

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



Thiogamma

alfa-liponsav tartalmú filmtabletta 30x, 60x



Gabagamma

gabapentin tartalmú kemény kapszula



Neuropathiák oki kezelése

...és a fájdalom csendesül

EÜ90%-os támogatással mindkét gyógyszer felírható

A Magyar Diabetes Társaság szakmai irányelve szerint neuropathia diabetica fennállása esetén az oki és a tüneti kezelés lehetőségei a jobb terápiás eredmény elérése érdekében egymással kombinálhatók.^{1,2,3}

¹ Földesi Irén, Molnár Márk Péter A cukorbetegség kezelése a szakmai irányelvek és a finanszírozási szabályok tükrében. Diabetologia Hungarica 2009; XVII. évf. 4. ² Kempler P, Jermendy Gy. Az alfa-liponsav helye a neuropathia diabetica kezelésében. Diabetologia Hungarica 2009; 17: 15-27 ³ Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve - A diabetes mellitus kórműzése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban; Egészségügyi Közlöny 2006. év 5. szám 2. kötet.
Árak: Thiogamma oral 600 mg 30x: Br. fogy. ár: 4.908 Ft., EÜ 90% tám. összege: 4.417 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 491 Ft., Thiogamma oral 600 mg 60x: Br. fogy. ár: 9.283 Ft., EÜ 90% tám. összege: 8.355 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 360 Ft., Gabagamma 300mg 50x: Br. fogy. ár: 3.595 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 3.235 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 360 Ft., Gabagamma 300mg 100x: Br. fogy. ár: 7.338 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 6.471 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 452 Ft., Gabagamma 400mg 50x: Br. fogy. ár: 4.518 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 4.066 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 452 Ft., Gabagamma 400mg 100x: Br. fogy. ár: 9.052 Ft., EÜ90%-os támogatás összege: 8.147 Ft., Tér. díj EÜ90%-os tám. mellett: 452 Ft.
EÜ90%-os támogatás indikációs pontja: 2/b. Az árak havonta változhatnak. Az aktuális fogyasztói árral és a támogatással kapcsolatosan, kérjük látogasson el a www.oepp.hu weboldalra! Dokumentum lezárásának időpontja: 2010.03.09.

WÖRWAG PHARMA KFT.
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.
Tel.: (1) 345-7350



Fax: (1) 345-7353
www.worwagpharma.hu
worwag@worwag.hu

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- DR. SZÉKELY HAJNAL 397 A GASTROPARESIS KÓRISMÉJE ÉS KEZELÉSE
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. POCSAY GÁBOR 409 POSZTPARTUM THYREOIDITIS
- DR. PREGUN ISTVÁN 413 PROTONPUMPAGÁTLÓ KEZELÉS:
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ ÉLETFOGYTIGLAN?
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. TÓKE JUDIT 419 AZ ASCITES KORSZERŰ KEZELÉSE
DR. TULASSAY ZSOLT

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- ZSIPPAI ADRIENN 425 GÉNEXPRESSZIÓS VIZSGÁLATOK
SZABÓ DIÁNA RITA MELLÉKVESEKÉREG-DAGANATOKBAN
DR. SZABÓ PÉTER M.
DR. TÖMBÖL ZSÓFIA
DR. RÁCZ KÁROLY
DR. IGAZ PÉTER
- DR. NAGY GÁBOR 435 AZ ENDOGÉN OUABAIN ÖSSZEFÜGG
DR. GASZNER BALÁZS A HYPERTONIÁS BETEGEK
DR. LÁNYI ÉVA KARDIOVASZKULÁRIS ÁLLAPOTÁVAL
DR. MARKÓ LAJOS
DR. FEHÉR ESZTER
DR. CSEH JUDIT
DR. KÓSZEGI TAMÁS
DR. BETLEHEM JÓZSEF
DR. SULYOK ENDRE
DR. CZIRÁKI ATTILA
DR. WITTMANN ISTVÁN
- DR. STARK JÚLIA 443 A CSONTSŰRŰSÉG VIZSGÁLATA IRRITÁBILIS
DR. ZÁGONI TAMÁS BÉL SZINDRÓMÁBAN
DR. TÓTH MIKLÓS
PAWEŁ GUTAJ
DR. TULASSAY ZSOLT

ESETTANULMÁNYOK

DR. NÉMETH NÓRA
DR. ISTENES ILDIKÓ
DR. PUTZ ZSUZSANNA
KÖREI ANNA ERZSÉBET OH
HARASZTI RÉKA ÁGNES OH
DR. SALLAI LÁSZLÓ
DR. MARTOS TÍMEA
DR. KERESZTES KATALIN
DR. KEMPLER PÉTER

449 SÚLYOS AUTONÓM ÉS SZENZOROS
NEUROPATHIA MÁJCIRRHOZIS,
IGA-NEPHROPATHIA ÉS 2-ES TÍPUSÚ
CUKORBETEGSÉG KÖVETKEZTÉBEN

DR. TÓTH GÉZA
DR. JUHOS ERZSÉBET
DR. TÁRCZY CSABA
DR. OVÁRI LÁSZLÓ
DR. KNEFFEL PÁL
DR. LŐCSEI ZOLTÁN
DR. TOLDY ERZSÉBET

453 A PAJZSMIRIGY MŰKÖDÉSE
MOLATERHESSÉGBEN KÉT ESET
BEMUTATÁSA KAPCSÁN

DR. MÜLLNER KATALIN
DR. TULASSAY ZSOLT

458 A DERMATOMYOSITIS ENDOSZKÓPOS
MEGNYILVÁNULÁSAI

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

RÁNKI JÚLIA

461 A ZENE ÁTVISZ EGY MÁSIK DIMENZIÓBA
KELLER ANDRÁS ÉS KACZANDER ORSOLYA

463 BESZÁMOLÓ A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ
TÁRSASÁG 43. NAGYGYŰLÉSÉRŐL

464 MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG
2010. NOVEMBER 11-ÉN MEGVÁLASZTOTT
VEZETŐSÉGI TAGJAI ÉS AZ ÚJ ELNÖKSÉGI
TAGOK

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Müllner Katalin

1999-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd 2003-ban PhD-fokozatot szerzett. 2006-tól dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belklinikáján, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos.

Dr. Nagy Gábor

2005-ben szerzett általános orvosi diplomát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. 2005-től tanársegéd a PTE Egészségtudományi Karának Sürgősségi Ellátási Tanszékén, jelenleg aneszteziológia és intenzív terápia rezidens. 2007 óta a PTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrumában PhD-hallgatóként folytat tudományos munkát. Fő érdeklődési területe a hipertónia hormonális hátterének vizsgálata.

Dr. Németh Nóra

2009-ben summa cum laude végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Az I. Belgyógyászati Klinika Neuropathia Munkacsoportjának TDK-s hallgatóként lett tagja. E tevékenységét 2009-től kezdődően PhD-ösztöndíjas hallgatóként folytatja. Kutatási területe a csökkent glukóztoleranciához (IGT) csatlakozó idegrendszeri károsodás vizsgálata.

Dr. Pocsay Gábor

1969-ben szerzett diplomát Szegeden az Általános Orvosi Karon. 1970-től a gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház I. sz. Belgyógyászati Osztályán dolgozik. 1974-ben belgyógyászból, 1986-ban endokrinológiából szakvizsgázott. 1997-től 2009-ig, nyugdíjba vonulásáig osztályvezető főorvos volt. Érdeklődési területe: az endokrinológián belül a pajzsmirigybetegek, különösen a differenciált pajzsmirigykarcinómák.

Dr. Pregon István

1995-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzése óta az egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, egyetemi tanársegéd. 2000-ben belgyógyászból, 2005-ben gasztroenterológiából szerzett szakvizsgát. 2002-től a klinikán működő osteoporosis centrum munkatársa. Fő érdeklődési területe a nyelőcső és gyomor betegségei, a neuroendokrin daganatok és az idült májbetegségek.

Dr. Stark Júlia

2010-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2007-ben kezdte tudományos diákkori munkáját a SE II. Belgyógyászati Klinikán. Kutatási területe az irritábilis bél szindróma lehetséges gyulladásos eredete és ennek megfelelő extraintestinalis tünetei a gyulladásos bélbetegségekkel összehasonlítva. Jelenleg a SE II. Belgyógyászati Klinika PhD hallgatója, témája a szteroidhormonok antioxidáns hatásának vizsgálata.

Szabó Diána

2010-ben végzett a Budapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen Biomérnök szakon, alkalmazott biotechnológia szakirányon. Egyetemi éve alatt Tübingenben és a berlini Deutsches Rheuma-Forschungszentrumban végzett kutatómunkát. 2010-ben felvételt nyert a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájába, a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola „Hormonális Szabályozó Mechanizmusok” programjába.

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. Rácz 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 rovatvezető:

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: Guti Péter

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studio

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 anyagok – 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>

Dr. Székely Hajnal

2001-ben szerzett diplomát a Marosvásárhegyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 2003-ban a SE ÁOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004–2006 között gasztroenterológus rezidensként, 2006 óta szakorvosjelöltként dolgozik a SE II. Belgyógyászati Klinikáján, 2010-ben gasztroenterológia szakvizsgát tett.

Dr. Tóth Géza

A Debreceni OTE-n szerzett diplomát 1994-ben. Belgyógyász és endokrinológus szakorvos. 2008. október 30-ig az egri Markhot Ferenc Kórház I. sz. Belgyógyászati Osztályán dolgozott. Azóta a mezőkövesdi, valamint a salgótarjáni Szent Lázár Megyei Kórház Endokrinológiai szakrendeléseit vezeti. Érdeklődési területe a pajzsmirigybetegek ultrahangos vizsgálata.

Dr. Tőke Judit

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán 2001-ben végzett. 2001–2003-ig a Semmelweis Egyetem belgyógyász központi gyakornoka, 2003–2004-ig a Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórházának Diabetológiai és Endokrinológiai Osztályán általános orvos. 2004–2008-ig a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának nappali tagozatos, ösztöndíjas hallgatója, kutatási területe a csontanyagcsere szabályozómechanizmusainak vizsgálata. 2009-ben sikeresen megvédte doktori disszertációját. 2009-től a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján klinikai orvos. Szakmai érdeklődési területe az anyagcsere- és hormonális betegségeket kísérő csontanyagcsere-rendellenességek klinikai kutatása.

Zsippai Adrienn

2004-ben végzett a Debreceni Egyetem biológus-biotechnológus szakán. Szakdolgozatát Angliában, a University of Surrey, Guildfordban készítette. 2008-ban diplomát szerzett az Eötvös Loránd Tudományegyetem posztgraduális szakmikrobiológus szakán. Jelenleg a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolájának másodéves PhD-hallgatója a „Hormonális Szabályozó Mechanizmusok” programban.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ kínálatából

A Rehabilitációs orvoslás tankönyv széles körű seregszemlét tart a rehabilitáció szerteágazó, mégis egységes egészén. Az alapos körülményekkel készült munka egyúttal azt a sokrétű specializációt is bemutatja, amely az orvosi rehabilitációban, akár csak más szakterületeken az elmúlt évtizedekben végbement és ma is folyik. Az átfogó rehabilitáció sikere összefügg a betegséget, ha esetet megelőző életmóddal, a különböző korosztályok életvitelével, a rehabilitációra szoruló fizikai és pszichikai kondíciójával. Ez az új, nagyigényű tankönyv ismét fontos lépést jelent a szakvizsgák előkészítésében, a graduális és posztgraduális oktatásban.

Megrendelhető, megvásárolható honlapunkon és mintaboltjainkban

www.medicina-kiado.hu



medicina

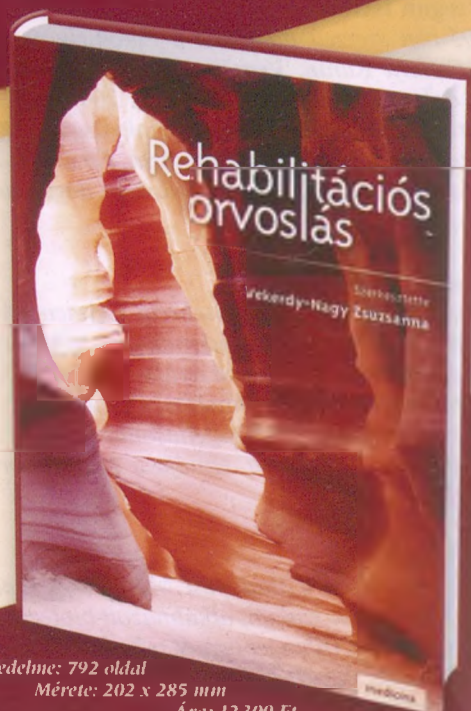
Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16. • Tel.: +36(1)312 2650

Terjedelme: 792 oldal

Mérete: 202 x 285 mm

Ára: 12 300 Ft



A GASTROPARESIS KÓRISMÉJE ÉS KEZELÉSE

Dr. Székely Hajnal, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika, SE-MTA
Endokrinológiai és Gasztroenterológiai Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyomorürülés összetett és összerendezett folyamat. Szabályozásában a nervus vagus efferens szára, a szimpatikus gerincvelői rostok, az enterális idegrendszer serkentő kolinerg és gátló nitrterg idegszálai, a mienterikus plexusban található és a gyomor „pacemaker”-ének tartott intersticiális Cajal-sejtek, valamint a gyomorfal simaizomzata együttesen vesznek részt. A klinikai gyakorlatban gastroparesisen a gyomor olyan tartósan (legalább három hónapon át) fennálló motilitási zavarát értjük, ami leginkább a szilárd ételek fogyasztása utáni elhúzódó ürülést jelent, miközben mechanikus akadály nem mutatható ki. Számos oka lehet; az esetek többsége idiopathiás, diabeteses, illetve posztoperatív gastroparesis. A klinikai tünetek (hányinger, hányás, puffadás, korai teltségérzés, hasi fájdalom, testsúlycsökkenés, székrekedés) és a különböző alapbetegségek vethetik fel a gastroparesis lehetőségét. A gyomorürülés vizsgálatára több lehetőség áll rendelkezésre, jelenleg is a szcintigráfia a legjobb módszer. A kezelés a folyadék-, az elektrolit- és a tápanyaghiány pótlására, a gastroparesis okának felismerésére és befolyásolására, a tünetek mérséklésére irányul. Ehhez gyógyszeres, endoszkópos, illetve végső esetben sebészi megoldás ismert. A kezelést a tünetek súlyosságához kell igazítani. Enyhe esetben étrendi módosítások próbálhatók ki. Szükség esetén kis dózisú antiemetikum vagy prokinetikum is javasolható. A mérsékelt stádiumban antiemetikum és prokinetikum rendszeres, együttes adása javasolható. A súlyos formában agresszívebb kezelés (intravénás folyadékpótlás és gyógyszerek, enterális vagy parenterális tápanyagpótlás) és endoszkópos vagy sebészi beavatkozás is szükséges lehet.

Kulcsszavak: gastroparesis, szcintigráfia, prokinetikum, antiemetikum, elektromos serkentés

Székely H, Tulassay Zs: THE DIAGNOSIS AND THE TREATMENT OF GASTROPARESIS

SUMMARY: Gastric emptying is a complex process. Coordination of normal gastric emptying is carefully regulated and governed by vagal efferent nerves, the colinerg stimulating and nitric inhibitory nerves of the enteric nervous system, the interstitial cells of Cajal and the gastric smooth muscles. Gastroparesis is a symptomatic chronic disorder of the stomach characterized by delayed gastric emptying in the absence of mechanical obstruction. Gastroparesis occurs in many clinical settings; idiopathic, diabetic, and postsurgical etiologies comprise the majority of cases. Symptoms (nausea, vomiting, early satiety, postprandial fullness, abdominal discomfort or pain, weight loss, constipation) and underlying diseases may suggest the presence of gastroparesis. Numerous investigations are available for determining the emptying rate of a solid meal from the stomach; scintigraphy is regarded as the standard measurement technique. The principles for management of gastroparesis involve correction of hydration and nutrition, identifying and treating the underlying disorder, and influencing the symptoms with a variety of medical, endoscopic, or – as last resort – surgical options. Assessment of severity is important for appropriate management. Mild, intermittent symptoms may be controlled with diet modification and avoidance of exacerbating agents. Low doses of antiemetic agents or prokinetics may be needed. Moderately severe cases may be influenced by the regular administration of prokinetic drugs and antiemetic agents. Severe symptoms require intravenous fluids, medications, enteral or parenteral nutrition and endoscopic or surgical therapy.

Key word: gastroparesis, scintigraphy, prokinetic drugs, antiemetic agents, electric stimulation

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 397–407.

A normális gyomorürülés összetett és összerendezett folyamat, amelynek szabályozásában a nervus vagus efferens szára, a szimpatikus gerincvelői rostok, az enterális idegrendszer serkentő kolinerg és gátló nitrterg idegszálai, a mienterikus plexusban található és a gyomor „pacemaker”-ének tartott intersticiális Cajal-sejtek, valamint a gyomorfal simaizomzata együttesen vesznek részt.

Az éhomi gyomor-összehúzóási mintát ciklikus motoros jelenség jellemzi – ez a migráló motoros komplex (MMC). Egészséges egyénekben kb. 90 percenként jelentkezik, étkezést követően négy órával kezdődik, amikor a gyomor lényegében teljes mértékben kiürítette a táplálékot. Az MMC négy fázisból áll. Az I. fázist motoros nyugalom jellemzi (40–60 percig tart). A II. fázist 30–50 percig tartó fokozódó, de sza-

bálytalan összehúzódások képezik. A III. fázis 5–10 percig tartó erőteljes, ritmikus összehúzódásokból áll – ez idő alatt ürül ki a gyomorból az emésztetlen tartalom. A pylorus elernyed, ezáltal a nagyobb méretű és fel nem szívódó részek a duodenumba jutnak. A IV. fázis a III. fázis összehúzódásai és az inaktivitási periódus közötti rövid szakasz.

Az étkezések közötti, interdigesztív fázisban az MMC kétóránként jelentkezik. Étkezéskor szabályozottabb antrális és duodenális ritmus alakul ki, amely a folyadékok és oldódó szilárd tápanyagok anterográd haladását és keverését biztosítja. Ilyenkor a gyomor motoros aktivitását átlagosan percenként 3 ciklus, a duodenumét percenként 12 ciklus jellemzi.^{4,7}

A gyomor válasza a táplálékfelvétellel, a gyomor alkalmazkodása

Étkezést követően a gyomor a vagusreflexen át alkalmazkodik, amelynek eredményeként tárolni képes az elfogyasztott táplálékot anélkül, hogy a gyomorban levő nyomás lényegesen változna.

A reflex két tényezőtől tevődik össze: elsőként étkezést követően másodpercekkel ún. receptív ellazulás jelentkezik, amely a disztális nyelőcső-záróizom és a gyomor proximális részének ellazulásából adódik. Létrejöttében nikotin-, muszkarin- és nitrikus oxid jelfogók játszanak szerepet. Az ezt követő ún. adaptív ellazulás lassúbb folyamat, amelyet a gyomor és a duodenum tágulása vált ki és vélhetően bizonyos specifikus tápanyagok módosítanak. A gyomorfal mechanoreceptorainak, valamint a gyomor és a duodenum ozmo- és kemoreceptorainak serkentése képezi az afferens jelzést. Az alkalmazkodási reflex szerotoninfelszabadulást és a nitrérg motoros neuronok aktivációját feltételezi.⁴

A tápanyag gyomorból való kiürülése

A gyomorürülés összerendezett aktivitást jelent a fundus, antrum, pylorus-sphinchter és duodenum között. A fundus és az antrum simaizom-összehúzódásai elsősorban kolinerg úton valósulnak meg. Az antrum ritmusos összehúzódásai (lassú hullámok) a nagyobb méretű táplálékreszeket az emésztéshez megfelelő méretűvé bontják. Ezen összehúzódások ütemét (átlagosan 3 ciklus percenként) a ritmusszabályozó intersticiális Cajal-sejtek hangolják össze. A Cajal-sejtek területéről (gyomorfundus és -test határa) induló elektromos aktivitás lassú hullámok formájában végighalad a gyomorpylorus felé; ezek a lassú hullámok nem közvetlenül, hanem az enterikus idegvégződésekből történő több neurotranszmitter felszabadulása révén eredményeznek simaizom-összehúzódást. Étkezés okozta stimuláció hatására a gyomor-simaizomsejtek depolarizációja és elektromechanikai kapcsolódás jön létre. Ez akciós potenciált eredményezve a simaizomsejtek kontrakcióját váltja ki. A létrejövő lassú hullámok a gyomortartalom ürülését segítik (1 ábra).⁶

A pylorus-záróizom ellazulása lehetővé teszi a kis méretű ételrészek gyomorból duodenumba való jutását. A pylorus ellazulása a gátlóidegek, a felszabadított nitrogén-oxid (NO) és vélhetően a vazóaktív intesztinális polipeptid (VIP) által irányított folyamat.

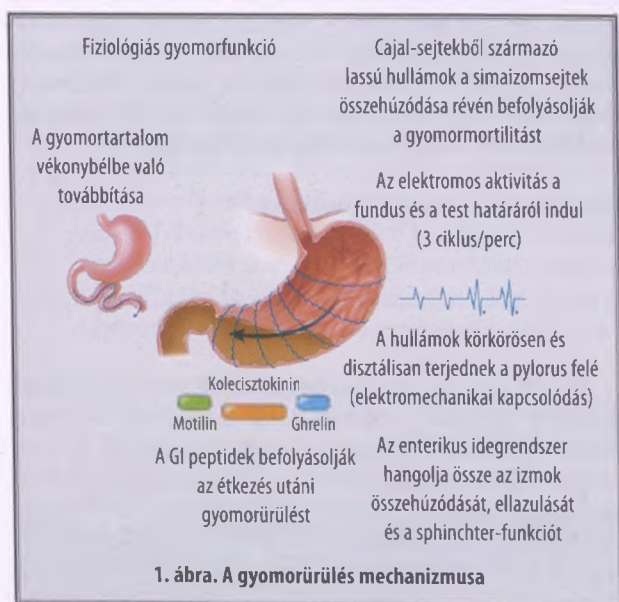
A szilárd ételek gyomorból való ürülésének sebességét több tényező befolyásolja; elsősorban az étkezés mennyisége, kalóriatartalma, összetétele és a környezet glukózkoncentrációja említhető. Emellett az ozmolalitás, hőmérséklet, testtartás és a stressz is befolyásolja a gyomor ürülését.^{4,5,8}

Gastroparesis

A gastroparesis a gyomor krónikus tüneteket okozó motilitási zavara, amelyet lassult gyomorürülés jellemez mechanikus elzáródás nélkül. A tünetek változatosak; korai jóllakottság, étkezést követő teltségérzés, hányinger, hányás, puffadás, felhasi kényelmetlenség-érzés jelentkezhetnek.

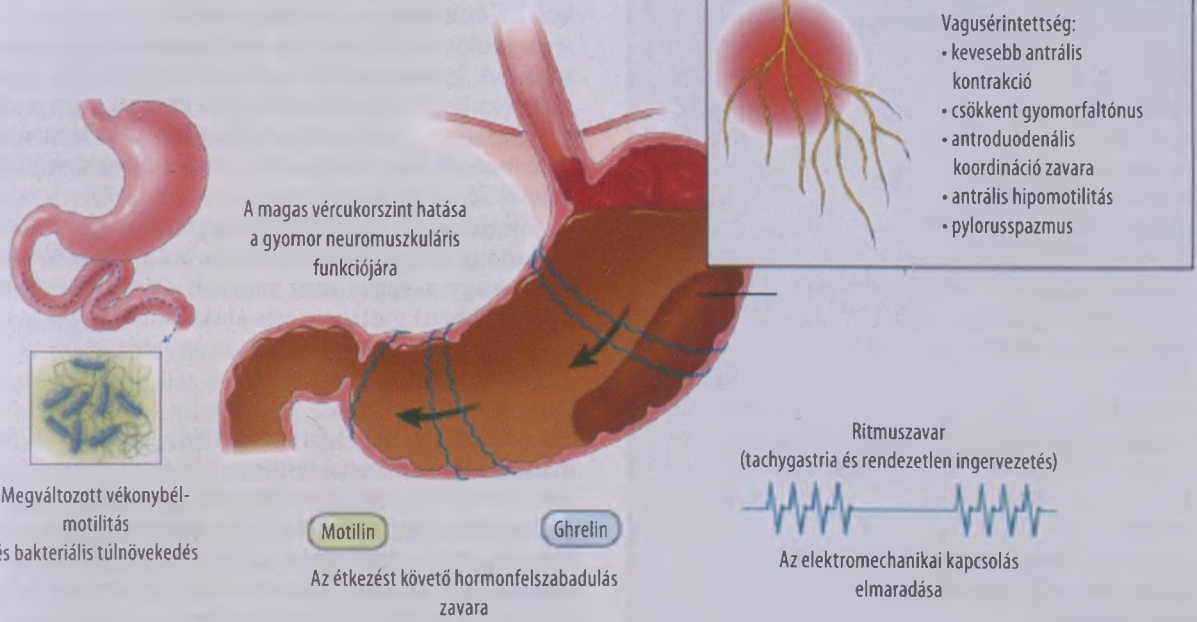
A betegségre utalhatnak az állandósuló emésztőrendszeri panaszok. Jellegzetes a panaszok jelentkezésének étkezéssel való összefüggése (étkezést követően rövidesen hányinger, hasi diszkomfort alakulhat ki, míg a hányás rendszerint étkezés után 1–4 órával, éjszaka vagy a reggeli étkezést megelőzően jelentkezik – ez utóbbi esetben a korábbi étkezésekkor elfogyasztott táplálék ürülése figyelhető meg). A kórisme fontos eleme, hogy a tünetek hátterében gyomorürülési akadály nem mutatható ki.⁶

A kórkép gyakorisága pontosan nem ismert; felmérések szerint a felnőtt lakosság kb. 4%-ában jelentkezhetnek a betegségre utaló tünetek. A betegek többsége, egsz adatok szerint több mint 80%-a nő.



1. ábra. A gyomorürülés mechanizmusa

Gastroparesis



2. ábra. A gastroparesis kialakulásában szereplő tényezők

Az átlagos életkor 33,7 év. Nem tisztázott, hogy a nőkben gyakoribb előfordulás a betegségre való specifikus hajlam vagy a tünetek gyakoribb megnyilvánulásának a következménye.

Gastroparesis számos kórképben jelentkezhet; az esetek többségét az idiopathiás (36%), a diabeteses (29%) és a posztoperatív (13%) formák képezik.¹⁰ A kórkép létrejöttének lehetséges mechanizmusát a 2. ábra mutatja be.

Kóreredet

Lényegében minden, az emésztőrendszerben neuromuskuláris működészavart okozó betegség okozhat gastroparesist. A gastroparesis lehetséges okait az 1. táblázat foglalja össze. Az idiopathiás kórfomák 23%-a akut, vírusos gastroenteritis-szerű tünetekkel, 19%-a refluxbetegséggel és diszpepsiával, valamint cholecystectomiával társul. Mienterikus hypoganglionismust, illetve az intersticiális Cajal-sejtek számának csökkenését egyaránt leírták idiopathiás gastroparesisben.^{5,8,10}

Kórélettan

A gyomor motilitását több tényező befolyásolhatja; motoros működészavar (hipomotilitás, pylorusspasmus), kóros szenzoros működés (megváltozott fundusellazulás, -alkalmazkodás és -érzékelés), elektrikus funkciózavar (gyomoraritmiák, kóros propagáció), központi idegrendszeri hatások (amelyek hányingert és hányást okoznak) és egyéb tényezők (bakteriális

túlnövekedés, zsigeri hiperalgéria és emésztőrendszeri hormonok) szerepe említhető. Az autonóm neuropathia, a Cajal-sejtek károsodása, a szérum vércukorszintjének változásai és pszichoszomatikus tényezők is szerepet játszanak.^{3,4}

A bizonyítható ok nélkül jelentkező meglassult gyomorürülés a gastroparesis leggyakoribb formája. Idiopathiás gastroparesises betegek egy része fertőzőes, víruszerű betegséget vagy prodromát említ a betegség kezdetekor. A kórtan a diabeteses kórfomát utánozza, a fundus alkalmazkodási zavarával és az antrum hypomotilitásával. A gyomor motilitási zavarához a vékonybél kóros mozgása társulhat azonos mechanizmussal.

A gastroparesis a cukorbetegség jól ismert szövődménye, és klasszikusan azokban a betegekben jelentkezik, akiknek hosszú ideje fennálló 1-es típusú cukorbetegsége és egyéb szövődménye (retinopathia, nephropathia, perifériás neuropathia) van.⁷ Cukorbetegségben a gastroparesis vélhetően többtényezős; a legfontosabb kórerediti tényezők a vagális autonóm neuropathia és a Cajal-sejtek károsodása, valamint a következményesen megváltozott neurális ellenőrzés. Diabeteses gastroparesis eseteiben a szimpatikus idegrostok számának csökkenését és – kompenzáló mechanizmusként – fokozott kolinerg aktivitást igazoltak. A vagus ideget érintő autonóm neuropathia az antrális kontrakciók számának, a gyomor izomtonusának csökkenését, megváltozott antroduodenális koordinációt, antrális hipomotilitást és pylorusspazmust eredményezhet – ezek együttesen a gyomorürülés lassulását eredményezik.

1. táblázat. A gastroparesis (nem elzáródásos lassult gyomorürülés) okai

Idiopathiás	(36%)
Diabetes mellitus	(29%)
Posztoperatív	(13%)
• Részleges gyomorcsonkolás / vagotómia	
• Bariátriai sebészi beavatkozás	
• Nissen-fundoplikáció	
• Szervátültetés: tüdő, szív-tüdő	
Lassult gyomorürüléssel járó emésztőrendszeri kórképek	
• Krónikus intesztinális pseudoobstrukció	(4,1%)
• Gastroesophagealis refluxbetegség	
• Achalasia	
• Gyomorfekély	
• Atrophiás gastritis	
• Funkcionális diszpepszia	
• Hypertrophiás pylorus-stenosis	
• Coeliakia	
Lassult gyomorürüléssel járó nem-emésztőrendszeri kórképek	
• Étkezési rendellenesség: anorexia	
Neurológiai betegségek	
• Központi idegrendszeri tumorok	
• Parkinson-kór	(7,5%)
Kollagénbetegségek	(4,8%)
• Scleroderma	
• Szisztémás lupus erythematosus	
• Amyloidosis	
Endokrin és metabolikus betegségek	
• Pajzsmirigyműködés-zavar	
• Mellékpajzsmirigyműködés-zavar	
• Krónikus veseelégtelenség	
• Krónikus mezenterialis ischaemia	
Tumorral összefüggő (paraneopláziás) gastroparesis (emlő-, kissejtes tüdő-tumor, hasnyálmirigy-tumor)	
Gyógyszer okozta gastroparesis (ópiátok, antikolinergikumok, béta-adrenergikumok, Ca-csatorna-blokkolók, glukagon)	

Diabetesez gastroparesisben a Cajal-sejt-hálózat károsodása elektromechanikus kapcsolódási zavart eredményezhet, ezáltal a gyomorürülés ritmusának zavarához vezetve. Más tényezők – a pylorus megváltozott NO-szintetáz aktivitása, a simaizom kóros működése – szerepe is ismert.⁶

A hyperglykaemiának lényeges járulékos hatása van. A hirtelen kialakuló hyperglykaemia a gyomorürülés ritmusának zavara révén diszpepsziát okozhat. A szérum tartósan magas glukózsztíve a mioinozitol- és szorbitolmetabolizmus befolyásolása révén hat a gyomor neuromuszkuláris aktivitására.³⁵ 1-es típusú cukorbetegnek szenzoros működészavara is lehet, és fokozottan érzékelhetik a gyomortágulást (szintén diszpepsziát okozhat). Cukorbetegben a lassult gyomorürülés a hyperglykaemiára adott fiziológiás válasznak is tartható, amely által lassabban jut a tápanyag a keringésbe, megelőzve a további vércukor-

szint-emelkedést. Ezt a funkcionális lassulást – amely kifejezett hyperglykaemia eseteiben jelentkezik – el kell különítenünk a gastroparesistől.⁷

A gyomorürülés zavara nem azonos a gastroparesissel. A gyomorürülési zavarok előfordulási gyakorisága cukorbetegben 28–65% közötti, míg a valós gastroparesis gyakorisága túlbecsült, 2-es típusú diabetesben prevalenciája 30%, 1-es típusú cukorbetegknél 25–55% körüli lehet.⁷

A vagus ideg gyomorürülésben betöltött szerepére utal, hogy károsodása esetén (sebészi beavatkozások során vagy a vagus ideg magvait érintő neurológiai kórképekben) gastroparesis alakulhat ki.⁶

Tünetek

Hányinger (92%), hányás (84%), puffadás (75%), étkezést követő korai teltségérzés (60%), hasi fájdalom (46–89%), testsúlycsökkenés gyakori. Obstipáció is társulhat a betegséghez. Ezek a tünetek nem jellegzetesek, más betegséget is utánozhatnak. A tüneteket súlyosságuk alapján elemezhetjük. A tünetek felmérésében, a súlyosság értékelésében a gastroparesis fő (kardinális) tünet index (GCSI – gastroparesis cardinal symptom index) segíthet. Ez három alcsoport, a hányinger/hányás, az étkezés utáni teltségérzés/korai jóllakottság és a puffadás elemzését használja.¹⁰

A súlyosság megítélésére a klinikai gyakorlatban is használható osztályozást javasolnak. Enyhe forma (Grade 1) esetén a tünetek intermittálóan jelentkeznek, és étrendi tanácsok betartása, valamint a gyomor ürülését lassító gyógyszerek kerülése elegendő a tünetek befolyásolására, illetve a testsúly tartására. Kompenzált forma (Grade 2) az, amelyben mérsékelt tünetek fennállnak, de kórházi kezelésre csak ritkán van szükség, a kórkép prokinetikus és antiemetikus gyógyszerek együttes adásával kellően hatékonyan egyensúlyban tartható. A testsúly a megfelelő étrendi és életmódbeli változtatásokkal nem csökken. Gyomorelégtelenség („gastric failure”) (Grade 3) esetén a gyógyszeres próbálkozások nem kellően hatékonyak, a tápláltsági állapot romlik, a beteg gyakran kerül kórházba, ahol időnként parenterális táplálásra is szorul, a tünetek befolyásolására enterális, endoszkópos vagy sebészi megoldások jönnek szóba.¹⁰

A betegség szövődményei: elektroliteltérések, malnutrició, exsiccosis és következményes veseelégtelenség, oesophagitis, Mallory-Weiss-szindróma és bezoárképződés.

Kórisme

A gastroparesist olyan, tünetekkel jelentkező betegnél véleményezhetjük, akinek lassult gyomorürülése bizonyítható, a tünetek és az elzáródás egyéb lehetséges okai radiológiai és endoszkópos vizsgálatokkal kizárhatók. Számos vizsgálómódszer áll rendelkezésre; ezeket a 2. táblázat foglalja össze.⁸

Az említett panaszokkal jelentkező betegeknél első vizsgálatként a hasi ultrahang és a felső panendoszkópia javasolt. Az ultrahang szerepe a gyomor vonatkozásában az elmúlt években került előtérbe; olcsó, egyszerű, széles körben elérhető, nem invazív, nem jár sugárterheléssel. A vizsgálattal nem csak a gyomorfal szerkezetét lehet megjeleníteni, hanem az antrális összehúzódások, a pylorus területén észlelhető áramlás, az ételek gyomorban történő elhelyezkedésének megítélése is lehetséges, különösen a háromdimenziós ultrahang segítségével.¹ A módszer használható a gyomor alkalmazkodásának vizsgálatára is.⁷ Validálása szükséges.^{4,5,8}

A betegek többségénél felső panendoszkópia vagy radiológiai vizsgálat szükséges a mechanikai elzáródás kizárására. Endoszkópia során – elzáródás hiányában – a gyomorban talált ételmaradék hatástalan antrális interdigesztív motilitásra utal, és ez a gastroparesisre jellemző.^{4,8}

A gyomorürülés pontosabb vizsgálata szcintigráfia, stabil izotópkilégzési teszt vagy radiopák markerek segítségével történhet. Az antroduodenális manometria vagy az EGG ritkábban indokolt (amikor a gastroparesist magyarázó betegség vagy mechanizmus nem ismert, vagy amikor a beteg nem reagál a gyógyszeres kezelésre).¹⁰

Az irodalomban a legszélesebb körben elfogadott, ún. aranystandard módszer a gyomorürülés szcintigráfiai vizsgálata; nem invazív, kvantitatív vizsgálati módszer ⁹⁹Tc-kénkolloidot tartalmazó, tojásos tesztétel segítségével. Fontos, hogy a beteg a vizsgálat előtt 72 órával minden olyan gyógyszert abbahagyjon, amely a gyomor motilitását befolyásolhatná (prokinetikumok, altatók, ópiumanalgetikumok, antikolinerg hatású szerek). Szerotoninreceptor-antagonisták (pl. ondansetron), amelyek lényegesen nem befolyásolják a gyomor ürülését, adhatók a vizsgálatot megelőzően a súlyos tünetek mérséklésére. Ismerve, hogy a magas vércukorszint lassítja a gyomorürülést, a vizsgálat előtt euglykaemia biztosítandó.^{1,4,8,10}

A gyomor gamma-kamerával történő vizsgálata közvetlenül a tesztétel elfogyasztása után, valamint 1, 2, és 4 óra elteltével standardizált értékelést nyújt a gyomorürülésről. A 4 órás mérés a lassult gyomorürülés tényének és mértékének pontosítását szolgálja. Az eredményeket a gyomorban levő ételmaradék (retenció) százalékos arányában fejezik ki. Normális értékek: 1 óránál 37–90%, 2 óránál: 40–60%, 4 óránál 0–10%. A 4 órás értékek alapján súlyossági fokozatok is elkülöníthetők: 1 fokozat (enyhe) 11–20% retenció, 2 fokozat (közepesen súlyos) 21–35%, 3 fokozat (súlyos) 36–50% retenció, valamint igen súlyos (4 fokozat), ha 4 óra elteltével 50%-ot meghaladó a retenció. A prokinetikumok parenterálisan adagolhatók az utolsó mérést követően annak megítélésére, hogy a beteg az adott készítményre „válaszol” vagy sem.⁸

Mérési eredmények alapján azt találták, hogy a hányinger, korai teltségérzés, hasi puffadás és savas

2. táblázat. A gyomormotilitás és -funkció vizsgálmódszerei

Gyomorürülés

- Báriumos rtg.
- Radiopák markerek
- Szcintigráfia
- Kilégzési teszt
- Ultrahang
- MRI
- Impedancia
- Vezeték nélküli kapszula motilitás (SmartPill pH/nyomás kapszula)

Összehúzó képesség

- Antroduodenális manometria
- Dinamikus antrális szcintigráfia
- Gyomorbarosztát

A gyomor mioelektrikus aktivitása

- Elektrogasztrográfia (EGG)

Alkalmazkodás

- Gyomorbarosztát
- SPECT
- Nutriens/folyadék terhelés

reflux a proximális gyomorretenciával, míg a hányás a lassult disztális gyomorürüléssel van összefüggésben.

A szcintigráfian látott ürülési zavar mértéke mellett a gastroparesis súlyosságának megítélésében a klinikai adatok (a hányás gyakorisága, a hidráltási állapot, az orális táplálás toleranciájának mértéke, a tápláltsági állapot) is segítenek.

A vizsgálattal járó sugárterhelés minden esetben szem előtt tartandó.^{4,5,10}

A *kilégzési teszt* a gyomor ürülésének nem invazív, inonizáló sugárzás nélküli vizsgálmódszere. A tesztételben levő ¹³C-oktanoát (közepes láncú triglicerid) a vékonybélben gyorsan felszívódik, metabolizálódik és közben ¹³CO₂-t szabadít fel, mely aztán kilégzéssel távozik a tüdőből. A tesztétel gyomorból való ürülése mérhető, reprodukálható. Nem jár sugárzással, a klinikai gyakorlatban akár a betegágy mellett is elvégezhető, olcsó, hozzáférhető. Felmérésekben egyéni mintákat 45, 150 és 180 perccel a tesztétel elfogyasztása után vettek; a teszt érzékenységét 89%-nak találták a meglassult gyomorürülés vizsgálatában. A szcintigráfiával összehasonlítva a vizsgálat érzékenysége 75–86%, fajlagossága 80–86%.^{4,5,10}

Radiopák markerek gyomorból való ürülését is vizsgálták; a tesztétel, valamint a markerek standardizálásának hiányában ez a módszer jelenleg nem ajánlható.⁴

Mágneses magrezgés vizsgálat (MRI): Gadolíniumot tartalmazó standardizált tesztétel fogyasztását követően 120 percen keresztül 15 percenként készített felvételek a gyomor térfogatának, szekréciójának és motilitásának meghatározására használhatók.⁸ Az antrális összehúzóerők gyakoriságát, mértékét, sebességét és irányát is mérheti. Igen érzékeny,

nem invazív, sugárzásmentes. A klinikai gyakorlatban szerepét korlátozza a speciális berendezés, az adatok értékelésének idő- és költségigényessége. Kevésbé validált, mint a szcintigráfia.^{5,8}

Az USA-ban az utóbbi években az ún. *SmartPill* kapszula alkalmazása terjedt el; ez az intraluminális pH, a nyomás és a hőmérséklet mérésére alkalmas miniaturizált vezeték nélküli érzékelő. A kapszula gyomorból duodenumba való jutását a pH-érték változása jelzi. Ötórás mérési határidőt megállapítva a vizsgálat a normális és lassult gyomorürülés elkülönítésében 82–87%-os érzékenységet és 83–92%-os fajlagosságot mutatott.⁸ A vizsgálat költsége és korlátozott elérhetősége képezi a módszer legfontosabb korlátait.⁵

A kontrakciók vizsgálatára alkalmas az *antro-duodenális manometria*, amely a gyomor és a duodenum összehúzódásának mértékéről és mintájáról nyújt adatot éhgyomri és interdigesztív állapotban. Gastroparesisben a vizsgálat az antrális összehúzódások gyakoriságának és mértékének csökkenését, valamint a III. fázisú összehúzódások duodenumból, mintsem antrumból történő kiindulását jelezheti. Diabetese betegekben a pylorus fokozott tónusos és fázisos aktivitása („pylorusspasmus”) vagy a vékonybél motilitási zavarainak társulása (a betegek 17–85%-ában) is kimutatható. A vizsgálattal elkülöníthetők a neuropathiás és myopathiás kórképek is; neuropathiás betegségekben az összehúzódások normális amplitúdójúak, de a propagáció károsodik az MMC III. fázisának kiesése és a rendszertelen aktivitás miatt. Myopathiával járó kórképekben alacsony amplitúdójú összehúzódások alakulnak ki.

A vizsgálattal a prokinetikus szerekre adott válasz is megítélhető.⁸ 5–8 órás vagy ambuláns 24 órás mérés végezhető. Invazív vizsgálat, szakember szükséges a vizsgálat kivitelezéséhez és az eredmények értékeléséhez.

Gyomorbarosztát: A gyomor alkalmazkodásának és szenzoros funkciójának vizsgálómódszere. Szájon át a gyomor fundusába vezetett tágulékony ballont egy barosztátkészülékhez csatlakoztatnak, amely a ballon izovolumetrikus vagy izobárikus tágulását eredményezi, közben folyamatos térfogat és -nyomásmérést végez. Ezáltal mérhető a gyomorfundus vagy -antrum válasza a különböző hatásokra. Elsősorban a terápiás beavatkozásoknak a gyomorműködésre és érzékelésre kifejtett hatása mérésére alkalmas. Mivel a módszer invazív, kényelmetlen és hozzáértést igényel, csak néhány centrumban használják kísérleti céllal. A klinikai gyakorlatban nem terjedt el.^{4,5,10}

A gyomor mioelektrikus aktivitását az *elektrogasztrógráf* (EGG) regisztrálhatja; az elülső hasfalra a bőrre helyezett elektródák segítségével érzékeli a gyomor mozgásaiból adódó elektromos jeleket. Kezdetben 45–60 perces éhomi, majd étkezést követően újabb méréseket végeznek. A mért jeleket felerősítik, és számítógéppel elemzik. Egészséges egyénben a vizsgálattal egyforma, percenkénti 3 ciklusú, ún. lassú

hullámú aktivitás mutatkozik, amelynek amplitúdóját növeli a folyadék-, illetve táplálékbevitel.^{5,10}

Az EGG-vel mérhető a gyomor mioelektrikus aktivitásának domináns frekvenciája és szabályozottsága, az étkezéskor, illetve posztprandiálisan jelen levő lassú hullámok idejének százalékos aránya, és meghatározható az étkezés utáni amplitúdó/erő növekedés mértéke. Általánosságban, kóros EGG-ről akkor beszélünk, amikor a ritmuszavarok százalékos aránya a mérési idő több mint 30%-ára terjed és/vagy amikor az étkezés nem váltja ki a várt jelamplitúdó-növekedést.

Ritmuszavarok (tachygastrica, bradygastrica) és étkezés utáni csökkent EGG-amplitúdó jellemzi az idiopathiás vagy diabetese gastroparesist (a gastroparesis betegek 75%-ában lehetnek jelen kóros EGG-jelek). Kóros EGG eseteiben rendszerint súlyosabb klinikai tünetek társulását észlelték.^{4,5,10}

Az EGG a szcintigráfia kiegészítő vizsgálata lehet, amely a refrakter tünetek részletes kivizsgálásának részét képezi.⁴

SPECT: ez a módszer intravénás ⁹⁹Tc-pertechnetátot alkalmaz, amely a keringésből felszívódik, majd az emésztőrendszer parietális és nyálkahártyasejtjei kiválasztják. Axiális síkú felvételeket készítenek gamma-kamerával, az adatok számítógépes elemzése során a gyomor háromdimenziós képe alakítható ki. Nem invazív módon mérhető a gyomor térfogata; az éhomi és az étkezést követő térfogat összehasonlításával adatok nyerhetők az étkezés kiváltotta alkalmazkodásról. Az adatokat térfogatkülönbség vagy térfogatarány alapján fejezik ki. A vizsgálat széles körben nem elérhető, kifejezett sugárzással jár. Elsősorban a klinikai kutatásban alkalmazzák potenciális terápiás szerek gyomorműködésre kifejtett hatásának mérésére.^{4,5}

Ivási tesztek: A felső emésztőrendszeri érzékelés és a gyomoralkalmazkodás vizsgálatára kifejlesztett nem invazív módszer. Jól tolerált, olcsó, könnyen kivitelezhető. Leggyakrabban funkcionális diszpepszia és gastroparesis eseteiben alkalmazzák; a betegek a kontrollgyénekhez képest kisebb folyadékterhelés után jeleznek teltséget vagy diszpepsiát.¹⁰

A **funkcionális MRI- vagy PET-vizsgálat** a központi idegrendszer és az bélrendszer szoros kapcsolatát jelzi. Az emocionalitásnak az emésztőrendszeri tünetek képzésében, értelmezésében és azok közlésében játszott központi szerepére utalnak.¹⁰

Kezelés

A kezelés általános elvei:

1. a folyadék-, elektrolit- és tápanyag-hiányosságok pótlása;
2. a gastroparesis okának felismerése és befolyásolása;
3. a tünetek mérséklése.

Alapvető a gyomor motilitását befolyásoló gyógyszerek (a narkotikumok, a triciklikus az antidepresszán-

sok, a Ca-csatorna-blokkolók, a clonidin, a dopaminagonisták, a lithium, a progeszterontartalmú készítmények, az antikolinergikumok, az alumínium-hidroxid antacidák, az atropin, a béta-agonisták, a diphenhydramin, az L-Dopa, az ópiátok) elhagyása.²

A kezelést a tünetek súlyosságához kell igazítani. Enyhe esetben az étrendi módosítások próbálhatók ki. Szükség esetén kis dózisu antiemetikum vagy prokinetikum is javasolható. A kompenzált, mérsékelt stádiumban antiemetikum és prokinetikum rendszeres együttes adása javasolható. E készítmények befolyásolhatják a hányingert, hányást, korai teltségérzést, puffadást. Sok esetben nem befolyásolják viszont a hasi fájdalmat. A súlyos formában agresszívebb kezelés (intravénás folyadékpótlás és gyógyszerek, enterális vagy parenterális tápanyagpótlás) és endoszkópos vagy sebészi beavatkozás is szükséges lehet.

Étrendi tanácsok

Az emészthetetlen rostok és zsírok lassíthatják a gyomorürülést – kis mennyiségű, gyakori, csökkentett zsírtartalmú étrend, komplex szénhidrátok fogyasztása javasolható, amely megakadályozza a gyomor tágulását, a puffadást, a teltséget, a hányingert. Az alkohol és a dohányzás is lassítja a gyomorürülést, így ezek elhagyása javasolt. A szénsavas italok a gyomor tágulását fokozva kedvezőtlen hatásúak. Az étkezés alatti folyadékfogyasztás, étkezést követő 1-2 órás ülés vagy sétálás javasolható. Ha ezen étrendi változtatások hatása elégtelen, folyékony tápszer fogyasztása indokolt (a gastroparesises betegek többségében a folyadék ürülése megtartott). A folyadékok rossz toleranciája rossz kórjel. ^{1,2,10}

Az enterális táplálás rendszerint lényeges malnutrició esetében (6 hónap alatt a testsúly több mint 10%-ának elvesztése), ásványianyag-hiányban és elektrolit-eltérésekkor olyan betegekben, akik gyakori kórházi ellátást igényelnek. Kezdetben hígított, folyékony izoozmoláris enterális tápanyagok adagolandók kis (pl. 10–20 ml/óra) dózisban, és ez folyamatosan, 12 óránként 10 ml/órával növelhető a megfelelő kalóriabevitel eléréséig. Ritkán, súlyos esetekben teljes parenterális táplálás válhat szükségessé, ha az enterális táplálás a fájdalom, puffadás, visszatérő hasfali fertőzés miatt nem tolerálható, a vékonybél is érintett és az enterális táplálással sem tartható a beteg testsúlya.^{2,5}

Cukorbetegknél az optimális glykaemiás kontroll elérése javasolt, a hyperglykaemia csökkentheti ugyanis a prokinetikumok hatását is. Agresszívebb cukorkontroll, a vércukorszintek nagyfokú ingadozásainak elkerülése fontos.⁷

Gyógyszerek

A gyomorpumpa működésének elégtelensége fokozatos, hosszas gyógyszeres kezelést igényel. A gyógyszerkészítmények kiválasztása sok esetben empirikus.

Prokinetikumok

Elsőként választandók a gastroparesis kezelésében. Bár a prokinetikumok erőyes farmakológiai hatásúak, a kezelés sok esetben nem kellően eredményes, különösen súlyosabb kórfarmákban. Ez vélhetően annak tulajdonítható, hogy a készítmények nem képesek szelektíven az izom-, ideg- vagy ritmuszavarok befolyásolására.⁵

A prokinetikumok fokozzák a perisztaltikát és javítják a pumpaműködést az antrális összehúzódások, a ritmuszavarok és az antroduodenális összehangoltság befolyásolása révén. Mérsékelhetik a hányingert, hányást és a puffadást. Nem befolyásolják a hasi fájdalmat és a korai teltségérzést gastroparesisben.

A maximális hatás elérésére étkezés előtt fél órával szükséges bevenni. Az emésztetlen élelem éjszakai ürülésének elősegítésére sok esetben esti adag is javasolható. A terápiás válasz mérését elsősorban a klinikum alapján és nem a gyomorürülési tesztek ismétlésével állapíthatjuk meg. Több tanulmány adatait elemezve arra jutottak, hogy az erythromycin a gyomorürülés leghatékonyabb serkentője, míg az erythromycin és a dopaminreceptor-antagonista domperidon a legalkalmasabbak a tünetek befolyásolására. Az egyes készítmények kiválasztása több tényező figyelembevételével (hatékonyság, toxicitás, elérhetőség, ár) történik.^{2,5,10}

A prokinetikumok három csoportja használt a gastroparesis kezelésében: dopaminreceptor-antagonisták, motilinreceptor-agonisták, 5-HT₄-receptor-agonisták (3. táblázat).

5-HT₄-receptor-agonisták

A metoclopramid szubsztituált benzamidkészítmény, amely prokinetikus és centrális antiemetikus hatású. A prokinetikus hatást az enterikus kolinerg neuronokból (5-HT₄) az acetilkolinfelszabadulás elősegítése, a mienterikus plexus dopamin-D₂-receptor-antagonizmus és a muszkarinreceptorok szenzitizációja révén a simaizom-összehúzódás közvetlen fokozása adja. A prokinetikus hatás a proximális bélszakaszra korláto-

3. táblázat. A fontosabb prokinetikumok

Készítmény	Hatásmechanizmus	Dózis
Metoclopramid	dopamin-D ₂ -receptor-antagonista	5–20 mg/4×
Domperidon	dopamin-D ₂ -receptor-antagonista	10–30 mg/4×
Erythromycin	motilinreceptor-agonista	50–250 mg/4×
Bethanechol	muszkarinreceptor-agonista	25 mg/4×
Pyridostigmin	acetilkolinészteráz-inhibitor	30–60 mg/2×
Tegaserod	5-HT ₄ -receptor-agonista	visszavonva
Cisaprid	5-HT ₄ -receptor-agonista	visszavonva
Loxiglumid	CCK-receptor-antagonista	vizsgálat alatt

zódik; fokozza a nyelőcső-, a fundus-, az antrum-összehúzódság amplitúdóját, megnöveli az alsó nyelőcső-záróizom nyomását és javítja az antropyloroduodenalis összerendezettségét. Az antiemetikus hatás a vagális és központi úton való dopamin (D2)- és szerotonin (5-HT₃)-receptor-antagonizmus eredménye. Kis esetszámú tanulmányokban a metoclopramid a gastroparesis rövid távú kezelésében (néhány hétig tartó terápia) volt hatékony.⁵ Szokásos dózisa étkezés előtti 10, illetve 20 mg, amit esti dózissal egészíthetünk ki. Intravénás adagolása kórházi ellátásra szoruló, az orális kezelést nem tűrő betegeknél jön szóba. Idővel a szerprokinetikus hatásával szemben tolerancia alakulhat ki, az antiemetikus hatása viszont tartós. Mellékhatások a betegek akár 30%-ában jelentkeznek és a központi idegrendszeri antidopaminerg hatásnak tulajdoníthatók; ilyen a nyugtalanság, agitáció, szédülés, álmoság, akathisia, fáradékonyság, kimerültség. A depressziót súlyosbíthatja. Hyperprolactinaemia okozta galactorrhoea, amenorrhoea, impotencia is jelentkezhet. A ritka (0,2–6%) akut disztóniás reakciók (faciális spazmus, oculogyrusos krízis, trizmus, torticollis) esetleges jelentkezéséről a beteget fel kell világosítanunk.^{5,10} Hosszas kezelés során extrapyramidalis tünetek alakulhatnak ki. Ezek többségükben csökkennek a kezelése felfüggesztését követően. Három hónapot meghaladó kezelés során a betegek 1–10%-ában irreverzibilis tardív diszkinézia alakulhat ki (kényszertartás, amit kényszermozgások kísérnek), amely a kezelés katasztrofális következménye. Ez munkaképtelenséget okozó elváltozás, amely figyelmeztető jel nélkül kialakulhat – ezt a beteggel és a családjával is szükséges tudatni.^{2,10}

A diétás tanácsok elégtelensége vagy metoclopramid-mellékhatás kialakulása esetén *domperidon* javasolható. Benzimidazol-származék, perifériás dopamin-D2-receptor-antagonista. Nem jut át a vér-agy gáton, és így kevesebb a központi idegrendszeri mellékhatása. Az agytörzsi hányásközpont területét még eléri, ezért jelentős antiemetikus hatású. Növeli az alsó nyelőcső-záróizom nyomását, gyorsítja a gyomor ürülését, javítja az antroduodenális működést.¹⁰ Több tanulmány igazolta hatékonyságát gastroparesis és diabeteses gastropathia eseteiben.

Szokásos adagja étkezést megelőzően 20 mg, ami esti adaggal egészíthető ki. Ez az adag fokozatosan növelhető (4×30 mg-ig). Ismételt adagoláskor tachyphylaxis alakulhat ki. A nem kívánt hatások leginkább a hyperprolactinaemiával magyarázhatók. A szérumban káliumszintjének ellenőrzése és a QT időtartam meghatározása szükséges a terápia megkezdése előtt.^{5,6}

Az *erythromycin* motilinreceptor-agonista makrolid antibiotikum; az éhgyomri gasztroduodenális koordináció fiziológias szabályozója.¹⁰ A motilin (22 aminosavból álló, a gyomor disztális részében és a duodenum endokrin sejtjeiben termelődő polipeptid hormon) fokozza a nyelőcső alsó záróizomjának tónusát és az MMC elindításáért felelős a gyomorban.

Az erythromycin a motilin jelfogóhoz kötődve fokozza az antrális perisztaltika amplitúdóját, elősegíti az MMC III. fázisának idő előtti aktivitását és serkenti a gyomor ürülését; fokozza az ürülést vagotomia után és antrectomián átesett betegekben is. Ez vélhetően a fundusra gyakorolt stimuláló hatás eredménye.

Adagolását kis dózisban kezdjük (étkezések előtt 30 perccel 50 mg, ami esti adaggal egészíthető ki), majd a válasz függvényében néhány naponta 25–50 mg-mal növelve a napi maximális 250 mg dózissá.⁹ Hosszan tartó kezelés esetén tachyphylaxis jelentkezhet, amit a kezelés bevezetését követően néhány napon belül a motilin jelfogók csökkent szabályozása eredményez. Ez megelőzhető kis dózissal (napi 4×50–100 mg) alkalmazásával, vagy ilyen esetekben a kezelés két hétig való felfüggesztése, majd ismételt alkalmazása javasolható. Súlyos, refrakter esetekben intenzív adagolás válhat szükségessé. Parenterálisan adagolva a leghatékonyabb serkentője a szilárd és folyékony anyagok ürülésének (erythromycin laktobionát 1,5–3 mg/kg).^{2,5}

Gyakori mellékhatások a bőrküüések, hányinger, görcs és hasi fájdalom. A kontrollcsoporthoz képest kétszeresére növelte a hirtelen szívhalál előfordulását. A kockázat ennél is nagyobb volt a CYP3A-gátlók (pl. bizonyos antipszichotikumok, antiaritmiás szerek, gombaellenes készítmények, kalcium-antagonisták, antidepresszánsok és antiemetikumok) együttes szedése esetén.¹⁰

A *bethanecol* simaizom muszkarinreceptor-agonista, növeli a nyelőcső alsó záróizomzatának tónusát és fundoantrális összehúzódságokat vált ki, ugyanakkor nem indít el tovahaladó összehúzódságokat és nem gyorsítja a gyomor ürülését. A standard prokinetikus és antiemetikus kezelésre refrakter betegeknél kiegészítő terápiaként alkalmazható. A nem kívánt mellékhatások a hasi görcsök, bőrpír, diaphoresis, könnyezés, nyáladzás, hányinger, hányás, bronchusösszehúzódság, sürgető vizelési inger, myosis. Veszélyes szív- és érrendszeri hatás lehet a vérnyomás hirtelen csökkenése hyperthyreosisos betegeknél.¹⁰

Több készítmény (motilinreceptor-agonista azithromycin, mitemcinal, a ghrelin, atilmitin, valamint dopaminantagonista és szerotoninagonista itoprid, sulprid; mosaprid renzaprid) hatékonyságát még vizsgálják.

Antiemetikumok

Az antiemetikumok a központi és a perifériás idegrendszer számos jelfogó-altípusára hatva fejtik ki hatásukat. Az egyes készítmények kiválasztása döntően empirikus.

1. *Phenothiazinok*: A leggyakrabban felírt antiemetikumok a promethazin, a prochlorperazin és a tiethyperazin. Ezek a készítmények dopamin- és kolinergerceptor-antagonisták, amelyek a központi hányásközpont, a kemoreceptor trigger

zónára (area postrema) hatnak. Nemkívánatos hatásai a szedáció és az extrapyramidalis hatások (álmoság, szájszárazság, obstipáció, bőrképzések, Parkinson-szerű tardív diszkinézia).^{2,5,10}

2. **Szerotonin 5-HT₃-receptor-antagonisták:** Ondansetron, granisetron, dolasetron – hatékonyak a kemoterápiával összefüggő hányinger megelőzésében, a posztoperatív vagy irradiáció okozta tünetek befolyásolásában. A kemoreceptor trigger zónára, valamint a vagusidegen belüli perifériás afferens idegrostokra is hatnak. Elsősorban egyéb készítmények hatástalansága esetén adagolhatók. Drága készítmények.^{2,5,10}
3. **Antihisztaminok:** A H₁ receptorokra ható antihisztaminok (diphenhydramin, cyclizin, dimenhydrinat, meclizin) központi hányáscsillapító hatásúak. Hatásmechanizmusuk pontosan nem ismert, vélhetően a labirintusrendszerre és a kemoreceptor trigger zónára is hatnak. Mellékhatások: álmoság, szájszárazság, homályos látás, vizeletelési nehézség, obstipáció, palpitáció, szédülés, alvászavar és tremor.^{5,10}
4. **Kis dózisú triciklikus antidepresszánsok:** Antikolinerg aktivitásuk révén módosítják az emésztőrendszeri motilitást; kis adagban mérséklék a hányingert, hányást és hasi fájdalmat funkcionális diszpepsiában. Újabb közleményben cukorbetegség 88%-a számolt be a hányinger és hányás mérséklődéséről, így remélhető, hogy hatásosak lehetnek gastroparesisben is.
A hatékonyságban a készítmények között nincs lényeges különbség. A kezdeti dózis 10 mg, lefekvés előtt 2 órával. Tolerancia esetén az adag fokozatosan 25 vagy akár 50 mg-ig növelhető. Mellékhatások ritkák (főleg nortriptilin és desipramin eseteiben), szedáció és szájszárazság jelentkezhet.^{5,10}
5. **Egyéb antiemetikumok:** a kannabinoid szerek, a benzodiazepinek, a neurokinin NK-1-receptor-antagonisták a kemoterápia okozta akut és elhúzódó hányingert és hányást befolyásolják, de hatásukat a gyomor motoros aktivitására gastroparesisben még nem vizsgálták.

Endoszkópos kezelés

Botulinumtoxin intrapylorikus injektálása

A pylorusba endoszkópos úton injektált botulinum A toxin hatékonyságát is vizsgálták. A botulinum A toxin bakteriális toxin, amely gátolja az acetilkolinfelszabadulást, ezáltal tartósan bénítja az izomban lévő motoros idegvégződéseket. Olyan esetekben javasolható, amelyekben a gastroparesis hátterében a pylorus fokozott tónusa áll, ami akadályozza a normális antroduodenális együttműködést.¹⁰ Több nem kontrollált felmérésvizsgálatban a tünetek mérséklődését és a gyomorürülés gyorsulását észlelték. A leg-

nagyobb esetszámú tanulmány szerint (63 idiopathiás gastroparesises beteg) 43% átlagosan 5 hónapon át jelezte a tünetek mérséklődését. A gyomor ürülésének sebessége szintén javulhat (33–52%), és ez összefügg a tünetek mérséklődésével. Más közleményekben a kedvező hatás egy hónap utáni megszűnését közölték (a pylorus funkciója fokozatosan visszatér, újabb beavatkozást téve szükségessé). Kettős vak vizsgálatban a toxint nem találták hatékonyabbnak a placeboznál.

A botulinumtoxin alkalmazása csak akkor kísérhető meg, ha az egyéb kezelési lehetőségek hatástalanok, vagy súlyos mellékhatásokat okoztak. Eddig csak néhány mellékhatást írtak le a botulinumtoxinnal összefüggésben.^{2,10}

Sebészi kezelési lehetőségek

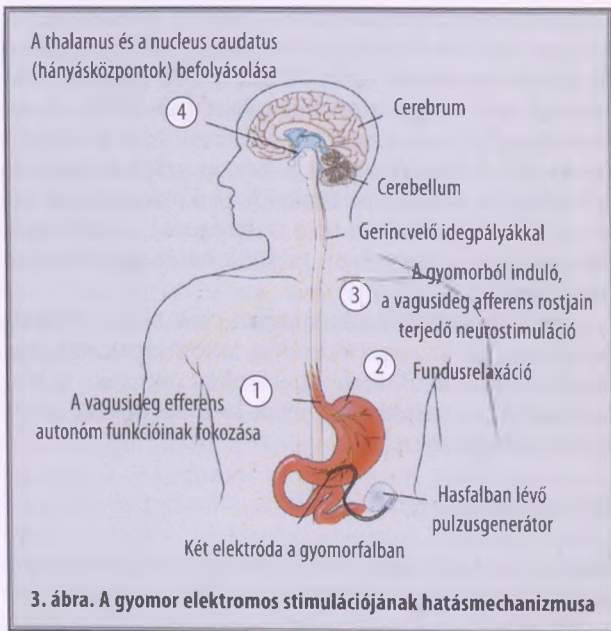
Diabeteses vagy idiopathiás gastroparesises betegek sebészi kezeléséről korlátozottan állnak rendelkezésre adatok. A sebészi megoldás csak legvégső esetben jön szóba a részletesen kivizsgált súlyos gyomorsztázis, a gyógyszeres kezelésre refrakter (a betegek 2–5%-a), többszöri kórházi ellátásra szoruló betegeknél.

Refrakter esetekben, súlyos hányinger és hányás jelentkezésekor átmeneti dekompreszióhoz vezető gasztrosztómia tubus behelyezése mérsékelheti a tüneteket. Azon gastroparesises betegeknél, akik orális táplálkozással nem tudják tartani a testsúlyukat, tápláló jejunosztómia behelyezése mérsékelheti a panaszokat, csökkenti a kórházi ellátás szükségességét, megfelelő táplálást, folyadékpótlást és gyógyszeres kezelést biztosít. Kifejezett malnutrició vagy elektroliteltérések eseteiben az enterális táplálás kedvezőbb.

Perkután endoszkópos gasztrosztómia, perkután endoszkópos jejunosztómia főleg malignus gastroparesis vagy neurológiai alapbetegség esetén jön szóba. Ritka esetekben pylorusplastika, végső megoldásként részleges gyomorresektóió végezhető.^{2,5,10} A beavatkozás lényeges morbiditással és halálozással jár. Kis esetszámú tanulmányban posztoperatív és diabeteses gastroparesis eseteiben alkalmazták. Az eredményessége még nem bizonyított.^{2,5}

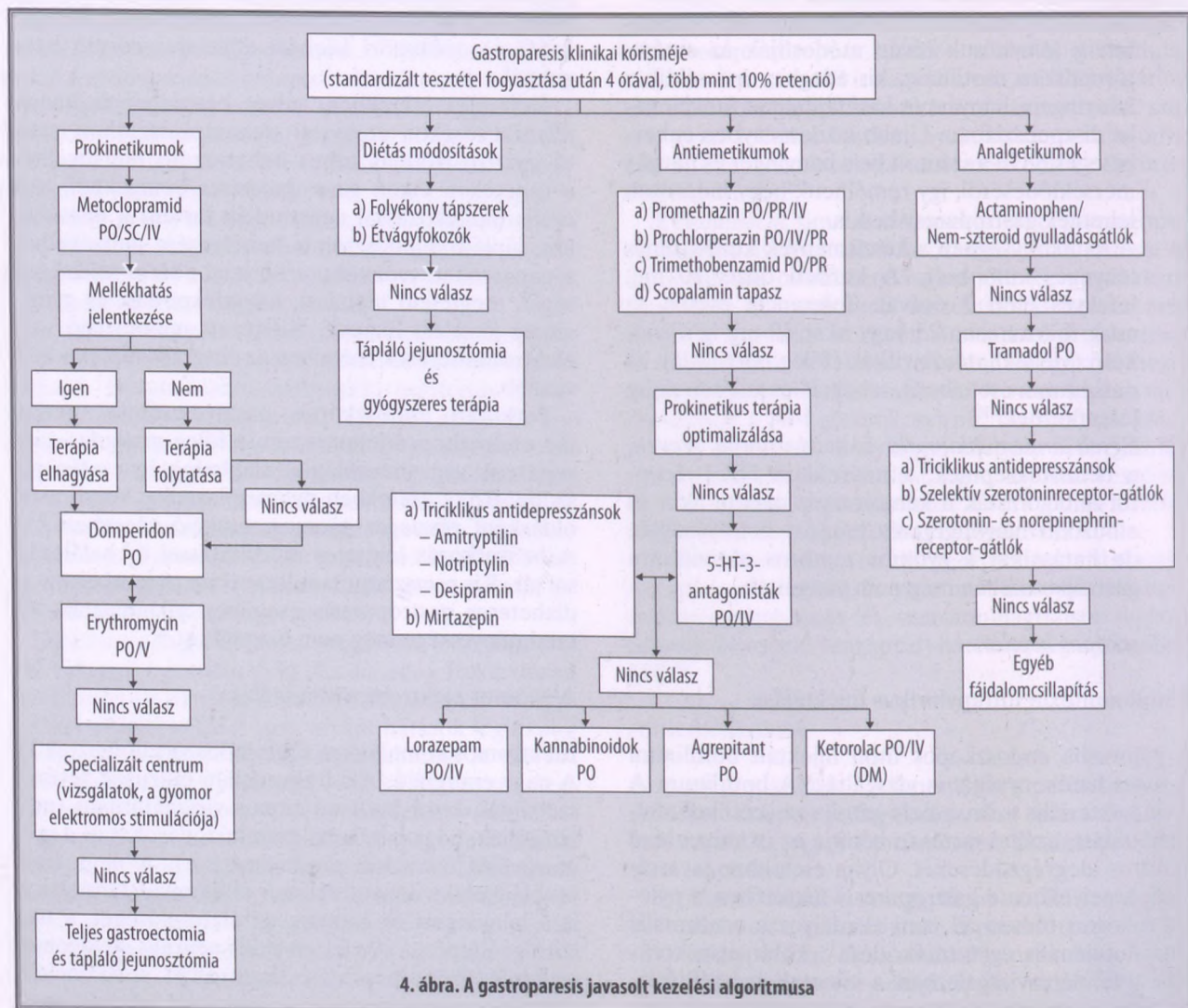
A gyomor elektromos stimulálása

Elektromos stimulálásra több módszert dolgoztak ki. A nagy energiájú / kis frekvenciájú pulzusok révén a szabályos, lassú hullámú ritmus visszaállítható (még vizsgálják, hogy hatékony összehúzóerőket és a gyomorürülés fokozását eredményezi-e). A nagy frekvenciájú elektromos serkentés jótékonyan befolyásolja a hányingert és hányást, az életminőséget, a tápláltsági állapotot. A szekvenciális neurális elektromos serkentés mikroprocesszor-kontrollált szekvenciális aktiválás – egy sor anuláris elektródát serkent, ame-



lyek a gyomor disztális kétharmadát veszik körül és tovahaladó összehúzódásokat váltanak ki. Az elektromos stimulálás hatására a tünetek javulása, a hányinger és hányás gyakoriságának és a kórházi ellátás szükségességének a csökkenése várható.^{3,5}

Az elektromos serkentést két elektróda végzi, amelyeket laparoszkóppal vagy laparotomia során helyeznek a gyomor szerozális felszínére, a gyomortest ritmusszabályozó területének megfelelően, egymástól 2 cm-re.⁵ Az elektródák elvezetéseit egy pulzusgenerátorhoz kötik, az elülső hasfalon egy, a bőr alatt képzett zsebbe. A pulzusgenerátor kis energiájú (0,1 s), nagy frekvenciájú (12 ciklus / perc pulzussorozat), rövid időtartamú serkentést alkalmaz. Az elemek élettartama 6–8 év. Bár a módszer hatásmechanizmusa minden vonatkozásban nem ismert, a klinikai hatás vélhetően a helyi neurostimuláció által közvetített. A használt serkentő erő képes az idegek serkentésére, de a gyomor simaizomzatának összehúzásához gyenge. Újabb adatok szerint a tünetek mérseklődését függetlennek találták a gyomorürüléstől.



Az elektromos stimuláció hatékonyságában a hányásközpontokra kifejtett hatást, a fundus fokozott ellazulását (ezáltal fokozott gyomoralkalmazkodást), az étkezést követő lassú hullám amplitúdójának növelését és a vagusfunkció fokozódását vélik.⁶

Több tanulmány szerint idiopathiás, diabeteses és műtétet követően kialakuló gastroparesis eseteiben hatékony. A kezdeti (első 3–6 hónapban jelentkező) jótékony hatás hosszabb (3–4 éves) eredményességet jelez előre. A jó klinikai válasz diabeteses etiologia, a hányinger és hányás dominálta, valamint az opioid analgetikus terápiára nem szoruló betegek esetén várható. A betegekben a tünetek több mint 80%-a csökkent, a hányinger, hányás, puffadás, korai teltségérzés, fájdalom mérséklődött. A kedvező hatás 2,9–15,6 hónapig fennállt, ehhez 5,5%-os testsúlynövekedés is társult. Cukorbetegségben javította a glykaemiás kontrollt.⁵ Az egyetlen kontrollált tanulmányban 33 idiopathiás vagy diabeteses gastroparesises betegben a készülék működésekor a hányás előfordulása ritkább volt, mint a kikapcsolt állapotban (6,8 vs. 13,5). A tünetek jelentkezését felmérő pontozási rendszer 6, illetve 12 hónap elteltével is a tünetek mérséklődését jelezte. A gyógyszerek dóziscsökkentését és kevesebb kórházi felvételt közöltek. A legfőbb nemkívánatos hatás a fertőzés volt, amely a betegek 10%-ában a készülék eltávolítását tette szükségessé. Az utóbbi években a fertőzések száma csökkent. Ezt a készülék gondosabb sebészi behelyezése és a laparoskopos technikának a nyitott műtéti megoldással szembeni térhódítása eredményezi.^{6,8} Egyéb nemkívánatos hatás az elvezetések elmozdulása, a vezeték szakadása, a gyomor átfúródása, bélelzáródás – ezek sebészi beavatkozást tesznek szükségessé (3. ábra).

A gastroparesisben szenvedő betegek között gyakrabban fordul elő szorongás, depresszió és szomatizáció, sőt a pszichológiai zavarok szorosan összefüggnek a paretikus tünetek súlyosságával. Hipnózis, pszichoterápia, enyhe antidepresszáns kezelés esetleg jótékony hatású lehet, bár nem a paresisen, inkább a pszichiátriai gondokon segít.^{2,10}

A kezelés lehetőségeit a 4. ábra foglalja össze.

Irodalom

1. **Altortjay I:** A gastroparesis patomechanizmusa, okai és kezelése. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; **121-125**.
2. **Gumaste V, Baum J:** Treatment of gastroparesis: an update. Digestion 2008; **78:** 173-179.
3. **Moo-In P, Camilleri M:** Gastroparesis: Clinical Update Am J Gastroenterol 2006; **101:** 1129-1139.
4. **Parkman HP, Jones MP:** Tests of Gastric Neuromuscular Function. Gastroenterology 2009; **136:** 1526-1543.
5. **Patrick A, Epstein O:** Review article: gastroparesis. Aliment Pharmacol Ther 2008; **27:** 724-740.
6. **Reddymasu SC, Sarosiek I, McCallum W:** Severe Gastroparesis: Medical Therapy or Gastric Electrical Stimulation. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; **8:** 117-124.
7. **Sansom M, Bharucha A, Gerich JE, Herrmann K, Limmer J, Linke R, Maggs D, Schirra J, Vella A, Wörle HJ, Göke B:** Diabetes mellitus and gastric emptying: questions and issues in clinical practice. Diabetes Metab Res Rev 2009; **25:** 502-514.
8. **Szarka AL, Camilleri M:** Gastric Emptying. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **7:** 823-827.
9. **Uppalapati SS, Ramzan Z, Fisher RS, Parkman HP:** Factors Contributing to Hospitalization for Gastroparesis Exacerbations. Dig Dis Sci 2009; **54:** 2404-2409.
10. **Waseem S, Moshiree B, Draganov PV:** Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. World J Gastroenterol 2009; **15:** 25-37.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
Simmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi út 46.
E-mail: szhajni75@yahoo.com.



XVII. Dunántúli Diabetes Hétvége

Tihany, 2011. április 14-16.

[www.diabet.hu/ddh2011]

Meghívó

A Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt. Belgyógyászati, Diabetes és Anyagcsere Centrum és a Magyar Diabetes Társaság tisztelettel meghívja Önt és munkatársait a XVII. Dunántúli Diabetes Hétvégre (DDH), melyet a Club Tihanyban rendez az AAC Kongresszusi Iroda szervezésében.

A rendezvénnel párhuzamosan, 2011. április 16-án TERÁPIÁS MŰHELY (TM) címmel házi orvosoknak, ill. munkatársaiknak HÁZIORVOSI NŐVÉR AKADÉMIA (HNA) pontszerző továbbképzést szervezünk.

A továbbképzésekre a DDH-től függetlenül is lehet jelentkezni!

Részletek, bővebb információ és online jelentkezés a Magyar Diabetes Társaság honlapján.

[www.diabet.hu/ddh2011]

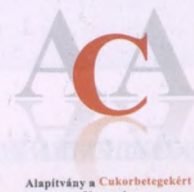
[www.diabet.hu/tm2011]

[www.diabet.hu/hna2011]



XVII. Dunántúli Diabetes Hétvége

2011. április 14-16., Tihany, Club Tihany
[www.diabet.hu/ddh2011]



Alapítvány a Cukorbetegéért
Veszprém

POSZTPARTUM THYREOIDITIS

Dr. Pocsay Gábor

Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula, I. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A posztpartum thyreoiditis, a gyakran kialakuló szubklinikus vagy manifeszt hypothyreosis nagy klinikai jelentőségű mind az anya, mind a magzat szempontjából. A szűrés vonatkozásában még zajlanak a viták, de legalább a veszélyeztetett csoportot vizsgálni kell addig is a terhesség korai szakában (esetleg már a gyermekvállalás tervezése idején is) aTPO-, TSH- és bizonyos esetekben FT₄-meghatározással. Manifeszt hypothyreosis, de gyakran már szubklinikus hypothyreosis esetén is FT₄-kezelés javasolt. A levotiroxinkezelés mérlegelése során külön érvelést jelent az aTPO-pozitivitás, a normális FT₄-tartomány alsó sávjában lévő FT₄-érték és maga a veszélyeztetett csoportba tartozás. Várható, hogy a nem túl távoli jövőben a várandós anyák általános szűrése vonatkozásában is pozitív döntés születik.

Kulcsszavak: posztpartum thyreoiditis, hypothyreosis, aTPO

Pocsay G: POSTPARTUM THYROIDITIS

SUMMARY: Postpartum thyroiditis and the subclinical or overt hypothyroidism are of great significance from the aspects of both the mother and the fetus. As regards the need for screening, there is a continuous, ongoing debate in the literature. Nonetheless, it appears essential to make use of TPO-Ab, TSH and (in certain cases) FT₄ measurements to screen at least those women who are at high risk in early pregnancy, or even in the stage of pre-pregnancy planning. In cases of overt or even often subclinical hypothyroidism, T₄ treatment is recommended. Factors to which special consideration should be given as concerns the decision as to levothyroxine treatment include TPO-Ab positivity, FT₄ levels in the lower range of normal, and belonging in the high risk group. It seems probable that a positive decision as to the universal screening of pregnant women is to be expected in the not too distant future.

Key words: postpartum thyroiditis, hypothyroidis, TPO-Ab

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 409–412.

A posztpartum thyreoiditis (PPT) a leggyakoribb endokrin betegség. Incidenciája kb. 5–8%,^{23,28,33} azaz minden tizenkettedik-huszdik várandós nő közül egyben számíthatunk az előfordulására. A prevalencia az 1-es típusú diabeteses betegekben ennek háromszorosa.^{3,8} Más autoimmun betegségben szintén fokozott az előfordulás. Nagy a recidívaarány is, egy következő terhesség esetén 56–70% a visszatérés esélye.^{17,30}

A PPT autoimmun eredetű destruktív thyreoiditis, mely a terhesség immuntoleranciáját követően jelenik meg. Fokozott a kockázat a DR-3, DR-4 és DR-5 HLA haplotípusokat expresszáló nőkben. PPT kialakulása során a CD4+/CD8+ arány emelkedik.³⁰ A humorális immuneltérések (tiroidea-peroxidáz elleni antitest [aTPO], tiroglobulin-ellenes antitest stb.) mellett a celluláris immunitás is számos eltérést mutat: az NK-sejtek aránya és a monocytopeniarizáció csökken, az aktivált T-sejtek aránya nő, főleg az aTPO-pozitív, klasszikus kórlefoyasú esetekben.¹³ A szövettani képet a lymphocytás infiltráció vagy a diffúz destruktív jellemzi.

Klinikum, diagnózis, terápia

A következő triász tartják jellemzőnek:²⁹

1. A terhesség előtt vagy alatt nincs pajzsmirigy-működési zavar.
2. A posztpartum időszakban kóros TSH-érték alakul ki (magas vagy alacsony).
3. Legtöbbször nem emelkedett a TSH-receptor elleni antitest szintje.

Az anamnézisben gyakran szerepel 1-es típusú diabetes, autoimmun betegség (pl. SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, ritkán Addison-kór, de tár sulhat Basedow-kórhoz is). Figyelmet felhívó az anamnesztikus posztpartum depresszió, a korábbi PPT, illetve a már régebről ismert aTPO-pozitivitás.²⁹

Típusos esetben a szülés után fájdalomtalan kis strútmát lehet megfigyelni. Leírták vetelés után is. Posztpartum kb. 6–12 héttel enyhe hyperthyreosis alakulhat ki, amely rövid ideig tart, spontán szűnik. Tünete megegyeznek az enyhe hyperthyreosis tüneteivel. Fontos az elkülönítés a Basedow-kórtól: segíthet a TSH-receptor-ellenes antitest jelenléte, az esetleges

exophthalmus, a strúma fölött észlelt zörej és surranás, sz. e. a radiojódfelvétel (PPT esetén csökken). Az aTPO nem alkalmas az elkülönítésre, hiszen Basedow-kórban is lehet aTPO-pozitivitás, mint ahogy a betegek 10–20%-ában a TSH-receptor-ellenes antitest pozitív PPT-ben.³⁰

A PPT okozta hyperthyreosis tiroosztatikus kezelést nem igényel. Az ilyen kezelés nem is lenne megfelelő, hiszen a sejtdestrukciónak következtében kiáramló hormon okozza a tüneteket. Szükség esetén béta-blokkoló, propranolol adható, ami mellett szoptatni is lehet. Röviddel ezután hypothyreosis jöhet létre, mely sokszor egy évig is tart, azonban végleges is lehet.³⁰ Ezt a klasszikus lefolyást *Stagnaro-Green* szerint a betegek mintegy 25%-a követi, 32%-ban viszont csak a hyperthyreosis fázisa mutatkozik, 43%-ban pedig csak hypothyreosis.³⁰

A hypothyreosis járhat enyhébb, szokványos tünetekkel, de feltűnő lehet a koncentrációképesség és a memória romlása, az apátia, gyengeség, száraz bőr, a hidegintolerancia. Jellegzetes helyzetnek írják le a nemrég szült asszony néha rendkívüli kimerültségét és a gyakran jelentkező posztpartum depressziót. A szülés utáni hetek során a csecsemő körüli teendők és a gyakori szoptatás nagy fizikai és szellemi megterhelést jelent az anyának. A hozzátartozó és az orvos könnyen minősítheti kifáradásnak a PPT és a depresszió tüneteit. Japán szerzők leírták, hogy súlyos esetben posztpartum anyai öngyilkosság is előfordulhat, melyet japánul „Shinjuh”-nak neveznek.⁴

A tüneteket okozó hypothyreosist levotiroxinnal kezelik (hasonlóan, mint az egyéb okú csökkent működést). Az átlagos adag a kontroll TSH-szintektől és a tünetektől függ, legtöbbször mintegy 50 µg. Általában 6–12 hónap után fokozatosan elhagyható az L-T₄-kezelés, ha az anya nem tervez több gyermeket. Ha igen, a levotiroxinkezelés folytatandó a gesztációs időszak után is még kb. egy évig.¹⁹ Az L-T₄-kezelés befejezését követően évente javasolt TSH-meghatározás, mivel definitív hypothyreosis később is jelentős arányban kialakulhat.⁵ Tünetmentes szubklinikus hypothyreosisban is javasolják a levotiroxint, ha a TSH 10 µU/ml fölött van.¹ 3,0–10,0 µU/ml közötti értéknél akkor javasolt L-T₄-terápia, ha az aTPO pozitív, ha az FT₄ a normális tartomány alsó határán helyezkedik el (pl. a 10. percentilis alatt). A veszélyeztetett csoport betegeiben (l. később) célszerű a vizsgálatokat ismételni.

Egy prospektív, randomizált tanulmány²² – az első ilyen vizsgálat – 151 aTPO-pozitív várandós asszonyban vizsgálta a napi 200 µg adagban adott selenomethionin hatását (a betegeket szelénhiányos olasz tartományból választották be). A szelénpótlás szignifikánsan csökkentette a PPT gyakoriságát (számát) és a hypothyreosis előfordulását a kontrollhoz képest. Megjegyzendő, hogy jódihiányos területen – így Magyarországon is – szelénpótlást csak egyidejű jódpótlással szabad végezni. A szelénpótlást illetően azonban egyelőre kevés az adat, a megítéléshez további vizsgálatok szükségesek.

Az aTPO szerepe

Emelkedett aTPO-szint esetén kb. 50% a PPT kialakulásának esélye.¹⁵ A PPT-ben szenvedő betegek 2/3-a aTPO-pozitív. E pozitív leletek¹² és a magasabb TSH-szint a definitív hypothyreosis előjelzői. Az 1/3 résznyi aTPO-negatív betegcsoportban tisztázatlan a patomechanizmus.

Érdekes jelenség, hogy aTPO-pozitív euthyreotikus asszonyokon még PPT kialakulása nélkül is funkciózavarra utaló tünetek alakulhatnak ki szülés után: idegesség, palpitáció, melegintolerancia, gyengeség, száraz bőr, depresszió, és gyakoribb a vetélés.^{15,29}

Az aTPO-pozitivitás még normális pajzsmirigy-működésű várandósokban is a magzat mentális fejlődésének károsodásához vezethet. Ezeket a gyermekeket 5 éves korukban vizsgálva csökkent kognitív és motoros funkciókat találtak.²⁵ Különösen jelentős ez a megfigyelés, ha összevetjük azzal a ténnyel, hogy egy vizsgálat szerint a fertilis korú nők 10%-a aTPO-pozitív.^{25,34} Más tanulmányok arra hívják fel a figyelmet, hogy a terhesség korai szakában (az első trimeszterben) mért alacsonyabb FT₄ (normális tartomány alsó határát megközelítő érték [a 10. percentilis alatt]), még normális TSH mellett is hátrányosan befolyásolja a magzat központi idegrendszeri fejlődését. Még normális jódeleveltség esetén is különbséget mutatnak ki a mentális, valamint motoros vizsgálati skálán két éves korban.²⁷ Mindez tulajdonképpen érthető, hiszen a magzat központi idegrendszerének fejlődéséhez elengedhetetlen a pajzsmirigyhormon, és azt a 12. hétig kizárólag az anya szolgáltatja. Terhességben aTPO-pozitivitás esetén valószínűleg euthyreosisban is fontos a korai szakban elkezdett L-T₄-terápia, bár ennek bizonyítására még további prospektív tanulmányok szükségesek.²⁵ Hasonlóképpen 10 hónapos csecsemőkön is elmaradt pszichomotoros fejlődést találtak 12 hetes terhességben mért alacsonyabb FT₄ esetén.²⁶ Ezek a megfigyelések a szűrés és a profilaktikus L-T₄-terápia jelentőségére hívják fel a figyelmet.

Meddőség, vetélés, szülészeti komplikációk

Régóta ismert, hogy a meddőség egyik oka lehet a pajzsmirigy működési zavara (így a hypothyreosis is), valamint az autoimmun pajzsmirigybetegség, amelyet az aTPO-pozitivitás is jelez.¹⁶ Az emelkedett aTPO-szint,^{2,9} valamint a nagyobb TSH (hypothyreosis) koraszüléssel, valamint megemelkedett magzati halálozással jár.^{18,21} A szubklinikus hypothyreosis fokozza a koraszülést, a placenta-abruptiót, a sectio caesarea és a forgási rendellenesség gyakoriságát.^{7,35}

Depresszió és PPT

A PPT és a szülés után gyakran észlelt depresszió között pozitív összefüggést találtak,^{6,14} de a pajzsmi-

rigy-antitestekkel ilyen kapcsolat nem, vagy kevésbé mutatkozott.^{10,24} Más tanulmányoknak viszont sikerült egyértelmű összefüggést találni az antitestek és a depresszió vonatkozásában.¹¹ Az ellentmondásos eredmények arra utalnak, hogy további vizsgálatok szükségesek.

aTPO- és TSH-szűrés terheseken és prekoncepcionálisan

Általánosan elfogadott nézet szerint az általános szűrésnek számos előnye lenne: lehetővé válna az anyai betegség maradéktalan kezelése az aktuális terhesség és a későbbi várandós állapotok során. A fertilitás javítása, a vetélések csökkentése, a magzat intellektuális fejlődésének elősegítése L-T₄-terápiával szintén eredményes lehetne. A szűrés módszere az aTPO-vizsgálat lehetne (első trimeszter), melyet kiegészíthetne a TSH-meghatározás (ez utóbbit posztpartum 3 és 6 hónap múlva is megismételve). A TSH megítélésénél fontos a laboratóriumként meghatározott trimeszterspecifikus normális tartomány felső szintje (ez az első trimeszter végén kb. 3,0 μ U/ml). Bizonyos esetekben pedig az FT₄-szint mérése is hasznos lenne (szubklinikus hypothyreosis gyanúja, aTPO-pozitivitás, rizikócsoportba tartozás esetén).

Bár több szerző felvetette a szűrés szükségességét,^{4,15,32} az érintettek nagy száma, a tetemes költségek és az elérhető terápiás hasznosság nem bizonyított volta eddig visszatartotta a nagy szakmai szervezeteket attól, hogy általános szűrést ajánljanak (kivételt talán csak az osakai PostGravid Health Care csoport jelent). Ehelyett a veszélyeztetett csoport szelektív szűrését javasolják (aTPO- és TSH-vizsgálatot az 1. trimeszter végén): így anamnesztikus hyperthyreosis vagy hypothyreosis, golyva, lobectomia esetén, vagy ha pajzsmirigybetegség ismert a családban, valamint 1-es típusú diabetes, korábban előfordult PPT, tudott pajzsmirigyantitest-pozitivitás, autoimmun betegség, infertilitás, korábbi koraszülés, vetélés, posztpartum depresszió és korábbi fej-nyak besugárzás esetén.^{1,30} Az aTPO-pozitív nőkben posztpartum 3 és 6 hónap múlva is javasolt TSH-meghatározás.

Vaidya 2007-ben közölt cikke³² némileg árnyalta ezt az álláspontot: 1560 terhese végzett TSH-meghatározás (szűrés) során kimutatták, hogy abban az esetben, ha csak a rizikócsoportban végezték volna el a vizsgálatokat, a manifeszt és szubklinikus hypothyreosisok 1/3-át nem fedezték volna fel. Ugyanezen szerzők egy korábbi vizsgálata arra is rávilágított, hogy a rizikócsoport felderítése, azonosítása a gyakorló orvosok által legfeljebb 20%-os hatékonysággal valósul meg.³¹

Még érdekesebb, drámai hatású volt *Negro és mstai* eddig egyetlen, prospektív, randomizált vizsgálata.²⁰ Száztizenöt aTPO-pozitív gravidát két csoportra osztottak, és az egyik csoportot (57 beteg) L-T₄-gyel kezelték az egész terhesség alatt, a másik (58 beteg)

nem kapott kezelést. A dózist a TSH-szinthez szabták: 1,0 mIU/l TSH-szint alatt 0,5 μ g/kg, 1,0–2,0 mIU/l között 0,75 μ g/kg, 2,0 mIU/l fölött, vagy ha az aTPO 1500 kIU/l értéket meghaladta, 1 μ g/kg volt a napi adag. A kezelt csoportban csökkent a spontán vetélések száma a kezeletlenekhez képest (8,2% versus 22,4%), hasonlóan csökkent a koraszülések aránya is (7,0% vs. 22,4%). A levotiroxint kapó aTPO-pozitív terhesek vetelési és koraszülési százaléka nem különbözött a kontroll, aTPO-negatív csoportétól. A szerzők legalább akkor javasolják a szűrést (az aTPO és a pajzsmirigyműködés vizsgálatát), valamint a levotiroxinterápiát, ha a TSH 2,0 mIU/l fölött van, vagy ha magas az antitesttiter.

A mértékadó szakmai körök, szervezetek egyelőre még várakozó állásponton vannak: a vélemények szerint túl kevés az adat, a megfelelően kontrollált, nagy beteglétszámot felvonultató prospektív vizsgálat egy ilyen nagy horderejű döntéshez. E vizsgálatokat általános vélemény szerint minél hamarabb el kell végezni.

Irodalom

1. Abalowich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-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. Abramson J, Stagnaro-Green A: Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001; **11**: 57-63.
3. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A: Long term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 10-16.
4. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Crapo LM, Stagnaro-Green A: Therapeutic controversy: screening for postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1813-1821.
5. Azizi F: The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 367-371.
6. Bunevicius R, Kusminskas L, Mickuviene N, Bunevicius A, Pedersen CA, Pop VJ: Depressive disorder and thyroid axis functioning during pregnancy. *World J Biol Psychiatry* 2009; **10**: 324-329.
7. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG: Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; **105**: 239-245.
8. Gerstein HC: Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; **118**: 419-423.
9. Glinoe D, Riahi M, Grun J-P, Kinthaert J: Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 197-204.
10. Harris B, Johns S, Fung H, Thomas R, Walker R, Read G, Riad-Fahmy D: The hormonal environment of post-natal depression. *Br J Psychiatry* 1989; **154**: 660-667.

11. Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, Lazarus JH, Parkes AB, Hall R, Phillips DI: Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *Br Med J* 1992; **305**: 152-156.
12. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM: Prediction of post partum thyroid dysfunction: can it be improved? *Eur J Endocrinol* 1998; **139**: 36-43.
13. Kuijpers JL, de Haan-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA: Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 1959-1966.
14. Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ: Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol* 2001; **145**: 579-584.
15. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, Harris B: The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *Q J Med* 1996; **89**: 429-435.
16. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH: Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med* 1999; **44**: 455-457.
17. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmart AA: Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid* 2005; **15**: 1177-1181.
18. Männistö T, Väärämäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, Bloigu A, Järvelin M-R, Suvanto-Luukkonen E: Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 772-779.
19. Neale DM, Cootauco AC, Burow G: Thyroid disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 2007; **34**: 543-557.
20. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxin treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2587-2591.
21. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D: Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007; **30**: 3-8.
22. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: The influence of selenium supplementation of postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 1263-1268.
23. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, Essed GG, de Geus CA: Incidence of postpartum thyroid function disorders in The Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; **136**: 917-921.
24. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, van Son MM, Komproe IH: Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinol* 1993; **129**: 26-30.
25. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, Donkers MM, Komproe IH, van Son MM, Vader HL: Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **12**: 3561-3566.
26. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; **50**: 149-155.
27. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ: Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; **59**: 282-288.
28. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Wallenstein S, Davies TF: A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; **74**: 645-653.
29. Stagnaro-Green A: Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; **29**: 417-430.
30. Stagnaro-Green A: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 4042-4047.
31. Vaidya B, Bilous M, Hutchinson RS, Connolly V, Jone S, Kelly WF, Bilous RW: Screening for thyroid disease in pregnancy: an audit. *Clin Med* 2002; **2**: 599-600.
32. 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 Metab* 2007; **92**: 203-207.
33. Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR: Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. *J Endocrinol Invest* 1992; **15**: 265-272.
34. Weetman AP: Insulin-dependent diabetes mellitus, and postpartum thyroiditis: an important association. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 7-9.
35. Wijnen HA, Kooistra L, Vader HL, Essed GG, Mol BW, Pop VJ: Maternal thyroid hormone concentration during late gestation is associated with foetal position at birth. *Clin Endocrinol* 2009; **71**: 746-751.

Levelezési cím: Dr. Pocsay Gábor
 Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán kórháza, I. Belgyógyászati Osztály
 5701 Gyula, Pf. 46
 E-mail: pocsaygabor@t-online.hu

PROTONPUMPAGÁTLÓ KEZELÉS: ÉLETFOGYTI GLAN?

Dr. Pregun István, Dr. Herszényi László, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika – MTA Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A savfüggő kórképek kezelésének alapja a hatékony protonpumpagátló (PPI) szerek adása. Hosszú távú alkalmazásuk javallata a GERD fenntartó kezelése, a NSAID-kezelés / ASA-szedés mellett a gyomornyálkahártya védelme és a ritka Zollinger–Ellison-szindróma. Különösen a tartós kezelés esetén hangsúlyozandó a PPI szerek biztonságossága: figyelembe véve az eddigi adatokat és a hosszú távú kezelésnél felmerülő egyes kórállapotokat a folyamatos PPI kezelés előtt érdemes néhány kérdést megfontolni. Szükséges-e a kezelés, s ha igen, milyen dózisban és meddig? Milyen társbetegségek állnak fenn, milyen egyéb gyógyszeres kezelésben részesül a beteg? A tünetek állandó újraértékelésével így egyénre szabott, biztonságos kezelést alkalmazhatunk.

Kulcsszavak: protonpumpagátló, gyomorsavszelekció-gátlás, biztonságosság

Pregun I, Herszényi L, Tulassay Zs: PROTON PUMP INHIBITOR THERAPY: LIFELONG?

SUMMARY: Proton pump inhibitors (PPIs) are primarily used in the therapy of acid-related disorders. The indications of long term treatment are maintenance therapy of GERD, gastroprotection during the administration of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs and the rare Zollinger-Ellison syndrome. Safety – especially during long term treatment – is elemental: according to recent data and some clinical conditions potentially associated with the use of PPIs, some questions have to be answered before starting long term PPI treatment. Is the treatment necessary? If so, how long and what dosage should be used? Are there any co-morbidities present? Does the patient take any other medicine regularly? The constant reassessment of symptoms helps to apply an individual and safe treatment.

Key words: proton-pump inhibitors, inhibition of gastric acid-secretion, safety

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 413–418.

A protonpumpagátlók (proton-pump inhibitors – PPIs) felfedezése forradalmasította a savfüggő kórképek kezelését: a savelválasztás utolsó lépcsőjét, a gyomor parietális sejtjeinek H^+ - K^+ -ATP-áz enzimjét gátolják szelektíven és irreverzibilisen. Használatuk világszerte széles körben elterjedt. A PPI szerek hatásmechanizmusa alapvetően azonos: az egyéni jellemzőkben vannak bizonyos különbségek a farmakokinetikában–farmakodinámiában, azonban ennek klinikai jelentősége nem egyértelmű: mindegyik PPI klinikailag hatékony.

Munkánkban a PPI kezeléssel kapcsolatos ismereteket, tapasztalatokat foglaljuk össze, és elemezzük a biztonságossággal kapcsolatos legfontosabb kérdéseket is.

A PPI-k fontos javallatai

Gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD)

A betegség gyógyszeres kezelésének alapja a protonpumpagátló szerek alkalmazása. Hatékonyságukat számos adat bizonyítja.^{9,12,13,29,33,53} A kórkép gyakorisága, a diagnosztikus módszerek fejlődése és az újabb

készítmények megjelenése magyarázhatja e szerek felhasználásnak utóbbi években tapasztalt drámai növekedését. Az Egyesült Államokból származó adatok szerint¹³ a PPI szerek felhasználása nem egészen tíz éven belül közel hússzorosára növekedett.

A GERD kezelésében két stratégia elfogadott: a nemzetközi és a hazai ajánlások kezdettől fogva a PPI kezeléssel alapul, ún. leépítő („step-down”) módszert részesítik előnyben (a kezelést nagy dózissal indítva, majd leépítő dózisban alkalmazva). Az oesophagitis gyógyítása mellett a tünetmentesség elérése a cél. Egy metaanalízis adatai szerint 8 hetes PPI kezelés során az oesophagitis 85%-ban meggyógyul, míg hisztamin₂-receptor-antagonista szerekkel (H_2RA) ez az arány csak 52%-os.⁷ Az intragastrikus pH 4 felett tartásának ideje összefügg az oesophagitis gyógyulásával.^{2,38,52} A nyelőcsőgyulladás tehát néhány hetes kezelés során gyógyul, s e tekintetben a különböző PPI szerek között nincs különbség.⁴⁵ Az erozív refluxbetegségben szenvedők (erosive reflux disease – ERD) mellett azonban a GERD-betegek többségének (kb. 60–70%-ának) nincs kimutatható nyálkahártya-károsodása (non erosive reflux disease – NERD). Ez a betegcsoport heterogén, s az ERD-del szem-

ben a PPI-re adott válasz is kedvezőtlenebb: fokozott savválasztás vagy túlérzékeny nyelőcső esetén nagy dózisban alkalmazva hasznosak lehetnek, azonban a funkcionális gyomorégés esetén inkább a zsigeri érzékenységet befolyásoló szerek alkalmazandók.³⁸

A GERD esetén gyakran kell számolnunk relapsussal: a betegek közel 90%-ában a tünetek kiújulnak a kezelés elhagyását követő fél-egy éven belül,¹⁰ ami a gyógyszeres fenntartó kezelést indokolja, akár éveken át. Egy lehetséges kezelési mód a „szükség szerinti” stratégia, azaz a beteg panaszainak kiújulása esetén szedi csak a PPI készítményt. Ritka visszaesés, enyhébb tünetek vagy NERD esetén javasolt ez a kezelési mód. Ha a panaszok röviddel a PPI kezelés abbahagyását követően lépnek fel, vagy a tünetek súlyosak, vagy Barrett-oesophagust kórisméztek, esetleg extraoesophagealis tünetek vannak jelen, akkor a folyamatos fenntartó kezelés javasolt. Két nagy, Európában⁴¹ és az Egyesült Államokban⁵ végzett hosszú távú vizsgálat (>5 éves követés) elemezte a folyamatos PPI-adás hatékonyságát. Az európai vizsgálat igazolta, hogy a különböző dózisban alkalmazott rabeprazol és omeprazol egyaránt hatékony a fenntartó kezelésben, amit a másik vizsgálatban is megerősítettek. Máig ez a két leghosszabb követéses vizsgálat GERD-ben.

Ennek ellenére napjainkban nem áll rendelkezésre minőségi adat azzal kapcsolatban, hogy a folyamatos savszekréciógátló kezelés megváltoztatná a GERD természetes lefolyását, hacsak nem a GERD egyik lehetséges (egyébként is igen ritka) szövödményét, a peptikus szűkület kialakulását vesszük számításba. Ugyanakkor a tünetek kiújulása, amely a kezelés abbahagyását követően nagy számban jelentkezik, az életminőséget kifejezetten rontja, s indokoltá teszi a fenntartó kezelést.¹⁹

A PPI-k tehát nem csak az oesophagitis gyógyításában hasznosak, de a fenntartó kezelésben is, melynek során akár éveken át tartós alkalmazásra van szükség, mert a gyógyszer elhagyásakor a panaszok az esetek többségében kiújulnak.

Peptikus fekélybetegség

Szövödménymentes, *Helicobacter pylori* (H. pylori) pozitív fekélyek

A *H. pylori* pozitív gyomor- és nyombélfekélyek gyógyításában a gyógyulás feltétele a fertőzés megszüntetése. Elterjedt gyakorlat azonban, hogy az eradikációs kezelés részeként alkalmazott protonpumpagátló szereket az eradikációt követően akár hónapokig is alkalmazzák.

Több olyan vizsgálat áll rendelkezésünkre, amely igazolta, hogy a szövödménymentes nyombélfekély esetén a 7 napos eradikációs kezelés önmagában elégséges a fekélygyógyuláshoz.^{20,31,40,42} A vizsgálatok eredményei egybehangzóan arra utalnak, hogy nyombél-

fekély esetén a „kiterjesztett” savszekréciógátlás csak a betegek kis része számára jár előnyökkel, a sikeres eradikáció (amelynek aránya nagy) elégséges kezelési mód. Gyomorfekélyekben kevesebb az adat:⁴³ a sikeres eradikáció itt is alapvető a gyógyuláshoz és a visszatérés megelőzésére, azonban úgy tűnik, hogy a 4–8 hetes PPI kezelés folytatása kedvező hatású lehet, hosszú távú PPI kezelésre azonban itt sincs szükség.

NSAID-fekélyek, fekélymegelőzés NSAID-kezelés során

A nem szteroid gyulladásgátlók (non steroid anti-inflammatory drugs – NSAIDs) használata világszerte széles körben elterjedt, s jól ismert e szerek emésztőrendszeri káros hatása. A NSAID-gastropathia bizonyított kockázati tényezője a 65 évesnél idősebb kor, a többszörös NSAID- és aspirin (ASA)-kezelés, a nagy dózisú NSAID-kezelés vagy a korábbi fekélybetegség. A NSAID-fekélyek többsége is meggyógyul 8 hetes savszekréciógátló kezelés során, s ebben a PPI szerek hatékonysága egy áttekintő tanulmány adatai szerint felülmúlta a H₂RA ranitidint.⁵¹

Bár a szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzim gátló NSAID-ek emésztőrendszeri mellékhatásai ritkábbak, alkalmazásukat szív- és érrendszeri mellékhatásuk korlátozza. Számos esetben ugyanakkor hosszú távú NSAID-kezelésre van szükség, s ilyenkor felmerül a gyomorvédelem szükségessége. *Malfertheiner és munkatársai* közleményükben egy lehetséges ajánlást fogalmaztak meg: ha szükséges az NSAID-kezelés, mind az emésztőrendszeri, mind a szív- és érrendszeri kockázatot fel kell mérnünk.²⁶ Csekély szív- és érrendszeri kockázat esetén (ha ASA nem szükséges), ha nincs emésztőrendszeri kockázati tényező, a NSAID adható; egy vagy két emésztőrendszeri kockázati tényező esetén COX2-gátló vagy nem szelektív NSAID és PPI együttes adása a lehetséges kezelési mód. Ha azonban többszörös emésztőrendszeri kockázati tényező áll fenn, akkor a NSAID lehetőleg kerülendő, ha mindenképpen szükséges, akkor COX2-gátló szer + PPI megkísérelhető.

Ha a beteg szív- és érrendszeri szempontból nagy kockázatú csoportba tartozik (ASA szükséges), de nincs, vagy legfeljebb egy-két emésztőrendszeri kockázati tényező áll fenn, a javasolt NSAID a naproxen, PPI-vel együtt. Több tényező esetén – amennyiben lehetséges – kerülni kell a NSAID-szereket.

A folyamatos, akár élethosszig tartó ASA-kezelés elfogadott az elsődleges vagy másodlagos szív- és érrendszeri megelőzésben. Felmerült, hogy a trombocytáaggregációt gátló clopidogrel emésztőrendszeri mellékhatásokban előnyösebb az aspirinnél: az observációs vizsgálatok eredményei ellentmondásosak voltak.^{15,24} Véletlen besorolású vizsgálatok adatai szerint azonban az ASA+PPI együttes adása kedvezőbb, mint a clopidogrel-monoterápia.^{6,22} Több emésztőrendszeri kockázati tényező esetén így az amerikai

ajánlás szerint az ASA+PPI kezelés részesítendő előnyben a clopidogrellel szemben.⁴

A gyomorvédelem jelentősége különösen a folyamatos thrombocytáaggregáció-gátló kezelés esetén hangsúlyos. A jelenlegi ajánlások szerint a koszorúér-intervención átesett betegeknek kettős thrombocytáaggregáció-gátló kezelésének (ASA+clopidogrel) időtartama ≥ 1 hónap „bare metal” stent, ≥ 1 év „drug eluting” stent, ≥ 1 hónap (ideálisan 1 év) instabil angina/nem ST-elevációs infarctus (NSTEMI) esetén intervenció nélkül is, és 1 év ST-elevációs infarctus esetén (STEMI).²³ Emellett egyes betegeknél szükséges lehet a kettős aggregációgátlás életfogytig történő alkalmazására. Figyelembe véve az ezzel kapcsolatos szívgyógyászati ajánlást,⁴ a gyomornyálkahártya-védelem érdekében PPI szer együttes adása szükséges. Így tehát akár hosszú távú, folyamatos PPI kezelés is indokolt lehet ebben a betegcsoportban.

Gastrinoma, Zollinger–Ellison-szindróma

A fekélyek 0,1–1%-a tartozik ebbe a csoportba. Jellemző a szokatlan elhelyezkedésű, többszörös fekélyek, akár a duodenum disztális részén vagy a proximális jejunumcsoncra is. Hasmenés vagy malabszorpció tünetek is jelen lehetnek. Különböző képalkotók segítenek a gastrinrelválasztó tumor kórismézésében, amennyiben azonban a tumort nem sikerül azonosítani, vagy műtéti megoldás nem lehetséges, a nagy dózisu, folyamatos PPI kezelés eredményeként a gastrectomia elkerülhető.

Biztonságosság

A PPI szerek hosszú távú alkalmazása esetén a biztonságosság kiemelt jelentőségű. Az elmúlt években több kórfolyamat merült fel, amely összefügghet ezen szerek tartós alkalmazásával.

A fundusmirigy-polypus jóindulatú eltérés: több esetet írtak le hosszú távú PPI kezelés mellett. Az eltérés diszplasztikus-malignus elfajulásával azonban nem kell számolnunk.^{1,17}

A gyomorsav egyik feladata a táplálékkal bekerülő mikroorganizmusok elleni védelem. Hypo-achlorhydria esetén egyes kórokozók (elsősorban Salmonella és Campylobacter-törzsek) könnyebben elszaporodnak: több közlemény számolt be a bélfertőzések arányának növekedéséről PPI kezelés mellett. Egy nagy, közel 3000 beteget felölelő, szisztematikus áttekintő tanulmány adatai szerint a tartós savgátló kezelés esetén nő az enterális bakteriális fertőzések kockázata,²⁵ azonban további vizsgálatok szükségesek ennek megerősítésére. A PPI kezelés a *Clostridium difficile* fertőzés, különösen mint kórházi fertőzés lehetséges oki tényezőjeként is felmerült. Egy közlemény adatai szerint a kórházi *Clostridium*-fertőzöttek 64%-a részült PPI kezelésben. Figyelmet érdemel, hogy 63%-ukban a javallat megkérdőjelezhető volt.^{8,38}

A légúti fertőzésekkel kapcsolatban is felmerült a PPI szerek hatása: az elméleti elgondolás az, hogy a hipo-anaciditás kedvező feltételeket teremt különböző baktériumok elszaporodásához a felső tápcsatornában. Egyes vizsgálatok adatai szerint pl. a közösségben szerzett pneumonia kockázata nagyobb PPI-t szedők között.^{14,21} Felmerült a PPI szereknek a gége nyáktermelő mirigyei H^+K^+ATP -áz enzimére kifejtett gátló hatása is.³⁸

A PPI kezelés mint a B_{12} -hipovitaminózis oki tényezője is felmerült: az ezzel kapcsolatos adatok azonban ellentmondásosak. Egyesek a szérumban csökkent,²⁷ mások változatlan B_{12} -szintjéről számoltak be PPI kezelés során.¹¹ A vizsgálatok többsége nem randomizált, viszonylag kis betegszámú volt, ezért jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan adat, amely a B_{12} -szint rutinszerű meghatározását tenné szükségesé PPI kezelés megkezdése előtt.

A hipo-anaciditás következtében kialakuló bakteriális túlnövekedés fokozott N-nitrozamin-képződéshez vezethet, s állatkísérletben bizonyították a vegyület mutagén-karcinogén hatását.⁵⁰ Az eddigi adatok azonban az N-nitrozamin esetleges gyomorrákkeltő hatásáról ellentmondásosak. Elfogadott azonban hogy a meglévő *H. pylori* fertőzés fokozza a mutagén vegyület képződését.³⁸ PPI tartós alkalmazása esetén a baktérium nem csak az antrumban, hanem a corpusban is kolonizálódhat, s corpus-predomináns gastritist okoz. Ez a gyomornyálkahártyát károsítva csökkenti a savtermelést, ami nem csak a *H. pylori*, hanem egyéb patogén törzsek megtelepedését is elősegítheti, s további gyulladáshoz vezető mediátorok felszabadulásához vezet, egyúttal a negatív feedback révén fokozza a gastrinrelválasztást.¹ Nem tisztázott egyértelműen a folyamatok klinikai következménye, de vélhetően kedvező feltételek alakulnak ki a bakteriális túlnövekedés számára, mindamelllett a corpus-predomináns gastritis és atrófia a gyomorrák kockázati tényezőjének tekinthető.⁴⁴ Mindezeket figyelembe véve a 2005-ös maastrichti ajánlás megfontolásra javasolta az eradikációs kezelést hosszú távú PPI kezelés során.

A colorectalis daganatokra is a tartós savgátlás eredményeként kialakuló hypergastrinemia és a gastrin trofikus hatása (amely a colonnyálkahártya sejteiben megnyilvánul) hívta fel a figyelmet. Felvethető, hogy a trofikus hatás következtében nő a sporadikus mutációk aránya, vagy fokozódik a neoplasztikus/diszplasztikus sejtek proliferációja. Egy nagy, 15 éves követező vizsgálatban azonban igazolódott, hogy a standard dózisban alkalmazott PPI kezelés nem fokozza a colorectalis tumorok kialakulásának kockázatát,⁴⁸ s ezt más vizsgálatban is megerősítették.^{34,46}

A kalciumfelszívódás részben pH-függő: a gyomor pH-változása így jelentősen befolyásolja a kalcium felszívódását a bélből. A csontanyagcserét más módon is befolyásolhatják a PPI-k: az osteoclastok protonpumpájára kifejtett gátló hatás révén csökkenthetik a csontreszorpciót. Ezen élettani ismeretek irányították

a figyelmet a PPI kezelés és az osteoporosis összefüggéseire. Dániából⁴⁷ és Angliából⁴⁹ származó népességi vizsgálatok adatai szerint a tartós, különösen a nagy dózisú PPI kezelésben részesülő betegek törési kockázata nő. Ma még nem áll rendelkezésünkre kellő bizonyíték, amely indokolná a rutinszerű oszteodenzitometriás mérést a PPI kezelés megkezdése előtt.

A PPI kezelés mellett koszorúér-megbetegedésben szenvedőkben jelentkező szív- és érrendszeri szövődményekre a PPI és a trombocyttaggregáció-gátló clopidogrel közötti interakció irányította a figyelmet. A két gyógyszer metabolizmusában ugyanis a citokróm P450 enzimrendszer tagja, a CYP2C19 játszik központi szerepet: ez az enzim felelős a clopidogrel aktivációjáért, ugyanakkor több PPI szer metabolizmusában is részt vesz.²³ Több tanulmány (javarészt obszervációs vizsgálat) a clopidogrel mellett adagolt PPI szív- és érrendszeri halálózást növelő hatásáról számolt be,^{16,18} bizonyítván a farmakológiai hatást, amely szerint a PPI szer a citokróm P450 enzimrendszer kötőhelyeihez kapcsolódva gátolja a clopidogrel aktivációját. Más vizsgálatokban viszont nem erősítették meg a halálózásnövekedést.^{30,39} A napjainkban rendelkezésre álló egyetlen véletlen besorolású vizsgálat adatai szerint az omeprazol és clopidogrel együttes kezelésben részesülő betegek szív- és érrendszeri szövődményeinek száma nem nőtt, sőt az emésztőrendszeri vérzéses szövődmények száma szignifikánsan kisebb volt, mint a PPI-t nem szedők között.³

A tartós PPI kezelés neuroendokrin sejtekre kifejtett hatását bizonyítja, hogy közép- vagy hosszú távú kezelés során nem csak a szérum gasztrin-, hanem a neuroendokrin marker, a kromogranin A (CgA) szintje is nő.^{35,36,37} Saját vizsgálatunkban a rövid távú kezelés mellett is szignifikáns CgA-növekedést figyeltünk meg.³² A CgA forrása a gyomor neuroendokrin sejtjei, az „enterochromaffin like cell” (ECL), amelyeket a hipo/anaciditás következtében kialakuló hypergastrinaemia serkent. Felmerült, hogy az ECL-sejtek burjánzása diszpláziához vagy carcinoid tumor kialakulásához vezethet, azonban ez idáig csak állatkísérletekben bizonyítottak ilyen hatást.²⁸ Humán vonatkozásban tartós PPI-szedés következtében kialakuló carcinoidot nem írtak le. Figyelembe véve azt, hogy a PPI szerek világszerte igen elterjedtek, s e szerekkel kapcsolatos tapasztalat közel húsz éves, az eddigi adatok alapján e tekintetben adásuk biztonságos.

Irodalom

1. Ali T, Roberts DN, Tierney WM: Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med* 2009; **122**: 896-903.
2. Bell NJV, Burget DW, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH: Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; **51**(Suppl. 1): 59-67.
3. Bhatt DL, Cryer B, Contant CFI: COGENT: a Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. *Transvascular Cardiovascular Therapeutics Annual Meeting*, September 2009 (Abstract).
4. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM; American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents: ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; **118**: 1894-1909.
5. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J: Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 and 20 mg vs placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **22**: 193-202.
6. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ: Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; **352**: 238-244.
7. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; **112**: 1798-1810.
8. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM: Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *Q J Med* 2008; **101**: 445-448.
9. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ: Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 1226-1232.
10. Dekel R, Morse C, Fass R: The role of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2004; **64**: 277-295.
11. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverein JH, le Cessie S, Assendelft WJ, Gussekloo J: Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 491-497.
12. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD003245.
13. El-Serag HB, Lau M: Temporal trends in new and recurrent oesophageal strictures in a Medicare population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25**: 1223-1229.
14. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J: Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 950-955.
15. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, Andersen M, Lassen AT: Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; **333**: 726-732.

16. Ho PM, Maddox TM, Wang L Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, Rumsfeld JS: Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; **301**: 937-944.
17. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH: Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; **24**: 1341-1348.
18. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, Henry DA, Kopp A, Mamdani MM: A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; **180**: 713-718.
19. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF; American Gastroenterological Association Institute; Clinical Practice and Quality Management Committee: American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1392-1413, 1413.e1-5.
20. Labenz J, Idström JP, Tillenburg B, Peitz U, Adamek RJ, Börsch G: One-week low-dose triple therapy for *Helicobacter pylori* is sufficient for relief from symptoms and healing of duodenal ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; **11**: 89-93.
21. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB: Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *J Am Med Assoc* 2004; **292**: 1955-1960.
22. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK: Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 860-865.
23. Laine L, Hennekens C: Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 34-41.
24. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda E, Piqué JM; Asociación Española de Gastroenterología: Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; **55**: 1731-1738.
25. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 2047-2056.
26. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE: Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; **374**: 1449-1461.
27. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG: Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994; **120**: 211-215.
28. Martinsen TC, Nesjan N, Rønning K, Sandvik AK, Waldum HL: The peroxisome-proliferator ciprofibrate induces hypergastrinemia without raising gastric pH. *Carcinogenesis* 1996; **17**: 2153-2155.
29. Moayyedi P, Talley NJ: Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; **24**: 367: 2086-100.
30. O' Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009; **374**: 989-997.
31. Pregon I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Tulassay Z: Is the successful eradication of *Helicobacter pylori* sufficient for the healing of peptic ulcer? *Orv Hetil* 2006; **147**: 435-439.
32. Pregon I, Herszényi L, Miheller P, Juhász M, Nagy G, Sipos F, Lakatos G, Pusztai P, Rác K, Tulassay Zs: Short term proton-pump inhibitor treatment increases serum chromogranin A level. *Gastroenterology* 2009; **136**(Suppl 1): M1880 (Abstract).
33. Reimer C, Bytzer P: Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **30**: 725-732.
34. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT: Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case control study. *Gastroenterology* 2007; **133**: 755-760.
35. Sagar M, Bertilsson L, Stridsberg M, Kjellin A, Márdh S, Seensalu R: Omeprazole and CYP2C19 polymorphism: effects of long-term treatment on gastrin, pepsinogen I, and chromogranin A in patients with acid related disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**: 1495-1502.
36. Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW: Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; **31**: 802-811.
37. Sanduleanu S, Stridsberg M, Jonkers D, Hameeteman W, Biemond I, Lundqvist G, Lamers C, Stockbrügger RW: Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 145-153.
38. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C: Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009; **59**: 135-153.
39. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators: Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; **360**: 363-375.
40. Tepes B, Krizman I, Gorenssek M, Gubina M, Orel I: Is a one-week course of triple anti-*Helicobacter pylori* therapy sufficient to control active duodenal ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1037-1045.
41. Thjodleifsson B, Rindi G, Fiocca R, Humphries TJ, Morocutti A, Miller N, Bardhan KD; European Rabeprazole Study Group: A randomized, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 and 20mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **17**: 343-351.

42. **Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, Hasselgren G, Larkö A, Wrangstadh M:** One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; **13**: 1457-1465.
43. **Tulassay Z, Nagy P, Mattis G:** Combination treatment with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin provides a decreased incidence of gastric ulcer relapse compared with treatment with esomeprazole alone. *Gastroenterology* 2005; **128**(Suppl. 2): W958 Abstract.
44. **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ:** *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001 **13**; **345**: 784-789.
45. **Vakil N, Fennerty MB:** Systematic review: direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; **18**: 559-568.
46. **van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, van Oijen MG, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ:** Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 966-973.
47. **Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L:** Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; **79**: 76-83.
48. **Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD:** Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; **133**: 748-754.
49. **Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC:** Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc* 2006; **296**: 2947-2953.
50. **Yeomans ND, Brimblecombe RW, Elder J, Heatley RV, Misiewicz JJ, Northfield TC, Pottage A:** Effects of acid suppression on microbial flora of upper gut. *Dig Dis Sci* 1995; **40**: 81S-95S.
51. **Yeomans ND, Svedberg LE, Naesdal J:** Is ranitidine therapy sufficient for healing peptic ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use? *Int J Clin Pract* 2006; **60**: 1401-1407.
52. **Yuan Y, Thabane M, Hunt RH:** Does suppression of 24-h intragastric pH predict healing of erosive esophagitis with antisecretory treatment? A meta-analysis. *Gastroenterology* 2007; **132**(Suppl. 2): A489.
53. **Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S:** Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **21**: 1299-1312.

Levelezési cím: Dr. Pregun István
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u.46.
 E-mail: pregunistvan@yahoo.com

AZ ASCITES KORSZERŰ KEZELÉSE

Dr. Tőke Judit,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

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

(2) Magyar Tudományos Akadémia-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: A különböző kórfolyamatok miatt kialakuló kóros mennyiségű hasüri folyadékot ascitesnek nevezik. Az ascites leggyakoribb oka a májcirrhosis talaján kialakuló portális hipertensio, azonban malignus betegségekben, szív-élgtelenségben és tuberculosisban is képződhet kóros hasüri folyadék. Ritkább esetben hasnyálmirigy-betegségekhez, myxoedemához, AIDS-hez, krónikus gyulladáshoz megbetegedésekhez is társulhat, illetve egyes betegségekben nyirok- vagy epe-váladékot is tartalmazhat. Az alapbetegségtől függetlenül az ascites jelenléte rossz kórjóslatra utal. A májzsugorhoz társuló ascites szövődményei közé a refrakter ascites, a spontán bakteriális peritonitis, a hepatorenális szindróma és a hepatikus mellüri folyadékképződés tartoznak. A szövődmények kezelése nehéz, gyakran csak a májátültetés jelenti az egyetlen kezelési lehetőséget. A dolgozatban a szerzők áttekintik az ascites kezelésében elérhető lehetőségeket a legújabb ajánlások tükrében.

Kulcsszavak: ascites, cirrhosis, portális hipertensio, refrakter ascites, spontán bakteriális peritonitis

Tőke J, Tulassay Zs: MODERN MANAGEMENT OF ASCITES

SUMMARY: Ascites is defined as a fluid within the peritoneal space with a number of pathological origin. The most frequent cause of ascites is portal hypertension with underlying cirrhosis, but ascites can be produced in malignancies, chronic heart failure and in tuberculosis. Less frequently, pancreatic diseases, myxoedema, AIDS, chronic inflammatory diseases can be associated with ascites, and chylous and bile containing ascites may be characteristic in some disorders. Apart from the aetiology ascites has a bad prognosis. Refractory ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax are the complications of ascites with portal hypertension. The treatment of these complications are difficult, even the liver transplantation is the only effective therapeutic option. The authors summarize the therapeutic tools in the management of ascites considering the recent guidelines.

Key words: ascites, cirrhosis, portal hypertension, refractory ascites, spontaneous bacterial peritonitis

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 419–424.

Egészséges körülmények mellett a peritoneális lemezek között mintegy 50–75 ml szerózus folyadék kerül el. Különböző kóros folyamatok következtében a peritoneális térben nagyobb mennyiségű szabad szerózus folyadék halmozódhat fel, amelyet ascitesnek nevezünk (régii nevén hasvízkór). A meghatározás értelemben az ascitest meg kell különböztetnünk a hasüregben felhalmozódó egyéb folyadékoktól (vér, nyirok, hasnyálmirigy váladék, epe). Az esetek kb. 75–80%-ában az ascites kialakulásának hátterében portális hipertensio áll, amelyet legtöbbször májcirrhosis okoz.^{3,11} Ezenkívül asciteshez vezethetnek különböző rosszindulatú kórképek (10%), a szívélgtelenség (3%) és a tuberculosis (2%). Az ascites oka 10%-ban ismeretlen marad. A kóroktól függetlenül megállapítható, hogy egy kórkép kórlefolyásának kórjóslata rosszabb, ha az ascites már kialakult. Például ascitesszel szövődött dekompenzált májcirrhosisos betegek fele májátültetés nélkül 2-3 éven belül meghal,⁷ vagy csak endoszkópos ultrahanggal észlelhető, kis mennyiségű ascites jelenléte esetén az emésztő-

rendszer felső szakaszán elhelyezkedő rosszindulatú daganatok 75%-a már inoperábilis stádiumú.¹⁷ Az ascites jelenléte továbbá néhány súlyos szövődmény kiindulópontja lehet. Ha a folyadék bakteriálisan felülfertőződik, spontán bakteriális peritonitis alakul ki. Ha a folyadék mennyisége megnövekedik, akkor abdominális hipertensio (intraabdominális nyomás >12 Hgmm), még súlyosabb esetben szervkárosodásokat is okozó abdominális rekesz szindróma (intraabdominális nyomás >20 Hgmm) alakulhat ki.

Mindez felhívja a figyelmet az asciteshez vezető alapbetegség megfelelő kezelésének fontosságára. Az ascites kezelésében azonban ma már elérhetőek olyan eljárások, amelyekkel a súlyosabb szövődmények megjelenése késleltethető vagy kivédhető.

Az ascites kórisméje

Általános fizikális vizsgálattal az ascites min. 1500 ml peritoneális folyadék esetén észlelhető. A fizikális észlelésen kívül a kórisme felállításának aranystandard-

ja továbbra is a hasi ultrahang maradt, a CT-vizsgálat érzékenysége ennél kisebb. Az ascites jelenlétének igazolása után a kóreredet tisztázásában sokat segíthet a kórelőzmény pontos és részletes ismerete (kórelőzményben ismert máj-, szív-, hasnyálmirigy-betegség, hasi műtét, hasi szervek malignus megbetegedése, fertőzés – tuberculosis). A pontos kóreredet megállapításához azonban minden esetben az ascitesből történő mintavétel szükséges. Az ascitespunktatúrn rutin laboratóriumi vizsgálata során feltétlenül szükséges a minta fehérvérsejt- és vörösvérsejtszámának meghatározása, a teljes fehérjetartalomnak és az albuminkoncentrációnak, továbbá a glukóz-, az LDH-, a bilirubin- és a trigliceridkoncentrációnak a megállapítása. Ezenkívül a minta citológiai vizsgálata és bakteriális tenyésztése is a kórismezés része. Spontán bakteriális peritonitis felismerhető, ha az ascites polimorfonukleáris leukocytákon koncentrációja nagyobb, mint $250/\text{mm}^3$. Vörösvérsejtek jelenléte hepatocelluláris carcinomára vagy tuberculosos peritonitisre utalhat, ha a mintavételkor szerzett sérülés kizárható. A szérumban ascites albuminhányados megállapítása (SAAG) a portális hypertensio igazolásában segíthet. Ebben az esetben a hányados értéke $>1,1$ g/dl.

Portális hypertensio miatt kialakuló ascites

Májcirrhosisban az ascites kialakulásához vezető első patológiai elváltozás a májsinusoidokban kialakuló nyomásfokozódás. A portális rendszerben a nyomásgradienst a portális véráramlás és az ez ellen ható érellenállás tartja fenn. Májcirrhosisban a májszerkezet kóros átalakulása (fibrózis, nodulusképződés) a portális véráramlást akadályozza, a máj érrendszerének megnövekedett tónusa pedig a portális áramlás ellen ható érellenállást növeli meg, így portális hypertensio alakul ki. A nagyobb hepatikus érellenállás alapját az endothel működésének zavara jelenti. Cirrhosisban elégtelen a máj érrendszerében a NO-szintézis, ugyanakkor számos aktív vazokonstriktor vegyület fokozott termelését írták le (angiotenzin, endotelin, ciszteinil-leukotriének, tromboxán).⁸ A megnövekedett portális nyomás miatt megnő a sinusoidokat körülvevő, ún. Disse-térbe történő transzszudáció, azaz folyadék- és fehérjeelválasztás. A portális hypertensio ezen túlmenően perifériás artériás értágulatot is kivált, ami a splanchnikus keringésben megnövekedett nyiroktermeléshez, valamint többféle, nátriumot és vizet visszatartó folyamat megindításához (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és szimpatikus idegrendszeri aktiválódás, fokozott ADH-elválasztás) vezet. Ha a Disse-térben és a zsigeri nyirokrendszerben a nagyobb mennyiségű intersticiális folyadékot a hasi nyirokrendszer már nem képes elvezetni, ascites alakul ki.²

A cirrhosis talaján kialakuló ascites kezelése már az ascites tulajdonképpeni megjelenése előtt el kell, hogy kezdődjön. Ismert az, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása már az ascites

megjelenése előtt érvényesül, ami renális nátrium- és vízvisszatartáshoz vezet. Ezért a cirrhotikus betegeknek érdemes nátriumban szegény diétát tartani (<2200 mg/nap = 88 mmol/l), valamint kerülniük kell a nátrium-visszatartó hatású nem szteroid gyulladáscsökkentőket.¹² Különböző húgyhajtók jelentik a következő kezelési lehetőséget, ha az ascites már kimutatható. Első lépésben spironolakton és furosemid javasolt. Korábban a spironolakton-monoterápiát javasolták elsőként,¹¹ manapság azonban már a kezdeti együttes kezelés tűnik hatékonyabbnak.¹ Ennek az az oka, hogy a spironolakton féléletideje hosszú, a teljes hatás kialakulásához 3–7 nap szükséges, és nagy a hyperkalaemia kockázata. Kezdő adagként spironolakton esetében 100 mg, a furosemid esetében 40 mg ajánlott. Ha a testsúlycsökkenés nem megfelelő ütemű ($<0,5$ kg/nap), az adagok 3–4 naponta emelhetők, célszerű azonban a kezelés teljes ideje alatt megtartanunk a $100:40$ arányt. A legnagyobb adag spironolaktonból 400 mg/nap, furosemidből 160 mg/nap lehet. A nátriumszegény diéta és a vízajtókezelés hatékonysága a testsúlymérésen kívül vizeletvizsgálattal is jól becsülhető. Ha a pontosan betartott diéta mellett a 24 órás vizeletgyűjtésből meghatározott nátriumkiválasztás >78 mmol/nap (= 88 mmol nátriumbevitel/nap – 10 mmol nem vizelettel történő nátriumvesztés), akkor az a szervezet egészét tekintve nátriumvesztésre enged következtetni, amit passzív módon vízvesztés is követ. Ebben az esetben az ascites mobilizálása nagy valószínűséggel sikeres lesz. Ha a 24 órás vizeletgyűjtés nem kivitelezhető, akkor egyszeri vizeletmintából a nátrium- és a káliumkoncentráció hányadosa használható hasonló célra. A hányados 1-nél nagyobb értéke utal a 78 mmol/nap-nál nagyobb nátriumkiválasztásra, azaz nátriumvesztésre. Spironolakton helyett amilorid adható 10 – 40 mg/nap adagban azoknak a betegeknek, akiknél a spironolakton-terápia hyperkalaemiát, gynecomastiát okozott. A diuretikumok egyik leggyakoribb mellékhatása cirrhotikus betegeknek is az alsó végtagi izomgörcs, amelynek hátterében leggyakrabban hypokalaemia, hypomagnezaemia vagy hypocalcaemia állhat. Ennek kezelésében elsődleges a szérumelektrolitok koncentrációjának rendezése. Ezt követően cirrhosisban hasznos lehet az E-vitamin-pótlás az izomgörcsök kezelésében.

Az ascites kialakulásában részt vevő nátrium-visszatartó folyamatokkal egyszerre a szervezet vízvisszatartása is megnövekedik, aminek lassan kialakuló hyponatraemia lehet a következménye. A krónikus hyponatraemiának szembe tűnő klinikai tünetei nincsenek, egyes esetekben elősegítheti a hepatikus encephalopathia kialakulását. A hyponatraemia kezelésében jelenleg is intenzív kutatások folynak az ún. „aquaretikumok” hatásáról. Ezek a vegyületek a vazopresszin-jelfogókhoz szelektíven kötődve serkentik a víz kiválasztását. A vesében a V2-jelfogók felelősek a vazopresszin antidiuretikus hatásának kialakulásáért, a

V1a-jelfogó működése érösszehúzó hatású, a V1b-jelfogó aktivitása pedig az ACTH elválasztását növeli meg. Az ún. „vaptánok” (tolvaptan, satavaptan, lixivaptan, mozavaptan) olyan szelektív V2-jelfogó antagonisták, amelyekhez nagy reményeket fűznek a hyponatraemia kezelésében. Jelenleg egyedül a conivaptan használata engedélyezett az Egyesült Államokban a szívelégtelenség miatt kialakuló hyponatraemia kezelésére. Cirrhotikus betegeknek egyelőre nem engedélyezett ezeknek a hatóanyagoknak a használata, bár az erre irányuló vizsgálatok biztató eredményűek.^{5,15}

Az ascitesszel szövődött cirrhosisban szenvedő betegek kb. 10%-a nem reagál megfelelően a nátriumszegény diéta mellett alkalmazott együttes húgyhajtó kezelésre (húgyhajtó-rezisztens ascites). Esetükben a testsúly nem csökken, és a 24 órás vizeletgyűjtésben a nátriumkoncentráció <78 mmol/nap. (Változatlan testsúly mellett mért 78 mmol/nap feletti vizelet-nátriumkoncentráció arra utal, hogy a beteg 88 mmol-nál nagyobb mennyiségű nátriumot tartalmazó étrendet fogyasztott). Ezeknek a betegeknek a terápiás célú paracentézis jelenthet megoldást. Egy 2009-es amerikai ajánlás szerint 5 liter ascites biztonságosan lebocsátható. Ennél nagyobb mennyiség esetén a paracentesist követően albumininfúziót kell adnunk 8–10 g/lebocsátott liter ascites dózisban a nagymennyiségű folyadékeltávolítást követő kerin-gészavar kivédésére.¹²

Maligus megbetegedésekhez társuló ascites

Ascites jelenik meg néhány petefészek-daganat esetében. Ritkán fordul elő az ún. Meigs-szindróma, a jóindulatú ovariumtumorok mellett kialakuló ascites és hydrothorax, amelyek a tumor műtéti eltávolítását követően megszűnnek. Az ovarium-carcinoma mellett megjelenő ascites rendkívül rossz kórjóslatú, ezeknek a betegeknek az 5 éves túlélése 5%-os. Ezekben a tumorokban a tumorsejtek 1-es típusú angiotenzin-II-jelfogókat (AT1R) expresszálnak. Ezen keresztül az angiotenzin-II serkenti a tumornövekedést, a tumoros érújdonképződést és a peritoneális elterjedést is. AT1R-antagonisták esetleg hasznosak lehetnek tehát a betegség kezelésében.¹⁶ Az ovariumtumor-eredetű ascites kórisméjét megkönnyíti az, hogy az ascitesmintában az éreredetű endothel növekedési faktor (VEGF) mennyisége 45-ször nagyobb, mint cirrhotikus ascitesben. A gyomor- és a colontumorok miatt kialakuló ascitesben szintén nagyobb a VEGF mennyisége. Állatkísérletek eredménye szerint humanizált rekombináns anti-VEGF monoklonális antitestek alkalmazása meggátolta az intraperitoneális tumornövekedést és az ascites képződését.⁹

Az ún. malignus ascitesszel járó állapotokat a kialakulási mechanizmus szerint négy csoportba lehet sorolni: A perifériás malignus ascites esetében a peritoneális membránt közvetlenül beszűrik a tumorsejtek. Centrális malignus ascitest okozhatnak a májártétek

vagy a portális véna tumoros érintettsége. Nyirok eredetű malignus ascitest okoz a tumorsejtek nyirokrendszerbe törése.⁴ A kórisme az ascitesminta citológiai vizsgálatával történik. Tumorsejtek jelenléte malignus ascitest jelez. Az elsődleges peritoneális rosszindulatú daganatok közé sorolják a malignus mesotheliomát, a dezomplasztikus kis kereksejtes tumorokat, a malignus mezenchimális tumorokat, a peritoneális angiosarcomát, a leiomyomatosis peritoneális disseminatát, a peritoneális hemangiomasist és bizonyos lymphoproliferatív kórképeket. Ezek első tünete általában az ascites megjelenése. Ezeknél gyakoribb a peritoneum áttéti érintettsége (peritoneális carcinomatosis), ahol az elsődleges tumor általában az emlő, a petefészek, az endometrium, a vastagbél és a pancreas. Az ascites klasszikus kezelésén túl ezekben a kórképekben az ascites kezelése történhet intraperitoneális radioizotóp- vagy kemoterápiával, esetleg biológiai kezeléssel.

Peritoneumfertőzés következtében kialakuló ascites

Gyakorlati szempontból a peritoneális tuberculosissal és az ehhez társuló ascites a legfontosabb peritoneális fertőzés. A kórkép az elsődleges tüdőelváltozásból történő hematológiai szórás következtében alakul ki. Tuberculosisra utal, ha az ascitesben lymphocytatúlsúly van és emellett az SAAG értéke <1,1 g/dl, valamint az ascites 3 g/dl-nél több fehérjét tartalmaz. A kórképre hajlamosíthat többek között a májcirrhosis, a peritoneális dialízis, a diabetes mellitus, az AIDS és a szisztémás kortikoszteroidok használata. A kórisme az ascitesfolyadék baktériumtenyésztésén alapul. A betegség halálózása eléri az 50%-ot. A kezelés megegyezik az egyéb extrapulmonális tbc-s ajánlásokkal (2 hónapig izoniazid-rifampicin-pirazinamid-etambutol együttes kezelés, majd további 4–7 hónapig izoniazid-rifampicin kezelés).

A peritoneum ritkább fertőzései között a szexuális úton terjedő *Chlamydia trachomatis* (gyógyyszeres antibakteriális kezelésre teljesen meggyógyul) és néhány gombafertőzés szerepel. Ez utóbbira a peritoneális dialízis hajlamosíthat, a kezelés során az amfotericin-B, a caspofungin, a micafungin és az anidulafungin jöhet szóba.

Ascites egyéb kórképekben

Szívelégtelenség

Előrehaladott, súlyos jobbszívfél-elégtelenségben, pangásos májelégtelenség, ascites alakulhat ki. A tünetek előterében a jobbszívfél-elégtelenség tünetei állnak: trikuszipidális zörej, telt jugularis vénák, amelyek teltsége belégzésben fokozódik (Kussmaul-jel), splanchnikus oedema, illetve ennek következtében kialakuló működészavarok. Az ascites teljes fehérjetartalma >2,5 g/dl, az SAAG >1,1 g/dl. A kezelés alapját a szívelégtelenség befolyásolása jelenti.

A pancreas megbetegedései közül az akut és a krónikus hasnyálmirigy-gyulladás valamint a hasnyálmirigy rosszindulatú daganatai járhatnak együtt ascitesképződéssel. A krónikus pancreatitis betegek kb. 4%-ában alakul ki ascites, pancreas-pseudocysta esetén a gyakoriság 6–14% is lehet. A kórfolyamat hátterében rendszerint a ductus pancreaticus sérülése áll. Ezekben az esetekben az ascites amiláztartalma növekedett (>1000 IU/ml), az SAAG <1,1 g/dl, a teljes fehérjetartalom >3 g/dl. A kezelésben szóba jön a sérült ductus pancreaticus miatt ún. transzpapilláris pancreasstent beültetése, illetve szomatosztatinanalógok alkalmazása.⁶

Nyirokascites

A tápanyagok felszívódása során a kilomikronok és a nagyon kis sűrűségű lipoproteinek (VLDL) a vékonybélben a vékonybélboholy centrális nyirokerébe diffundálnak. Ezt követően a nyirokrendszer segítségével jutnak a központi keringésbe. Ha a nyirokkeringést valami elzárja vagy megszakítja, nyirokascites jön létre. Az ascites makroszkópos képe jellegzetesen tejszerű, fajsúlya >1012, a zsírtartalma 0,4–4%-os, ezen belül a triglicerid koncentrációja >110 mg/dl. A kezelés részeként ún. középláncú triglicerideket tartalmazó étrendet adhatunk, amellyel csökkenthető a nyirokképződés, amely túlnyomórészt hosszú láncú triglicerideket tartalmaz. Ezenkívül peritoneo-vénás shuntök, illetve transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás shunt kísérelhető meg.

Myxoedema

A myxoedmához társuló ascites rendkívül ritka, eddig kevesebb mint 100 ilyen esetről számoltak be a szakirodalomban. Az ascites kialakulásának mechanizmu-

sa nem ismert, az ascites a pajzsmirigyhormon-pótlást követően teljesen megszűnik.

AIDS

AIDS-ben az ascitesképződést több tényező is elősegítheti. A társuló rosszindulatú kórképek (B-sejtes non-Hodgkin-lymphoma, Kaposi-sarcoma) és a gyakoribb fertőzések (toxoplasmosis, tuberculosis, pneumocystis) egyaránt hajlamosíthatnak ascitesre, amelynek hátterében általában portális hipertensio áll. A kórjóslat rossz, májátültetés jöhet szóba ezekben az esetekben.

Biliáris ascites

Az epeváladékot tartalmazó ascites rendszerint iatrogen módon jön létre cholecystectomy, májreszekció, illetve májátültetés során, amikor sérül a ductus cysticus vagy a ductus choledochus. Az ascites színe zöldes, nagymennyiségű bilirubint tartalmaz. Kezelése történhet endoszkópos megoldásokkal (transzpapilláris és transzhepatikus stentek) vagy intervenciós radiológia segítségével (a szivárgási hely szklerotizációja vagy ablációja).

Krónikus gyulladásos megbetegedések

Sarcoidosisban, szisztémás lupus erythematosusban, poliarteritis nodosában ismert jelenség az ascitesképződés, amely szisztémás kortikoszteroidkezelésre jól reagál.

Kevert kórereditű ascites

Az összes asciteses eset 5%-ában a kóros hasúri folyadéképződés oka több egyszerre fennálló megbetegedés. Gyakori a tuberculosis és a májcirrhosis, illetve malignus kórképek és májcirrhosis egyidejű jelenléte.

A ascites különböző formáinak laboratóriumi jellemzőit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat. Az ascites különböző formáinak laboratóriumi jellegzetességei

Ascites típusa	SAAG	Fehérjekoncentráció	Egyéb jellegzetesség
Portális hipertensióhoz társuló ascites	>1,1 g/dl	NA	
Petefészek-, gyomor- és vastagbél-tumorokhoz társuló ascites	NA	NA	Ascitesfolyadékban • magas VEGF-koncentráció • tumorsejtek jelenléte
Peritoneális tuberculosishoz társuló ascites	<1,1 g/dl	>3 g/dl	Ascitesfolyadékban lymphocytatúlsúly
Szívelégtelenséghez társuló ascites	>1,1 g/dl	>2,5 g/dl	NA
Krónikus pancreatitishoz társuló ascites	<1,1 g/dl	>3 g/dl	Ascites amilázkoncentrációja >3 g/dl
Nyirokascites	NA	NA	Ascites jellegzetesen tejszerű, fajsúlya >1012, a zsírtartalma 0,4–4%-os, a trigliceridkoncentráció >110 mg/dl

SAAG: szérum ascites/albumin hányados; NA: nincs adat

Cirrhotikus asciteshez társuló szövődmények

Refrakter ascites

A májcirrhosishoz társuló ascites hagyományos, nagy dózisu hűgyhajtó kezelése az esetek 10%-ában hatástalan, terápiás paracentézist követően is a hasüri folyadék gyorsan visszatelődik. Ezt az állapotot refrakter ascitesnek nevezik. A kórkép rossz kórjóslatú, ismételt nagymennyiségű ascites lebocsátása vagy TIPS alkalmazása átmenetileg megoldást adhat, azonban ezekben a betegekben gyakran csak a májátültetés jelenti a gyógyulást. Az ismételt nagymennyiségű paracentézis általában 2 hetente ismételt, egy-egy alkalommal 8–10 liter folyadék lebocsátása is szükséges lehet. A TIPS ún. „side-to-side” portocavalis shunt, amely a vena hepaticát köti össze a vena portaeval. Néhány közelmúltban közzétett tanulmány szerint a TIPS alkalmazása nagyobb hatékonyságú és hosszabb időt adhat a májátültetésig, mint a rendszeres asciteslebocsátás.¹³ Az azonban nem igazolódott, hogy a TIPS önmagában meghosszabbítaná az alapbetegség túlélési idejét.¹⁴ A TIPS alkalmazását esetleg meg lehet kísérni kiegészíteni midodrin, szomatostatinanalog és albumin adásával. Ilyen együttes kezelés során a renin és az aldosteron szérumszintjének csökkenését írták le.¹⁸

Spontán bakteriális peritonitis

Az ascitesfolyadék fertőzései három csoportba sorolhatók, a polimorfonukleáris neutrophil fehérvérsejtek száma, a tenyésztési eredmény és a sebészi eredet jelenléte alapján: spontán ascitesfertőzés, másodlagos bakteriális peritonitis, polimikrobás bacterascites. A spontán ascitesfertőzésnek három alcsoportja van, a spontán bakteriális peritonitis (SBP), a tenyésztésnegatív neutrocytás ascites és a monomikrobás, nem-neutrocytás bacterascites.

Az SBP kórisméje az ascites nagy polimorfonukleáris neutrophil sejtszámán alapul ($>250/\text{mm}^3$). A fertőzésre encephalopathia, hányinger, hányás, visszatérő emésztőrendszeri vérzés hívhatja fel a figyelmet. Általában enterális kórokozók okozzák a fertőzést, de a tenyésztési vizsgálatok 40%-a negatív eredményt ad. A kezelésre cefotaxim antibiotikum adása javasolt, 1,5 g/ttkg kiegészítő albumin csökkentheti a halálozást. Az SBP-re hajlamosító állapotokban (ascites fehérjetartalma <1 g/dl; korábbi SBP a kórelőzményben; aktív varixvérzés) norfloxacin adható az SBP megelőzésére.

Hepatorenális szindróma

A hepatorenális szindróma az asciteses betegek kb. 20%-ában 1 éven belül, 40%-ában 5 éven belül kialakul. A szindróma 1-es típusában a szérumszint kreatinin-koncentrációja 2 héten belül $220 \mu\text{mol/l}$ -nél nagyobb vagy a kreatinin clearance 20 ml/min -nél kisebb lesz.

A 2-es típus kialakulása lassabb, a szérumszint kreatinin $>133 \mu\text{mol/l}$. 1-es típusban TIPS, midodrin, szomatostatinanalog és albumin együttes kezelése javíthatja a veseműködést. Ezenkívül terlipresszin és albumin együttes adása kísérhető meg.¹⁰

Hepatitis hydrothorax

Májcirrhosisban a peritoneális téren kívül a mellüregben is képződhet folyadék, aminek hypalbuminaemia, vena azygos hypertensio, illetve a rekeszizomzaton keresztül történő nyirokátfolyás lehet az oka. A mellüri folyadék ebben az esetben $2,5 \text{ g/dl}$ -nél kevesebb fehérjét tartalmaz, pH-ja $>7,4$, a folyadék szérumszint viszonyított laktátdehidrogenáz-aránya $>0,6$, az albuminarány $>1,1$, a bilirubinarány $<0,6$. A glukóztartalom a szérumszinthez hasonló. A mellüri folyadék megjelenése cirrhosisban rossz kórjóslatot jelent, TIPS átmenetileg javíthatja, de a végső megoldást gyakran csak a májátültetés jelenti.

Irodalom

1. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, Galio A, Salinas F, D'Aquino M, Sticca A, Gatta A: Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010; **59**: 98-104.
2. Arroyo V, Colmenero J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003; **38**(Suppl 1): S69-89.
3. Cardenas A, Arroyo V: Management of ascites and hepatic hydrothorax. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; **21**: 55-75.
4. Enck RE: Malignant ascites. *Am J Hosp Palliat Care* 2002; **19**: 7-8.
5. Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D, Hypo CATSI: Effects of sivatapant, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008; **48**: 204-213.
6. Gomez-Cerezo J, Barbado Cano A, Suarez I, Soto A, Rios JJ, Vazquez JJ: Pancreatic ascites: study of therapeutic options by analysis of case reports and case series between the years 1975 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 568-577.
7. Guevara M, Cardenas A, Uriz J: Prognosis of patients with ascites and cirrhosis. In: Gines P, Arroyo V, Rodes J, Schrier R (eds.): *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd ed. Oxford, Blackwell Publishing, 2005; 260-270.
8. Hernandez-Guerra M, Garcia-Pagan JC, Bosch J: Increased hepatic resistance: a new target in the pharmacologic therapy of portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39**: S131-137.
9. Mabuchi S, Terai Y, Morishige K, Tanabe-Kimura A, Sasaki H, Kanemura M, Tsunetoh S, Tanaka Y, Sakata M, Burger RA, Kimura T, Ohmichi M: Maintenance treatment with bevacizumab prolongs survival in an in vivo ovarian cancer model. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 7781-7789.

10. **Martin-Llahí M, Pépin M-N, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, Soriano G, Terra C, Fabrega E, Arroyo V, Rodés J, Ginès P; Investigators TAHRS:** Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1352-1359.
11. **Rochling FA, Zetterman RK:** Management of ascites. *Drugs* 2009; **69**: 1739-1760.
12. **Runyon BA, Committee APG:** Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009; **49**: 2087-2107.
13. **Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F:** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007; **133**: 825-834.
14. **Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T, North American Study for the Treatment of Refractory Ascites Group:** The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003; **124**: 634-641.
15. **Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C, Investigators S:** Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2099-2112.
16. **Suganuma T, Ino K, Shibata K, Kajiyama H, Nagasaka T, Mizutani S, Kikkawa F:** Functional expression of the angiotensin II type 1 receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis, and peritoneal dissemination. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 2686-2694.
17. **Sultan J, Robinson S, Hayes N, Griffin SM, Richardson DL, Preston SR:** Endoscopic ultrasonography-detected low-volume ascites as a predictor of inoperability for oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 2008; **95**: 1127-1130.
18. **Tandon P, Tsuyuki RT, Mitchell L, Hoskinson M, Ma MM, Wong WW, Mason AL, Gutfreund K, Bain VG:** The effect of 1 month of therapy with midodrine, octreotide-LAR and albumin in refractory ascites: a pilot study. *Liver Int* 2009; **29**: 169-174.

Levelezési cím: Dr. Tőke Judit
 Semmelweis Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: tokejudit@hotmail.com

Legyen tagja Ön is a folyamatosan bővülő orvosokból és egészségügyi szakemberekből álló DRportal csapatnak!

Szakmai anyagok tárháza – járjon mindig kollégái előtt
 Nélkülözhetetlen információk egy helyen – legyen munkanapja kezdőlapja
 Szakmai fórum - zárt terep kötetlen beszélgetésekhez

Konferencia naptár
Fórum

Életstílus rovat
Szakmai protokollok

Szakmai tartalmak
Webshop

Egészségügyi hírek
Jogi figyelő

Regisztráljon, hogy a DRportal az Ön mindennapi munkájának is része legyen!

» www.drportal.hu

Az információk orvosszakmai portál

GÉNEXPRESSZIÓS VIZSGÁLATOK MELLÉKVESEKÉREG-DAGANATOKBAN

Zsippai Adrienn*, Szabó Diána Rita*, Dr. Szabó Péter M., Dr. Tömböl Zsófia, Dr. Rácz Károly, Dr. Igaz Péter

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A mellékvesekéreg sporadikus daganatai gyakoriak, kórbonctani adatok alapján a népesség 5–7%-ában fordulnak elő. Többségük benignus, hormonálisan inaktív daganat. A hormonálisan aktív daganatok súlyos klinikai következményekkel járhatnak (Cushing-szindróma, primer aldosteronizmus). A rosszindulatú daganatok ritkák, azonban rossz prognózisúak. Bár e daganatokban számos génmutációt és jelátviteli eltérést írtak le, patogenezisük nem tisztázott. A hibridizáción alapuló DNS microarray módszerekkel kimutatható szignifikáns génexpressziós eltérések új lehetőséget jelentenek a daganatok patogenezisének, valamint a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítésére alkalmas biomarkerek kutatásában. A szerzők tanulmányukban a mellékvesekéreg-daganatok génexpressziós microarray-vizsgálatának fontosabb eredményeit és a vizsgálatokkal azonosított patogenetikai útvonalakat részletezik. Végezetül a mikroRNS-ek mellékvesekéreg-daganatokban betöltött szerepét és lehetséges diagnosztikai jelentőségét tekintik át.

Kulcsszavak: mellékvesekéreg-daganat, génexpresszió, microarray, metaanalízis, mikroRNS

Zsippai A, Szabó D, Szabó PM, Tömböl Z, Rácz K, Igaz P: GENE EXPRESSION PROFILING IN ADRENOCORTICAL TUMORS

SUMMARY: Sporadic adrenocortical tumors are common with a prevalence of 5–7% in pathological series. Most of them are benign, hormonally inactive tumors. Hormone-secreting tumors are associated with serious clinical consequences (Cushing's syndrome, primary aldosteronism). Malignant adrenocortical tumors are rare, but their prognosis is very poor. Although numerous gene mutations and signal transduction alterations have been described in these tumors, their pathogenesis is still unclear. Hybridization-based DNA microarray approaches may reveal significant gene expression alterations and may thus contribute to a better understanding of tumorigenesis and may even identify molecular markers applicable for the distinction of benign and malignant lesions. In this review, the authors attempt to summarize the main findings of gene expression microarray studies performed to date on adrenocortical tumors, and present newly-discovered pathogenic pathways. The roles of microRNAs and their possible diagnostic significance in adrenocortical tumors are also discussed.

Key words: adrenocortical tumor, gene expression, microarray, meta-analysis, microRNA

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 425–434.

A mellékvesekéreg sporadikus daganatai gyakoriak, kórbonctani vizsgálat során gyakoriságuk 5–7%-ot is elérhet.^{2,15} E daganatok többsége hormonálisan inaktív, benignus daganat. A hormontermelő jóindulatú daganatok ritkák, azonban klinikai következményeik súlyosak (Cushing-szindróma, Conn-szindróma, hyperandrogenizmus). A rosszindulatú mellékvesekéreg-carcinoma ritka, incidenciája 1-2/1 millió/év.^{2,23} Agresszív, gyors fejlődésű daganat, mely lokoregionális inváziót vagy távoli áttétet okozhat. Ötéves túlélési aránya 35% alatt van.¹⁷

A sporadikus mellékvesekéreg-daganatok patogenezise a ritka öröklődő formák kivételével alig

ismert.^{15,23} A mai feltételezések alapján a mellékvesekéreg-daganatok kialakulása többlépcsős folyamat lehet.² A ritka, öröklődő daganatszindrómák keretében jelentkező mellékvesekéreg-daganatok genetikai hátterének megismerése a sporadikus daganatok patogenezisének felderítéséhez is hozzájárulhat.

A mellékvesekéreg-daganatra hajlamosító öröklődő daganatszindrómák közé tartozik a Li-Fraumeni-szindróma, a Beckwith–Wiedemann-szindróma, a multiplex endokrin neoplasia szindróma 1-es típusa, az öröklődő colon adenomatosis polyposis, a Carney-komplex és a McCune–Albright-szindróma.^{2,15,23}

*A két szerző egyenértékű első szerzőnek tekintendő

A Li-Fraumeni-szindróma hátterében a p53 tumorszupresszor gén mutációi állnak, amelyek rosszszindulatú mellékvesekéreg-daganatok mellett leukemiák, emlőtumorok, lágy szöveti sarcomák és gliomák kialakulására hajlamosítanak.^{2,15,23} A Beckwith-Wiedemann-szindrómát Wilms-tumor, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma és mellékvesekéreg-daganat előfordulása jellemzi. A Beckwith-Wiedemann-szindróma hátterében az inzulinserű növekedési faktor-2 (IGF-2 – insulin like growth factor 2) fokozott expressziója áll. Az IGF-2 fokozott kifejeződésében a genomikus imprinting zavarai játszanak szerepet.^{15,23} A multiplex endokrin neoplasia 1-es típusúért a MEN1 tumorszupresszor gén mutációi felelősek.^{15,23} E szindrómára a hyperparathyreosis, pancreatoduodenalis neuroendokrin daganatok és hypophysadenomák kialakulása jellemző elsősorban,¹⁵ de az esetek kb. 25–40%-ában döntően benignus, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-adenomák fordulnak elő. A Wnt/β-katenin jelátviteli út aktiválódásával jellemzett örökletes colon adenomatous polyposis (familial adenomatous polyposis coli – FAP) eseteinek egy részében is előfordul mellékvesekéreg-carcinoma.² A rendkívül ritka Carney-komplexben Cushing-szindrómát okozó mellékvesekéreg primer pigmentált noduláris mellékvesekéreg-hyperplasia (PPNAD) mellett más daganatok is előfordulnak (hypophysis-adenoma, pitvari, emlő-, ill. bőrmyxomák, heredaganat, pajzsmirigyadenoma).²³ A Carney-komplex kialakulásában a cAMP jelátviteli út folyamatában alapvető jelentőségű protein-kináz-A (PKA) alegységeinek mutációi állnak.¹⁵ A nem örökletes, valószínűleg az embrionális időszakban létrejövő *GNAS1* gén mutációk következtében kialakuló McCune-Albright-szindrómában is előfordul elsősorban kortizolt termelő benignus mellékvesekéreg-daganat, a szindrómára elsődlegesen jellemző fibrosis csontdysplasia, pubertas praecox, hyperthyreosist okozó pajzsmirigygöb és acromegalia mellett. A *GNAS1* gén az adenil-cikláz kódolja, miáltal a Carney-komplexhez hasonlóan a McCune-Albright-szindróma hátterében is a cAMP-PKA jelátviteli út szerepe meghatározó.^{15,23}

Az örökletes daganatszindrómákban leírt patogenetikai utaknak megfelelő szomatikus eltéréseket sporadikus daganatokban is leírták, így az IGF-2 fokozott expresszióját, a p53, MEN1, ritkán a PKA mutációját és a Wnt/β-katenin jelátviteli út aktiválódását.^{2,15,23}

A mellékvesekéreg-daganatok kialakulásában egyes feltételezések szerint a Wnt/β-katenin jelátviteli út aktiválódása alapvető lehet, míg az IGF-2 túlzott expressziója későbbi, rosszszindulatúságra jellemző eltérés. A p53 mutációi viszont elsősorban az előrehaladott stádiumra jellemzőek.²

Bár számos génelterést és jelátviteli utat azonosítottak mellékvesekéreg-daganatokban, e daganatok patogenezisét összességében kevésbé ismerjük. A bioinformatikai vizsgálatok, melyek számos egyéb daga-

nat esetében tártak fel új ismereteket, a mellékvesekéreg-daganatok patogenezisének megismerésében is hasznosak lehetnek.

Génexpressziós microarray-vizsgálatok

A DNS microarray-k hibridizáción alapuló, egyszerre több szekvencia párhuzamos vizsgálatára alkalmas rendszerek, ami lehetővé teszi több ezer gén egyidejű expressziójának vizsgálatát.²⁶ A vizsgálni kívánt génekre specifikus DNS-próbatartalmakat szilárd hordozóhoz (általában üveglemezre) rögzítik, ill. egyes eljárások során eleve azokon szintetizálják, majd a szövetmintából izolált, fluoreszcens festékkel jelölt RNS-izolátumot a lemezhez hibridizáltatva vizsgálják a gének szöveti kifejeződését. A microarray-vizsgálatok kvantitatív eredményt adnak a génexpressziós mintázatról. A jelenleg elérhető DNS microarray lemezek (chip) a teljes humán genom összes génjének a reprezentálására is képesek, sőt az RNS-variánsok kimutatására alkalmas chipok is elérhetők.^{14,26}

A génexpressziós vizsgálatok segítségével összehasonlíthatók az ép és daganatos, illetve a jó- és rosszszindulatú szövetek egyaránt. A szignifikáns génexpressziós eltérések azonosítása és ezen keresztül a daganatok patogenezisének megismerése mellett e vizsgálatok alkalmasak lehetnek a jó- és rosszszindulatú daganatok elkülönítésére alkalmas génexpressziós markerek azonosítására is. Ez utóbbinak különösen olyan daganatok esetében van nagy jelentősége, melyeknél a szövettani vizsgálat a malignitás meghatározásában kevésbé megbízható.

A génexpressziós profil meghatározásával lehetőség nyílik a daganatok pontosabb jellemzésére, alosztályrendszereinek kialakítására és a pontosabb prognózisbecslésre. A génexpressziós mintázatok távlati alkalmazási lehetőségei közül a jövőben nagy jelentőségű lehet az egyénre szabott terápiás protokollok kifejlesztése, a tervezett kezelés mellékhatásainak prognózisa, a recidíva esélyének előrejelzése stb.

Az alábbiakban a mellékvesekéreg-daganatokon eddig közölt génexpressziós microarray-vizsgálatok fontosabb eredményeit foglaljuk össze.

Génexpressziós vizsgálatok a mellékvesekéreg daganataiban

Több különböző mintacsoport génexpressziós profiljának összehasonlításával (mint a mellékvesekéreg-adenoma [ACA] és mellékvesekéreg-carcinoma [ACC]) azonosíthatók azok a gének, amelyek alul- vagy fellexpresszáltak a másik csoport génjeihez képest. E génexpressziós eltérések szerepet játszhatnak a daganatok patogenezisében, molekuláris markerként jöhetnek szóba, illetve a gyógyszeres beavatkozás támadáspontjait is jelezhetik. A mellékvesekéreg-daganatok génexpressziós változásait több tanulmányban vizsgálták. A tanulmányok többsége felnőttko-

ri daganatokkal foglalkozott,^{1,6,7,9,10,11,16,20,22,24,30,32,36} egy tanulmány gyermekkori daganatokat vizsgált.³⁴

Legkövetkezetesebb géneexpressziós eltérésként az inzulinszerű növekedési faktor-2 (IGF-2) jelentősen fokozott kifejeződését észlelték sporadikus rosszindulatú daganatokban mind az egészséges mellékvesekéreg-szövethez, mind a jóindulatú adenomákhoz viszonyítva. Az első mellékvesekéreg-géneexpressziót ismertető tanulmányban *Giordano és mtsai* 11 ACC, 4 ACA és 3 ép mellékvesekéreg vizsgálatával 91 fokozott expressziót mutató gént azonosítottak.¹⁰ Az IGF-2 fokozott expressziója mellett a DNS-replikáció folyamataiban alapvető topoizomeráz-2A (*TOP2A*) fokozott kifejeződését is leírták és validálták. A *TOP2A* számos citosztatikum célfehérjéje és a rosszindulatúság markereként is felhasználható. Az *IGF-2* fokozott expressziója a Ki-67 proliferációs markerrel együtt a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítésére is alkalmas lehet.²⁴

Egyedi tervezésű microarray lemezekon, amelyeken gyulladáso, immunológiai és számos egyéb folyamatban szereplő génekre specifikus próbákat helyeztek el, *de Fraipont és mtsai* 33 jó- és 24 rosszindulatú daganat géneexpressziós mintázatát tanulmányozták. Vizsgálataikkal két olyan géncsoportot (cluster) azonosítottak, amelyek alkalmasnak bizonyultak a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítésére. A rosszindulatú daganatokban az IGF-2-vel kapcsolatos gének, míg a jóindulatúakban elsősorban a szteroidbioszintézisben szerepet játszó fehérjéket kódoló gének foko-

zott kifejeződése volt jellemző.⁹ További vizsgálataikban 14 olyan gént sikerült azonosítani, amelyek a recidíva előjelzésére lehetnek alkalmasak. E gének között több immunológiai szempontból fontos fehérjé kódoló gént találtak, mint a granzim A, az integrin-2 és az interleukin (IL)-2 receptor γ -lánc, ami az immunológiai folyamatok jelentőségét jelzi a recidíva folyamatában.⁹

További microarray-vizsgálatok során más gének kifejeződése is szignifikánsan különbözött az ép mellékvesekéregben, ill. a jó- és rosszindulatú daganatokban. Ezek közé tartozik *Slater és mtsai* által a daganatokban csökkent expressziót mutató kromogranin-B (CgB), ill. a transzkripció faktor kódoló *Egr1* gén.²² *Velázquez és mtsai* rosszindulatú daganatokban az *USP4* és *UFD1L* gének (ubiquitinnel kapcsolatos gének) szignifikánsan fokozott expresszióját írták le.³² *Fernandez-Ranvier és mtsai* több, a rossz- és jóindulatú daganatok elkülönítését is lehetővé tévő géneexpressziós eltérést azonosítottak: a *HTR2B* (szerotoninreceptor-2B) fokozott, míg a ciklint kódoló *CCNB2* és az interleukin-13 receptorát kódoló *IL13RA2* gén csökkent kifejeződését azonosították.⁶ Néhány microarray-vizsgálat fontosabb eredményeit foglalja össze az 1. táblázat.

Az eddig közölt legnagyobb elemszámú vizsgálatban *de Reyniès és mtsai* 153 jó- és rosszindulatú daganat géneexpressziós vizsgálatát végezték el.²⁰ A géneexpressziós vizsgálatok alapján a rosszindulatú daganatok osztályozása lehetővé tette két alosztály: a jobb és

1. táblázat. Néhány főbb microarray-vizsgálat főbb jellegzetességeinek és eredményének összefoglalása

Vizsgálat	A minták megoszlása	Géneexpresszió-növekedés	Géneexpresszió-csökkenés
Giordano és mtsai ¹⁰	3 NA, 4 ACA, 11 ACC	IGF2, TOP2A, UBCH10, KIAA101, SPP1, C200RF1	ADH1, ADH2, TMOD, SDF1, KIAA1024
de Fraipont és mtsai ⁹	33 ACA, 24 ACC	IGF2, TGF β 2, FGFR1, FGFR4, MST1R, TGFBR1, KCNQ1, KCNQ1OT1, GAPD	StAR, CYP11A, HSD3B1, CYP11B1, CYP21A2, CYP17, PP1A, S100B, GPC3, INHA, CREM, RB1, NM23H5, TGF β 3
Velázquez-Fernandez és mtsai ³²	13 ACA, 7 ACC	USP4, UFD1L, IGF2, IGF2R, IGFBP3, IGFBP6, INPPL1, AQP3, H3F3B	CXCL10, RARRES2, ALDH1A1, CYBRD1, GSTA4, CDH2
Slater és mtsai ²²	10 NA, 10 ACA, 10 ACC	IGF2, CTSH, MCOLN3, FGFR1, AKR1C1, FN1	CgB, Egr1, MGC5306, CYFIP2, PCP4, QPCT, PALM
West és mtsai ³³	7 NA, 5 ACA, 18 ACC	IGF2, TRIP, DLL3, FLJ22814, DUOX2, FLJ10458	PAH, HLA-DRA, PLAGL1, CYP11B1, HLA-DPA1
Fernandez-Ranvier és mtsai ⁷	(gyermekkori daganatok) 43 ACA, 11 ACC		GSTP1, TCIRG1, PRKRIR, BANF1, CFL1, FAU, SERPING1, TM7SF2, FTH1, HSPC152, C11orf10
Fernandez-Ranvier és mtsai ⁶	74 ACA, 11 ACC	CCNB2, IL13RA2	HTR2B, RARRES2, SLC16A9
Soon és mtsai ²⁴	6 NA, 16 ACA, 12 ACC	IGF2, MAD2L1, CCNB1	ABLIM1, NAV3, SEPT4, RPRM
Fernandez-Ranvier és mtsai ⁷	43 ACA, 11 ACC	A malignitás megállapítására alkalmas géneexpressziós markerek: SERPING1, MRPL48, TM7SF2, DDB1, NDUFS8, PRDX5	
de Reyniès és mtsai ²⁰	58 ACA, 34 ACC	A prognózis jelzésére alkalmas markerek: DLG7, PINK1, BUB1B	

NA: normális mellékvesekéreg, ACA: benignus mellékvesekéreg -adenoma, ACC: mellékvesekéreg-carcinoma

a rosszabb prognózisú csoportok azonosítását. Sikertelenül olyan génexpressziós markereket azonosítaniuk, amelyek a recidívamentes túlélés és a teljes túlélés jelzőiként használhatók. E gének a sejtciklus szabályozásában szereplő fehérjékét kódolnak. A recidívamentes túlélés markereként a *DLG7* (discs large homologue 7 *Drosophila*) és a *PINK1* (PTEN-induced putative kinase 1) expressziója volt a legalkalmasabb, míg a teljes túlélés markereként a *BUB1B* (bubbling uninhibited by benzimidazole 1 homolog beta) és *PINK1* meghatározása bizonyult a legmegfelelőbbnek.

A gyermekkorban megjelenő mellékvesekéreg-daganatok génexpressziós mintázata bizonyos jellegzetességeiben eltér a felnőttkorban azonosított mintázattól.³⁴ Az IGF-2 fokozott expresszióját itt is leírták. Gyermekkori rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatokra jellemzők a p53 tumorszupresszor gén mutációi, amelyek a felnőttkori daganatok esetében elsősorban csak késői eltérésként fordulnak elő. Brazília egyes területein nagy gyakorisággal előforduló gyermekkori mellékvesekéreg-carcinómában szenvedő betegek egy részében a p53 speciális csírsejtes mutációt azonosították.²

A rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok génexpressziós mintázata több szempontból párhuzamot mutat a magzati mellékvesekéreg génexpressziós mintázatával.¹⁴ Az IGF-2 a magzati mellékvesekéreg növekedési faktoraként szerepel. Génexpressziójának mértéke – a rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatokhoz hasonlóan – többszöröse (25-szöröse) a felnőtt ép mellékvesekéreg-szövetekben mérhető IGF-2-értéknek. A *HSD3B*, 3-béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzimet kódoló gén csökkent expressziója mind a magzati, mind a rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok esetén megfigyelhető. A szteroidhormon-metabolizmusban szerepet játszó *AKR1B1* (aldo-ke-to reduktáz család 1/B1) gén csökkent kifejeződése mind a magzati mellékvesekéreg, mind az ACC-k génexpressziós mintázatában azonosítható.¹⁴

Amint az eddigi adatokból látható, a különböző tanulmányokban közölt, szignifikáns eltérést mutató gének listái között jelentős különbségek vannak. Ebben az eltérő microarray platformok, a daganatok és felosztásuk különbségei, az eltérő statisztikai módszerek is szerepet játszhatnak. Több tanulmány viszonylag kisszámú daganatot vizsgált, ami miatt általános következtetések levonása nehéz. Mindezek alapján megkíséreltük az eddig közölt génexpressziós vizsgálatok általános elemzését metaanalízis segítségével.

Metaanalízis az irodalomban közölt génexpressziós vizsgálatok alapján

Az eddig közölt mRNS-expressziót ismertető vizsgálatok eredményei között jelentős eltérések voltak, ezért feltételeztük, hogy a különböző tanulmányok-

ban közölt génexpressziós adatok összegyűjtésével, újraosztályozásával és bioinformatikai analízisével, majd útvonal-analízis alkalmazásával biológiaiilag releváns és korábban ismeretlen patogenetikai útvonalakat sikerül azonosítani. Az útvonalanalízis korszerű bioinformatikai elemzési módszer, amelynek során az észlelt génexpressziós eltéréseket egy állandóan frissített adatbázissal hozzák összefüggésbe és ezáltal az eltérő expressziót mutató gének hálózatszerű értékelése válik lehetségessé.

Az Oncogene c. molekuláris onkológiai szaklapban nemrégiben megjelent tanulmányunkban²⁷ négy teljes genomot elemző microarray-vizsgálat nyers génexpressziós adatait analizáltuk.^{11,20,30,36} Összesen 164 daganat (97 jóindulatú és 67 malignus) és 18 egészséges szövet adatait osztályoztuk és elemeztük újra. Ezek mellett azoknak a vizsgálatoknak a szignifikáns génlistáit is tanulmányoztuk, amelyek nyers génexpressziós adatai nem voltak nyilvános adatbázisban elérhetők. Bioinformatikai elemzéssel megkíséreltünk összefüggéseket keresni a génexpressziós eltérések és a kromoszómaaberrációk között (gene set enrichment analysis [GSEA], leading edge analysis). A négy nyilvános adatbázisban elérhető teljes genom expressziót vizsgáló tanulmány mellett 269 jó- és 215 rosszindulatú, valamint 30 ép szövet szignifikáns génlistáit és kromoszómaaberrációit elemeztük. A kromoszómaaberrációkkal társított génexpressziós eltéréseket útvonalelemzésnek (Ingenuity Pathway Analysis) vetettük alá. A metaanalízis keretében a génexpressziós vizsgálatokat és a kromoszómaaberrációkat (komparatív genomhibridizáció – CGH) nem azonos mintacsoportokon végezték, ezért saját kísérleti rendszerben ugyanazon mintákon végeztünk teljes genom génexpressziót, valamint CGH-vizsgálatot módszerünk ellenőrzése céljából. Az mRNS microarray és a CGH párhuzamos alkalmazásával 11 daganatmintát vizsgáltunk. 101 kromoszómaaberráció közül 46-ot sikerült szignifikáns génelteréssel összefüggésbe hozni. Az alacsony szenzitivitás (45,54%) ellenére viszonylag nagy (84,86%) specificitást észleltünk.²⁷

A génexpressziós mintázatokban a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítését lehetővé tévő génexpressziós markereket is megkíséreltünk azonosítani. A legmegbízhatóbbnak, közel 100%-os érzékenységgel és 71%-os specificitással a szerotonin-2B-receptor (*HTR2B*) csökkent és az aktinotróp fehérje anilin (*ANLN*) fokozott kifejeződésének kombinációja bizonyult. A *HTR2B* csökkent expresszióját *Fernandez-Ranvier és mtsai*⁶ már kimutatták és validálták, azonban az *ANLN* fokozott expressziója új, korábban nem közölt eredménynek számít. A sejtosztódás szabályozásában alapvető szerepet játszó fehérje, az anillin fokozott kifejeződését korábban már számos egyéb daganatban leírták és a daganatok progressziójával is kapcsolatba hozták.¹²

Mind az mRNS-expressziós tanulmányok metaanalízise, mind saját párhuzamos mRNS- és CGH-vizs-

gálatunk útvonalelemzése során 3 fő patogenetikai útvonalat azonosítottunk. Ezek:

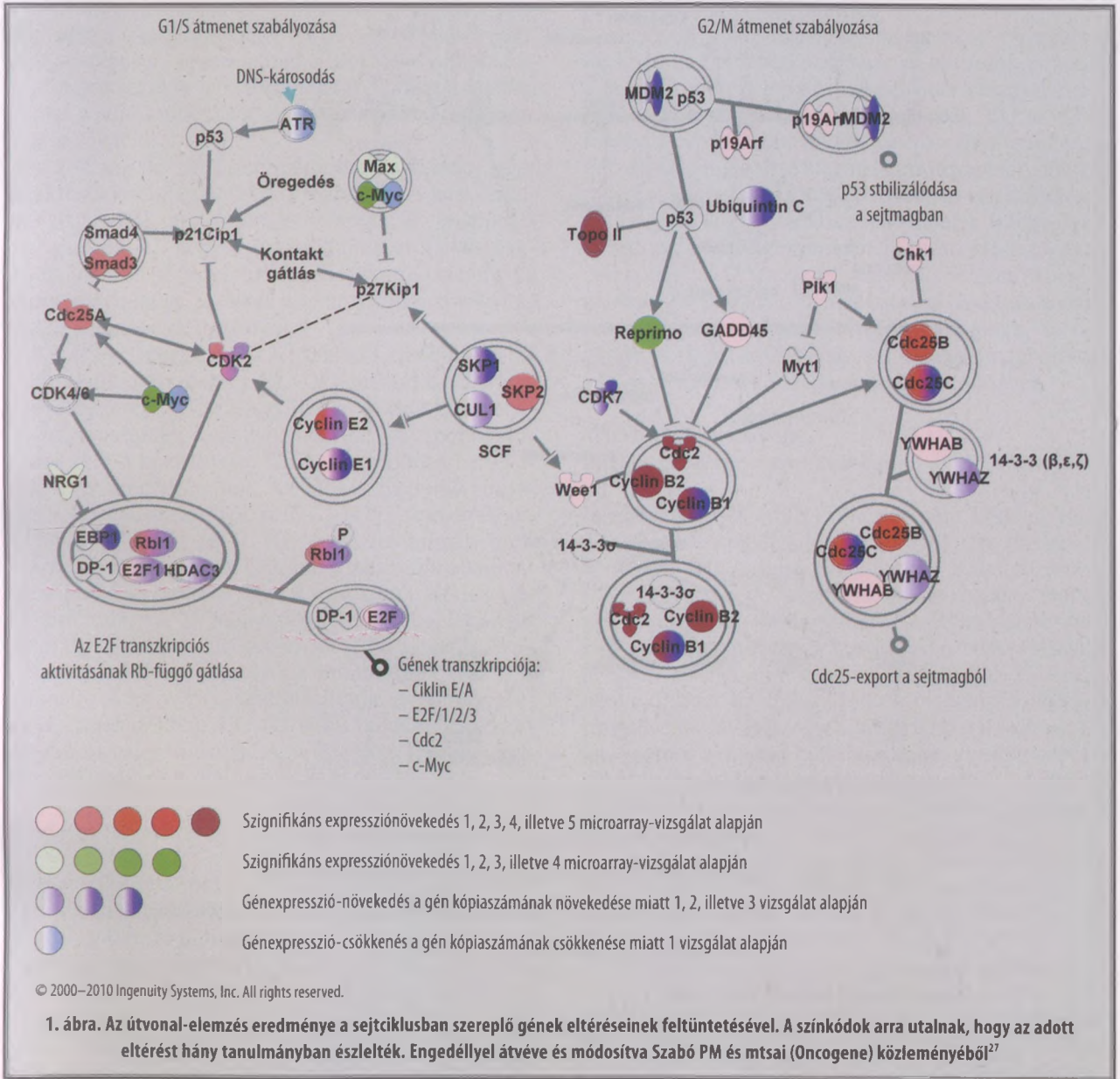
1. a sejtciklus,
2. a retinsav jelátviteli útvonal (magában foglalva a lipopoliszacharid/toll like receptor 4 [TLR-4] útvonalat) és
3. a komplementrendszer és az antigénprezentáció folyamatai.

Sejtciklus

A sejtciklus károsodását már számos daganat patogenezise során leírták és mellékvesekéreg-carcinómában is több tanulmányban kimutatták. Mind a G1/S, mind a G2/M átmenetet érintő génexpressziós változásokat leírták. Sporadikus ACC-ben a ciklin-E és a

ciklin-dependens kinázok (CDK2, CDK4) fokozott kifejeződését találták.³ Vizsgálataink során több gén-expressziós eltérést sikerült kromoszomális eltérésekkel kapcsolatba hoznunk. Érdekes megfigyelés, hogy a több daganat kialakulásában fontos c-myc proto-onkogén expressziója mellékvesekéreg-carcinómában csökkent volt,^{11,20,30} amit a 8q24 kromoszómaregió elvesztésével sikerült összefüggésbe hozni.²⁷

A metaanalízis során a már korábban ismert TOP2A fokozott expressziója mellett az exportin (XPO1) fokozott kifejeződését is több microarray-vizsgálat elemzése során észleltük.^{11,20} Az exportin a TOP2A citoplazmatikus transzlokációjában játszik szerepet, amelynek során számos, a mellékvesekéreg-carcinoma kezelésben is alkalmazott citosztatikum célfehérjeként szereplő TOP2A rezisztenssé válhat e szerek



1. ábra. Az útvonal-elemzés eredménye a sejtciklusban szereplő gének eltéréseinek feltüntetésével. A színek arra utalnak, hogy az adott eltérést hány tanulmányban észlelték. Engedéllyel átvéve és módosítva Szabó PM és mtsai (Oncogene) közleményéből²⁷

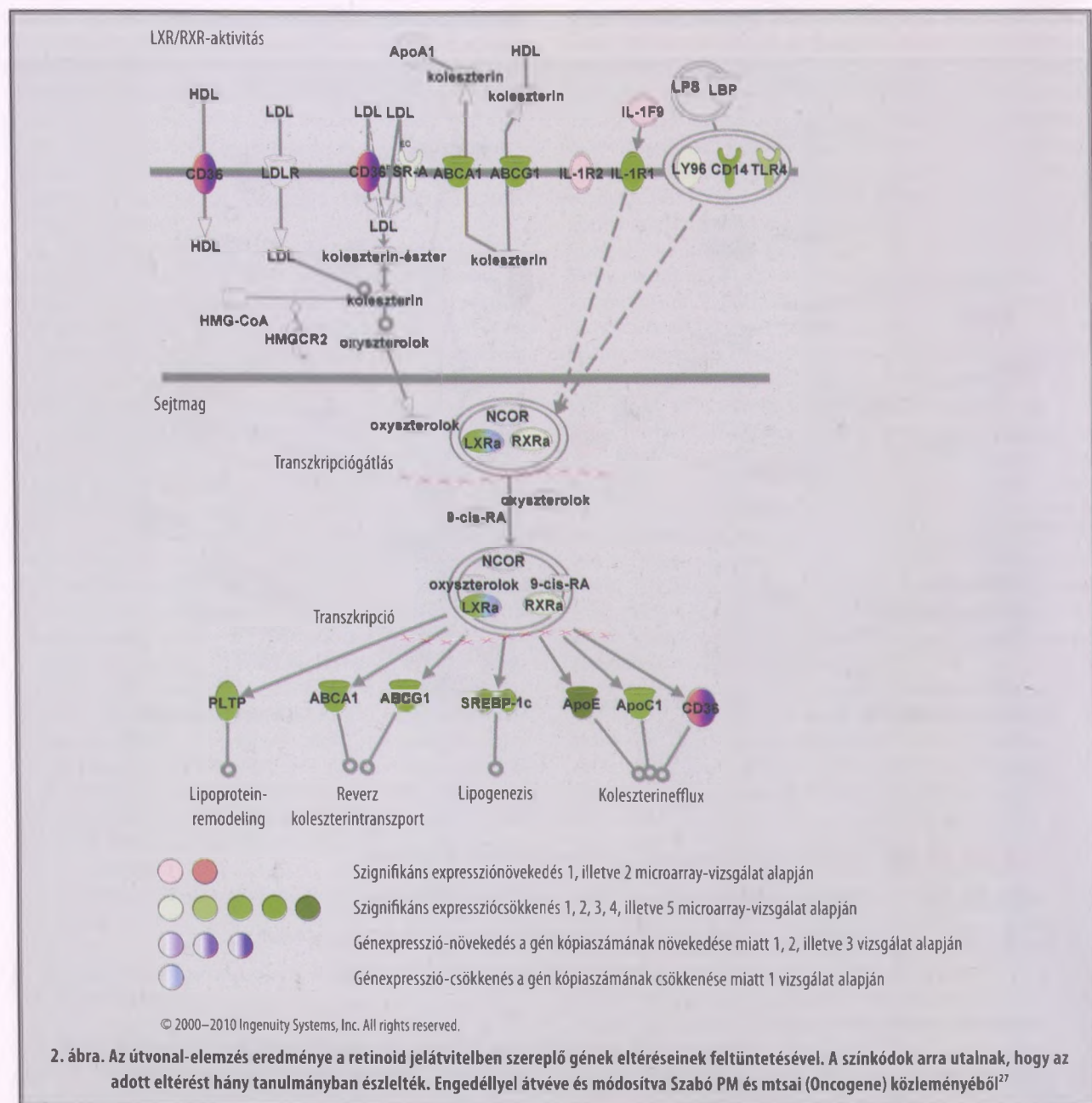
hatásával szemben. Az exportin fokozott kifejeződését ovariumcarcinomában rossz prognosztikus jelként azonosították és a TOP2A citoplazmatikus transzlokációjával és a kemoterápiás szerekkel szembeni rezisztenciával hozták kapcsolatba.⁵ Hasonló mechanizmus mellékvesekéreg-carcinomában is elképzelhető, azonban ennek igazolásához még további vizsgálatok szükségesek. Az 1. ábra a metaanalízis során a sejtciklusban szereplő gének eltéréseit mutatja be.

Retinoid jelátviteli útvonala

A retinoidok a retinsavreceptorok (RAR) és a retinoid x (RXR) receptorok specifikus ligandjai. RAR

köti az all-transz-retinsavat és a 9-cisz-retinsavat, míg az RXR csak a 9-cisz-retinsavval lép kapcsolatba.²¹ A retinoidok részt vesznek számos daganat patogenezisében, és több daganat kezelésében alkalmazzák. A 9-cisz-retinsav-kezelés gátolja a humán mellékvesekéreg-carcinoma sejtvonal (NCI-H295) növekedését.⁸ Az egészséges mellékvesekéreg jelentős mennyiségű retinoidot termel.⁴

Metaanalízisünk eredményei szerint mind a retinsav receptorai, mind a retinsav bioszintézise csökkent mértékű lehet rosszindulatú daganatokban, miáltal mind a retinsav csökkent képzése, mind csökkent hatása szerepet játszhat a daganatok patogenezisében.²⁷



Saját tanulmányunkban a CGH- és a GSEA-eredményeinek közvetlen összehasonlításával a csökkent RXRB-expresszió a 6q21 kromoszómaregió vesztésével hozható összefüggésbe.²⁷

A retinsav RXR-ekhez kötve más nukleáris receptorokkal heterodimereket képez. Ezek közé tartoznak az LXR receptorok (liver X receptor). Az LXR-eknek döntő szerepe van a mellékvesekéreg koleszterinmetabolizmusában és a szteroidhormon-termelés szabályozásában.⁴ Metaanalízisünk során három tanulmányban is csökkent LXRA (LXR A receptor)-expressziót észleltünk, ami a 11q11 kromoszómális régió elvesztésével hozható kapcsolatba. A peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor gamma (PPARG) receptor szintén heterodimert képezhet az RXR-rel, és ez is expresszálódik a normális mellékvesekéregben. A PPARG szerepet játszik a glukóz- és a lipidhomeosztázis szabályozásában és érintett számos tumor patogenezisében.¹⁹ NCI-H295 mellékvesekéreg-carcinoma sejtvonalban a PPARG-agonista tia-zolidindionkezelés a retinoidokkal szinergizmusban gátolta a sejtek növekedését és elősegítette differenciálódásukat.⁸

A koleszterin- és lipidmetabolizmus számos génjének csökkent expresszióját észleltük. A rosszindulatú daganatok metaanalízise alapján azt a hipotézist vetettük fel, hogy a rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok jóindulatú daganatokhoz viszonyítva zsírszegény jellege ezekkel a génexpressziós változásokkal állhat összefüggésben.²⁷

A Toll like receptor (TLR) család kapcsolatban áll az interleukin-1-receptor (IL-1R) családdal, valamint alapvető szerepet játszik a gyulladás és akut fázis reakció folyamatainak szabályozásában.²⁷ A lipopoliszacharid (LPS) közvetítette TLR4 aktiválódás befolyásolja a retinoid jelátvitelt. Az LPS közvetlenül stimulálja a kortizolszекреciókat az NCI-H295 sejtvonalban, valamint az IL-6- és IL-8-expressziót humán mellékvesekéreg-sejtekben. Összehasonlításunk alkalmával a TLR4 és az aktív IL-1R1 csökkent kifejeződését észleltük,^{11,20,22,30} ugyanakkor az IL-1 jelátvitelt gátló IL-1R2 fokozott kifejeződést mutatott.³⁰ Ezek a génexpressziós eltérések az immun-endokrin kölcsönhatások szintjén is értelmezhetők, és mellékvesekéreg-daganatokban a TLR4/IL1R rendszer csökkent aktivitását valószínűsítik. A retinoid jelátviteli rendszer eltéréseit mutatja be a 2. ábra.

Komplementrendszer és antigénprezentáció

Metaanalízisünk során a komplementrendszer számos tagjának csökkent kifejeződését észleltük, amelyek magában foglalják mind a klasszikus, mind az alternatív útvonalak több szereplőjét (pl. a komplement Iq alkotmányát, az A és B láncokat, H és D faktorokat).

Az antigénprezentáció folyamataiban alapvető fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) II. osztályának

molekulái kifejeződnek a humán mellékvesekéreg zona reticularisában.³⁵ A rosszindulatú daganatokban hiányzik az MHCII-expresszió, így az MHCII-expresszió kimutatását a jóindulatú elváltozások markereként tartják számon.¹⁸ Az MHCII csökkent kifejeződését a 6q21 kromoszómális régió elvesztésével sikerült saját kísérleti rendszerünkben kapcsolatba hozni.²⁷

E megfigyelések patogenetikai szerepe mindazonáltal nem világos, ugyanis nagyon kevés kísérleti megfigyelést közöltek e téren.

Összességében elmondható, hogy három fő patogenetikai útvonal tárult fel a rendelkezésre álló génexpressziós adatok metaanalízise, a citogenetikai adatok és saját kísérleti rendszerünk eredményei alapján. Ezek az útvonalak magukban foglalnak eddig nem közölt patogenetikai utakat is, és a kapcsolódó géntermékek új diagnosztikai markerekként és terápiás célpontként is szóba jöhetnek.

Felmerül a kérdés, hogy miért nem szerepelnek ezekben az útvonalakban azok az eltérések, amelyek a korábbi molekuláris és egyedi microarray-vizsgálatok során legmeghatározóbbnak tűntek. Bár az IGF-2 fokozott expressziója valamennyi korábbi tanulmányban egyértelmű volt, a három legfontosabb útvonalban mégsem jelent meg. Ennek hátterében valószínűleg az áll, hogy az útvonal-analízis más jellegű (hálózatszerű vizsgálat), mint az egyes gének eltérő kifejeződésére összpontosító „klasszikus” molekuláris genetikai vizsgálatok. Az azonosított útvonalak elsősorban a daganatpatogenezis mélyebb eltéréseire utalnak, és nem zárják ki, hogy egyéb jelátviteli utak is meghatározó szerepet játszanak e daganatok kialakulásában.

MikroRNS-ek szerepe mellékvesekéreg-daganatokban

A mikroRNS-ek (miR) fehérjét nem kódoló, rövid, 20–24 nukleotidból álló RNS-molekulák, melyek az alapvető sejtéleti folyamatok szabályozásában (sejtdifferenciáció, proliferáció, apoptózis) meghatározó szerepet töltenek be. Az RNS-interferencia endogén mediátoraként specifikusan képesek kötődni a cél-mRNS-molekulák át nem íródó 3'-régiójához, előidézve ezáltal a hírvivő (messenger) RNS-ek translációs gátlását vagy a cél-mRNS-ek degradációját. Számos alapvető homeosztatikus rendszer működését befolyásolják. Szerepet játszanak az adipocyták fejlődésében, az inzulinszекреció szabályozásában és az immunrendszer működésében egyaránt.²⁹

A miR-ek megváltozott kifejeződését számos betegségben leírták már, a legtöbb adat azonban a miR-ek daganatbiológiában játszott szerepét támasztja alá. A miR-ek eltérő expressziós mintázata a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítésében is használható, ami különösen azon szervek daganataiban lehet nagy jelentőségű, ahol szövettani vizsgálattal nehezen lehet a malignitást megállapítani.²⁹ Ezek közé tartoznak a pajzsmirigy follikuláris daganatai³³ és a

mellékvesekéreg-daganatok.³⁰ A miR-ek vizsgálata az mRNS-génexpressziós (transzkriptomikai) vizsgálatokhoz képest előnyös lehet, mivel az mRNS-ekhez képest jóval kisebb mennyiségű miR-ek különbségei kevesebb és jól körülhatárolható csoport felállítását tehetik lehetővé.²⁹

A mellékvesekéreg-daganatok génexpressziós mintázatát eddig két vizsgálatban tanulmányozták.^{25,30}

Munkacsoportunk vizsgálatában 10 ép mellékvesekéreg-szövet, 10 hormonálisan inaktív jóindulatú, 9 kortizoltermelő jóindulatú és 7 kortizoltermelő malignus daganat szövetmintáit tanulmányoztuk.³⁰ 22 szignifikánsan eltérő expressziót mutató miR-t találtunk, amelyek közül 14 validálását végeztük el kvantitatív valós idejű RT-PCR-rel (qRT-PCR), és ezek közül hatot sikerült validálnunk. A hat miR között a miR-503, miR-184 és miR-210 expressziója szignifikánsan nagyobb, míg a miR-214, miR-511 és miR-375 kifejeződése szignifikánsan kisebb volt malignus daganatokban az ép és benignus szövetekhez viszonyítva. A megnövekedett expressziót mutató miR-ek onkogén hatásúnak, a csökkent kifejeződést mutatók tumorszuppresszorként azonosíthatók. A miR-503 és miR-511 expressziójának különbsége (a qRT-PCR ciklusidő Δ CT felhasználásával: $dCT_{miR_{511}} - dCT_{miR_{503}}$) a jó- és rosszindulatú daganatok elkülönítésére is alkalmas lehet 100%-os szenzitivitással és 93%-os specificitással. A szövettanilag nehezen elkülöníthető mellékvesekéreg-daganatok vizsgálatában ez gyakorlati szempontból is jelentős eredmény. A miR-ek számítógépes algoritmussal meghatározott cél-mRNS-einek bioinformatikai vizsgálatával a sejtciklus G2-M ellenőrzőpontjának károsodását mutattuk ki mint a mellékvesekéreg-daganatok patogenezisében elsődleges, miR-ek által befolyásolt patogenetikai utat.

A másik miR-expressziót vizsgáló kutatásban²⁵ 17 adenoma- és 22 carcinoma-szövetmintát tanulmányoztak. 23 szignifikánsan eltérő miR-t találtak, amelyek közül a miR-7, miR-335, miR-195 és a miR-483-5p szignifikáns eltéréseit validálták. Ezek között a miR-195 és miR-335 expressziója szignifikánsan csökkent, a miR-483-5p-jé szignifikánsan fokozottabb volt a malignus daganatokban. A miR-7 expressziója malignus daganatokban az adenomákhoz és az ép szövetekhez képest is szignifikánsan csökkent volt. A miR-195 csökkent és a miR-483-5p fokozott expressziója rosszabb prognózissal volt társítható.²⁵

Bár a szignifikánsan eltérő expressziót mutató miR-ek száma a két vizsgálatban hasonló (22, ill. 23), azonosság csak két esetben állapítható meg: mind a miR-503 és a miR-181b fokozott expresszióval társul. E diszkrépancia magyarázata többértű lehet:

1. Bár *Soon* és *mtsai* vizsgálatában a daganatminták száma nagyobb volt,²⁵ ezek hormonaktivitását a vizsgálat során nem vették figyelembe. Előzetes adatok szerint a mellékvesekéreg-daganatok hormontermelése a miR-ek mintázatát befolyásolhatja,³¹ sőt a malignus mellékveseké-

reg-daganatok glukokortikoidreceptor-kifejeződése fokozott,²⁸ ami e daganatokat a glukokortikoid hormonok hatására fokozottan érzékenyvé teheti.

2. Míg vizsgálatunkban vesedaganatok miatit műtétek során eltávolított ép mellékveséket használtunk, *Soon* és *mtsai* jóindulatú mellékvesekéreg-daganatok mellett ép mellékvesekéreg-szöveteket alkalmaztak, ami a miR-expressziót megváltoztathatja. Papilláris pajzsmirigydaganatokban a miR-mintázat a daganatot övező ép szövetben is megváltozik, és hasonló mechanizmus mellékvesekéreg-daganatok esetében sem zárható ki.¹³

Emellett további metodikai különbségek is voltak a két vizsgálat között: vizsgálatunkban TaqMan TLDA kártyákat, míg *Soon* és *mtsai* microarray metodikát alkalmaztak. Mindezek alapján még további vizsgálatok szükségesek a miR-ek mellékvesekéreg-daganatokban betöltött szerepének és diagnosztikai jelentőségének vizsgálatára, azonban használatuk reménnyel kecsegtet.^{29,31}

Záró gondolatok

A microarray- és mikroRNS-vizsgálatok a mellékvesekéreg-daganatok patogenezisének új vonatkozásait tárták fel, azonban még továbbra is távol állunk egy átfogó patogenetikai képtől. E vizsgálatok a daganatok osztályozásában és a molekuláris markerek azonosításában már eddig is jelentős előrelépésre vezettek. A metaanalízist alkalmazó megközelítések a sokszor eltérő microarray-eredmények együttes értelmezésében nagy jelentőségűek lehetnek.

Irodalom

1. Bassett MH, Mayhew B, Rehman K, White PC, Mantero F, Arnaldi G, Stewart PM, Bujalska I, Rainey WE: Expression profiles for steroidogenic enzymes in adrenocortical disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 5446-5455.
2. Bertherat J, Bertagna X: Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; **23**: 261-271.
3. Bourcigaux N, Bourcigaux N, Gaston V, Logié A, Bertagna X, Le Bouc Y, Gicquel C: High expression of cyclin E and C1 CDK and loss of function of p57KIP2 are involved in proliferation of malignant sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 322-330.
4. Cummins CL, Volle DH, Zhang Y, McDonald JG, Sion B, Lefrançois-Martinez AM, Caira F, Veyssière G, Mangelsdorf DJ, Lobaccaro JM: Liver X receptors regulate adrenal cholesterol balance. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1902-1912.
5. Faggad A, Darb-Esfahani S, Wirtz R, Sinn B, Sehouli J, Könsgen D, Lage H, Weichert W, Noske A, Budczies J, Müller BM, Buckendahl AC, Röske A, Eldin Elwali N, Dietel M, Denkert C: Topoisomerase IIalpha mRNA and protein expression in ovarian carcinoma: correlation with clinicopathological factors and prognosis. *Mod Pathol* 2009; **22**: 579-588.

6. **Fernandez-Ranvier GG, Weng J, Yeh RF, Khanafshar E, Suh I, Barker C, Duh QY, Clark OH, Kebebew E:** Identification of biomarkers of adrenocortical carcinoma using genomewide gene expression profiling. *Arch Surg* 2008; **143**: 841-846.
7. **Fernandez-Ranvier GG, Weng J, Yeh RF, Shibu D, Khafnashar E, Chung KW, Hwang J, Duh QY, Clark OH, Kebebew E:** Candidate diagnostic markers and tumor suppressor genes for adrenocortical carcinoma by expression profile of genes on chromosome 11q13. *World J Surg* 2008; **32**: 873-881.
8. **Ferruzzi P, Ceni E, Tarocchi M, Grappone C, Milani S, Galli A, Fiorelli G, Serio M, Mannelli M:** Thiazolidinediones inhibit growth and invasiveness of the human adrenocortical cancer cell line H295R. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**:1332-1339.
9. **de Fraipont F, El Atifi M, Cherradi N, Le Moigne G, Defaye G, Houlgatte R, Bertherat J, Bertagna X, Plouin PF, Baudin E, Berger F, Gicquel C, Chabre O, Feige JJ:** Gene expression profiling of human adrenocortical tumors using complementary deoxyribonucleic Acid microarrays identifies several candidate genes as markers of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 1819-1829.
10. **Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, Lizyness M, Misek DE, Smith AL, Sanders D, Aljundi RT, Gauger PG, Thompson NW, Taylor JM, Hanash SM:** Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. *Am J Pathol* 2003; **162**: 521-531.
11. **Giordano TJ, Kuick R, Else T, Gauger PG, Vinco M, Bauersfeld J, Sanders D, Thomas DG, Doherty G, Hammer G:** Molecular classification and prognostication of adrenocortical tumors by transcriptome profiling. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 668-676.
12. **Hall PA, Todd CB, Hyland PL, McDade SS, Grabsch H, Dattani M, Hillan KJ, Russell SE:** The septin-binding protein anillin is overexpressed in diverse human tumors. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 6780-6786.
13. **He H, Jazdzewski K, Li W, Liyanarachchi S, Nagy R, Volinia S, Calin GA, Liu CG, Frensilia K, Suster S, Kloos RT, Croce CM, de la Chapelle A:** The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 19075-19080.
14. **Igaz P, Wiener Z, Szabó P, Falus A, Gaillard RC, Horányi J, Rác K, Tulassay Z:** Functional genomics approaches for the study of sporadic adrenal tumor pathogenesis: Clinical implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; **101**: 87-96.
15. **Koch CA, Pacak K, Chrousos GP:** The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 5367-5384.
16. **Lampron A, Bourdeau I, Hamet P, Tremblay J, Lacroix A:** Whole genome expression profiling of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)- and adrenocorticotropin-dependent adrenal hyperplasias reveals novel targets for the study of GIP-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3611-3618.
17. **Libé R, Bertherat, J:** Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 477-487.
18. **Marx C, Wolkersdörfer GW, Brown JW, Scherbaum WA, Bornstein SR:** MHC class II expression – a new tool to assess dignity in adrenocortical tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 4488-4491.
19. **Ondrey F:** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway targeting in carcinogenesis: implications for chemoprevention. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 2-8.
20. **de Reyniès A, Assié G, Rickman DS, Tisser F, Groussin L, René-Corail F, Dousset B, Bertagna X, Clauser E, Bertherat J:** Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1108-1115.
21. **Shimizu M, Takai K, Moriwaki H:** Strategy and mechanism for the prevention of hepatocellular carcinoma: phosphorylated retinoid X receptor alpha is a critical target for hepatocellular carcinoma chemoprevention. *Cancer Sci* 2009; **100**: 369-374.
22. **Slater EP, Diehl SM, Langer P, Samans B, Ramaswamy A, Zielke A, Bartsch DK:** Analysis by cDNA microarrays of gene expression patterns of human adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**: 587-598.
23. **Soon PS, McDonald KL, Robinson BG, Sidhu SB:** Molecular markers and the pathogenesis of adrenocortical cancer. *Oncologist* 2008; **13**: 548-561.
24. **Soon PS, Gill AJ, Benn DE, Clarksom A Robinson BG, McDonald KL, Sidhu SB:** Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2009; **16**: 573-583.
25. **Soon PS, Tacon LJ, Gill AJ, Bambach CP, Sywak MS, Campbell PR, Yeh MW, Wong SG, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG, Sidhu SB:** miR-195 and miR-483-5p Identified as Predictors of Poor Prognosis in Adrenocortical Cancer. *Clin Cancer Res* 2009; **15**: 7684-7692.
26. **Szabó P, Rác K, Tulassay Zs, Igaz P:** A funkcionális genomika lehetőségei a mellékvese és hypophysis daganatok patogenezisének vizsgálatában. *Orvosi Hetilap* 2006; **147**: 1267-1271.
27. **Szabó PM, Tamási V, Molnár V, Andrásfalvy M, Tömböl Z, Farkas R, Kövesdi K, Patócs A, Tóth M, Szalai C, Falus A, Rác K, Igaz P:** Meta-analysis of adrenocortical tumor genomics data: novel pathogenic pathways revealed. *Oncogene* 2010; **29**: 3163-3172.
28. **Tacon LJ, Soon PS, Gill AJ, Chou AS, Clarkson A, Botling J, Stalberg PL, Skogseid BM, Robinson BG, Sidhu SB, Clifton-Bligh RJ:** The glucocorticoid receptor is overexpressed in malignant adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4591-4599.
29. **Tömböl Z, Szabó P, Rác K, Tulassay Z, Igaz P:** A mikro-RNS-ek jelentősége daganatos betegségekben. *Orvosi hetilap* 2007; **148**: 1135-1141.
30. **Tömböl Z, Szabó PM, Molnár V, Wiener Z, Tölgyesi G, Horányi J, Riesz P, Reismann P, Patócs A, Likó I, Gaillard RC, Falus A, Rác K, Igaz P:** Integrative molecular bioinformatics study of human adrenocortical tumors: micro RNA, tissue-specific target prediction, and pathway analysis. *Endocr Relat Cancer* 2009; **16**: 895-906.
31. **Tömböl Z, Szabó PM, Patócs A, Rác K, Igaz P:** Differences in microRNA expression profiles of adrenocortical tumors. *Clin Cancer Res* 2010; **16**: 2915.

32. Velázquez-Fernandez D, Laurell C, Geli J, Höög A, Odeberg J, Kjellman M, Lundeberg J, Hamberger B, Nilsson P, Backdahl M: Expression profiling of adrenocortical neoplasms suggests a molecular signature of malignancy. *Surgery* 2005; **138**: 1087-1094.
33. Weber F, Teresi RE, Broelsch CE, Frilling A, Eng C: A limited set of human microRNA is deregulated in follicular thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 2006; **91**: 3584-3591.
34. West AN, Neale GA, Pounds S, Figueredo BC, Rodriguez Galindo C, Pianovski MA, Oliveira Filho AG, Malkin D, Lalli E, Ribeiro R, Zambetti GP: Gene expression profiling of childhood adrenocortical tumors. *Cancer Res* 2007; **67**: 600-608.
35. Wolkersdörfer GW, Marx C, Brown J, Schröder S, Füssel M, Rieber EP, Kuhlisch E, Ehniger G, Bornstein SR: Prevalence of HLA-DRB1 genotype and altered Fas/Fas ligand expression in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 1768-1774.
36. Ye P, Mariniello B, Mantero F, Shibata H, Rainey WE: G-protein-coupled receptors in aldosterone-producing adenomas: a potential cause of hyperaldosteronism. *J Endocrinol* 2007; **195**: 39-48.

Levelezési cím: Dr. Igaz Péter
Semmelveis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: igapet@bel2.sote.hu

AZ ENDOGÉN OUABAIN ÖSSZEFÜGG A HYPERTONIÁS BETEGEK KARDIOVASZKULÁRIS ÁLLAPOTÁVAL

Dr. Nagy Gábor,⁽¹⁾ Dr. Gaszner Balázs,⁽²⁾ Dr. Lányi Éva,⁽³⁾ Dr. Markó Lajos,⁽¹⁾ Dr. Fehér Eszter,⁽⁴⁾ Dr. Cseh Judit,⁽¹⁾ Dr. Kőszegi Tamás,⁽³⁾ Dr. Betlehem József,⁽⁵⁾ Dr. Sulyok Endre,⁽⁶⁾ Dr. Cziráki Attila,⁽²⁾ Dr. Wittmann István⁽¹⁾

- (1) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum
- (2) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika
- (3) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet,
- (4) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika
- (5) Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Sürgősségi Ellátási Tanszék
- (6) Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar

ÖSSZEFOGLALÁS: Korábbi tanulmányok alapján az emberben mért endogén ouabain szintje emelkedett magas vérnyomás, pangásos szívelégtelenség és vesebetegség esetén. A vizsgálat célja az volt, hogy kezelt hypertoniás betegek körében, a plazma és vizelet endogén ouabain szintje, valamint a kardiovaszkuláris rendszer számos jelzője közötti összefüggéseket feltárja. A szerzők vizsgálatukba 41 hypertoniás beteget vontak be, akik egy része diabetes mellitusban és/vagy krónikus vesebetegségben szenvedett. Meghatározták a plazma és vizelet endogén ouabain, pro-BNP-, katekolaminszintjét, valamint 24 órás vérnyomás-monitorozást, szívultrahang- és az érfalmerevség-vizsgálatot végeztek. A plazma endogén ouabain szintje ($19,79 \pm 9,5$ pmol/l) a legmagasabb a cukorbetegségben és vesebetegségben szenvedő hypertoniás egyéneknél volt. Az éjszakai artériás középnyomás független prediktora a plazma endogén ouabain szint ($p=0,004$), míg a carotis β -stiffness független prediktora a vizelet endogén ouabain ürítése ($p=0,011$) lett. Kezelt hypertoniás egyéneknél az endogén ouabain emelkedett szintje összefüggött az éjszakai vérnyomással és a szubklinikus célszerv-károsodással, ami felveti az endogén ouabain szerepét a vérnyomás megváltozott diurnális ritmusának, valamint az érfali merevségnek a kialakulásában.

Kulcsszavak: endogén ouabain, éjszakai vérnyomás, artériás stiffness, szubklinikus szerv-károsodás

Nagy G, Gaszner B, Lányi É, Markó L, Fehér E, Cseh J, Kőszegi T, Betlehem J, Sulyok E, Cziráki A, Wittmann I: SELECTIVE ASSOCIATION OF ENDOGENOUS OUABAIN WITH SUBCLINICAL ORGAN DAMAGE IN TREATED HYPERTENSIVE PATIENTS

SUMMARY: According to previous studies endogenous ouabain closely correlates with high blood pressure, congestive heart failure and kidney disease in humans. The aims of the study were to analyze associations between plasma, urinary endogenous ouabain level and various markers of cardiovascular damage in treated hypertensive patients. Forty one adult patients with hypertension and/or diabetes mellitus and/or chronic kidney disease were studied. The plasma and urinary endogenous ouabain, pro-brain natriuretic peptide and catecholamines, profile of ambulatory blood pressure monitor and cardiovascular status by echocardiography and echo-tracking were assessed. The highest level of plasma endogenous ouabain (19.79 ± 9.5 pmol/l) was measured in hypertensive patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. The nighttime mean arterial blood pressure independently correlated with the level of plasma endogenous ouabain ($p=0.004$), while independent predictor of the β -stiffness of carotid artery was the urinary endogenous ouabain ($p=0.011$). Elevated level of endogenous ouabain was associated with nighttime blood pressure and subclinical organ damage in treated hypertensive patients, suggesting possible role of endogenous ouabain in the pathogenesis of impaired diurnal blood pressure rhythm and arterial stiffness.

Key words: endogenous ouabain, nighttime blood pressure, arterial stiffness, subclinical organ damage

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 435–442.

Az elmúlt két évtizedben számos tanulmány számolt be olyan digitális-szerű anyagok (ezen belül az endogén ouabain [EO] és a marinobufagenin [MBG]) jelenlétéről a vérben és más testfolyadé-

kokban, amelyek szoros kapcsolatot mutatnak az esszenciális hypertonia, a pangásos szívelégtelenség, a veseelégtelenség és a praeclampsia kialakulásával.^{3,19,24}

Korábbi vizsgálatok szerint az EO a mellékvesékéregben termelődik, majd onnan a keringésbe jutva feltehetően aktiválja a szimpatikus idegrendszert.^{24,33} Ezen hatásmechanizmust alátámasztja az a tény, hogy az EO és MBG elválasztása gátlható béta-blokkolóval, angiotenzinkonvertáló enzim (ACE)-gátlóval és digoxinellenes antitesttel.^{4,6}

Az EO emelkedett szintje közvetlenül és a marinobufagenin közvetítésével képes vazokonstriktiót (magas vérnyomást) okozni úgy, hogy a nátrium-kálium ATP-áz (Na/K-ATP-áz) gátlásával aktiválja a sejtmembrán nátrium-kalcium cseretranszportert, amely így intracelluláris kalciumszint-emelkedést okoz. Az EO e hatása nem mindenhol azonos, mivel a különböző Na/K-ATP-áz izoformák különböző módon reagálnak az EO-ra.^{2,8,13} Állatkísérletes körülmények között a kis dóziszú digoxin (ouabain) emeli a patkányok artériás vérnyomását.²⁰ Az EO e klasszikus hatása mellett a digitálisz-szerű anyagoknak a sejtmagra kifejtett hatása is ismert, amely hipertrófiát indukál mind a szívizomban, mind az erek simaizomzatában azáltal, hogy számos ismert intracelluláris jelátviteli utat serkent.^{1,23,32}

A digitálisz-szerű anyagok mellett a fibroblasztok serkentésével kollagéntúlermelődést és fibrózist okoznak patkányokban, ami fontos tényező a cardiomyopathiák kialakulásában.¹⁴ Mindezeket túl néhány humán vizsgálat is igazolta, hogy az emelkedett EO-szint összefügg a szisztolés és a diasztolés vérnyomással kezeletlen hipertóniás betegekben, és számos pozitív kapcsolat mutatkozott az EO-szint és a balkamratömeg-index (LVMI), a bal kamrai végdiasztolés térfogat, valamint a szív balkamra-diszfunkciójának mértéke között.^{5,26} Egy humán vizsgálatban a nagyobb EO-szinthez magasabb perifériás vaszkuláris rezisztencia is társult. Így merül fel a kérdés, hogy szerepet játszik-e az EO az érfali merevség kialakulásában, mely erős és független prediktora a korai ateroszklerózisnak, a szubklinikus szervkárosodásnak és a kardiovaszkuláris betegségeknek.³⁷

Egészséges önkéntesekben a terápiás adagban, orálisan adott digitálisz csökkenti az éjszakai diasztolés vérnyomást. Szívelégtelenségben szenvedő betegekben a digitáliszterápia az éjszakai diasztolés vérnyomást csökkentette, ellenben a szisztolést növelte. Nem találtak összefüggést a digitáliszkezelés és a nappali vérnyomás szintje között. Lehetséges, hogy a napközbeni szimpatikus idegrendszeri hatás „felülírja” a digitáliszok vérnyomásra kifejtett hatását.^{17,18,22} Az EO-termelés az emberekben valószínűleg nem állandó, mivel egészséges egyéneknél kisebbnek találták az endogén digitálisz vizelettel való éjszakai ürülését.¹⁰

Vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk a plazma és a vizelet EO-szintje és több kardiovaszkuláris vizsgálómódszer, mint a szívultrahang, echo-tracking alapú artériás stiffness meghatározás, ABPM eredményei, valamint a carotisok intima-media vas-

tagsága (IMT) közötti összefüggést kezelt hipertóniás, 2-es típusú cukorbeteg és/vagy vesebeteg egyéneknél.

Betegek és módszerek

Keresztmetszeti vizsgálatunkba 41 felnőtt beteget vontunk be, akiket alapbetegségeik szerint 4 csoportra osztottunk:

1. csoport (HT, N=10): esszenciális hipertóniában szenvedő betegek, társbetegség nélkül;
2. csoport (HT+DM, N=11): esszenciális hipertóniában, valamint 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek;
3. csoport (HT+DM+VE, N=10): esszenciális hipertóniában, 2-es típusú cukorbetegségben, valamint krónikus veseelégtelenségben (kreatinin clearance 90 ml/perc alatt) szenvedő betegek;
4. csoport (HT+VE, N=10): esszenciális hipertóniában és krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek.

A HT+DM+VE csoportba tartozó betegek diagnózisa minden esetben diabeteses nephropathia volt, míg a HT+VE csoportban krónikus pyelonephritis (n=3) és nephrosclerosis (n=7). A vizsgálatban részt vevő betegek egyikében sem álltak fenn az alábbiak: hypo/hyperthyreosis, mellékvesekéreg alul-, illetve túlműködés, akut infektio, pitvarfibrilláció, pacemaker-kezelés.

Minden beteg klinikánk gondozottja volt, akikben nem állt fenn súlyos szívelégtelenség. Egyik beteg sem részesült digitálisz-, spiro-lakton- vagy szteroidtartalmú gyógyszeres kezelésben.

A betegek ACE-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló (ARB), β -blokkoló, Ca-csatorna-blokkoló, valamint vízajtó terápiában részesültek. A csoportok antihypertenzív kezelésében nem volt szignifikáns különbség (1. táblázat).

A HT+DM csoportba 5, a HT+DM+VE csoportba 4 beteg inzulinkezelésben részesült. A csoportok az egyéb terápia tekintetében szignifikánsan nem különböztek egymástól. Az betegek korábban beállított gyógyszeres terápiáját a vizsgálat alatt nem módosítottuk.

A vizsgálat a Regionális Etikai Bizottsági engedélye alapján, minden résztvevő írásos beleegyezésével történt.

A 24 órás vérnyomás-monitorizálás (ABPM) végzésére ABPM-04 típusú (Meditech, Meditech Ltd., Budapest, Hungary), oszcillo-metriás elven működő készüléket használtunk, amely napközben 15 percenként, éjszaka 30 percenként regisztrálta a vérnyomásértékeket.

Minden betegnél 24 órás vizeletgyűjtés (a vizelet kreatinin-, nátrium- és káliumszintjének meghatározására), emellett reggeli vizeletminta gyűjtése történt rutin tesztek, valamint a katekolamin- és kreatininszint meghatározására.

A plazma és vizelet endogén ouabain tartalmának meghatározása

Minden betegnél reggeli 7 és 8 óra között, legalább 30 perc szigorú ágynyugalom után, fekvő testhelyzetben 6 ml vért vettünk EDTA-s csöbe. A csöveket ezután 4 °C-on 10 percig 3000 g-n centrifugáltuk, a felülúszót leszívtuk, és a mintákat a végső feldolgozásáig -20 °C-on tároltuk.

Az ugyanazon a reggelen gyűjtött 24 órás vizeletekből 10-10 ml-t kivettünk, és ugyancsak a feldolgozásig -20 °C-on fagyasz-tva tároltuk.

A minták meghatározása radio-immunoassay (RIA) segítségével Ouabain 125I RIA kit (Biotop OY, Medipolis Center, Oulu, Finnország) történt, a korábban leírtaknak megfelelően.³⁵ Minden mintát kétszer mértünk, és azok átlagaival számoltunk.

A vizelet katekolamin- és a szérumban pro-BNP-szintjének meghatározása

A reggeli friss vizelet katekolamin (adrenalin, noradrenalin, dopamin) meghatározása BIO-RAD Clinical HPLC System (BIO-RAD Laboratories, Inc., Franciaország) segítségével történt. A savanyított vizeletet Analytical Micro-Guard™ Cartridges segítségével előkészítettük, majd ebből az oldatból 20 µl-t kimértünk, és HPLC

elektrokémiai detektorral (Model 1340C) 0,55 mV-on határoztuk meg a hormonok mennyiségét. A kapott értéket a reggeli vizelet kreatininszintjével korrigáltuk.

A szérumban N-terminális pro-BNP, röviden pro-BNP szintjét teljesen automatizált Elecsys™ rendszerrel (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) mértük. Az intra-assay és inter-assay variabilitás 1,3–4,2%, valamint 1,8–4,6% között volt.¹¹

Echokardiográfia, a carotis stiffness meghatározása

A szív transztorakális ultrahangvizsgálata, valamint a carotis stiffness mérése Aloka SSD 5500 (Aloka, Aloka Co. Ltd, Tokió, Japán) típusú készülékkel, 3,5 MHz-es (szív), valamint 10 MHz-es (caro-

1. táblázat. A csoportok alapadatai

	(1) HT	(2) HT+DM	(3) HT+DM+VE	(4) HT+VE
Férfi/nő	5/5	4/7	5/5	4/6
Kor (év)	59,1±6,8***	65,81±8,6	69,5±3,6	60,4±7,9
BMI (kg/m ²)	29,9±5,9	29,53±5,7	28,9±3,9	28,7±4,7
Hypertonia fennállása (év)	5,6±2,1***	8,3±2,3	9,6±3,8	7,1±3,1
2-es típusú diabetes mellitus fennállása (év)	–	6,1±3,1	7,0±2,7	–
Krónikus vesebetegség fennállása (év)	–	–	9,7±3,2	8,6±3,4
Szérumban Na ⁺ (mmol/l)	139,8±2,3	140,9±2,8	140,9±2,0	140,0±2,2
Szérumban K ⁺ (mmol/l)	4,3±0,3	4,1±0,4	4,4±0,7	4,3±0,4
HbA _{1c} (%)	5,9±0,25****	6,5±1,0	6,2±0,5****	5,5±0,2
Kreatinin clearance 24 h (ml/perc)	109,3±31,7****, ****	131,8±24,3****, ****	62,4±18,9	66,9±26,6
Vizelet-noradrenalin (nmol/mmol kreat.)*	24,65±13,41	27,63±15,07	23,11±14,89	23,94±14,57
Vizelet-adrenalin (nmol/mmol kreatinin)*	6,85±4,04	7,37±3,41	6,31±3,82	6,23±2,80
Vizelet-dopamin (nmol/mmol kreatinin)*	154,07±58,74****, ****	111,98±47,64	91,61±46,23	86,18±24,94
Plazma-EO (pmol/l)	14,76±5,72	14,73±5,13	19,79±9,52	10,28±5,32****
Vizelet-EO (pmol/nap)	102,46±40,98	99,11±25,60	97,67±52,51	97,30±21,17
EO clearance (ml/perc)	12,66 (16,97)	10,20 (20,59)	8,97 (10,11)	14,59 (17,34)
EO frakcionált exkréció (%)	14,3±8,7****	11,5±9,0****	19,3±17,6	31,2±15,6
Szérumban pro-BNP (pg/ml)	25,3 (78,4)***	76,9 (86,5)***	268,4 (228,4)	131,6 (354,7)
Carotis intima-media vastagság (mm)	0,64±0,17	0,74±0,22	0,88±0,09	0,79±0,27
Antihipertenzív kezelés				
• ACE-gátlók (%)	80,0	72,7	100,0	90,0
• ARB (%)	70,0	54,5	50,0	20,0
• β-blokkolók (%)	40,0	54,5	70,0	70,0
• Ca-csatorna-blokkolók (%)	70,0	54,5	70,0	60,0
• Vízajtók (%)	40,0	54,5	80,0	40,0
Egyéb gyógyszeres terápia				
• Orális antidiabetikumok (%)**	0,0	54,5	60,0	0,0
• Inzulin (%)**	0,0	45,5	50,0	0,0
• Lipidszint-csökkentők (%)**	40,0	90,9	90,0	30,0
• Thrombocytáaggregációt gátlók (%)**	20,0	81,8	80,0	70,0

Az adatok megjelenítése átlag± szórás vagy medián és (interkvartilis tartomány), illetve gyakoriság (%).

* A vizeletkatekolamin meghatározása reggeli friss vizeletből történt

** p<0,05 a csoportok között khi-négyzet próba alapján

*** p<0,05 a HT+DM+VE csoporttal összehasonlítva

**** p<0,05 a HT+VE csoporttal összehasonlítva

HT: hypertonia betegség; DM: 2-es típusú diabetes mellitus; VE: krónikus veseelégtelenség; BMI: testtömegindex; HPLC: nagy teljesítményű folyadékkromatográfia; EO: endogén ouabain; BNP: agyi natriuretikus peptid; Kreat.: Kreatinin

tis stiffness) transzducerrel történt. Minden vizsgálatot ugyanabban az időben (reggel 7.30 és 8.30 között), a vér- és vizeletminták, valamint az ABPM levétele után végeztünk. Minden vizsgálatot ugyanaz a kardiológus végzett, aki előzetesen nem ismerte a betegek állapotát.

A vizsgálatok előtt a betegek legalább 5 percig fekvő helyzetben voltak. A vizsgálatok az American Society of Echocardiography által kiadott protokoll alapján történtek.¹⁶

A bal kamra végszisztolés és végdiasztolés térfogat-indexét, a stroke-indexet és a bal kamrai tömegindexet a Teicholz-formula segítségével a testfelszínre korrigáltuk. A stroke-volumen (SV) a végdiasztolés és végszisztolés térfogat különbségéből számoltuk. A szívindex számításakor az SV-t megszoroztuk a szívfrekvenciával.

A bal kamra diasztolés diszfunkcióját transzmitrális Doppler (TMD) segítségével határoztuk meg, a korai diasztolés „E” hullámsebesség (cm/sec) és a késői diasztolés „A” hullámsebesség (cm/sec) hányadosaként. A pitvarok nagyságát, területét (mm²) a pitvarok átmérőinek a szorzatával határoztuk meg.

A carotisok állapotát ún. echo-tracking módszerrel mértük, a jobb oldali carotis communison. A pulzushullámok terjedési tulajdonságai alapján a β -stiffness indexet (β), a pulzushullám terjedési sebességét (PWV) és az augmentációs indexet (Aix) adtuk meg.²⁸

Az IMT meghatározása

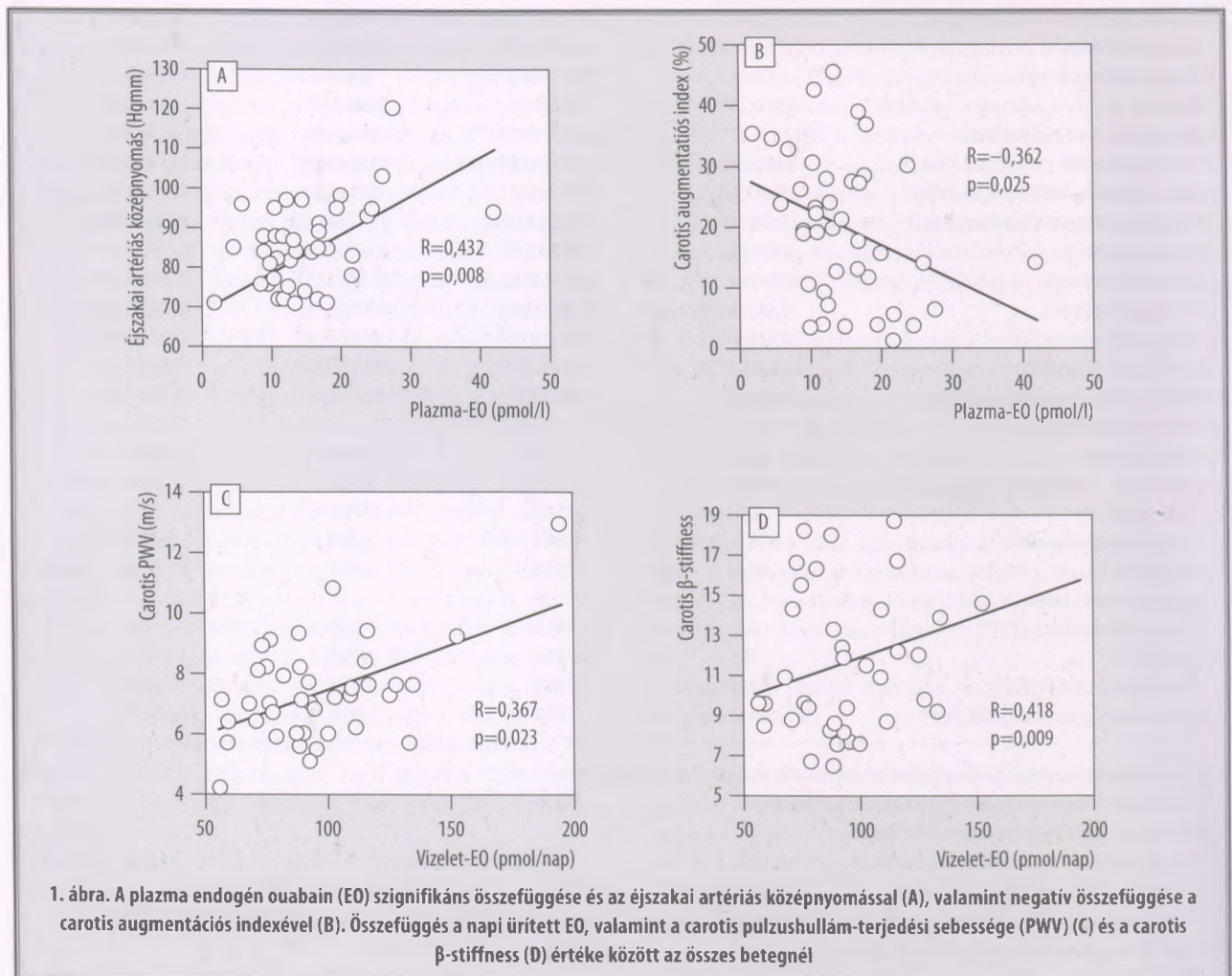
A carotisok bifurkáció alatti intima-media vastagságának meghatározása a beteg fekvő helyzetében a 10 Mhz-es lineáris transzducerrel (B mód, anterolaterális nézet) rendelkező ultrahanggal (ALOKA SSD 4000, Aloka Co. Ltd, Tokió, Japán) történt.

Statisztikai feldolgozás

A folytonos változók normális eloszlását először Kolmogorov–Smirnov-tesztel elemeztük. A normális eloszlást mutató adatokat ANOVA, a többi adatot Kruskal–Wallis és Mann–Whitney U tesztel hasonlítottuk össze. A nem folytonos változók vizsgálatára khi-négyzet próbát alkalmaztunk. Az összefüggéseket eloszlástól függően Pearson vagy Spearmann típusú korrelációval határoztuk meg. Többváltozós elemzésre stepwise lineáris regressziót használtuk, hogy vizsgáljuk az EO befolyásoló tényezőit. Az analízist SPSS 13.0 szoftverrel végeztük, szignifikánsnak $p < 0,05$ esetén tekintetük az eredményeket.

Eredmények

A csoportok alapadatait a 1. táblázat tartalmazza.



Az 1. táblázatban fel nem tüntetett egyéb laboratóriumi paraméterek átlagai (májenzimek, lipidprofil, gyulladáshoz kapcsolódó markerek és vércép, vizelet általános) a négy vizsgált csoportban nem különböztek szignifikánsan egymástól.

A plazma-EO szintje, a korral való korrekció után is szignifikánsan nagyobb volt a HT+DM+VE csoportban, mint a HT+VE csoportban ($p=0,046$). A csoportok között a nappali, valamint az éjszakai szisztolés, diasztolés és artériás középnyomás, valamint ezen paraméterek hipertóniás időindexének és diurnális indexének alapján nem volt különbség. Az echokardiográfia és az artériás stiffness mért paramétereit tekintetében ugyancsak nem találtunk különbséget.

Az összes beteget együtt vizsgálva nem találtunk összefüggést a plazma- és vizelet-EO szintje és a kor, BMI, IMT és pro-BNP között.

A plazma-EO szintje pozitív összefüggést mutatott az éjszakai vérnyomás paramétereivel, különösen az éjszakai artériás középnyomással (1/a. ábra), valamint negatív összefüggést a carotisok augmentációs indexével (1/b. ábra). A plazma-EO összefüggött a HT+DM+VE csoportban az éjszakai vérnyomás paramétereivel, különösen az éjszakai szisztolés vérnyomással ($R=0,72$) (ábrán nem mutatjuk). Ebben a csoportban szignifikáns negatív összefüggést ($R=-0,67$) találtunk a plazma-EO és a bal kamra diasztolés diszfunkciója között (E/A) (ábrán nem mutatjuk).

A vizelet-EO tekintetében összefüggés mutatkozott a carotis pulzushullám-terjedési sebességével (PWV), a β -stiffness értékével (1/c. és 1/d. ábra), valamint a reggeli vizelet noradrenalin szintjével ($R=0,39$, $p=0,011$) (ábrán nem mutatjuk).

A plazma- és vizelet-EO szintje nem mutatott összefüggést a nappali vérnyomás paramétereivel sem a teljes betegcsoportban, sem az alcsoportokban.

Az EO frakcionált exkréciója a HT+VE csoportban nagyobb volt, mint a HT vagy a HT+DM csoportban.

Lineáris regressziós modellünkben az összes beteget együtt vizsgálva az éjszakai artériás középnyomás (MAP) és a β -stiffness befolyásoló tényezőit kerestük. Az éjszakai MAP független prediktorának az életkor, a LVMI és a plazma-EO, míg a β -stiffness független prediktorának a vizelet-EO szintje adódott (2. táblázat).

Megbeszélés

Vizsgálatunk egyik fő eredménye, hogy az plazma-EO szintje összefüggést mutat az éjszakai vérnyomással és a bal kamra diasztolés diszfunkciójának mértékével kezelt hipertóniás betegekben.

Törekedtünk arra, hogy a vizsgálatok (EO-minitavétel, echokardiográfia, ABPM, artériás stiffness meghatározása) rövid időn belül (reggel 7.30–8.30 között), azonos körülmények között történjenek. Az

így kapott eredmények jól tükrözik a betegek hajnali, reggeli kardiovaszkuláris állapotát, ami különösen fontos, mert az éjszakai és hajnali kardiovaszkuláris eltérések (pl. magas vérnyomás) fontos rizikófaktorai az akut kardio/cerebrovaszkuláris történéseknek.³¹

Eredményeink alapján a plazma-EO szintje összefüggést mutat az éjszakai vérnyomás paramétereivel, így felmerül a szerepe a magasabb éjszakai vérnyomás kialakulásában/fenntartásában. A plazma-EO szintje és az éjszakai vérnyomás közötti kapcsolatot kezelt betegekben korábban még nem vizsgálták. Különösen jelentős az eredmény, hiszen a számos korábbi tanulmány az EO-szint és az egyszer mért ambuláns vérnyomás-paraméterekkel mutatott összefüggést, mely kevésbé jól tükrözi a betegek valós vérnyomás-profilját.¹⁵ Hasonló összefüggést találtak az éjszakai vérnyomással kezeletlen betegekben.³⁴ Az EO-elválasztás esetleges cirkadián ritmusa eddig nem ismert, azonban úgy tűnik, hogy a digitális-szerű anyagok termelése és ürítése nem egyenletes.¹⁰

Az EO frakcionált exkréciója a veseelégtelen csoportokban nagyobb, de mivel a nappali és éjszakai vizeletet nem gyűjtöttük külön, így ezen időszakokban az EO-ürítés esetleges különbségét továbbra sem ismerjük.

Irodalmi adatok szerint az ugyanezen módszerrel mért plazma-EO-szint egészséges emberekben 9–12 pmol/l közötti.³⁶ Vizsgálatunkban ennek szintje $14,7 \pm 5,7$ pmol/l volt, annak ellenére, hogy a betegek renin-angiotenzin-rendszerre ható és β -blokkoló gyógyszert szedtek, amelyek csökkentik az EO-ter-

2. táblázat. A lineáris regresszió eredményei

Függő változó: éjszakai artériás középnyomás	Független prediktor	Standard béta	Szig.
Összes beteg	Kor	-0,426	0,005
	LVMI	0,375	0,016
	Plazma-EO	0,426	0,004
Függő változó: carotis β -stiffness	Független prediktor	Standard béta	Szig.
Összes beteg	Vizelet-EO	0,412	0,011

PWV: pulzushullám-terjedési sebesség; LVMI: bal kamrai tömegindex; TPR: totális perifériás ellenállás; E/A: diasztolés diszfunkció; IMT, intima-media vastagság; BMI: testtömegindex; GFR: glomerulus filtrációs ráta; EO: endogén ouabain

Az éjszakai artériás középnyomás lineáris regressziós modelljében lévő változók: LVMI, stroke index, TPR index, ejekciós frakció, E/A, vizelet-noradrenalin, IMT, β -stiffness, carotis augmentációs index, PWV, kor, BMI, GFR, plazma- és vizelet-EO. A carotis β -stiffness lineáris regressziós modelljében lévő változók: 24 órás szisztolés és diasztolés vérnyomás, LVMI, stroke-index, TPR index, ejekciós frakció, vizelet-noradrenalin, IMT, kor, BMI, GFR, plazma- és vizelet-EO

melést. Az EO plazmaszintje vizsgálatunkban alacsonyabb volt, mint más vizsgálatokban, azonban a kapott eredmények nehezen hasonlíthatók össze az eltérő típusú ellenanyagok és módszerek miatt.²⁴

Az egészséges és szívelégtelen betegek éjszakai vérnyomását befolyásolta a digitális szedése, feltehetően a fokozottabb éjszakai szimpatikus tónus miatt.^{17,18,22} Vizsgálatunkban a noradrenalin reggeli szintje pozitív összefüggést mutatott a vizelet EO-szintjével, ami megerősíti azt a feltevést, hogy az EO hatása a szimpatikus tónus befolyásolása által érvényesül.

Az EO szerepet játszik a magas vérnyomás kialakításában azáltal, hogy növeli a szimpatikus tónust, direkt pro-hipertrofikus hatása van a szívizomzaton és az erek simaizomzatán, valamint cardiomyopathiát okoz kísérletes körülmények között veseelégtelen patkányokban.^{1,14} *In vivo* humán szövettenyészetben is hasonló szívizomzatbeli elváltozásokat találtak.³⁷

Vizsgálatunkban kapcsolatot találtunk a HT+DM+VE csoport plazma-EO-szintje és a bal kamra diasztolés diszfunkciója között. Hasonló összefüggést mutattak ki a két paraméter között hypertóniás szülők utódai körében is.²⁵ Végstádiumú vesebetegek között a plazma-EO-szint és számos bal kamrai paraméter mutatott összefüggést, ami megerősíti azon feltételezést, hogy az EO hozzájárul a kardiális hipertrófia kialakulásához.^{3,24}

Ismert, hogy patkányokban az atrális natriuretikus peptid (ANP) szabályozza a Na/K-ATP-áz gátlók agyi és plazmaszintjét.¹² Ezek alapján feltételeztük, hogy a pro-BNP szintje összefüggést mutat az EO-szintekkel, de ezt a közvetlen kapcsolatot kezel hypertóniás betegekben nem sikerült bizonyítani.

Vizsgálatunk másik fő eredménye, hogy az plazma emelkedett EO-szintje szignifikáns kapcsolatot mutatott az érfali merevség mértékével. Az érfali merevség carotison non-invazív módon mért paraméterei, mint a pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) és az augmentációs index (Aix), valamint az EO-szint közötti összefüggést korábban kezelt hypertóniás betegekben még nem vizsgálták. Ismert, hogy az emelkedett érfali merevség rizikófaktora számos kardiovaszkuláris betegségnek, és jelenléte összefüggést mutat az inzulínrezisztenciával és a veseelégtelenséggel.^{7,29,30}

Az endogén digitális-szerű anyagok, mint az EO, a Na/K-ATP-áz gátlásán keresztül növelik az erek simaizomzatának kalciumszintjét és tónusát, valamint hosszú távú adagolásuk a fibroblasztok aktivitásának fokozásával kollagénelhalmozódást és érfali merevséget okozó állapotok modelleiben.^{9,14} Vizsgálatunkban negatív összefüggést találtunk a plazma-EO és a carotisok augmentációs indexe között, valamint szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a vizelet-EO-ürítés és a carotisok β -stiffness és PWV-értékei között. Korábbi tanulmányok szerint az artériás érfali merevséget a kor, a BMI, a szisztolés vérnyomás, valamint a diabetes mellitus és a csökkent glomeruláris filtrációs ráta (GFR) határoz-

za meg.^{21,27} Az EO csökkent kiválasztása az érfali merevség kialakulásában szerepet játszik, ugyanis a többváltozós elemzésben a β -stiffness független prediktora lett. Ez egy újabb komponens lehet a csökkent vesefunkció és az artériás stiffness kialakulása között. Vizsgálatunk keresztmetszeti jellegénél fogva nem alkalmas ok-okozati viszony tisztázására, és a kapott összefüggések további részletesebb vizsgálatokat tesznek szükségessé.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a plazma reggeli EO-szintje az éjszakai vérnyomással és a bal kamrai diasztolés diszfunkcióval, míg a vizelet-EO-ürítés főként az érfali merevséggel mutatott szoros kapcsolatot. A kapott összefüggések alapján, és a megváltozott éjszakai vérnyomás-eloszlással mutatottak alapján, a kutatóknak a jövőben érdemes az endogén digitális-szerű anyagok cirkadián eloszlását vizsgálni mind egészséges, mind hypertóniás egyéneknél. Az emelkedett EO-szint szövődényekkel rendelkező hypertóniás betegekben azt sugallja, hogy a magas vérnyomás konvencionális kezelése nem normalizálja az EO szintjét, így az EO gyógyszeres blokkolására lehet szükség a célszerv-károsodások csökkentése érdekében.

Irodalom

1. Aydemir-Koksoy A, Abramowitz J, Allen JC: Ouabain-induced signaling and vascular smooth muscle cell proliferation. *J Biol Chem* 2001; **276**: 46605-46611.
2. Bagrov AY, Shapiro JI, Fedorova OV: Endogenous cardiotonic steroids: physiology, pharmacology, and novel therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 2009; **61**: 9-38.
3. Bagrov AY, Shapiro JI: Endogenous digitalis: pathophysiologic roles and therapeutic applications. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; **4**: 378-392.
4. Balzan S, Montali U, Biver P, Ghione S: Antidigoxin antibodies neutralize the effect of newborn endogenous digitalis-like factor on erythrocyte 86Rb uptake. *J Nucl Biol Med* 1991; **35**: 38-40.
5. Balzan S, Neglia D, Ghione S, D'Urso G, Baldacchino MC, Montali U, L'Abbate A: Increased circulating levels of ouabain-like factor in patient with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2001; **3**: 165-171.
6. Bauer N, Müller-Ehmsen J, Krämer U, Hambarchian N, Zobel C, Schwinger RH, Neu H, Kirch U, Grünbaum EG, Schoner W: Ouabain-like compound changes rapidly on physical exercise in humans and dogs: Effects of β -blockade and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 2005; **45**: 1024-1028.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; **99**: 2434-2439.
8. Blaustein MP, Zhang J, Chen L, Song H, Raina H, Kinsey SP, Izuka M, Iwamoto T, Kottlikoff MI, Lingrel JB, Philipson KD, Wier WG, Hamlyn JM: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: Signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension* 2009; **53**: 291-298.

9. **Briones AM, Xavier FE, Arribas SM, González MC, Rossoni LV, Alonso MJ, Salices M:** Alterations in structure and mechanics of resistance arteries from ouabain-induced hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; **291**: H193-201.
10. **Clerico A, Giampietro O, Gregori G, Del Chicca MG, Bertoli S, Miccoli R, Navalesi R:** Excretion of digoxin-like immunoreactivity in urine of normal subjects: Correlations with excretion of creatinine and electrolytes. *Clin Chem* 1988; **34**: 554-556.
11. **Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R:** Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail* 2004; **6**: 365-368.
12. **Crabos M, Ausiello DA, Hauptert GT Jr, Cantiello HF:** Atrial natriuretic peptide regulates release of Na⁺, K⁺-ATPase inhibitor from rat brain. *Am J Physiol* 1988; **254**: F912-917.
13. **Dostanic-Larson I, Lorenz JN, Van Huysse JW, Neumann JC, Moseley AE, Lingrel JB:** Physiological role of the alpha1- and alpha2-isoforms of the Na⁺-K⁺-ATPase and biological significance of their cardiac glycoside binding site. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; **290**: R524-528.
14. **Elkareh J, Kennedy DJ, Yashaswi B, Vetteth S, Shidyak A, Kim EG, Smaili S, Periyasamy SM, Hariri IM, Fedorova L, Liu J, Wu L, Kahaleh MB, Xie Z, Malhotra D, Fedorova OV, Kashkin VA, Bagrov AY, Shapiro JI:** Marinobufagenin stimulates fibroblast collagen production and causes fibrosis in experimental uremic cardiomyopathy. *Hypertension* 2007; **49**: 215-224.
15. **Giles TD:** Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events. *J Hypertens* 2006; **24** (Suppl): 11-16.
16. **Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ:** American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials; a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and The Task Force on Echocardiography in Clinical Trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; **17**: 1086-1119.
17. **Grossmann M, Jamieson MJ, Kirch W:** Effects of digoxin and digitoxin on circadian blood pressure profile in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 1998; **28**: 701-706.
18. **Grossmann M:** Effects of cardiac glycosides on 24-h ambulatory blood pressure in healthy volunteers and patients with heart failure. *Eur J Clin Invest* 2001; **31**(Suppl 2): S26-S30.
19. **Hamlyn JM, Blaustein MP, Bova S, DuCharme DW, Harris DW, Mandel F, Mathews WR, Ludens JH:** Identification and characterization of an ouabain-like compound from human plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88**: 6259-6263.
20. **Huang BS, Huang X, Harmsen E, Leenen FHH:** Chronic central versus peripheral ouabain, blood pressure, and sympathetic activity in rats. *Hypertension* 1994; **23**: 1087-1090.
21. **Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Ohtsuka N, Kusunoki T, Yorimitsu N:** An association between decreased estimated glomerular filtration rate and arterial stiffness. *Intern Med* 2008; **47**: 593-598.
22. **Kirch C, Grossmann M, Fischer S, Neumeister V, Kirch W:** Effect of digoxin on circadian blood pressure values in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 2000; **30**: 285-289.
23. **Liu J, Tian J, Haas M, Shapiro JI, Askari A, Xie Z:** Ouabain interaction with cardiac Na⁺/K⁺-ATPase initiates signal cascades independent of changes in intracellular Na⁺ and Ca²⁺ concentrations. *J Biol Chem* 2000; **275**: 27838-27844.
24. **Manunta P, Ferrandi M, Bianchi G, Hamlyn JH:** Endogenous ouabain in cardiovascular function and disease. *J Hypertens* 2009; **27**: 9-18.
25. **Manunta P, Iacoviello M, Forleo C, Messaggio E, Hamlyn JM, Lucarelli K, Guida P, Romito R, De Tommasi E, Bianchi G, Rizzon P, Pitzalis MV:** High circulating levels of endogenous ouabain in the offspring of hypertensive and normotensive individuals. *J Hypertens* 2005; **23**: 1677-1681.
26. **Manunta P, Stella P, Rivera R, Ciurlino D, Cusi D, Ferrandi M, Hamlyn JM, Bianchi G:** Left ventricular mass, stroke volume, and ouabain-like factor in essential hypertension. *Hypertension* 1999; **34**: 450-456.
27. **Nakagawa N, Takahashi F, Chinda J, Kobayashi M, Hayashi Y, Abe M, Saijo Y, Kikuchi K, Hasebe N:** A newly estimated glomerular filtration rate is independently associated with arterial stiffness in Japanese patients. *Hypertens Res* 2008; **31**: 193-201.
28. **Niki K, Sugawara M, Chang D, Harada A, Okada T, Sakai R, Uchida K, Tanaka R, Mumford CE:** A new noninvasive measurement system for wave intensity: evaluation of carotid arterial wave intensity and reproducibility. *Heart Vessels* 2002; **17**: 12-21.
29. **Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H:** Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; **107**: 2864-2869.
30. **Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR:** Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation* 1995; **91**: 1432-1443.
31. **Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Sacchi N, Benemio G, Porcellati C:** Predictors of diurnal blood pressure changes in 2042 subjects with essential hypertension. *J Hypertens* 1996; **14**: 1167-1173.
32. **Skoumal R, Szokodi I, Aro J, Földes G, Göz M, Seres L, Sárman B, Lakó-Futó Z, Papp L, Vuolteenaho O, Leppälouo J, DeChâtel R, Ruskoaho H, Tóth M:** Involvement of endogenous ouabain-like compound in cardiac hypertrophic process in vivo. *Life Sci* 2007; **80**: 1303-1310.
33. **Stella P, Manunta P, Mallamaci F, Melandri M, Spotti D, Tripepi G, Hamlyn JM, Malatino LS, Bianchi G, Zoccali C:** Endogenous ouabain and cardiomyopathy in dialysis patients. *J Intern Med* 2008; **263**: 274-280.
34. **Tripodi G, Citterio L, Kouznetsova T, Lanzani C, Florio M, Modica R, Messaggio E, Hamlyn JM, Zagato L, Bianchi G, Staessen JA, Manunta P:** Steroid biosynthesis and renal excretion in human essential hypertension: association with blood pressure and endogenous ouabain. *Am J Hypertens* 2009; **22**: 357-363.

35. **Vakkuri O, Arnason SS, Joensuu P, Jalonen J, Vuolteenaho O, Leppäluoto J:** Radioiodinated tyroly-ouabain and measurement of a circulating ouabain-like compound. *Clin Chem* 2001; **47**: 95-101.
36. **Vakkuri O, Arnason SS, Pouta A, Vuolteenaho O, Leppäluoto J:** Radioimmunoassay of plasma ouabain in healthy and pregnant individuals. *J Endocrinol* 2000; **165**: 669-677.
37. **Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J:** Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; **113**: 664-670.

Levelezési cím: Dr. Wittmann István, egyetemi tanár
 Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum
 7624 Pécs, Pacsirta út. 1.
 E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

XII. BUDAPEST DIABETES SZIMPÓZIUM

2011. február 26., szombat 9.00–13.30 óra
 Semmelweis Egyetem, NET díszterem,
 Budapest VIII. Nagyváradi tér 4.

A diabetológia aktuális kérdései

Szervezők:

Prof. Dr. Halmos Tamás,
 Prof. Dr. Jermendy György

- | | |
|-------------|---|
| 9.00–9.30 | Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)
Üléselnök: Dr. Jermendy György (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés) |
| 9.30–9.55 | Dr. Halmos Tamás: Az antidiabetikumok kardiovaszkuláris biztonságossága |
| 9.55–10.20 | Dr. Winkler Gábor: A metformin-terápia mellett szóló új érvek |
| 10.20–10.45 | Dr. Hidvégi Tibor: Diabetes-szűrés a gyakorlatban: az éhomi vércukor, az OGTT, a HbA _{1c} meghatározásának előnye-hátránya |
| 10.45–11.15 | <i>Szünet</i> |
| 11.15–11.40 | Üléselnök: Dr. Halmos Tamás (20 perc előadás, 5 perc megbeszélés)
Dr. Jermendy György: Átrendezik-e az inkretin-tengelyen ható készítmények a 2-es típusú diabetes kezelési gyakorlatát? |
| 11.40–12.05 | Dr. Wittmann István: Hypertonia idősebb cukorbeteg körében. Az antihypertensív kezelés szükségességének és biztonságosságának kérdései |
| 12.05–12.30 | Dr. Karádi István: A statinok és a fibrátok helye a diabeteshez társuló lipideltérések kezelésében az ACCORD vizsgálat fényében |
| 12.30–12.55 | Dr. Kempler Péter: Van-e összefüggés az autonóm neuropathia, a hypoglykaemia és a kardiovaszkuláris kockázat növekedése között? |

Zárszó, tesztírás

13.30 *Állófogadás*

A részvétel az orvos-továbbképzés keretén belül 7 kreditpont értékű.
 A részvétel az MDT diabetológus minősítése keretén belül 1 kreditpont értékű.

A CSONTSŰRŰSÉG VIZSGÁLATA IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMÁBAN

Dr. Stark Júlia,⁽¹⁾ Dr. Zágoni Tamás,⁽¹⁾ Dr. Tóth Miklós,⁽¹⁾ Paweł Gutaj,⁽²⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,3)

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

(2) Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Lekarski I, Poznan, Lengyelország

(3) Magyar Tudományos Akadémia-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: Korábbi közlemények szerint irritábilis bél szindrómában a bélnyálkahártyában citokintermelő T-sejtek és hízósejtek kismértékű gyulladást tartanak fenn. A TNF- α , IL-1 β és IL-6 szintje magasabb irritábilis bél szindrómában, mint egészségesekben. Ezek a citokinek a RANK/RANKL/OPG rendszeren keresztül aktiválják az osteoclastokat és így serkentik a csontbontást, ahogy azt gyulladásos bélbetegségben szenvedők esetében megfigyelték. A szerzők azt vizsgálták, hogy az irritábilis bél szindrómás betegek csontsűrűsége közelíti-e a gyulladásos bélbetegségben szenvedőkéhez, illetve eltér-e az egészséges populációtól. Azt találták, hogy a lumbális gerincen mérve nincs szignifikáns különbség az irritábilis bél szindrómások és a gyulladásos bélbetegségben szenvedők csontsűrűség-értékei között, viszont a femorális értékek gyulladásos bélbetegségben szignifikánsan kisebbek az irritábilis bél szindrómában mérteknél. Az egészséges kontrollcsoportnál mért értékek nem tértek el szignifikánsan az irritábilis bél szindrómásokétól.

Kulcsszavak: irritábilis bél szindróma, gyulladásos bélbetegség, gyulladásos citokinek, csontsűrűség

Stark J, Zagoni T, Gutaj P, Tulassay Z: MEASURING BONE MINERAL DENSITY IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME

SUMMARY: According to previous studies a low grade inflammation is maintained by cytokine producing T-cells and mast cells in the bowel mucosa of patients with irritable bowel syndrome. The serum level of TNF- α , IL-1 β and IL-6 is higher in irritable bowel syndrome than in healthy controls. These cytokines activate osteoclasts and thus stimulate bone resorption through the RANK/RANKL/OPG system, as it has been observed in patients with inflammatory bowel disease. The aim of the authors was to investigate if the bone mineral density of irritable bowel syndrome patients approaches that of inflammatory bowel disease patients and if it differs from that of healthy controls. They found that there is no significant difference between the densities at the lumbar spine, but the femoral densities are significantly lower in the inflammatory bowel disease than in irritable bowel syndrome. There was no significant difference between the results of healthy controls and patients with irritable bowel syndrome.

Key words: irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, inflammatory cytokines, bone mineral density

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 443–448.

Az irritábilis bél szindróma (irritable bowel syndrome – IBS) krónikus hasi panaszokkal és székletváltozással járó funkcionális gasztrointesztinális megbetegedés.³⁸ Prevalenciája világszerte 4–22% között van, így egyike a leggyakoribb funkcionális gasztrointesztinális betegségeknek.^{16,19,20} A hasi tünetek mellett számos gyomor-bélrendszeren kívüli tünet, illetve társbetegség jelentkezhet, leggyakrabban dyspepsia, gastrooesophagealis refluxbetegség,^{1,14} fibromyalgia,⁴² húgyúti panaszok, krónikus fájdalom szindrómák, alvászavarok, rossz szájíz, krónikus fáradtság szindróma és nőknél dyspareunia.^{33,43} Szintén gyakori IBS-ben a migrén és a depresszió.⁶

Az IBS diagnózisa a pozitív tüneteken, valamint az alarmtünetek, mint a fogyság, vérzés, láz, tapintható

hasi terime kizárásán alapszik. Alarmtünetek hiányában alkalmazhatók a pozitív tüneteken alapuló diagnosztikai kritériumok.¹⁷ Az első kritériumrendszer Manning állította fel, ezt követték a Róma I., II. és legújabban a Róma III. kritériumok.⁸ Alarmtünetek jelenlétében teljes kivizsgálás szükséges az esetleges organikus betegség kizárása céljából.¹⁷

Az IBS etiológiájában szerepe van genetikai tényezőknek,²³ a szerotoninrendszer szabályozászavarának,¹⁵ a megváltozott gasztrointesztinális motoros működésnek^{5,34} és a vizcerális hiperszenzitivitásnak,^{5,21} pszichés tényezőknek,³⁰ szexuális és fizikai abúzusnak,^{10,35} a vékonybél bakteriális kontaminációjának,³¹ valamint az akut gastroenteritisnek. Több tanulmány szerint az akut gastroenteritis lezajlása

után a bélnyálkahártyában aktivált T-sejtek és szerotonintermelő enteroendokrin sejtek kiszokott gyulladást tartanak fenn és a bélnyálkahártya permeabilitása fokozott.^{11,36} A gyulladási jelek mellett neurondegenerációt és az intersticiális Cajal-sejtek hyperplasiáját és hypertrophiáját is leírták.⁴¹ *Liebrechts és mtsai* szerint IBS-ben emelkedett a gyulladási citokinek, mint a TNF- α , IL-1 β és IL-6 szintje az egészséges kontrollokhoz képest.²⁵ Hasonló eltéréseket figyeltek meg gyulladási bélbetegségekben (inflammatory bowel disease – IBD) is. IBD-ben az érintett területen a lamina propria-ban aktiválódnak a CD3+ T-sejtek és coloniastimuláló faktort (CSF) termelnek, ami a gyulladási lézióhoz vonzza a perifériás monocytákat, neutrofil és eozinofil granulocytákat. Ezek a sejtek is aktiválódnak, TNF- α -t és IL-1-et termelnek.³² A keringő gyulladási citokinek részben felelősek lehetnek az IBD extraintesztinális tüneteikért, mint pl. az osteoporosis. A TNF- α fokozza az osteoclastfunkciókat, késlelteti az osteoclastok apoptosist, gátolja az osteoblastok differenciálódását és az 1,25(OH)D-vitamin hatását.²⁸ Emellett az IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-17, TNF- β , TGF- α , EGF, PGE2 is fokozza a csontbontást az osteoclastok serkentésén keresztül.³ Az osteoclastok a sokmagvú hemopoetikus őssejtekből alakulnak ki. A csontvelői osteoclast-progenitorok (preosteoclastok) proliferációjában szerepet játszik a macrophag coloniastimuláló faktor (M-CSF),¹³ majd a sejtfelszíni RANK (receptor-activator of NF κ B) receptor által aktivált transzkripciós faktorok hatására a preosteoclastok osteoclastokká differenciálódnak. A RANK-ot aktiválja a TNF-család egyik tagja, a RANK ligand (RANKL), melyet az aktivált T-sejtek és osteoblastok termelnek.⁴⁰ Az aktivált T-sejtek által termelt TNF- α , IL-1 és IL-11 stimulálja az osteoblastok RANKL-expresszióját és így az osteoclastogenesisis.³⁹ Az osteoclastok érését gátolja a csapdareceptoroként működő szolubilis osteoprotegerin (OPG), amely a RANK receptorral verseng a RANKL-ért. Tehát a lokális csontbontás mértékét az OPG:RANKL arány határozza meg.²⁸ IBD-ben negatív összefüggést figyeltek meg a csontsűrűség és az OPG szintje között, ami a RANKL/OPG rendszer aktivitását, a gyulladási citokinekre adott ellenregulációs választ jelzi.²⁹

Több klinikai tanulmány leírja, hogy a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa az esetek 60–70%-ában csökkent csontsűrűséggel társul,^{9,13,22} és a csonttörés kockázata 40%-kal nagyobb, mint az egészséges népességben.² A csontsűrűség csökkenése Crohn-betegségben kifejezettebb, mint colitis ulcerosában, feltehetőleg azért, mert az előbbiben a tünetek megjelenését sokszor hosszú preklinikai fázis előzi meg.²⁷

Kutatásunkban feltételeztük, hogy IBS-ben, az IBD-ben leírt mechanizmushoz hasonlóan, a gyulladási citokinek magasabb szintje hozzájárul a fokozott csontbontáshoz és a csökkent csontsűrűséghez. Ennek vizsgálatára IBS-es betegek csontsűrűségét

hasonlítottuk össze IBD-s és egészséges kontrollcsoportokéval.

Betegek és módszerek

Vizsgált személyek

Az adatgyűjtést 2007 decembere és 2009 júliusa között végeztük a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának járóbeteg-rendelésén megjelent betegek között. A kutatásban 40 IBS-es, 26 IBD-s (Crohn-beteg és colitis ulcerosás) és 39 egészséges kontrollszemély vett részt. Az egyes csoportokat nem és kor szerint illesztettük egymáshoz. A Crohn-betegség és a colitis ulcerosa diagnózisát endoszkópos lelet alapján, az IBS diagnózisát a Róma II. kritériumok alapján állítottuk fel. A kórtörténetre vonatkozó adatokat a korábbi dokumentációból nyertük. A kutatásból kizártuk azokat, akiknek egyéb hasi betegségük vagy mellékpajzsmirigy-betegségük van, valamint azokat, akik egy éven belül voltak csontsűrűség-mérésen más intézményben. Egyik beteg sem részesült osteoporosis elleni kezelésben. Az IBD-s betegek kumulatív szteroiddózisát az összes felírt orális metilprednizolon dózisának összeadásával számoltuk. Az egészséges kontrollszemélyeket nem, életkor és – ahol volt rá lehetőség – BMI szerint válogattuk az IBS-es személyekhez. Ahol egy IBS-es beteghez több azonos nemű, életkorú és BMI-jű egészséges személy adataival rendelkezünk, ezek közül véletlenszerűen választottuk ki az egészséges kontrollt. A testtömegindex (body mass index – BMI) meghatározásához a kilogrammban mért testtömeget elosztottuk a méterben mért testmagasság négyzetével.

Csontsűrűségmérés

Az ásványi csontsűrűséget (bone mineral density – BMD, g/cm²) a lumbális gerincen (L1-4) és a bal combnyakon mértük kétfotonos abszorpciometriás (DEXA) módszerrel, Hologic QDR 4500C (Hologic, Waltham, MA) készülékkel. Az eredményeket az azonos korú és nemű átlagértékhez (Z-score), illetve az egészséges fiatalok átlaggörbéjének legmagasabb pontjához (T-score) hasonlítottuk, a különbséget a normálérték szórásában fejeztük ki. A WHO ajánlásának megfelelően a –1,0 alatti T-score-t osteopeniaként, a –2,5 alatti T-score-t osteoporosisként értékeltük. T-score >–1,0 esetén normálisnak tekintettük a csontsűrűséget.¹⁸

Statisztikai elemzés

A csontsűrűségek átlagának összehasonlítására kétmintás Welch-korrektív t-próbát használtunk kétoldali ellenhipotézissel, kivéve egy esetet, amikor az egyik minta nem ment át a normalitási próbán. A Welch-korrektívra azért volt szükség, mert a minták nem azonos szórású eloszlásból származtak. Az egészséges nők lumbális csontsűrűsége nem normális eloszlásból származik (ezt Kolmogorov–Smirnov-próbával mutattuk ki), ebben az esetben Mann–Whitney-tesztet alkalmaztunk. Az összes többi minta normális eloszlásból származik, amit szintén K-S-próbával ellenőriztünk.

Eredmények

A két összehasonlításhoz két, egymástól kissé eltérő IBS-es mintát használtunk. Az IBS vs. IBD összeha-

sonlításban 26 IBS-es (15 nő és 11 férfi, átlagéletkor 48,9±9,6 év) és szintén 26 IBD-s (15 nő és 11 férfi, átlagéletkor 49,2±9,5 év) beteget vizsgáltunk. Az IBS vs. normális kontroll összehasonlításban 39 IBS-es beteg (29 nő és 10 férfi, átlagéletkor 52,1±10,3 év) és 39 egészséges kontrollszemély (29 nő és 10 férfi, átlagéletkor 52,0±10,2 év) vett részt. Az IBD-s betegek közül hatan részesültek korábban orális kortikoszteroidkezelésben, a kumulatív szteroiddózis átlagosan 1,83 g metilprednisolon (SD 0,61). Az IBS1 csoport átlagos BMI-je szignifikánsan nagyobb az IBD-s csoportnál (p=0,0188), az IBS2 és a normál kontrollcsoport átlagos BMI-je között nincs szignifikáns különbség. Az egyes csoportok alapadatait az 1. táblázatban összegeztük.

A denzitometria eredményeit a 2. és 3. táblázat tartalmazza. Az IBS1 csoportban minden érték nagyobb volt, mint IBD-ben, de a lumbális értékek között nem volt szignifikáns különbség. A combnyakon mért denzitás, T- és Z-score – a nők femorális T-score-ját kivéve – szignifikánsan nagyobb IBS-ben, mint IBD-ben (IBS vs. IBD combnyaki BMD p=0,0011;

T-score p=0,0029; Z-score p=0,0010). A T-score alapján a lumbális gerincen az IBS1 csoportban 6 betegnél osteopeniát és 5 betegnél osteoporosist, az

1. táblázat. A csoportok alapadatai (átlag±SD)

	IBS1	IBD	IBS2	Normális kontroll
n	26	26 (12 CD, 14 CU)	39	39
Nő:férfi	15:11	15:11	29:10	29:10
Életkor (év)	48,9±9,6	49,2±9,5	52,1±10,3	52,0±10,2
Korcsoport (év)	32–67	32–67	32–83	32–82
Testsúly (kg)	78,0±13,6	66,4±13,7	74,7±14,2	72,9±11,1
Testmagasság (cm)	172,8±12,2	167,6±9,5	169,0±11,4	167,0±8,1
BMI (ttkg/m ²)	26,04±3,30	23,51±3,80	26,04±3,90	26,12±3,60

CD: Crohn-betegség; CU: colitis ulcerosa

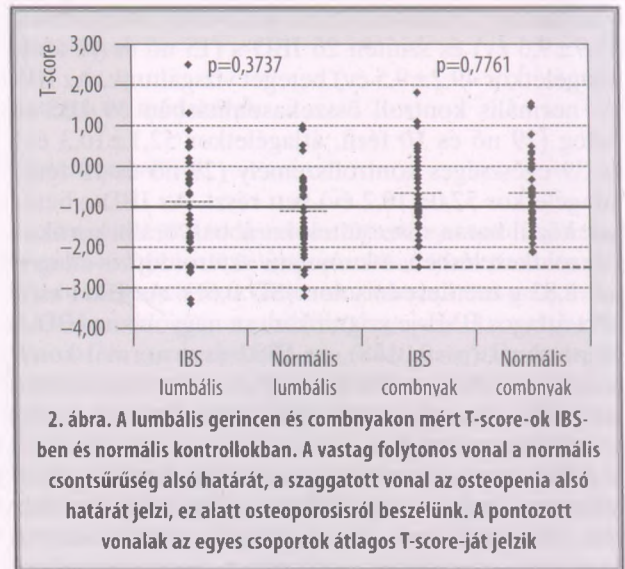
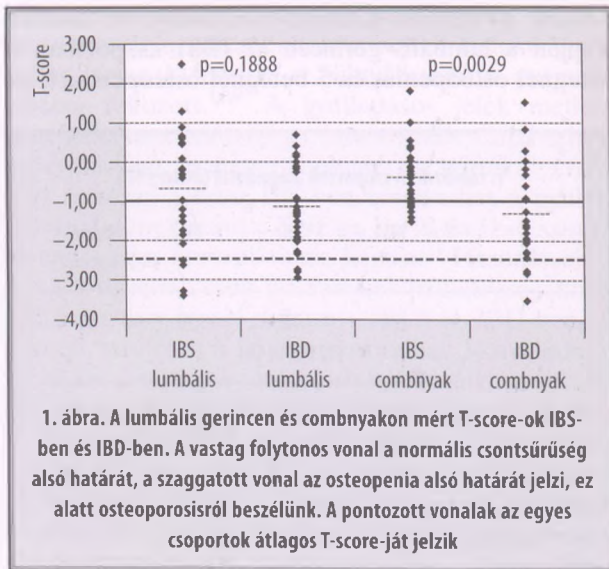
2. táblázat. Csontsűrűség IBS-ben és IBD-ben (átlag±SD)

	IBS1			IBD		
	nő	férfi	összes	nő	férfi	összes
Lumbális						
• BMD (g/cm ²)	0,97±0,17	1,01±0,16	0,99±0,17	0,93±0,13	0,94±0,09	0,93±0,11
• T-score (SD)	-0,71±1,56	-0,75±1,49	-0,73±1,50	-1,09±1,20	-1,36±0,83	-1,21±1,05
• Z-score (SD)	0,07±1,42	-0,44±1,63	-0,15±1,50	-0,31±1,11	-1,04±0,89	-0,62±1,07
Combnyak						
• BMD (g/cm ²)	0,79±0,07	0,90±0,13	0,84±0,11	0,69±0,15*	0,75±0,15*	0,71±0,15*
• T-score (SD)	-0,53±0,65	-0,22±0,95	-0,40±0,79	-1,27±1,35	-1,33±1,08*	-1,30±1,22*
• Z-score (SD)	0,23±0,70	0,44±1,12	0,32±0,89	-0,69±1,24*	-0,66±1,07*	-0,68±1,15*

* p<0,05

3. táblázat. Csontsűrűség IBS-ben és normális kontrollokban (átlag±SD)

	IBS2			Normális kontroll		
	nő	férfi	összes	nő	férfi	összes
Lumbális						
• BMD (g/cm ²)	0,94±0,15	1,01±0,17	0,96±0,15	0,95±0,10	1,00±0,14	0,96±0,11
• T-score (SD)	-0,96±1,32	-0,73±1,59	-0,90±1,38	-1,19±0,91	-1,01±1,26	-1,14±0,99
• Z-score (SD)	0,05±1,18	-0,40±1,71	-0,07±1,32	-0,20±0,90	-0,66±1,26	-0,32±1,01
Combnyak						
• BMD (g/cm ²)	0,76±0,10	0,91±0,13	0,80±0,13	0,77±0,10	0,82±0,12	0,78±0,11
• T-score (SD)	-0,85±0,89	-0,14±0,92	-0,67±0,94	-0,71±0,93	-0,75±0,88	-0,72±0,91
• Z-score (SD)	0,16±0,83	0,53±1,14	0,25±0,92	0,23±0,94	-0,10±0,96	0,15±0,94



IBD csoportban 13 betegnél osteopeniát és 3 betegnél osteoporosist állapítottunk meg. A combnyakon az IBS1 csoportban 7 betegnél találtunk osteopeniát, osteoporosist egynél sem. IBD-ben a combnyakon 12 betegnél osteopeniát, 3-nál osteoporosist állapítottunk meg (1. ábra). Az IBD-s betegeket alcsoportok szerint vizsgálva Crohn-betegek között összesen 5 esetben találtunk osteopeniát és 4 esetben osteoporosist. Colitis ulcerosások között 8 betegnél találtunk osteopeniát és egynél osteoporosist.

Az IBS2 csoportban csak a nőknél mértünk a normális kontrollokénál alacsonyabb értékeket, de nem volt szignifikáns a különbség. A nők lumbális T-és Z-score-ja, valamint a férfiak és az összesített csoport minden értéke nagyobb volt IBS-ben, mint egészségesekben. A lumbális gerincen az IBS2 csoportban 12 betegnél igazoltunk osteopeniát és 7-nél osteoporosist, a normális kontrollocsoportban 18 főnél találtunk osteopeniát és 4-nél osteoporosist. A combnyakon az IBS2 csoportban 14 betegnél osteopeniát és 1 betegnél osteoporosist állapítottunk meg. A normális kontrollocsoportban a combnyakon 16 főnél találtunk osteopeniát, míg osteoporosist egynél sem (2. ábra).

Megbeszélés

Tanulmányunkban az irritábilis bél szindróma csontsűrűsége kifejtett hatását vizsgáltuk. Az IBS-ben jelen levő kífokú gyulladás és inflammatorikus citokinek miatt felmerült, hogy a gyulladásos bélbetegségekhez hasonlóan IBS-ben is fokozott az osteoclastok aktivitása és a csontbontás.^{3,24,32}

Vizsgálatunkban az IBS-es betegek lumbális gerincen mért csontsűrűségértékei nem különböznek szignifikánsan az IBD-s betegek csontsűrűségétől, de ezen a területen az IBD-sek csontsűrűségértékei alig térnek el a normálistól. A femurnyakon mért csontsűrűség IBD-ben szignifikánsan kisebb, mint IBS-ben.

Az IBS-es és normális kontrollocsoportok csontsűrűségértékei között nem volt szignifikáns különbség.

Az IBS-esek és egészségesek hasonló csontsűrűségéhez hozzájárulhat, hogy az IBS-es csoportban nem csak posztinfekciós betegek vannak, akiknél pedig nagyobb eséllyel van jelen szisztémás gyulladás, mint más etiológiájú IBS-ben. Az IBD-s csoport lumbális értékei meglepően nagyok, amit magyarázhat a kis betegszám és a viszonylag kis kumulatív szteroiddózis. Itt tehát az IBD-sek és IBS-esek hasonló értékei nem az utóbbiak csökkent csontsűrűségére utalnak. Az IBS-ben mért szignifikánsan jobb femorális értékek hátterében állhat az IBD-sekénél szignifikánsan nagyobb testtömegindex, mivel a nagyobb testsúly és BMI protektív tényező a csonttrikulással szemben.¹³

Kevés tanulmány foglalkozik az IBS-es betegek csontsűrűségének mérésével. *Lamb és mtsai* az IBS-es csoportot használták normális kontrolleként az IBD-s csoport mellé. A lumbális gerincen mért Z-score kivételével minden érték szignifikánsan kisebb volt IBD-ben, mint IBS-ben. Az IBD-sek között a lumbális gerincen gyakoribb volt az osteoporosis, mint a combnyakon.²⁴ *Frei és mtsai* kutatása szerint is gyakrabban alakul ki csonttrikulás a csigolyákon,¹³ de a legtöbb tanulmány éppen ellentétes eredményre jutott: IBD-ben általában gyakoribb az osteoporosis a femurnyakon, mint a lumbális gerincen.^{4,7,9,22} A hazai vizsgálatok is ellentmondásosak. *Miheller és mtsai* egyik tanulmányában a Z-score alapján csigolyákon gyakrabban alakult ki csonttrikulás, mint a combnyakon (4 vs. 1),²⁷ egy másik vizsgálatban mindkét területen hasonló ásványi csontsűrűséget mértek.²⁶ *Szathmári és Tulassay* tanulmányában a T-score alapján a femurnyakon több betegnek volt osteoporosisa, mint a lumbális gerincen (5 vs. 3).³⁷ A kis betegszám korlátozza a különböző területeken mért csontsűrűségek összehasonlíthatóságát mindhárom vizsgálatban. A mi eredményeink szerint IBD-ben a csontsűrű-

rűségértékek a femurnyakon rosszabbak voltak, mint a gerincen, de mindkét helyen ugyanannyi betegnek volt osteoporosisa.

Összességében tehát a feltételezéssel ellentétben irritábilis bél szindrómában nem tér el a csontsűrűség a normálistól. Az IBS-esek combnyakon mért csontsűrűsége szignifikánsan nagyobb, mint IBD-ben, de a lumbális gerincen mért értékek között nincs szignifikáns különbség.

Munkánk értékét korlátozza a kis betegszám, az IBS1 és IBD csoport szignifikánsan eltérő átlagos BMI-je, a menopauzastatuszra vonatkozó adatok hiánya, valamint az, hogy nem csak posztinfekciós IBS-es betegeket vizsgáltunk.

Tudomásunk szerint vizsgálatunk egyedülálló a szakirodalomban. A munka további folytatása és kiegészítése szükséges nagyobb betegszámmal és egy posztinfekciós IBS-es csoport különálló vizsgálatával. Az IBS-es betegek csontsűrűségének követése is újabb eredményekkel szolgálhat, és a csonttörés megelőzéséhez hozzájárulhat ebben a betegcsoportban.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak dr. Tóth Miklós-nak a DEXA-adatok feldolgozásához nyújtott segítségért.

Irodalom

1. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G: Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; **109**: 671-680.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN: The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; **133**: 795-799.
3. Bernstein CN, Leslie WD: The pathophysiology of bone disease in gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; **15**: 857-864.
4. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C: Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; **40**: 228-233.
5. Cann PA, Read NW, Brown C, Hobson N, Holdsworth CD: Irritable bowel syndrome: relationship of disorders in the transit of a single solid meal to symptom patterns. *Gut* 1983; **24**: 405-411.
6. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA: Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 2006; **6**: 26.
7. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J: Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; **28**: 410-415.
8. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, De Ponti F, Corinaldesi R: Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**(Suppl 2): 10-22.
9. de Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, van Rossum LG, Naber AH: Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2011-2015.
10. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Li ZM, Gluck H, Toomey TC, Mitchell CM: Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 828-833.
11. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC: Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1651-1659.
12. El Hadj Othmane T, Speer G, Fekete B, Szabó T, Egresits J, Fodor E, Kiss I, Nemcsik J, Szabó A, Németh Z, Szathmári M, Tislér A: Osteoprotegerin: a regulator, a protektor és a marker. *Orv Hetil* 2008; **149**: 1971-1980.
13. Frei P, Fried M, Hungerbuhler V, Rammert C, Rousson V, Kullak-Ublick GA: Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2006; **73**: 40-46.
14. Gasiorowska A, Poh CH, Fass R: Gastroesophageal reflux disease (GERD) and irritable bowel syndrome (IBS) – is it one disease or an overlap of two disorders? *Dig Dis Sci* 2009; **54**: 1829-1834.
15. Gershon MD: Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**(Suppl 2): 15-30.
16. Ghoshal UC, Abraham P, Bhatt C, Choudhuri G, Bhatia SJ, Shenoy KT, Banka NH, Bose K, Bohidar NP, Chakravarty K, Shekhar NC, Desai N, Dutta U, Das G, Dutta S, Dixit VK, Goswami BD, Jain RK, Jain S, Jayanthi V, Kochhar R, Kumar A, Makharia G, Mukewar SV, Mohan Prasad VG, Mohanty A, Mohan AT, Sathyaprakash BS, Prabhakar B, Philip M, Veerajugum EP, Ray G, Rai RR, Seth AK, Sachdeva A, Singh SP, Sood A, Thomas V, Tiwari S, Tandan M, Upadhyay R, Vij JC: Epidemiological and clinical profile of irritable bowel syndrome in India: report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. *Indian J Gastroenterol* 2008; **27**: 22-28.
17. Holten KB, Wetherington A, Bankston L: Diagnosing the patient with abdominal pain and altered bowel habits: is it irritable bowel syndrome? *Am Fam Physician* 2003; **67**: 2157-2162.
18. Horváth C: Az oszteodenzitometria néhány módszertani és fogalmi problémájáról. *Lege Artis Med* 1995; **5**: 996-1000.
19. Hungin AP, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V: Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; **21**: 1365-1375.
20. Jones R, Lydeard S: Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; **304**: 87-90.
21. Kellow JE, Phillips SF: Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 1987; **92**: 1885-1893.
22. Khadgawat R, Makharia GK, Puri K: Evaluation of bone mineral density among patients with inflammatory bowel disease in a tertiary care setting in India. *Indian J Gastroenterol* 2008; **27**: 103-106.

23. **Lacy BE, Lee RD:** Irritable bowel syndrome: a syndrome in evolution. *J Clin Gastroenterol* 2005; **39:** S230-42.
24. **Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C, Muller AF:** Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16:** 1895-1902.
25. **Liebregts T, Adam B, Bredack C, Roth A, Heinzel S, Lester S, Downie-Doyle S, Smith E, Drew P, Talley NJ, Holtmann G:** Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; **132:** 913-920.
26. **Miheller P, Múzes G, Zágoni T, Tóth M, Rác K, Tulassay Z:** Influximabkezelés hatása a csontanyagcserére Crohn-betegségben. *Orv Hetil* 2005; **146:** 1477-1480.
27. **Miheller P, Tóth M, Molnár E, Zágoni T, Rác K, Tulassay Z:** Szérum csontmarkerek a gyulladós bélbetegségekhez társuló csontanyagcsere eltérésekben. *Orv Hetil* 2001; **142:** 1557-1560.
28. **Miheller P, Tóth M, Pregun I, Tulassay Z:** Gyulladós bélbetegségeket kísérő osteoporosis. *Orv Hetil* 2004; **145:** 1045-1051.
29. **Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P, Wolf AM, Tilg H:** The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005; **54:** 479-487.
30. **Nicholl BI, Halder SL, Macfarlane GJ, Thompson DG, O'Brien S, Musleh M, McBeth J:** Psychosocial risk markers for new onset irritable bowel syndrome – results of a large prospective population-based study. *Pain* 2008; **137:** 147-155.
31. **Pimentel M, Chow EJ, Lin HC:** Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; **98:** 412-419.
32. **Pullman WE, Elsbury S, Kobayashi M, Hapel AJ, Doe WF:** Enhanced mucosal cytokine production in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992; **102:** 529-537.
33. **Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, Monnikes H:** Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res* 2008; **64:** 573-582.
34. **Rogers J, Henry MM, Misiewicz JJ:** Increased segmental activity and intraluminal pressures in the sigmoid colon of patients with the irritable bowel syndrome. *Gut* 1989; **30:** 634-641.
35. **Salmon P, Skaife K, Rhodes J:** Abuse, dissociation, and somatization in irritable bowel syndrome: towards an explanatory model. *J Behav Med* 2003; **26:** 1-18.
36. **Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR:** Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; **47:** 804-811.
37. **Szathmári M, Tulassay Z:** A kortikoszteroid kezelés melletti csökkent dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS)-produkció és gyors turnoverú osteoporosis gyulladós bélbetegségben szenvedő férfiakban. *Magy Belorv Arch* 2000; **53:** 136-138.
38. **Talley NJ, Spiller R:** Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? *Lancet* 2002; **360:** 555-564.
39. **Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM:** RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol* 2002; **20:** 795-823.
40. **Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I:** Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008; **57:** 684-694.
41. **Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B:** Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; **123:** 1972-1979.
42. **Whitehead WE, Palsson O, Jones KR:** Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; **122:** 1140-1156.
43. **Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT:** Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; **27:** 37-40.

Levelezési cím: Dr. Stark Júlia
 Semmelweis Egyetem, AOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: stark_julia@hotmail.com

SÚLYOS AUTONÓM ÉS SENZOROS NEUROPATHIA MÁJCIRRHOZIS, IGA-NEPHROPATHIA ÉS 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGSÉG KÖVETKEZTÉBEN

Dr. Németh Nóra,⁽¹⁾ Dr. Istenes Ildikó,⁽¹⁾ Dr. Putz Zsuzsanna,^(1,2) Körei Anna Erzsébet *oh*,⁽¹⁾
Haraszi Réka Ágnes *oh*,⁽¹⁾ Dr. Sallai László,⁽¹⁾ Dr. Martos Tímea,⁽¹⁾ Dr. Keresztes Katalin,⁽¹⁾ Dr. Kempler Péter⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem, ÁOK, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika
(2) Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest, III. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A hetvenkét éves férfi beteg 2-es típusú cukorbetegsége 15 éve volt ismert. Klinikai vizsgálatára disztális szenzomotoros neuropathia típusos tünetei – éjszaka fokozódó alsó végtagi fájdalom, paraesthesiák, gyengeség – miatt került sor. Súlyos autonóm és szenzoros neuropathia volt kimutatható, ugyanakkor a diabetes anyagcserehelyzete kedvező volt (HbA_{1c}: 5,9%). A részletesebb vizsgálatok során májcirrrosis, valamint IgA-nephropathia igazolódott. Az eset arra hívja fel a figyelmet, hogy cukorbetegben a kedvező anyagcserehelyzethez társuló súlyos fokú neuropathia hátterében egyéb belgyógyászati kórképek kóroki szerepére is érdemes gondolni.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes mellitus, autonóm neuropathia, szenzoros neuropathia, májcirrrosis, IgA-nephropathia

Németh N, Istenes I, Putz Zs, Körei A E, Haraszi R Á, Sallai L, Martos T, Keresztes K, Kempler P:
SEVERE AUTONOMIC AND SENSORY NEUROPATHY AS A CONSEQUENCE OF LIVER CIRRHOSIS,
IGA NEPHROPATHY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

SUMMARY: The authors report on a 72-year-old male patient, who had type 2 diabetes for 15 years. He was referred to the department due to typical symptoms of distal sensorymotor neuropathy including pain, paraesthesias during the night and weakness. Severe autonomic and sensory neuropathy was detected, nonetheless, the glycaemic control was good (HbA_{1c}: 5,9%). More detailed investigations revealed liver cirrhosis just as IgA nephropathy. This case highlights the fact that in patients with severe neuropathy and well controlled diabetes, even the pathogenetic role of other medical causes of neuropathy should be taken into consideration.

Key words: type 2 diabetes mellitus, autonomic neuropathy, sensory neuropathy, liver cirrhosis, IgA nephropathy

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 449–452.

A neuropathia az esetek döntő többségében nem önálló kórkép, hanem más betegségek részjelensége, illetve szövődménye. A neuropathia kialakulásához vezető kórképek száma napjainkban több száz. Ezek közül kiemelendő a diabetes mellitus és a krónikus alkoholizmus, melyek együttesen az esetek közel kétharmadáért tehetőek felelőssé. Az etiológiai tényezők sorában szerepel számos egyéb belgyógyászati kórkép, amelyek közül legfontosabbak az idült májbetegségek, a porphyriák, a krónikus vesebetegségek, a hematológiai betegségek, az infekciók és számos szisztémás betegség.^{1,11}

Klinikai és prognosztikus szempontból egyaránt kiemelkedő jelentőségű a diabeteses neuropathia, amelynek prevalenciája nagy esetszámot felölelő, epidemiológiai tanulmányok alapján 2-es típusú diabetesben 17–45% (medián: 32%), 1-es típusú dia-

betesben 13–54% (medián 32%) közöttinek bizonyult.¹⁹

A neuropathia szerteágazó klinikai tünetegyüttesén belül a szomatikus és az autonóm idegrendszer károsodásának következményeit különítjük el.^{2,17} A szomatikus neuropathiák sorába tartozik a disztális típusú szimmetrikus szenzomotoros polyneuropathia, az akut fájdalmas neuropathia, a proximális aszimmetrikus polyneuropathia, a diabeteses amyotrophia, a különböző idegeket érintő mononeuropathiák, a radiculopathiák, valamint az agyidegbénulások. Az autonóm neuropathia legfontosabb klinikai következménye a kardiovaszkuláris rendszer károsodása, melynek részjelenségeként nyugalmi tachycardia, hypertonia, ortosztatikuss hypotonia, a tünetmentes szívizom-ischaemia és infarctus gyakoribb előfordulása, major ritmuszavarok jelentkehetnek; e

szövődmények a beteg hirtelen halálához is vezethet.¹⁸

Esetismertetés

A 72 éves férfi beteg kórelőzményében 15 éve ismert 2-es típusú cukorbetegség szerepelt. Kezdetben diétával, később orális anti-diabetikummal kezelték, klinikai felvételek napi 60 mg elnyújtott hatású gliclazid (Diaprel MR)-kezelésben részesült. Emellett évek óta ismert volt hypertóniája, melyet felvételek naponta kétszer 1,25 mg indapamid + 4 mg perindopril kombinációjával, valamint 2×2,5 mg amlodipinnel kezeltek. 1972-ben sportsérülés következtében az alsó végtagon izomszakadást szenvedett. Az ezt követő 3 hónapos ágynyugalom során mindkét alsó végtagon mélyvénás trombózis jelentkezett, amelynek szövődeményként mindkét alsó végtagon poszttrombotikus szindróma alakult ki. A beteg klinikai vizsgálatára disztális szimmetrikus szenzomotoros neuropathia típusos klinikai tünetei (éjszaka, illetve disztál felé fokozódó alsó végtagi, nyugalmi, égő jellegű fájdalom, paraesthesiák, gyengeség) miatt került sor. A szenzoros funkciót Neurometer R diagnosztikus készülékkel (Neurotron Incorp., Baltimore, MD, USA) vizsgáltuk.¹⁵ A vizsgálat során mind az alsó (n. peroneus), mind a felső végtagon (n. medianus) három különböző frekvencián (2 kHz, 250 Hz, 5 Hz) meghatározott áramérzet-küszöbértékek (Current Perception Threshold, CPT) sorrendben a mielinizált vastag, a mielinizált vékony, valamint a nem mielinizált vékony szenzoros rostok funkcióját tükrözik. A Neurometerrel végzett vizsgálat során súlyos fokú, mindkét alsó végtagot, illetve mindhárom rosttípust érintő hypaesthesiás típusú károsodás igazolódott, amely a bal alsó végtag esetében extrém súlyos fokúnak bizonyult, ezen az oldalon a károsodás mértéke mindhárom szenzoros rosttípus esetében elérte a műszer méréshatárát (9,99 milliampér mA) (1. táblázat).

Az autonóm funkció megítélésére az öt standard kardiovaszkuláris reflextesztet alkalmaztuk. A paraszimpatikus funkciót a mélylégzést, a felállást (ún. 30/15 hányados), valamint a Valsalva-ma-

nőver elvégzését követő szívfrekvencia-változások, a szimpatikus integritást a tartós kézizomfeszítést kísérő diasztolés, illetve fekvő helyzetből történő felállást követő szisztolés vérnyomásváltozások alapján ítéltük meg.^{10,16} Az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be. Egyrészt paraszimpatikus károsodás igazolódott, a légzékezebbnek tartott¹⁰ paraszimpatikus funkciót értékelő teszt, a mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változások eredménye volt kóros. Másrészt súlyos szimpatikus neuropathiára utaló, 46 Hgmm-s ortosztatisz hypotonia igazolódott. Utóbbival kapcsolatban megemlítendő, hogy a beteg rákérdezésre számolt be felállást kísérő kismfokú szédülésről.

Fizikális statusából a mindkét oldali lábszár duzzadt, indurált, lividen elszíneződött bőre mellett, amely krónikus vénás elégtelenségre utalt, kiemelendő a mindkét boka körül tapasztalható, ujjbenyomatot tartó oedema. Felvételek a szívfrekvencia 90/perc, a pulzus reguláris, aequalis volt, vérnyomása 140/90 Hgmm volt. A 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás alapján az átlagvérnyomás 134/67 Hgmm-nek, az átlagos szívfrekvencia 90/percnek bizonyult. A korrigált QT idő 472 msec volt. A perifériás erek közül az arteria dorsalis pedis (ADP) és az arteria tibialis posterior (ATP) nem volt tapintható egyik alsó végtagon sem. Egyebekben a belgyógyászati fizikális status nem mutatott érdemi eltérést. A beteg 169 cm magas és 90,4 kg testsúlyú volt (testtömegindex: 30,7 kg/m²). A HbA_{1c}-érték 5,9% volt, az otthonában rendszeresen végzett vércukor-önellenőrzés adatai hosszú távra visszamenően ugyancsak közel normoglykaemiát tükröztek. A fontosabb laboratóriumi eltérések a következők voltak: szérumkreatinin 249 µmol/l; glomeruláris haematuria (diszomorf vörösvértestek a vizeletüledékben); macroalbuminuria (459 mg/nap), glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 37 ml/min/1,73 m²; vvt-süllyedés 95 mm/l. óra; Ht: 0,34; Hb: 125 g/l; vvt-szám: 3,71 Tera/l; MCV: 92,4 fl; MCH: 33,6 pg; MCHC: 364 g/l; szérumhúgysav 627 µmol/l; GOT: 29,9 U/l; GPT: 25,3 U/l; γGT 259 U/l; CRP: 11,5 mg/l. A gyorsult süllyedés, a mérsékelt fokú anaemia, a beszűkült vesefunkció és a glomeruláris haematuria miatt vesebiopsziára került sor, ami IgA-nephropathiát igazolt.

A máj mély belégzésben sem volt elérhető. A hasi ultrahangvizsgálat normális nagyságú, egyenetlen kontúrú, durván inhomogén szerkezetű májat írt le. A lelet elsősorban cirrhosis lehetőségére utalt, e diagnózist a hasi CT-vizsgálat megerősítette. A Hb_sAg- és

1. táblázat. Neurometer R készülékkel végzett vizsgálat során meghatározott áramérzet-küszöbértékek

N. peroneus	Bal oldal	Jobb oldal	Normális értéktartomány
2kHz	9,99 mA	6,78 mA	1,87–5,16 mA
250Hz	9,99 mA	3,22 mA	0,44–1,90 mA
5Hz	9,99 mA	3,00 mA	0,18–1,70 mA
N. medianus	Bal oldal	Jobb oldal	Normális értéktartomány
2kHz	3,72 mA	4,00 mA	1,20–3,98 mA
250Hz	1,00 mA	2,07 mA	0,22–1,80 mA
5Hz	0,70 mA	1,04 mA	0,16–1,00 mA

mA: milliampér

2. táblázat. Az öt standard kardiovaszkuláris reflexteszt mérési eredményei

	Mért érték	Normális érték
Paraszimpatikus funkció vizsgálata		
• Mély be- és kilégzés (ütés/min)	6	≥15
• Valsalva-manőver (Valsalva-hányados)	1,22	≥1,21
• Felállás (30/15 hányados)	1,08	≥1,03
Szimpatikus funkció vizsgálata		
• Felállás (szisztolés vérnyomáscsökkenés, Hgmm)	46	≤10
• Tartós kézizomfeszítés (diasztolés vérnyomás-emelkedés, Hgmm)	26	≥16

az anti-HCV-vizsgálat eredménye egyaránt negatívnak bizonyult. A beteg elmondása szerint évtizedek óta napi kb. 3-4 dl bort fogyasztott. Májbiopsziára érdemi konzekvencia hiányában nem került sor.

A klinikai kép előterében álló, súlyos fokú, neuropathiás eredetű alsó végtagi fájdalmat, az egyidejű súlyos fokú hypaesthesiát, valamint a paraszimpatikus és szimpatikus károsodást figyelembe véve a beteg klinikai észlelése során alfa-liponsav (Thiogamma) infúziós terápiát alkalmaztunk (10 napon át 600 mg/nap), amelyet otthonában per os terápiá formájában javasoltunk folytatni (2×600 mg/nap adagban), emellett benfotiamin adását javasoltuk (Benfogamma 3×50 mg/nap adagban). Az ortosztatikussal hypotonia miatt pindolol (Visken 3×1/2 tablett/nap adagban) kezelést kezdtünk. Két hónap elteltével a neuropathiás fájdalom igen jelentős mértékben csökkent, az ortosztatikussal vérnyomáscsökkenés 6 Hgmm-re mérséklődött.

Megbeszélés

A belgyógyászati kórképekhez csatlakozó idegbántalmak sorában leginkább a neuropathia diabetica ismert, a legtöbb kutatási adatot is e szövődménnyel kapcsolatban publikálták. Ugyanakkor az autonóm és szenzoros neuropathia a krónikus májbetegségeknek is gyakori szövődménye. Munkacsoportunk elsőként igazolta, hogy a krónikus alkoholizmusban szenvedőkben az autonóm neuropathia súlyossága a következőképpes májbetegség súlyosságával függ össze.^{6,9} Az autonóm neuropathia kimutatható nem alkoholos eredetű idült májbetegségekben is,¹² súlyossága e betegekben is összefüggést mutat a QT távolság megnyúlásával,⁸ ez utóbbi eltérés betegünknel is dokumentálható volt. A szomatikus neuropathia fennállása ugyancsak jól dokumentált nem alkoholos eredetű idült májbetegségekben szenvedőkben is.^{12,13} Az idült májbetegség tehát az etiológiától függetlenül önálló kóroki tényező a neuropathia kialakulásában, összességében a neuropathia súlyossága az alkoholos és nem alkoholos eredetű krónikus májbetegségekben is szoros összefüggést mutat a májbetegség súlyosságával.^{3,6,8,9} Az autonóm idegrendszeri károsodás prognózisa a diabetesekhez hasonlóan¹⁸ krónikus májbetegségben szenvedőkben is kedvezőtlen.^{4,5}

A több kóroki tényező következtében kialakuló neuropathia korántsem ritka. Valójában az alkoholos eredetű idült májbetegségekben megfigyelhető, általában kifejezett mértékű idegrendszeri károsodás is két, bár egymással összefüggő kóroki tényező, a krónikus alkoholizmus és a májbetegség szövődménye. Korábban krónikus alkoholizmusban szenvedő, frissen felfedezett 2-es típusú cukorbetegben mutattunk ki súlyos fokú autonóm neuropathiát.⁷

A krónikus vesebetegségek részjelenségeként jelentkező neuropathia viszonylag kevésbé ismert. A polyneuropathia már a krónikus vesebetegség fázisában, az uraemia kialakulása előtt elkezdődik. Cukorbetegség és krónikus vesebetegség együttes jelenléte esetén a neuropathia rendszerint korábban jelentke-

zik és súlyosabb, mint a két betegségben külön-külön megfigyelhető idegbántalom.¹⁴

A bemutatott esetben az igen jelentős fájdalommal, nagyfokú hypaesthesiával és ortosztatikussal hypotoniával járó neuropathia három különállónak tűnő kóroki tényező, a 2-es típusú cukorbetegség, a májcirrhosis és az IgA-nephropathia következtében alakult ki. Az eset arra hívja fel a figyelmet, hogy cukorbetegségekben kedvező anyagcserehelyezethez társuló súlyos fokú neuropathia hátterében egyéb belgyógyászati kórképek kóroki szerepére is érdemes gondolni.

Irodalom

1. **Ahary H, Farooq M, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY:** Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management. *American Family Physician* 2010; **81:** 887-892.
2. **Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko, JM:** Diabetic somatic neuropathies. (Technical review) *Diabetes Care* 2004; **27:** 1438-1486.
3. **Chaudhry V, Corse AM, O`Brian R, Cornblath DR, Klein AS, Thuluvath PJ:** Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology* 1999; **29:** 1698-1703.
4. **Fleckenstein JE, Frank SM, Thuluvath PJ:** Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 1996; **23:** 471-475.
5. **Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR:** The natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992; **339:** 1462-1464.
6. **Kempler P, Váradi A, Szalay F:** Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet* 1989; **2:** 1332.
7. **Kempler P, Váradi A, Szalay F, Tamás Gy:** Diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1990; **301:** 1161.
8. **Kempler P, Váradi A, Szalay F:** Autonomic neuropathy and prolongation of QT-interval in liver diseases. *Lancet* 1992; **340:** 318.
9. **Kempler P, Szalay F, Váradi A, Hermányi Zs, Marton A, Fazekas K:** Autonom neuropathia idült májbetegségekben. *Orv Hetil* 1993; **134:** 853-857.
10. **Kempler P, Jermendy Gy:** Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical experiences in Hungary. *Diabetologia Hungarica* 2002; **10(Suppl. 2):** 37-43.
11. **Kempler P, Keresztes K, Komoly S, Winkler G:** A neuropathiák etiológiája In: Kempler P (szerk): *Neuropathiák*. Springer, Budapest, 2002; 43-53.
12. **Keresztes K, Istenes I, Folhoffer A, Lakatos PL, Horváth A, Csák T, Vargha P, Kempler P, Szalay F:** Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2004; **10:** 3039-3043.
13. **Osztoivits J, Horváth T, Abonyi M, Tóth T, Visnyei Zs, Bekő G, Csák T, Lakatos PL, Littvay L, Fehér J, Kempler P, Kollai M, Szalay F:** Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction. *Liver International* 2009; **29:** 1473-1478.
14. **Padberg FT Jr, Calligaro KD, Sidawy AN:** Complications of arteriovenous hemodialysis access: recognition and management. *J Vasc Surg* 2008; **48(5 Suppl):** 55-80.

15. **Putz Zs, Hermányi Zs, Tóth N, Istenes I, Keresztes K, Jermendy Gy, Kempler P:** A distalis típusú, szenoros neuropathia diagnosztikája a diabetológiai gyakorlatban. *Diabetologia Hungarica* 2008; **16:** 157-164.
16. **Sallai L, Lakatos P, Tímár C, Putz Zs, Istenes I, Speer G, Demeter J, Kempler P:** Típusos diabeteses talpi fekély egy cukorbetegségben nem szenvedő betegben: a kardiovaszkuláris rizikótényezők és az esszenciális thrombocythaemia szerepe – esettanulmány. *Magyar Belorvosi Archívum* 2007; **62:** 165-170.
17. **Solomon T, Boulton AJM (eds):** Diabetic neuropathy. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2009.
18. **Vinik AI, Ziegler D:** Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; **115:** 387-397.
19. **Ziegler D:** Diagnosis, staging and epidemiology of diabetic peripheral neuropathy. *Diab Nutr Metab* 1994; **7:** 342-348.

Levelezési cím: Dr. Kempler Péter
Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika
1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a
E-mail: kempet@bell.sote.hu

A PAJZSMIRIGY MŰKÖDÉSE MOLATERHESSÉGBEN KÉT ESET BEMUTATÁSA KAPCSÁN

Dr. Tóth Géza,⁽¹⁾ Dr. Juhos Erzsébet,⁽²⁾ Dr. Tárczy Csaba,⁽³⁾ Dr. Ovári László,⁽⁴⁾ Dr. Kneffel Pál,⁽⁵⁾ Dr. Lócsei Zoltán,⁽⁶⁾ Dr. Toldy Erzsébet^(7,8)

(1) Szent Lázár Megyei Kórház, Salgótarján, Endokrinológiai szakrendelés

Markhot Ferenc Megyei Kórház, Eger,

(2) II. Belgyógyászat-endokrin részleg,

(3) Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály

(4) DEOEC, Debrecen, Szülészeti-Nőgyógyászati Klinika, Nőgyógyászati Onkológia Tanszék,

Markusovszky Lajos Általános, Rehabilitációs és Gyógyfürdő Kórház, Egyetemi Oktató Kórház, Zártkörűen

Működő Non-profit Részvénytársaság, Szombathely,

(5) Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály,

(6) Általános Belgyógyászati Osztály,

(7) Központi Laboratórium,

(8) PTE, ETK, Diagnosztikai és Menedzsment Intézet, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszék, Szombathelyi Képzési Központ

ÖSSZEFOGLALÁS: A gesztációs trophoblast-betegségek, mint a részleges, a komplett és az invazív mola hydatidosa, valamint a choriocarcinoma jelentősen emelkedett hCG-szinttel járó kórképek. A hCG és TSH glikoprotein hormonok strukturális hasonlósága, valamint az LH/CG receptor és TSH-receptor homológiája miatt az emelkedett hCG a TSH-receptoron közvetlen tireotrop hatással rendelkezik, ezért a betegek egy részében kémiai, nagyon ritkán klinikai thyreotoxicosist okoz. A szerzők közleményükben két molaterhes esetéről számolnak be. Mindkét betegben emelkedett pajzsmirigyhormon-értékek és alacsony TSH-szint volt mérhető. Az egyik beteg esetében a laboratóriumi eltérésekhez kifejezett hyperthyreosisra jellemző klinikai tünetek is társultak, míg a másik betegben e tünetek hiányoztak, azaz csak kémiai thyreotoxicosis állt fenn. A molaterhesség befejezését követően mindkét beteg euthyreotikussá vált.

Kulcsszavak: mola hydatidosa, klinikai hyperthyreosis, gesztációs trophoblast-betegségek

Tóth G, Juhos E, Tárczy Cs, Ovári L, Kneffel P, Lócsei Z, Toldy E: THYROID FUNCTION IN HYDATID MOLE PREGNANCY: REPORT OF TWO CASES

SUMMARY: Gestational trophoblastic diseases including complete and partial moles, placental site trophoblastic tumors, choriocarcinomas and invasive moles, causes highly elevated hCG levels. Because of the structural similarity of the hCG and TSH peptide hormones and the homology of LH/CG and TSH receptors, the high level of hCG has direct thyreotropic effect. Due to this similarity, in a few numbers of cases occur chemical and very rarely clinical apparent thyreotoxicosis. The authors report of two cases of hydatid mole pregnancy. Both patients had high levels of thyroid hormones and low levels of TSH. One patient showed clinical signs of hyperthyroidism, the other one had only laboratory thyrotoxicosis. After terminating the pregnancies both patient became euthyroid

Key words: hydatid mole, clinical hyperthyroidism, gestational trophoblastic diseases

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 453–457.

A humán koriogonadotropinnak (hCG) tireotropin-receptor-agonista hatása régóta ismert. Ennek egyik nyilvánvaló bizonyítéka a normális terhesség első trimeszterében a pajzsmirigyhormonszintek enyhe emelkedése és a TSH csökkenése. A változás az esetek többségében a referenciatartományon belül marad. Ritkán, a hCG normális mediánját meghaladó mennyiségű, vagy szerkezetükben a normálistól eltérő

hCG-molekulák keletkezése esetében a TSH-agonista hatás kifejezettebbé válik, és ilyenkor gesztációs hyperthyreosis alakulhat ki.^{1,2,5,9,10,11,14,15,17,18} A trophoblastos megbetegedések (mola hydatidosa: MH, choriocarcinoma vagy egyéb metasztatikus embrionális carcinoma) egyik jellemzője a keringésből kimutatható rendkívül magas hCG-szint. Ennek következtében ezek a kórképek gyakran járnak együtt olyan pajzsmi-

rigy-túlműködéssel, amelyhez nem mindig társul klinikai tünet. Közleményünkben két olyan molaterhesről számolunk be, akikben közös, hogy biokémiailag mindketten markánsan hyperthyreotikusak voltak, és a molaterhesség befejezését követően euthyreotikusá váltak, de csak az egyik beteg volt klinikailag is hyperthyreotikus, akinél erre a diagnózisra korábban derült fény, mint a terhességre.

Esetismertetések

1. beteg

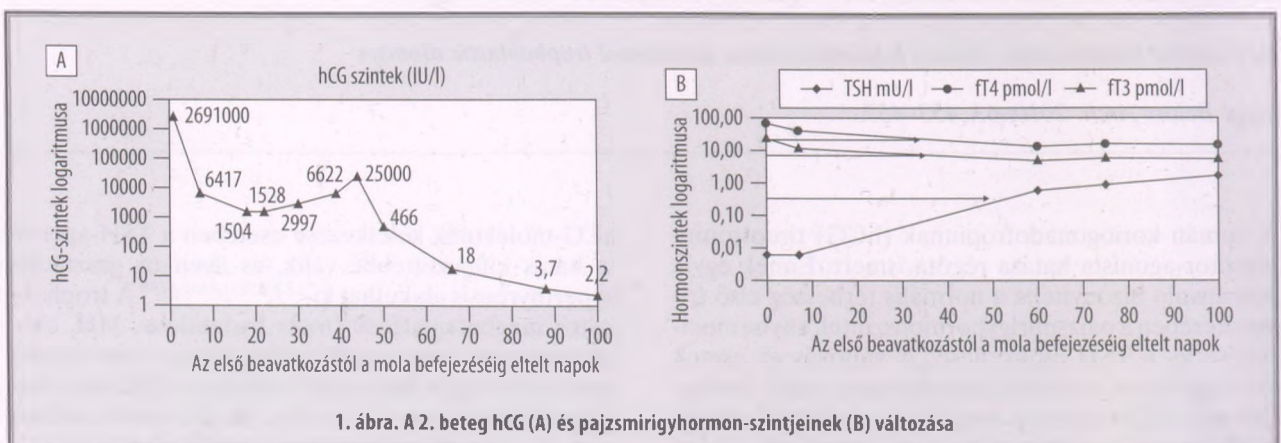
A 17 éves nő kórelőzményében jelentősebb betegség, kórházi kezelés, rendszeres gyógyszeresedés nem szerepelt. Első menstruációja 13 éves korában jelentkezett, azóta fennálló rendszeres ciklusában zavar soha nem volt. Egy-két hete tartó hasmenés, hányinger, fogyás, remegés, izzadákonyság, tachycardia miatt fordult háziorvosához. A fizikális vizsgálat verejtékes bőrrés és szapora pulzuson kívül egyéb eltérést nem talált. Az általános laboratóriumi vizsgálat enyhe anaemiát mutatott, más kóros eltérés nem volt észlelhető. A TSH szupprimált, a perifériás hormonszintek emelkedettek voltak (TSH: $<0,015$ mIU/l; cutoff: $>0,27$ mIU/l, fT₄: 57,44 pmol/l, cutoff: $<24,0$ pmol/l, fT₃: 12,36 pmol/l, cutoff: $<7,4$ pmol/l). Ezt követően fordult endokrinológushoz, ahol a fizikális vizsgálat már csak a pajzsmirigyre szorítkozott. A pajzsmirigy ultrahangos vizsgálata normális nagyságú, kissé inhomogén szerkezetű, göbmentes lebenyeket talált. Az izotópvizsgálat során diffúz, fokozott radiofarmakonfelvétel látszott. A manifeszt hyperthyreosis diagnózisa miatt methimazolkezelést indítottunk napi 30 mg adagban. A pajzsmirigyspecifikus ellenanyagszintek ekkor még nem voltak ismertek, a később kapott leletek alapján normálisnak bizonyultak. (TPO-anti-test: 5,5 IU/ml, cutoff: $<34,0$ IU/ml, TRAK: 0,3 IU/l, cutoff: $<1,75$ IU/l). A hyperthyreosis diagnózisát alátámasztó laboratóriumi vizsgálatot követően 14 nappal hüvelyi vérzés jelentkezett, hányingere fokozódott, hányás lépett fel. Nőgyógyászati vizsgálat során majdnem köldökig érő, teljesen felpuhult méhet találtak, a méhből kis borsónyi véres hólyagok ürültek. A kismedencei ultrahang üszögterhességre jellegzetes képet mutatott. A feltételezett MH-t a jelentős emelkedett szabad β -hCG-szint (>50000 mIU/ml) megerősítette. A műtét napján történt meghatározás során a pajzsmirigyhormonok már regrediáltak (TSH: 0,121 mIU/l, fT₄: 25,2

pmol/l, fT₃: 6,9 pmol/l), a beteg hyperthyreosisra jellemző tünetei jelentősen enyhültek. Figyelembe véve ezt a tényt, valamint a felismert molaterhességet, a tiroesztatikumot elhagytuk. A műtét során 2000 ml véralvadékkal vegyült, jellegzetesen szőlőfürtszerű szövettörmelék került eltávolításra a méh kiürítésekor. A szövettani vizsgálat a klasszikus MH-t alátámasztotta. A beavatkozás után egy héttel a szabad β -hCG-szint jelentősen csökkent (4000 mIU/ml), a pajzsmirigyhormon-eltérések a tiroesztatikum elhagyása ellenére normalizálódtak (TSH: 3,17 mIU/l, fT₄: 11,43 pmol/l, fT₃: 3,01 pmol/l), a beteg hyperthyreotikus panaszai megszűntek.

A szabad β -hCG-szint folyamatos csökkenés után, a beavatkozást követő 3. héten ismét megemelkedett (19388 mIU/ml), emiatt nőgyógyászati centrumba került felvételre. A transzvaginális UH az uterusban fundusi túlsúlylál 3 cm-es, lyukacsos szerkezetű terimét írt le. Ismételt aspirációra került sor, melynek során lobos deciduarészleteket távolítottak el, molára utaló szövetelemek nem voltak felismerhetők. Ezt követően két szeria Metotrexat + Leukovorin kemoterápiában részesült, ami a hCG-szint kifejezett csökkenését eredményezte. Az onkológiai ellátás alatt a beteg mindvégig euthyreoid volt, jelenleg is panaszmentes, pajzsmirigyhormon-szintjei tartósan normálisak: hCG: 9,1 U/l, TSH: 3,8 mIU/l, fT₄: 13,6 pmol/l, fT₃: 2,9 pmol/l.

2. beteg

A 37 éves nő hetedik terhességével a területileg illetékes nőgyógyászati szakrendelésen jelentkezett, ahol az ultrahangvizsgálat során mola hydatidosát (MH) diagnosztizáltak. Kórelőzményében krónikus betegség nem szerepelt, normális időre, spontán szüléssel 6 egészséges gyermeknek adott életet. A progresszív ellátás keretében a beteg a megyei kórház nőgyógyászati osztályára került. Rutin klinikai laboratóriumi leletei a fiziológiás terhességnek megfelelőek voltak. A szérumban mért rendkívül magas hCG-szint (2691000 IU/l) is az MH-t igazolta. Rövid altatásban, vákuummal befejezték a terhességét. Szövettani leletében a látott vizenyős, érmentes chorionbolyhok az MH diagnózisát megerősítették. Az abrásiót követő 4. napon végzett hüvelyi ultrahang lelete 14 mm-es endometriumot és üres uterust igazolt, így otthonba bocsátották. Az interupció előtt nyert vérmintában hyperthyreotikus hormonértéket (TSH: 0,012 mIU/l; fT₄ 66,3 pmol/l; fT₃: 24,2 pmol/l, referenciartományok azonosak az 1. betegnél leírattal) mértek, holott klinikailag a hyperthyreosist semmi jel nem



támasztotta alá, az aneszteziológus szerint is a beteg altatható volt. A hCG-szint követése céljából visszarendelték, így a vérmintáiból további pajzsmirigyhormon-vizsgálatok is történtek. Az abrásiót követően a hCG-szint a 4. napra ezres nagyságrendre csökkent (1/a. ábra). Ez a csökkenés folyamatos volt a 3. hétig. A 4. hétre azonban a hCG-szintekben bekövetkezett stagnálás, majd ezt követő növekedés indokolta a beteg újbóli felvételét a nőgyógyászati osztályra, ahol az ismételt abrázio során a rendkívül puha uterus falán a küretkanál átcsúszott, így konverzióra kényszerülve az uterust eltávolítottuk. A patológus invazív molát diagnosztizált érbetöréssel. A choriocarcinomat nem tudta kizárni, ezért a trophoblastok növekedésének ellenőrzésére a hCG-szint további követését javasolta. A beteg pajzsmirigyhormon-értékei a műtét után még több mint 2 hétig emelkedettek voltak, a TSH közel 50 napig maradt szupprimált, illetve szubnormális (1/b. ábra). Ennek ellenére a beteg kiválóan tűrte a hosszabb altatást igénylő műtétet is, a narkózis jegyzőkönyvében semmi komplikáció, vagy olyan eltérés, amely a hyperthyreosist felvetette volna, nem szerepelt. A beteget azóta is ellenőrizzük, hCG-szintje <5 IU/l.

Megbeszélés

A gesztációs trophoblast-betegség számos betegség-csoportot foglal magában. Idetartozik a klasszikus MH (komplett és parciális mola), az invazív mola, ahol az elváltozás infiltrálja a myometriumot, és akár áttétet is adhat. A placentaágyi trophoblasttumor, amely a lepény beágyazódási helyéről induló, főleg cytotrophoblastsejtekből álló daganat, valamint a choriocarcinoma, amely a cyto- és sinciotrophoblastsejtek malignus daganata a bolyhok hiányával és a rosszindulatú tumorok minden tulajdonságával. Csoportosítás helyett talán helyesebb, ha ugyanazon betegség különböző stádiumairól beszélünk, hiszen a gesztációs trophoblast-betegségek altípusai egymásba átalakulhatnak, progrediálhatnak. A malignus trophoblast-tumorkok több mint fele molaterhesség talaján alakul, illetve a molaterhességek körülbelül egyötöde progrediál perzisztens trophoblast-tumorrá.

Az MH-ra jellemző a gyors uterusrövidekedés, amely a 2. trimeszterre eléri a normális szüléskori méretet, ultrahanggal a magzat nem látható. Egyik biokémiai jellegzetessége, hogy a szérumban mérhető hCG-szint >500000 IU/l, de az ennél kisebb érték még önmagában nem zárja ki a betegséget.¹³ Mivel a hCG-szint a trophoblastikus sejtek hyperplasiájával függ össze, így komplett molában gyakrabban (41–46%) mérhető magasabb hCG-szintek, mint a parciális (~7%) formában.³ A két forma között szövettani képből és a citogenetikában is különbség van, a parciális triploid, míg a komplett diploid (46XX, 46XY – ritkább) állományú. A betegség citogenetikai hátterét az adja, hogy rendellenes megtermékenyítés folytán komplett molában a chorionszövet sejtmagjai kizárólag apai eredetű kromoszómákat tartalmaznak, míg a sejtplazma mitokondriális DNS-e anyai eredetű marad.^{3,13}

A betegség gyakorisága: 1000 terhességből az USA-ban és Magyarországon 0,5–1, az ázsiai orszá-

gokban 5 üszögterhesség fordul elő. A betegség leggyakrabban 20 év alatti és 40 év feletti életkorban fordul elő. Az eltérő incidenciák hátterében etnikai, éghajlati és táplálkozási tényezőknek tulajdonítanak szerepet, valamint fontos a szociális körülmények befolyásoló hatása is. Patogenezise pontosan nem ismert. Ismert a molaterhesség családi halmozódása és ismétlődési kockázata is, emellett előzetes mola esetén a rosszindulatú elfajulás esélye 50–60%-ra tehető.

A mola hydatidosa tünettannának vezető elemei a változó idejű amenorrhoea és a terhességi tünetek kialakulását követően jelentkező méhüri vérzés, amely során borsó nagyságú hólyagok is ürülhetnek. A legutóbbi adatok szerint a könnyen elérhető és megbízható hCG assay-k és a nagy érzékenységű, korai ultrahangdiagnosztika következtében az MH diagnosztizálása napjainkban már az első trimeszterben megtörténik, még a klasszikus klinikai jelek (1. táblázat) megjelenése előtt. Ez is az oka annak, hogy a pajzsmirigy kóros működése másodlagosan kerül felismerésre. Nagyon ritkán fordul elő, hogy először a klinikai hyperthyreosis képe nyilvánul meg, okoz tüneteket, és csak az egyéb tünetek, panaszok felderítése után válik nyilvánvalóvá az emelkedett hCG-szinttel járó trophoblast-betegség.

A hyperthyreosis kialakulásának patobiokémiai oka egyértelműen a hCG tireotrop aktivitása. Kiseb hCG-emelkedés esetén, melyet normális terhességnél tapasztalunk, a TSH-szintek ritkán szupprimálódnak, a perifériás szabad hormonszintek normális tartományon belül emelkednek meg a nem terhes értékekhez képest.^{1,5,9,10,11,12} Extrém hCG-szint esetén (>40 000 IU/l) a kifejezetten alacsony TSH, nagyon magas perifériás szabadhormon-szintekhez manifeszt, klinikai hyperthyreosist jellemező tünetek is társulhatnak. Minden esetben a magas hCG-szintet okozó betegség gyógyulása után a csökkenő hCG-szint mellett a pajzsmirigyhormon-eltérések is megszűnnek, normalizálódnak.⁸

1. táblázat. A komplett mola hydatidosában tapasztalt klinikai jelek előfordulása a gesztációs idő előrehaladásával. (A bostoni „New England Trophoblastic Disease Center” adatai alapján³)

Klinikai jelek	Átlagos gesztációs idő	
	11,8. hét	16,5. hét
Gyors uterusrövidekedés	28%	51%
Anaemia	5%	54%
Toxaemia	1%	27%
Hyperremesis	8%	26%
Hyperthyreosis	0%	7%
Légzési zavar	0%	1%
Vaginális vérzések	84%	97%

A hCG 36,7 kDa molekulásúlyú, 30% szénhidrátot tartalmazó, két, egymáshoz nem kovalens kötésekkel kapcsolódó láncból álló, heterodimer szerkezetű glikoprotein hormon, hasonlóan az LH-, FSH- és a TSH-hoz. A négy hormon α -alegysége azonos (92 aminosavból áll), csak a β -alegységekben térnek el egymástól, és ezek felelősek a specificitásért. A β -alegység a hCG-ben 145, a TSH-ban 112 aminosavból áll, viszont aminosavszekvenciájuk 85%-ban hasonló. Ez, valamint a TSH- és LH/CG receptorstruktúrák közötti homológia a magyarázata annak, hogy a hCG hormon a TSH-receptoron hatva tireotrop hatást fejt ki. A hCG pajzsmirigyet stimuláló hatása nemcsak a hCG plazmaszintjétől függ, hanem a molekula eltérő keringő formáitól is.^{2,4,7,19} Ilyenkor az immunanalitikai módszerrel mérhető biomolekula immunreaktivitása lényegesen eltér annak biológiai aktivitásától. A biológiai hatás függ a hCG-molekula metabolizmusától is. Biológiai féléletideje 6–36 óra is lehet, ha az intakt molekulát vesszük figyelembe. A szabad β -alegység féléletideje 41–240 perc, az α -alegységé pedig 13–76 perc. Ettől eltérhetnek a különböző szializáltságú formák, vagy ha a C-terminális vége, illetve ha a 47–48. peptidkötés a β -alegységben sérül.^{2,4} Ez az oka annak, hogy más-más bioaktivitást mutatnak, valamint az egyes módszerek csak a β -alegységet, mások az összes keringő frakciót, vagy csak az intakt formát mérik. A terhes nők plazmájában főként az intakt hCG kering, ezért a β - és a totál+ β -alegységet együtt mérő módszerek alkalmasak a gesztációs trophoblastikus megbetegedések (GTD) követésére.^{2,4}

Több szerző számolt be a pajzsmirigyműködés és a molaterhesség kapcsolatáról. *Kato és mtsai* ex-vivo kísérleteikkel bizonyították, hogy a hCG-molekulának GTD-ban nagyobb a tireotrop aktivitása, mint normális terhességben.¹² Egy másik tanulmányban 11 molaterhes pajzsmirigyhormon-eredményét tanulmányozták a mola eltávolítása előtt és után.⁸ Eredményeik szerint, az fT_4 szignifikánsan magasabb volt 6 betegben, de a mola eltávolítása után 4 héttel mindegyik normalizálódott. A magas T_4 ellenére a betegek többsége nem volt klinikailag hyperthyreotikus. Azt is megállapították, hogy a TBG kötőkapacitás növekedett molában, de nem minden esetben, és csak ritkán érte el a normális terhességben mért értéket. A szérumfehérjék jódfelvevő kapacitása molában szignifikánsan nagyobb, mint a mola után. Következéseik, hogy molaterhességben több szempontból megváltozik a pajzsmirigyhormonok mennyisége, hasonló tendenciával, de sokkal markánsabban, mint a normális terhesség első trimeszterében, mert sokkal emelkedettebb a szérumfehérjék jódfelvétele és a TBG hormonkötő kapacitása csökkent. Azt is felvetik, hogy a pajzsmirigystimulátor a molaszövetből származhat, s nem azonos teljesen a normális placenta által termelt thyroid stimullátorral, az a TSH-nál nagyobb molekulatömegű.⁸

Nisula és mtsai 20 gesztációs chorioncarcinomás (gesztációs malignus neoplasma: GTN) beteg pajzsmirigyműködését vizsgálták. Csak két beteg volt klinikailag is hyperthyreotikus, és mindkettőnek metasztázisa is volt.¹⁶ Egy másik közleményben 40 GTN-ben szenvedő betegből csak három volt klinikailag is hyperthyreosisos, míg többségük úgy klinikailag, mind biokémiaileg euthyreoid volt, illetve magas fT_4 -gyel non thyreoidal illness (NTI)-ben szenvedtek. Következtetésük, hogy a pajzsmirigy-stimuláció foka egyénekenként változik, mivel egyik oldalról a terhesség mint megváltozott állapot, másik oldalról a súlyos betegséghez társuló NTI befolyásolja. A klinikai kép, illetve biokémia markerek eredményei mindezek eredőjeként jutnak érvényre.⁶

Ezek a GTN-tanulmányok azt sugallják, hogy további kutatások szükségesek annak eldöntéséhez, hogy a pajzsmirigy-homeosztázis megbomlása és a klinikai kép közötti eltérésben mely faktorok (pl. NTI, kötőfehérjék, hormontranszport, mátrixeffektus, a hCG molekula- és receptorstruktúra) együttes érvényesülése játszhat szerepet.

Az eseteinkből levonható következtetések a gyakorlat számára:

- Az 1. esetet a szerzők azért tartják tanulságosnak, mert az MH diagnózisa előtt került felismerésre a klinikai tünetekkel és pajzsmirigyhormon-eltérésekkel járó thyreotoxicosis, diagnosztikus nehézséget okozva a hyperthyreosis etiológiáját illetően. Elgondolkodtató, ha semmi körelőzményi adat nem támasztja alá a biokémiaileg és klinikailag is markáns thyreotoxicosist, viszont más jel (pl. hyperemesis, anaemia) terhességre utal, akkor, különösen fiatal nők esetében, gondolnunk kell az MH-ra is, mert a megfelelő kezelés csakis a kóros terhesség befejezése lehet.
- A 2. esetünk jó példa arra, hogy a biokémiaileg manifeszt hyperthyreosisnak tűnő hormoneredmények nem jelentenek feltétlenül klinikai tünetekkel járó hyperthyreosist is. Csak akkor kérjünk GTD-ben pajzsmirigy-diszfunkció irányába vizsgálatot, ha klinikailag felmerül a hyperthyreosis. Bár megjegyzendő, hogy ezzel ellentétes ajánlások is vannak,³ de véleményünk szerint olyan esetben nem helyes hormonvizsgálatokat elrendelni, ha a leletnek nincs terápiás konzekvenciája. Sokkal fontosabb terápiás döntést hordoz a hCG-titer rendszeres ellenőrzése a mola eltávolítása után hetente, addig, amíg a szintje nem lesz kisebb, mint 5 IU/l (a kimutathatóság alsó határa), majd havonta legalább fél évig, mivel nagyon fontos a legkorábbi titer-növekedés igazolása.³
- Ha MH-ban hyperthyreosisra utaló leletet kapunk, indokolt lehet a pajzsmirigy-szcintigráfia elvégzése is, mivel csak a leletek együttes értékelésének lehet terápiás konzekvenciája.

- Ha az MH megszüntetése után szükséges a pajzsmirigyhormon-szintek ellenőrzése, akkor a beavatkozás után 5–8 héttel (TSH), illetve 2 héttel (fT₄ és fT₃) érdemes meghatározni a hormonszinteket a biokémiai euthyreosis igazolása céljából.

Irodalom

1. **Abalovich M, Amino N, Barbour L, Cobin R, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnero-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. **Ashwood ER, Knight GJ:** Clinical chemistry of pregnancy. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition. Elsevier Saunders, USA St Louis, 2006; 2153-2193.
3. **Berkowitz RS, Goldstein DP:** Molar pregnancy. *New Engl J Med* 2009; **360**: 1639-1645.
4. **Braunstein GD:** Endocrine Changes in pregnancy. In: Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 759-805.
5. **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
6. **Desai RK, Norman RJ, Jialal I, Joubert SM:** Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. *Endocrin Metab (Oxford)* 1988; **29**: 583-592.
7. **Davies TF, Larsen RP:** Thyrotoxicosis. In: Larsen P, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 374-412.
8. **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.
9. **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.
10. **Glinoe D:** Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. Chapter 14 in www.thyroidmanager.org. Updated 2008; August.
11. **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.
12. **Kato K, Mostafa MH, Mann K, Schindre 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.
13. **Kraus FT:** Female genitalia. In: Kissane JM (ed): *Anderson's Pathology*. 9. edition. Mosby Company, ST. Louis Baltimore Philadelphia, Toronto, 1990; 1706-1710.
14. **Lazarus JH, Pirags V:** The Thyroid and reproduction. Congress Highlights Merck European Thyroid Symposium Riga, Ed. Merck KGaA, Darmstadt, Germany, 2008; **22-25**: 3-41.
15. **Lazarus JH, Premawardhana L:** Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; **58**: 449-452.
16. **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.
17. **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.
18. **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.
19. **Young DS, Bermes EW:** Preanalytical Variables and Biological Variation In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition. Elsevier Saunders, USA St Louis, 2006; 465.

Levelezési cím: Dr. Tóth Géza
Szent Lázár Megyei Kórház, Endokrinológiai szakrendelés
3100 Salgótarján, Füleki u. 54–56.
E-mail: gezatohdr@freemail.hu

A DERMATOMYOSITIS ENDOSZKÓPOS MEGNYILVÁNULÁSAI

Dr. Müllner Katalin, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika, Magyar Tudományos Akadémia-Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: *Dermatomyositisben szenvedő betegeknél papulák, kiterjedt erythema és izomgyengeség jelentkezése észlelhető, utóbbi háttérében gyulladással myopathia áll. A tápcsatornát érintő tünetek között leggyakoribb a dysphagia, amely regurgitációt, aspirációt, táplálási nehezítettséget okozhat, de gyakran jelentkezik kóros nyelőcső-motilitás, lassult gyomorürülés és bélmozgás is. Középkorú, illetve idős betegeknél a dermatomyositis a rosszindulatú daganatok fokozott kockázatával jár, ezért e betegcsoport endoszkópos vizsgálatánál a gyomor-bélrendszeri tünetek háttérében malignus daganatok lehetőségére gondolni kell.*

Kulcsszavak: *dermatomyositis, nyelőcső-motilitás*

Müllner K, Tulassay Zs: ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS OF DERMATOMYOSITIS

SUMMARY: *Dermatomyositis is manifested by papules, widespread erythema, muscle weakness due to inflammatory myopathy. The primary gastrointestinal symptom is dysphagia, resulting in regurgitation, aspiration, and impaired nutrition. Disordered esophageal motility, impaired gastric emptying and poorly coordinated intestinal peristalsis have been reported. In middle-aged to elderly adult patients, dermatomyositis is associated with an increased risk of malignancy. The possibility that gastrointestinal symptoms may be due to an underlying malignancy should be considered when examining these patients.*

Key words: *dermatomyositis, oesophageal motility*

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 458–460.

Esetismertetés

A 76 éves nőbeteg kórelőzményében progrediáló proximális izomgyengeség, a szemhéjak és a mellkas bőrének livid erythemája, illetve az ujjak dorzális felszínén jelentkező keratotikus papulák miatti kivizsgálás szerepelt, amely dermatomyositis lehetőségét vetette fel. A beteg klinikánkon oesophago-gastro-duodenoszkópia elvégzése céljából jelentkezett súlyos dysphagia miatt.

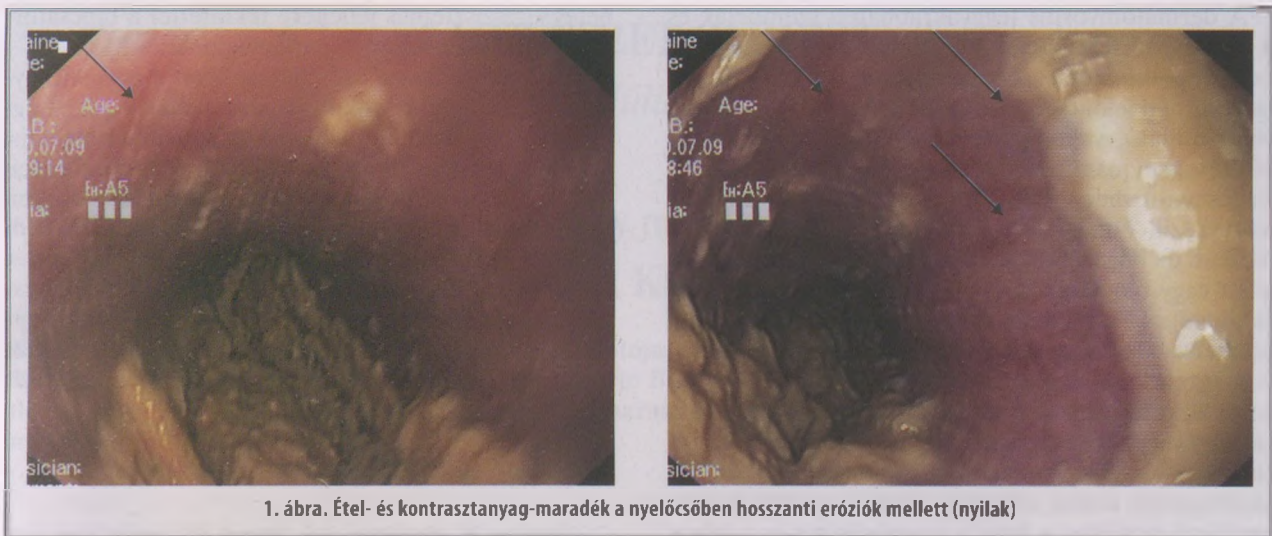
Az endoszkópiát megelőző laborleletek emelkedett szérumkreatinín-értéket és antinukleáris antitest pozitivitást mutattak. A bőreltérések hisztológiai vizsgálata interface gyulladással jellemezhető folyamatot írt le, a direkt immunfluoreszcencia C3-pozitív vasculitist igazolt. Szisztémás kortikoszteroidkezelés elkezdése után a bőrtünetek gyors regresszióját, és az izomgyengeség mérséklődését észlelték, a dysphagiás panaszok viszont a megkezdett kezelésre csak lassan csökkentek. A neurológiai konzílium és a koponya CT-vizsgálata a nyelési panaszok háttérében központi idegrendszeri elváltozást nem talált. A nyelési röntgen során a nyelőcsőből a báriumelimináció elhúzódott, anélkül, hogy organikus szűkültre utaló eltérést észleltek volna. A megfigyelt időszak alatt a lenyelt kontrasztanyag a gyomrot egyáltalán nem érte el. Mivel a radiográfia alatt aspiráció lépett fel, a nyelési röntgenvizsgálatot megszakították.

Az endoszkópia során étel és báriumos kontrasztanyag-maradványokat észleltünk a nyelőcső felső és középső harmadában

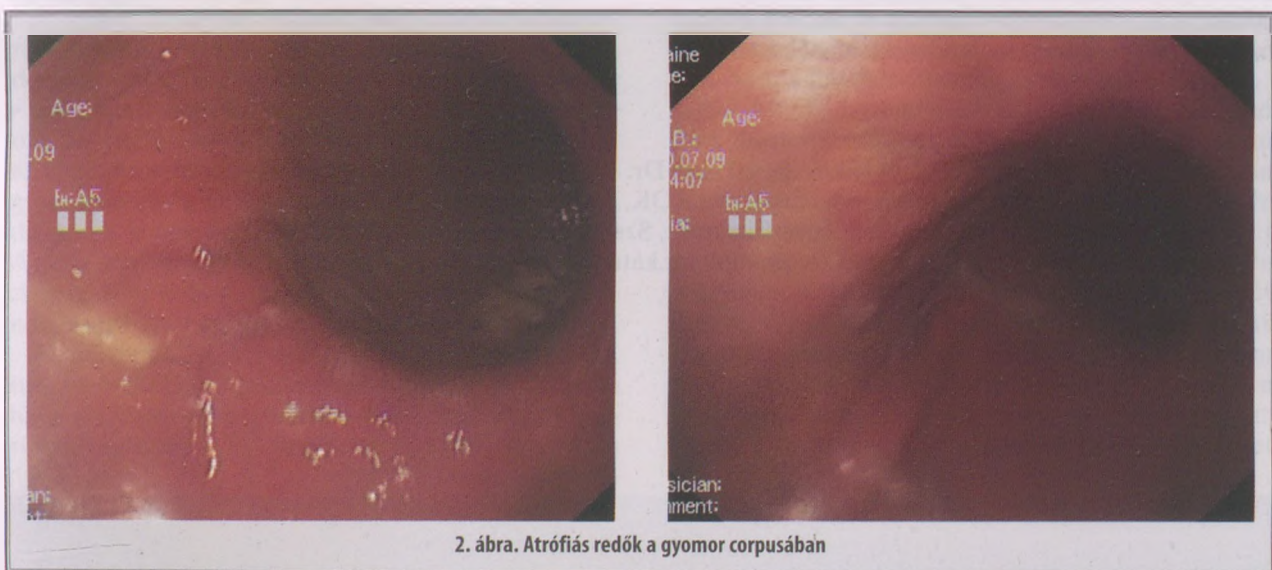
párhuzamos vonalakban elrendeződő eróziók mellett, organikus stenosisra utaló jel nélkül (1. ábra). A vizsgálat alatt a nyelőcsőben az egészséges nyelőcsőre jellemzőkhöz képest jelentősen lassabb perisztaltikus mozgások jelentek meg. A gyomor corpusában a redőzet atrófiás jeleget mutatott (2. ábra). Az antrumban 2-3 mm átmérőjű erythemás léziók mellett kifejezett mukozális oedema volt látható (3. ábra). Az antrumban tapasztalt gyulladással eltérések makroszkóposan egyértelműen eltértek a leggyakrabban észlelt, *Helicobacter pylori* fertőzéshez társuló nyálkahártya-gyulladásától. A kifejezett gyulladás a canalis antralis relatív szűkületét okozta. A biopsziás minták hisztológiai vizsgálata lymphocytás infiltrációt írt le az antrumban, atrófiás mirigyeket a corpusban, illetve a nyelőcsőben eróziókat regeneratív dysplasia mellett. A daganatos betegségek kizárására végzett egyéb vizsgálatok nem igazoltak malignus folyamatot. Hosszan tartó kortikoszteroidkezelés nyomán végül a nyelési panaszok is fokozatosan csökkentek.

Megbeszélés

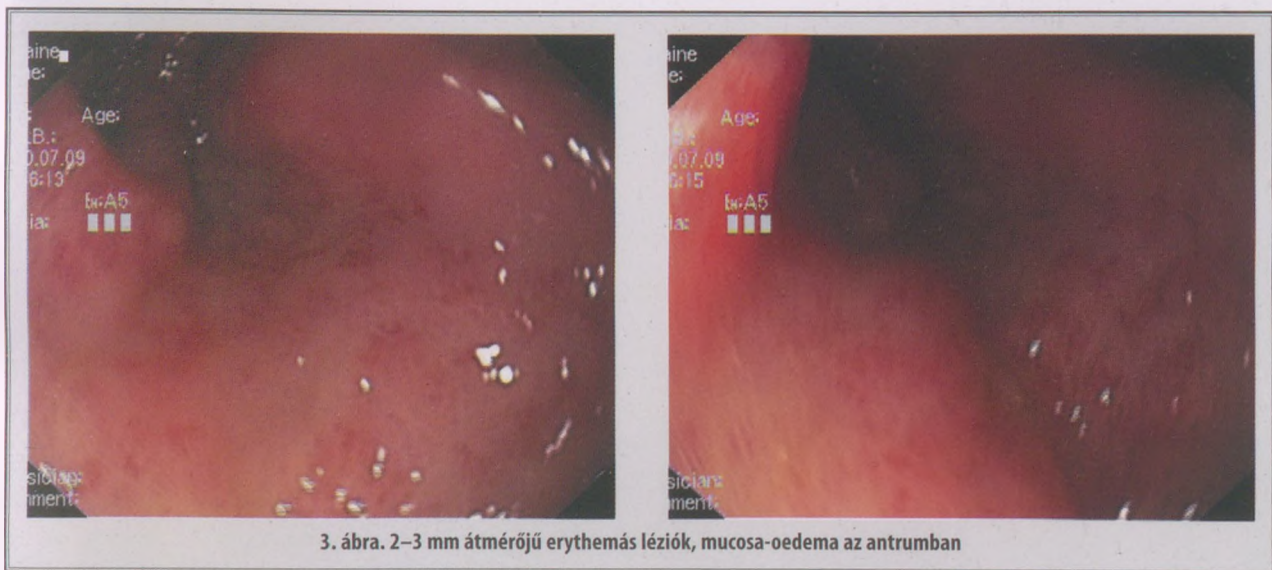
A bemutatott esetünkben a dermatomyositis okozta a súlyos dysphagiát. A végleges vélemény kimondása előtt azonban a nyelési zavarok gyakoribb okai, pl. a központi idegrendszeri eltérések, a malignus daganatok és az organikus oesophagus stenosis további okai kizárandók.



1. ábra. Étel- és kontrasztanyag-maradék a nyelősőben hosszanti eróziók mellett (nyílak)



2. ábra. Atrófiás redők a gyomor corpusában



3. ábra. 2–3 mm átmérőjű erythemás léziók, mucosa-oedema az antrumban

A dermatomyositis leggyakrabban a szemhéjak és a kéz feszítő felszínének bőrpírjával, az interphalangealis, illetve metacarpophalangealis ízületek dorzális felszínén jelentkező keratotikus papulákkal (Gotton-papulák), valamint sokszor kiterjedt erythemás eltérésekkel manifesztálódik. Polymyositisnél – a dermatomyositishez hasonlóan – szintén izomgyengeség jelentkezik emelkedett szérumkreatinkináz-értékek mellett, de bőrtünetek nélkül. Elektromiográfiás vizsgálat vagy biopsziás mintavétel hisztológiai vizsgálata mondja ki a gyulladásos myopathia végleges diagnózisát.

A gyomor-bélrendszeri tünetek között vezető dysphagia elsődlegesen a musculus cricopharyngeus érintettségével hozható összefüggésbe, amely regurgitációt, aspirációt, táplálási nehezítettséget okoz. A tápcsatornát érintő eltérések között a megváltozott nyelőcső-motilitás, a lassult gyomorürülés és a kóros bélmozgások említhetők. Hisztológiai szempontból izomatrófia, fibrosis és vasculitis nyomán kialakuló mukozális ulcerációk emelendők ki, amelyek az alap-

betegség szisztémás jellegére tekintettel a tápcsatorna bármely szakaszán jelentkezhetnek.

Középkorú, illetve idős betegekben a dermatomyositis a malignitás fokozott kockázatával jár. Leggyakrabban dermatomyositishez nasopharyngealis, gyomor-, colorectalis, pancreas-, ovárium-, tüdőcarcinoma, és non-Hodgkin-lymphoma társulhat.¹ Éppen ezért e betegcsoport vizsgálatánál a gyomor-bélrendszeri tünetek hátterében malignus daganatok lehetőségére mindig gondolni kell. Az endoszkópos vizsgálatok abban nyújthatnak segítséget a klinikus számára, hogy az alapbetegség okozta eltérések mellett a tápcsatornai rosszindulatú folyamatok lehetőségét kizárja.

Irodalom

1. **Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds):** Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006; 709-710.

Levelezési cím: Dr. Müllner Katalin
Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: mullner.katalin@gmail.com

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

A zene átvisz egy másik dimenzióba

Keller András és Kaczander Orsolya

Keller András hegedűművész, a Keller Quartet alapítója, a Concerto Budapest zeneigazgatója, karmester. Felesége **Kaczander Orsolya** fuvolaművész, a Concerto Budapest szólamvezetője. Sokat muzsikálnak együtt, de kettesben csak nagyon ritkán. Beszélgetésükben harmonikusan kapcsolódik össze a két szólam: a két művész.

Kaczander Orsolya: Egy fesztiválon tanúja voltam annak, ahogyan Végh Sándor próbált a Camerata Salzburg együttesével. A zenészek már kidőltek, de ő tele volt energiával, készült az esti koncertre – már nagyon idős volt, de amíg szólt a zene, ifjúnak és a természetnél jóval nagyobbnak tűnt. Amikor a színpad mellett megjelent a felesége, hogy hazavigye, akkor egy kicsi öregember lépett le a pulpitusról, de este a koncerten ismét kirobbanó formában volt. A zene átvitte egy másik dimenzióba. Mindenkinek csak kívánni tudom, hogy ezt élhesse át, akár a zenének, vagy bármi másnak köszönhetően.

Keller András: A zenészt is gyógyítja a muzsika, tudjuk, érezzük, hogy szükségünk van a zene gyógyító hatására, mert mi is gyakran feszültek, máskor kimerültek vagyunk.

KO: Igazából leginkább akkor érezzük ezt a hatását, amikor mi magunk zenélünk. Az a legerősebb, mert minden más egyebet elfelejtesz, minden törlődik. Nem a feladatot, hanem a folyamatot érzed.

KA: Munkaéstréningnélkül ez nem megy: mit tagadjam, most, ötvenévesen sokkal többet kell a kezemre figyelve gyakorolnom, a hegedüléshez az izmimat hosszabb ideig kell bemelegíteni, mint huszonévesen. De érdemes dolgozni, mert lelki, fizikai értelemben is olyan állapotban leszünk, hogy teljesen át tudjuk adni magunkat a zenének. Az átlényegülés a célunk. Kétféle művész van, és ez nem értékítélet: az egyik, aki önmagát képviseli, vagyis az előadóművészt. És vannak azok, akik a művet. Én ez utóbbi vagyok: a művet próbálok tolmácsolni. Van persze különbség abban, ha szólista vagyok, vagy ha a kvartettel játszunk, illet-



ve vezényelek. A versenyművek előadása ösztönösen önzőbb dolog: a zenekarral ugyanolyan a párbeszéd, mint egy kis kamaratársulattal, de a szólista mégiscsak domináns és keresztülviszi az akaratát... miközben nagyon fontos, hogy tisztelje a művet. A vonósnegyes játékbán négy ember képviseli a művet, de más-más szerepkörben.

KO: A vonósnegyes nehezebb, mint egy házasság.

KA: Igen, így igaz. Egy házasságot ugyanis fel lehet mondani, de egy ilyenfajta szenvedélyt nem lehet... Ez olyan erős vonzás, amitől nem lehet szabadulni. Sokszor gyűlölöm, és közben szeretem, és amikor szeretem, az mindent felülír. Igazán soha nem tudtam megfejtetni, mi ez a vonzás, pedig közel 2000 koncert van mögöttem, és abban szenvedés, kiszolgáltatottság éppúgy volt, mint megdicsőülés, felmagasztosulás. Mi a darabokat másképp éljük át, mint a közönség: négyen megszülnék egy pillanatot, amikor fizikailag, személy szerint én már nem is vagyok ott, és a többiek sem, hanem önmagunk elvesztéséig jutunk el, oda, hogy adni tudjunk...és ezáltal mi is kapunk. Ennél nagyobb ajándékot Isten nem adhat, mint-



hogy ebben az élményben részesített. Miközben a folyamat, ez az „elvesztés” a legmagasabb fokú kontrollált állapot.

KO: Szólistaként, a zenekartól körülvéve én is egyre inkább úgy érzem, hogy akkor az igazi, ha szinte magától szól a zene, mert médiumként hagyom maga-

mon átszűrődni, és akkor elfelejti az ember, hogy épp egy szóló közepén van. Ott már nincsen kétség, hogy meg tudom-e csinálni, hiszen jön, jön, és tudom, hogy általam történik. Mindezt úgy, hogy a többieknek is élmény legyen!

KA: Az alkotó pillanat nem áll összefüggésben azzal, hogy hányan vesznek benne részt. A koncert közönsége viszont mindenképpen résztvevő. Nem lehet megijósolni az isteni pillanatok eljövetelét, csak minden energiánkkal előkészíteni, hogy megtörténhessen. Ez azt jelenti, hogy csak akkor tudunk kiszállni önmagunkból, ha kellően magas fokon birtokoljuk az anyagunkat. Ezért nagyon sokat kell küzdeni, nem megy magától, ezt nem adják ingyen... És talán egy kis szerencse is kell hozzá. Vannak inspiráló közegek, de nem helyszín-függő, ami történik, bár az igaz, hogy a Zeneakadémia nagyon hiányzik...

KO: Az a legszebb, ha énekel a hangszer, mert akkor visszaad valamit az emberi hangból, ami a legtermészetesebb, mindennek az alapja. Belefújom a lelkemet, de hiszen lélek nélkül semmi sem működik. A karmester meg olyan, mint amikor az ember neveli a gyermekét: csodálat és szigor kell egyszerre.

KA: A karmester profi lelki gondozó kell hogy legyen. Irányít, az a dolga, hogy segítse a zenészeket abban, hogy a saját egyéniségüket adják, hogy egy jófajta szabadság birtokába jussanak. Mert mitől jó egy zenekar? Kell az egységes hangzás, de a lényege mégis egy kicsi egyenletlenség, ami két lélek között van: ugyanazt próbálják közvetíteni, de mint a természetben a fűszálak vagy a fák levelei, egységesnek tűnnek, miközben nincs két egyforma közöttük. Ezek a nüanszok adják a sokszínűséget. A karmester felelőssége az, ahogyan inspirálja a zenekart, és olyan szövetségre jut a próbák során a zenészekkel, hogy a koncerten szinte már semmit nem kell tennie...



Fotó: Felvégi Andrea

Ránki Júlia
Fotók: Ránki Dániel

BESZÁMOLÓ A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 43. NAGYGYŰLÉSÉRŐL

Budapest, 2010. november 11–13.

Társaságunk 43. Nagygyűlését ez alkalommal is a Hotel Novotel Budapest Centrumban tartotta 2010. november 11–13. között. A nagygyűlésen összesen 560-an regisztráltak.

A tudományos program a belgyógyászat szakterületeinek széles körét ölelte fel. A fő témák: kardiológia, hipertonia és érbetegségek, endokrinológia és anyagcserebetegségek voltak. Számos referátum, state of art előadás hangzott el. Ezek témája és előadói: Az anyagcsere betegségeinek aktualitásai (*Paragh György*), Az atherosclerosis modern szemlélete és kezelése (*Karádi István*), Stabil koszorúér-betegség 2010 (*Tóth Kálmán*), Újdonság az IBS körében (*Wittmann Tibor*), A diabetes és a tumor kapcsolata (*Wittmann István*), Gyógyszer-étel interakciók (*Klebovich Imre*), Receptorvizsgálat jelentősége a gyomorrák diagnosztikájában és kezelésében (*Juhász Márk*), Probiotikumok az irritábilis bél szindróma kezelésében (*Székely György*).

Délutánonként szabad előadások hangzottak el és poszterek bemutatására került sor a következő témakörökben: kardiológia, hipertonia, érbetegségek, gasztroenterológia, hepatológia, endokrinológia, diabetológia, hematológia, nefrológia, infektológia.

A szervezők összesen 145 előadáskivonatot fogadtak el, amelyek a programmal együtt a Magyar Belorvosi Archivum különszámában megjelentek.

A nagygyűlésen új szint hozott a poszterek videoközvetítéses megvitatása. Ez lehetővé tette, hogy a teremben lévők mindegyike jól láthassa a posztereket és a vitában részt vevőket. A módszer nagy sikert aratott.

Számos cég jelent meg kiállítással, hirdetés elhelyezésével, illetve a résztvevők támogatásával. Három szatellita szimpóziumra (MSD, TEVA, Bayer) került sor.

Szombaton zajlott az MBT és a Semmelweis Egyetem Családorvosi tanszék közösen szervezett továbbképző kurzusa.

A november 11-én tartott közgyűlés megválasztotta az új vezetőséget. A vezetőségi tagok, valamint az elnökségi tagok nevét külön tüntetjük fel.

A Magyar Belgyógyász Társaság kitüntetését, a bronzplakettet és az oklevelet *prof. dr. Szegedi Gyula* akadémikus és *prof. dr. Nemesánszky Elemér* kapták.

A nagygyűlés ideje alatt megalakult az MBT Családorvosi Szekciója, amelynek elnöke *prof. dr. Kalabay László* lett.

A beszámolót összeállította: Dr. Szalay Ferenc

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 2010. NOVEMBER 11-ÉN MEGVÁLASZTOTT VEZETŐSÉGI TAGJAI ÉS AZ ÚJ ELNÖKSÉGI TAGOK

Elnökség

Elnök: Dr. Rác Károly
Főtitkár: Dr. Wittmann Tibor
Titkár: Dr. Hersényi László
Pénztáros: Dr. Szalay Ferenc

Az elnökség ex officio tagja a Családorvosi Szekció mindenkori elnöke, jelenleg
Dr. Kalabay László

Vezetőség

Dr. Balázs Csaba	Dr. Nagy Lajos
Dr. de Chatel Rudolf	Dr. Paragh György
Dr. Demeter Judit	Dr. Rác István
Dr. Farsang Csaba	Dr. Rác Károly
Dr. Forster Tamás	Dr. Romics László
Dr. Fűtő László	Dr. Schandl László
Dr. Gasztonyi Beáta	Dr. Simon Kornél
Dr. Hersényi László	Dr. Szalay Ferenc
Dr. Hudák János	Dr. Szathmári Miklós
Dr. Igaz Péter	Dr. Szegedi Gyula
Dr. Iványi János	Dr. Szegedi János
Dr. Jermendy György	Dr. Tislér András
Dr. Karádi István	Dr. Tóth Kálmán
Dr. Lakner Lilla	Dr. Tulassay Zsolt
Dr. Lonovics János	Dr. Udvardy Miklós
Dr. Merkely Béla	Dr. Vándorffy Győző
Dr. Meskó Éva	Dr. Wittmann István
Dr. Mezősi Emese	Dr. Wittmann Tibor
Dr. Nagy Endre	Dr. Zeher Margit

Tiszteletbeli vezetőségi tagok

Dr. Döbrönte Zoltán	Dr. Pados Gyula
Dr. Gerő László	Dr. Pár Alajos
Dr. Juhász László	Dr. Préda István
Dr. Kakuk György	Dr. Regős László
Dr. Nagy Judit	Dr. Sonkodi Sándor
Dr. Nemesánszky Elemér	Dr. Újszászy László