionális identitásának kialakulásában.

A gén inaktivációja a pajzsmirigy agenesiséhez vezet. A TTF-2 génje a 9. kromoszóma q22.3 régiójában található. A TTF-2 is szükséges a pajzsmirigy normális fejlődéséhez, a migrációban is fontos szerepet játszik, s emellett szabályozza a tireoglobulin (Tg) és a pajzsmirigy-peroxidáz (TPO) expresszióját is. A PAX-8 az ún. paired domain homeobox szekvenciával rendelkező transzkripció faktorok csoportjába tartozik. A gén a 2. kromoszóma q12-q14 régiójában helyezkedik el. A PAX-8 a Tg és a TPO gén promoter régiójához kötődve befolyásolja a transzkripciót.²⁰

Knockout egérmodellel végzett tanulmányok eredményei szerint e transzkripció faktorokat kódoló gének mutációi okozzák a pajzsmirigy dysgenesisének. Mindhárom faktor az embriogenezis nagyon korai időszakában expresszálódik. A pajzsmirigy-kezdemény azonban bármelyik faktor hiánya esetén megjelenik, s ez arra utal, hogy a pajzsmirigy fejlődésének legkorábbi szakaszában más tényezők is szerepet játszhatnak. A TTF-1 és a Pax-8 allélek hiánya esetén a migráció is elkezdődik, azonban később a fejlődés megakad. A TTF-2 hiányában pedig a pajzsmirigy-kezdemény migrációja szenved zavart.¹⁴ A pajzsmirigy-transzkripció faktorok nemcsak a pajzsmirigysejteken expresszálódnak. A TTF-1 a tüdőben és az agyban is kimutatható, és a faktor hiánya esetén az állatok súlyos tüdő-hypoplasia következtében pusztulnak el. A TTF-2 az oesophagusban és a hypohysis elülső lebenyében is expresszálódik, és hiányában a pajzsmirigy migrációs zavara mellett szájpad-záródási rendellenesség is bekövetkezik. A Pax-8 pedig a pajzsmirigy mellett a vesében is kimutatható, hiánya

athyreosist eredményez, ami a megszületést követően az érintett állatok halálát okozza.^{14,28}

A pajzsmirigy transzkripció faktorok több humán mutációját is leírták. Elsőként *Devriendt és mtsai* egy leány újszülöttben a CH és súlyos respirációs distressz szindróma társulását észlelték, és deléciót mutattak ki a 14. kromoszóma q13-21 régiójában, ami magában foglalja a TTF-1 gén lokuszát is.¹³ A klinikai megjelenést a TTF-1 gén haplo-insufficienciája következményének tartották, minthogy a humán TTF-1 expresszálódik a tüdőben is. Hasonló mutációt írtak le *Iwatani és mtsai* is két leányban.²³ A TTF-2 esetében *Clifton-Bligh és mtsai* két fiú testvérben írtak le homozigóta missense mutációt (Ala65Val). A CH pajzsmirigy-agenesis következménye volt, s emellett szájpad-hasadék, kétoldali choana-atresia, hasadt epiglottis és szűrős haj is észlelhető volt. A mutáció csökkent DNS-kötést és transzkripció aktivitást eredményezett.⁸ *Macchia és mtsai* autoszomális domináns Pax-8 mutációkat írtak le két sporadikus esetben és egy családban, a CH-t minden érintettben pajzsmirigy-hypoplasia okozta.³¹ Az egyik sporadikus esetben Arg108X nonsense mutáció, a másikban Arg31-His missense mutáció, az érintett családban pedig Leu32Arg germline mutáció volt észlelhető. *Vilian és mtsai* egy anya és leánya esetében pajzsmirigy-hypoplasia következtében észlelt CH háttérben mutattak ki Cys57Tyr Pax-8 mutációt.⁴⁵

A pajzsmirigy-dysgenesis CH háttérben észlelt gyakori előfordulásának és a pajzsmirigy transzkripció faktorok mutációi kimutatására irányuló szűrővizsgálatok eddigi viszonylag szerény eredményeinek összevetése amellett szól, hogy a CH dysgenetikai formái kialakulásának feltárására még további vizsgálatokra van szükség.

A pajzsmirigyhormon-szintézis zavarai

A CH kialakulása az esetek 10–15%-ában a pajzsmirigyhormon-szintézis zavarainak következménye.²⁹ Ezek háttérben a hormonszintézis egyes lépéseiben szerepet játszó fehérjék genetikai eltérései állnak.

A NIS (sodium-iodide transporter) gén mutációi

A pajzsmirigyhormon-képzés első lépése a jód akkulációja a pajzsmirigyben.⁴⁰ A jód aktív transzportját a pajzsmirigy-sejtek bazolaterális membránján át a NIS működése biztosítja. A humán NIS gén a 19. kromoszóma p12-13,2 régióján helyezkedik el, 15 exonból áll. A NIS fehérje 643 aminosavból épül fel, molekulásúlya 70–90 kDa, a glikozilációs állapotától függően. A molekula extracelluláris amino-terminális, transzmembrán és intracelluláris karboxi-terminális részből áll.³⁷ A NIS molekula genetikai defektusa a jódfelvétel zavara következtében CH kialakulásához vezet. A NIS gén homozigóta germline mutációjáról először *Fujiwara és mtsai* számoltak be,¹⁷ ami a fehérje vál-

tozásához vezet (Thr354Pro). A NIS gén mutációi viszonylag ritkák, az esetek felét Japánból ismertették. Nonsense és missense mutációkat egyaránt leírtak.³⁵ A NIS mutációkat hordozó újszülöttek a hypothyreosis-szűrőssel kiszűrtek között keresendők, mint-hogy a jódfelvétel zavara a T₄-szint csökkenését és a TSH-szint következményes emelkedését okozza.²⁸

A pendrin-gén mutációi

A Pendrin-szindrómát a kongenitális struma, a hypothyreosis és az öröklődő halláscsökkenés jellemzi. A betegségért felelős gén a 7. kromoszóma q31 régiójában található. Terméke a pendrin, egy 780 aminosavból álló, 86 kDa molekulásúlyú fehérje, ami extracelluláris karboxi-terminális, transzmembrán és intracelluláris amino-terminális szakaszból áll, s a pajzsmirigysejtek apikális membránján helyezkedik el.⁹ Korábban szulfát-trasziporternek tartották, valójában nátrium-independens klorid-jodid-bikarbonát trasziporter. A pendrin genetikai defektusa következtében a jodid trasziport az apikális membránon zavart szenved, és CH alakul ki. Az érintett családokban a pendrin-génnek több mint 30 mutációját írták le, melyek között missense és nonsense mutációk egyaránt vannak.^{20,27} Ha a CH szenzorineurális halláscsökkenéssel társul, a pendrin-gén mutációk vizsgálata indokolt.

A pajzsmirigy-peroxidáz (TPO) gén mutációi

A pajzsmirigyhormon-szintézis jódfelvételt követő lépései a jód oxidációja és a tirozinmolekulák jodinációja a tireoglobulinon. Ezeket a lépéseket, továbbá a jodinált jód-tirozinok összekapcsolását a TPO katalizálja. A humán TPO gén a 2. kromoszóma p25 régióján helyezkedik el, 17 exonból és 16 intronból áll. A TPO 110 kDa molekulásúlyú hem-tartalmú glikoprotein, a pajzsmirigysejtek apikális membránján helyezkedik el.¹² A TPO aktivitásának csökkenése a jód organifikáció zavara révén a pajzsmirigyhormon-szintézis csökkenéséhez vezet. A TPO gén mutációjáról először *Abramowicz és mtsai* számoltak be, ami CH-t okozott.¹ Azóta az újszülöttkori CH eseteiben számos germline TPO mutációt mutattak ki. *Bikker és mtsai* összesen tíz missense és frame shift mutációt azonosítottak.⁵ A missense mutációk többsége a TPO enzim katalitikus centrumát érinti. A TPO mutációval rendelkező újszülöttek fT₄-szintje alacsony, TSH-szintje emelkedett, és esetükben rendszerint kongenitális struma észlelhető.

A tireoglobulin (Tg) gén mutációi

A tireoglobulin 660 kDa molekulásúlyú glikoprotein, mely a pajzsmirigyhormon-szintézis mátrixát képezi, egyben a pajzsmirigyhormonok és a jód raktáraként is szolgál. A humán Tg gén a 8. kromoszóma q

24,2-24,3 régióján helyezkedik el, 48 exonból áll.³² A Tg gén számos mutációját írták le, s ezek között nonsense és missense mutációk egyaránt szerepelnek.²⁸ Ismertté vált a Tg-szintézis kifejezett csökkenése a TTF-1 aktivitás csökkenése következtében is, bizonyítva a TTF-1 szerepét a Tg gén működésének szabályozásában is.² A Tg-mutációk esetében a Tg szérum-szintje változó. A Tg gén mutációi következtében kialakult CH eseteiben újszülöttkorban rendszerint struma is észlelhető.

A TSH-érzékenység csökkenése

A pajzsmirigyműködés szabályozásában a tireotropin (TSH) meghatározó szerepet játszik: fokozza a jódayagesere és a pajzsmirigyhormon-szintézis minden lépését. Hatását a TSH-receptoron (TSH-R) fejt ki, amely a pajzsmirigysejtek bazolaterális membránján található.

A TSH-R génje a 14. kromoszóma q31 régióján helyezkedik el, és 10 exonból áll. Az 1-9. exon az extracelluláris receptorszakasz nagyobbik részének kódolásáért felelős, míg a 10. exon az extracelluláris szakasz fennmaradó részét, a transzmembrán és az intracelluláris receptorrészt kódolja.^{16,44}

A TSH-R a G-proteint kötő receptorok családjába tartozik. Ezek a receptorok hasonló struktúrával rendelkeznek: hét transzmembrán egységből állnak, melyeket extra- és intracelluláris kacsok kapcsolnak össze, és ezt az egész transzmembrán szakaszt egy amino-terminális extracelluláris és egy karboxi-terminális intracelluláris szakasz egészíti ki. Az amino-terminális szakasz meglehetősen hosszú, 398 aminosavból áll, funkciója a TSH-molekula felismerése és megkötése. Az intracelluláris szakasz csak 76 aminosavból áll, G-proteint kötő helyeket tartalmaz.¹⁶

A Gs-protein az intracelluláris jelátviteli mechanizmusban játszik szerepet. A hormon-receptor kötődést követően a Gs-protein alfa-alegységén a guanozintri-foszfát (GTP) guanozindifoszfáttá (GDP) alakul át, és ez az alegység elválik a béta- és gamma-alegységtől. Majd a Gs-alfa és a Gs-béta-gamma proteinek interakcióba kerülnek a receptor effektor részével, és ez a hormonhatás kialakulásához vezet. Az alfa-alegység GTP-áz aktivitása a GDP-t GTP-vé alakítja vissza, ami a ciklikus működést biztosítja.³⁹

A TSH-R mutációi következménye csökkent vagy fokozott hormonhatás (loss of or gain of function) egyaránt lehet. A csökkent működést okozó mutációk a TSH-R különböző szakaszait érintik, leggyakrabban azonban a receptor transzmembrán szakaszán vagy ehhez közeli részén lokalizálhatók. A mutációk következményeképp különböző mértékű TSH-rezisztencia alakul ki.³⁸ Klinikailag euthyreoid állapot vagy változó súlyosságú CH, biokémiailag pedig kompenzált vagy manifeszt hypothyreosis észlelhető. Az újszülöttkori szűrővizsgálat során mért magas TSH-szint normális vagy csökkent pajzsmirigyhormon-koncentrációk mel-

lett felvetheti a TSH-R loss of function mutációjának gyanúját. A TSH-rezisztencia szindróma hátterében nem csak magának a TSH-R-nak, hanem a Gs-alfa proteinnek a mutációi is állhatnak. Az első csökkent TSH-hatást okozó TSH-R mutációt *Sunthorntheprarakul és mtsai* írták le,⁴¹ azóta számos TSH-rezisztenciát okozó mutációt ismertettek.²⁰

Centrális hypothyreosis

A centrális hypothyreosis a gyermekkori hypothyreosis ritka oka. A hypophysis vagy a hypothalamus defektusai következtében alakul ki, s eszerint beszélünk szekunder vagy terciér hypothyreosisról. Mindkét típus esetében öröklött és szerzett formák egyaránt előfordulnak.

Az öröklődő formák vagy izolált defektusok következtében alakulnak ki, vagy pedig a kombinált hypophysishormon-hiány (CPHD) öröklődő formáinak egyik összetevőjeként észlelhetők.⁴

Az izolált centrális hypothyreosis két genetikai eltérés következménye lehet: a TSH-béta alegység és a TRH-receptor (TRH-R) gén mutációi okozatják. A TSH-béta alegységet kódoló gén az 1. kromoszóma p22 régiójában található, három exonból áll. Mutációi következtében a homozigóta esetekben mérhetetlen vagy nagyon alacsony TSH-szintek észlelhetők. A TRH-R génje a 8. kromoszóma hosszú karján helyezkedik el. A TRH-R a G-proteint kötő receptorok családjába tartozik. A gén inaktíváló mutációinak compound heterozigóta előfordulásakor centrális hypothyreosis alakul ki. TRH adását TSH- és PRL-válasz nem követi.⁴

A CPHD összetevőjeként előforduló centrális hypothyreosis kialakulásában a hypophysis fejlődését meghatározó transzkripciós faktorok génjeinek mutációi játszanak szerepet. Az egyes formák kialakulásáért a Pit-I, a Prop-I, az LHX3 és a HESX-I transzkripciós faktorok génjeinek mutációi felelősek.²¹

A humán Pit-I gén a 3. kromoszómán helyezkedik el (3p11), 6 exonból áll. A gén a 291 aminosavból álló Pit-I fehérjét kódolja. Pit-I az első kimutatott hypophysis transzkripciós faktor, a homeoproteinek ún. POU családjába tartozik. Három alegysége a POU specifikus, a POU-homeo és a transzaktivációs domén. A Pit-I stimulálja a targetgénjeinek (GH, b-TSH, PRL) specifikus transzkripcióját.

A Prop-I gén az 5. kromoszómán található (5q31), 3 exonból áll és 3 kb hosszúságú. A Prop-I az ún. pair domain proteinek másik csoportjába tartozó transzkripciós faktor, mely a Pit-I-hatás kialakulásához szükséges. A 226 aminosavból álló molekula fontos része a 3 alfa-helikális pair domén és a transzkripciót aktiváló domén.

A LHX3 génje 6 exonból áll, a 3. kromoszómán (3q24) lokalizálódik. Az LHX3 egy homeobox transzkripciós faktor. A molekula fontos része a mintegy 50 aminosav hosszúságú DNS-kötő homeo-domén, vala-

mint a proteininterakcióban szerepet játszó LIM1 és a LIM2 domén. Utóbbiak a Pit-I POU specifikus doménjével kapcsolódva segítik elő a Pit-I hormonelválasztást fokozó hatását.

A humán HESX-I gén a 3. kromoszómán helyezkedik el (3p21), négy exonból áll, 1,7 kb. nagyságú. A HESX-I transzkripciós faktor 185 aminosavból álló protein. A molekula fontos része a DNS-kötő homeo-domén és a represszor domén, amely a fehérje funkcionális aktivitásáért felelős.

A Pit-I, a Prop-I, az LHX3 és az HESX-I számos eltérését mutatták ki az utóbbi időszakban. A részleteket illetően egy nemrégiben megjelent összefoglaló munkára utalunk.²¹

Klinikailag a CPHD minden formájában jelen van a növekedési hormon (GH) hiánya, ami elsőként manifesztálódik. A TSH-hiány az újszülött- és csecsemőkorban még rendszerint nem észlelhető, a gyermekkor folyamán alakul ki. Ugyanez jellemző a PRL-hiányra is. A TRH-ra kapott nem kielégítő TSH- és PRL-válasz részleges defektust jelezhet. A későbbiekben a gonadotropinhiány pubertas tarda képében jelentkezik, és az ACTH csökkent termelése is bekövetkezhet. Mindezek mellett az LHX3 mutációk esetében jellegzetes a hypophysis hypoplasiája és a nyakrotációjának beszűkülése, a HESX-I mutációk esetében pedig a septo-opticus dysplasia tüneteként a n. opticus hypoplasiája, a középvonalat érintő neuroradiológiai eltérések (corpus callosum agenesia, septum pellucidum hiány) is észlelhetők.

Jódhiány

A kongenitális hypothyreosis oka a jódhiány is lehet. Sőt, még napjainkban is a jódhiány a CH leggyakoribb oka, minthogy a jódhiány világszerte mintegy másfél milliárd embert érint. Szerepe a CH kialakulásában az anyai és a magzati pajzsmirigyműködés kapcsolatának ismeretében értelmezhető.^{15,18,22,33}

A magzati pajzsmirigy szöveti szerkezete a 10–12. gesztációs hétre alakul ki, s ekkorra a pajzsmirigy képessé válik a hormontermelésre. Ezt követően a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely működésének funkcionális érése következik be, ami a hormonképzés fokozódásában és a pajzsmirigyműködés szabályozásának kialakulásában nyilvánul meg. A fejlődés nem autonóm módon, az anyai pajzsmirigyműködéstől függetlenül történik, mert a placenta az anyai T₄ számára átjárható.³³ Az anyai T₄ a placentán átjutva a magzati agyban T₃-má konvertálódik. A T₃ nukleáris receptorai a magzatban már a pajzsmirigyműködés megindulása előtt kimutathatók. A T₃ az idegrendszeri fejlődés egyes fázisaiban neuronális gének hatását szabályozza, a szabályozás az adott fázisban a T₃ hatására képződő reguláló proteineken keresztül valósul meg.

Az idegrendszer fejlődését a magzati fejlődés korai szakaszában az idegsejtek multiplikációja, migrációja

és az idegrendszer strukturális organizációja jellemzi, az ehhez szükséges T_3 -mennyiség az anyai T_4 -forrásból származik. A késői magzati szakaszra a gliasejtek multiplikációja, migrációja és a mielinizáció folyamata jellemző, a szükséges T_3 -mennyiséget ekkor már az anyai forrás mellett a magzat saját T_4 -termelése is biztosítja. Az idegrendszer fejlődésének posztnatális szakaszát pedig a funkcionális érés jellemzi, az ehhez szükséges T_3 -mennyiség az újszülött saját T_4 -képzéséből és addicionálisan exogén T_4 -forrásból származik.¹⁸

Ha a terhesség korai időszakában a súlyos jódhiány miatt az anyai T_4 -szint kóros mértékben alacsony, a magzat T_4 -hiányos lesz, s ez a központi idegrendszer fejlődése szempontjából T_3 -hiányt jelent. Ennek következtében a neurológiai kretinizmus súlyos körképe alakul ki, súlyos fokú mentális retardációval, siketnémasággal, spasztikus diplegiával, kancsalsággal, stb. Közepes vagy enyhe fokú jódhiány esetén az anyai T_4 -forrás már általában elegendő mértékű ahhoz, hogy a korai magzati életszakaszban súlyos neurológiai károsodás ne alakuljon ki.^{18,22} Klinikai tanulmányok azonban bizonyítják, hogy az utódok pszichomotoros és mentális teljesítménye gyengébb, ha a magzatok és az újszülöttek mérsékelt és enyhe jódhiány hatásának vannak kitéve.¹⁹ Emiatt a terhesek optimális jódellátottságának biztosítása a mérsékelt és enyhe jódhiánnyal jellemzett területeken a mentális retardáció megelőzése szempontjából alapvető fontosságú.

A CH nem jódhiány következtében kialakult formáiban a korai és a késői magzati periódusban az anyai T_4 -forrás az idegrendszeri fejlődéshez megfelelő pajzsmirigyhormon-ellátottságot biztosít. Az idegrendszer fejlődésének a pajzsmirigyhormon-függő szakasza azonban még a megszületés után is folytatódik. A megszületéssel viszont az anyai T_4 -forrás megszűnik, s ha a pajzsmirigyhormon-kezelés bevezetésére időben nem kerül sor, posztnatálisan alakul ki a mentális retardáció.²²

Pajzsmirigyhormon-rezisztencia

A kongenitális hypothyreosis sajátos formája a pajzsmirigyhormon-rezisztencia, amikor is specifikus pajzsmirigyhormon-receptor (TH-R) működésének genetikai zavara következtében a hypothyreosis tünetei alakulhatnak ki, noha emelkedett pajzsmirigyhormon-szintek észlelhetők.

A TH-R a nukleáris receptorok nagy családjába tartozik, tulajdonképpen ligand-regulálható transzkripciófaktor. A T_3 kötődése a TH-R-hoz a molekuláris komplex aktivációját okozza. Ennek hatására megváltozik a pajzsmirigyhormon-függő gének specifikus reguláló régióinak transzkripcióaktivitása, aminek következménye a hormonhatás kialakulása lesz.^{7,20,46}

A TH-R-nak alfa és béta formáit a 17. és a 3. kromoszómán található gének kódolják. Alternatív

splicing révén négy receptorforma jön létre: TH-R-alfa1, TH-R-alfa2, TH-R-béta1 és TH-R-béta2. A TH-R-alfa gén izoformái nem játszanak szerepet a pajzsmirigyhormon-rezisztencia kialakulásában, a TH-R-béta gén mutációi viszont a pajzsmirigyhormon-rezisztencia két formájának, az általános (GRTH) és az ún. szelektív vagy hypophyser (PRTH) formának a kialakulását okozzák.⁷ A GRTH esetében a pajzsmirigyhormon-rezisztencia általános, a PRTH esetében pedig a hormonhatás csak a hypophysisben nem jut érvényre, perifériás rezisztencia nem áll fenn.

A TH-R-béta lokusz és a pajzsmirigyhormon-rezisztencia összefüggését először *Usala és mtsai* bizonyították.⁴² Hamarosan két TH-R-béta1 mutációt (Gly345Arg és Pro453His) is leírtak, s azóta nagyszámú mutációt mutattak ki a TH-R-béta hormonkötő szakaszán.⁴⁶

A GRTH esetében klinikailag az érintettek többségében euthyreosis észlelhető, bizonyítva, hogy az emelkedett pajzsmirigyhormon-szint kompenzálja a hormon iránti érzékenység csökkenését. Más esetekben viszont struma, figyelemdeficittel járó hiperaktivitás szindróma, szomatikus és növekedési retardáció, a csontrendszer mineralizációs zavara, halláscsökkenés is előfordulhat. A pajzsmirigyhormon-hatás perifériás jelzői, mint pl. az SHBG vagy a kreatin-foszfokináz szintje, nem emelkedettek.⁷

A PRTH esetében viszont hyperthyreosis tünetei észlelhetők, akár már az újszülöttkorban is. A klinikai tünetek az érintett családokon belül, ugyanazon genetikai defektus esetén is változatosak, ami valamilyen genetikai modifikáló tényező hatására veti fel.

A GRTH esetében az egyértelműen emelkedett fT_4 - és fT_3 -koncentrációk mellett normális vagy csak enyhén emelkedett TSH-szintek mérhetők. Emiatt a TSH-meghatározásra épített újszülöttkori szűrővizsgálatok során felismerésére rendszerint nem is kerül sor. A későbbiekben a gyanút a TSH és a pajzsmirigyhormon-szintek ellentmondása vagy a klinikai tünetek vethetik fel.³⁶

CH transzplacentális faktorok hatása következtében

Átmeneti újszülöttkori hypothyreosis alakulhat ki azon újszülött esetében, akinek anyja Graves-Base-dow-kór miatt propylthiouracyl- vagy methimasol-kezelésben részesül a terhesség során. Az anyai tiroeostatikus kezelés által okozott hypothyreosis újszülöttkori strúmvával jár együtt. A hypothyreosis és a struma rendszerint spontán visszafejlődik.⁶

Hypothyreosishoz vezet a TSH-receptort blokkoló anyai antitestek (TRB-Ab) transzplacentális átvitele is. Ezek az antitestek általában a korábban Graves-Base-dow-kór miatt kezelt anyák esetében mutathatók ki, akik a terhességük során már euthyreoidok voltak, de a krónikus lymphocytás thyreoiditis nem golyvás formája esetében is előfordulnak.⁶

A koraszülöttek átmeneti pajzsmirigy-működési zavarai

A koraszülöttek pajzsmirigy-funkciói a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely éretlenségét tükrözik. A hypophysis és a pajzsmirigy hormonképzése az érett újszülötthöz viszonyítva egyaránt csökkent mértékű, s a pajzsmirigy hormonképzését szabályozó feedback mechanizmusok is éretlenek. A T_4 dejodinációja, az 1-es típusú dejodináz rendszer éretlensége miatt relatíve kevesebb T_3 és több rT_3 képződését eredményezi. A koraszülöttek pajzsmirigye a csökkent vagy a fokozott jódkínálatra egyaránt kifejezetten érzékeny.²²

A koraszülöttek átmeneti hypothroxinaemiája gyakori eltérés, a 30. gesztációs hétnél korábban születettek felében észlelhető.¹⁰ Az alacsony T_4 -szint mellett normális TSH-érték jellemzi. A második-harmadik hónapra általában megszűnik. Szoros ellenőrzése feltétlenül indokolt, a kezelés szükségessége azonban jelenleg is vitatott.

Az átmeneti primer hypothyreosis is a koraszülöttekben fordul elő leggyakrabban, háttérben azonban jódiány, antitireoid hatású szer, prenatális vagy posztnatális jodidterhelés egyaránt állhat. Az alacsony T_4 -szint mellett emelkedett TSH-érték jellemzi. Gyakoriságát a kiszűrt CH-esetek 10%-ára teszik.⁶ Pajzsmirigyhormon-kezelést igényel.

Az átmeneti hyperthyreotropinaemia is jódiány vagy akut jodterhelés következménye. Az emelkedett TSH-szint mellett normális T_4 -érték észlelhető. Kezelést nem igényel. Ha az ellenőrzések során a TSH-szint emelkedett marad, a szubklinikus hypothyreosis oka tisztázást igényel.³

A koraszülöttek „low- T_3 ”-szindrómája a T_4 - T_3 átalakulás éretlenségének, vagyis az 1-es típusú jód-tironin-dejodináz elégtelen aktivitásának következménye. Kialakulásához infekció, műtéti stressz, malnutrició is hozzájárulhat. A szérumban alacsony T_3 -koncentrációja általában két hónapon belül normalizálódik.⁶

A CH tünetei, klinikai kép

Megszületéskor a CH tünetei nem feltűnőek, nem típusosak, sőt hiányozhatnak is. A mozgásszegénység, a hypothermiára való hajlam, az etetési nehézség már az első héten feltűnhet; hasi disztenzió, hányás, obstipáció is jelentkezhet. A kutacsok tágak, a varratok szélesek. Elhúzódó sárgaság gyakran észlelhető. A következő hetekben bővül a tünetek köre. Jellemző a nagy alvási igény, a kevés, rekedt sírás, a feltűnő „jószág”. Megtekintéskor puffadt, bamba arcot, távol ülő szemeket, nyitott száját, nagy előeső nyelvet figyelhetünk meg. Gyakran találunk köldöksérvet, hideg, száraz bőrt, lassú reflexeket.

A megfigyelhető klinikai tünetek köre függ a CH okától, súlyosságától, fennállásának időtartamától. Súlyos fötomaternális hypothyreosis esetén súlyos CH-ra számíthatunk, ectopia esetén a tünetek eny-

hébbek, mint athyreosis vagy komplett hormonképzési zavar esetén.

Néhány hónapos korban már a klasszikus klinikai tünet-együttes figyelhető meg: a fentiek mellett feltűnő a szellemi elmaradás, lassú a statikai fejlődés, erősen késik a fogzás, és súlyossá válik a növekedés elmaradása.⁶

Újszülöttkori szűrővizsgálat

Mint hogy a betegség tünetei az első élethetekben nem specifikusak, a kezelésbe vétel ideje viszont a prognózis szempontjából meghatározó, e gyakori betegség újszülöttkori szűrése feltétlenül indokolt. Ez a 3.-4. életnapon szűrőpapírra levett vérminta TSH- és/vagy T_4 -tartalmának meghatározásával végezhető el.³

A szűrőprogramok napjainkban világszerte alapvetően két stratégia alapján történnek: TSH-vizsgálat T_4 -kiegészítéssel és T_4 -vizsgálat TSH-kiegészítéssel. Mindkét módszernek megvannak a maga előnyei és a hátrányai. Az elsődleges TSH-meghatározást alkalmazó szűrési módszer érzékenyebb, és alkalmazásakor kevesebb a téves pozitív esetek száma. A valódi és a kompenzált primer hypothyreosis szűrésére alkalmas, a szekunder és a terciér hypothyreosis, továbbá a késői TSH-emelkedés, a TBG-hiány és az átmeneti, TSH-emelkedéssel nem járó hypothroxinaemia kimutatására nem képes. Az elsődleges T_4 -meghatározáson alapuló szűrési módszer alkalmazásakor a T_4 -szintet befolyásoló tényezők következtében a téves pozitív esetek száma nagyobb, s a normális T_4 -szinttel járó emelkedett TSH-esetek kimutatására nem alkalmas. A CH-eseteinek azonosítására az ideális szűrővizsgálati módszer a TSH- és a T_4 -vizsgálat egyidejű elvégzése. Költségessége miatt csak elvétve alkalmazták.³ Az elsődleges TSH-meghatározáson alapuló szűrőprogramok az elterjedtebbek; azok a hypothyreosis-formák, amelyek kimutatására nem alkalmasak, az összes CH-esetnek csupán kis hányadát teszik ki, és szerencsére általában nem közvetlenül a megszületést követően manifesztálódnak, nem eredményeznek kifejezett pajzsmirigyhormon-hiányt, s így súlyos mentális retardációval sem járnak.

A szűrővizsgálati eredmények értékelése, diagnosztika

A szűrővizsgálattal kiemelt újszülöttek esetében a hormonvizsgálatok vénás vérmintából történő elvégzése és az eredmények körültekintő értékelése szükséges.³

TSH-alapszűrés alkalmazása esetén számos lehetőség adódhat. Ha a szűrési eredménnyel egyezően a hormonvizsgálat emelkedett TSH-szintet és emellett a T_4 -szint csökkent voltát mutatja, a primer hypothyreosis diagnózisa igazolódott. Ha a szűrővizsgálat során a TSH-szint emelkedése mérsékelten bizonyult és a hormonvizsgálat a mérsékelten emelkedett TSH-szint mellett a T_4 -szint csökkenést mutatja, az átmeneti

ti hypothyreosis fennállása is lehetséges. Ilyenkor a pajzsmirigyhormon-kezelés indítása szükséges, és a CH átmeneti vagy permanens voltát később kell tisztázni (l. a későbbiekben). Ha a szűrővizsgálat mérsékelten emelkedett TSH-szintet igazolt, és a hormonvizsgálat a mérsékelten emelkedett TSH-szint mellett normális T_4 -szintet mutat, átmeneti vagy perzisztens hyperthyreotropinaemiáról lehet szó. Ilyenkor ellenőrzés szükséges. Ha az ismételt vizsgálat sem mutat normális TSH-értéket, a szubklinikus hypothyreosis oka további vizsgálatokkal lehetőség szerint tisztázandó. Kétes esetben pajzsmirigyhormon-kezelés indítandó, majd később a diagnózis revíziója szükséges.

T_4 -alapszűrés alkalmazása esetén is több lehetőség adódhat. Ha a szűrési eredménnyel egyezően a hormonvizsgálat a T_4 -szint csökkent volta mellett emelkedett TSH-szintet mutat, a primer hypothyreosis diagnózisa igazolódott. Ha a hormonvizsgálat csökkent T_4 -szint mellett a normális TSH-szint eredményét adja, az átmeneti hypothyroxinaemia, a centrális hypothyreosis, TBG-hiány lehetősége egyaránt felmerülhet.³ Ilyenkor további vizsgálatok indokoltak. A centrális hypothyreosis lehetőségét a hypopituitarismus tüneteinek (hypoglykaemia, microphallus, midline eltérések) észlelése mellett a TRH teszt végzése és a hypothalamikus-hypopituiter fejlődési zavarok kimutatása támaszthatja alá. A TBG-hiány esetén az fT_4 -érték csökkenése kisebb mértékű, mint a T_4 -é. A kis súlyú, koraszülött vagy beteg újszülöttek esetében felmerülő lehetőségek az átmeneti vagy a permanens hypothyroxinaemia késői TSH-emelkedéssel.³⁰ Ha a megismételt vizsgálat nem mutat normális T_4 -értéket a TSH-szint pedig emelkedik, a hypothyreosis lehetősége miatt a kezelés indítása szükséges, később pedig újratestelés indokolt. A TSH-alapszűréssel az utóbbiakban tárgyalt állapotok ki sem mutathatók. Kis súlyú, koraszülött és beteg újszülöttek esetében ezért indokolt a pajzsmirigyműködés ismételt vizsgálata. A hyperthyreotropinaemia perzisztálása esetén a pajzsmirigyhormon-pótló kezelés indítása, később pedig újratestelés szükséges. A centrális hypothyreosis vizsgálata, klinikai gyanú alapján, a fent leírtak szerint lehetséges.

— A CH diagnózisának megállapítása után a következő lépés a CH etiológiájának a felderítéséhez szükséges vizsgálatok elvégzése.^{3,6,24} Hangsúlyozni szükséges, hogy ezeknek vizsgálatoknak az elvégzése a kezelés elkezdését nem akadályozhatja.

A pajzsmirigy nagyságának és elhelyezkedésének megállapítására ^{99}Tc vagy ^{123}I scan, illetve az ultrahangvizsgálat elvégzése szükséges. Az ultrahangvizsgálat szenzitivitása kisebb, mint a szcintigráfiaé, a Doppler-ultrahangvizsgálat alkalmazása ígéretesnek tűnik. A tireoglobulin emelkedett szérumkoncentrációjának kimutatása a hormonképzés zavarának lehetőségét támasztja alá. Ha az előzmény alapján a pajzsmirigy működését blokkoló antitestek szerepe merül fel, az anya és az újszülött antitest vizsgálata is elvég-

zendő. Ha a jódhiány vagy a fokozott jódhatás lehetősége merül fel, a vizelettel ürített jód vizsgálata nyújthat segítséget. CH-ban kimutatható a csontérés retardációja; e célra az élet első heteiben-hónapjaiban a femur disztális és a tibia proximális epiphysisének vizsgálata használható. A TRH-teszt az egyes hypothyreosis-formák elkülönítésében lehet hasznos, a centrális formák diagnosztikájában pedig szükség lehet MR-vizsgálat végzésére is.⁴³

A CH kezelése

Az újszülöttkorban kiszűrt vagy később diagnosztizált esetek kezelése szintetikus levotiroxin ($L-T_4$)-készítménnyel történik. A kezelés célja a T_4 -szint és a TSH-koncentráció normalizálása, ezáltal a CH tünete kialakulásának kivédése és az érintett gyermek optimális fejlődésének biztosítása.

A kezelést a lehető legkorábban, lehetőleg az első két élethétben, szükséges elkezdni. A szintetikus T_4 , melynek egy része a keringésben T_3 -má alakul, egyenletesebb T_3 - és T_4 -szintet biztosít, mint a T_3 -készítmény, ezért előnyösebb. Dózisa az első hónapokban 10–15 μg /ttkg/nap, mely 3 éves korra 4–6 μg /ttkg/nap, 5 éves korra pedig 3–5 μg /ttkg/nap adagra csökkenthető. Tapasztalatok szerint az optimálisnál kisebb $L-T_4$ dózis alkalmazása a pszichomotoros zavarok kialakulásának veszélyét növeli, a túlzottan nagy $L-T_4$ adag használata esetén pedig magatartászavar alakulhat ki, és a koponya varratainak korai elcsontosodása következhet be. Emiatt a szérumban T_4 - vagy fT_4 -szintje a normális tartomány felső felében tartandó, a TSH-szint pedig a kezelés hatására kerüljön a normális tartományba.^{3,6}

A kezelés hatásosságát nem csak biokémiai monitorizálással, a hormonszintek vizsgálatával szükséges követni, indokolt a szomatikus, a mentális és a pszichés fejlődés, továbbá a motoros funkciók és a csontérés alakulásának a követése is. A kezelés hatása a fizikális jelek változásán jól lemérhető. A csecsemő élénk lesz és aktív, étvágya javul, obstipációja megszűnik. Elveszti myxoedemáját, növekedni kezd, csontérése meggyorsul. Megváltozik az arckarakter és az egész megjelenés. A CH miatt $L-T_4$ -kezelésben részesülő gyermek ellenőrzése folyamatos legyen. Az első félévben hathetente, fél- és hároméves kor között háromhavonta, azt követően hathavonta kerüljön sor az ellenőrzésre.²⁴

Azokban az esetekben, melyekben a CH permanens formájának fennállása egyértelműen nem nyert bizonyítást, hároméves korban a kezelés egy hónapra történő megszakítása, majd fT_4 - és TSH-vizsgálat elvégzése javasolt. Az alacsony fT_4 - és az emelkedett TSH-szint megerősíti a permanens hypothyreosis fennállását, s az $L-T_4$ -kezelés visszaállítása javasolt. Amennyiben az fT_4 - és a TSH-érték a normális tartományban van, a kezelés felfüggesztése mellett ismételt ellenőrző vizsgálatokkal bizonyítandó, hogy átmeneti hypothyreosis

fennállásáról lehetett szó. Lehetséges eljárás még az alkalmazott L-T₄ dózis felére csökkentése egy hónapra, majd TSH-meghatározás végzése. Ha a TSH-szint 20 mIU/l fölé emelkedik, a CH permanensnek tekinthető, és a kezelés visszaállítandó. Ha a TSH-szint nem emelkedett, a kezelés egy hónapra kihagyható, majd FT₄- és TSH-vizsgálat végzendő, és az eredmények a már leírtak szerint értékelendők.³

A CH prognózisa

A CH prognózisát végsősorban a központi idegrendszer pajzsmirigyhormonok hiányában kialakult károsodásának súlyossága határozza meg. Ez mindenképp előtti a korai magzati fejlődés időszakának pajzsmirigyhormon-ellátottságától, a pajzsmirigyműködésnek a későbbi magzati időszakban bekövetkezett károsodása mértékétől, azt követően a diagnózis felállításának időpontjától és a megfelelő kezelés indításától, majd pedig az adekvát gondozás biztosításától függ. A CH újszülöttkori szűrésének legnagyobb eredménye, hogy a korai adekvát kezeléssel az érintettek normális szomatikus, intellektuális és motoros fejlődése biztosíthatóvá vált.³ A CH prognózisára vonatkozó felmérések bizonyították, hogy a korai kezelésbe vétel esetén a szomatikus, motoros és intellektuális fejlődés egyértelműen kedvezőbben alakul, mint a későbbi diagnosztizált és kezelésbe vett CH-esetekben.^{3,11} A betegségben nem szenvedő kortársak eredményeivel való összevetés pedig feltárta, hogy az intellektuális teljesítmény, a motoros funkciók és az iskolai eredmények vizsgálatai szerint a kortársakhoz képest enyhe eltérések észlelhetők. Ezek a mérsékelten alacsonyabb IQ-eredményekben, a finom motoros funkciók zavarában, továbbá bizonyos tanulási nehézségekben nyilvánulnak meg, és fiatal felnőttkorban is kimutathatók.^{25,34} Az eltérések a CH súlyosságával, a kezelésbe vétel idejével, az L-T₄ kezdő dóziséval állnak és az első évek gondozási gyakorlatával állnak összefüggésben.

Összegzés

A kongenitális hypothyreosis heterogén kórkép, gyakori veleszületett endokrin megbetegedés. Ismeretünk a kongenitális hypothyreosis etiológiai tényezőiről, főként a genetikai formákról és a jódhiány szerepéről, az utóbbi időszakban lényegesen bővültek. A kongenitális hypothyreosis újszülöttkori szűrővizsgálata korai kezelésbe vételt tesz lehetővé, ami korrekt gondozás esetén kedvező prognózist biztosít.

Irodalom

1. Abramowicz MI, Targovnik HM, Varela V, Cochaus P, Kraviec R, Pizarev MA, Propato FFVE, Juvenal G, Chester HE, Vassart G: Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest* 1992; **90**: 1200-1204.
2. Acebron A, Aza-Blanc PA, Rossi DL, Lamas L, Santisteban P: Congenital human thyroglobulin defect due to low expression of the thyroid-specific transcription factor TTF-1. *J Clin Invest* 1995; **96**: 781-785.
3. American Academy of Pediatrics: Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; **117**: 2290-2303.
4. Asteria A, Persani L, Beck-Peccoz P: Central hypothyroidism: Consequences in adult life. *J Ped End Metab* 2001; **14**: 1263-1269.
5. Bikker H, Baas F, De Vijlder JJ: Molecular analysis of mutated thyroid peroxidase detected in patients with total iodide organification defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 649-653.
6. Brown, RS: The thyroid gland. In: Brook CGD, Hindmars PC (eds): *Clinical Pediatric Endocrinology*. Forth edition, Blackwell Science, Oxford, 2001; **288-320**.
7. Chatterjee K: Aetiology and pathogenesis of thyroid hormone resistance. *Topical Endocrinol* 1996; **4**: 2-5.
8. Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P, Cris MS, John R, Lazarus JN, Ludgate M, Chatterjee VK: Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat Genet* 1998; **19**: 399-401.
9. Coyle B, Reardon R, Herbrick JA, Tsui Lc, Gausden E, Lee J, Coffey R, Grüters A, Grossman A, Phelps PD, Luxon L, Kendall-Taylor P, Scherer SW, Trembath R: Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome (sensorineural hearing loss and goitre). *Hum Mol Genet* 1998; **7**: 1105-1112.
10. Delange F: Neonatal screening for congenital hypothyroidism. *Horm Res* 1997; **48**: 51-61.
11. Derksen-Lubsen G, Vekerk PH: Neurophysiologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. *Pediatr Res* 1996; **39**: 561-566.
12. De Vijlder JJM, Dinsart C, Libert van Geur K, Bikker H, Bolhuis PH, Wassart G: Regional localization of the gene for thyroid peroxidase to chromosome 2pter→p12. *Cytogenet Cell Genet* 1988; **47**: 170-172.
13. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, de Zgher F: Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1317-1318.
14. Di Lauro R: Transcription Factors of Thyroid Development: how many Genes for Congenital Hypothyroidism? *Topical Endocrinol* 2001; **Suppl 10**: 26-27.
15. Dunn JT: Iodine deficiency: consequences and prevention. *Thyroid Today* 1997; **20**: 1-9.
16. Duprez L, Parma J, Van Sande J, Rodien P, Costagliola S, Abramowicz M, Dumont J E, Vassart, G: Pathology of TSH receptors. *J Ped End Metab* 1999; **12**: 295-302.
17. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S I, Amino N: Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na⁺ /I⁻ symporter. *Nat Genet* 1997; **16**: 124-125.
18. Glinoe D: Potential consequences of maternal hypothyroidism of the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001; **55**: 109-114.

19. **Haddow JE, Polamohi GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ:** Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; **341**: 549-555.
20. **Hung W, Sarlis NJ:** Molecular Genetics of Thyroid Disorders in the Neonate. *J End Genet* 2001; **2**: 193-213.
21. **Ilyés I:** A növekedéshormon-hiány és a növekedési hormon iránti inszenzitivitás genetikai háttere. *Gyermekgyógyászat* 2004; **55**: 7-15.
22. **Ilyés I:** A perinatalis thyreoidologia gyakorlati kérdései. *Lege Artis Medicinae* 2000; **10**: 106-112.
23. **Iwatani N, Mabe H, Devriendt K, Kodama M, Milke T:** Deletion of Nkx2.1 gene encoding thyroid transcription factor-1 in two siblings with hypothyroidism and respiratory failure. *J Pediatr* 2000; **137**: 272-276.
24. **Jain W, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK:** Congenital hypothyroidism. *Ind J Pediatrics* 2008; **75**: 363-67.
25. **Kempers MJE, van der Suijs L, Nijhuis-van der Sanden MWG, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I, Last BF, de Vilijder JJM, Grootenhuys MA, Vulsma T:** Intellectual and Motor Development of Young Adults with Congenital Hypothyroidism Diagnosed by Neonatal Screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 418-424.
26. **Klett M:** Epidemiology of congenital hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; **105(Suppl 4)**: 19-23.
27. **Kopp P:** Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition. *Thyroid* 1999; **9**: 65-69.
28. **Krude H, Biehermann H, Schnabel D, Ambrugger P, Grüters A:** Molecular pathogenesis of neonatal hypothyroidism. *Horm Res* 2000 **59** 53; (**Suppl 1**), **12-18**.
29. **LaFranchi S:** Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999; **9**: 735-740.
30. **Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M:** Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003; **243**: 587-591.
31. **Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A, Baserga M, Tassi V, Pinchera A, Fenzi G, Grüters A, Busslinger M, Di Lauro R:** PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; **19**: 83-86.
32. **Mendive FM, Rivolta CM, Moya CM, Wassart G, Targownik HM:** Genomic organization of the human thyroglobulin gene: the complete intron-exon structure. *Eur J Endocrinol* 2001; **145**: 485-496.
33. **Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F:** Iodine deficiency and the transplacental passage of thyroid hormones. *Topical Endocrinol* 1996; **2**: 3-6.
34. **Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heydahl S:** Congenital Hypothyroidism: Influence of Disease Severity and L-thyroxine Treatment on Intellectual, Motor, and School-Associated Outcomes in Young Adults. *Pediatrics* 2003; **112**: 923-930.
35. **Pohlenz J, Rosenthal IM, Weiss RE, Jhiang SM, Burant C, Refetoff S:** Congenital hypothyroidism due to mutation in the sodium/iodide symporter. *J Clin Invest* 1988; **101**: 1028-1035.
36. **Refetoff S:** Resistance to thyroid hormone. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; **6**: 132-134.
37. **Smanik PA, Ryu KY, Theil KS, Mazzaferrri EL, Jhiang SM:** Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium-iodide symporter. *Endocrinology* 1997; **138**: 3555-3558.
38. **Spiegel A:** Mutation in G-proteins and G-protein coupled receptors in endocrine diseases. *Topical Endocrinol* 1988; **Suppl 3**: 3-5.
39. **Spiegel AM:** Hormone resistance caused by mutations in G proteins and G protein coupled receptors. *J Ped End Metab* 1999; **12**: 303-309.
40. **Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC:** Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000; **106**: 321-330.
41. **Sunthornthepvarakul T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S:** Brief report: Resistance to thyrotropin caused by mutation in the thyrotropin gene. *N Engl J Med* 1995; **332**: 155-160.
42. **Usala SJ, Bale AE, Gesundheit N, Weinberger C, Lash RW, Wondisford FE, Mcride OW, Weintraub BD:** Tight linkage between the syndrome of generalized thyroid hormone resistance and the human c-erbA beta gene. *Mol Endocrinol* 1988; **2**: 1217-1720.
43. **van Tijn DA, de Vilder JM, Vulsma T:** Role of Thyrotropin-Releasing Hormone Stimulation Test in Diagnosis of congenital Central Hypothyroidism in infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 410-419.
44. **Vassart G, Parma J, Van Sande J, Dumont J:** The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth: Update 1994. *Endocr Rev* 1994; **3**: 77-80.
45. **Vilain C, Rydlewski C, Duprez L, Heinrichs C, Abramowicz M, Malvaux P, Costagliola S, Vassart G:** Autosomal dominant transmission of congenital thyroid hypoplasia due to loss-of-function mutation of PAX8. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 234-238.
46. **Yen PM:** Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; **81**: 1097-1142.

Levelezési cím: Dr. Ilyés István
 DEOEC, ÁOK, Gyermekgyógyászati Intézet, Endokrinológiai Szakrendelés,
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 E-mail: ilyesi@yahoo.com

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

Féner Tamás: fotózni a majom is tud!

Az MTI úrállomásszerű üvegtornyában találkoztam a márciusban Kossuth-díjjal kitüntetett Féner Tamással, aki régi fotókat gondosan újrazivsgálva történeti albumok szerkesztésében vesz részt. Az 1938-ban született mester vitathatatlan tekintélye a magyar fotográfiának. A színház és a tánc világában kezdte, cigányközösségek és bányászok között szociofotóval folytatta, a nyolcvanas években a magyarországi zsidó hagyományokat megörökítő könyve igazi áttörés volt. Járt képekért börtönökben, hírességek közelében, vadászaton és elvarázsolt tájakon. Régóta tanít, életművéből könyv jelenik meg hamarosan. Ma is dolgozik, de nincs digitális gépe. Nem azért döntött így, mert ragaszkodik a hagyományokhoz, hanem a minőséget félti a divattól. Erről is beszélgettünk.



– Voltak, akik a fotó megjelenésekor azt mondták, ez csak múló valami, ami sosem lesz képes állni a versenyt a festészettel. Mégis, az első fényképészek a festőkből lettek. Nem véletlen, hogy mindig érzékelhető, ha egy fotós komoly képzőművészeti alaptanulmányokat végzett, mielőtt a kameráját kézbe vette. Én a szakmát festőktől, a barátaimtól, kortársaimtól tanultam, mert a velük való viszony olyan sűrű, élő művészi rendszer, hogy nem volt szükségem másra. (Most róluk készit portrészorozatot.) Ám ma a fotó újrafelfedezése zajlik, mert a digitális technika olyan viszonyt tesz lehetővé, amit korábban nem ismert senki: a fotós viszonya a lefényképezettel teljesen megváltozott, már nem a témáját, az alanyát figyeli hosszan, hanem a gépe hátlapján azonnal megjelenő képet. Így épp azzal veszíti el a kontaktust, amit meg kell öröki-



tenie. A minőséggel szemben a mennyiség jegyében dolgoznak a maiak, aminek következtében felmérhetetlen számú kép készül, és ezek többnyire feldolgozatlanok maradnak, mert törlik, kidobják, az ürbe lökik, amit nem használnak a sajtóban azonnal.

– *Mi a helyzet a fotóművészettel, amikor egyetlen sűrített pillanatban adja vissza a kép az átélt, megfigyelt, hosszan előkészített témát?*

– Már Könyves Kálmán is megmondta, hogy verboszorkányokról ne beszéljünk, mert nincsenek – vagyis fotóművészet nem létezik. Saját életművemben alapvető a szociofotó, amelynek ma nincs már társadalmi megrendelője, mert a szembenézés nem kívánatos. És nem is egyszerű a felületen túljutni. Vajon hisz-e egy mai fotós abban, hogy ha megmutatja a valóságot, akkor azzal elér valamit? A megszervezett látvány működik, a beköltözés, a helyzettel való együttélés nem. A fotográfiának ez az ága kifakult – de ez nem panaszdelután, csak helyzetfelmérés. Persze kérdés, hogy hol jelenjenek meg a képek ahhoz, hogy hatni tudjanak. Nincsenek nyomtatott képes újságok, még a műfajteremtő franciáknál is csak egy jelentős hetilap működik így most, ez a Paris Match. Talán a nagy múltú külföldi napilapok mellékletei veszik még komolyan a fotót. Az internet pillanatnyi és nem idézhető felület, ráadásul a fotó méretezése séma szerint megy, inkább csak jelzés a szövegek között.

– *Beszéljünk a kreatív fotóról: ez képzőművészeti alapon indul el.*

– De a fotográfia valósága más minőség, mint a képzőművészeté. Nem versenytársak. A fotográfiának van egy belső ideje: ez alatt kerülök nézőként



közel a képhez. Bonyolult képstruktúrát a bulvárolvasónak nem kínálhatnak, csak képkivágásokat, pl. körbevágnak a celebek fejét, egy zokogó híres nő minden más nélkül is gyorsan érthető, ezt az egyetlen fogó-dzót adják a szemnek. A képalkotó elemeknek azonban megvan a hierarchiája: észrevesszük először az élő mozgót, azután az állót, majd a nem élő mozgót, végül a nem élő állót. Ha képet csinálunk, akkor annak a témája a legmagasabb hierarchiájú elem kell legyen. A képek olvashatók: egy jó fotóössze befogadása akár egy óráig is tarthat, ha meg akarom érteni a mondanóját. Ilyenkor a képek elemeit, egymáshoz viszonyított rendjét fogadja be a néző, és ezek összeadódnak. Ez intellektuális cselekedet. Belenézek a képbe, a részleteit közelebbről vizsgálom, vagy egy óriásira nagyított portrétól hátrébb lépek. Ezt az időt bevisszük a képnézésébe. Nagy kérdés, hogy szükség van-e még ilyen képekre az újságoknál.

– És mi jellemzi azt a fotóművészetet, amit a galériákban és a

múzeumokban látunk? Nálunk a Ludwig, a Szépművészeti, a Múcsarnok is művészetként mutatja be a fotót.

– A nagy intézmények azt állítják ki, amire a piac már rátette a művészet pecsétjét. Eközben mélyen képzőművészeti gondolkodást mutatnak ezek a képek. A kereskedelmi galériák klasszikusokat árusítanak elsősorban, illetve a fotóra épülő, de attól különböző intermedialis műveket. Fontos lenne, hogy a fotótörténések vagy a művészettörténések, a nagy nevű esztéták ne csak az elméleteiket írják meg, hanem építsék föl a saját művészgenerációjukat is. Akkor lenne folyamatos, élő és nagy súlyú a fotó.

– Nagykörűsítja a magyar fotót a Kossuth-díja, amihez ezúton is gratulálok. A Film Színház Muzsika volt a hőskor, azután jött a szociofotó, kiállítások, albumok, most az MTI-ben régi képekből állít össze történelmi gyűjteményeket. Tanítja a fotót. Mit mond a hallgatóinak az ELTE-n?

– Azt tanítom, hogy a fotó nagyon szép és érdekes dolog, de nagyon kis esély van arra, hogy valaki karriert fog csinálni és meg tud belőle élni. Viszont képszerkesztő mindenütt kell, nagy szükség van az online médiában háttéremberekre, akik tudnak képen gondolkodni, képaláírást választani, szerkeszteni, ezért tanuljanak meg nagyon jól angolul, ismerjék a számítógépes megoldásokat. Én ugyanis nem fényképezéket tanítok. Médiaszakos tanítványaimnak ettől függetlenül azt szoktam tanácsolni, élvezzék a fotózást! Én is ezt teszem: folytatom a tájképsorozatot, szövegeket keresek, kiállításra készülök. Engem inkább érdekel a dolog intellektuális része, mert fényképezni minden majom tud. Erre már tudományos bizonyíték is van. Arról persze fogalma sincs a csimpánznak, miért kattintott.

Ránki Júlia



A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG XXIII. KONGRESSZUSÁNAK PROGRAMJA

Időpont: 2010. május 6–8.
Helyszín: Thermál Hotel, Visegrád

A MEAT vezetősége

Elnök: Rácz Károly
Főtitkár: Halász Zita

Vezetőségi tagok:

Balázs Csaba	Lakatos Péter
Bencsik Zsuzsa	Mezősi Emese
Czirják Sándor	Nagy Endre
Fűtő László	Péter Ferenc
Gerendai Ida	Soltész Gyula
Góth Miklós	Sólyom János
Horányi János	Szabolcs István
Julesz János	Toldy Erzsébet
Konrády András	Tóth Miklós

A kongresszus tudományos programbizottsága

Elnök: Tóth Miklós

Tagok

Bakó Barna	Lakatos Péter
Balázs Csaba	Mezősi Emese
Fekete Csaba	Nagy Endre
Fűtő László	Patócs Attila
Góth Miklós	Szilágyi András
Halász Zita	Toldy Erzsébet
Horányi János	Valkusz Zsuzsa

A kongresszus szervezői:

Igaz Péter Patócs Attila
Semmelweis Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika

Általános szervező: IMS Idegenforgalmi Marketing Szolgáltatások, Tőke Júlia
H-1036 Budapest, Lajos u. 120.

	2010. május 6. (csütörtök)	2010. május 7. (péntek)	2010. május 8. (szombat)
7.00–8.00	Regisztráció	A pajzsmirigy ultrahang vizsgálata – élő bemutató és UH gyakorlat	
8.00–9.00		Plenáris előadás Angiotenzinreceptorok jelátviteli mechanizmusai: új terápiás fejlesztési lehetőségek (Hunyady László)	Szimpózium A hypothalamus-hypophysis-gonad-periféria tengely működése és farmakológiai befolyásolása
9.00–10.00		Szimpózium Endokrin diszruptorok – fikció vagy valós veszély?	
10.00–11.00	A kongresszus megnyitása		Kávészünet
	A „Magyar Endokrinológiáért” érem átadása és a díjazott előadása (Szilágyi Géza)		Poszttervizit
11.00–12.00	Plenáris előadás Hereditary pheochromocytomas/paragangliomas (Hartmut Neumann)	Kávészünet	Rövid előadások
		Meet-the-Expert Thyroid nodules and cancer in pregnancy (Luca Chiovato)	
12.00–13.00	Rövid előadások Pajzsmirigybetegségek	Rövid előadások	Endocrine Society International Scholars Program
			Díjátadó ünnepség és a kongresszus zárása
13.00–14.00	Ebéd	Ebéd	Ebéd
14.00–15.00	Terápiás aktualitások	Meet-the-Expert A dyslipidaemiák korszerű szemlélete. Diagnosztikus és terápiás irányelvek (Bajnok László)	
15.00–16.00	Szimpózium A laboratórium változó szerepe az endokrinológiai betegségek diagnosztikájában	Ipsen Boufor szimpózium New approaches and innovation on endocrinology field	
16.00–17.00	Kávészünet	Kávészünet	
	Amgen szimpózium	Rövid előadások Molekuláris genetika	
17.00–18.00	Miniszimpózium – Merck Serono		
	Rövid előadások Esetismertetések	Poszttervizit	
18.00–19.00		MEAT Közgyűlés	
19.00–	Fogadás	Fakultatív társasági program	

2010. május 6., csütörtök

8.00–18.00 Regisztráció

10.00–10.15 A kongresszus megnyitása

10.15–10.50 A „Magyar Endokrinológiáért” érem átadása és a díjazott előadása

KLINIKAI ENDOKRINOLÓGIA: 50 ÉVES EMLÉKEK

Szilágyi Géza

10.50–11.40 PLENÁRIS ELŐADÁS

HEREDITARY PHEOCHROMOCYTOMAS/PARAGANGLIOMAS

Hartmut Neumann (Freiburg)

11.40–13.00 RÖVID ELŐADÁSOK – PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK

13.00–14.00 Ebédszünet

14.00–14.30 TERÁPIÁS AKTUALITÁSOK

ÚJ LEHETŐSÉGEK A CUSHING-SZINDRÓMA GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN

Tóth Miklós

A SZOMATOSZTATIN-ANALÓG KEZELÉS HATÉKONYSÁGA A NEUROENDOKRIN CARCINOMA PROGRESSZIÓJÁNAK GÁTLÁSÁRA – A PROMID VIZSGÁLAT TANULSÁGAI

Igaz Péter

14.30–16.00 SZIMPÓZIUM

A laboratórium változó szerepe az endokrinológiai betegségek diagnosztikájában

FUNKCIONÁLIS ENDOKRINOLÓGIAI LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA (30')

Vermes István (Enschede)

TÖMEGSPEKTROMETRIAI VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE AZ ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN (20')

Takáts Zoltán

A REFERENCIATARTOMÁNYOK DEFINIÁLÁSÁNAK PROBLÉMÁI (20')

Toldy Erzsébet

ÚJ MARKEREK A NEUROENDOKRIN DAGANATOK LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJÁBAN (20')

Patócs Attila

16.00–16.15 Kávészünet

16.15–17.05 AMGEN SZIMPÓZIUM

CINACALCET IN THE MANAGEMENT OF PHPT

Claudio Marocci (Pisa)

A RANKL-GÁTLÁS SZEREPE OSTEOPOROSISBAN

Szekeres László

17.05–17.20 MINISZIMPÓZIUM – MERCK SERONO

FARMAKOGENOMIKA A GH KEZELÉSBEN, AZ INDIVIDUALIZÁLT TERÁPIA KEZDETEI

Luczay Andrea

17.20–18.30 RÖVID ELŐADÁSOK – ESETISMERTETÉSEK

19.00– Fogadás

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM – REGISZTRÁCIÓ

Látogassa meg a Tudomány Kiadó standját a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXIII. kongresszusán. Minden regisztráló látogatónak hozzáférési kódot adunk a Magyar Belorvosi Archívum endokrinológiai távoktatási továbbképzéséhez. Félévente 8 akkreditációs (kredit) pontot gyűjthetnek össze esettanulmányok megoldásával, tesztkérdések kitöltésével.

2010. május 7., péntek

8.30–9.20 PLENÁRIS ELŐADÁS

ANGIOTENZINRECEPTOROK JELÁTVITELI MECHANIZMUSAI: ÚJ TERÁPIÁS FEJLESZTÉSI LEHETŐSÉGEK

Hunyady László

9.20–10.50 SZIMPÓZIUM

Endokrin diszruptorok – fikció vagy valós veszély?

A KÖRNYEZETI KÉMIAI BIZTONSÁG GLOBÁLIS MEGÍTÉLÉSE. AZ ENDOKRIN DISZRUPTOROK FOGALMA (25')

Ungváry György

KÖRNYEZETI KÉMIAI ÁGENSEK ÉS GYÓGYSZEREK SZEREPE A NŐI REPRODUKCIÓS ZAVAROK ÉS AZ EMLŐRÁK KELETKEZÉSÉBEN (20')

Góth Miklós

KÖRNYEZETI KÉMIAI ÁGENSEK ÉS GYÓGYSZEREK SZEREPE A FÉRFI INFERTILITÁSBAN ÉS A PROSTATA BETEGSÉGEIBEN (20')

Nagy Endre

AZ ENDOKRIN DISZRUPTOROK FELTÉTELEZETT SZEREPE PAJZSMIRIGY-DISZFUNKCIÓK ÉS METABOLIKUS MEGBETEGEDÉSEK KIALAKULÁSÁBAN (20')

Balázs Csaba

10.50–11.10 Kávészünet

11.10–12.00 MEET-THE-EXPERT – Szponzor: Berlin Chemie

THYROID NODULES AND CANCER IN PREGNANCY

Luca Chiovato (Milánó)

12.00–13.00 RÖVID ELŐADÁSOK

13.00–14.00 Ebédészünet

14.00–14.35 MEET-THE-EXPERT

A DYSLIPIDAEMIÁK KORSZERŰ SZEMLÉLETE. DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS IRÁNYELVEK

Bajnok László

14.35–15.50 IPSEN BEAUFOR SZIMPÓZIUM

New approaches and innovation on endocrinology field

LANREOTIDE IN THE MANAGEMENT OF ACROMEGALY – LONG INTERVAL TITRATION AS AN ALTERNATIVE SOLUTION IN DAILY PRACTICE

Jerome Bertherat (Párizs)

NEW INSIGHTS IN THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Eric Baudin (Villejuif)

IGF-I THERAPY FOR GROWTH FAILURE: EXPERIENCE AND NEW DEVELOPMENTS

Martin O. Savage (London)

15.50–16.10 Kávészünet

16.10–17.10 RÖVID ELŐADÁSOK – MOLEKULÁRIS GENETIKA

17.15–18.00 POSZTERVIZIT

18.00–18.30 MEAT Közgyűlés

19.00– Fakultatív társasági program

A kongresszus kísérő rendezvénye

A PAJZSMIRIGY ULTRAHANGVIZSGÁLATA – ÉLŐ BEMUTATÓ ÉS UH-GYAKORLAT

Kovács Gábor, Reismann Péter, Solymosi Tamás

(pénteki napon, igény szerint ismételve)

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM – REGISZTRÁCIÓ

Látogassa meg a Tudomány Kiadó standját a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XXIII. kongresszusán. Minden regisztráló látogatónak hozzáférési kódot adunk a Magyar Belorvosi Archívum endokrinológiai távoktatási továbbképzéséhez. Félévente 8 akkreditációs (kredit) pontot gyűjthetnek össze esettanulmányok megoldásával, tesztkérdések kitöltésével.

2010. május 8., szombat

8.30–10.00 SZIMPÓZIUM

A hypothalamus-hypophysis-gonad-periféria tengely működése és farmakológiai befolyásolása

A GYÓGYSZERES BEAVATKOZÁS ÚJ LEHETŐSÉGEI A GONADOTROPIN-RELEASING HORMON NEURONHÁLÓZAT MŰKÖDÉSÉNEK BEFOLYÁSOLÁSÁRA (20–25')

Hrabovszky Erik

A GYERMEKKORI GNRH-ANTAGONISTA KEZELÉS ÉS ANNAK NEMKÍVÁNATOS HATÁSAI (15')

Halász Zita

A HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSIS-GONAD-PERIFÉRIA TENGELY FARMAKOLÓGIAI MANIPULÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI ÉS ANNAK KÖVETKEZMÉNYEI NŐKBEN (15')

Lakatos Péter

A HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSIS-GONAD-PERIFÉRIA TENGELY FARMAKOLÓGIAI MANIPULÁLÁSA FÉRFIAKBAN. INDIKÁCIÓK, RÖVID ÉS HOSSZÚ TÁVÚ MELLÉKHATÁSOK (15')

Valkusz Zsuzsa

10.00–10.15 Kávészünet

10.15–11.00 POSZTERVIZIT

11.00–12.10 RÖVID ELŐADÁSOK

12.10–12.30 Az Endocrine Society International Scholars Program korábbi magyar ösztöndíjasainak beszámoló előadásai (*Patócs Attila, Hubina Erika, Sármán Beatrix*)

-13.00 Díjátadó ünnepség és a kongresszus zárása
A Magyar Belorvosi Archivum 2009. évi legjobb endokrinológiai témakörű közleményéért járó díj átadása
2009-es MEAT Ifjúsági díj átadása
2010-es MEAT Ifjúsági díj átadása
A MEAT XXIII. kongresszusa legjobb előadásáért járó Góth Endre-díj átadása

13.00 Ebéd

A KONGRESSZUS TÁMOGATÓI

ARANY FOKOZATÚ SZPONZOROK

IPSEN-BEAUFOR
AMGEN
NOVARTIS

BRONZ FOKOZATÚ SZPONZOROK

MERCK
NOVO NORDISK HUNGÁRIA
ROCHE
SERVIER HUNGÁRIA

TOVÁBBI TÁMOGATÓINK

BERLIN-CHEMIE
EGIS NYRT
GENZYME EUROPE
IZINTA KERESKEDELMI KFT.
LABOREXPERT KFT
LILLY HUNGÁRIA
PFIZER

ELŐADÁS-ÖSSZEFOGLALÓK

A GLUKOKORTIKOID-RECEPTOR GÉN POLIMORFIZMUSAINAK VIZSGÁLATA MELLÉKVESE-DAGANATOS BETEGEKBEN

Ács Tamás Bence VI. év. oh., Ács Orsolya Dóra IV. év. oh, Szappanos Ágnes,⁽¹⁾ Majnik Judit,⁽¹⁾ Lendvai Nikoletta,⁽¹⁾ Szücs Nikolette,⁽¹⁾ Horányi János,⁽²⁾ Tóth Miklós,⁽¹⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Patócs Attila⁽³⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ I. Sebészeti Klinika,⁽²⁾ MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽³⁾ Budapest

Bevezetés: A glukokortikoid-receptort (GR) kódoló gén variánsainak patogenetikai szerepe az incidentálisan felfedezett hormonálisan inaktív (HI), valamint a kortizolt termelő (KT) mellékvese-daganatok kialakulásában nem tisztázott. A BclI és a N363S fokozott, míg az ER22/23EK és az A3669G csökkent glukokortikoidok iránti érzékenységgel hozható összefüggésbe.

Célkitűzés: A szerzők megvizsgálták, hogy a GR gén polimorfizmusai kockázati tényezőként szerepelhetnek-e a HI és KT mellékvese-daganatok kialakulásában.

Módszerek: A DNS-izolálást követően 102 HI, 32 KT mellékvese-daganatos betegben és 129 személyből álló hazai egészséges kontrollcsoportban végezték el a genotipizálást. A betegek klinikai és genetikai adatai közötti összefüggéseket χ^2 -próbatelével és Fischer-féle egzakt teszttel vizsgálták.

Eredmények: HI mellékvese-daganatos betegekben az N363S allél szignifikánsan nagyobb, míg az A3669G allél kisebb gyakorisággal fordult elő, mint a kontroll populációban (N363S: 7,4% vs. 2,7% $p < 0,03$; A3669G: 14,7% vs. 22,1% $p < 0,05$). Ez az összefüggés a kétoldali HI mellékvese-daganatos betegekben még kifejezettebb volt (N363S: 10,5% és 2,7% $p < 0,03$; A3669G: 10,5% vs. 22,1% $p < 0,03$). Az A3669G allélt önmagában tartalmazó haplotípus a kétoldali HI daganatos betegekben a kontroll egyénekhez képest nagyon ritka volt (2,6% vs. 17,8% $p = 0,017$). KT daganatos betegekben a vizsgált GR gén polimorfizmusainak gyakoriságában nem találtak eltérést a kontroll egyénekhez képest.

Következtetések: A GR gén egyes polimorfizmusai befolyásolják a HI, de nem a KT mellékvese-daganatok kialakulásának kockázatát. A N363S gyakoribb és az A3669G ritkább előfordulása szignifikánsan növeli a kétoldali HI kialakulásának kockázatát.

AUTOIMMUN PAJZSMIRIGY-BETEGSÉGEK TERHESSÉG ALATT ÉS A POSZTPARTUM IDŐSZAKBAN

Ágota Katalin oh., Ruzsa Beáta, Nagy Zsuzsanna, Rucz Károly, Bajnok László, Mezősi Emese

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika

Retrospektív vizsgálatunkban 33 Hashimoto-thyreoiditisben és 18 Basedow-kórban szenvedő beteg terhességét és a posztpartum időszak eseményeit követtük. Négy Hashimoto-thyreoiditises betegnél szerepelt spontán vetélés az előzményben, hét beteget pedig infertilitás miatt kezeltek (21%), közülük hatan csak asszisztált reprodukciós program során tudtak teherbe esni. Basedow-kórban az infertilitás nem volt gyakoribb a populáció átlagánál (5,6%), viszont három betegnél összesen három halvaszülés, két spontán abortus és egy fejlődési rendellenesség miatti terhességmegszakítás történt. Hashimoto-thyreoiditises betegeink az L-tiroxin átlagosan 58%-os dózisémelését igényelték a terhesség alatt, a kezelt betegek aránya 65-ről 85%-ra nőtt. A terhesség előtt euthyreoid tizenkét betegből csak hatnak maradt normális a pajzsmirigyműködése, hat betegnél a terhesség után hypothyreosis alakult ki posztpartum thyreoiditis következtében. Basedow-kórban valamennyi esetben pajzsmirigy-túlműködés jelentkezett, ha a beteg nem volt már a terhesség előtt is hypothyreoid. Azok a betegek, akik korábban ablatív kezeléssel estek át és megfelelően pótolta hypothyreosisban szenvedtek, szövődésmen-

tes posztpartum szakra számíthatnak. A terhesség alatt gyógyszeres kezelést igényelő betegeknél a recidíva átlagosan 3 hónappal a szülés után jelentkezett.

Összefoglalva, a posztpartum thyreoiditis elsősorban azokat a Hashimoto-thyreoiditises betegeket érintette, akik a terhesség előtt euthyreoidak voltak. Az ablatív kezelést nem kapott Basedow-kóros betegeknél a szülés után a hyperthyreosis gyorsan kiújult, ezért a szülés után már hat héttel javasolt elvégezni az első kontrollt. A posztpartum első évben a betegek gyakori ellenőrzést igényelnek. A terhességet tervező Basedow-kóros betegeknél megfontolandó az ablatív kezelés.

MELLÉKVESE-TÉRFOGLALÁS MIATT AZ ELMÚLT ÖT ÉVBEN LAPAROSZKÓPOS ADRENALECTOMIÁN ÁTESETT ESETEINK

Babos Zsófia oh.,⁽¹⁾ Bagdi Zita oh.,⁽¹⁾ Bajnok László,⁽¹⁾ Bódis Beáta,⁽¹⁾ Keszthelyi Zsuzsanna,⁽¹⁾ Rucz Károly,⁽¹⁾ Ruzsa Beáta,⁽¹⁾ Mezősi Emese,⁽¹⁾ Vereczkey András,⁽²⁾ Horváth Örs Péter,⁽²⁾ Nagy Zsuzsanna⁽¹⁾

Pécsi Tudományegyetem, KK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Sebészeti Klinika⁽²⁾

Bevezetés: Mellékvese-adenomák előfordulását 1,4–5,7%-ra százalékra becsülik a magyar populációban. A benignus és malignus tumorok elkülönítése, a hormonális aktivitás vizsgálata az endokrinológus feladata. Műtéti indikációt jelent az adenomák hormontermelése, malignitás gyanúja, illetve ha a hormont nem termelő mellékvese-adenoma mérete meghaladja a 4 cm-t.

Célkitűzés: A vizsgálat célja az volt, hogy gondozott betegeink kórtörténetét feldolgozva meghatározzuk, hogy milyen nemű, korú populációban és milyen indikációval vált szükségessé adrenalectomia elvégzése.

Betegek: A vizsgálatban az elmúlt években műtétre került 28 betegünk adatait dolgoztuk fel.

Eredmények: Betegeink közül 21 nő és 7 férfi, műtétkor az átlagéletkoruk 52 év volt. Cushing-szindróma miatt 10, phaeochromocytoma miatt 5, 4 cm-nél nagyobb nem hormontermelő daganat (incidentaloma) miatt 6, világszejtes veserák mellékveseáttétje miatt 3, hyperaldosteronismus miatt 2, adrenocorticalis carcinoma miatt 1 és rhabdomyoliposarcoma miatt 1 betegünkön volt szükség adrenalectomia elvégzésére. Kétoldali adrenalectomiára és így tartós hormonpótlásra csak metasztázisok esetén volt szükség. Phaeochromocytoma esetén kétoldali, illetve malignus daganat egy esetben sem igazolódott. A követés alatt egy betegünket veszítettük el AML miatt.

Megbeszélés: A műtéti indikációit képező mellékvese térfoglaló folyamatok elsősorban a fiatalabb korosztályban fordulnak elő. A mellékvese térfoglaló folyamatainak ellátása teammunkát igényel, az indikáció felállítása és a műtét előkészítése, valamint a beteg posztoperatív követése az endokrinológus feladata.

2-ES TÍPUSÚ AUTOIMMUN POLYGLANDULARIS SZINDRÓMÁS ESETEINK

Bagdi Zita oh., Babos Zsófia oh., Bajnok László, Bódis Beáta, Nemes Orsolya, Rucz Károly, Mezősi Emese, Nagy Zsuzsanna

Pécsi Tudományegyetem, KK, I. Belgyógyászati Klinika

Bevezetés: A 2-es típusú autoimmun poliglanduláris szindróma kialakulásában genetikai, autoimmun és környezeti tényezők kölcsönhatása játszik szerepet. A betegségre a mellékvese immunmediált károsodása mellett az esetek 85%-ában autoimmun pajzsmirigybetegség, 15-20%-ban diabetes mellitus jellemző. A major tünetek mellett számos autoimmun betegség és tünet jelentkezhet. A betegség elsősorban fertilis korú nőket érint.

Célkitűzés: A vizsgálat célja az volt, hogy gondozott betegeink kórtörténetét feldolgozva meghatározzuk, hogy a különböző autoimmun manifesztációk milyen nemű és korú populációban és milyen gyakorisággal fordulnak elő.

Betegek: A vizsgálatban 28 autoimmun polyglanduláris szindróma miatt gondozott betegünk adatait dolgoztuk fel.

Eredmények: 28 betegünk közül 26 nő és 2 férfi volt. Az Addison-kór első manifesztációjaként 25 esetben jelentkezett, átlagosan 42,2 éves korban. Az autoimmun pajzsmirigybetege első fordulása 100%, Hashimoto-thyreoiditis 22 betegünkénél, Basedow-kór 6 esetben volt. Az autoimmun pajzsmirigybetegek kezdetekor átlagosan 44,7 évesek voltak. Diabetes mellitus egy betegünkénél volt. Kísérő autoimmun betegségek közül leggyakrabban anaemia perniciosa jelentkezett. Szisztémás autoimmun kórkép nem fordult elő.

Megbeszélés: Betegeink átlag életkora a betegség kezdetekor meghaladta a 40 évet. Az autoimmun pajzsmirigybetegek gyakrabban, diabetes mellitus pedig ritkábban fordul elő az irodalmi adatokhoz képest.

A DYSLIPIDAEMIÁK KORSZERŰ SZEMLÉLETE. DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS IRÁNYELVEK

Bajnok László

Pécsi Tudományegyetem, KK, I. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Anyagcsere Osztály

A placebohoz képest a konvencionális sztatinkezelés (KSK) általában 30%, az intenzív (ISK) 40% körüli kardiovaszkuláris (KV) relatív kockázatcsökkenést (RRR) eredményez. Ennek mértéke azonban számos tényezőtől függ. Így a KSK cerebrovaszkuláris primer prevencióban hatékony, a szekunderben nem, csak az ISK. Vagy: nem rendelkezünk kellő adattal arra vonatkozóan, hogy a KSK hatékony-e a nők primer prevenciója tekintetében (az ISK igen). Az ISK előnye általában mérsékelt, de a következő alcsoportokban jelentősebb: diabetesesek, illetve 65 év alattiak, továbbá stabil coronariabetegség esetén, ha az eGFR < 60, vagy metabolikus szindróma társul, illetve ha az akut coronaria szindróma nem ST-elevációs, vagy magasabb az induló LDL-C (vagy sztatinnal a beteg).

Ha a koleszterin (C) (nem hypothyreosisal kapcsolatosan) 8 mM és/vagy a triglicerid (Tg) -szint 4,5 (pancreatitisveszély!) feletti, speciális szabályok indokoltak:

1. Súlyosbító gyógyszerek leváltása.
2. Telített zsirokban szegény étrend, súlykontroll; jelentős Tg-emelkedés esetén az alkoholizálás kerülése és olyan ételek előnyben részesítése, amiben a keményítő és cukor nem magában, hanem növényi rostokkal keverten van.
3. Egyébként alacsony kockázat mellett is fibrát, ha Tg > 4,5, ill. sztatint (is), ha C > 8 mM (marad).
4. Ha kezelés ellenére Tg > 10 mM (pancreatitis esetén > 4,5 mM):
 - alkohol teljes kerülése,
 - teljesen zsírszegény étrend (kalória < 10%-a hosszú szénláncú zsírsavból)
 - sze. hármas kombináció (acipimox, később ER niacin, ill. 2–4 g halolaj is)
 - ösztrogén kerülendő (Tg: 4,5–10 között pancreatitiszes előzmény nélkül is egyéb fogamzásgátló módszer preferálandó)
5. Elsőfokú rokonok lipidszűrése.

Folyamatban lévő, illetve frissen zárult nagy vizsgálatok fognak segíteni a kombinált lipidterápia CV klinikai hatásosságának megítélésében.

ALDOSTERONOMA IGAZOLÁSA NORCHOLESTEROL SPECT/ CT-VEL

Bajnok László,⁽¹⁾ Mezősi Emese,⁽¹⁾ Schmidt Erzsébet,⁽²⁾ Zámbó Katalin⁽²⁾

Pécsi Tudományegyetem, KK, I. Belgyógyászati Klinika, „Hetényi Géza” Endokrinológiai és Anyagcsere Osztály,⁽¹⁾ Nukleáris Medicina Intézet⁽²⁾

Esetismertetés: A szerzők egy 26 éves fiatalember esetét ismertetik, akinél primer aldosteronismust igazoltak az első fokozatig emelkedő hypertonia hátterében. A mellékvese-CT 5 mm-es mellékvese térfoglaló folyamatot jelzett, majd a szuppressziós norcholesterol SPECT/CT annak hormonális aktivitását bizonyította, negatív

planáris szcintigráfia ellenére is. Ezek alapján mellékvesevéna-katéterezés nélkül is indikáltuk a bal mellékvese műtétet.

Megbeszélés: Véleményünk szerint a norcholesterol-szcintigráfia reneszánszát élheti újból, ha a felbontóképességét SPECT/CT-vel javítjuk.

GLARGIN-INZULINNAL SZEMBEN ÉSZLELT REZISZTENCIA AUTOIMMUN POLYGLANDULARIS SZINDRÓMÁBAN – ESETISMERTETÉS

Bakó Barnabás,⁽¹⁾ Gárdus Dénes,⁽¹⁾ Németh Julianna⁽²⁾

B.-A.-Z. Megyei Kórház, II. Belosztály, Miskolc,⁽¹⁾ ÁNTSZ Laboratórium Kft., Budapest⁽²⁾

Bevezetés: Az inzulinanalógokat egyre szélesebb körben alkalmazzák a diabetológiában. A fejlesztések arra irányulnak, hogy az inzulinok hatásgörbéje megváltozzon, ugyanakkor az antigenitás, ill. receptorkötés ne módosuljon. Egy beteg kapcsán tett megfigyelésük arra hívja fel a figyelmet, hogy bizonyos esetekben az analóg inzulin effektusa is megváltozhat.

Esetismertetés: Egy 44 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik, akinek 1-es típusú diabetes mellitusa 8 éve ismert. Emelkedett vércukorértékek miatt egy vidéki kórház belgyógyászatára vették fel, ahol a korábban alkalmazott humán inzulinokat analógra (glulizin-glargin) váltották. A hospitalizáció 3. napján hányás, hasi fájdalom miatt heveny appendicitis lehetőségére gondoltak, amit kórházuk sebészetén kizártak, a tüneteket diabeteses ketoacidosis magyarázták. A beteg intenzív osztályra került, ahol az akut anyagcserezavart rendezték (humán inzulint kapott), de már a felvétel napján bal oldali hemiparesist okozó ischaemiás stroke alakult ki. Két hét után kórházuk Stroke Részlegén folytatták a beteg kezelését, ahol visszatértek a korábban alkalmazott glulizin-glargin kombinációhoz. Az inzulinterápia módosítása után rövid időn belül ketoacidosis alakult ki, amit uralni lehetett, de az anyagcserezavar mindannyiszor visszatért, amikor az inzulinanalógokat alkalmazták. A vércukorgörbék elemzése a hosszú hatású analóg hatástalanságára utalt, humán inzulinokkal viszont stabil anyagcserét lehetett fenntartani. A glargin-inzulin bevizsgálása gyógyszerminőségi problémát nem tárt fel. A beteg szérumában emelkedett inzulinellenes antitest-titert mutattunk ki. Feltételezésük szerint ezek az antitestek okozták a glargin hatáscsökkenését, blokkolva a receptorhoz való kapcsolódást.

További autoantitestek jelenléte alapján a kórkép autoimmun polyglandularis szindrómának felel meg.

IMMUNOLÓGIAI MECHANIZMUSOK TERÁPIÁS BEFOLYÁSOLHATÓSÁGA AUTOIMMUN PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEKBEN

Bakó Gyula

Debreceni Egyetem, OEC, Belgyógyászati Intézet, III. Belklinika

A pajzsmirigy két legfontosabb autoimmun betegsége a Basedow-Graves-kór és a Hashimoto-thyreoiditis. A legtöbb belgyógyászati és endokrin kézikönyv annak megállapítása és elfogadása mellett, hogy a pajzsmirigybetegségek közül a két legjelentősebb és a thyreoiditisek döntő többsége (szervspecifikus) autoimmun betegség, megállapítja, hogy a kezelés során még nincs módunk a háttérben zajló immunfolyamatok befolyásolására.

Ezzel szemben több adat szól a mellett, hogy a jelenleg alkalmazott három fő kezelés (thionamidok; radiojód; sebészeti megoldás), valószínűleg döntően indirekt módon a hyperthyreosis csökkentésével a Basedow-kór kiváltásában és fenntartásában szerepet játszó immunológiai mechanizmusokra is hatnak.

A thyreotoxikus krízis kezelésében egyértelmű szerepet kap a nagy dóziszú immunszuppresszív methylprednison-kezelés és a plazmaferezis.

Az anti-CD20 (Rituximab) kezelés hatásosnak bizonyult Basedow-kór (a hyperthyreosis), a társult ophthalmopathia és újabban Hashimoto-thyreoiditis kezelésében is.

Egyéb lehetőségek: anti-CD3 kezelés, tartós methylprednisolon-kezelés, GM-CSF, orális toleranciaindukció. Az exophthalmus kezelésében is több immunológiai utat befolyásoló kezelés jön szóba: methylprednisolon és retrobulbáris irradiáció külön vagy kombinációban; infliximab és TNF-alfa antitest, IVIG, Cy-A, pentoxiphyllin, az IL17-termelő Th (Th17) sejtek befolyásolása, IL-6- és TGF-béta-kezelés.

MEGTÉVESZTŐ DIAGNOSZTIKAI VIZSGÁLATOK – EKTÓPIÁS ACTH-TERMELŐ SZINDRÓMA ESETÉBEN – ESETISMERTETÉS

Barta György,⁽¹⁾ Vadász János,⁽¹⁾ Uhrin Katalin,⁽²⁾ Riedl Erika,⁽³⁾ Tóth Miklós,⁽⁴⁾ Rác Károly,⁽⁴⁾ Illyés György⁽⁵⁾

Hetényi Géza Kórház, I. Belgyógyászat–Endokrinológia,⁽¹⁾ Patológia,⁽²⁾ Diagnosztikai Központ,⁽³⁾ Szolnok, Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belklinika,⁽⁴⁾ II. Patológia,⁽⁵⁾ Budapest

Bevezetés: A Cushing-szindróma incidenciája kb. 3,5/millió/év, ektópiás ACTH-termelő daganat az esetek 10–15%-ában fordul elő. Ektópiás ACTH-szekréciót (EAS) okozhat pl. mellkas-, bronchus- vagy thymus-carcinoid, kissejtes tüdőrák, pancreas neuroendokrin daganata. A kórképet nagyon fontos elkülöníteni a hypophysis-eredetű Cushing-kórtól.

Az EAS lokalizálása, a hormontermelés forrásának felkutatása tűnik a legnehezebb feladatnak. A neuroendokrin daganatok jellegzetesen szomatosztatinreceptorral rendelkeznek, ami diagnosztikai és terápiás szempontból egyaránt kihasználható, a tumor láthatóvá tehető, és növekedése gátolható.

Esetismertetés: Első esetünkben az ál-pozitív octreoscan vizsgálat felesleges műtétet vezetett. A szomatosztatinreceptor-szcintigráfia pozitív eredményét melléklép okozta. A tartósan magas kortizolszint miatt bevezetett szomatosztatinanalóg-kezelés hatására az ektópiás ACTH-termelő daganat által okozott kortizoltúlermelés is uralhatóvá vált, és lehetőséget adott további, lokalizációs vizsgálatok elvégzésére, amelyek bronchiális carcinoidot igazoltak.

Második esetünkben az ektópiás ACTH-termelés biokémiai jelei jól, míg klinikai tünetei kevésbé voltak felismerhetőek. Az elsődleges lokalizációs vizsgálatok azonban itt sem vezettek eredményre. Az EAS-ra jellemző gyors progressziójú malignus folyamat betegünk elvesztéséhez vezetett. Az autopsia során a mesenteriumgyökben észlelt kis zsírnecrosisra jellemző eltérés részletes szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata erősítette meg, hogy az ektópiás kortikotropintermelés helye ez esetben a mesenteriumgyökben elhelyezkedő paraganglion, a Zuckerkandl-szerv volt.

Megbeszélés: Fenti eseteink is alátámasztják azt az irodalmi tényt, hogy kisméretű paragangliomák és a bronchus-carcinoid is jelentős ektópiás hormontermelésre lehet képes, valamint azt is, hogy ezen kis daganatok kimutatásának és eltávolításának elmaradása halálos kimenetelű lehet, ellenben a sikeres sebészi kezelés gyógyulást hoz.

AZ ANTIOXIDÁNS SZTEROIDHORMONOK ÉS A SZUPEROXID-DIZMUTÁZ GÉN EXPRESSZIÓJA

Békési Gábor, Tulassay Zsolt, Fehér János, Székács Béla, Szabó Péter M., Gergics Péter, Riss Éva, Marczell István, Rác Károly

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Az irodalmi adatok és saját eredményeink tükrében a legtöbb szteroid véghormon és a szteroidogenezis néhány közti metabolitja rendelkezik a tulajdonsággal, hogy gátolni képesek a szuperoxid-anion termelését.

Célkitűzés: Munkánkban azt vizsgáltuk, hogy a szuperoxid-dizmutáz enzim (SOD) génjének expressziója változik-e az antioxidáns szteroidokkal történő inkubáció hatására.

Módszerek: Egészséges önkéntesek (férfiak és nők, 20–30 év között) vénás vérből neutrophil granulocytákat szeparáltunk. Mintánként 5 millió sejtet kezeltünk ösztradiollal, progeszteronnal, tesztoszteronnal és kortizollal (valamennyi 10^{-8} M koncentrációban) két órán át 37 fokon. RNS-izolálás után reverz transzkripciót, majd valós idejű polimeráz láncreakciót (PCR) végeztünk a mintákon. SYBR Green módszert használtunk relatív kvantifikáció céljából. A SOD2 gén expresszióját a GAPDH housekeeping génhez viszonyítottuk (az említett szteroidokkal való kezelés nem befolyásolta ennek a génnek az expresszióját kiegészítő vizsgálatunk során).

Eredmények: A SOD2 gén expressziójának fokozódását figyeltük meg valamennyi vizsgált szteroiddal történő inkubáció után a kontroll, nem kezelt mintához képest. Az ösztradiol esetében 14,1-szeres, a progeszteron- és a kortizolkezelés kapcsán 11,3-szoros és a tesztoszteron viszonylatában csaknem hússzoros (19,7-szeres) átlagos expressziónövekedést tapasztaltunk. A ddCT-értékek standard deviációja 1-en belül volt minden esetben.

Következtetés: Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a szteroid véghormonok antioxidáns tulajdonságának háttérben legalábbis részben a SOD gén expresszióját fokozó hatásuk állhat. Ezen adatoknak innovatív farmakológiai jelentősége lehet a szabad gyökös eredetű megbetegedések vonatkozásában.

HYPERPARATHYREOSIS TERHESSÉGBEN: DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS DILEMMÁK

Béres László,⁽¹⁾ Antony-Móré Piroska,⁽²⁾ Hazay Máté,⁽¹⁾ Ambrus Csaba,⁽¹⁾ Horányi János,⁽³⁾ Pajor Attila⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika,⁽²⁾ I. Sebészeti Klinika,⁽³⁾ Budapest

A szerzők egy 29 éves először szülő esetét mutatják be, részletezve a terhessége során jelentkező komplikációkat és a háttérben meghúzódó, a hyperparathyreosist előidéző mellékpajzsmirigy-adenoma megtalálásáig vezető diagnosztikus utat, végül a kórfolyamat definitív megoldását: a parathyreoidectomiát. Az irodalomban közölt hasonló esetek száma 2001-ig mindössze 145, azonban a valódi gyakoriság nem ismert. Ennek egyik oka az lehet, hogy a hypercalcaemia aspecifikus tünetei gyakran egészséges terhesség hormonváltozásainak is tulajdoníthatók, ami miatt elmaradhat a Ca-szint célzott vizsgálata: hányinger, hányás, polydipsia, gyengeség, hangulatlabilitás, mentális státusz megváltozása. Másrészt a felismerést az is nehezítheti, hogy a terhesség a hypercalcaemiát – a transzplacentális Ca-transzport, ill. a veseküszöb csökkentése révén – a normál-felső tartományba mérsékelheti.

Esetismertetés: A terhesség második felében jelentkező, lázzal szövődött húgyúti infekció, pyelectasia, vesehomokürítés, majd collaptiform rosszullétet és erős epigasztriális fájdalmat okozó akut pancreatitis differenciáldiagnosztikai kihívása mellett, a tüneti kezelések és a 35. héten elvégzett elektív császármetszés jelentős klinikai javulást eredményezett a páciens állapotában. Az újszülött jól adaptálódott, tetániás tünetei nem voltak. A posztpartum időszakban az anyai Ca-szint jelentős emelkedését észleltük (3,36 mmol/l), melynek mellékpajzsmirigy-eredetét az emelkedett parathormon-szint (400 pg/ml) igazolta. A scintigráfias képalkotó vizsgálat a hyperparathyreosis háttérben szoliter adenomát talált, amely a gyermekágyat követően eltávolításra került, majd a Ca-szint normalizálódott.

NUKLEÁRIS ELJÁRÁSSAL A NEM ENDOKRIN ORBITOPATHIÁS GRAVES–BASEDOW-KÓROS BETEGEK ORBITÁJÁBAN IS KIMUTATHAÓ IMMUN-AKTIVITÁS

Bodor Miklós, Szabados Lajos, Galuska László, Cseke Béla, Gazdag Annamária, Ujhelyi Bernadett, Berta Eszter, Nagy V. Endre

Debreceni Egyetem, OEC, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék, Nukleáris Medicina központ és Szemészeti Klinika

Bevezetés: Graves–Basedow-kórban az endokrin orbitopathia (EOP) kialakulása súlyos és sok esetben nehezen kezelhető szövödmény. A szemtünet a betegség felismerésekor nincs mindig jelen, és kialakulása mai tudá-

sunk szerint nem jósolható meg. Jelen vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a frissen felismert, ugyanakkor EOP tüneteit nem mutató, Graves–Basedow-kórban szenvedő betegeknél az orbita DTPA-vizsgálata mutat-e immunológiai aktivitást az orbitában, és ezzel a vizsgálattal előre jelezhető-e a későbbiekben kialakuló EOP.

Módszerek: A vizsgálatban 27, Graves–Basedow-kórral diagnosztizált beteg vett részt, akiknél az induláskor elvégzett szemészeti vizsgálat nem igazolt EOP-t. Valamennyi betegnél ^{99m}Tc -dietylén-triamin-pentacetsavval (DTPA) SPECT-vizsgálatot végeztünk, majd EOP vonatkozásában egy éven át követtük a betegeket.

Eredmények. A 12 hónapos követési idő alatt 6 betegnél alakult ki EOP (22%). A nem pajzsmirigybeteg (negatív kontroll) csoportban a DTPA-érték $7,60 \pm 2,44$, az EOP-os (pozitív kontroll) csoportban $12,1 \pm 4,41$, míg az EOP tüneteit nem mutató vizsgált Graves–Basedow-kóros csoportban $9,48 \pm 2,0$ MBq/cm³ volt.

Következtetés. Eredményeink arra utalnak, hogy Graves–Basedow-kórban az orbitákban autoimmun folyamat zajlik azokban az esetekben is, amikor nem alakul ki az EOP klinikai tünetegyüttese.

MIKRORNS-EK SZEREPE A WEE1 KINÁZ EXPRESSZIÓJÁNAK SZABÁLYOZÁSÁBAN SPORADIKUS HYPOPHYSIS-ADENOMA SZÖVETEKBEN

Butz Henriett,⁽¹⁾ Likó István,⁽²⁾ Czirják Sándor,⁽³⁾ Igaz Péter,⁽¹⁾ Munayem Khan Mohammed,⁽⁴⁾ Zivkovic Vladimir,⁽⁴⁾ Bálint Katalin,⁽³⁾ Korbonits Márta,⁽⁴⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Patócs Attila⁽⁵⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Richter Gedeon Nyrt.,⁽²⁾ Országos Idegtudományi Intézet,⁽³⁾ Budapest, Department of Endocrinology, Barts and the London School of Medicine, London, UK,⁽⁴⁾ Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest⁽⁵⁾

Bevezetés: A sporadikus hypophysis-adenomák patogenezise a familiáris eredetűekkel szemben kevésbé ismert. Számos sejtciklust szabályozó fehérje eltérő expresszióját igazolták ezen daganatokban. Munkájukban a Wee1 kinázt vizsgálták sporadikus hypophysis-daganatokban.

Betegek és módszerek: Összesen 57 hypophysis-szövetben (15 ép, 27 hormonálisan inaktív, 15 GH-termelő adenoma) vizsgálták a Wee1 expresszióját fehérje- és RNS-szinten. A Wee1 fehérjét célzó mikroRNS (miR)-ek azonosítást 3 in silico target predikciós program segítségével végezték el. Megvizsgálták 5 potenciális miR expresszióját hypophysis-daganatszövetben qRT-PCR-el, TaqMan assay-vel. Funkcionális vizsgálatok során HeLa sejteket, luciferáz riportterrendszert, pre-miR prekursor transzfekciót követően western blotot használtak.

Eredmények: A Wee1 fehérje-, de nem mRNS-szinten mutatott csökkent expressziót hormonálisan inaktív és GH-termelő adenomákban az ép szövetekhez viszonyítva. A potenciális Wee1 3'UTR célzó miR-ek közül 5-öt választottak ki a további vizsgálatokhoz; mind az öt miR fokozott expresszióját igazolták az inaktív adenomákban. A luciferáz assay alapján a miR-128a, miR-516a-3p, miR-155 kötődött ehhez az mRNS-szakaszhoz, és mindhárom miR overexpressziója szignifikánsan csökkentette a Wee1 fehérje mennyiségét.

Megbeszélés: Három emelkedett expressziót mutató miR együtt a Wee1 fehérje csökkent expressziójával szerepet játszhat sporadikus hypophysis-adenomák kialakulásában.

Támogatás: ETT049/2009.

TESTICULARIS TUMOROK ADRENOGENITÁLIS SZINDRÓMÁBAN (TTAGS)

Csákváry Violetta,⁽¹⁾ Szabó László,⁽²⁾ Masát Péter,⁽¹⁾ Oroszlán György,⁽¹⁾ Gonda Gábor,⁽³⁾ Rácz Károly⁽⁴⁾

Markusovszky Kórház, Csecsemő- és Gyermekosztály,⁽¹⁾ Egészségbiztosítási Pénztár,⁽²⁾ Szombathely, Péterfy S. Kórház, Patológia,⁽³⁾ Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽⁴⁾ Budapest

Bevezetés: A 21-hidroxiláz-defektus az adrenogenitális szindróma leggyakoribb oka. Az autoszomálisan, recesszíven öröklődő enzimdefektust elégtelen kortizolképzés fokozott ACTH-termelés és a szteroidprekur-

zorok felszaporodása jellemzi. Ritkán férfiakban a krónikus ACTH-túltermelés miatt a herében jelen levő ektopiás mellékveseszövetből benignus testicularis tumorok (TTAGS) alakulhatnak ki.

Esetismertetés: A jelenleg 19 éves fiú 21-hidroxiáz-defektus sóvesztő, virilizáló formája miatt születése óta hidrokortizon- és mineralokortikoid-kezelésben részesült. A pubertás során romló együttműködést a fiú kóros számú 17-hidroxiprogesteron (>20000 pg/ml; normáltartomány 610–3340), ACTH (96,7 pg/ml; normál tartomány 5,4–27,7) értékei igazolták. Here-UH során a kétoldali intratesticularis, echoszegény, jól körülhatárolt képletek 6 hét alatt jelentős növekedést mutattak. Mellékvese-CT a mellékvesék noduláris megnagyobbodását igazolta. A tumormarkerek szintek negatívak, a spermatogenezis ép volt. A kórkép hátterének tisztázására here-biopsziát terveztünk. Az elváltóság gyors ütemű növekedése miatt gondozottunk szülei az urológiai kezelési módot választották. A betegnél a bal here teljes, a jobb here részleges eltávolítása történt, a szövettani vizsgálat jóindulatú Leydig-sejtes daganatot igazolt.

Megbeszélés: A TTAGS klinikai és patológiai diagnózisa összetett. A herében lévő terimék gyors növekedése esetünkben malignitás gyanúját keltette, azonban a szövettani vizsgálat TTAGS-t igazolt.

INTERFERON INDUKÁLTA PAJZSMIRIGYBETEGSÉGEK

Dénes Judit,⁽¹⁾ Tolvaj Gyula,⁽²⁾ Hubina Erika,⁽¹⁾ Kovács Gábor,⁽¹⁾ Kovács László,⁽¹⁾ Görömbey Zoltán,⁽¹⁾ Góth Miklós⁽¹⁾

HM ÁEK, II. Belgyógyászat, Endokrinológia és Diabetológia,⁽¹⁾ Gasztoenterológia,⁽²⁾ Budapest

Bevezetés: Az interferonok antivirális, tumornövekedést gátló és immunmoduláló hatásuknak köszönhetően széles körben elterjedtek bizonyos virális, daganatos és autoimmun megbetegedések kezelésében. Az interferon-kezelés mellékhatásaként azonban a kezelt betegek körülbelül 15%-ában alakul ki valamilyen pajzsmirigybetegség, amelynek előfordulása nők között gyakoribb. Az interferon direkt toxikus hatása mellett immunmediált módon is károsítja a pajzsmirigyszövetet. A pajzsmirigydiszfunkció destruktív thyreotoxicosis, Graves-thyreotoxicosis, illetve hypothyreosis formájában jelentkezhet.

Betegek: Hat beteg (életkor: 23–69 év, nemek szerinti megoszlás: 4 nő és 2 férfi) adatait dolgoztuk fel. Egy beteg vesesejtes veserák, 1 melanoma malignum és 4 hepatitis C vírusfertőzés miatt részesült interferon-kezelésben. A pajzsmirigyfunkció eltéréseinek kimutatására meghatároztuk a TSH, fT₃, fT₄, anti-TPO és TRAK szintjét, valamint képalkotó (UH, szcintigráfia) vizsgálatokat végeztünk.

Eredmények: Két betegnél a kezelést követően Graves-thyreotoxicosis lépett fel, kettőnél destruktív thyreoiditis, további kettőnél pedig – hosszabb távú utánkövetés mellett – a destruktív hypertyreosist követően hypothyreosis alakult ki.

Megbeszélés: Az interferon-kezelés különböző pajzsmirigybetegségeket idézhet elő, ezért igen fontos a betegek ez irányú vizsgálata is a kezelés alatt. A pajzsmirigyfunkciós eltérések gyakran csak átmenetiek, és a megfelelő kezeléssel az interferon-terápia megszakítása sem feltétlenül szükséges.

SZÉRUMPARAMÉTEREK (5-S-CISZTEINIL-DOPA, S-100B PROTEIN, IL-6, DHEA, DHEA-S) ÖSSZEFÜGGÉSE A MELANOMA KÖRLEFOLYÁSÁVAL

Édesné Boldizsár Mariann,⁽¹⁾ Gilde Katalin,⁽²⁾ Vincze Borbála,⁽¹⁾ Fejős Zsuzsanna,⁽²⁾ Ottó Szabolcs,⁽³⁾

Liszkay Gabriella⁽²⁾

Országos Onkológiai Intézet, Biokémiai Osztály,⁽¹⁾ Bőrgyógyászati Osztály,⁽²⁾ Központi Klinikai Laboratóriumi Osztály,⁽³⁾ Budapest

Bevezetés: Irodalmi adatok alapján a dehidroepiandrosteront (DHEA) az immunrendszer potenciális regulátora, immunstimuláló hatással bír. A melanomasejtek citokinekét (IL-6), DHEA-t és szulfátját (DHEA-S) szekretálnak. Célunk az IL-6, DHEA és DHEA-S, valamint az ismert metasztázis-markerek, az 5-S-ciszteinil-Dopa (5-SCD) és S-100B proteinek szérumszintjének vizsgálata a melanoma progressziója során. Különböző klinikai stádiumú, szövettanilag igazolt 251 melanomás beteg szérumparamétereit határoztuk meg.

Módszerek: Az S-100B, IL-6, DHEA és DHEA-S szérumkoncentrációját kereskedelmi forgalomban kapható kitékkel (ILMA, ELISA és RIA), míg az 5-SCD-szinteket nagynyomású folyadékkromatográfiával, elektrokémiai detektálással mértük. MedCalc orvosi statisztikai program alkalmazásával vizsgáltuk a paraméterek összefüggését a klinikai stádiummal.

Eredmények: A daganat progressziójával a szérum 5-SCD-, S-100B- és az IL-6-szintje szignifikánsan emelkedett, míg a DHEA-S és DHEA koncentrációja csökkent. A vizsgált paraméterek egymással is összefüggésben álltak. Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az 5-SCD és S-100B, valamint az 5-SCD és IL-6 értékei között. Ugyancsak pozitív összefüggés volt az S-100B és IL-6 vonatkozásában. Gyengébb, de szignifikáns negatív korreláció mutatható ki a DHEA, DHEA-S és 5-SCD között.

Megbeszélés: Eredményeink arra utalnak, hogy a metasztatikus átalakulást a szérum IL-6-koncentrációjának emelkedése érzékenyen követi, ezzel összefüggésben csökken a DHEA- és DHEA-S-szintézis. A hormonok és az immunrendszer bonyolult kölcsönhatása a melanoma progressziója során további vizsgálatokat igényel.

AZ ENDOKRIN ORBITOPATHIA ÉS A GRAVES–BASEDOW-KÓR KEZELÉSÉBEN EGYARÁNT HATÁSOS AZ ANTI-CD20 BIOLÓGIAI TERÁPIA

Erdei Annamária, Cseke Béla, Penyigei Nóra, Ujhelyi Bernadett, Berényi Ervin, Boda Judit, Bodor Miklós, Nagy V. Endre

Debreceni Egyetem, OEC, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék, Radiológiai és Szemészeti Klinika

Bevezetés: Az anti-CD20 antitest terápiát B-sejtes lymphomák kezelésére fejlesztették ki, de az elmúlt években számos autoimmun betegség esetén sikerrel alkalmazták. Kis esetszámú külföldi vizsgálatokban endokrin orbitopathiában (EOP) szenvedő betegeknél is kedvező eredményt értek el anti-CD20 kezeléssel.

Betegek: Vizsgálatunkban négy, súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló EOP-ban szenvedő betegnél alkalmaztunk anti-CD20 terápiát. A betegek az EOP miatt megelőzően nagy dózisú szteroidkezelésben részesültek és ketten retrobulbáris irradiációt is kaptak. A vizsgálat megkezdésekor két beteg thyreostatikus kezelés alatt állt, míg ketten thyreoidectomia utáni tiroxinszubsztitúcióban részesültek.

Módszer: A betegek összesen négy alkalommal, hetente egyszer kaptak rituximabinfúziót 375 mg/m² dózisban.

Eredmények: A kezelés előtt, majd 3, 6 és 12 hónap múlva elvégzett kontrollvizsgálatok (CAS, orbita-SPECT, orbita-MRI, antitestek, pajzsmirigyfunkció) az EOP kifejezett javulását mutatták. Minden betegnél a kezdeti emelkedett TRAK-szint jelentős csökkenését figyeltük meg és ezzel párhuzamosan a Graves–Basedow-kór is gyógyult, recidíva nem alakult ki. A kezelés során mellékhatást nem észleltünk.

Következtetés: Hazánkban elsőként alkalmaztunk anti-CD20 kezelést EOP-ban. Irodalmi adatokkal összehasonlítva kedvezőbb eredményeket kaptunk, amit az eltérő terápiás protokoll és a súlyos kiindulási orbitastátus magyarázhat.

11-BÉTA-HIDROXI-SZTEROID-DEHIDROGENÁZ (11B-HSD) POLIMORFIZMUSOK SZEREPE ACROMEGALIÁS BETEGEKBEN

Feldman Karolina,⁽¹⁾ Szappanos Ágnes,⁽¹⁾ Varga Ibolya,⁽²⁾ Mondok Ágnes,⁽¹⁾ Kövesdi Zsófia V. oh.,
Ács Tamás Bence VI. év. oh., Szücs Nikolette,⁽¹⁾ Szabó István,⁽³⁾ Szoboszlay Sándor,⁽³⁾ Tóth Miklós,⁽¹⁾ Gláz Edit,⁽¹⁾
Patócs Attila,⁽²⁾ Rácz Károly⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem,
Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽²⁾ Budapest, Szent István Egyetem, Környezetipari Regionális Egyetemi
Tudásközpont, Gödöllő⁽³⁾

Bevezetés: A 11-béta-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz enzim 1-es típusa (11 β -HSD1) a kortizon (E) – kortizol (F) átalakulásért felelős. Működését gátolja az 1-es típusú inzulinszerű növekedési faktor (IGF-1). A csökkent enzimaktivitás acromegaliás betegekben is igazolást nyert. A 11-HSD1-et kódoló gén a HSD11B1 variánsai szerepet játszanak az enzimaktivitás szabályozásában.

Célkitűzés: A szerzők acromegaliás betegekben vizsgálták a HSD11B1 génpolimorfizmusok (SNP) és a betegség klinikai és laboratóriumi jellegzetességei közötti összefüggéseket.

Módszerek: *In silico* analízissel megvizsgálták a HSD11B1 gén teljes kódoló, intronikus és promoter régióját. A korábban már vizsgált intronikus SNP-k mellé kigyűjtötték a promoter régióban lokalizált és potenciálisan transzkripciófaktor kötéshelyet tartalmazó SNP-eket. Molekuláris biológiai módszerekkel 3 SNP genotipizálását végezték el a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján kezelt 38 acromegaliás betegben és 128 kontroll személyben.

Eredmények: A 38 acromegaliás beteg közül 22 a betegség aktív fázisában, 16 inaktív fázisban volt. Az aktív csoportban a szérumban növekedési hormon (GH) és IGF-1 magasabb, míg a plazma F/E aránya alacsonyabb volt, mint a gyógyult betegekben. Három vizsgált SNP allélgyakorisága nem tért el az acromegaliás és kontrollcsoport között. A promoterben található rs4844880 magasabb BMI-vel járt az aktív betegcsoportban, míg alacsonyabb IGF-1-szinttel a gyógyult csoportban. Az intronikus rs12086634 és InsA SNP-k egymással kapcsolatosan fordultak elő és a hordozókban nagyobb F-értékkel társultak.

Következtetés: Mind az aktív, mind pedig az inaktív acromegaliás betegekben a HSD11B1 SNP-k a 11 β -HSD1 enzimaktivitás szabályozása révén szerepet játszhatnak az acromegaliában előforduló metabolikus eltérésekért.

A VAZOPRESSZIN-HIÁNY HATÁSA AZ ANYAI MAGATARTÁSRA BRATTLEBORO PATKÁNYOKBAN

Fodor Anna,⁽¹⁾ Klausz Barbara,⁽¹⁾ Varga János,⁽¹⁾ Pintér Ottó,⁽¹⁾ Abant, Nuria Daviu,^(1,2) Papió, Cristina Rabasa,^(1,2)
Nadal, Roser,⁽²⁾ Zelena Dóra⁽¹⁾

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Budapest,⁽¹⁾ Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona,
Spanyolország⁽²⁾

Bevezetés: Régóta ismert, hogy a kora gyermekkori fejlődés zavarai számos betegség melegágyát képezik. A fejlődés meghatározó tényezője az anya viselkedése. A szociális viselkedésekben a vazopresszin (AVP) kiemelkedő szerepű, de eddig még az anya magatartására gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Anyag és módszer: AVP-hiányos, heterozigóta és vad típusú laktáló Brattleboro patkányokat hasonlítottunk össze. A szülést követően az utódok számát/nemét standardizáltuk és az első héten a spontán anyai magatartás vizsgáltuk naponta 3-szor 1-1 órán keresztül. Ezt követően a szorongásukat az emelt keresztpalló tesztben, a hedóniára való képességüket a cukorpreferencia tesztben és a depresszió-szerű magatartásukat a kényszeres úszás tesztben követtük.

Eredmények: A vazopresszin-hiányos állatok kevesebb időt töltöttek a kicsinyek gondozásával (nyalogatás/mosdatás), már a szoptatás első napján is jelentősen többet tartózkodtak a fészken kívül. A szorongási paraméterekben nem találtunk különbséget a különböző genotípusok között, de az AVP-hiányos anyák hedonistábbak és kevésbé depressziósak voltak.

Megbeszélés: Vizsgálataink igazolták, hogy az AVP hiánya az anyai gondoskodó magatartás zavarához vezet. Ezzel ellentétben a depresszió-szerű tünetekre – a hímekben találtakhoz hasonlóan – jó hatással volt. Irodalmi adatok alapján valószínű, hogy az előbbi folyamatban a V1a, míg az utóbbiban a V1b receptorok játszhatnak nagyobb szerepet. Ez a tény reményt ad a posztpartum zavarok szelektív befolyásolására AVP-agonisták, ill. antagonisták segítségével.

HASONLÓ SZÉRUMINZULIN-SZINTEK, NAGYOBB SZELÉNKONCENTRÁCIÓ GESZTÁCIÓS DIABETESSES TERHESEKBEN KONTROLL TERHESEKHEZ VISZONYÍTVA

Garamvölgyi Zoltán,⁽¹⁾ Leiszter Katalin,⁽²⁾ Adler Ildikó,⁽²⁾ Rigó János Jr.,⁽¹⁾ Molnár Jeannette⁽³⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ II. Belgyógyászati Klinika,⁽²⁾ Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Táplálkozás-élettani és Epidemiológiai Főosztály,⁽³⁾ Budapest

Bevezetés: A szelén esszenciális nyomelem, 25 szelenoprotein, pl. a dejodinázok alkotóeleme. A közelmúltban megjelent három amerikai vizsgálat szerint a szelénkoncentráció nemcsak a pajzsmirigy funkciójára lehet hatással, hanem a szénhidrátháztartást is befolyásolhatja.

Betegek: 31 gesztációs diabeteses (átlagéletkor: $32,0 \pm 4,8$ év) és 20 kontroll terhést (átlagéletkor: $30,8 \pm 4,2$ év) vizsgáltunk a terhesség 24–28. hetében.

Módszerek: A szérumban a szelénkoncentrációját hidrid generációs atomabszorpciós spektrometriával határoztuk meg. A szérumban az inzulinszintjének mérésére elektro-lumineszcencián alapuló módszert használtunk. A TSH-t kemolumineszcenciával mértük. A statisztikai értékelést Wilcoxon-próba és logisztikus regresszió segítségével végeztük.

Eredmények: A gesztációs diabeteses terhesek szérumban a szelénkoncentrációja ($50,4 \pm 14,4$ µg/l) szignifikánsan nagyobb, mint a kontroll terhesekben mért értékek ($41,1 \pm 7,7$ µg/l, $p=0,004$). A TSH- és széruminzulin-szintek nem különböztek a két terhescsoport között.

Megbeszélés: A gesztációs diabeteses terhesek szérumban mért nagyobb szelénkoncentráció oka nem tisztázott, de úgy tűnik, nem a cukorbeteg terhesek diétájának következménye, mivel ők a vérvétel időpontjában még nem módosították diétájukat. A jövőben a jódstatusz meghatározását tervezzük cukorbeteg és kontroll terheseknél.

AZ ALVÁSMEGVONÁS HATÁSA A HYPOTHALAMUS ALFA-MSH-TARTALMÁRA PATKÁNYBAN

Gardi János,⁽¹⁾ Magony Sándor,⁽¹⁾ Nyári Tibor,⁽²⁾ Valkusz Zsuzsanna,⁽¹⁾ Julesz János,⁽¹⁾ Krueger, James M.⁽³⁾

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Osztály,⁽¹⁾ Orvosi Informatikai Intézet,⁽²⁾ Washington State University, Department of VCAPP, Pullman, WA, USA⁽³⁾

Bevezetés: Az alfa-MSH (melanocytastimuláló hormon) a pro-opiomelanokortin molekulából származtatott peptidhormon. Irodalmi adatok szerint az alfa-MSH hatással van az alvás-ébrenléti aktivitásra, valamint koncentrációja napszaki ritmust mutat a hypothalamusban. Kísérleteink célja az volt, hogy megvizsgáljuk, az alvási periódus eltolása hatással van-e a hypothalamus alfa-MSH-szintjére.

Módszerek: Kísérleteinket felnőtt, hím Sprague-Dawley patkányokon végeztük. Az állatokat 12:12 órás fényt- sötét cikluson és állandó hőmérsékleten ($25-26$ °C) tartottuk. Az alvásmegvonást a világos periódus kezdetekor kezdtük. Mintákat 4 és 8 óra alvásmegvonás, valamint az alvásmegvonást követő egy- és kétórás kompenzáló alvás után gyűjtöttünk. A hypothalamus mintákból az alfa-MSH-koncentráció mérését ecetsavas extrakció után, radioimmunoassay-vel végeztük.

Eredmények: Négyórás alvásmegvonás nem okozott változást a hypothalamus alfa-MSH-tartalmában. A nyolcórás megvonás végére azonban szignifikáns depléció következett be. Egy, valamint két óra alvás után még

mindig alacsonyabb volt az alfa-MSH-szint, mint azokban az állatokban, amelyekben nem volt alvásmegvonás, de ezek a különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak.

Következtetés: Eredményeink megerősítik, hogy az alfa-MSH részt vesz az alvás homeosztatisz szabályozásában.

AZ ENDOTHELMŰKÖDÉS VÁLTOZÁSA HYPOTHYREOSISBAN ÉS SZUBKLINIKUS HYPERTHYREOSISBAN

Gazdag Annamária,⁽¹⁾ Jenei Zoltán,⁽²⁾ Nagy V. Endre⁽¹⁾

Debreceni Egyetem OEC, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék,⁽¹⁾ Nefrológia Tanszék⁽²⁾

Bevezetés: Iatrogen hypothyreosisban (HO) és tiroxinkezelés melletti szubklinikus hyperthyreosisban (SH) hasonlítottuk össze az endothelfunkciót, a metabolikus paramétereket, a hemosztázis faktorait és a nitrogén-monoxid-szinteket.

Betegek, módszer: 24 differenciált pajzsmirigyák (DTC) miatt thyreoidectomián átesett nőbeteg vett részt a vizsgálatban. HO (TSH $89,8 \pm 29,4$ mIU/l) és SH (TSH = $0,2 \pm 0,1$ mIU/l) állapotban meghatároztuk a vérnyomást, lipidparamétereket, homociszteint (Hcys), C-reaktív proteint (CRP), nitrogén-oxid (NO) szintjét, a von Willebrand-faktor aktivitást (vWF) és fibrinogénszintet, megmértük az a. brachialis áramlásmédiált (FMD) és nitroglycerin indukálta dilatációját.

Eredmények: SH-ban a vizsgált személyek FMD-értéke szignifikánsan nagyobb volt, mint HO-ban ($14,37 \pm 8,33$ vs. $6,79 \pm 4,44\%$). SH-ban szignifikánsabban alacsonyabb 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 Hcys ($9,62 \pm 2,29$ vs. $12,95 \pm 4,49$ μ mol/l) szinteket találtunk. A triglicerid, HDL-koleszterin, a vérnyomásértékek és a nitroglycerin indukálta dilatáció nem különböztek szignifikánsan. A fibrinogén ($4,01 \pm 0,84$ vs. $3,23 \pm 0,5$ g/l), vWF ($130,63 \pm 29,97$ vs. $90,09 \pm 25,92\%$), CRP ($5,55 \pm 5,15$ vs. $4,39 \pm 5,15$ mg/l) és NO ($32,34 \pm 7,0$ vs. $24,56 \pm 6,71$ μ mol/l) értéke SH-ban szignifikánsan nagyobb volt. Az FMD pozitív korrelációt mutatott a vWF ($r=0,54$), a fibrinogén ($r=0,45$) és az NO ($r=0,67$) szintjével.

Megbeszélés: T4 hatására a HO-ban észlelt endotheldiszfunkció és kóros lipidprofil javul, míg a fibrinogén és von Willebrand-faktor szintje magasabb, utóbbi protrombotikus hatást fejt ki. E két ellentétesen ható mechanizmus az endothel szintjén kompenzálhatja egymást.

MINIMÁLISAN INVAZÍV PAJZSMIRIGY-SEBÉSZET ÉS JÓL DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK

Gál István

Telki Nemzetközi Magánkórház, Sebészet, Telki

A jól differenciált pajzsmirigyák kezelésében a sebészeti kezelés elsődlegessége ma aligha vitatható. Tekintve azonban, hogy e tumorok növekedési típusa változó, a műtét kiterjesztésének mértékét az adott tumor sajátosságainak figyelembevételével kellene meghatározni, különösen a kevésbé agresszív tumorok esetében. Sajnálatos módon azonban a pajzsmirigyconkolás/eltávolítás kérdése ellentmondásos, az irodalomban nem alakult ki egységes álláspont. A helyzetet tovább árnyalja, hogy az utóbbi évtizedben a pajzsmirigy-sebészetet sem hagyták érintetlenül az új minimálisan invazív sebészeti technikák. A pajzsmirigy-sebészetben bevezetett módszerek közül leginkább a Miccoli és munkatársai által kidolgozott minimálisan invazív video-asszisztált thyreoidectomia (MIVAT) terjedt el világszerte. Az eljárás indikációs területe fokozatosan bővült, azonban alkalmazása a jól differenciált pajzsmirigyák kezelésében elsősorban hazai szakmai körökben többnyire elutasított, de legalábbis fenntartásokkal kezelt. Ennek egyik valószínű oka a beavatkozás ismertségének hiánya. A szerző előadásában bemutatja a műtét eljárását. A jól differenciált pajzsmirigyák miatt MIVAT műtéttel kezelt esetek nemzetközi irodalomban közreadott adatainak elemzésével és saját tapasztalataival igyekszik igazolni, hogy a módszer megfelelő szelekciós kritériumok alapján reális alternatíva lehet a jól differenciált pajzsmirigyák sebészeti kezelésében.

A GLIÁLIS PAJZSMIRIGYHORMON-AKTIVÁCIÓ SZABÁLYOZZA A NEURONÁLIS GÉNEXPRESSZIÓT: TRANSZLÁCIÓS VONATKOZÁSOK

Gereben Balázs,⁽¹⁾ Freitas, Beatriz,⁽²⁾ Kalló Imre,⁽¹⁾ Zeöld Anikó,⁽¹⁾ Egri Péter,⁽¹⁾ Liposits Zsolt,⁽¹⁾ Lechan, Ronald M.,⁽³⁾ Bianco, Antonio C.⁽²⁾

MTA, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest,⁽¹⁾ University of Miami Miller School of Medicine, Miami FL,⁽²⁾ Tufts-New England Medical Center, Boston MA⁽³⁾

Bevezetés: Az agyi pajzsmirigyhormon (pmh)-háztartást a T3-előállító gliális kettes típusú deiodáz (D2), továbbá a T3-bontó neuronális hármastípusú deiodáz (D3) szeloenzimek szabályozzák. Célunk a gliális T3-termelés neuronális génexpresszióra gyakorolt hatásának bizonyítása, ill. a folyamat potenciális szabályozó tényezőinek feltárása volt.

Eredmények: D2-t expresszáló H4 glióma és D3-at expresszáló SK-N-AS neuronális sejtvonalak két-kompartmentű kokultúrájában a gliális D2 eredetű T3 parakrin módon indukálta a neuronális kompartment T3 érzékeny ENPP2 génjét. Hypoxia, ill. a sonic hedgehog morfogén D3-indukciót és/vagy D2-szuppressziót, míg a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) D2-indukciót és D3-csökkenést váltott ki. In vivo ischaemiás patkányban jelentős corticalis és hippocampalis D3-indukciót észleltünk, míg az LPS-kiváltotta TRH-csökkenés D2 KO egekben kivédhető volt.

Megbeszélés: Eredményeink közvetlen bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a gliális D2 eredetű T3 parakrin módon befolyásolja a neuronok transzkripciós aktivitását; rámutatnak az agyi hypoxia hatására bekövetkező fokozott agyi T3-degradációra, továbbá az agyi D2 szerepére a TRH-szintnek az alacsony T3 szindróma fertőzéses modelljében bekövetkező szuppressziójában. Adataink a deiodáz enzimek kritikus jelentőségét bizonyítják az egészséges és kóros agyban végbemenő pmh-jelátvitel során.

KÖRNYEZETI KÉMIAI ÁGENSEK (KKÁ) SZEREPE A NŐI REPRODUKCIÓS ZAVAROK ÉS AZ EMLŐRÁK KELETKEZÉSÉBEN

Góth Miklós

HM, Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati osztály, Endokrin szakprofil, Budapest

Néhány női reprodukciós rendellenesség poligén öröklődésű, másoknak ismert az infekciós eredete, míg a kórképek döntő hányadának patogenezise tisztázatlan. Fontos kérdés, hogy a KKÁ-k hozzájárulnak-e a női reprodukciós szervek rendellenességeinek kialakulásához, különösen a fokozott érzékenység időszakában: méhen belül, újszülöttkorban, gyermekkorban, pubertás alatt és felnőttkorban. Egyre több kísérletes adat szól amellett, hogy állatokban, másrészt – humán epidemiológiai megfigyelések alapján – emberben a KKÁ-knak szerepük van a női reprodukciós rendellenességek kialakulásában. A leggyakoribb eltérések a genitális traktus kóros fejlődése, a polycystás ovarium szindróma, az aneuploiditás, a korai petefészek-elégtelenség, a méh-leiomyoma kialakulása, az endometriosis és a méhen kívüli terhesség. Példaként említünk meg egy korábban széles körben alkalmazott szert, a diethylstilbestrolt (DES). A DES-t 1938-ban szintetizálták és klinikai alkalmazását az FDA 1941-ben engedélyezte. Az USA-ban 1941–1971 között kb. 7-8 millió nő részesült DES-kezelésben. Időközben kiderültek alkalmazásának súlyos káros következményei. A magzati korban a DES hatásának kitett leány magzatoknál gyakoribb a reproduktív traktus rendellenessége, fokozott a kockázata a hüvelycarcinoma, a méhen kívüli terhesség, a koraszülés, a vetélés és az infertilitás kialakulásának. Fontos az érintettek rendszeres nőgyógyászati szűrővizsgálata, és különösen fontos terhesség esetén a fokozott ellenőrzésük. Adatok támasztják alá továbbá azt a hipotézist, hogy a KKÁ-k, pl. az ösztrogénhatást utánozó kemikáliák módosíthatják az emlőmirigy morfogenezisét és a dysgenetikus mirigy hajlamosabb neoplasiás átalakulásra.

A ¹⁸F-FDG-PET/CT JELENTŐSÉGE RECIDÍV PAJZSMIRIGY-CARCINOMA KEZELÉSÉBEN

Györy Ferenc,⁽¹⁾ Lukács Géza,⁽¹⁾ Juhász Ferenc,⁽¹⁾ Bodrogi Péter,⁽¹⁾ Szabados László,⁽²⁾ Garai Ildikó,⁽²⁾
Galuska László,⁽³⁾ Nagy V. Endre⁽⁴⁾

DE OEC, Sebészeti Intézet Regionális Endokrin-Emlő Központ,⁽¹⁾ PET-CT Orvos Diagnosztikai Kft.,⁽²⁾ DE OEC,
Nukleáris Medicina Intézet,⁽³⁾ Belgyógyászati Intézet Endokrinológia Tanszék,⁽⁴⁾ Debrecen

Bevezetés: A vizsgálat célja a differenciált (DTC) és medulláris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) miatt műtött betegek utánkövetése során a recidíva kimutatására alkalmazott ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatok értékelése volt.

Beleg, módszer: A vizsgálat során 39 beteg 53 ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálatát értékeltük, akik total vagy near-total thyreoidectomia estek át DTC vagy MTC miatt, valamint 27 esetben módosított radikális nyaki nyirokcsomó-disszekció is történt metasztázis miatt. Az utánkövetésben hagyományos képalkotó eljárásként UH-, MRI-, CT-, ¹³¹I-, ⁹⁹Tc-MIBI-vizsgálatokat végeztünk.

Eredmények: 24 DTC miatt műtött betegnél emelkedett tireoglobulin-, illetve anti-Tg-szintet detektáltunk negatív ¹³¹I teljestest-szcintigráfia mellett, 9 MTC miatt kezelt betegnek emelkedett basalis kalcitoninszintje volt. 27 betegnél pozitív leletet kaptunk a ¹⁸F-FDG-PET-CT vizsgálat során, mely pontosan tudta lokalizálni a tumor helyét a nyaki nyirokcsomókban, illetve távoli áttétként. Álpozitív eredményt kaptunk 5 esetben (ebből 2 betegnek Hashimoto-thyreoiditise volt), álnegatív eredmény 2 esetben volt.

Megbeszélés: A ¹⁸F-FDG-PET vizsgálat hasznos diagnosztikus eszköz a DTC és MTC miatt kezelt betegek recidíváinak vagy metasztázisainak diagnosztizálásában, emelkedett tumormarkersizint esetén. A vizsgálat szenzitivitása meghaladja más morfológiai vizsgálatok találati arányát, különösen a nyaki és mediastinalis nyirokcsomó-metasztázisok esetén, valamint a hegyszövet és a lokális recidíva elkülönítésében. A PET/CT előnye a planáris PET-vizsgálattal szemben az, hogy további anatómiai lokalizációs információval szolgál.

A GYERMEKKORI GNRH-ANTAGONISTA KEZELÉS ÉS ANNAK NEMKÍVÁNTOS HATÁSAI

Halász Zita

Semmelweis Egyetem, AOK, I. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A hypothalamikus GnRH-neuronok korai aktiválódása centrális pubertás praecox – CPP – kialakulásához vezet. A korai serdülés gyorsult szomatikus fejlődést, de a csontkor akcelerációja következtében alacsonyabb végmagasságot, diszproporcionált testalkatot eredményez. A folyamat komoly pszichés megterhelést jelent a gyermek számára.

A szintetikus GnRH-analóg (GnRHa) készítmények a hypophysis GnRH-receptoraihoz kötődve megakadályozzák a GnRH-ra adott gonadotropinválaszt, a hypophysis GnRH-receptorainak down-regulációját okozzák, gátolják az LH α - és β -alegységének transzkripcióját, összességében a pubertás folyamatát. A depot GnRHa készítmények (pl. triptorelin, leuporelin, 28 napos és 3 havi gátlást biztosító készítmények) mellett egy évig ható szubkután implantátum (histrelin) alkalmazásával kapcsolatos 2 éves tapasztalat is ismert. A kombinált kezelés (GnRHa+GH) célja a végmagasság kedvező befolyásolása. Ritka esetben daganatellenes kezelés kapcsán kerül sor GnRHa-kezelés alkalmazására.

A GnRHa-kezelés kezdetén jelentkező gonadotropin-stimuláló hatás átmeneti, melyet csak a kezelés időtartamára korlátozódnak, a gonadotrop hormon szekréciójának reverzibilis gátlása követ. Leányok kezelésének befejezését követően rövid időn belül menstruációs vérzés várható. CPP GnRHa-kezelésének több mint 20 éves tapasztalata alapján a kezelés a nemzőképességet, fertilitást nem befolyásolja. A kezelés a csont kezdetben fokozott ásványianyag-tartalmát csökkenti, de osteopenia, osteoporosis kialakulásával nem jár. GnRHa és GH kombinált kezelés kapcsán néhány esetben ováriumcysta kifejlődése ismert.

KAZUISZTIKA: VERNER–MORRISON-SZINDRÓMA (VIPOMA)

Halászlaki Csaba,⁽¹⁾ Horváth Henrik,⁽¹⁾ Kiss Lajos,⁽¹⁾ Takács István,⁽¹⁾ Speer Gábor,⁽¹⁾ Nagy Zsolt,⁽¹⁾ Winternitz Tamás,⁽²⁾ Dabasi Gabriella,⁽³⁾ Zalatnai Attila,⁽⁴⁾ Patócs Attila,⁽⁵⁾ Lakatos Péter⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ I. Sebészeti Klinika,⁽²⁾ Transzplantációs és Sebészeti Klinika,⁽³⁾ I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,⁽⁴⁾ II. Belgyógyászati Klinika,⁽⁵⁾ Budapest

Bevezetés: Számos gasztrointesztinális betegség okozhat krónikus hasmenést. Az aktív intesztinális folyadék-elválasztás okozta szekréciós diarrhoeának diagnosztikai vonzata miatt nagy jelentősége van. Tartós szekréciós diarrhoea hátterében okkult VIPoma, vasoaktív intesztinális polipeptidet termelő daganat is állhat.

Esetismertetés: 69 éves nőbeteg anamnéziséből hyperparathyreosis és a jobb oldali mellékpajzsmirigy-adenoma, ill. a jobb pajzsmirigylebeny eltávolítása emelendő ki. 2008-ban kezdődő profúz hasmenés miatt sok vizsgálat történt. Egyértelmű okot nem találtak. 2009 őszén bélelzáródás műtéti megoldása közben a gyomor hátsó falában szövetszaporulatot tapintottak, mintavétel nem volt. Majd tünetei mellett metabolikus és elektrolitstátusza felborult, klinikánkon WDHA-szindróma merült fel. Octreotid-kezelést indítottunk. Állapota javult és laborparaméterei normalizálódtak. Más okból készült hasi CT-vizsgálat, majd szcintigráfia a hasnyálmirigy-farokban terimét és izotópdúsulást igazolt. Pancreasműtét után a beteg panaszmentessé vált. Genetikai vizsgálat MEN szindrómát nem igazolt. Az eltávolított szövet immunhisztokémiai vizsgálata során VIP-termelés volt igazolható.

Megbeszélés: A VIP hormont termelő endokrin tumor ritka. 90%-a a hasnyálmirigyben lokalizálódik. Fő tünete a vizes hasmenés. A hasmenés elektolit- és folyadékháztartás-zavart okoz. A képalkotó vizsgálatok közül az első választás ¹¹¹In-octreotid scan. Az SS-analógok adása a szisztémás kezelés része. Az oki kezelést a műtét jelenti. Ha nem gondolunk VIPomára, a beteget megterhelő gasztrointesztinális kivizsgálásnak vethetjük alá, a diagnózissal késlekedünk, és ez elkerülhető morbiditással jár.

SZÜKSÉGES-E LOKÁLIS TSH-REFERENCIATARTOMÁNYT MEGHATÁROZNI?

Horváth Dóra,⁽¹⁾ Lőcsei Zoltán,⁽¹⁾ Toldy Erzsébet,^(2,3) Szabolcs István,⁽⁴⁾ Kovács L. Gábor⁽⁵⁾

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Általános Belgyógyászati Osztály,⁽¹⁾ Központi Laboratórium,⁽²⁾ Pécsi Tudományegyetem, ETK, DMI, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék,⁽³⁾ Szombathely, SE ETK, Budapest,⁽⁴⁾ Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Laboratóriumi Medicinai Intézet⁽⁵⁾

A pajzsmirigy-diszfunkciók laboratóriumi kivizsgálásakor alapvető a TSH-meghatározás. A reagenst gyártók által megadott referenciatartomány sem a TSH, sem a szabad pajzsmirigyhormonok (fT₄, fT₃) tekintetében nem megfelelő, különösen jódszegény területeken, valamint kórházban fekvő betegekben, akiknél non-thyroid illness okozhat eltéréseket.

Céluk volt, hogy közepesen jódiányos területükön saját TSH-referenciatartományt határozzanak meg egészséges véradókban és fekvőbetegekben. Vizsgálták, hogy az általuk meghatározott referenciatartomány használata milyen költséggel jár.

Módszer: 25639 pajzsmirigyhormon-vizsgálat történt 2008-ban (14918 járó-, és 1874 fekvőbeteg). Az egészséges populáció referenciatartományának meghatározásához 151 egészséges véradó (az egyéni és családi anamnézisben nem volt pajzsmirigybetegség) szérumát használták. A hormonmérések automatizált kemilumineszcens immunoassay-el (Abbott, Architect) történtek. A gyártó által megadott referenciatartományok: TSH 0,4–4,0 mIU/l; fT₄ 9–19; fT₃ 2,7–5,9 pmol/l.

Eredmények: egészségesekben a 2,5 és 97,5 percentiliszhez tartozó referenciatartományok: TSH 0,34–4,32 mIU/l; fT₄: 9,4–17,7 pmol/l, fT₃: 3,4–6,3 pmol/l. Kórházban kezelt betegekben a referenciatartomány szélesebb (TSH: 0,268–5,94 mIU/l; fT₄: 9,6–21,91 pmol/l; fT₃: 1,54–8,3 pmol/l) volt. A populáció-specifikus referenciatartomány figyelembevételével, ezáltal a vizsgálatkérések racionalizálásával 2008-ban 5082 (fT₄: 1928; fT₃: 3158) szabadhormon-mérés vált volna feleslegessé, ez a pajzsmirigyhormon-vizsgálatok összköltségét 20%-kal mérsékelte volna, a vizsgálatok diagnosztikus értékének csökkenése nélkül.

Következtetések: az általuk meghatározott TSH-referenciatartomány szélesebb, míg az fT_4 és fT_3 esetében szűkebb, mint a gyártók által megadott. Eredményeink megerősítik, hogy a helyi populációs TSH-referenciatartomány meghatározása szükséges, mert költséghatékony, ugyanakkor a diagnosztikus pontosságot nem befolyásolja.

GYÓGYSZERES BEAVATKOZÁS ÚJ LEHETŐSÉGEI A GONADOTROPIN-RELEASING HORMON NEURONHÁLÓZAT MŰKÖDÉSÉNEK BEFOLYÁSOLÁSÁRA

Hrabovszky Erik, Molnár S. Csilla, Kalló Imre, Liposits Zsolt

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest

A gonadotropin releasing hormon (GnRH) 1977-ben orvosi Nobel-díjjal (Andrew V. Shally és Roger Guillemin) jutalmazott felfedezése óta a reprodukció alap kutatásában az egyik fő célkitűzés azon hypothalamikus neuronhálózat megismerése és működésének megértése, amely az ösztrogén hormonok pozitív és negatív „feedback” hatásait a GnRH-t elválasztó idegsejtek felé közvetíti. Bár a hormonális fogamzásgátlás évtizedek óta használja az ovuláció gátlására ezen ösztrogén-érzékeny interneuronok gyógyszeres befolyásolásának lehetőségét, a hatásmechanizmus, továbbá a befolyásolt idegsejtek pontos kemotípusa és anatómiai lokalizációja csupán az elmúlt években körvonalazódott. Több olyan hypothalamikus neuropeptidet is sikerült azonosítani, amelyek ösztrogénreceptort tartalmazó idegsejtekben termelődnek, és a peptideket vagy receptorukat kódoló gének mutációja laboratóriumi rágszálókban és emberben hypogonadotrop hypogonadismust okoz. Az előadás irodalmi és saját kutatási eredmények tükrében mutatja be a kisszeptinek, RF-amide-related peptidek (RFRP-1; RFRP-3), valamint a neurokinin B szerepét a reprodukció hypothalamikus szabályozásában, és felvázolja a peptiderg jelátvitel szelektív befolyásolásának küszöbön álló, új lehetőségeit.

HYPHYPHYSIS-ŐSSEJTEK

Hubina Erika

HM, ÁEK, II. Belgyógyászat, Budapest

Bevezetés: A szomatikus őssejtek az érdeklődés középpontjába kerültek. Jellemzőik, hogy az embrionális fejlődés után bárhol fellelhetők, képesek szaporodással önmagukat megújítani, és létrehozni a származási szervük bármely sejtjét. A tumorőssejt-elmélet szerint az őssejtek között fellelhetők olyanok is, amelyek nem a normális regeneratív folyamatokban vesznek részt, hanem genetikai abnormalitások (tumороk) kialakulásának célpontjai.

Anyag és módszer: Őssejtek kimutatása egerek hypophysiséből, valamint tumorőssejtek izolálása PTTG-transzgenetikus egerek agyalapimirigy-tumorából és humán hypophysis-adenomákból történt speciális nem-adherens sejttenyészetekkel. A sejtprolifерáció detektálását BrdU-inkorporáció méréssel, a hormonok és az őssejtmarkerek kimutatását immuncitokémiával, FACS és qRT-PCR technikával végeztem.

Eredmények: A sejtek 0,001%-a formált speciális kolóniákat, amelyek őssejtmarkereket expresszáltak (Sca1, Prominin 1), és nem termeltek hypophysis-hormonokat. A kolóniasejtek hypothalamikus trophormonokkal való kezelés után a differenciáció jeleként a megfelelő hormonelválasztást mutatták. A disszociált kolóniák új kolóniákat hoztak létre sejtprolifерáció révén. A tumorsejtkolóniák több Notch1- és Prop1-, valamint kevesebb Lhx3-expressziót mutattak, mint a kolóniaformációt nem mutató sejtek.

Megbeszélés: Kimutattuk az őssejteknek/progenitorsejteknek tulajdonított legfontosabb tulajdonságokat (önmegújító képesség, differenciációs potenciál) mind normális, mind tumoros hypophysisből származó sejt kolóniákban. A hypophysis tumorőssejtjeinek izolálása újabb távlatokat nyithat a tumorigenezis vizsgálatához, valamint célzottabb terápiás lehetőségek kidolgozásához.

ANGIOTENZINRECEPTOROK JELÁTVITELI MECHANIZMUSAI: ÚJ TERÁPIÁS FEJLESZTÉSI LEHETŐSÉGEK

Hunyady László

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet, Budapest

A renin-angiotenzin rendszernek a keringési rendszer megbetegedései mellett fontos szerepe van egyes endokrin, illetve anyagcsere-betegségek kialakulásában és progressziójában is. E hatások háttérében az angiotenzin-II elsősorban AT1-receptoron kifejtett kóros hatásai állnak. Az AT1-receptorok serkentése létrejöhet a vérben keringő angiotenzin-II szintjének emelkedése miatt, vagy a számos szövetben megtalálható lokális renin-angiotenzin rendszer aktiválódásának következményeként. A receptor aktiválódása összetett jelátviteli folyamatot indít el, aminek következményeként a G-fehérje aktiválódás következtében kialakuló Ca^{2+} -jel mellett olyan folyamatok is aktiválódnak, melyek a növekedési faktorok, illetve a citokinek hatásmechanizmusára jellemzőek. E folyamatok, illetve az angiotenzin-II hatására felszabaduló gyulladáshoz vezető mediátorok képződése magyarázza a receptoraktiválódás kóros következményeit. Ez az összetett hatásmechanizmus számos lehetőséget nyújt a kórfolyamatokba történő terápiás beavatkozások számára. Legújabb kísérletes adataink azt mutatják, hogy az angiotenzin-II hatás során endokannabinoid-felszabadulás is történik, és ezek befolyásolhatják a kialakuló hatásokat. Az angiotenzinreceptorok másik fontos tulajdonsága, hogy más hormonok receptoraival dimereket, illetve több receptort tartalmazó összetett struktúrákat képesek létrehozni. A kialakult receptorkomplex farmakológiai tulajdonságai eltérhetnek az egyes receptorok tulajdonságaitól, és ennek fontos terápiás következményei is lehetnek. A receptordimerek funkcionális tulajdonságainak vizsgálata jelenleg intenzív kutatások tárgya.

Támogatók: TÁMOP-4.2.2-08/1/KM, OTKA (NK-72661) és ETT (337/2009).

A SZOMATOSZTATIN-ANALÓG KEZELÉS HATÉKONYSÁGA NEUROENDOKRIN CARCINOMA PROGRESSZIÓJÁNAK GÁTLÁSÁRA: A PROMID STUDY TANULSÁGAI

Igaz Péter

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A szomatosztatin-analógokat már évek óta sikeresen alkalmazzák hormontermelő neuroendokrin daganatok tüneteinek kezelésére. Bár már számos in vitro adat és szórványos klinikai megfigyelések is alátámasztották a szomatosztatin-analógok daganatnövekedést gátló hatását, a 2009-ben megjelent kettős vak, placebokontrollált PROMID tanulmányban klinikailag jelentős daganatprogressziót gátló hatásukat igazolták. Elsődleges végpontként a kezelés mellett a daganatprogresszióig eltelt időt vizsgálták lokálisan inoperábilis vagy metasztatikus jól differenciált, középbél-eredetű daganatban szenvedő betegekben: 42 beteg havonta 30 mg octreotidot, 43 beteg placebót kapott. A vizsgálat eredményei szerint az octreotid-kezelésben részesülő csoportban szignifikánsan hosszabb volt a daganatprogresszióig eltelt idő. A szomatosztatin-analóg jól tolerálható volt, a mellékhatások gyakoriságában a két csoportban nem volt különbség. A hormonálisan aktív és inaktív daganatok válaszában nem észleltek különbséget. A legjobb antiproliferatív választ reszekált primer tumor és kis májdaganattömeg (<10%) esetén észlelték. Mindezen eredmények tovább támogatják a szomatosztatin-analógok alkalmazását jól differenciált neuroendokrin daganatok növekedésének, progressziójának gátlásában.

NEUROENDOKRIN TUMOR GYANÚJÁT KELTŐ PULMONÁLIS LYMPHOMA

Kender Zoltán,⁽¹⁾ Moldvai Zsófia,⁽²⁾ Kunos László,⁽³⁾ Losonczy György,⁽³⁾ Nagy Péter,⁽⁴⁾ Sréter Lídia,⁽¹⁾ Tóth Miklós,⁽¹⁾ Rácz Károly⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ II. kerületi Tüdőgondozó,⁽²⁾ Pulmonológiai Klinika,⁽³⁾ I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,⁽⁴⁾ Budapest

Anamnézis: a jelenleg 62 éves férfi anamnézisében hepatitis, vesekövesség, basalioma-eltávolítás szerepel. 2000-ben, rutin tüdőszűrés során a jobb tüdőben centrális kerekárnyékot találtak. A beteg a további kivizsgálást éveken át elutasította.

Kórlefolyás: Az enyhe fáradékonyságtól eltekintve egészen a közelmúltig panaszmentes beteget évente röntgen ernyőfelvételekkel követték, és a terime folyamatos, lassú progresszióját észlelték. A rutin laboratóriumi vizsgálatok mindvégig a referenciatartományon belül voltak.

Vizsgálati eredmények: 2009-ben mellkasi CT-vizsgálat jelentős progressziót, az elváltozás kétoldali voltát igazolta, a terime jobb oldalon elérte a mellkasfalat. A bronchosopia eredménye negatív volt, transzbronchialis mintavételre alkalmas elváltozás nem került látótérbe. A terime szokatlanul lassú növekedése miatt neuroendokrin tumor lehetősége merült fel, ezért octreotid-szcintigráfias vizsgálat történt. A vizsgálat mindkét tüdőben szomatostatinreceptor-tartalmú képletekre utaló izotópdúsulást jelzett, ami támogatta a neuroendokrin tumor gyanúját.

Endokrinológiai vizsgálatok: A szérum kromogranin-A és neuron-specifikus enoláz szintje normális volt. A 24 órás gyűjtött vizeletben az 5-hidroxi-indolecetsav, VMA, metanefrin és normetanefrin ürítése szintén normális volt. A pajzsmirigyhormon-vizsgálatok szubklinikai hyperthyreosis, a DEXA-vizsgálat osteoporosist igazolt.

Szövetteni vizsgálat: Transthoracalis vékonytű-biopszia 2 alkalommal sikertelen volt, a vastagtűvel végzett transthoracalis biopszia a második alkalommal volt eredményes. Az előzetes szövetteni vélemény carcinoid tumort valószínűsített, azonban a részletes immunhisztokémiai vizsgálatok non-Hodgkin-lymphoma marginális zóna típusát igazolták (CD20-pozitív).

További vizsgálatok, kezelés: A PET-CT extrapulmonális elváltozást nem mutatott ki. A beteg jelenleg R-CHOP protokoll szerinti kezelésben részesül, MabThera (Rituximab) adásával egészítve ki.

NAGY RIZIKÓJÚ DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY-CARCINOMÁS GYÓGYULT BETEG ESETE ÉS SZÜLÉSE

Konrády András

Jávorszky Ödön Kórház, Belgyógyászati Osztály és Izotóp Részleg, Vác

Esetismertetés: Differenciált pajzsmirigy-carcinomás beteg, posztoperatív staging besorolása pT2N1bMo. A tokinfiltrációt és nyirokcsomó-metasztázist adó papilláris carcinoma perzisztáló lefolyást mutatott, ill. lokoregionális recidívát okozott, ezért nagy kockázatot hordozott. Többszöri műtetre került sor. Növekvő hideg göb miatt primer és a pozitív szövetten után komplettáló műtete volt, perzisztáló betegség miatt újabb feltárás és metasztáziseltávolítás, 3 év múlva lokoregionális recidívát okozó metasztatikus nyirokcsomók eltávolítása következett. A radiojód-ablációt követően a perzisztáló és recidiváló carcinoma miatt még háromszor kapott radiojódot (kumulatív dózis: 14,5 GBq). Protokoll szerinti tiroxinsubsztitúció, ill. szuppresszió és nyomonkövetés (UH és tireoglobulin). Két éve betegségmentes állapot. Öt hónapja egészséges gyermeket szült.

Megbeszélés: A radiojód-terápiának nincs teljesen biztonságos dózisa, a tanulmányozott és közölt betegek száma kicsi, ezért esetük ismertetése segíthet a legmegfelelőbb kezelés kiválasztásában.

KALCITONIN ÉS CARCINOEMBRYONALIS ANTIGÉN (CEA) NEGATÍV MEDULLÁRIS THYREOIDEA-CARCINOMA (MTC) ESETE

Kovács Gábor László,⁽¹⁾ Dénes Judit,⁽¹⁾ Görömbey Zoltán,⁽¹⁾ Hubina Erika,⁽¹⁾ Kovács László,⁽¹⁾ Szabolcs István,⁽¹⁾
Vörös Attila,⁽²⁾ Iványi Attila,⁽²⁾ Góth Miklós⁽¹⁾

HM Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály Endokrinológiai Részleg,⁽¹⁾ Sebészeti Osztály,⁽²⁾
Budapest

Bevezetés: A medulláris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) biológiai aktivitásának, recidívájának nyomon követésére a szérum-kalcitonin és CEA a legalkalmasabb, de a szakirodalom alapján ebben lehetnek kivételek.

Esetriport: A 82 éves férfi anamnézisében colon-polip miatt elvégzett vastagbél-reszekció szerepel. 2008. 04: nyaki terime megjelenése miatt elvégzett aspirációs citológia anaplastikus carcinomára utalt. Kétoldali totális thyreoidectomia és nyirokcsomó-eltávolítás történt (2008. 06.), a végleges szövettan bal lebenyre lokalizálódó, pT3NoMx MTC-t igazolt. Posztoperatív octreoscan és mellkas-CT negatív volt. CEA 1,7 ng/ml (norm. 0–5), kalcitonin 2,19 pg/ml (normális 3–15), kalciumterheléskor kalcitonin 5'-nél 278 pg/ml (norm. <244 pg/ml) volt. 2009. 01: mellkas-CT – a preoperatív státussal megegyezően – negatív volt. 2009. 02: kalcitonin 5,3 pg/ml, CEA 1,7 ng/ml. 2009. 06: a beteg akut miokardiális infarctus miatt RCA stentimplantáción esett át. 2009. 08: nyaki nyirokcsomó jelent meg (aspirációs citológia: MTC), kalcitonin 7,48 pg/ml, CEA 1,7 ng/ml; mellkas-RTG multiplex tüdőmetasztázisokat mutatott. 2009. 09: súlyos microcytaer anaemia (Hgb 62 g/l) hátterében a Bauchin-billentyű adenocarcinomáját kórismézték. 2009. 10: j. o. colonreszekció (és nyaki nyirokcsomó-eltávolítás is) történt. Mellkas-hasi CT a tüdőben 5–10 mm-es áttéteket, retroperitoneális nyirokcsomót igazolt. 2009. 12: az újabb nyaki nyirokcsomó-áttét a tüdőben levő áttétekkel ellentétben MIBG-izotópot halmozott. Az emelkedett PSA (11,9 ng/ml) alapján prostata-carcinoma is igazolódott. A betegnél MIBG izotóp- és kiegészítő kemoterápiát terveznek.

Következtetés: Az MTC követésénél még a kombinált tumormarker-meghatározás és rendszeres képalkotó vizsgálatok sem tudják mindig kimutatni a korai áttéteket, recidívát. A CT/CEA pozitivitás hiánya az irodalmi adatok alapján nem ismeretlen, esetünkben csak a kalciumterhelés eredménye jelezhetette a daganat perzisztálását.

PRIMER MELLÉKVESEKÉREG-CARCINOSARCOMA – ESETBEMUTATÁS

Kun Imre Zoltán,⁽¹⁾ Szántó Zsuzsanna,⁽¹⁾ Bud Vasile,⁽²⁾ Milutin Doina⁽³⁾

Endokrinológiai Klinika,⁽¹⁾ I. Sebészeti Klinika,⁽²⁾ Patológiai Intézet,⁽³⁾ Marosvásárhely, Románia

Bevezetés: A mellékvesekéreg carcinosarcomája ritka kórkép, incidenciája 1-2/millió/év. Korai gyermekkorban (70%-ban jóindulatú) és 40–50 éves kor között (rossz prognózis) halmozódik.

Esetismertetés: A 38 éves férfi beteget 2008 szeptemberében, 3 hónapja tartó hypertonia (max. 250/150 Hgmm), bal fossa iliácába sugárzó derékfájdalom, fogyás, anorexia és anxietás került kórházi felvételre. A hasi ultrahang és CT nagyméretű (12,4×11,1 cm) daganatot mutatott ki a bal mellékvesében, mely a pancreast és a bal vesét diszlokálta, így phaeochromocytomára vagy mellékvese-adenomára gondoltak. A laboratóriumi vizsgálatok (normálértékű vanilmanudulasav, metanefrinek, ACTH, DHEA-S és aldosteron, enyhén emelkedett reggeli kortizol, mely 1 mg DXM-ra szupprimálódott) nem erősítették meg feltételezésüket. A 17-OH-progeszteron enyhén emelkedett (3,82 ng/ml, normálérték: 0,5–2,1) volt. Szív-érrendszeri stabilizáció után, 2008 decemberében a daganatot eltávolították. Az immunhisztokémiával kiegészített szövettan a daganatban két komponenst talált: klasszikus mellékvesekéreg-carcinomát és carcinosarcomát. A műtét után a beteg vérnyomása kezelés nélkül normalizálódott, állapota hónapokig jó volt. Posztoperatív Lysodren-kezelést javasoltunk, de ezt a beteg nem kapta meg, mivel a 2009 áprilisában végzett CT-n nem észleltek recidívát vagy metasztázist. Októ-

berben újabb műtét vált szükségessé, helyi recidíva (19×14×10 cm) és pancreas-metasztázisok miatt. Egy hónap múlva a bal mellékvese-régióban 2,7 cm-es daganatot és peritoneális microadenopathiát (3-4 mm) észleltek.

Megbeszélés: A hozzáférhető irodalomban 2007-ig 7 esetet közöltek, háromnál osteo-, chondro- vagy rhabdomyosarcoma-szigeteket, másik négyénél sarcomás orsósejteket írtak le.

MACROPROLACTINAEMIÁVAL JÁRÓ HYPOPHYSIS-MACROADENOMA HATÉKONY KEZELÉSE DOPAMIN-AGONISTA QUINAGOLIDDAL

Lakatos Gergely,⁽¹⁾ Szücs Nikolette,⁽²⁾ Czirják Sándor,⁽³⁾ Rácz Károly⁽²⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, orvostanhallgató,⁽¹⁾ II. Belgyógyászati Klinika,⁽²⁾ Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet,⁽³⁾ Budapest

Bevezetés: A jelenlegi általános nézet szerint a macroprolaktin biológiailag inaktív molekula, ezért szérumkoncentrációjának növekedése aligha bír patológiai jelentőséggel.

Esetismertetés: A szerzők 80 éves férfi esetét ismertetik, akinél egyéb társbetegségek mellett sella-MRI-vizsgálattal 21×12×12 mm-es intra- és parasellaris hypophysis-adenomát mutattak ki. A szérumprolaktin meghatározása jelentős mértékű macroprolactinaemiát igazolt (összes prolaktin: 514 ng/ml, referenciatartomány 1,6–10,7 ng/ml; makroprolaktin 436 ng/ml, monomer prolaktin 78,2 ng/ml). A hypophysis-pajzsmirigy tengely vizsgálata szubklinikai primer hypothyreosisra utalt, a hypophysis-mellékvese tengely működése normális volt. Egyéb hormonleletei a normális tartomány alsó harmadában levő gonadotrop hormon szintek mellett csökkent tesztoszteronszintet, valamint normális IGF-1-szintet igazoltak.

Kezelés és eredmények: A tartós quinagolid-kezelés a prolaktinszintet csaknem normálisra csökkentette (12,3 ng/ml), és 9 hónappal a kezelés megkezdése után elvégzett sella-MRI-vizsgálat kimutatta, hogy a hypophysisdaganat mintegy negyedére zsugorodott.

Megbeszélés: Bár a jelenlegi szakmai ajánlások többsége macroprolactinaemia esetén feleslegesnek tartja a prolaktintermelő hypophysis-adenomákban és egyéb valódi hyperprolactinaemiás állapotokban kiváló hatású dopamin-agonista kezelést, a szerzők dopamin-agonista quinagolid-kezelést alkalmaztak. Felvetik, hogy esetükben a prolaktintermelő adenoma makroprolaktint is termelt, és javasolják macroprolactinaemiával társuló hypophysis-macroadenomák esetében a dopamin-agonista kezelés megkísérlését.

A HYPOTHALAMUS-HYPOPHYSIS-GONAD-PERIFÉRIA TENGYEL FARMAKOLÓGIAI MANIPULÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI ÉS ANNAK KÖVETKEZMÉNYEI NŐKBEN

Lakatos Péter

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az elmúlt években meglehetősen széles fegyvertár áll rendelkezésünkre a nők hypothalamus-hypophysis-gonad tengelyének gyógyszeres befolyásolására. Gondoljunk csak a kontracepcióra, mint klasszikus esetre, vagy a polycystás ovarium szindróma kezelésére, illetve az ovulációindukcióra és az asszisztált reprodukcióra. Napjainkban hormonálisan avatkozunk be premenstruális szindrómában, endometriosis esetén, de ide sorolhatjuk a menopausás hormonpótló kezelést is. Ez utóbbi megítélésének esetében az elmúlt 10 évben jelentős változások történtek. A kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatást ma már árnyaltabban ítéljük meg, és a korai menopausában elkezdett kezelés esetén inkább előnyösnek, mint hátrányosnak gondoljuk ezt a terápiát. Jelenleg az ösztrogén-monoterápia részesítendő előnyben, a lehető legkisebb dózisban. Az emlődaganatok kezelésében széleskörűen alkalmazzuk a hormon-deprivációs kezelést. A hypogonadismust eredményező terápiák egyik súlyos hosszú távú következménye a csontvesztés és a -törekenység fokozódása. Tekintettel arra, hogy az emlőrák ese-

tében a mai kezelési elvek mellett a túlélés kifejezetten hosszú, a csonttörésekből származó mozgáskorlátozott-ság, sőt halálozás egyre fontosabb kérdéssé vált ezen betegek körében. A terápiás beavatkozásra több lehetőség is rendelkezésünkre áll, amelyek közül a RANK ligand elleni monoklonális antitest, a denosumab az egyik legígéretesebb.

SDHD GÉN G12S POLIMORFIZMUSA MINT GENETIKAI MÓDOSÍTÓ TÉNYEZŐ A RET MUTÁCIÓKHOZ TÁRSULT KÓRKÉPEKBEN

Lendvai Nikoletta,⁽¹⁾ Szabó Ildikó,⁽¹⁾ Szücs Nikolette,⁽¹⁾ Tóth Miklós,⁽¹⁾ Valkusz Zsuzsanna,⁽²⁾ Csajbók Éva,⁽²⁾ Igaz Péter,⁽¹⁾ Kriszt Balázs,⁽³⁾ Kovács Balázs,⁽³⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Patócs Attila⁽⁴⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Molekuláris Biológiai labor, Budapest,⁽¹⁾ Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika,⁽²⁾ Szent István Egyetem, Környezetipari Regionális Egyetemi Tudásközpont, Gödöllő,⁽³⁾ Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest⁽⁴⁾

Bevezetés: A RET protoonkogén csírasejtes mutáció felelős a multiplex endokrin neoplázia 2-es típusáért (MEN2). A szukcinát-dehidrogenáz (SDH) enzim alegységeit kódoló gének (SDHB, SDHC és SDHD) mutációi okozzák az öröklődő pheochromocytoma/paraganglioma szindrómát (Pheo/PGL), de jelenlétük a sporadikus Pheo/PGL esetek 25%-ában is kimutatható.

Célkitűzés: Befolyásolja-e a MEN2 szindrómában szenvedő betegek fenotípusát az egyidejűleg megjelenő SDHD G12S polimorfizmusa?

Betegek: A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján diagnosztizált 77 csírasejtes RET mutációt hordozó beteg és 100 egészséges kontroll személy.

Módszerek: Perifériás vérből történő DNS-izolálás után a RET mutációkat DNS-szekvenálással, az SDHD G12S polimorfizmust 40 betegben direkt szekvenálással, 37 betegben PCR-reakciót követő restrikciós enzimes emésztéssel vizsgálták.

Eredmények: A 77 RET mutációt hordozó beteg közül a klinikai vizsgálatok 55 betegben MEN2A szindrómát, 3 betegben MEN2B szindrómát és 19 betegben familiáris medulláris pajzsmirigy-carcinómát (FMTC) igazoltak. A G12S variánst 8 MEN2A szindrómás betegben (15,4%) és 1 kontroll személyben (1%) mutatták ki, de a polimorf allél MEN2B szindrómás és FMTC-betegekben nem volt jelen. A MEN2A részjelenségei közül a Pheo és a HPT gyakorisága azonos volt a G12S polimorfizmust hordozó és nem hordozó betegekben. A G12S polimorfizmust hordozókban a szérum kalcitoninkoncentrációja szignifikánsan nagyobb volt, mint a polimorfizmust nem hordozókban.

Következtetések: A csírasejtes RET mutációt hordozókban gyakoribb az SDHD G12S polimorfizmus, ami szerepet játszhat a MEN2 szindróma egyéni variabilitásában.

MELLÉKVESE-CARCINOMA 20 ÉVES NŐBETEGÜNKNÉL – ESETBEMUTATÁS

Leövey Tibor,⁽¹⁾ Fórizs Erzsébet,⁽¹⁾ Kozlowszky Bertalan,⁽²⁾ Francz Mónika,⁽³⁾ Gaál Zsolt⁽¹⁾

Jósa András Oktatókórház Nonprofit Kft., IV. Belgyógyászati Osztály,⁽¹⁾ Sebészeti Osztály,⁽²⁾ Patológia,⁽³⁾ Nyíregyháza

Bevezetés: A mellékvese-carcinoma a ritka malignus megbetegedések közé tartozik. Incidenciája 1-2 eset egymillió lakosra évente. A legtöbb sporadikus, de része lehet kongenitális és vagy familiáris kórképeknek. A véletlenszerűen felismert mellékvese-daganatok kb. 3%-a carcinoma. A malignitás megítélése morfológiai adatok alapján gyakran nehéz, illetve bizonytalan. A malignitás egyik legfontosabb jelzője a daganat mérete, a 6 cm feletti tumorok 25%-a malignus.

Esetismertetés: A szerzők egy fiatal nőbeteg kórtörténetét ismertetik, aki hasi panaszok miatt került Osztályunkra. Menses az utóbbi hónapokban rendszertelen volt, fizikális vizsgálattal mérsékelt hirsutismus és jobb hypochondriális nyomásérzékenység volt észlelhető. Képpalkotó vizsgálatok (UH, CT, később MRI) a jobb oldali mellékvese területén kb. 10 cm-es inhomogén kisebb necrotikus területet tartalmazó tumorra utaltak. Hormonleletei közül az emelkedett szérumszteszteron- és DHEA-S-érték volt kiemelhető. A fentiek alapján felmerült androgéntermelő malignus mellékvesetumor gyanúját a műtétet követő hisztológiai vizsgálat igazolta.

Az eset ismertetése kapcsán röviden áttekintjük a jelenleg rendelkezésünkre álló diagnosztikus és terápiás lehetőségeket, egyben felhívjuk a figyelmet a korai diagnózis fontosságára, figyelembe véve a betegség rossz prognózisát.

HELYETTESÍTHETŐ-E A PLAZMARENIN-AKTIVITÁS AZ AKTÍV RENIN MÉRÉSÉVEL?

Löcsei Zoltán,⁽¹⁾ Horváth Dóra,⁽¹⁾ Nagy Rita,⁽¹⁾ Toldy Erzsébet,^(2,3) Rác Károly⁽⁴⁾

Markusovszky Lajos Általános, Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Egyetemi Oktatókórház, Zártkörűen Működő Non-profit Részvénytársaság, Általános Belgyógyászati Osztály,⁽¹⁾ Központi Laboratórium,⁽²⁾ Pécsi Tudományegyetem, ETK, Diagnosztikai és Menedzsment Intézet, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ,⁽³⁾ Szombathely, Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest⁽⁴⁾

Bevezetés: Mivel a plazmarenin-aktivitás (PRA) mérése időigényes, a renin direkt mérése (REN) terjed el a klinikai gyakorlatban.

Cél: az aldosteron/PRA (ALD/PRA) és az ALD/REN arány diagnosztikai hasznosságának összevetése.

Betegek és módszerek: PRA-, REN- (Diasorin) és ALD- (Immunotech) mérés történt 121 plazmából (81 nő, 40 férfi; átlagéletkor 42 ± 16 év). 38 egészséges kontroll, 24 fogamzásgátlót (AC) szedő nő (közülük 10 „hagyományos” szintetikus progeszteron tartalmú AC-t (AC-1), 14 pedig mineralokortikoid-antagonista hatású gestoden vagy drospirenon hatóanyagú (AC-2) tablettát szedett). 58 beteg volt hypertóniás (HT) (36 kezeletlen, 22 kezelt), 15 beteg véletlenszerűen felfedezett mellékvese-adenomában szenvedett, közülük 13 hypertóniás volt, a vizsgálatkor gyógyszert egyikük sem szedett.

Eredmények: A PRA ($1,23 \pm 1,27$ ng/ml/h) és a REN ($19,1 \pm 22,6$ μ U/ml) között gyenge, de szignifikáns korrelációt ($r=0,59$; $p<0,05$) találtak. Alacsonyabb tartományban (PRA: $0,45 \pm 0,25$ ng/ml/h REN: $9,4 \pm 10,1$ μ U/ml) azonban a korreláció gyengébb volt ($r=0,38$; $p<0,001$). Az esetek 11%-ban a PRA, míg 4%-ban a REN a mérési tartomány alatt volt. AC-1-t szedő és AC-t nem szedő nők között az ALD/REN tekintetében nem volt különbség ($28,2 \pm 18,68$ vs. $19,8 \pm 16,1$ pmol/l/ μ U/ml), míg az AC-2-t szedőkben az ALD/REN hányados szignifikánsan nagyobb volt ($49,2 \pm 47,31$ pmol/l/ μ U/ml; $p<0,05$). Az ALD/PRA tekintetében is hasonló, de nem szignifikáns a különbséget észleltek (AC-1: $9,0 \pm 5,9$; AC-2: $15,3 \pm 14,3$, AC-t nem szedő: $10,4 \pm 7,5$ ng/ml/ng/dl/h). A β -adrenerg receptor blokkolóval kezelt hypertóniások körében az ALD/REN (119 ± 111 pmol/l/ μ U/ml) szignifikánsan ($p<0,001$) magasabb volt, mint a kontrollokban és más gyógyszerrel kezelt hypertóniásokban (23 ± 16 , illetve 25 ± 15 pmol/l/ μ U/ml). Mellékvese-adenomás betegekben az ALD/PRA szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrollokban (41 ± 104 vs. 11 ± 23 ng/ml/ng/dl/h), míg az ALD/REN arány nem.

Következtetések: A PRA és REN között gyenge a korreláció, különösen alacsony PRA/REN szintek esetében. Az elterjedten használt ALD/PRA arány csak körültekintéssel, a különböző klinikai állapotok figyelembevételével helyettesíthető az ALD/REN aránnyal.

MELLÉKPAJZSMIRIGY-SEBÉSZET IZOTÓPVEZÉRLÉSSEL

Lukács Géza,⁽¹⁾ Györy Ferenc,⁽¹⁾ Juhász Ferenc,⁽¹⁾ Bodrogi Péter,⁽¹⁾ Szabados László,⁽²⁾ Garai Ildikó,⁽²⁾ Galuska László⁽³⁾

DEOEC, Sebészeti Intézet, Regionális Endokrin-Emlő Központ,⁽¹⁾ PET-CT Orvos Diagnosztikai KFT.,⁽²⁾ Nukleáris Medicina Intézet, Debrecen⁽³⁾

Bevezetés: A mellékpajzsmirigy-betegségek sebészi kezelésének „gold standard”-ja eddig a kétoldali nyaki exploráció volt. Eredményessége elérte a 95%-ot. Ma, az izotóp-vezérelt műtéti technika és az intraoperatív parathormon (iPTH)-meghatározás birtokában az esetek többségében nem szükséges ilyen „nagy” beavatkozás. Sebészi kihívás az ektópiás mellékpajzsmirigyek identifikálása és a perzisztáló hyperparathyreosis miatti reoperációk.

Betegek, módszer: Retrospektív tanulmányban 120 beteg adatai szerepelnek, akiket 2005 és 2009 között primer hyperparathyreosis (pHPT) miatt műtöttek intézetükben. A reoperációs beavatkozások között voltak olyan esetek is, ahol az első műtétet más intézetben végezték. Rutinszerűen nem, de válogatott esetekben alkalmaztak ^{99m}Tc-MIBI-vezérelt műtétet. Az iPTH-meghatározás már állandó része műtéteiknek.

Eredmények: A 120 műtétből 15 esetben (12,5%) egy vagy több mellékpajzsmirigy ektópiás elhelyezkedésű volt: egy esetben a carotishüvelyben, 2-2 esetben intrathyreoidealisan, ill. a thymusban, 4 esetben az elülső vagy hátsó mediastinumban, 5 esetben retrotrachealisan vagy retro-oesophagealisan és egy esetben az aortáiv mögött, a pericardiumban. Perzisztáló hyperparathyreosis miatt 8 betegben csak reoperációval sikerült a mellékpajzsmirigyeket gammaszondás izotópvezérléssel lokalizálni és eltávolítani.

Egy kettős mellékpajzsmirigy-adenoma sikertelen első műtétét tévesen értelmezett iPTH okozta.

Megbeszélés: A mellékpajzsmirigy-sebészeten a multiglanduláris érintettség és az ektópiás megjelenés a sikertelenség leggyakoribb oka. Tapasztalt sebész izotópvezérlés és intraoperatív parathormonmeghatározás együttes alkalmazásával a korábbi 95%-os eredményességi rátát akár 100%-ra is emelheti, ezzel lehetőséget teremt a minimálisan invazív műtétek végzéséhez is.

AZ ANTIOXIDÁNS HATÁSÚ GYENGE ANDROGÉNEK SZEREPE A MÁJ ZSÍRTARTALMÁNAK CSÖKKENTÉSÉBEN KÍSÉRLETI ÁLLATMODELLBEN

Marczell István, Tulassay Zsolt, Békési Gábor, Lengyel Gabriella, Ráczy Károly

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A dehidroepiandrosteron (DHEA) és a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS – hidrofíli forma) antioxidáns tulajdonsága in vitro kísérletek során már bizonyított.

Célkitűzés: A jelen munka célja a hormon in vivo mutatott antioxidáns-kapacitást befolyásoló hatásának vizsgálata volt.

Anyag és módszer: A kísérlet során (Sprague-Dawley) kísérleti patkányok normális és magas zsírtartalmú étrenden tartott csoportjainak adagoltak DHEA-t és DHEAS-ot. A kontrollcsoport nagy zsírtartalmú étrendjét nem egészítették ki sem DHEA-val, sem DHEAS-val. A hatást a kísérleti állatok mája zsírtartalmának vizsgálatával mérték le, a mintákból fagyasztásos technikával készített metszeteket szudánfestés után értékelve.

Eredményeink: A vizsgálat során a magas zsírtartalmú diétán tartott patkányok metszetein különbség mutatkozott a szteroidokkal kezelt és nem kezelt csoportok között. A kezelésben részesült állatok májának zsírtartalma kisebb volt, mint a kontrollcsoporté.

Következtetés: Az étrenddel bevitt DHEA és DHEAS rendelkezik in vivo antioxidáns-kapacitást növelő hatással nagy zsírtartalmú étrend mellett. Ez az eredmény hozzájárulhat ahhoz, hogy a jövőben a DHEA és a DHEAS bekerüljön az orvostudomány eszköztárába a szabad gyökök közvetítette megbetegedések elleni küzdelemben.

A HYPOTHALAMIKUS RF-AMIDE RELATED PEPTIDE (RFRP) EXPRESSZIÓJÁNAK ÖSZTROGÉN ÁLTALI SZABÁLYOZÁSA EGÉR BEN

Molnár S. Csilla, Kalló Imre, Liposits Zsolt, Hrabovszky Erik

Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézete, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest

Az RF-amide related peptidek egy közös prepro-RFRP prekursorból származnak és egérben kizárólag a hypothalamus dorzomediális magyában (DMN) szintetizálódnak. Az RFRP peptidek – a GnRH neuronok afferens gátlásán keresztül – játszanak fontos szerepet a szaporodás központi szabályozásában.

Tanulmányukban felvetették annak lehetőségét, hogy az RFRP neuronok részt vesznek az ösztrogén „feedback” hatások közvetítésében a GnRH neuronrendszer felé. Elsőként kvantitatív in situ hibridizációs vizsgálatokkal ovariektomizált, valamint ösztradiollal kezelt egerek szöveti RFRP-mRNS-szintjeit vetették össze. Ösztradiol hatására az RFRP-mRNS expressziója szignifikánsan lecsökkent. A klasszikus sejtmagi ösztrogénreceptor (ER- α) kulcsfontosságú szerepet játszik az ösztrogén-visszacsatolás mechanizmusában. Jelenlétét RFRP neuronokban immuncitokémia és in situ hibridizáció kombinált alkalmazásával kísérelték meg kimutatni. Az elvégzett kolokalizációs vizsgálat eredménye nem utalt az ER- α RFRP neuronokon belüli előfordulására. Ezt követően, megvizsgálták, hogy az ösztrogénfüggő progeszteronreceptor (PR) indukálható-e ösztradiollal kezelt egerek RFRP idegsejtjeiben. Az RFRP sejtek PR immunreaktivitást sem mutattak. A vizsgálatok megállapították, hogy az RFRP egy ösztradiol által negatívan szabályozott neurotranszmitter, mely szerepet játszhat az ösztrogén-visszacsatolási mechanizmusokban. Mivel az RFRP neuronok ER- α -t és PR-t nem expresszálnak, az RFRP-mRNS valószínűleg indirekt ösztrogén általi reguláció alatt áll.

RFRP-TERMELŐ IDEGSEJTEK MEGOSZTLÁSA ÉS AFFERENS KAPCSOLATA GNRH IDEGSEJTEKKEL HUMÁN HYPOTHALAMUSBAN

Molnár S. Csilla, Keller Éva, Kalló Imre, Palkovits Miklós, Liposits Zsolt, Hrabovszky Erik

Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézete, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest

A közelmúltban azonosított, közös peptid prekuzorról származó RF-amide related peptidek (RFRP-1 és RFRP-3) kulcsszerepet játszanak a reprodukív tengely hypothalamikus gátló szabályozásában. Tanulmányukban egy új, monoklonális antitest alkalmazásával feltérképezte az RFRP-1 immunreaktív idegelemek megoszlását posztmortem humán hypothalamusban.

Míg rágcslókban az RFRP peptideket kizárólag a dorzomediális hypothalamusmag termeli, emberben az idegsejtek szómáját a harmadik agykamra két oldalán, a periventrikuláris magban találtuk meg, a hypothalamus teljes hosszában. A megoszlást radioizotópos in situ hibridizációs vizsgálatokkal erősítették meg. Az RFRP-1-immunreaktív idegrostok bőséges fonatot képeztek a mediális hypothalamus periventrikuláris és infundibuláris idegmagvaiban.

Rágcslófajokban az RFRP neuronok főképp a GnRH idegsejtek afferens gátlása révén szabályozzák a reprodukív tengely működését. Hasonló anatómiai útvonal meglétét a humán hypothalamusban kettős immuncitokémiai vizsgálatokkal vetették fel. Az RFRP-1-immunreaktív idegrostok gyakori kontaktust létesítettek GnRH idegsejtek perikarionjával és dendritjeivel.

Vizsgálataik feltérképezték az RFRP neuronrendszer idegelemeinek megoszlását poszt mortem hypothalamusban. A GnRH neuronokkal alkotott morfológiai kapcsolat megfigyelése segít az RFRP neuronrendszer humán reprodukcióra gyakorolt hatásának megértésében.

AMINOSAV NEUROTRANSMITTER FENOTÍPUSÁNAK AZONOSÍTÁSA RF-AMIDE RELATED PEPTIDE (RFRP)-T EXPRESSZÁLÓ HYPOTHALAMIKUS IDEGSEJTEKBE

Molnár S. Csilla, Kalló Imre, Liposits Zsolt, Hrabovszky Erik

Magyar Tudományos Akadémia Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézete, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest

A közelmúltban azonosított RF-amide-related peptidok (RFRP-1 és RFRP-3) a hypothalamikus gonadotropin-releasing hormone (GnRH) szekréciójának csökkentésével gátolják a reprodukív tengely működését. Korábbi elektrofiziológiai és morfológiai vizsgálatok megállapították, hogy az RFRP peptiderg jelátviteli mechanizmussal, egy G-fehérjéhez kapcsolt receptoron (OT7T022) keresztül vesz részt a GnRH-termelő neuronok afferens szabályozásában. Az RFRP és GnRH sejtek közti szinaptikus kapcsolatban szerepet játszó klasszikus aminosav neurotranszmittert ez idáig még nem sikerült azonosítani.

Tanulmányuk kettős in situ hibridizációs módszertannal vizsgálta egérben, hogy az RFRP-t szintetizáló neuronok GABA-erg vagy glutamaterg fenotípusúak. Az RFRP-mRNS-t nem-izotópos in situ hibridizációval detektálták. A GABA-erg marker, glutaminsav-dekarboxiláz 65 (GAD65) vagy a glutamát marker, vezikuláris glutamát-transzporter-2 (VGLUT2) megjelenítésére ezt radioizotópos in situ hibridizációval kombináltuk.

Az elvégzett kettős jelölés eredménye megmutatta, hogy a dorzomediális hypothalamikus mag RFRP neuronjai VGLUT2-t expresszálnak, de GAD65-öt nem. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a gátló RFRP neuropeptidok serkentő, glutamaterg fenotípusú idegsejtekben termelődnek. Az RFRP és GnRH sejtek közötti szinaptikus kapcsolatban részt vevő klasszikus serkentő aminosav neurotranszmitter szerepének tisztázására további vizsgálatokat terveznek.

KLÓRBENZOLOK ÉS VISELKEDÉS

Nagyéri György,⁽¹⁾ Valkusz Zsuzsanna,⁽¹⁾ Radács Marianna,⁽²⁾ Ocskó Tímea,⁽²⁾ Julesz János,⁽¹⁾ Gálfi Márta⁽²⁾

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Juhász Gyula Pedagógusképző Kar⁽²⁾

A környezethez való alkalmazkodásban a homeosztázis determinált. A perzisztens, szerves szennyező (POP) és/vagy az endokriniumot zavaró (EDC) anyagok jelentős kockázatot képviselnek. A vonatkozó behatások POP/EDC tulajdonságú klórbenzolokkal modellezhetők, melyek neuroendokrin hatásai részben ismertek, de a szabályozás okán a társult viselkedési válaszmechanizmusokról keveset tudunk. A szerzők POP/EDC vegyületek viselkedésre gyakorolt hatásait tanulmányozták. Patkányokat kezeltek igazoltan szubtoxikus dózisu, krónikus klórbenzolok elegyével (CIB) gasztrointesztinálisan. A CIB szorongásra, agresszióra gyakorolt hatásait viselkedésteztekkel detektálták. Mérték a szérumban a szekretált vazopresszin (VP), oxitocin (OT) és adrenokortikotrop (ACTH) hormonok szintjét. A CIB VP/OT elválasztásra gyakorolt hatásainak vizsgálatához neurohypophysis sejt kultúrákat készítettek és monoamin szerotonin- (5-HT) vagy noradrenalin- (NA) receptoragonista kezelést végeztek. Eredményeik szerint az alkalmazott CIB-expozíciók szorongást, agresszivitást fokozó hatásúak. A viselkedések hátterében érintett elemek (VP/OT és ACTH) elválasztása módosult az expozíció dózis/idő sajátága szerint. In vitro változott a bazális és 5-HT/NA mediált VP/OT hormonelválasztás is. A CIB in vivo és in vitro is megváltoztatta a VP/OT, ACTH elválasztását. A viselkedés (szorongás, agresszió) szignifikáns változása a homeosztázis fenntartásának akadályát jelenti. A szubtoxikus dózisok és a krónikus jelenlét miatt a POP/EDC vegyületek valós környezet-egészségügyi szerepének átértékelése indokolt.

TÁMOP 4.2.2./08/1; TÁMOP 4.2.1.B; ETT-345/2006 támogatásával

A PERIFORNIKÁLIS TERÜLET THYROTROPIN-RELEASING HORMONT ÉS UROCORTIN 3-T TERMELŐ IDEGSEJTJEINEK ÉS A NUCLEUS ARCUATUS TÁPLÁLKOZÁST SZABÁLYOZÓ IDEGSEJTJEINEK KAPCSOLATA A PATKÁNY-HYPOTHALAMUSBAN

Nagyunyomi-Sényi Kata,⁽¹⁾ Füzesi Tamás,⁽¹⁾ Zalai Dénes,⁽¹⁾ Kádár Andrea,⁽¹⁾ Liposits Zsolt,⁽¹⁾ Lechan, Ronald M.,⁽²⁾ Wittmann Gábor,^(1,2) Fekete Csaba^(1,2)

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézete, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest,⁽¹⁾ Division of Endocrinology, Tufts-Medical Center Boston, MA, USA⁽²⁾

Bevezetés: A hypothalamus perifornikális területén (PF) az anorexigén thyrotropin-releasing hormon (TRH) és urocortin 3 (Ucn3) ugyanazon sejtekben termelődik. Feltételeztük, hogy az arcuatus idegmag (ARC) táplálkozást szabályozó neuronjai részt vesznek a két peptid táplálkozást gátló hatásának közvetítésében.

Módszer: Hármas jelöléses immuncitokémiát végeztek TRH, Ucn3, NPY, illetve α -MSH ellenanyagok felhasználásával patkányagy-metszeteken.

Eredmények: Az ARC laterális részén sűrű TRH/Ucn3 axonhálózatot figyeltek meg. E területen nagyszámú α -MSH idegsejt felszínén észlelték TRH/Ucn3 tartalmú varikozitásokat, míg a mag mediális részén elhelyezkedő NPY idegsejteken csak elszórtan találtak kettősen jelölt varikozitásokat. TRH/Ucn3 varikozitások az α -MSH neuronok 60%-ával létesítettek kapcsolatot, míg az NPY idegsejtek csak 7%-ának felszínén volt megfigyelhető TRH/Ucn3 varikozitás. A beidegzett α -MSH idegsejtek felszínén négyszer több kettősen jelölt varikozitás volt megfigyelhető, mint a beidegzett NPY idegsejteken (6,0 vs. 1,7 bouton/beidegzett sejt).

Megbeszélés: Eredményeik arra utalnak, hogy a PF TRH/Ucn3 termelő neuronjai az ARC anorexigén α -MSH neuronjaival létesítenek kapcsolatot. Feltételezzük, hogy a leírt kapcsolat szerepet játszik a stressz indukálta anorexia kialakulásában.

ADATOK A PROLAKTINSZINT ÉS EGYES AUTOIMMUN KÓRKÉPET JELLEMZŐ AUTOANTITESTEK KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉSRŐL

Opra Barna,⁽¹⁾ Horváth Dóra,⁽²⁾ Rácz Károly,⁽⁴⁾ Kovács L. Gábor,⁽⁵⁾ Toldy Erzsébet^(3,6)

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Reumatológiai Osztály,⁽¹⁾ Általános Belgyógyászati Osztály,⁽²⁾ Központi Laboratórium,⁽³⁾ Szombathely, Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest,⁽⁴⁾ Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs,⁽⁵⁾ Pécsi Tudományegyetem, ETK, DMI, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathely⁽⁶⁾

Bevezetés: Egyes autoimmun betegségekből enyhe hyperprolactinaemia figyelhető meg, amelyért többnyire a makroprolaktin (MPRL) okolható. A rheumatoid arthritisszel (RA) együtt járó emelkedett monomer prolaktin (mPRL) szintek tekintetében az irodalmi adatok ellentmondásosak.

A tanulmány célja, hogy megvizsgálja két eltérő MPRL érzékenyséű módszerrel RA-ban szenvedő betegek PRL-szintjeit, összehasonlítva az egyéb autoimmun (AI) és nem autoimmun etiológiájú ízületi betegek (NAI: kontroll) értékeivel. Összefüggést kerestek továbbá a ciklikus citrullinált peptid (cCP-Ab) és a nukleáris antigének (AN-Ab) elleni antitestek, valamint a PRL-szintek között.

Anyag és módszer: 97 beteget (75 nő, 22 férfi, átlagéletkoruk: 60 ± 34 év; 44 RA; 28 egyéb AI; 25 NAI) vizsgáltak. A szérumból meghatározták az AN-Ab-t (ELISA, AutostatTM II ANA, Hycor), cCP-Ab-t (ECLIA, Roche) és a PRL szintjét két (ECLMA PRL-II, Roche; CLMA, Abbott) automatizált immunoassay-vel, PEG-kezelés előtt (PRL) és után (mPRL).

Eredmények: RA-ban 5, AI-ban 2 hyperprolactinaemiás esetet találtak, és csak egy eset volt az mPRL-el magyarázható. Magasabb PRL-szinteket mértek az AI- és RA-betegekben a NAI-esetekhez képest mindkét módszerrel, de szignifikáns ($p < 0,05$) különbség csak a CLMA módszerrel mért mPRL-szintekben (AI: 236 ± 166 vs. NAI: 167 ± 62 U/l) igazolódott. Nem volt jelentős különbség az RA- és AI-esetek között. Az RA csoportban a mPRL és a cCP-Ab szintje között közepes negatív ($r = -0,39$), de szignifikáns ($p < 0,05$), míg az AI csoportban a mPRL és AN-Ab között pozitív ($r = +0,58$, $p < 0,01$) korrelációt kaptak.

Következtetések: mindkét PRL assay-vel magasabbak a PRL- és az mPRL-szintek AI-ban és RA-ban a NAI csoporthoz képest, viszont az eltérés mértéke, módszerfüggő. Emelkedett PRL-szintet AI-ban ~7%-ban; RA-ban ~11%-ban tapasztaltak és ezt RA-ban többnyire a mPRL frakció okozta. Az autoantitestek és a mPRL-szint közötti szignifikáns korreláció figyelemre-méltó, de helyes interpretációja további vizsgálatokat igényel.

ÚJ MARKEREK A NEUROENDOKRIN DAGANATOK LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Patócs Attila

Semmelweis Egyetem, Központi Izotóplaboratórium és MTA Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A neuroendokrin daganatok ritka, többnyire jóindulatú elváltozások, amelyeknek a morbiditása a tumorsejtek által termelt hormonok fokozott elválasztásához köthető. Klasszikus értelemben neuroendokrin daganatok az enterochromaffin sejtekből kiinduló tumorok, a carcinoidok és a mellékvesevelő chromaffin sejteiből kiinduló phaeochromocytoma. Tágabb értelemben a szervezet más szöveteiben található neuroendokrin sejtekből kiinduló daganatok, pl. a medulláris pajzsmirigy-carcinoma, mellékpajzsmirigy adenoma, hypophysis-adenoma, neuroblastoma, de pl. a kissejtes tüdőrák, prostatarákok, emlődaganatok és a pankréászsigetsejt-tumorok is ebbe a csoportba tartoznak. Ezen daganatok felismerése sokszor nehéz, a pontos diagnózis a klinikai megjelenés, a laboratóriumi, a képalkotó és a molekuláris biológiai vizsgálatok eredményeinek együttes értékelése szükséges. Az előadás során a neuroendokrin daganatok diagnózisa és a terápia eredményességének monitorizálására is alkalmas laboratóriumi vizsgálatok kerülnek összegezésre.

Támogatók: Patócs Attila, Bólyai János-ösztöndíjas kutató, NNF77756 és ETT049/2009.

A DIFFÚZ STRUMÁVAL JÁRÓ HYPERTHYREOSISOK DIFFERENCIÁLDIAGNÓZISA; GREEN GOLD ALGA – ESETBEMUTATÁS

Penyigei Nóra, Czégény Ildikó, Boda Judit, Nagy V. Endre

Debreceni Egyetem, OEC, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék

Bevezetés: A hyperthyreosis incidenciája hazánkban az utóbbi években lényegesen nem változott. Göbmentes pajzsmirigy mellett mért magas szabadhormon-szintek esetén elsősorban Graves–Basedow (GB)-kórra kell gondolnunk.

Esetismertetés: Egy 30 éves fiatal férfi palpitációval és gyengeségérzettel jelentkezett klinikájukon. Panaszai háttérben hyperthyreosis (TSH: 0,006 mIU/l, fT_4 : 31,9 pmol/l, fT_3 : 10,4 pmol/l) igazolódott. Az ultrahangvizsgálat során észlelt durvább szerkezetű, mérsékeltén nagyobb, göbmentes pajzsmirigy alapján az első feltételezett diagnózisuk Graves–Basedow-kór volt.

Megleppő módon az elvégzett vizsgálatok nem mutattak magasabb antitestszinteket, a TRAb is negatív volt. Nukleáris vizsgálattal (DTPA) a GB-kórt EOP hiányában is kísérő diszkrét eltérések hiányoztak. Mivel a kapott eredmények egyik gyakoribb kórképet (GB, Hashimoto-thyreoiditis, silent thyreoiditis, subacut thyreoiditis) sem támasztották alá, felmerült jódexpozíció lehetősége. A célzott kérdésekre válaszolva a beteg táplálék-kiegészítő alga fogyasztásáról számolt be. Az alga csomagolásának belső felszínén megmaradt szemcsékben magas jódtartalmat mértünk. A thyreostaticumot 4 hét múlva el lehetett hagyni, a beteg kezelés nélkül tartósan euthyreoid.

Megbeszélés: A hyperthyreosis háttérében jódexpozíció is állhat. Az étrend-kiegészítőkből akkor is lehet jó, ha azt a csomagoláson nem tüntették fel.

A CYP21A2 POLIMORFIZMUSAINAK LEHETSÉGES SZEREPE A KONGENITÁLIS ADRENALIS HYPERPLASIA ÉS A MELLÉKVESE-ADENOMÁK PATOMECHANIZMUSÁBAN

Raizer György,⁽¹⁾ Feldman Karolina,⁽¹⁾ Lendvai Nikoletta,⁽¹⁾ Horányi János,⁽²⁾ Vajda Zsolt,⁽³⁾ Tóth Miklós,⁽¹⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Patócs Attila⁽⁴⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ I. Sebészeti Klinika,⁽²⁾ Heim Pál Gyermekkorház,⁽³⁾ Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽⁴⁾ Budapest

Bevezetés: A CYP21A2 gén mutációi felelősek a 21-hidroxiláz enzim defektusával összefüggő kongenitális adrenalis hyperplasia kialakulásáért (CAH). A kétoldali hormonálisan inaktív mellékvese-adenomák (HIMVT) patogenezisében is feltételezhető a 21-hidroxiláz enzim kóros működésének a szerepe.

Kérdésselvetés: Ismert patogén mutációkat hordozó CAH-os betegekben, valamint betegségkókozó CYP21A2 mutációt nem hordozó HIMVT-betegekben milyen gyakoriak a CYP21A2 gén 2-es intronjában lokalizált polimorfizmusok? Van-e olyan polimorfizmus, amely HIMVT kialakulására hajlamosít?

Betegek és módszerek: A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján vizsgált 38 HIMVT- és 50 CAH-beteg perifériás véréből nyert DNS-mintákon végezték a vizsgálatokat. A patogén mutációkat allél-specifikus polimeráz láncreakcióval (PCR), a polimorfizmusokat PCR-t követő közvetlen DNS-szekvenálással mutatták ki. A statisztikai értékeléséhez Fisher-tesztet és χ^2 -próbát alkalmaztak.

Eredmények: Az enzimaktivitás teljes elvesztését eredményező patogén rs6467, ún. intron 2 splice CYP21A2 mutációt és ivs2+203 polimorfizmust csak CAH-os betegekben mutattak ki. Az rs6451 polimorfizmus is gyakoribb volt CAH-os betegekben. Az rs59064806, rs6453, rs351478842 és rs58256870 polimorfizmusokból álló ritka haplotípus csak HIMVT-betegekben fordult elő.

Következtetés: A CYP21A2 gén 2-es intronjának polimorfizmusai szerepet játszhatnak mind a 21-hidroxiláz-defektus, mind a HIMVT patomechanizmusában.

A HISZTAMINERG IDEGSEJTEK ÉS A THYROTROPIN-RELEASING HORMON TARTALMÚ AXONOK KAPCSOLATA A TUBEROMAMMILÁRIS MAGBAN PATKÁNYBAN

Sárvári Anna,⁽¹⁾ Füzesi Tamás,⁽¹⁾ Liposits Zsolt,⁽¹⁾ Lechan, Ronald M.,⁽²⁾ Fekete Csaba^(1,2)

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézete, Endokrin Neurobiológiai Laboratórium, Budapest,⁽¹⁾ Division of Endocrinology, Tufts-Medical Center Boston, MA, USA⁽²⁾

Bevezetés: Mivel a hisztamin szintézisének gátlása kivédi a TRH táplálkozást gátló hatását, a tuberomammiláris mag (TMN) hisztaminerg neuronjai szerepet játszhatnak a TRH neuronok anorexigén hatásainak közvetítésében.

Módszer: E funkcionális kapcsolat anatómiai háttérének kimutatására kettős jelöléses immunhisztokémiát végeztek.

Eredmények: Hisztamin-immunreaktív (IR) neuronok a TMN mind az öt almagjában (E1-5) megtalálhatók. E területeken TRH-IR axonok sűrű hálózatát figyelték meg. Legnagyobb arányban az E3 (63,6%) és E4 (63,4%) almagokban találtunk olyan hisztaminerg idegsejteket, melyekkel TRH-IR varikozitások létesítettek kapcsolatot. E területeken a beidegzett hisztamin-IR idegsejtek felszínén átlagosan $2,0 \pm 1,3$ (E3), illetve $1,5 \pm 0,6$ (E4) TRH-IR varikozitás volt megfigyelhető. Az E2, illetve E5 almagokban a hisztamin-IR neuronok közel 50%-ának felszínén figyelték meg TRH-IR varikozitásokat (49,0% és 50,0%; $1,5 \pm 0,7$, illetve $1,3 \pm 0,5$ varikozitás/sejt).

TRH-IR varikozitásokkal kontaktust létesítő hisztamin-IR neuronokat az E1 almagban fordultak elő a legalacsonyabb arányban (37,9%; $1,8 \pm 1,2$ varikozitás/sejt).

Megbeszélés: Eredményeik igazolják, hogy TRH neuronok közvetlen kapcsolatot létesítenek a TMN mind az öt almagjának hisztamin-IR idegsejtjeivel.

A NYÁLKORTIZOL- ÉS SZÉRUMOSZTEOKALCIN-VIZSGÁLATOK DIAGNOSZTIKAI ÉRTÉKE MANIFESZT ÉS SZUBKLINIKAI CUSHING-SZINDRÓMÁBAN

Sereg Márta,⁽¹⁾ Tőke Judit,⁽¹⁾ Podolyák Réka,⁽²⁾ Hamar Judit,⁽²⁾ Patócs Attila,⁽¹⁾ Varga Ibolya,⁽¹⁾ Igaz Péter,⁽¹⁾ Szücs Nikolette,⁽¹⁾ Pustai Péter,⁽¹⁾ Czirják Sándor,⁽³⁾ Gláz Edit,⁽¹⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Tóth Miklós⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ V. évf.,⁽²⁾ Országos Idegtudományi Intézet,⁽³⁾ Budapest

Bevezetés: A Cushing-szindróma (CS) diagnosztikai algoritmusában az éjjéli nyálkortizol (nyK)-meghatározás elsőként választható szűrőmódszer szerepet tölt be, azonban diagnosztikai értéke számos területen még pontosítást igényel. Korábbi eredményeink alapján a CS laboratóriumi diagnosztikájában a szérumoszteokalcin (OK)-vizsgálatnak is szerepe lehet.

Betegek és módszerek: A Semmelweis Egyetem II. Belklinikáján CS bizonyítása vagy kizárása miatt vizsgált 151 beteget a végleges diagnózis szerint 4 csoportba soroltuk: (A) CS (n=23); (B) szubklinikai CS (n=18); (C) hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-adenoma (n=40); (D) hypercortisolismus nélküli egyéb endokrin vagy metabolikus betegségek (n=70). Meghatároztuk a szérumkortizolt (08.00 és 24.00 órakor, kis adagú dexamet-hason-teszt után), a 24 órás vizeletkortizol-ürítést, a nyK-t, továbbá a szérum-OK-t, elektrokemilumineszcens módszerrel. A tesztek diagnosztikus értékét ROC-analízissel vizsgáltuk. A kontrollcsoportot az összevont C és D csoport alkotta.

Eredmények: CS-ban a szérum- és nyál kortizolértékei szignifikánsan nagyobbak voltak, míg az OK kisebb volt, mint a többi csoportban. Szubklinikai CS-ban a dexametason utáni és az éjjéli szérum- és nyálkortizol szignifikánsan magasabb volt, mint a C és D csoportban. Az OK nem különbözött a B, C és D csoportok között. CS diagnózisára az éjjéli szérum- és nyál-, a kis dózisú dexametason teszt utáni szérumkortizol, valamint a szérum-OK ROC-analízissel nyert görbe alatti területei nem különböztek egymástól. A D csoport betegeinek test-tömegindexe pozitív korrelációt mutatott az éjszakai nyK-lal.

Megbeszélés: Eredményeink alapján a nyK és a szérum-OK diagnosztikai értéke nem különbözik a CS diagnosztikájában hatékonyan alkalmazott hagyományos tesztekétől, szubklinikai CS-ban azonban diagnosztikai értékük jóval kisebb.

ISMERETLEN ETIOLÓGIÁJÚ HYPOTHALAMUS-GYULLADÁS

Sohár Gábor,^(1,5) Ruzsa Beáta,⁽¹⁾ Bors László,⁽²⁾ Loibl Csaba,⁽³⁾ Mühl Diana,⁽³⁾ Dóczi Tamás,⁽⁴⁾ Mezösi Emese⁽¹⁾

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Neurológiai Klinika,⁽²⁾ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet,⁽³⁾ Idegsebészeti Klinika,⁽⁴⁾ Zala Megyei Kórház, Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg⁽⁵⁾

A hypothalamus gyulladással járó folyamatok rendkívül ritkák. 19 éves férfi betegünk kórelőzményében 2001-ben bal oldali pyeloureteralis stenosis miatti rekonstrukciós műtét szerepel. 2008. júniusban fejfájás, aluszékony-ság, memóriazavar és láz miatt vették fel a Gyermekklinikára, ahol encephalitist diagnosztizáltak. MRI-n mindkét oldalon a nucleus caudatus fejének megfelelően bevérzett, gyulladással járó folyamat ábrázolódott. A szerológiai vizsgálat alapján Mycoplasma pneumoniae infekciót valószínűsítettek ennek hátterében. A 2009 novemberében észlelt állapotrosszabbodás hátterében teljes adeno- és neurohypophysis-elégtelenségre derült fény. A szubsztitúciós kezelés elkezdését követően állapota nem javult, majd hyponatraemia (120 mmol/l), epilepsia és soporos tudat miatt került ismét felvételre. Az MRI-vizsgálat kiterjedt, a hypothalamust és a chiasma opticumot érintő, leginkább vérzéses gyulladással járó morfológiai képet írt le. A klinikai képet súlyos termoregulációs zavar színezte, spontán maghőmérséklete 31 °C volt. A későbbiekben sepsis, többszervi elégtelenség képe

bontakozott ki, tartós gépi lélegeztetést igényelt. Nátriumszintje: 120–180 mmol/l közt ingadozott. Polimikrobás nozokomiális infekcióira célzott, kombinált antibiotikus kezelést kapott. Nagy dózisu szteroidkezelést (1 g/nap, 5 napig) követően állapota nem javult. Közepes dózisu szteroid (64 mg/nap) tartós adására tudata feltisztult, termoregulációs zavara megszűnt, a hypophysis-elégtelenség azonban megmaradt. A hypothalamus-folyamat etiológiája máig tisztázatlan. Nátriumszintje az átlagosnál kisebb dózisu dezmpresszinel (10 µg másnaponta) tartható egyensúlyban. Összefoglalva, a hypophysis-elégtelenség szokatlan oka a hypothalamust destruáló gyulladássos folyamat, amely a hypothalamus társuló működészavara miatt speciális terápiás kihívást jelent.

AZ 5 ÉS 10 MM KÖZÖTTI ECHOSZEGÉNY PAJZSMIRIGY-ELVÁLTOZÁSOK JELENTŐSÉGE 658 BETEG PROSPEKTÍV VIZSGÁLATA ALAPJÁN

Solymosi Tamás

MEDI-CITO Bt, Budapest, Gyöngyös, Jászberény

Bevezetés, betegek: Az ultrahangvizsgálattal (UH) detektált 1 cm-nél kisebb echoszegény pajzsmirigy-szerkezeti eltérések jelentőségének tisztázása érdekében prospektív vizsgálatot végeztek 658 olyan embernél, akinél 0,5–1 cm közötti elváltozást detektáltak a szakrendelésen. A vizsgálatból kizárták azokat, akiknek a pajzsmirigyében több mint 10%-ban találtak echoszegény léziókat.

Módszerek: Minden betegnél UH, UH-vezérelt aspirációs citológia (AC), TSH- és aTPO-meghatározás történt. Legalább 3 év elteltével újra elvégezték ezeket a vizsgálatokat (az AC-t csak azoknál, akiknél legalább 25%-kal nőtt az elváltozás térfogata).

Eredmények: Az első vizsgálatnál 5 embernél, az ellenőrzés során a 18 növekedést mutató elváltozás esetében 1-nél merült fel malignitás gyanúja. Ebből 4 egygócu papilláris microcarcinomának, 1 többgócu, a pajzsmirigy mindkét lebenyét érintő papilláris ráknak bizonyult szövettanilag.

Az első vizsgálatnál 21 esetben volt 100 IU/ml-t meghaladó az aTPO-szint. Közülük 8-nál a TSH 6 IU/ml felett volt. Az ellenőrzés során 29 újabb betegnél vált küszöbérték felettivé az aTPO. Közülük 9, a normális aTPO-értéket mutató betegek között 4 esetben emelkedett 6 mIU/l fölé a TSH-érték. A lebenyenként maximum 2 echoszegény eltérést mutató 341 beteg közül 4, a több mint 2 léziót mutató 309 közül pedig 17 esetben találtak 6 feletti TSH-értéket ($p < 0,01$).

Következtetések: Adataik alapján is az mondható, hogy az 5–10 mm közötti echoszegény elváltozások onkológiai szempontból történő kivizsgálása aligha költség-hatékony. Ugyanakkor több ilyen méretű lézió utalhat autoimmun thyreoiditisre, s így alulműködésre való hajlamra. Ezen esetekben racionálisnak tűnik a 3 évenkénti TSH-meghatározás.

MELLÉKVESEKÉREG-DAGANATOK FUNKCIONÁLIS GENOMIKAI METAANALÍZISE: ÚJ PATOGENETIKAI ÚTVONALAK

*Szabó Péter M.,⁽¹⁾ Tamási Viola,⁽²⁾ Andrásfalvy Márton,⁽³⁾ Tömböl Zsófia,⁽¹⁾ Patócs Attila,⁽⁴⁾ Tóth Miklós,⁽¹⁾
Falus András,⁽²⁾ Rác Károly,⁽¹⁾ Igaz Péter⁽¹⁾*

*Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet,⁽²⁾ Kromat
Kft.,⁽³⁾ MTA-SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽⁴⁾ Budapest*

A mellékvesekéreg-daganatok kialakulásának pontos patomechanizmusa, gyakori előfordulásuk ellenére a mai napig kevéssé tisztázott. A jelen munka során a mellékvesekéreg-daganatokon korábban végzett funkcionális genomikai vizsgálatok – mRNS microarray és komparatív genomhibridizáció (CGH) – eredményeinek metaanalízisét végeztük el, felhasználva saját kutatási eredményeiket is.

Vizsgálatukban az interneten elérhető adatbázisok felhasználásával 164 mellékvesekéreg-tumor (97 benignus és 67 malignus) és 18 normális mellékvesekéreg teljes mRNS microarray adatait analizálták újra, és vetették össze további 10 publikáció eredményeivel, amelyekben összesen 253 benignus és 203 malignus mellékvesekéreg-daganatot vizsgáltak. Saját munkájukban 11 mellékvesekéreg-tumort vizsgáltak párhuzamos mRNS microarray és CGH módszerekkel. A különböző adatok analizését egy saját integratív bioinformatikai algoritlussal végezték el. Ennek során a különböző tanulmányok átfedő eredményeinek keresése és ezeknek a mellékvesekéreg-daganatok patomechanizmusában betöltött szerepének vizsgálata mellett a talált expressziós változások hátterében álló kromoszomális eltéréseket is azonosították. Vizsgálatuk során három olyan molekuláris útvonalat sikerült kiválasztaniuk, amelyek a mellékvesekéreg-daganatok patomechanizmusában lényeges szerepet játszhatnak. Ezek közül a sejtciklus G1/S és G2/M fázisaiban részt vevő gének expressziós változásai már korábban is ismertek voltak az irodalomban, azonban a retinoidok jelátviteli mechanizmusában részt vevő gének, valamint a komplementrendszer és az antigénprezentáció génjeinek expressziós változásai egyértelműen új eredmények. E patomechanizmusok új gyógyszeres támadáspontok lehetőségét is jelenthetik.

INCIDENTÁLISAN FELFEDEZETT FOKÁLIS FDG-DÚSULÁS JELENTŐSÉGE A PAJZSMIRIGYBEN

Szabó Péter, Garai Ildikó

PET-CT Orvosi, Diagnosztikai Kft., Budapest

Bevezetés: A nemzetközi irodalmi adatok szerint a nem pajzsmirigydaganat miatt ^{18}F -FDG-vel végzett PET-CT vizsgálatok során a pajzsmirigyben incidentálisan észlelt körülírt farmakon-dúsulások hátterében az esetek 25–50%-ában malignitás igazolódik.

Célkitűzés: a pajzsmirigyben észlelt incidentális FDG-dúsulások milyen gyakorisággal voltak malignus folyamat következményei az intézetükben kezelt betegpopulációban?

Anyag és módszer: A döntően daganatos betegeken elvégzett PET-CT vizsgálatok kizárólag ^{18}F -FDG-vel, GE Discovery ST8 készüléken történtek, nemzetközi szakmai ajánlások alapján összeállított protokollok szerint. A pajzsmirigyben észlelt fokális halmozást a leletben minden esetben külön jelezték, és felhívták a beküldő orvos figyelmét további vizsgálatok végzésére. Az eredményekről telefonon érdeklődtek, az adatokból statisztikai adatfeldolgozást végeztek.

Eredmények: A 2009-es év során nem pajzsmirigydaganat miatt 3098 betegen végeztek PET-CT vizsgálatot. Közülük 90-ben (3%) találtak incidentálisan uni- vagy multifokális FDG-halmozást. Citológiai vizsgálat 24 betegnél (32%) történt, ebből 5 esetben (21%) malignitás vetődött fel. Eddig 4 esetben történt műtét: 2 betegnél (8%) a végleges szövettan (1 medulláris, 1 papilláris cc.) malignitást mutatott, 2 esetben Hürthle-sejtes adenoma igazolódott.

Következtetések: Az általuk vizsgált betegpopulációban a pajzsmirigyben incidentálisan észlelt fokális FDG-halmozások hátterében a nemzetközi irodalomban szereplő adatoknál kisebb gyakorisággal igazolódott malignus folyamat. Mindazonáltal a PET-CT-vel kimutatott, eddig nem ismert, fokálisan hipermetabolikus pajzsmirigy-gócok UH-vizsgálatát és körülírt eltérés esetén FNAB elvégzését továbbra is fontosnak tartják, esetleges malignitás kizárása céljából.

A 11-BÉTA-HSD1 GÉN POLIMORFIZMUSAINAK VIZSGÁLATA ENDOGÉN HYPERCORTISOLISMUSSAL JÁRÓ ÁLLAPOTOKBAN

Szappanos Ágnes,⁽¹⁾ Patócs Attila,^(1,2) Ács Bence,⁽¹⁾ Kerti Andrea,⁽¹⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Tóth Miklós⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ MTA-SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽²⁾ Budapest

Bevezető: A 11- β -hidroxiszteroiddehidrogenáz enzim 1-es típusú izoenzime (11 β -HSD1) a hormonálisan inaktív kortizont aktív kortizollá alakítja át. Hipotézisük szerint endogén hypercortisolismussal (EH) járó állapo-

tokban a 11 β -HSD1 génjén (HSD11B1) előforduló polimorfizmusok módosíthatják a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely által közvetített glükokortikoidaktivitást.

Célkitűzés: A HSD11B1 variánsok lehetséges patogenetikai szerepének tisztázása EH-ban.

Módszerek: 41 ACTH-termelő hypophysis-adenomás, 32 adrenális Cushing-szindrómás (CS) beteg és 129 egészséges személy adatait vizsgálták. Az rs846910 és az rs846911 variánst allélspecifikus polimeráz láncreakcióval (PCR), míg a 83,557insA-t PCR reakciót követő restriktions enzimemésztéssel mutatták ki.

Eredmények: Nem találtak szignifikáns különbséget az egyes polimorfizmusok allél gyakoriságában a kontroll- és a betegcsoportok között. A 83,557insA-t hordozó adrenális CS betegek plazmájában szignifikánsan nagyobb ACTH-szinteket találtak a polimorfizmust nem hordozókhoz képest ($7,38 \pm 4,05$ pg/ml vs. $4,81 \pm 8,25$ pg/ml; $p < 0,05$). A 83,557insA-t hordozó EH-ban szenvedő betegek szérumának oszteokalcinszintje szignifikánsan nagyobb volt a polimorf allélt nem hordozókhoz viszonyítva ($15,88 \pm 10,24$ ng/ml vs. $10,24 \pm 5,87$ ng/ml; $p < 0,05$).

Következtetés: A 11- β -HSD1 gén rs846910, rs846911 és 83,557insA genetikai variánsai nem befolyásolják az EH-sal járó állapotok kialakulásának kockázatát. A 83,557insA polimorfizmus – feltehetően az enzim aktivitását csökkentő hatása révén – módosíthatja a glükokortikoidok által közvetített feed-back szabályozást és a glükokortikoidoknak a szérum oszteokalcinszintjére kifejtett gátló hatását.

C_{17,20}-LIÁZ ENZIM GÁTLÁSA ÚJ 17-BÉTA-OXAZOLINIL SZTEROIDSZÁRMAZÉKOKKAL

Szécsi Mihály,⁽¹⁾ Tóth István,⁽¹⁾ Ondré Dóra,⁽²⁾ Wölfling János,⁽²⁾ Schneider Gyula,⁽²⁾ Julesz János⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztály,⁽¹⁾ Szerves Kémiai Tanszék⁽²⁾

Bevezetés: A 17 α -hidroxiláz-C_{17,20}-liáz (P450_{17 α}) a szteroidhormon-bioszintézis egyik kulcsenzime. Aktivitásának gátlása mind a mellékvesék, mind a herék androgénszintézisét blokkolja, ami hatásos terápiája – az esetek többségében androgéndependens – prostata-carcinomának.

Módszer: Az újonnan szintetizált aril-szubsztituált 17 β -oxazolinil-5-én-3-hidroxi-androszteron származékok C_{17,20}-liáz-gátló hatását in vitro radioszubsztrát inkubációs módszerrel, a 17-hidroxiprogesteron – androszt-4-én-3,17-dion átalakulás mérésével vizsgálták. Az enzimforrás patkányhere teljes homogenizátuma volt.

Eredmények: A vizsgált 7 vegyület közül a 4-nitro-fenil-szubsztituált oxazolinszármazék bizonyult a leg-hatékonyabb C_{17,20}-liáz-inhibitornak. IC₅₀-értéke 7,9 μ M, ami megközelíti a referenciainhibitor ketokonazol hatékonyságát (IC₅₀=0,35 μ M). A 3-klór-fenil-szubsztituált oxazolinszármazék közepes gátló hatást mutatott (IC₅₀=11 μ M). A többi tesztvegyület csak kismértékben, vagy egyáltalán nem gátolta a C_{17,20}-liáz aktivitást az általunk alkalmazott kísérleti körülmények között.

Következtetés: Az újonnan szintetizált 17 β -oxazolinil szteroidszármazékok molekuláris szerkezete és C_{17,20}-liáz-gátló hatása között megfigyelt összefüggések értékes adatként szolgálhatnak az antiandrogén hatást enzimszinten kifejtő új gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésében.

ÚJ GENETIKAI MUTÁCIÓ A CARNEY-KOMPLEX BETEGSÉG MAGYARORSZÁGI ESETÉNEK HÁTTERÉBEN – KAZUISZTIKA

Takács István,⁽¹⁾ Patócs Attila,^(2,3) Almási Veronika,⁽²⁾ Lakatos Péter⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ II. Belgyógyászati Klinika,⁽²⁾ MTA Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽³⁾ Budapest

Bevezetés: A Carney-komplex igen ritka, autoszomális domináns módon öröklődő betegség, alig 100 esetet írtak le a világon. Hátterében leggyakrabban a protein-kináz-A 1A regulációs alegységének (PRKAR1A) genetikai defektusa áll. A betegségre pitvari myxoma, testszerte megjelenő naevusok, kután myxomák, emlő-fibroadenoma és/vagy myxoma és endokrin túlműködés jellemző. Az endokrin eltérések közül speciális elváltozás a primer pigmentált noduláris adrenocorticalis betegség, amelyben a mellékvese-eredetű hypercortisolismus tünetei

mellett mindkét oldali mellékvese megnagyobbodik, de az ACTH szintje normális. Az eltávolított mellékvesék metszlapján barna hiperpigmentációt mutató elváltozás látható. Más endokrin eltérések is kialakulhatnak, így follikuláris pajzsmirigyrák, acromegalia vagy a here Sertoli-sejtes tumora. Emellett más nem endokrin tumrok kialakulásának kockázata is jelentősen megemelkedik.

Esetismertetés: Az 53 éves nőbeteg anamnézisében recidiváló pitvari myxoma miatti műtétek, follikuláris pajzsmirigy-tumor miatt thyreoidectomia, bal oldali emlőtumor miatt mastectomia szerepel. 2004-ben Cushing-szindróma hátterében mellékvese-adenoma igazolódott, emiatt opus történt. Ezt követően mellékvese-elégtelenség alakult ki. A beteget 2-es típusú diabetes mellitus, hypertonia, gastrooesophagialis reflux betegség miatt áll gondozás alatt. 2009 decemberében a betegnél a PRKAR1A gén 2. intronjában ivs2-1G/A splice mutáció igazolódott heterozigóta formában. A család szűrése során ugyanezt a mutációt találtuk a kétpetéjű ikerpár gyermekei közül az egyik, jelenleg tünetmentes felnőtt esetében.

Megbeszélés: Az általunk leírt eset hátterében egy eddig még nem ismert mutáció igazolódott. Ugyan a szindróma speciális kezelése még nem megoldott, de a genetikai diagnózisnak nagy jelentősége van, a biztosan betegek esetében szükséges speciális vizsgálatok elvégzése és a még tünetmentes hordozók gyakori kontrollja és korai kezelési lehetősége miatt. A biztos diagnózis hozzájárulhat az új manifesztációk korai diagnózisához, az eredményes kezeléséhez.

TÖMEGSPEKTROMETRIAI VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE AZ ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE-BETEGSÉGEK DIAGNOSZTIKÁJÁBAN ÉS KEZELÉSÉBEN

Takáts Zoltán

Semmelweis Egyetem, I. Gyermekklinika, Anyagcserediagnosztikai Laboratórium, Budapest

Az elmúlt két évtized során a tömegspektrometriás alapú meghatározások a klinikai kémia számos területén hódítottak teret, így az endokrinológiai diagnosztika területén is. A tömegspektrometria legfőbb előnye, hogy egy műszer segítségével egy mérésben akár 100 paraméter is meghatározható, összességében pedig gyakorlatilag minden molekuláris komponens mérhető tömegspektrometriásan.

A tömegspektrometriás eljárásokat hagyományosan illékony vegyületek elemzésére fejlesztették ki, és ez a megszorítás egészen az 1980-as évek végéig megmaradt. Azonban az 1988-ban kifejlesztett MALDI és az 1989-ben kifejlesztett ESI módszerek lehetőséget nyitottak lényegében tetszőleges molekulák, így peptidek, fehérjék, oligoszacharidok vagy nukleinsavak elemzésére is.

Az endokrinológiai diagnosztikában a gázkromatográfiás elválasztással kapcsolt tömegspektrometriás (GC-MS) módszereket elsőként szteroidhormonok elemzésére alkalmazták. Ezen vizsgálatok segítségével – bár csak származékképzést követően – lényegében tetszőleges szteroid típusú hormon meghatározható. A GC-MS módszereket rutinszerűen alkalmazzák a doppingvizsgálatokban, a nemihormon-profil vizsgálatában, illetve a CAH diagnosztikájában.

Aminosavszármazék jellegű hormonok esetében a tömegspektrometriás módszerek egészen a közelmúltig nem rendelkeztek megfelelő érzékenységgel, azonban az elmúlt 2-3 évben ez a probléma megoldódni látszik, és sorra jelennek meg a pajzsmirigyhormonok, a catecholaminok, melatonin etc. meghatározására kifejlesztett, általában folyadékkromatográfiás-tömegspektrometriás (LC-MS) módszerek.

Peptidhormonok tömegspektrometriás meghatározása ugyancsak fejlődő terület, ezen a téren az LC-MS módszerek mellett a deszorpciós technikák is komoly szerepet kaphatnak, pl. a hepcidin esetében.

A REFERENCIATARTOMÁNYOK MEGHATÁROZÁSÁNAK PROBLÉMÁI

Toldy Erzsébet

Vas Megyei Markusovszky Kórház, Központi Laboratórium, Pécsi Tudományegyetem, ETK, DMI Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathely

Egy laboratóriumi lelet csak akkor lehet releváns, ha a mért paraméter referenciatartománya az adott populációra alkalmazható. Az előadás célja, hogy összefoglalja a referenciatartományok meghatározása körüli anomáliákat: miként is lehet korrekt döntéshozatali határértékeket megállapítani az endokrin paraméterek esetében, ahol fokozottabban kell gondolunk a technikai limitációkra is. A feladatot nehezíti még, hogy a rutinban alkalmazott, különböző immunanalitikai módszerek nem azonos módon standardizáltak. Így eltérő antitesteket és mérés technikákat alkalmazva, eltérő eredmények mellett azonos következtetésre csak akkor juthatunk, ha a döntéshozatali határérték megállapítása módszerfüggően, az *in vivo* és *in vitro* preanalitikai körülmények figyelembevételével, körültekintően válogatott populáción történik. A hormonok interindividuais varianciái miatt a populációs referenciatartományok olyan szélesek, hogy nem lehetnek mindig érvényesek az egyedre nézve. A már fmol-nyi mennyiséget is mérő analitikai módszerek bevezetése óta szűkültek a referenciatartományok is. Ez vetette fel azt a jelenleg vitatott kérdést, hogy hol is van pár paraméternek (pl. TSH, hGH, PTH, Tg, TgAb) a döntéshozatali határa? Az evidenciákon alapuló szakmai irányelveknek nagy hiányossága, hogy a cut-off értékeket úgy definiálják, hogy nem rögzítik a módszer visszavezethetőségét és a klinikailag elvárt funkcionális szenzitivitását, pedig ezek kihatnak a módszer döntéshozatali határértékére is. Nagy szükség lenne Magyarországon is olyan multicentrikus tanulmányokra, amelyekkel a hazai populációra jellemző saját referenciatartományokat határoznánk meg, különösen a szűrési céllal indított biomarkerek (pl. TSH, aldosteron/PRA) esetében. Ez költséghatékony is lehet, hiszen az esetleges álopozítív eredmény további drága és invazív vizsgálatot indikálhat.

ÚJ LEHETŐSÉGEK A CUSHING-SZINDRÓMA GYÓGYSZERES KEZELÉSÉBEN

Tóth Miklós

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az 1980-as évek elején gyógyszerre fejlesztett glukokortikoid-antagonista mifepristonnak (RU486) Cushing-szindrómában való alkalmazásáról eddig mindössze 21 beteg kapcsán számoltak be. Egy újabb, európai, retrospektív tanulmány további 20 beteg kezelésének eredményeit összegzi. A szerzők a mifepristont igen hatékony készítménynek, mellékhatásait (hypadrenia – 3/20, hypokalaemia – 11/20 beteg) uralhatóknak tartják. Gyors hatása jól kihasználható pl. súlyosan pszichotikus betegekben.

2009-ben közölték a pasireotidnak (SOM230) Cushing-kóros betegekben történő, 15 napos alkalmazásáról szóló, II. fázisú vizsgálati eredményeit. A 29 beteg közül 5-nél normalizálódott, 17-nél csökkent a 24 órás vizeletkortizol-ürítés. A pasireotidnak a Cushing-kór kezelésére irányuló törzskönyvezését előkészítő III. fázisú vizsgálat jelenleg folyamatban van.

A temozolomid *per os* alkalmazható alkiláló ágens, amit leggyakrabban glioblastoma multiforme-ban használnak. Agresszív hypophysis-daganatokban, így Nelson-szindrómában is sikerrel alkalmazták. Úgy tűnik, hogy azoknál a betegeknek hatékony, akiknél hiányzik a temozolomidet inaktíváló, immunhisztokémiailag kimutatható o-(6)-metilguanin-DNS-metiltranszferáz (MGMT) DNS-repair enzim. Várható, hogy a gyakran agresszív corticotroph adenomák további eseteiben is sikerrel alkalmazható a temozolomid, legalábbis az MGMT-negatív tumorok esetén.

A glukokortikoidok hatásának kialakításában és az endogén Cushing-szindróma variabilitásában egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítunk a 11-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáznak, ami a glukokortikoidoknak a glukokortikoid-receptorhoz való kötődését megelőző utolsó, szabályozott, prereceptorális lépcsőpontja. Az enzim számos, fejlesztés alatt álló vegyület, potenciális gyógyszer támadáspontját képezi.

A CSONT ÁSVÁNYIANYAG-TARTALMA PHAECHROMOCYTOMÁS BETEGEK MŰTÉTE ELŐTT ÉS UTÁN

Tőke Judit,⁽¹⁾ Hamar Judit,⁽²⁾ Podolyák Réka,⁽²⁾ Igaz Péter,⁽¹⁾ Szücs Nikolette,⁽¹⁾ Sármán Bea,⁽¹⁾ Horányi János,⁽³⁾
Kiss Róbert,⁽¹⁾ Gláz Edit,⁽¹⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Tóth Miklós⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ V. évf.,⁽²⁾ I. Sebészeti Klinika,⁽³⁾ Budapest

Bevezetés: Állatkísérletek és csontsejt-tenyészeteken végzett in vitro vizsgálatok eredményei szerint az osteoblastokon lévő β 2-adrenerg receptorok krónikus stimulációja a csonttömeg csökkenését okozza. Phaeochromocytomás betegek csontsűrűség-méréséből származó irodalmi adat nem áll rendelkezésre.

Betegek és módszerek: 31 szövettani vizsgálattal igazolt phaeochromocytomás beteg adatait dolgozták fel (27 nő, 4 férfi; életkor: $44,6 \pm 12,5$ év). 10 betegnél a phaeochromocytoma műtéti eltávolítását követően is történt DEXA-vizsgálat, a műtét után $2,45 \pm 1,67$ évvel, Hologic QDR 4500C DEXA készüléken. A lumbális 1-4 csigolyán (L1-4), a teljes femuron (T-femur), a femur szubrégiókban, valamint a teljes radiuson a BMD z-score értékeit vizsgálták. A statisztikai vizsgálatokat SPSS programcsomaggal végezték. Az adatokat átlag \pm SD formájában adják meg.

Eredmények: A phaeochromocytomás betegek BMD z-score értékei az L1-4 és a radiuson szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az egészséges referenciapopuláció értékei (L1-4: $-0,61 \pm 1,05$; $p < 0,001$; radius: $-0,70 \pm 0,75$; $p < 0,001$). A phaeochromocytoma műtétje után átlagosan 2,45 évvel a betegek BMD z-score értékei a radius kivételével minden vizsgált területen szignifikáns növekedést mutattak (L1-4: $-0,74 \pm 1,27$ vs. $-0,36 \pm 0,30$; T-femur: $-0,01 \pm 1,18$ vs. $0,18 \pm 1,22$).

Megbeszélés: Phaeochromocytomás betegek csontsűrűsége a referenciapopulációénál alacsonyabb. A daganat műtéti eltávolítását követően klinikailag is számottevő csontsűrűség-növekedés figyelhető meg. Eredményeik legvalószínűbb magyarázata a hypercatecholaminaemia okozta fokozott csontreszorpció, ill. annak műtét utáni megszűnése.

KLINIKAI HYPERTHYREOSIST OKOZÓ MOLATERHESSÉG ESETE

Tóth Géza,⁽¹⁾ Juhos Erzsébet,⁽²⁾ Tárczy Csaba,⁽³⁾ Vadnay István,⁽⁴⁾ Ovári László,⁽⁵⁾ Toldy Erzsébet⁽⁶⁾

Szent Lázár Megyei Kórház, Endokrinológiai szakrendelés, Salgótarján,⁽¹⁾ Markhot Ferenc Kórház, II. Belgyógyászati-endokrinológiai részleg,⁽²⁾ Szülészeti-Nőgyógyászati,⁽³⁾ Patológia,⁽⁴⁾ Eger, Debreceni Egyetem OEC, Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika, Nőgyógyászati Onkológia Tanszék,⁽⁵⁾ Vas Megye és Szombathely MJV Markusovszky Kórháza, Központi Laboratórium, Szombathely⁽⁶⁾

Bevezetés: A gesztációs trofoblasztbetegségek, mint a részleges, a komplett, az invazív mola hydatidosa és a choriocarcinoma erősen emelkedett hCG-szinttel járó kórképek. A hCG és TSH glikoprotein hormonok strukturális hasonlóságának, valamint az LH/CG receptor és TSH-receptor homológiájának köszönhetően, az erősen emelkedett hCG hormon a TSH-receptoron hatva direkt thyreotop hatással rendelkezik. Ennek köszönhetően az esetek egy részében kémiai, nagyon ritkán klinikai thyreotoxicosist eredményez.

Esetismertetés: Esetükben egy 17 éves lány izzadákonyság, fogyás, tachycardia, hányinger, hányás panaszaiával fordult orvoshoz. A laborvizsgálatok, valamint a pajzsmirigy-szcintigráfia hyperthyreosist igazolt. Ezt követően hányingere, hányása erősödött, vérszavar lépett fel, melynek hátterében erősen emelkedett β -hCG-szinttel járó mola hydatidosa állt. A méh kiürítése után β -hCG-szintje lecsökkent, pajzsmirigy-funkciós paraméterei normalizálódtak.

MIKRO-RNS EXPRESSZIÓS MINTÁZATÁNAK VIZSGÁLATA PHAEOCHROMOCYTOMÁKBAN

Tömböl Zsófia,⁽¹⁾ Éder Katalin,⁽²⁾ Kovács Attila,⁽³⁾ Szabó Péter,⁽¹⁾ Kulka Janina,⁽³⁾ Zalatnai Attila,⁽⁴⁾ Rácz Gergely,⁽⁴⁾ Patócs Attila,⁽⁵⁾ Falus András,⁽²⁾ Rácz Károly,⁽¹⁾ Igaz Péter⁽¹⁾

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet,⁽²⁾ II. Patológiai Intézet,⁽³⁾ I. Patológiai Intézet,⁽⁴⁾ MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽⁵⁾ Budapest

Bevezetés: A pheochromocytomák ritka daganatok. Leggyakrabban sporadikus előfordulásúak, de kialakulhatnak csírasejtes mutációk talaján is (multiplex endokrin neoplasia [MEN2A], von Hippel-Lindau-betegség [VHL], neurofibromatosis-1, öröklődő paraganglioma szindrómák). A mikroRNS (miR)-expressziós mintázat eltéréseit számos daganatban leírták, pheochromocytomára vonatkozó adatok azonban nem ismertek. E daganatok ritkasága miatt paraffinos szövetblokkokon (FFPE) kísérelték meg a miR-profil vizsgálatát.

Módszer: Az FFPE blokkok miR microarrayre való alkalmazhatóságát 3 beteg FFPE-fagyasztott mintapárjain elvégzett miR-expressziós vizsgálatok eredményeinek korrelációja alapján ítélték meg. A továbbiakban 21 FFPE-minta (sporadikus, malignus, MEN2A, VHL) miR-expressziójának meghatározása Agilent miR microarray lemezen történt. Az eredmények validálását qRT-PCR-rel végezték.

Eredmény: A fagyasztott és FFPE minták miR-expressziós mintázata 70–90%-ban korrelált. Ez alapján az FFPE blokkok felhasználhatók a pheochromocytomák miR-szintű vizsgálatára. 11 szignifikáns expressziós eltérést mutató miR közül öt validálását végezték el. A legtöbb eltérést (miR-139-3p, miR-541, miR-765) a VHL csoportban találták a sporadikus daganatokhoz képest. A miR-885-5p a VHL és a MEN2A szindrómák eltérő patomechanizmusában játszhat szerepet, míg a miR-1225-3p vizsgálata a malignus daganatok felismerését segítheti.

Összegzés: A megfigyelt eltérések a miR-eknek a pheochromocytoma patogenezisében játszott szerepére utalhatnak, ill. a gyakorlatban is használhatók lehetnek e daganatok malignitásának megállapításában, mivel a szövettani vizsgálat erre nem megbízható.

RETROBULBARIS IRRADIÁCIÓ HATÁSÁNAK KÖVETÉSE ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN

Ujhelyi Bernadett,⁽¹⁾ Erdei Annamária,⁽²⁾ Galuska László,⁽³⁾ Szabados Lajos,⁽³⁾ Urbancsek Hilda,⁽⁴⁾ Berta András,⁽¹⁾ Nagy V. Endre⁽²⁾

DE OEC, Szemklinika,⁽¹⁾ Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék,⁽²⁾ Nukleáris Medicina Központ,⁽³⁾ Sugárterápia Tanszék,⁽⁴⁾ Debrecen

Bevezetés: Az endokrin orbitopathia (EO) immunosuppresszív kezelésétől csak az immunológiailag aktív stádiumban várható eredmény, a klinikai kép alapján azonban ennek megítélése nem mindig egyértelmű. Az aktivitás megítélésére a szemészeti vizsgálat során becsült „clinical activity score” (CAS), valamint az izmokban MR-rel mért T2 relaxációs idő meghatározása terjedt el. Korábban beszámoltak a ⁹⁹Tc-DTPA SPECT vizsgálat alkalmazhatóságáról a kortikoszteroid-kezelés hatásának előrejelzésére endokrin orbitopathiában.

Betegek: 14 EO-s beteg (4 ffi, 10 nő, életkor 50,79±9,18) 28 orbitáját vizsgáltuk retrobulbaris irradiáció előtt és azt követően.

Módszer: A betegek endokrinológus által javasolt retrobulbaris irradiáció előtt és azt követően átlagosan 4 hónappal részletes szemészeti vizsgálaton (CAS felvétel) és DTPA SPECT vizsgálaton estek át. Az irradiáció dózisa 2×10 Gy volt, minden beteg kiegészítő kortikoszteroid-kezelésben is részesült.

Eredmények: A betegek átlagos kiindulási CAS-értéke 5,8±2,5, míg DTPA-értéke 12,0±4,94 MBq/cm³ volt. Retrobulbaris irradiációt követően átlagos CAS-értékük 4,2±1,1, míg DTPA-értékük 10,7±4,24 MBq/cm³-re csökkent (p<0,05). A betegeket DTPA-értékük alapján 2 csoportra osztva (javult 5 beteg, nem javult 9 beteg) megfigyeltük, hogy a javult csoportban az exophthalmus mértéke átlagosan 2,4 mm-el csökkent és a diplopia több esetben megszűnt, míg a nem javult csoportban az exophthalmus mértéke nem változott, és csupán egy betegnek mérséklődtek kettős látásos panaszai.

Következtetés: A DTPA SPECT alkalmas a retrobulbaris irradiáció hatásának követésére endokrin orbitopathiában.

A KÖRNYEZETI KÉMIAI BIZTONSÁG GLOBÁLIS MEGÍTÉLÉSE. AZ ENDOKRIN DISZRUPTOROK FOGALMA

Ungváry György

Budapest

A tudományos technikai forradalom megkövetelte a világ nyersanyagkészletének egyre teljesebb körű feltárását, ami együtt járt az újonnan előállított vegyi anyagok tételszámának és tömegének gyorsuló növekedésével; ez utóbbit összefoglaló néven kemizációnak nevezzük. A csaknem kontrollálatlan kemizáció súlyos következményeire először 1957 tavaszán figyeltek fel. Az USA egyik államának (Massachusetts) erdőiben DDT-vel repülőgépes vektorirtást végeztek. Ezt követően az énekes madarak tömege pusztult el. A „Csendes Tavasz” címen összegzett környezeti katasztrófát az ún. Római Klub (önkéntes Nobel-díjas kutatók csoportja), elemezve a kemizáció várható következményeit, úgy ítélte meg, hogy hasonló növekedés és kontrollálatlanság esetén a kemizáció hatására kialakuló környezetrombolás, sorozatos kémiai katasztrófák, tömeges egészségkárosodások miatt a 2000-s évek közepére a Földön megszűnik az élet.

Az előadás röviden áttekinti az életre hívott globális kémiai biztonsági program megtervezését, fejlődése legfontosabb állomásait (1972: Stockholm, 1992: Rio de Janeiro, 2002: Johannesburg), az egymásra épülő nemzeti, regionális és globális kémiai biztonsági rendszer elvét és gyakorlatát, a kemizáció globálisan harmonizált szabályozási rendszerét (GHS), a nemzetközi összefogás szerepét a globális kémiai biztonságban.

Második részében az előadás a globális kémiai biztonságot napjainkban leginkább fenyegető veszélyes anyagokkal, az ún. endokrin diszruptorokkal (Edr) foglalkozik. Áttekinti az Edr-molekulák szerkezetét, előfordulását, folyamatosan növekvő tételszámát, az azonosításukra kidolgozott teszt-rendszereket, támadáspontjaik, célszerveik, humán hatásaik bizonyítottsága szerinti osztályozását. Ismerteti az Edr-nek a xenobiotikumok szerkezeten belüli szokásos sorsától eltérő sajátosságait (pl. expozíciójuk életkor-függő hatását, nem hagyományos dózis-válasz dinamikáját, infinitezimális expozíciós szintjeik hatékonyságát, metabolizációjukat, perzisztens, bioakkumulációs tulajdonságaikat). Végül az előadás összegzi az Edr hatásainak prevenciók lehetőségeit.

IGF-2-TERMELŐ PROSTATATUMOR OKOZTA SÚLYOS HYPOGLYKAEMIA

Vadász János,⁽¹⁾ Barta György,⁽¹⁾ Krasznai Géza,⁽²⁾ Zalatnai Attila,⁽³⁾ Fink, Ludger⁽⁴⁾

Hetényi Géza Kórház, I. Belgyógyászat-Endokrinológia,⁽¹⁾ Patológia Osztály,⁽²⁾ Szolnok, Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest,⁽³⁾ Justus-Liebig-Universität, Institut für Pathologie, Giessen⁽⁴⁾

Esetismertetés: A szerzők egy 82 éves férfi kórtörténetét ismertetik, akit gyakori hypoglykaemia miatt vizsgáltak. Betegüknél 4 évvel korábban prostata-carcinomát diagnosztizáltak, de a műtéttől elzárkózott. Vizsgálataik organikus hypoglykaemia mellett szóltak, alacsony széruminzulinszint mellett. Az insulinoma irányába végzett vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. A normális inzulinszerű növekedési faktor (IGF) 1-es típusa és kromogranin-A-érték mellett élettani tartományban lévő hypophysis- és perifériás hormonszinteket találtak. Mindezek alapján IGF-2 prohormont, illetve IGF-2-t szintetizáló és szekretáló prostatatumor jelenlétére gondoltak. A tartós hypoglykaemia miatt prostataműtétet javasoltak, melyet az ismétlődő hypoglykaemiák és a beteg rossz általános állapota miatt nem vállaltak. Terápiaként 5, majd 20%-os glukózinfúzió folyamatos adására szorultak. Később diazoxid és glukózinfúzió hatására a hypoglykaemiák uralhatók voltak, azonban a beteg hamarosan exitalt. A sectio és a szövettani vizsgálat a prostata-adenocarcinomát megerősítette, metasztázis nem volt kimutatható és pancreasérintettség sem igazolódott. Az immunhisztokémiai vizsgálat során a daganatsejtek igen erőteljes IGF-2-pozitivitást mutattak, ami megerősíti, hogy esetükben egy IGF-2-t szekretáló prostatatumor állt a súlyos hypoglykaemiák hátterében

Megbeszélés: Egyes mesenchymalis daganatok nagy mennyiségben választanak el IGF-2 prohormont, ami súlyos, kezelésre alig reagáló hypoglykaemiát okoz. Az IGF-2 prohormon közvetlenül serkenti a daganat, az izom és a zsírszövet glukózfelvételét, csökkenti a májból a glukóz kiáramlását, továbbá csökkenti az inzulinszintézist a pancreas béta-sejtjeire kifejtett gátló hatása következtében.

AMIKOR A SZÖVETTANI VIZSGÁLAT MEGLEPETÉST OKOZ: INTRAVASZKULÁRIS NAGY B-SEJTES LYMPHOMA MŰTÉTELEGEN ELTÁVOLÍTOTT HYPOPHYSIS-ADENOMA SZÖVETTANI VIZSGÁLATAKOR

Vadász János,⁽¹⁾ Barta György,⁽¹⁾ Ujj György,⁽²⁾ Pettendi Piroska,⁽²⁾ Czirják Sándor,⁽³⁾ Csomor Judit⁽⁴⁾

Hetényi Géza Kórház, I. Belgyógyászat-Endokrinológia,⁽¹⁾ Hematológia,⁽²⁾ Szolnok, Országos Idegtudományi Intézet,⁽³⁾ Semmelweis Egyetem, I. Patológiai Intézet,⁽⁴⁾ Budapest

Bevezetés: Az intravaszkuláris nagy B-sejtes lymphoma (IVL) ritka, de általában fatális kimenetelű kórkép, melyet a kis és középnagy ereket érintő masszív lymphoid sejt proliferáció jellemez. Hypopituitarismus kiváltó okaként csak néhány esetben diagnosztizáltak, hypophysis-adenomával való együttes előfordulása pedig irodalmi ritkaság.

Esetismertetés: 75 éves férfi betegüket bitemporális hemianopia miatt vizsgálták, melynek okaként MRI-vel suprasellarisan is terjedő hypophysis-macroadenomát találtak. A kórképet színezi, hogy fél évvel korábban gyomorstromatumor (GIST) miatt részleges reszekció történt, majd a szövettani lelet ismeretében imatinib-terápiát indítottak. A bazális hormonmérések szekunder hypothyreosis és hypogonadismust igazoltak. Tiroxinpótlás mellett paraseptalis transspenoidalis feltárásból az adenomát eltávolították. A szövettani vizsgálat kettős tumort mutatott a hormon nem termelő hypophysis-adenomában intravaszkuláris nagy B-sejtes lymphoma volt észlelhető. A műtét utáni felmérés panhypopituitarismus mellett szólt. Subsztitúciós terápiát kezdtek, majd az intravaszkuláris lymphoma miatt rituximabbal kiegészített, adriamycin, cyclophosphamid, vincristin, prednisonon (R-CHOP) kezelést indítottak, melyet két ciklus után tüdőgyulladás miatt halasztani kellett. Pulmonológiai ellátását követően állapota javult.

Megbeszélés: Bár a beteg kórtörténete még viszonylag rövid, a kezelést végző endokrinológus és hematológus team bízik a kedvező kimenetelben, a kemoterápia sikerességében, a komplett remisszió elérésében és a teljes hormonpótló kezelés eredményességében.

DISZKRÉT KÖRNYEZETTERHELÉSEK ÉS CALCIPAENIÁS ELVÁLTOZÁSOK

Valkusz Zsuzsanna,⁽¹⁾ Nagyéri György,⁽¹⁾ Radács Marianna,⁽²⁾ Hegedűs Béla,⁽²⁾ Julesz János,⁽¹⁾ Gálfi Márta⁽²⁾

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,⁽¹⁾ Juhász Gyula Pedagógusképző Kar⁽²⁾

A calcipaeniás csontelváltozások gyakorisága világszerte növekedik. A folyamatok etiológiájában a genetikai és/vagy patológiás okok mellett környezeti expozíciók is szerepet játszhatnak. A környezetterhelő ágensek közül a perzisztens, szerves szennyező (POP) és/vagy az endokrin rendszerrel interferáló (EDC) anyagok a calciotrop elemeket érintő, és csontzavarokat (is) kiváltó hatásai milligrammos vagy nagyobb dózisu és krónikus expozíciók esetén részben már ismertek.

Kísérleteinkben a táplálkozással megvalósuló, de törvényileg elhanyagolt, diszkrét dózisu POP/EDC expozíciók a csontmátrixban és/vagy a csont hisztológiai struktúrájában jelentkező esetleges hatásait vizsgálták egy alkalmas modellcsoport, a klórbenzolok segítségével.

Patkányokat igazoltan szubtoxikus dózisu, krónikus klórbenzolok elegyével (ClB) kezeltek gasztrointesztinálisan. A kezeléseket követően vér- és femurmintákat gyűjtöttek. A femurból készített metszeteken ellenőrizték a

csontszövet változásait a kezelési időtartamok függvényében. Mérték a mobilizálható Ca^{2+} -tartalmat, és a csont ásványianyag-tartalmát is.

A CIB kezelések hatására a csont ásványianyag-tartalma szignifikánsan csökkent, az elektromosan mobilizálható Ca^{2+} mennyisége szignifikánsan nőtt a kezelési időtartamok függvényében. Mindezzel hisztológiai eredményeink korreláltak, ugyanis erősen felritkult csontmátrixot detektáltak. Megállapították, hogy a POP/EDC behatásokat jól modellező CIB kezelések krónikus és szubtoxikus dózisban a csontelváltozások kockázatát szignifikánsan fokozzák.

TÁMOP 4.2.2./08/1; TÁMOP 4.2.1.B; ETT-345/2006 támogatásával

SZÉRUM 21-DEZOXIKORTIZOL VIZSGÁLATÁVAL SZERZETT TAPASZTALATOK KONGENITÁLIS ADRENALIS HYPERPLASIÁBAN

Varga Ibolya,^(1,2) Szücs Nikolette,⁽²⁾ Kiss Róbert,⁽²⁾ Igaz Péter,⁽²⁾ Bekő Gabriella,⁽³⁾ Adler Ildikó,⁽²⁾ Vajda Zsolt,⁽⁴⁾
Kender Zoltán,⁽²⁾ Tóth Miklós,⁽²⁾ Gláz Edit,⁽²⁾ Rácz Károly,⁽²⁾ Patócs Attila^(1,3)

MTA-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport,⁽¹⁾ Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati
Klinika,⁽²⁾ Semmelweis Egyetem, Központi Izotópdiaosztikai Laboratórium,⁽³⁾ Heim Pál Gyermekkórház,⁽⁴⁾
Budapest

Bevezetés: A kongenitális adrenalis hyperplasia leggyakoribb formáját, a 21-hidroxiáz enzim defektusát (CAH) a 17-hidroxiprogoszteron (17OHP) jelentősen megnövekedett szérumszintjén kívül a szérum 21-dezoxikortizol (21DF) koncentrációjának növekedése jellemzi. A 21DF szérumkoncentrációját a 17OHP-hez képest kevésbé befolyásolja a nem, az életkor és a menstruációs ciklus.

Célkitűzések: A 21DF mérésére érzékeny és specifikus radioimmunassay (RIA) kifejlesztése, a reggeli és ACTH-stimulációt követő szérumkoncentrációk referenciatartományainak meghatározása, valamint CAH-betegekben a szérum 21DF- és 17OHP-szintje mérése diagnosztikai értékének összehasonlítása.

Betegek és módszer: A szerzők a szérum 21DF-koncentrációját extrakciós kromatográfiát követően saját fejlesztésű RIA-val határozták meg. Összesen 123 egyén (101 egészséges és 22 betegségkókozó génmutációt hordozó klasszikus típusú CAH-beteg) mintáját elemezték. A szérummintákat 43 esetben reggel, 80 esetben ACTH-stimulációt követően nyerték. A mintákban meghatározott 21DF- és 17OHP-koncentráció diagnosztikai értékét ROC-analízissel elemezték.

Eredmények: A 21DF mérésére kifejlesztett RIA módszer érzékenysége <1 ng/dl volt, a variációs koefficiensek (CV) $13\pm 4\%$ (inter-ssay) és: $10\pm 3\%$ (intra-assay) voltak. A szérum 21DF- és 17OHP-koncentrációja között szoros korrelációt találtak ($R=0,87$). CAH-betegekben a reggeli 21DF- és 17OHP-értékek szignifikánsan nagyobbak voltak ($744,5\pm 160$ és 5043 ± 1428 ng/dl), mint a kontrollpopulációban ($8,1\pm 1$ és 140 ± 16). A ROC-analízis szerint a 21DF-mérés diagnosztikus értéke a klasszikus AGS bizonyítására jobbnak bizonyult, mint a 17OHP-vizsgálat ($AUC=0,959$ vs. $AUV=0,939$). A legoptimálisabb vágási érték a 21DF-mérés esetében 57 ng/dl volt, ami 90,9%-os szenzitivitással és 89,2%-os specificitással jelezte a betegséget.

Következtetések: A szérum 21DF-koncentrációja reggeli meghatározásának diagnosztikai értéke CAH-betegekben felülmúlja a reggeli szérum-17OHP-vizsgálatét.

FUNCTIONAL ENDOCRINE LABORATORY DIAGNOSTICS

Vermes István

University Twente, Enschede, The Netherlands & University of Pecs, Hungary

The development of techniques for the measurement of hormones in biological fluids have made it possible to assess endocrine functions in quantitative terms both in health and in diseases. However, measurement of individual hormones does not always allow separation of the normal and the abnormal. The broad normal range of some plasma hormone concentrations makes the interpretation of values in individuals unreliable if the previous

normal value for the person in unknown. In addition, there are subtle degrees of endocrine organ dysfunction that can be compensated for under basal conditions. Furthermore, in the recovery phase of many endocrine illness basal hormone levels do not necessarily provide insight into the needs for hormone replacement. The new laboratory methodologies made it possible to design approaches for the recognition of more subtle degrees of endocrine dysfunction. Three general types of functional tests are useful in assessing partial abnormalities of endocrine control mechanisms: serial hormone measurements, measurements of hormone pairs, and dynamic tests of endocrine reserve and endocrine feedback control. The aim of this presentation is to review briefly the various types of functional endocrine tests and show some of the problems in their interpretation.

A SZÉRUM ÖSZTRON (E1)- ÉS E1-SZULFÁT-SZINTJÉNEK, VALAMINT AZ EMLŐTUMORSZÖVET ÖSZTRON-SZULFATÁZ (STS) ENZIM AKTIVITÁSÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSE A SZTEROID- ÉS HER2-RECEPTOR EXPRESSZIÓVAL

Vincze Borbála,⁽²⁾ Czejda-Pommersheim Ferenc,⁽³⁾ Udvarhelyi Nóra,⁽⁴⁾ Horváth Zsolt,⁽⁵⁾ Kapuvári Bence,⁽²⁾ Kovács Judit,⁽²⁾ Sulyok Zoltán,⁽³⁾ Tóth László,⁽³⁾ Láng István,⁽⁵⁾ Kásler Miklós⁽¹⁾

Országos Onkológiai Intézet,⁽¹⁾ Biokémiai Osztály,⁽²⁾ Általános és Mellkassebészeti Osztály,⁽³⁾ Daganatpatológiai Osztály,⁽⁴⁾ Kemoterápia „B” Osztály,⁽⁵⁾ Budapest

Bevezetés: A szteroidhormonok cirkulációból történő felvétele és a szteroidmetabolizmus kulcsenzimeinek megváltozott expressziója befolyásolja a tumorszövet lokális ösztrogén-bioszintézisét. A tumorok 75–80%-ában igazolták az ösztron-szulfatáz enzim (STS) jelenlétét. Tanulmányozták a sebészeti beavatkozást megelőzően mért szérumszintek és a tumorszövet-receptorstátusza közötti összefüggést, továbbá mérték a tumor és a környező szövetminták STS aktivitását.

Módszerek: Posztmenopauzás primer emlőrákos betegek (N=1521) vérmintáiban izotópos módszerrel mérték a szérumparaméterek koncentrációját. A szövetek STS aktivitását radiokémiai, receptorexpresszióját immunhisztokémiai (ICH) módszerrel határozták meg. A HER2/neu gén amplifikációt FISH reakcióval igazolták. A statisztikai elemzést MedCalc Orvosi Statisztikai programmal végezték.

Eredmények: A szteroidhormonok emelkedett szérumszintje és az alacsony E1-S/E1 arány valószínűsíti a tumorszövet szteroidreceptor-pozitivitását. Az alacsony E1-szint és az emelkedett E1-S/E1 arány Her2-receptor-expresszióra utal. Szteroid- (N=44) és Her2-receptor-pozitív (N=20) tumorok enzimaktivitása között szignifikáns eltérést tapasztaltunk. Her2-expresszió esetében mértük a legmagasabb enzimaktivitást.

Megbeszélés: A szteroidhormonok szérumszintjének és a tumorszövet STS aktivitásának ismerete hozzájárulhat az emlőműtétet követő célzott terápia megválasztásához. A magas E1-S/E1 arány és az STS aktivitás emelkedett értéke markere lehet az emlőrák progressziójának.

A VAZOPRESSZIN KORFÜGGŐ SZEREPE AZ INDOMETACIN INDUKÁLTA GYOMORFEKÉLY KIALAKULÁSÁBAN

Zelena Dóra,⁽¹⁾ Filaretova, Ludmila⁽²⁾

MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest,⁽¹⁾ Laboratory of Experimental Endocrinology, Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Oroszország⁽²⁾

Bevezetés: A gyomorfekély gyakori előfordulása kiemeli a mechanizmusok tanulmányozásának fontosságát. A multifaktoriális szerepe miatt a vazopresszin (VP) a folyamat egyik tényezőjének tekinthető, bár a rendelkezésre álló eredmények nagyon ellentmondóak.

Célkitűzés: A VP szerepének tisztázása a gyomorfekély kialakulásában.

Anyag és módszer: Természetes mutációval VP-hiányossá vált Brattleboro patkányokat használtak és az indometacin indukálta gyomorfekélymodellt (35 mg/kg sc.) választották klinikai jelentősége miatt. Mivel a VP korfüggő módon vesz részt a stresszhormonok szintjének szabályozásában és a gyomornyálkahártya érzékenysége is korfüggő elváltozásokat mutat, ezért fiatal (4 hetes) és idős (kb. 1 éves) állatokat hasonlítottak össze.

Eredmények: A fiatal állatokban a VP hiánya csökkentette a fekélyképződést, míg az idősökben fokozta. 4 órával az indometacininjekció után mind az adrenokortikotropin-, mind a kortikoszteronszint, továbbá a vércukor szintje is magasabb volt a VP-hiányos állatokban a koruktól függetlenül. Az idős VP-hiányos állatok relatív csecsemőmirigysúlya kisebb volt, mint bármely más csoportnak.

Megbeszélés: Eredményeink alátámasztják, hogy a VP korfüggő módon vesz részt a gyomornyálkahártya indometacinnal szembeni ellenálló képességének kialakulásában. A kispatkányokban tapasztalható, rövid távú kortikoszteron- és vércukorszint-emelkedés közrejátszhat a védő hatásban, míg az idősöknél, amikor ezek az eltérések már hosszú távon fennállnak, illetve a csecsemőmirigy-beolvadás által jelzett immunzavarok is létrejöhetnek, akkor a nyálkahártya fokozott károsodása következik be. Eredményeink felhívják a figyelmet, hogy perinatális, illetve időskorban eltérő szabályozási mechanizmusok kerülhetnek előtérbe és ez eltérő terápiás beavatkozásokat tehet szükségessé.

NÉVMUTATÓ

Abant, Nuria Daviu	207	Fórizs Erzsébet	218
Ács Bence	228	Francz Mónika	218
Ács Orsolya Dóra IV. év. oh.	198	Freitas, Beatriz	210
Ács Tamás Bence VI. év. oh.	198, 207	Füzesi Tamás	223, 225
Adler Ildikó	208, 236	Gaal Zsolt	218
Ágota Katalin oh.	198	Gálfi Márta	222, 235
Almási Veronika	229	Gál István	209
Ambrus Csaba	203	Galuska László	203, 211, 220, 233
Andrásfalvy Márton	227	Garai Ildikó	211, 220, 228
Antony-Móré Piroska	203	Garamvölgyi Zoltán	208
Babos Zsófia oh.	199, 199	Gardi János	208
Bagdi Zita oh.	199, 199	Gárdus Dénes	201
Bajnok László	198, 199, 200	Gazdag Annamária	203, 209
Bakó Barnabás	201	Gereben Balázs	210
Bakó Gyula	201	Gergics Péter	202
Bálint Katalin	204	Gilde Katalin	205
Barta György	202, 234, 235	Gláz Edit	207, 226, 232, 236
Békési Gábor	202, 220	Gonda Gábor	204
Bekő Gabriella	236	Góth Miklós	205, 210, 216
Berényi Ervin	206	Görömbey Zoltán	205, 216
Béres László	203	Győry Ferenc	211, 220
Berta András	233	Halászlaki Csaba	212
Berta Eszter	203	Halász Zita	211
Bianco, Antonio C.	210	Hamar Judit	226, 232
Boda Judit	206, 224	Hazay Máté	203
Bódis Beáta	199	Hegedűs Béla	235
Bodor Miklós	203, 206	Horányi János	198, 203, 225, 232
Bodrogi Péter	211, 220	Horváth Dóra	212, 219, 223
Bors László	226	Horváth Henrik	212
Bud Vasile	216	Horváth Örs Péter	199
Butz Henriett	204	Horváth Zsolt	237
Czegény Ildikó	224	Hrabovszky Erik	213, 221, 222
Czejda-Pommersheim Ferenc	237	Hubina Erika	205, 213, 216
Czirják Sándor	204, 217, 226, 235	Hunyady László	214
Csajbók Éva	218	Igaz Péter	204, 214, 218, 226, 227, 232, 233, 236
Csákváry Violetta	204	Illyés György	202
Cseke Béla	203, 206	Iványi Attila	216
Csomor Judit	235	Jenei Zoltán	209
Dabasi Gabriella	212	Juhász Ferenc	211, 220
Dénes Judit	205, 216	Juhos Erzsébet	232
Dóczy Tamás	226	Julesz János	208, 222, 229, 235
Éder Katalin	233	Kádár Andrea	223
Édesné Boldizsár Mariann	205	Kalló Imre	210, 213, 221, 222
Egri Péter	210	Kapuvári Bence	237
Erdei Annamária	206, 233	Kásler Miklós	237
Falus András	227, 233	Keller Éva	221
Fehér János	202	Kender Zoltán	215, 236
Fejős Zsuzsanna	205	Kerti Andrea	228
Fekete Csaba	223, 225	Keszthelyi Zsuzsanna	199
Feldman Karolina	207, 225	Kiss Lajos	212
Filaretova, Ludmila	237	Kiss Róbert	232, 236
Fink, Ludger	234	Klausz Barbara	207
Fodor Anna	207	Konrády András	215

Karbonits Márta	204
Kovács Attila	233
Kovács Balázs	218
Kovács Gábor	205
Kovács Gábor László	216
Kovács Judit	237
Kovács L. Gábor	212, 223
Kovács László	205, 216
Kozlovszky Bertalan	218
Kövesdi Zsófia V. oh.	207
Krasznai Géza	234
Kriszt Balázs	218
Krueger, James M.	208
Kulka Janina	233
Kun Imre Zoltán	216
Kunos László	215
Lakatos Gergely	217
Lakatos Péter	212, 217 , 229
Láng István	237
Lechan, Ronald M.	210, 223, 225
Leiszter Katalin	208
Lendvai Nikolett a	198, 218 , 225
Lengyel Gabriella	220
Leövey Tibor	218
Likó István	204
Liposits Zsolt	210, 213, 221, 222, 223, 225
Liszky Gabriella	205
Loibl Csaba	226
Losonczy György	215
Lőcsei Zoltán	212, 219
Lukács Géza	211, 220
Magony Sándor	208
Majnik Judit	198
Marczell István	202, 220
Masát Péter	204
Mezősi Emese	198, 199, 200, 226
Milutin Doina	216
Moldvai Zsófia	215
Molnár Jeannette	208
Molnár S. Csilla	213, 221 , 222
Mondok Ágnes	207
Munayem Khan Mohammed ..	204
Mühl Diana	226
Nadal, Roser	207
Nagyéri György	222 , 235
Nagy Péter	215
Nagy Rita	219
Nagyunyomi-Sényi Kata	223
Nagy V. Endre	203, 206, 209, 211, 224, 233
Nagy Zsolt	212
Nagy Zsuzsanna	198, 199
Nemes Orsolya	199
Németh Julianna	201
Nyári Tibor	208
Ocskó Tímea	222
Ondré Dóra	229
Opra Barna	223
Oroszlán György	204
Ottó Szabolcs	205
Ovári László	232
Pajor Attila	203
Palkovits Miklós	221
Papió, Cristina Rabasa	207
Patócs Attila .. 198, 204, 207, 212, 218, 224 , 225, 226, 227, 228, 229, 233, 236	
Penyigei Nóra	206, 224
Pettendi Piroska	235
Pintér Ottó	207
Podolyák Réka	226, 232
Pusztai Péter	226
Rácz Gergely	233
Rácz Károly .. 198, 202, 204, 207, 215, 217, 218, 219, 220, 223, 225, 226, 227, 228, 232, 233, 236	
Radács Marianna	222, 235
Raizer György	225
Riedl Erika	202
Rigó János Jr.	208
Riss Éva	202
Rucz Károly	198, 199
Ruzsa Beáta	198, 199, 226
Sármán Bea	232
Sárvári Anna	225
Schmidt Erzsébet	200
Schneider Gyula	229
Sereg Márta	226
Sohár Gábor	226
Solymosi Tamás	227
Speer Gábor	212
Sréter Lídia	215
Sulyok Zoltán	237
Szabados Lajos	203, 233
Szabados László	211, 220
Szabó Ildikó	218
Szabó István	207
Szabó László	204
Szabolcs István	212, 216
Szabó Péter	228 , 233
Szabó Péter M.	202, 227
Szántó Zsuzsanna	216
Szappanos Ágnes	198, 207, 228
Szécsi Mihály	229
Székács Béla	202
Szoboszlay Sándor	207
Szücs Nikolette	198, 207, 217, 218, 226, 232, 236
Takács István	212, 229
Takáts Zoltán	230
Tamási Viola	227
Tárczy Csaba	232
Toldy Erzsébet	212, 219, 223, 231 , 232
Tolvaj Gyula	205
Tóth Géza	232
Tóth István	229
Tóth László	237
Tóth Miklós .. 198, 202, 207, 215, 218, 225, 226, 227, 228, 231 , 232, 236	
Tőke Judit	226, 232

Tömböl Zsófia	227, 233	Vereczkey András	199
Tulassay Zsolt	202, 220	Vermes István	236
Udvarhelyi Nóra	237	Vincze Borbála	205, 237
Uhrin Katalin	202	Vörös Attila	216
Ujhelyi Bernadett	203, 206, 233	Winternitz Tamás	212
Ujj György	235	Wittmann Gábor	223
Ungváry György	234	Wölfling János	229
Urbancsek Hilda	233	Zalai Dénes	223
Vadász János	202, 234, 235	Zalatnai Attila	212, 233, 234
Vadnay István	232	Zámbó Katalin	200
Vajda Zsolt	225, 236	Zelena Dóra	207, 237
Valkusz Zsuzsanna	208, 218, 222, 235	Zeöld Anikó	210
Varga Ibolya	207, 226, 236	Zivkovic Vladimir	204
Varga János	207		

Félkövér szedés: első szerző.

JEGYZET

JEGYZET

IV. D. A

JEGYZET