

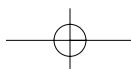
MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

# MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,  
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,  
A MAGYAR HEMATOLOGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG  
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSAVAL





---

# MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

---

# MIBA

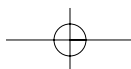
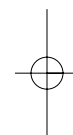
---

## 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

- |   |     |   |
|---|-----|---|
| DR. ÁCS TAMÁS BENCE<br>DR. SZAPPANOS ÁGNES<br>DR. LIKÓ ISTVÁN<br>DR. MAJNIK JUDIT<br>ÁCS ORSOLYA<br>DR. BOYLE BELEMA<br>DR. TÓTH MIKLÓS<br>DR. RÁCZ KÁROLY<br>DR. PATÓCS ATTILA   | 257 | GLÜKOKORTIKOIDOK IRÁNTI<br>REZISZTENCIA: ÚJ MOLEKULÁRIS<br>MECHANIZMUSOK, ÚJ KLINIKAI ISMERETEK |
| HORVÁTH PÉTER<br>DR. KÓSA P. JÁNOS<br>DR. WÖLFLING JÁNOS<br>DR. BALLA BERNADETT<br>KOVÁCS DÓRA<br>DR. MÁTYUS PÉTER<br>DR. HORVÁTH EVELIN<br>DR. SPEER GÁBOR<br>DR. TAKÁCS ISTVÁN<br>DR. NAGY ZSOLT<br>DR. LAKATOS PÉTER | 266 | D-HORMON ÉS CYP24A1-GÁTLÁS:<br>ÚJ MEGKÖZELÍTÉS A COLORECTALIS<br>DAGANATOK KEZELÉSÉBEN          |
| DR. NEMES ORSOLYA<br>DR. CSISZÁR ANNA<br>DR. RUCZ KÁROLY<br>DR. BAJNOK LÁSZLÓ<br>DR. BÓDIS BEÁTA<br>DR. GULYÁS ERNA<br>DR. TARJÁNYI ZITA<br>DR. NAGY ZSUZSANNA<br>DR. DÓCZI TAMÁS<br>DR. MEZŐSI EMESE                   | 273 | A HYPOPHYSISADENOMÁS BETEGEK<br>GONDOZÁSÁVAL SZERZETT<br>TAPASZTALATAINK                        |



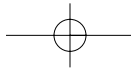
- DR. PÉTER FERENC 279 MEGELŐZHETŐ-E A GRAVES- BETEG NŐK  
MAGZATÁNAK/ÚJSZÜLÖTTJÉNEK  
PAJZSMIRIGY DISZFUNKCIÓJA?
- DR. BERTALAN RITA 284 A *SHOX* GÉN VIZSGÁLATÁNAK KLINIKAI  
DR. HALÁSZ ZITA JELENTŐSÉGE ALACSONYNÖVÉSSEN
- BAKOS BENCE OH 289 A HYPERTHYREOSISOK  
DR. TAKÁCS ISTVÁN RADIOJÓDKEZELÉSÉNEK  
TERNAI ZITA HOSSZÚ TÁVÚ HATÉKONYSÁGA  
DR. NAGY ZSOLT  
DR. KÓSA P. JÁNOS  
DR. BALLA BERNADETT  
DR. TÓBIÁS BÁLINT  
DR. HALÁSZLAKI CSABA  
DR. SZILI BALÁZS  
DR. LAKATOS PÉTER
- DR. UJHELYI BERNADETT 294 RETROBULBARIS IRRADIÁCIÓ ENDOKRIN  
DR. GALUSKA LÁSZLÓ ORBITOPATHIÁBAN  
DR. SZABADOS LAJOS  
DR. GARAI ILDIKÓ  
DR. URBANCSEK HILDA  
DR. SZLUHA KORNÉLIA  
DR. BERTA ANDRÁS  
DR. NAGY V. ENDRE
- DR. KOVÁCS GÁBOR LÁSZLÓ 300 A BORRELIA BURGDORFERI ÉS  
DR. SZABOLCS ISTVÁN A RIEDEL-THYREOIDITIS LEHETSÉGES  
DR. GÖRÖMBEY ZOLTÁN KAPCSOLATA.  
DR. KOVÁCS LÁSZLÓ ESETISMERTETÉS  
DR. HUBINA ERIKA ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS  
DR. DÉNES JUDIT  
DR. KÓSA RITA  
DR. GÓTH MIKLÓS

**GYÓGYSZEREINK**

- EGGENHOFER JUDIT 307 BIOLÓGIAI KÉSZÍTMÉNYEK A RHEUMATOID  
ARTHRTIS KEZELÉSÉBEN

**BESZÁMOLÓK**

- DR. GÁLL KÁROLY 314 BESZÁMOLÓ A MAGYAR BELGYÓGYÁSZATI  
TÁRSASÁG DÉL-MAGYARORSZÁGI  
DECENTRUMÁNAK 42. VÁNDORGYŰLÉSÉRŐL
- DR. IVÁNYI JÁNOS 316 BESZÁMOLÓ A XIII. ENDOKRIN  
SZIMPÓZIUMRÓL – GYULA, 2011. JÚNIUS 24.
- 318 KÖNYVISMERTETŐ



## E SZÁMUNK SZERZŐI

### Dr. Ács Tamás Bence

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának PhD hallgatója. 2010-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Kutatómunkáját már egyetemi éve alatt, mint diákkörös orvostanhallgató a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján végezte. Érdeklődési területe az endokrinológiai kórképek és a glükokortikoid hatás hátterében igazolható genetikai eltérések vizsgálata.

### Bakos Bence

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának hatodéves hallgatója. Négy éve végez tudományos diákköri munkát, 2009 óta a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, a Klinikai Kutató és Izotópdiaosztikai Laboratóriumban dr. Takács István vezetésével. A pajzsmirigy-tülműködés hosszú távú kezelésének kimenetelével, illetve annak felmérésével foglalkozik. TDK-konferencián I. helyezést ért el.

### Dr. Bertalan Rita

1993-ban végezett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2002-ben szakvizsgázott csecsemő- és gyermekgyógyászatból, majd 2005-ben endokrinológából. 2010-ben szerezte meg PhD fokozatát a Semmelweis Egyetem Doktori Iskola nappali hallgatójaként. Fő érdeklődési területe az endokrinológiai betegségek genetikai háttere.

### Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerészi szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

### Horváth Péter

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának hatodéves hallgatója. Három éve dolgozik TDK-munkatársként a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján prof. Lakatos Péter kutatócsoportjában. Érdeklődésének középpontjában a colorectalis daganatok kialakulásának hátterében álló genetikai és citológia jelenségek vizsgálata áll. A D-hormon, a CYP24 enzim és a vastagbélrák közötti kapcsolatokat kutató munkájával 2011-ben rektori pályázatot és TDK-konferencia első helyezést nyert el.

### Dr. Kovács Gábor László

2000-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2007-ben PhD fokozatot, valamint belgyógyász szakorvosi képzést, 2010-ben endokrinológus szakképzést szerzett. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság, valamint a Magyar Kardiológusok Társaságának tagja. Főbb érdeklődési területe a klinikai endokrinológián belül a pajzsmirigy betegségei és ultrahangos vizsgálata, az agyalapi mirigy betegségei, továbbá az endokrin betegségek okozta másodlagos hipertónia.

# 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. Lehoczy 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. Lehoczy 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. Eggenhofer Judit**

**Dr. Hersényi László**

**Dr. Karádi István**

**Dr. Rácz Károly**

†**Dr. Romics László**

**Dr. Sonkodi Sándor**

**Dr. Szalay Ferenc**

**Dr. Szemere Pál**

**Dr. Udvardy Miklós**

**Dr. Vasas Livia**

**Dr. Wittmann Tibor**

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

**Dr. Jakó János**

**Dr. Süle Tamás**

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

**Szerkesztőség / Editorial Office:**

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

**Kiadja a**

**MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.**

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés

beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2011.

Minden jog fenntartva. A folyóiratban

megjelent valamennyi eredeti írásos és képi

anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász

Társaságot illeti. A megjelent anyagnak –

vagy egy részének – bármely formában való

másolásához, felhasználásához, ismételt

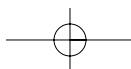
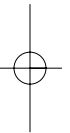
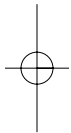
megjelentetéséhez az MBT írásbeli

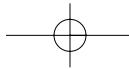
hozzájárulása szükséges.

**Index: 25 532**

**ISSN 0133-5464**

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



**Dr. Nemes Orsolya**

*A Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán szerzett diplomát 1999-ben. Azóta a PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik, jelenleg egyetemi tanársegédként. 2004-ben belgyógyászból, 2007-ben endokrinológiából szakvizsgázott. 2009 óta levelező PhD képzésben vesz részt. Fő érdeklődési területe a hypophysidaganatok és az ezekhez társuló hormontermelési zavarok patofiziológiája és klinikuma.*

**Dr. Péter Ferenc**

*1973 előtt a Debreceni Orvostudományi Egyetem dolgozója volt: 1956–1957 között demonstrátor az Orvosi Vegytani Intézetben, 1957–1959 között központi gyakornok a Közegészségtani Intézetben. 1959-től a Gyermekklinikán dolgozott 1973-ig. Mint klinikai adjunktus, kandidátus a Budai Gyermekkorházba került pályázat útján. Itt osztályvezető, majd főigazgató (1976-96), illetve orvos igazgató (1996–2003) volt. Docensi, majd egyetemi tanári címet kapott, megkapta az akadémiai doktori fokozatot, habilitált. Jelenleg ny. kórházi főigazgató, tanácsadó szakorvos. Fő érdeklődési köre az endokrinológia, ezen belül a pajzsmirigy, növekedés, pubertás, csontanyagcsere és azok gyermekkori zavarai.*

**Dr. Takács István**

*1989-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd az egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján kezdett dolgozni. Belgyógyász, endokrinológus, klinikai farmakológus, egyetemi docens. 2000-ben PhD fokozatot szerzett, 2010-ben habilitált. Fő érdeklődési területe a kalcium-anyagcsere és a pajzsmirigy-betegségek vizsgálata.*

**Dr. Ujhelyi Bernadett**

*2005-ben szerzett általános orvosi diplomát a Debreceni Egyetemen summa cum laude minősítéssel. Végzése óta a debreceni Szemklinikán dolgozik, jelenleg egyetemi tanársegéd. Hazai és külföldi tudományos társaságok tagja, több elismerésben és ösztöndíjban részesült (SOE, HARVO, MONT). Fő kutatási területe a Graves-orbitopathia.*

---

## ELŐZETES

**Magyar Belorvosi Archívum 2011/6. szám tervezett tartalomjegyzéke:**

*Dr. Hosszúfalusi Nóra:* Inszulinkezelés 2-es típusú diabetes mellitusban

*Dr. Wudi Krisztina és mtsai:* A folyamatos subcutan inzulinadagoló pumpa kezelés és a napjában többször adott inzulin injekciós kezelés alkalmazásának összehasonlítása terhesség során 1-es típusú cukorbetegségben

*Dr. Madarász Eszter és mtsai:* Napjában többször alkalmazott inzulinkezelés és inzulinpumpa kezelés 1-es típusú diabeteses terhességben: változik-e az inzulinigény?

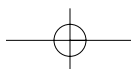
*Dr. Kerényi Zsuzsa és mtsai:* A gesztációs diabetes előfordulási gyakorisága: validált, teljes körű hazai szűrés három éves eredményei

*Dr. Fürst Ágnes és mtsai:* Korábban gesztációs diabetes mellitus (GDM) miatt gondozott asszonyok utánvizsgálata: Emelkedett becsült cardiovascularis kockázat a szülést három évvel követően

*Dr. Tünczer Tímea és mtsai:* 25-hidroxi-D-vitamin-szintek három évvel a szülést követően, korábbi gesztációs diabeteses és kontroll asszonyokban

*Dr. Tabák Gy. Ádám és mtsai:* A postocclusiv reaktív hyperaemia vizsgálata lézer Doppler áramlásméréssel három évvel gesztációs diabeteset követően





## GLÜKOKORTIKOIDOK IRÁNTI REZISZTENCIA: ÚJ MOLEKULÁRIS MECHANIZMUSOK, ÚJ KLINIKAI ISMERETEK

Dr. Ács Tamás Bence<sup>(1)</sup>, Dr. Szappanos Ágnes<sup>(1)</sup>, Dr. Likó István<sup>(2)</sup>, Dr. Majnik Judit<sup>(1)</sup>, Ács Orsolya<sup>(1)</sup>,  
Dr. Boyle Belema<sup>(1)</sup>, Dr. Tóth Miklós<sup>(1)</sup>, Dr. Rácz Károly<sup>(1)</sup>, Dr. Patócs Attila<sup>(1, 3, 4)</sup>

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

(2) Richter Gedeon Rt.

(3) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet

(4) Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A glükokortikoidok számos élettani és kóreltani folyamatban játszanak szerepet. Hatásukat a glükokortikoid-receptor (GR) közvetíti. A receptornak több izoformája ismert, amelyek közül az ún. GR $\alpha$ -izoforma felelős a receptor által kiváltott génexpressziós, ill. nem genomiális hatásokért. A glükokortikoid génről a GR $\alpha$  izoformán kívül ún. „alternatív splicing” mechanizmussal egy másik izoforma, az ún. GR $\beta$  izoforma is átíródik. Ez a fehérje ligandkötésre nem alkalmas, de feltehetően domináns negatív hatást fejt ki az aktív GR $\alpha$  izoforma működésére. A GR $\beta$  fokozott expresszióját összefüggésbe hozták a szövetspecifikusan megjelenő glükokortikoid-rezisztencia kialakulásával. A GR $\beta$  izoforma jelentősége elsősorban autoimmun betegségekben, illetve a glükokortikoid-pótlás során észlelt nem megfelelő terápiás válaszreakció kialakulásában merült fel. A glükokortikoidok iránti rezisztencia patomechanizmusában genetikai tényezők is szerepet játszhatnak. A GR-t kódoló génen található ER22/23EK, valamint a GR $\beta$  stabilitását növelő A3669G polimorfizmus csökkenti a glükokortikoidok iránti érzékenységet. A szerzők tanulmányukban összegzik azokat a megfigyeléseket, amelyek a glükokortikoidok iránti rezisztencia kialakulásában szerepet játszanak, és ismertetik azok klinikai jelentőségét.

**Kulcsszavak:** glükokortikoid-receptor, glükokortikoidok iránti rezisztencia, glükokortikoid-receptor izoformák

Ács B, Szappanos Á, Likó I, Majnik J, Ács O, Boyle B, Tóth M, Rácz K, Patócs A: GLUCOCORTICOID RESISTANCE: NOVEL MOLECULAR MECHANISMS, NOVEL CLINICAL FINDINGS

**SUMMARY:** Glucocorticoids play an important role in several physiological and pathophysiological processes. Their effects are mediated by the glucocorticoid receptor (GR). Of the several GR isoforms, the GR $\alpha$  is responsible for the receptor-related gene transcription and non-genomic effects. The other important isoform, the GR $\beta$  is transcribed by alternative splicing. This isoform is unable to bind ligands but it may exert a dominant negative effect on the GR $\alpha$ . Increased expression of the GR $\beta$  has been implicated in the development of tissue-specific resistance against glucocorticoids. The latter mechanism appears to be particularly important in some autoimmune disorders and in the loss of therapeutic effect of glucocorticoids. Genetic variations may also play a role in the pathomechanism of glucocorticoid resistance. The ER22/23EK polymorphism of the GR gene, and the A3669G polymorphism which increases the stability of GR $\beta$  are associated with a decreased sensitivity to glucocorticoids. In this review the authors summarize our knowledge on the pathomechanism of glucocorticoid resistance and discuss clinical aspects of the novel findings.

**Keywords:** glucocorticoid receptor, resistance against glucocorticoids, glucocorticoid receptor isoforms

Magy Belorv Arch 2011; 64: 257–265.

A mellékvesekéregben termelődő fő glükokortikoid, a kortizol számos élettani hatással rendelkezik, amelyek közül kiemelendő a szénhidrát-, fehérje-, nukleinsav- és zsírsavcsere, az immunfolyamatok, a cardiovascularis rendszer és a viselkedés szabályozása. A glükokortikoidok által kiváltott fiziológiás válasz, valamint a glükokortikoidok iránti érzékenység a különböző fajokban, egyedekben, szövetekben, sejttípusokban, sőt egy meghatározott sejten belül is a sejt-

ciklus fázisaitól függően eltérő lehet. Egészséges egyéneknél kimutatták, hogy plazmakortizolszintjükben nagyfokú egyéni eltérés figyelhető meg. Ez a megfigyelés arra utal, hogy a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg (HPA) tengely érzékenységét egyedi tényezők befolyásolják.

A glükokortikoidok hatását a glükokortikoid-receptor (GR) közvetíti. A receptornak számos ugyanazon génről átíródó izoformáját fedezték fel, amelyek a szö-



vet- és szervtípustól, valamint mikro- és makrokörnyezeti tényezőktől függően eltérő arányban képződnek. A többféle GR izoformán kívül a GR-t kódoló gén genetikai variánsai, polimorfizmusai is befolyásolhatják a receptor működését, és ezáltal a hormon iránti érzékenységet.

A funkció csökkenésével járó csírasejtes GR gén mutációk az ún. veleszületett glükokortikoid-rezisztencia szindrómát okozzák. Ezt a ritka autoszomalisan öröklődő kórképet eddig mindössze tíz családban és néhány sporadikus esetben igazolták<sup>20</sup>. Ezzel szemben a GR gén polimorfizmusai lényegesen nagyobb gyakorisággal fordulnak elő a népességben, és számos gyakori betegség klinikai megjelenését, ill. a glükokortikoidokra adott terápiás választ befolyásolhatják. Az összefoglalóban azokat a mechanizmusokat tekintjük át, amelyek mai ismereteink szerint a glükokortikoidok iránti rezisztencia kialakulásában szerepet játszanak, és áttekintjük azokat a kórképeket és állapotokat, amelyekben a glükokortikoidok iránti érzékenység csökkenésének klinikai jelentősége lehet.

### A glükokortikoid-receptor gén és fehérjeszerkezete

Mind a természetben előforduló glükokortikoidok, mind szintetikus származékaik a GR-en keresztül fejtik ki hatásaikat. A GR szerkezetében a többi magreceptorhoz hasonlóan három domént különböztetünk meg: 1. DNS-t kötő domén (DNA Binding Domain, DBD), amely a receptor középső régiójában helyezkedik el, és felelős a receptor specifikus DNS-szekvenciákhoz történő kötődéséért; 2. a hormon- vagy ligandkötő domén (Ligand Binding Domain, LBD), amely a GR fehérje karboxi-terminális (C-terminális) végén található, és az adott hormon felismerését biztosítja; és 3. az aminosav-terminális (N-terminális) végén található NTD (N-Terminal Domain) domén<sup>5,7</sup>. A GR N-terminális és C-terminális részén található transzaktivációs domének ( $\tau 1$  és  $\tau 2$ ) a receptor koaktivátorokkal és korepresszorokkal való kölcsönhatásáért felelősek.

A humán GR-t kódoló gént 1985-ben Hollenberg és munkatársai klónozták<sup>7,24</sup>. Napjainkra számos faj részleges vagy teljes GR gén szekvenciája ismert, amely szekvenciák alapján nagy homológia mutatható ki az egyes emlős fajok között; pl. az egér és humán GR gén 87%-os homológiát mutat. Az emlős fajokban észlelt jelentős homológia ellenére azonban a glükokortikoidok iránti érzékenység nagyfokban különbözik, ami az LBD eltérő szekvenciáival, illetve a citoszolban található, szenzitivitást befolyásoló faktorokkal magyarázható<sup>2,34,35</sup>.

A GR gén 9 exonból áll, a fehérjét kódoló rész a 2. exonon kezdődik. A 2. exon kódolja az első transzaktivációs domént, a 3-4. exonok a két cink-ujj és a DNS-kötő domén többi részét, az 5. exontól kezdődő szakasz pedig a ligandkötő domént<sup>7</sup>. A receptor átírásáért felelős promóter sajátos szerkezetű; több GC box jelenlétét kimutatták, de sem CAAT, sem TATA box nincs

jelen. Ezek a sajátosságok felelősek a génátírásban alapvető transzkripciós faktorok kötődéséért. Emberben a GR mRNS-ében minimum három eltérő promotert és 7 különböző, az 5'-végen nem transzlálódó 1-es exon szekvenciát írtak le, bár ezek a 2-es exonnal kezdődő átíródo szakaszt nem befolyásolják. A start kodontól a -2300. nukleotidtól kezdődő promóter régióban található a transzkripciós faktor kötő helyek. Többek között NF- $\kappa$ B, AP-1, YY1, Sp1 és a GR kötődéséért felelős szakaszokat azonosítottak. Ez a széles szabályozó repertoár biztosítja a GR sejt- és szövetspecifikus kifejeződését<sup>35</sup>.

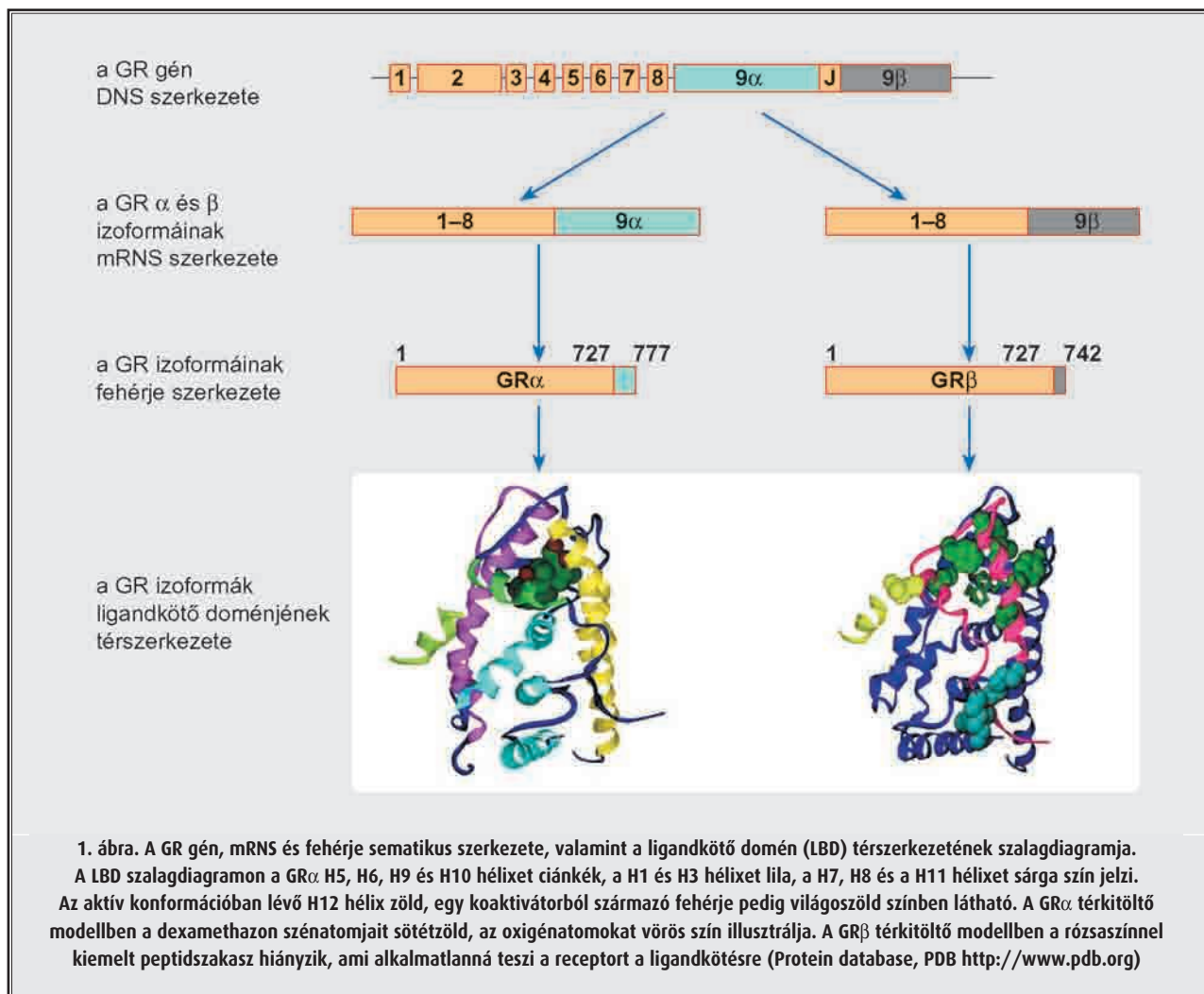
A GR gén emberben több (legalább 16 monomer és 256 homo-, illetve heterodimer) receptor izoformát kódol, amelyek a szövetekben változatos transzkripciós aktivitással rendelkeznek, és különböző célgéneket szabályoznak<sup>3,8</sup>.

A GR génből ún. "alternatív splicing" útján számos GR izoforma képződhet. A legnagyobb mennyiségben képződő és a receptorfunkcióért felelős GR $\alpha$  izoforma mellett ismert GR $\beta$ , GR $\gamma$  és GR $\delta$  izoforma is. A GR $\alpha$  és GR $\beta$  izoformák esetében eltérő a 9-es exonon kódolt szakasz. Ennek következtében e két izoforma fehérjeszerkezetében az első 727 aminosav megegyezik, míg a C-terminális szakaszon a GR $\alpha$  utolsó 50 aminosava helyett a GR $\beta$  15 eltérő aminosavat tartalmaz. Összesében a GR $\alpha$  777, míg a GR $\beta$  izoforma 742 aminosavból áll (1. ábra). A GR $\beta$  izoformából hiányzó fehérjeszakasz alapvető funkcióval rendelkezik. A részlegesen hiányzó szakasz a ligandkötésben fontos 11-es hélixet érinti, a teljesen hiányzó 12-es hélix a koaktivátorkötő hely létrehozásához és a kötés stabilizálásához szükséges, míg az ezt követő teljesen hiányzó C-terminális szakasz a transzkripciót aktiváló képességben játszik szerepet<sup>10</sup>. Mindezek miatt a GR $\beta$  elveszti ligand- és koaktivátorkötő képességét, de meglepő módon nem veszti el feltekeredési (folding) képességét, ami képessé teszi a dimerizációra, DNS-kötésre és a sejtmagba transzlokációra is.

Kimutatták, hogy a GR $\beta$  domináns negatív hatást fejt ki az aktív GR $\alpha$ -nak a géntranszkripcióban kifejtett működésére<sup>27</sup>. E domináns negatív hatás molekuláris hátterét több tényező alkotja: 1. a DBD versenyez a glükokortikoid-érzékeny DNS-szakaszhoz (GRE) való kötődésért, 2. a GR $\beta$  heterodimert alkot a GR $\alpha$ -val (2. ábra B panel), 3. a megőrzött Activating Function-1 (AF-1) doménnel együtt a koaktivációt blokkoló képessége révén egyéb fehérjékkel (transzkripciós faktorokkal) lép interakcióba (2. ábra A panel).

### A glükokortikoid-receptor működése

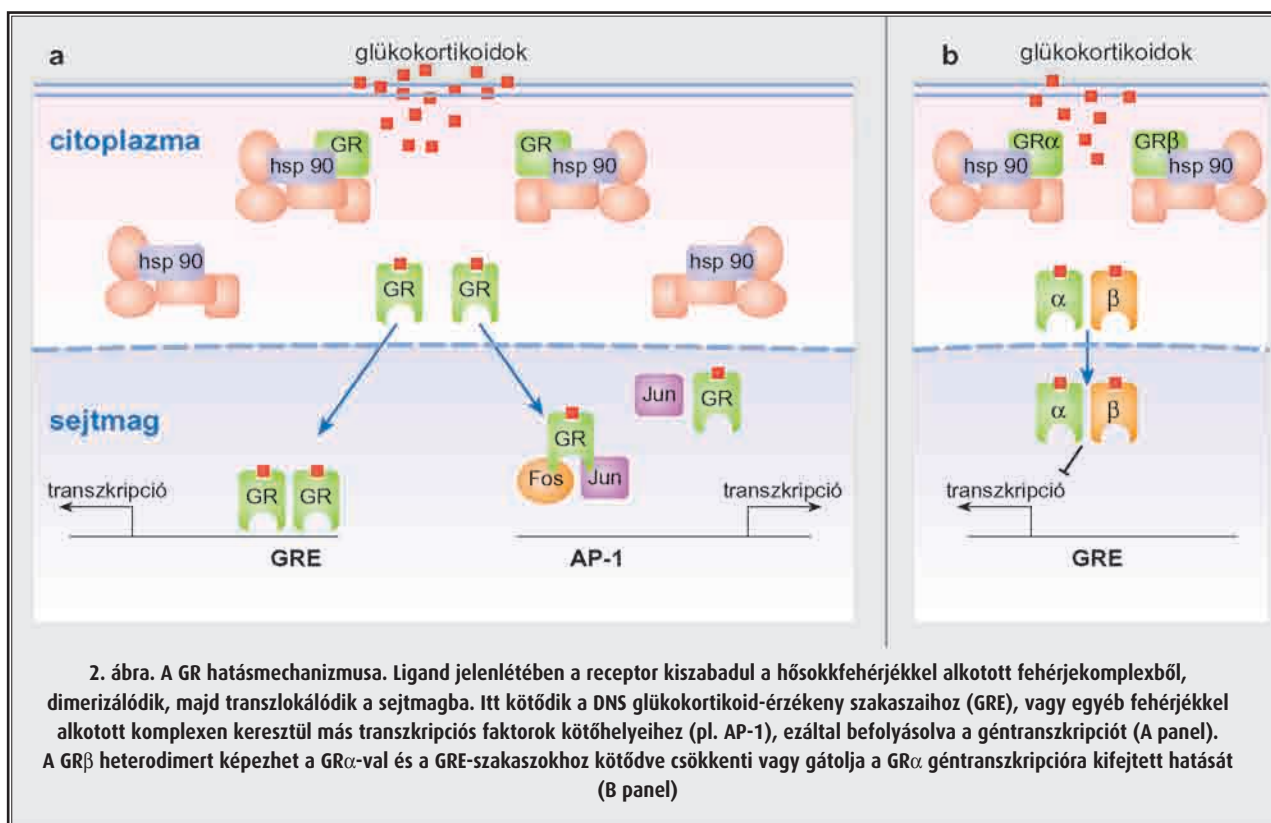
A GR inaktív állapotban, ligand hiányában a citoplazmában helyezkedik el heterooligomer fehérjekomplex részeként. Ebben a fehérjekomplexben a GR mellett megtalálhatóak a HSP90, HSP70, HSP56, HSP40, az immunophilin p59 és a calreticulin is. Ligand hatására a receptor konformációs változása megy végbe, kizsa-



badul a hőssokfehérjék fogságából, majd homodimert alkotva (a dimerizációért felelős 5 aminosav a DBD-ben található) a sejtmagba transzlokálódik. A sejtmagban a GR a DNS glükokortikoidra érzékeny helyeivel (GRE), illetve egyéb transzkripciós faktorokkal lép kölcsönhatásba. Az aktivált glükokortikoid-receptor GRE-hez kapcsolódva közvetlenül, vagy más faktorok kapcsolódását befolyásolva képes a cél- (target-) gének transzkripcióját serkenteni vagy gátolni<sup>34</sup> (2. ábra). Úgy tűnik, hogy a receptordimerizáció inkább a gén transzaktivációjához szükséges, míg a transzkripciógátlást gyakran a monomer GR közvetíti. A ligandaktívált GR igen nagyszámú transzkripciós faktorral (például NF- $\kappa$ B, STAT5, C-JUN, TFIID komplex) lép kölcsönhatásba, és képes e jelátvivő molekulák működését, ill. ezeken keresztül a GRE-t nem tartalmazó gének transzkripcióját is befolyásolni<sup>8</sup>. A jövőben kiemelt jelentőségű lehet annak tisztázása, hogy a glükokortikoidok mely környezetben, mely géneket aktiválnak, ill. deaktiválnak, ugyanis mai ismereteink szerint a glükokortikoidok gyulladásgátló hatásának jelentős része a géntanszkripció gátlásán keresztül, míg a glükokorti-

koid-kezeléssel összefüggő mellékhatások nagy része a géntanszkripció aktivációján keresztül jön létre<sup>21</sup>.

Az előzőekben ismertetett genomiális hatás mellett évről évre bővülő ismeretekkel rendelkezünk a GR nem genomiális működéséről. A genomiális hatás kialakulásához órákra, napokra van szükség, azonban számos rövid időn belül bekövetkező (1–30 perc) glükokortikoid által kiváltott válaszreakciót is megfigyeltek. A transzkripciót befolyásoló hatás mellett a GR nagyszámú, a citoszolban jelen levő fehérjével – pl. kinázokkal, foszfatázokkal, chaperonokkal, továbbá a proteozómával – képes kölcsönhatásba lépni<sup>35</sup>. E gyors hatásmechanizmusnak többféle útja lehetséges. Egérkísérletekben kimutatták a GRE-kötődésre nem képes receptorforma gyulladásgátló és immunosuppresszív funkciókat közvetítő szerepét. Bizonyos állatfajokban, sőt újabban humán sejteken is a glükokortikoid-receptor membránhoz kötött formáját is bizonyították. Ehhez kapcsolódóan ismert, hogy a citoplazmában elhelyezkedő GR fehérjekomplex a géntanszkripció befolyásolása nélkül képes közvetíteni a gyors glükokortikoid hatást azokon a jelátviteli utakon keresztül, ame-



lyek a membránreceptorok hatását közvetítik. Ezt a hatást nagy valószínűséggel nem maga a GR, hanem a GR-t tartalmazó fehérjekomplex egyéb tagjai váltják ki. A harmadik lehetséges nem genomiális hatásmód a membránnal történő aspecifikus kölcsönhatás, amelynek során a receptormolekulák a membránba „merülve” a kationtranszportot, illetve a mitokondrium protonáramlását befolyásolhatják<sup>8</sup>.

Érdekes megfigyelés, hogy a terápiában alkalmazott glükokortikoidok genomiális és nem genomiális hatásainak egymáshoz viszonyított aránya eltérő lehet. A dexamethason és a betamethason esetében a genomiális hatás dominál, míg a prednilyden viszonylag erősebb nem genomiális hatású.

#### GR izoformák és klinikai összefüggéseik

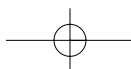
A GR $\alpha$ -tól eltérő izoformák számos betegség kialakulását és lefolyását befolyásolhatják (1. táblázat). A GR $\beta$ -ról kimutatták, hogy gyulladásos állapotokban bizonyos sejtekben expressziója fokozódik, és a GR $\beta$ /GR $\alpha$  arány növelése révén a glükokortikoidok iránti rezisztencia kialakulását segítheti elő<sup>33</sup>. Ennek szerepe lehet a glükokortikoid-rezisztens asthma, a rheumatoid arthritis (RA), a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a spondylitis ankylopoetica, a krónikus lymphoid leukaemia (CLL) és az orrpolyposis kialakulásában, valamint colitis ulcerosában (UC) a kortikoszteroid-terápia iránti rezisztencia fenntartásában<sup>9, 11, 13, 15, 16, 22, 28</sup>. Ezekben az esetekben bizonyos immunsej-

tek termelnek olyan proinflammatoricus citokineket (IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-8, IL-18, TNF $\alpha$ , INF $\alpha$  és INF $\gamma$ ), amelyek megnövelik a GR $\beta$ -expressziót<sup>33</sup>.

A patomechanizmust bonyolítja, hogy RA-s betegekben a fokozott GR $\beta$ -expresszió mellett a GR $\beta$  mRNS-t stabilizáló és GR $\beta$  fehérje mennyiségét növelő GR génpolimorfizmusok nagyobb gyakoriságát is kimutatták<sup>3</sup>. Ugyanakkor asthma bronchialis betegek bronchoalveolaris sejteiben a GR $\alpha$ -nak glükokortikoidok hatására létrejövő nukleoláris transzlokációja kisebb mértékű volt, és ugyanezekben a sejtekben a citoplazmatikus GR $\beta$  nagyobb mennyiségben volt kimutatható<sup>6</sup>. Ezek az eredmények együttesen azt mutatják, hogy a GR génvariánsok befolyásolhatják a receptor-expressziót és -működést, és az aktiváció és koaktivátor komplex kapcsolaton keresztül rezisztencia kialakulásához vezethetnek<sup>34</sup>.

Az alternatív splicing útján képződő harmadik izoforma, a GR $\gamma$  a 3. és 4. exon közötti intron három nukleotidjának (GTA) transzkripciójával jön létre, ami fehérje szinten a DBD szakaszban egy arginin aminosav beékelődését (inzercióját) jelenti. Expresszióját kis mennyiségben (a teljes GR mRNS 3,8–8,7%-a) ép szövetben is kimutatták; patológiai szerepe ACTH-termelő hypophysisadenomákban<sup>18</sup> és kissejtes tüdőcarcinomában merült fel<sup>17</sup>.

A negyedik GR splice variáns a 676 aminosavból álló, 2-es és 7-es exonok által kódolt GR-P (vagy GR-d). Kimutatták, hogy a GR-P néhány sejtvonalban növeli a GR $\alpha$ -expressziót. Ez az izoforma – a 8-as és 9-

1. táblázat: A GR $\beta$  izoforma fokozott expressziójával összefüggésbe hozott betegségek

| Betegség                             | Betegszám  | Klinikai összefüggések a GR $\beta$ -expresszióval  | Hivatkozás                                       |
|--------------------------------------|--|---|--|
| Asthma bronchiale                    | 8 glükokortikoid-kezelésre nem reagáló és 7 glükokortikoid-kezelésre reagáló asthma bronchialeban szenvedő beteg | Fokozott GR $\beta$ -expresszió a terápiára nem reagáló betegek bronchoalveolaris lavage-a során nyert sejtjeiben   | Goleva és mtsai, 2006                            |
| Rheumatoid arthritis (RA)            | 30 RA-s beteg, 24 egészséges kontroll  | A GR $\beta$ izoforma expressziója és az A3669G polimorfizmus összefügg az RA kialakulásával<br>Kortikoszteroid-rezisztens betegek perifériás véréből izolált mononukleáris sejtjeiben a GR $\beta$ -expresszió nagyobb, mint a kortikoszteroid-terápiára reagálóokban        | Derijk és mtsai, 2001<br>Chikanza és mtsai, 2002 |
| Szisztémás lupus erythematosus (SLE) | 2 magas, 10 alacsony aktivitású SLE-s beteg  | Fokozott GR $\beta$ -expresszió összefügg a betegség aktivitásával, ill. a súlyosabb klinikai tünetekkel  | Piotrowski és mtsai, 2007                        |
| Spondylitis ankylopoetica            | 25 kortikoszteroid-terápiában nem részesülő, 25 egészséges kontroll, 25 RA-s beteg                               | Kortikoszteroid-terápiában nem részesülő betegben nagyobb GR $\beta$ -expresszió, mint a kontroll, ill. RA-s betegekben   | Lee és mtsai, 2005                               |
| Akut és krónikus lymphoid leukaemia  | 5 T-sejtes ALL-, 8 B-sejtes ALL, 9 egészséges kontroll   | T-sejtes ALL-es, nem kezelt gyerekekben nagyobb GR $\beta$ -expresszió, mint a B-sejtes ALL-es, ill. egészséges kontroll egyénekben<br>Kortikoszteroid-rezisztens CLL-es betegből nyert lymphocytákban nagyobb GR $\beta$ -expresszió, mint a kontroll egyének lymphocytáiban | Longui és mtsai, 2000<br>Shahidi és mtsai, 1999  |
| Orrpolypus                           | 27 orrpolypus, 32 kontroll mucosa  | Ha a gyulladós sejtek aránya meghaladja a 3%-ot, a GR $\beta$ -expresszió szignifikánsan nagyobb az orrpolypusokban, mint a mucosában   | Pujols és mtsai, 2003                            |

es exonok hiánya miatt – nem rendelkezik ligandkötő képességgel. Ez az izoforma valószínűleg csökkent glükokortikoid-érzékenységgel jár együtt. Myeloma sejtvonalban és glükokortikoid-rezisztens hematológiai daganatban megnövekedett GR-P-szintet igazoltak<sup>22</sup>.

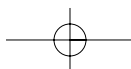
A GR gén 9 $\beta$  exonjában található A3669G polimorfizmus a GR $\beta$  izoforma stabilizálásán keresztül szerepet játszhat a glükokortikoidok iránti rezisztencia kialakulásában<sup>20</sup>. A következőkben röviden áttekintjük azokat a GR génvariánsokat, amelyek hozzájárulhatnak a glükokortikoidok iránti érzékenység egyéni variabilitásához. Napjainkban a genetikai vizsgálómódszerek robbanásszerű fejlődése lehetővé teszi, hogy az ún. genetikai kockázati tényezőként nyilvántartott eltéréseket nagy számban, viszonylag gyorsan azonosíthassuk.

#### A glükokortikoid-receptor genetikai variánsainak klinikai összefüggései

A GR-működés teljes hiánya az élettel összeegyeztethetetlen. Ennek közvetlen bizonyítékai a GR génki-

ütött (knock-out) egerek, amelyek röviddel születésük után tüdőatelectasia miatt kialakuló légzési elégtelenségben elpusztulnak. Ezekben az egerekben a glükoneogenetikus májenzimek csökkent kapacitása, megnövekedett plazma-ACTH- és -kortikoszteronszint és a mellékvese velóállományának elégtelen fejlődése figyelhető meg. Egy másik egértörzs vizsgálatával, amely a dimerizálódásra képtelen receptor izoformát hordozza (GRDIM-/DIM-) a GR transzaktivációs képességének csökkenését és a térbeli memória károsodását mutatták ki<sup>14</sup>.

A GR gén mutációi következtében kialakuló glükokortikoid-rezisztencia szindrómát emberben mindössze tíz családban és néhány sporadikus esetben írták le; a betegséget okozó genetikai eltérést az esetek egy részében sikerült azonosítani. A szindrómát a glükokortikoid válasz különböző szintű, nem teljes hiánya jellemzi. A betegség jellegzetessége, hogy a megnövekedett és dexamethasonnal nem visszaszorítható kortizolszint ellenére a Cushing-szindróma klinikai tünetei hiányoznak. A plazmakortizol cirkadián ritmusa megtartott, a kortizol feedback csökkenése miatt a követ-



kezményesen megnövekedett ACTH-szekréció androgén- és mineralokortikoid-túltermelést okoz. A klinikai kép ennek megfelelő: nőkben acne, hirsutismus és rendellenes vérzés, férfiakban oligospermia és infertilitás, mindkét nemben hypertonia és hypokalaemiás alkalosis mutatható ki. Autoszomális domináns és recesszív öröklődésű formáit is leírták, de a közölt esetekben a betegség penetranciája különböző volt. Néhány esetben a GR gén csírasejtes mutációját is kimutatták, melyek többsége a gén LBD-szakaszán helyezkedett el<sup>10, 35</sup>. Néhány mutáció esetében sikerült a ligandkötés, illetve a receptorműködés zavarát *in vitro* módszerekkel is bizonyítani.

A glükokortikoidok iránti érzékenység egyéni variabilitásában a GR gén polimorfizmusainak jelentős szerepe lehet. A népességben különböző gyakorisággal előforduló számos GR polimorfizmusról áll rendelkezésünkre klinikai adat. Fontos kiemelni, hogy az alábbiakban ismertetett genotípus-fenotípus összefüggések számos polimorfizmus esetében részben ellentmondásosak, ill. egy részüknél a kezdetben igazolt összefüggéseket a későbbi, nagyobb esetszámú tanulmányok nem erősítették meg. Ezeknek az ellentmondó adatoknak a hátterében az egyes vizsgálatok eltérő esetszáma, a vizsgálati alanyok eltérő beválogatási kritériumai, valamint az elemzés során alkalmazott különböző statisztikai módszerek állhatnak.

#### **Fokozott glükokortikoid-érzékenységgel járó polimorfizmusok**

A *GR.BclI polimorfizmus* a fehérjét nem kódoló intronikus régióban helyezkedik el, a 2. exontól 646 nukleotid távolságra. A polimorfizmus citozin-guanin nukleotid cserét okoz. Funkcionális hatásmechanizmusa nem tisztázott; feltételezik, hogy a *BclI* polimorfizmus a promóter régióban elhelyezkedő másik polimorfizmussal van kapcsoltságban, ami a GR expressziójának növekedését okozza<sup>29</sup>. Más feltételezések szerint a GR mRNS splicing mechanizmusára fejt ki hatást, bár a *BclI* polimorfizmus mellett nem található lehetséges hasítási hely<sup>29</sup>.

Klinikailag releváns megfigyelés, hogy a polimorf allélt homozigóta vagy heterozigóta formában hordozó egyéneknél 1, illetve 0,25 mg dexamethason alkalmazása után a plazmakortizol szignifikánsan alacsonyabb a vad (normál) allélt homozigóta formában hordozó egyénekhöz képest. A polimorfizmust homozigóta formában hordozókban nagyobb testtömegindexet (BMI) igazoltak, bár ezek az adatok is ellentmondásosak. Nőkben nagyobb derék/csípő hányadost, nagyobb inzulinértékeket és több visceralis zsírszövetet mutattak ki<sup>4, 25</sup>.

Több egybehangzó tanulmány emeli ki a *BclI* polimorfizmus lehetséges szerepét major depresszióban. Feltételezik, hogy szerepe van a HPA-tengely major depresszióra jellemző túlzott aktiválódásában<sup>30</sup>. Unipoláris depresszióban a polimorfizmust rosszabb terápiás válasszal hozták összefüggésbe.

Az autoimmun mechanizmusú betegségek közül Crohn-betegek körében a *BclI* polimorf allél gyakoriságát szignifikánsan nagyobbak találták az egészséges kontroll egyénekhez képest. Kimutatták továbbá, hogy a polimorf allélt hordozó Crohn-betegek kevésbé voltak hajlamosak a betegség kiújulására, és a terápiára is jobban reagáltak. Más vizsgálatok azonban ezeket az összefüggéseket sem tudták megerősíteni.

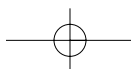
Az *N363S polimorfizmus* a 2-es exon 363. kodonján előforduló nukleotidcsere (adenin helyett guanin) következménye, ami az aszparagin szerinre cserélődését okozza. A polimorfizmust hordozókban 0,25 mg dexamethason adása után a plazmakortizolszint csökkenésének mértéke nagyobb, mint a polimorfizmust nem hordozókban<sup>29</sup>. Nem egyértelmű azonban, hogy az *N363S* milyen mechanizmussal befolyásolja a glükokortikoidok iránti érzékenységet; a GR transzaktivációs képességét növelő hatást nem sikerült meggyőzően bizonyítani<sup>19</sup>. Az *N363S* polimorfizmus nagyobb BMI-vel, ill. nagyobb derék/csípő hányadossal mutat összefüggést.

Az *N363S* polimorfizmust hordozó szívkoszorúér-betegségben szenvedő egyéneknél nagyobb szérumszintű triglicerid- és -trigliceridszint, valamint alacsonyabb HDL-koleszterin mérhető, de egészséges emberekben ezt az összefüggést nem lehetett kimutatni. Hormontúltermelés egyértelmű tüneteivel nem járó kétoldali mellékvesekéreg-adenomás betegekben (akinél gyakran figyelhető meg 2-es típusú diabetes mellitus, elhízás és hypertonia) a polimorfizmus gyakrabban fordul elő<sup>12</sup>. Közvetlen összefüggést a metabolikus szindrómával és a 2-es típusú diabéteszsel azonban nem igazoltak<sup>4, 29</sup>. Az *N363S* és *BclI* polimorfizmusok együttes előfordulása magas szérumszintű koleszterin-szinttel és hypertonia-hajlammal jár együtt<sup>4</sup>.

Logikus feltételezésnek tűnt, hogy az autoimmun mechanizmusú betegségek ritkábbak, vagy enyhébb lefolyásúak az *N363S* polimorfizmust hordozók körében. Ilyen összefüggést azonban gyulladáshoz társuló bélbetegségben vagy Graves–Basedow-kórhoz társuló endokrin orbitopathiában<sup>1</sup> nem sikerült kimutatni. Rheumatoid arthritises betegekben végzett kezdeti vizsgálatokban sem igazolták ezt a feltételezést, azonban újabb vizsgálatok szerint úgy tűnik, hogy az *N363S* – a *BclI* polimorfizmushoz hasonlóan – csökkenti a rheumatoid arthritis kialakulásának kockázatát<sup>28</sup>.

#### **Csökkent glükokortikoid-érzékenységgel járó polimorfizmusok**

Az *ER22/23EK* polimorfizmus a GR gén 2-es exonján elhelyezkedő két kapcsolt nukleotidcsere következménye. Az egyik nukleotidcsere arginin-lizin cserét eredményez, míg a másik nem okoz változást az aminosav-összetételben. A polimorfizmus feltételezhetően a GR mRNS másodlagos szerkezetét változtatja meg. A polimorfizmust hordozókban 1 mg dexamethason utáni plazmakortizol-érték szignifikánsan nagyobb a vad al-



2. táblázat. A GR gén leggyakrabban vizsgált polimorfizmusainak hatásai és klinikai összefüggései

| Polimorfizmus                 | In vitro kísérletekben |                   | Dexamethason-<br>kezelésre adott válasz |         | Összefüggések   |
|-------------------------------|------------------------|-------------------|---|---------|---|
|                               | Transzaktiváció        | Transzrepresszió  | 1 mg                                    | 0,25 mg |   |
| Bcll<br>(rs41423247)          | nem vizsgálták         | nem<br>vizsgálták | nő                                      | nő      | elhízás, összefüggés depresszióval  |
| N3635<br>(rs6195)             | nő                     | -                 | -                                       | nő      | emelkedett BMI,<br>magasabb koleszterinszint  |
| ER22/23EK<br>(rs6189, rs6190) | csökken                | -                 | csökken                                 | -       | egészségesebb metabolikus profil,<br>előnyösebb testösszetétel, dementia<br>ritkább előfordulása, hosszabb<br>élettartam, összefüggés depresszióval |
| A3669G<br>(rs6198)            | -                      | csökken           | -                                       | -/nő    | előnyösebb testösszetétel, nagyobb<br>kockázat autoimmun betegségekre,<br>magasabb CRP-szintek, nagyobb<br>hajlam cardiovascularis betegségre       |

lélt homozigóta formában hordozókhöz képest. A glükokortikoidok iránti érzékenységet csökkentő hatását a GR transzkripcionális aktivitásának csökkenésén keresztül okozza, melyet in vivo módszerekkel is sikerült alátámasztani<sup>19, 29</sup>.

A polimorfizmust hordozókban igazolt relatív glükokortikoid-rezisztencia kedvezőbb metabolikus profilt okoz (alacsonyabb széruminzulin-, LDL- és összkoleszterinszintek)<sup>31</sup>. A polimorfizmust nagyobb testmagassággal, férfiak esetében erősebb izomzattal, nők esetében pedig kisebb derék/csípő hányadossal, hosszabb élettartammal és kisebb demenciahajlammal is összefüggésbe hozták<sup>29</sup>. Major depresszióban betöltött esetleges szerepének vizsgálata során a polimorfizmust hordozó depressziós betegek jobban és gyorsabban reagáltak az antidepresszáns terápiára<sup>30</sup>.

Az autoimmun természetű betegségek közül a gyulladásos bélbetegséghez, illetve Graves–Basedow-kórhoz társuló endokrin orbitopathia és az ER22/23EK polimorfizmus között nem találtak összefüggést. Rheumatoid arthritises betegek körében a polimorf allél gyakorisága nagyobb, és a polimorfizmus súlyosabb klinikai képpel társul. Más tanulmány azonban ezeket az összefüggéseket nem erősítette meg<sup>1, 28</sup>. Az ER22/23EK allélt hordozó sclerosis multiplexes betegekben súlyosabb radiológiai eltéréseket és körlefolást, valamint agresszívabb klinikai képet figyeltek meg<sup>32</sup>.

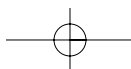
Az A3669G polimorfizmus a GR 9 $\beta$ -exonján, a 3'-vég 3669. nukleotid helyen található adenin-guanin cserét jelent. Az érintett szakasz a GR $\beta$  mRNS stabilizációjáért felelős. A polimorfizmus a GR $\beta$  mRNS stabilitásának növekedését és a GR $\beta$  izoforma transzlációjának fokozódását okozza. E hatások eredménye-

ként a GR $\alpha$ /GR $\beta$  izoformák aránya eltolódik. A GR $\beta$  domináns negatív hatása miatt valószínű, hogy a A3669G polimorfizmusnak szerepe lehet a glükokortikoidok iránti rezisztencia kialakulásában. A GR $\beta$  hatása döntően transzrepresszió és fehérje-fehérje interakció révén jön létre; a GR $\alpha$  képes a transzrepresszió csökkentésére<sup>20, 26, 35</sup>. Az A3669G allélt hordozó férfiakban kedvezőbb vérzsírprofil, míg európai nőkben a centrális elhízás csökkenését figyelték meg<sup>23</sup>.

Úgy tűnik, hogy az A3669G polimorfizmust hordozók aktívabb immunstátussal rendelkeznek. Erre utal a hordozókban mért magasabb IL-6- és CRP-szint is. SLE-ben szenvedő betegekben a polimorf allél és a vad allél gyakorisága nem különbözik. A TthIII/ER22/23EK/A3669G polimorfizmusból álló ritka haplotípust hordozó sclerosis multiplexes betegekben agresszívabb betegséglefolyást figyeltek meg<sup>32</sup>. Rheumatoid arthritises betegekben a polimorfizmus szignifikánsan gyakoribb, mint egészséges egyéneknél<sup>3, 28</sup>, de ezt az összefüggést nem minden vizsgálat erősítette meg.

#### Következtetések és perspektívák

A glükokortikoidok iránti egyéni érzékenységet genetikai tényezők befolyásolják, amelyek egyrészt a GR fehérjeszerkezetét módosítják, másrészt a receptort kódoló génről átíródó mRNS és GR izoformák eltérő mennyiségének szabályozásán keresztül elősegítik számos betegség és kór állapot kialakulását, vagy befolyásolják azok klinikai lefolyását. A glükokortikoidok iránti érzékenység változásával járó GR gén polimorfizmusokon kívül különösen fontos tényezőnek tűnnek a GR $\beta$  izoforma expressziójához társuló molekuláris



mechanizmusok, amelyek számos GR célgén expressziójának módosítása révén a glükokortikoidok iránti rezisztencia kialakulásához vezethetnek. A szövet- és sejtspecifikus hatások jobb megismerése, az GR izoformák akár lokális gátlása reményt adhat olyan körkékben, amelyek hatásos kezelését az exogén glükokortikoidok iránti rezisztencia kialakulása akadályozza. A jövő fontos kutatási iránya a GR jelátvitelben érintett célmolekulák feltárása és azonosítása, amelyek monitorzásával a glükokortikoidok iránti rezisztencia figyelemmel kísérhető, ill. a megfelelő célmolekulákra ható új gyógyszerekkel a glükokortikoidok iránti érzékenység a megfelelő irányban módosítható.

### Irodalom

1. **Boyle B, Korányi K, Patocs A, Liko I, Szappanos A, Bertalan R, Racz K, Balazs C:** Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; **92**:131-134.
2. **Chikanza IC:** Mechanisms of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: a putative role for the corticosteroid receptor beta isoform. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **966**: 39-48.
3. **Derijk RH, Schaaf MJ, Turner G, Datson NA, Vreugdenhil E, Cidlowski J, de Kloet ER, Emery P, Sternberg EM, Detera-Wadleigh SD:** A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; **28**: 2383-2388.
4. **Di Blasio AM, van Rossum EF, Maestrini S, Berselli ME, Tagliaferri M, Podestà F, Koper JW, Liuzzi A, Lamberts SW:** The relation between two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and body mass index, blood pressure and cholesterol in obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; **59**: 68-74.
5. **Giguère V, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, Evans RM:** Functional domains of the human glucocorticoid receptor. *Cell* 1986; **46**: 645-652.
6. **Goleva E, Li LB, Eves PT, Strand MJ, Martin RJ, Leung DY:** Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**: 607-616.
7. **Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, Thompson EB, Rosenfeld MG, Evans RM:** Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 1985; **318**: 635-641.
8. **Kino T, Su YA, Chrousos G:** Human glucocorticoid receptor isoform beta: recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology. *Cell Mol Life Sci* 2009; **66**: 3435-3448.
9. **Lee CK, Lee EY, Cho YS, Moon KA, Yoo B, Moon HB:** Increased expression of glucocorticoid receptor beta messenger RNA in patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med* 2005; **20**: 146-151.
10. **Likó I, Igaz P, Patócs A, Tóth S, Pázmány T, Tóth M, Rácz K:** Sequence variants of the ligand-binding domain of the glucocorticoid receptor gene and their functional consequences on the three-dimensional protein structure. *Curr Med Chem*. 2004; **11**: 3229-3237.
11. **Longui CA, Vottero A, Adamson PC, Cole DE, Kino T, Monte O, Chrousos GP:** Low glucocorticoid receptor alpha/beta ratio in T-cell lymphoblastic leukemia. *Horm Metab Res* 2000; **32**: 401-406.
12. **Majnik J, Patocs A, Balogh K, Toth M, Gergics P, Szappanos A, Mondok A, Borgulya G, Panczel P, Prohaszka Z, Racz K:** Overrepresentation of the N363S variant of the glucocorticoid receptor gene in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2796-2799.
13. **Manenschijn L, van den Akker EL, Lamberts SW, van Rossum EF:** Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2009; **1179**: 179-198.
14. **Oitzl MS, Reichardt HM, Joëls M, de Kloet ER:** Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA binding impairs spatial memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 12790-12795.
15. **Piotrowski P, Burzynski M, Lianeri M, Mostowska M, Wudarski M, Chwalinska-Sadowska H, Jagodzinski PP:** Glucocorticoid receptor beta splice variant expression in patients with high and low activity of systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; **45**: 339-342.
16. **Pujols L, Mullol J, Benítez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, Picado C:** Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2003; **97**: 90-96.
17. **Ray DW, Davis JR, White A, Clark AJ:** Glucocorticoid receptor structure and function in glucocorticoid-resistant small cell lung carcinoma cells. *Cancer Res* 1996; **56**: 3276-3280.
18. **Rivers C, Levy A, Hancock J, Lightman S, Norman M:** Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 4283-4286.
19. **Russcher H, Smit P, van den Akker EL, van Rossum EF, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SW, Koper JW:** Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 5804-5810.
20. **Schaaf, M. J. and J. A. Cidlowski:** AUUUA motifs in the 3'UTR of human glucocorticoid receptor alpha and beta mRNA destabilize mRNA and decrease receptor protein expression. *Steroids* 2002; **67**: 627-636.
21. **Schäcke H, Schottelius A, Döcke WD, Strehlke P, Jaroch S, Schmees N, Rehwinkel H, Hennekes H, Asadullah K:** Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects." *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101**: 227-232.
22. **Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA, Taymans SE, Karl M, Longui CA, Chrousos GP, Daughaday WH, Gregory SA, Plate JM:** Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **254**: 559-565.
23. **Syed AA, Irving JA, Redfern CP, Hall AG, Unwin NC, White M, Bhopal RS, Weaver JU:** Association of glucocorticoid receptor polymorphism A3669G in exon 9beta with reduced central adiposity in women. *Obesity (Silver Spring)* 2006; **14**: 759-764.

24. **Theriault A, Boyd E, Harrap SB, Hollenberg SM, Connor JM:** Regional chromosomal assignment of the human glucocorticoid receptor gene to 5q31. *Hum Genet* 1989; **83**: 289-291.
25. **Ukkola O, Pérusse L, Chagnon YC, Després JP, Bouchard C:** Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; **25**: 1332-1339.
26. **van den Akker EL, Koper JW, van Rossum EF, Dekker MJ, Russcher H, de Jong FH, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HA, Witteman JC, Lamberts SW:** Glucocorticoid receptor gene and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2008; **168**: 33-39.
27. **van den Akker EL, Russcher H, van Rossum EF, Brinkmann AO, de Jong FH, Hokken A, Pols HA, Koper JW, Lamberts SW:** Glucocorticoid receptor polymorphism affects transrepression but not transactivation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2800-2803.
28. **van Oosten MJ, Dolhain RJ, Koper JW, van Rossum EF, Emonts M, Han KH, Wouters JM, Hazes JM, Lamberts SW, Feelders RA:** Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; **12**: R159.
29. **van Rossum EF and Lamberts SW:** Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004; **59**: 333-357.
30. **van Rossum EF, Binder EB, Majer M, Koper JW, Ising M, Modell S, Salyakina D, Lamberts SW, Holsboer F:** Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biol Psychiatry* 2006; **59**: 681-688.
31. **van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, Grobbee DE, de Jong FH, van Duyn CM, Pols HA, Lamberts SW:** A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* 2002; **51**: 3128-3134.
32. **van Winsen LM, Manenschijn L, van Rossum EF, Crusius JB, Koper JW, Polman CH, Uitdehaag BM:** A glucocorticoid receptor gene haplotype (TthIII1/ER22/23EK/9beta) is associated with a more aggressive disease course in multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 2110-2114.
33. **Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA:** Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 6865-6870.
34. **Wikstrom AC:** Glucocorticoid action and novel mechanisms of steroid resistance: role of glucocorticoid receptor-interacting proteins for glucocorticoid responsiveness. *J Endocrinol* 2003; **178**: 331-337.
35. **Yudt MR, Cidlowski JA:** Molecular identification and characterization of a and b forms of the glucocorticoid receptor. *Mol Endocrinol* 2001; **15**: 1093-1103.

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

## D-HORMON ÉS CYP24A1-GÁTLÁS: ÚJ MEGKÖZELÍTÉS A COLORECTALIS DAGANATOK KEZELÉSÉBEN

Horváth Péter<sup>(1)\*</sup>, Dr. Kósa P. János<sup>(1)\*</sup>, Dr. Wölfling János<sup>(2)</sup>, Dr. Balla Bernadett<sup>(1)</sup>, Kovács Dóra<sup>(2)</sup>,  
Dr. Mátyus Péter<sup>(3)</sup>, Dr. Horváth Evelin<sup>(1)</sup>, Dr. Speer Gábor<sup>(1)</sup>, Dr. Takács István<sup>(1)</sup>, Dr. Nagy Zsolt<sup>(1)</sup>  
Dr. Lakatos Péter<sup>(1)</sup>

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

(2) Szegedi Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Szeged

(3) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szerves Vegytani Intézet, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Számos irodalmi adat támasztja alá a D-hormon protektív szerepét a különböző tumorok, többek között a vastagbélrák (colorectal carcinoma, CRC) kialakulásában. Ugyanakkor, a D-hormonnal történő kezelések eredménye ellentmondásos mind *in vitro*, mind *in vivo*, aminek az oka nem pontosan ismert. A 24-hidroxiláz (CYP24A1) enzim a D-hormon aktív metabolitjának (1,25-D3) eliminációjáért felelős, és alapvetően befolyásolja az aktív 1,25-D3 koncentrációját. Korábban kimutattuk, hogy a CYP24A1 mennyisége jelentősen emelkedik D-hormon-kezelés hatására, azaz a daganatsejtek mintegy védekeznek a D-hormon antitumor hatása ellen. Jelen kutatásunk célja az 1,25-D3 tumorelles hatásának vizsgálata volt az inaktivációjában kulcsszerepet játszó CYP24A1 enzim gátlásának segítségével. 13 különböző, a CYP enzimek nem azol típusú inhibitorainak csoportjába tartozó tetralonszármazékot terveztünk és szintetizáltunk, és azok hatását vizsgáltuk Caco-2 humán CRC sejtvonalon. A sejteleképesség és sejtproliferáció változása mellett a vizsgált vegyületeknek és az 1,25-D3-nak a CYP24A1 gén expressziójára gyakorolt hatását is mértük. Hat nagyságrendnyi emelkedést mutattunk ki a CYP24A1 mRNS szintjében 1,25-D3-kezelést követően. A szintetizált tetralonszármazékok közül a KD-35 jelű 1,25-D3 jelenlétében szignifikáns daganatsejtszám-csökkenést okozott, amit önmagában az 1,25-D3 adásával nem figyeltünk meg. Kutatócsoportunk tehát elsőként azonosított egy olyan új tetralonszármazékot, amely hatásosan és kifejezetten stimulálja a D-hormon sejtproliferációt gátló hatását Caco-2 humán CRC sejtvonalon. Adataink arra utalnak, hogy a CYP24A1 aktivitásának D-hormon hatására bekövetkező „önvédelmi” jellegű emelkedését megakadályozva, az 1,25-D3 kifejezheti antiproliferatív hatását. A tetralon típusú CYP24A1-gátlók jövőbeni alkalmazása új szemléletet hozhat a CRC kezelésében.

**Kulcsszavak:** colorectalis daganat, CYP24A1-gátlás, D-hormon, sejtkultúra, Caco-2

Horváth P, Kósa PJ, Wölfling J, Balla B, Kovács D, Mátyus P, Horváth E, Speer G, Takács I, Nagy Zs, Lakatos P: D HORMONE AND CYP24A1 INHIBITION: A NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

**SUMMARY:** A vast array of data raised the possibility of protective role of D hormone against tumor development including colorectal cancer (CRC). Despite this fact, treatment efficacy of D hormone *in vitro* and *in vivo* in CRC is controversial, for which the underlying mechanism is unknown. 24-hydroxylase (CYP24A1) enzyme is responsible for the neutralization of the active metabolite of D hormone (1,25-D3), thus controlling the concentration of 1,25-D3 in the tissues. Earlier, we demonstrated that the amount of intracellular CYP24A1 is increasing with 1,25-D3 treatment in CRC cells, suggesting a defense mechanism against D hormone in the tumor cells. In our present work, we investigated the anti-tumor effects of D hormone after the inhibition of CYP24A1. We designed and synthesized 13 different non-azole tetralone CYP24A1 inhibitor compounds, and studied their effects in Caco-2 CRC cell line. Beside exploring the changes in cell viability and proliferation, the effects of tetralones and D hormone on CYP24A1 expression were also determined. We have shown a six orders of magnitude elevation in CYP24A1 expression in response to 1,25-D3. In the presence of one of the newly synthesized tetralones, the KD-35, a significant reduction in tumor cell number was seen after the administration of 1,25-D3. 1,25-D3 alone did not elicit such an effect. Based on our data, CYP24A1 inhibition appears to be an effective approach to stimulate the anti-tumor effect of D hormone, and thus, to the future treatment of CRC.

**Keywords:** Colorectal cancer, CYP24A1 inhibition, D hormone, Caco-2, cell culture

Magy Belorv Arch 2011; 64: 266–272.

\*A két szerző szerepe egyenértékű.

A szervezetben a megfelelő D-hormon-koncentráció fontos szerepet játszik különböző – többek között az emlő-, prosztata- és vastagbél- – tumorok kialakulásának megelőzésében.<sup>13, 14, 24, 28</sup> Egyre több vizsgálat foglalkozik a D-hormon-hiány, valamint a D-hormon-pótlás szerepével vastagbélrákban (colorectal carcinoma, CRC) szenvedő betegekben.<sup>5</sup> A D-hormon protektív szerepét CRC esetében több független tanulmány is alátámasztotta.<sup>3, 10, 22</sup> Mindamellett, hogy a szérumban 25-(OH)-D-hormon-szintje és a CRC előfordulása között fordított arányosság figyelhető meg<sup>13</sup>, megfigyelték, hogy colitis ulcerosában a D-hormon-receptor (VDR) csökkent expressziója hajlamosít CRC kialakulására.<sup>25</sup> Az aktív D-hormon, illetve analógjainak a daganatok terápiájában történő alkalmazását azonban korlátozza jelentős hypercalcaemiát okozó hatása.<sup>24</sup>

In vivo egérmodellben Newmark és munkacsoportja igazolta, hogy a D-hormon-szegény diéta fokozza a CRC kialakulásának kockázatát, valamint gyorsíthatja a tumor növekedését.<sup>17, 23</sup> Idős nőkben a szérumban emelkedett 25-(OH)-D-hormon-szintje alacsonyabb CRC-kockázattal jár együtt.<sup>6</sup> További kutatások kimutatták, hogy a D-hormon védő szerepet tölthet be az emésztőtraktus más daganataival szemben is.<sup>9</sup>

Jelenleg azonban a D-hormon hatásait közvetítő jelátviteli útvonalak részletei pontosan nem felderítettek. Az ismertebbek közé tartoznak az intracelluláris VDR által közvetített kiegészítő genomikus hatások. Ezen szignálútvonal mellett azonban gyors, nem genomikus jelátviteli mechanizmusok is részt vesznek a hatás közvetítésében, amelyekért a sejtmembránban elhelyezkedő VDR által generált  $Ca^{2+}$ -influx a felelős.<sup>7</sup>

Kimutatták, hogy a humán vastagbélrák adenocarcinoma sejtvonal (Caco-2) különböző altípusai eltérő módon reagálnak D-hormon-kezelésre. A korai stádiumú tumort modellező alcsoport jóval érzékenyebb a D-hormon adagolására, mint az előrehaladott CRC fenotípusnak megfelelő altípus.<sup>2</sup> Ez a kísérleti eredmény azt veti fel, hogy a tumoros sejtek a tumorprogresszió folyamán rezisztensebbekké válhatnak a D-hormonnal szemben.<sup>2</sup>

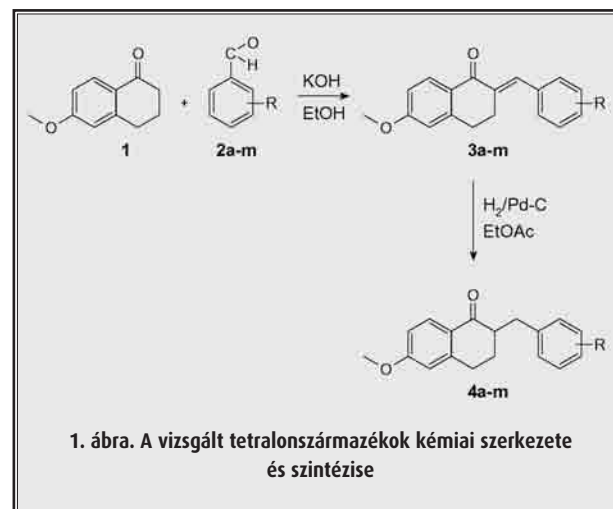
A D-hormon-metabolizmus egyik kulcsenzime a 24-hidroxiáz (CYP24A1), amely a D-hormon aktív metabolitjának [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25-D<sub>3</sub>] eliminációjáért felelős. Génexpressziós szintje és aktivitása alapvetően befolyásolja az 1,25-D<sub>3</sub> féléletidejét. Immunhisztokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy a carcinogenesis során a CYP24A1 fehérje mennyisége szignifikánsan megemelkedik.<sup>2, 4</sup> Ez a tény magyarázhatja azt a megfigyelést, hogy bizonyos patológiás állapotokban miért nem fejti ki tumorelles hatását az 1,25-D<sub>3</sub>, azaz a D-vitamin-pótlás/kezelés daganatellenes hatásai ellentmondóak. Ennek oka az is lehet, hogy pozitív összefüggést mutattak ki a CRC malignitási foka és a tumorszövet CYP24A1 fehérje szintje között.<sup>11</sup>

Jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy az 1,25-D<sub>3</sub> tumorelles hatása fokozható-e colon-adenocarcinoma sejtvonalon az inaktivációjában kulcsszerepet játszó CYP24A1 enzim szelektív gátlásával.

## Anyagok és módszerek

### CYP24A1-inhibitor vegyületek

A tetralonszármazékok a CYP24A1 enzim ismert gátlói. A tetralonvázú vegyületek kevésbé gátolják a citokróm P450 (CYP450) enzimeket, mint az ol típusú rokonaik, ám jóval nagyobb szelektivitás érhető el velük, köszönhetően az enzim aktív helyéhez való kötődési mechanizmusuknak.<sup>1</sup> Ahelyett, hogy az enzim hem-vasához kötődne (ahogy az ol típusú vegyületek teszik heterociklusos N atomjukkal), H-kötések, valamint van der Waals-kölcsönhatások segítségével kötődnek az enzim aktív helyéhez. Tizenhárom különböző 2-szubsztituált-6-metoxi-1-tetralon vegyületet használtunk fel, amelyeket újonnan szintetizáltunk. Az alkalmazott módszer során<sup>12, 26, 27</sup> a kereskedelemben kapható 6-metoxi-1-tetralont benzaldehiddel vagy szubsztituált benzaldehidekkel kondenzáltuk. Ehhez a 6-metoxi-1-tetralont (1. ábra – 1) először 4%-os etanolos KOH oldatban oldottuk, majd hozzáadtuk a megfelelő benzaldehidet (1. ábra – 2a-m). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1–8 órán keresztül kevertük. A kiindulási anyagok eltűnése után (TLC-monitorozás) a reakcióelegyet további egy éjszakán át állni hagytuk. A kivált csapadékot leszűrtük, majd vízzel mostuk. Az így nyert maradékot kromatográfiásan tisztítottuk, majd alkoholból átkristályosítottuk. A hidroxilszármazék szintéziséhez a 4-hidroxibenzaldehid hidroxilcsoportjának védésére volt szükség, amelyet egy tetrahidropiránil-csoport kiépítésével oldottunk meg. A kondenzáció végrehajtását követően a védőcsoport eltávolítása hígított sósav oldattal, etil-acetát és etil-metil-keton oldószerkeletben történt. A következő lépésben a 2-[(szubsztituált) benzilidén]-6-metoxi-1-tetralonokat (1. ábra – 3a-m) etil-acetátban oldottuk, és 1 atm nyomáson Pd/C katalizátor jelenlétében, 1 órán keresztül, szobahőmérsékleten hidrogénezttük. A palládiumot szilikággal ágyon való szűréssel távolítottuk el, az oldószer



eltávolítása vákuumban történt. A kromatográfiás tisztítás után megkaptuk a 2-[(szubsztituált) benzil]-6-metoxi-1-tetralonokat (1. ábra – 4a–m).

Az így nyert vegyületeket 1 mM koncentrációban, dimetil-szulfoxidban (DMSO) oldva tároltuk 4 °C-on. Közvetlenül a kísérletek előtt az oldatokat tovább hígítottuk steril tápoldatban (GIBCO'S OPTI-MEM, Life Technologies – Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) a kísérletben megkívánt töménységre. A kísérletek során több különböző D-hormon-koncentrációt használtunk (1-200 nM tartományban), kontrollként kezeletlen sejteket alkalmaztunk.

#### *Sejtvonal*

A Caco-2 humán epithelialis colon adenocarcinoma sejtvonalat az ECACC-től (Sigma, St. Louis, MO, USA) rendeltük. A sejteket Dulbecco's Modified Eagle Mediumban (D-MEM, Sigma) tenyésztettük, ami 10% fetal bovine szérumot (FCS) és 1% antibiotikumot (Sigma) tartalmazott. Az inkubátorban 37 °C-on, 85%-os páratartalmat és 5%-os CO<sub>2</sub>-koncentrációt biztosítottunk. A sejteket 90%-os konfluencia elérése után passzáltuk. A sejtkultúrát 96 lyukú sejtenyésző lemezekre helyeztük, majd 24 órával a kísérletek összeállítása előtt a D-MEM oldatot szérummentes GIBCO'S OPTI-MEM médiumra cseréltük. A sejtek 5–25. közötti passzálásból származtak. Minden kísérletet minimum 4 párhuzamossal és legalább 3-szor ismételve végeztünk.

#### *A sejtek életképességének mérése*

Az inkubációs idő letelte után a sejtenyésző lemezekről eltávolítottuk a médiumot, majd a sejteket fixáltuk 0,1 mM triklór-ecetsavval (TCA) szobahőmérsékleten 30 percig. A fixálás után ötszöri öblítés történt desztillált vízzel, hogy eltávolítsuk a maradék TCA-t a lemezeiről. Ezt követően 30 percig inkubáltuk a sejteket 0,4%-os SRB (sulforodhamine-B) ecetsavas oldatával. Ezután a felesleges festékanyagot 1%-os ecetsavas mosással távolítottuk el. Ezt a lépést négyszer ismételtük. A lemezeket szobahőmérsékleten szárítottuk. A megkötött festékmolekulákat Trisma-Sol-ban (Sigma) oldottuk vissza, majd a tenyésztőszert 520 nm-es hullámhossztartományon mértük Infinite M200 (Tecan AG, Männedorf, Switzerland) mikroplate-leolvasó segítségével.

A magasabb leolvasott OD-érték több fehérjét, ebből kifolyólag több letapadt, élő sejtet jelent.

#### *A citotoxicitás mérése*

A citotoxicitást a sejtfelülűszók laktát-dehidrogenáz (LDH) aktivitásának meghatározásával végeztük Roche Cytotoxicity Detection Kit<sup>PLUS</sup> (Roche, Indianapolis, IN, USA) segítségével. Minél több sejt pusztul el, annál több a mérhető LDH a médiumban. A kísérleteket a gyártó útmutatása alapján hajtottuk végre.

#### *A sejtproliferáció mérése*

A sejtek szaporodását a sejt DNS-állományba történő 5-bróm-2-deoxiuridin (5-BrdU) beépülésével követtük nyomon Roche Proliferation ELISA, BrdU colorimetric (Roche, Indianapolis, IN, USA) használatával. A kísérleteket a gyártó útmutatása alapján hajtottuk végre.

#### *A CYP24A1-expresszió vizsgálata (RNS-izolálás és Taqman-próba-alapú valós idejű RT-PCR)*

Az RNS-izoláláshoz a High Pure RNA Isolation Kitet (Roche, Indianapolis, IN, USA) használtuk. A megtisztított RNS-t MMLV reverz transzkriptáz enzim segítségével cDNS-sé alakítottuk a gyártó utasításait követve (Promega, Madison, WI, USA). Előre tervezett és validált génspecifikus Taqman assay-eket az Applied Biosystems-től rendeltünk, majd a vizsgálatokat triplikátumokban végeztük el, a gyártó utasításainak megfelelően (Applied Biosystem, Foster City, CA, USA). Minden reakció tartalmazott génspecifikus forward, illetve reverse primereket, valamint fluoreszcensen jelölt próbákat. A próbák nem érzékelték genomális DNS-t. (ABI Taqman assay azonosítók: CYP24A1-hs00167999\_m1 és GAPDH hs99999905\_m1). Az amplifikációhoz a következő protokollt használtuk: denaturáció (10 perc, 95 °C), majd 45 ciklus: denaturáció (95 °C, 10 mp), annealálás és elongáció (1 perc, 60 °C). A reakcióelegy végtérfogata 20 µl, amely a következőkből állt: 2 µl cDNS, 10 µl TaqMan 2× Universal PCR Master Mix NoAmpErase UNG (Applied Biosystems), 1 µl génspecifikus TaqMan Gene Expression Assay Mix és 7 µl víz. A gén-specifikus mRNS relatív mennyiségének meghatározására a GAPDH mennyiségére normalizált értékeket használtunk a 7500 System SDS software 1.3 (Applied Biosystems) segítségével. Minden mintát ABI Prism 7500 real-time PCR rendszeren vizsgáltunk (Applied Biosystems).

#### *Statisztikai analízis*

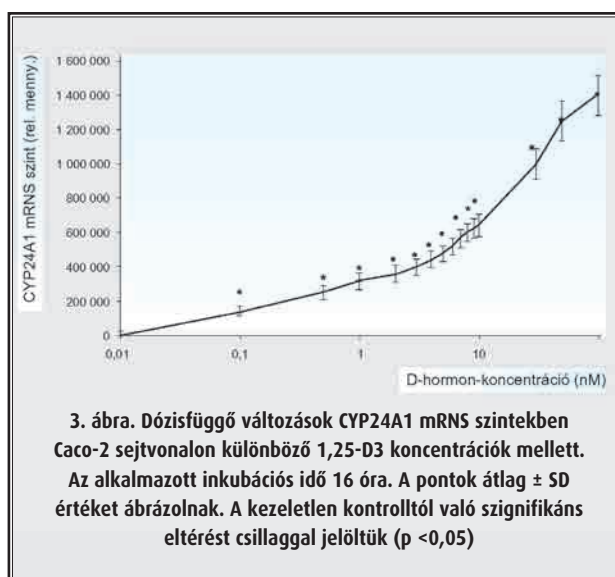
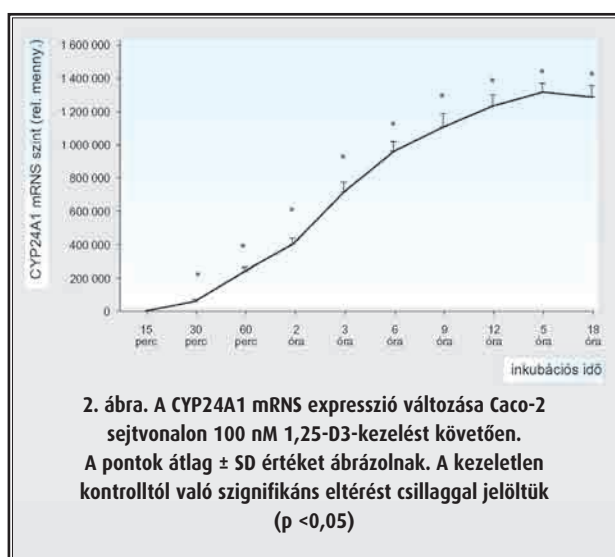
Az adatokat az SPSS program 18. kiadásával analizáltuk (IBM, Armonk, NY, USA). A végső adatokat minimum 3 egymástól független mérés átlagaként számoltuk. Az eredményeket az átlag, valamint a standard szórás megadásával ábráztuk. A statisztikai vizsgálatot Student-féle t-teszt segítségével végeztük, szignifikáns eredménynek tekintettük, ha a p-érték kevesebb volt, mint 0,05.

#### **Eredmények**

##### *Idő- és koncentrációfüggő változások a CYP24A1 gén expressziójában 1,25-D3-kezelést követően*

A CYP24A1 mRNS mennyisége igen jelentősen, hat nagyságrenddel emelkedett 1,25-D3-kezelés hatására a nem kezelt, kontroll sejtekhez képest. Az emelkedés

nagyon gyorsan ment végbe, 30 perccel a D-hormon hozzáadása után már megfigyelhető volt, maximumát 12–16 óra múlva érte el (2. és 3. ábra). 4 órás inkubációs időt követően a CYP24A1 mRNS szintje 311 000–612 000-szeresére emelkedett a nem kezelt kontroll sejtekhez képest.

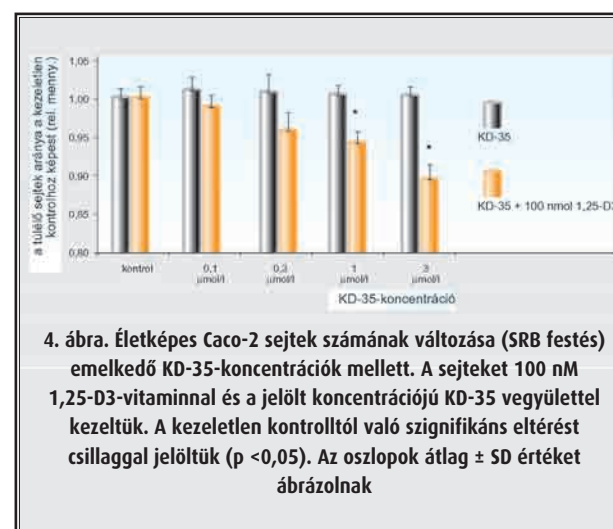


#### A tetralonszármazékok hatása a Caco-2 sejtvonalon

Több kémiai hasonló vegyület életképesség-befolyásoló hatását vizsgáltuk Caco-2 sejtvonalon 2–4 napos inkubációs időket alkalmazva. A vizsgálatokat megismételtük különböző tetralonkoncentrációkkal, valamint különböző inkubációs idővel, hogy optimalizálni tudjuk az 1,25-D3 és a vizsgált vegyületek hatását a sejtvonalon. Végül a KD-35 jelű vegyületet választottuk ki további vizsgálatok céljából.

#### A KD-35 hatása a Caco-2 sejtvonalon

100 nM 1,25-D3 jelenlétében különböző (0,1  $\mu$ M; 0,3  $\mu$ M; 1  $\mu$ M; és 3  $\mu$ M) KD-35-koncentrációkat használtunk kísérleteink során. A kontroll mintákat 100 nM 1,25-D3-mal vagy 3  $\mu$ M KD-35 vegyülettel kezeltük. 4 nap után leállítottuk az inkubációt, és a fixált sejtek mennyiségét SRB festést követően mértük. A teljes sejtszámcsökkenés 2,17%; 5,07%; 6,18%; illetve 10,93% volt az emelkedő KD-35-koncentrációnak megfelelően azokban a kísérletekben, amelyekben a KD-35 vegyületet az 1,25-D3 jelenlétében alkalmaztuk. Az 1,25-D3-nak, illetve a KD-35-nek önmagában nem volt szignifikáns hatása a sejtek életképességére. (Sem a 100 nM 1,25 D3-vitamin, sem a 3  $\mu$ M KD-35-kezelés nem okozott változást a kezeletlen kontrollhoz képest) (4. ábra).

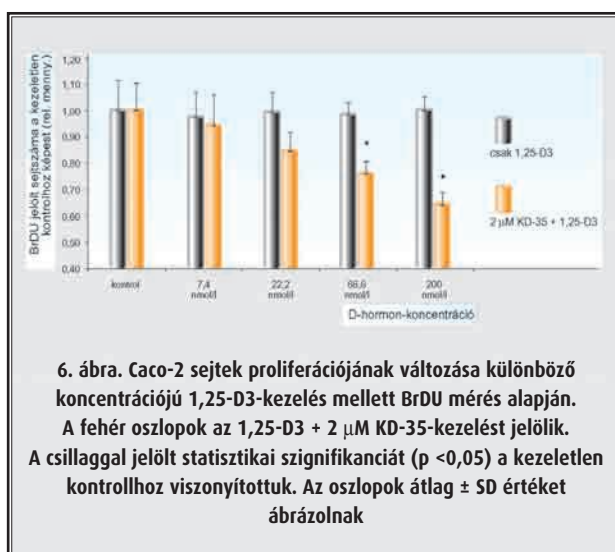
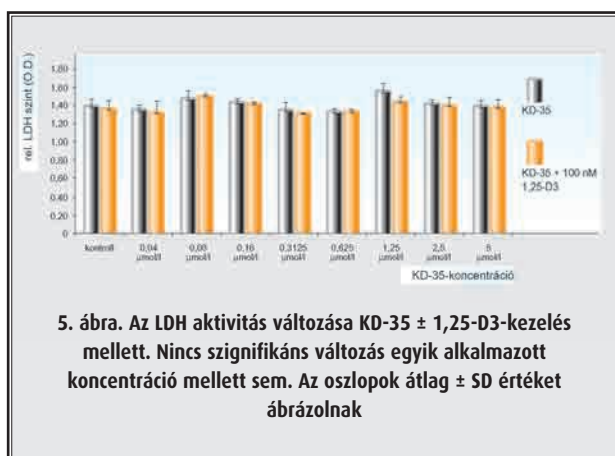


#### A citotoxicitás teszt eredménye

A sejtszámcsökkentés mechanizmusának vizsgálatára KD-35 jelenlétében megmértük a sejt kultúra felülúszójának LDH aktivitását. A KD-35-koncentráció 0,04  $\mu$ M és 5  $\mu$ M között változott. A sejtek egyik részét KD-35-tel és 100 nM 1,25-D3-mal kezeltük, míg a másik felét kizárólag 3  $\mu$ M KD-35-tel, 4 napos inkubációs idő mellett. Egyik kísérleti felállásban sem változott szignifikánsan az LDH koncentrációja (5. ábra).

#### A sejtproliferációs vizsgálat eredménye

2  $\mu$ M KD-35 mellett változtattuk az 1,25-D3-hormon-koncentrációt, a következők szerint: 7,4 nM, 22,2 nM, 66,6 nM, 200 nM. A kontroll sejteket csak KD-35-tel kezeltük. 4 napos inkubációs idő után a sejteket 5-BrdU-val jelöltük, majd további 2 órán át inkubáltuk. A kontrollhoz viszonyított proliferációcsökkenés a következők szerint alakult: 3,43%; 14,81%; 22,49%; 35,81%, egyenes arányban az 1,25-D3 koncentrációjával (6. ábra).



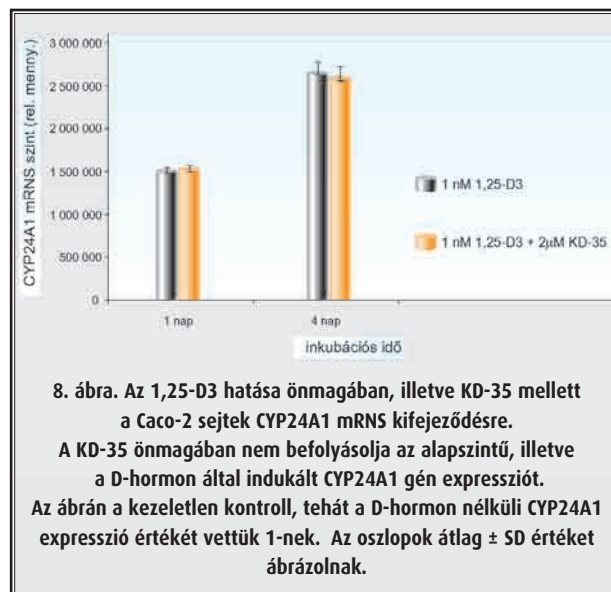
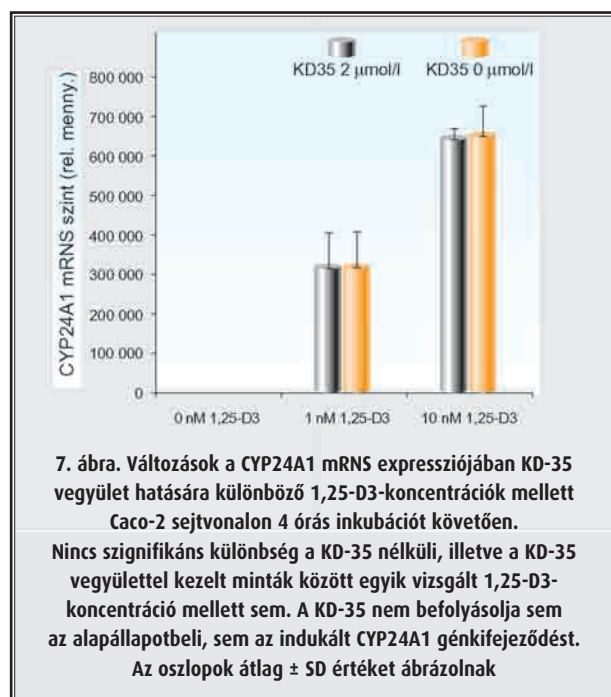
#### Változások a CYP24A1 mRNS expresszióban

A CYP24A1 mRNS mennyisége nem változott a kezeltellenkontrollhoz képest különböző KD-35-koncentrációkat vizsgálva. Mindemellett kimutatható, hogy az inkubációs idő növelése sem okozott szignifikáns eltérést a CYP24A1 mRNS expressziós mintázatban (7. és 8. ábra).

#### Megbeszélés

Kutatócsoportunk elsőként azonosított egy olyan új tetralonszármazékot, amely hatásosan és szignifikánsan stimulálja a D-hormon sejtproliferációt gátló hatását Caco-2 CRC sejtvonalon.

A CYP24A1 kulcsenzim a D-hormon-metabolizmusban, szerepet játszik az 1,25-D3 semlegesítésében, szabályozza az aktív D-hormon-koncentrációt a szövetekben. A CYP24A1 enzim a citokróm P450 (CYP450) szuperfamilia tagja. Ezen enzimek közös tulajdonsága az enzim aktív helyén elhelyezkedő vastartalmú hem-domén. A CYP enzimgátlóknak két altípusát ismerjük: azol, illet-



ve nem azol típusú gátlóvegyületeket.<sup>24</sup> Az N-heterociklusos azol típusú gátlók közvetlenül az enzimek hem prosztetikus csoportjában elhelyezkedő vashoz kötődnek. A CYP inhibíció e fajtája nagyon hatékony, de nem szelektív. Mivel a D-hormon-metabolizmus más fontos enzimeit is a CYP450 szuperfamilia tagjai tartoznak (pl. CYP27A1, CYP27B1), ezért az ilyen típusú gátlók specifikus CYP24A1-gátlásra nem alkalmasak.

A nem azol típusú inhibitorok hatása az enzim aktív helyén létrejövő H-kötések és hidrofób kölcsönhatások kialakításán alapszik. Ez egy jóval képlekenyebb mechanizmus, ezért ezeket a vegyületeket alkalmazva jelentős szelektivitást érhetünk el.<sup>1</sup> Az általunk vizsgált

13 tetralonszarmazék mindegyike a nem azol inhibitorok családjába tartozik.

A vizsgált vegyületek többsége önmagában is toxikus vagy hatástalan volt 1,25-D3 jelenlétében is. Egyedül a KD-35-szarmazékkal tudunk szignifikáns sejtproliferáció-gátlást kimutatni 1,25-D3 jelenlétében – ez a hatás KD-35 hiányában nem volt megfigyelhető. Az alapvető kérdés, hogy vajon a KD-35 bizonyosan a CYP24A1 gátlásán keresztül fejti-e ki hatását? Közvetlen CYP24A1 enzimaktivitást nem mértünk, mivel ez technikailag nehezen kivitelezhető feladat, ugyanis a CYP24A1 enzim működésének köztes termékei csak rendkívül bonyolultan vizsgálhatóak, amely módszer mérési pontossága csekély. Mindezek mellett egy *in vitro* enzimkinetikai vizsgálat nem ad választ arra sem, hogy a vegyület vajon bejut-e a sejtbe, és ott aktív formában eléri-e célpontját. Ezért egy közvetett megközelítést választva, a vegyület biológiai aktivitását mértük sejtvonalon. Ezen megközelítés során olyan vegyületeket azonosíthatunk, amelyek specifikus enzimgátló tulajdonsággal rendelkeznek, és amelyek biológiai hasznosulása is megfelelő. Vizsgálatunk során a KD-35 és 1,25-D3 jelenlétében észlelt csökkent BrdU-beépülés a daganatsejtek proliferációjának csökkenésére utal. Az LDH-vizsgálat eredménye alapján kizártuk a direkt toxikus hatást. A CYP24A1 gén expressziójában szintén nem következett be változás KD-35-kezelés mellett, így kizárható az ezen alapuló hatásmechanizmus is. Így tehát, közvetett bizonyíték alapján, de meglehetősen biztonságosan állíthatjuk, hogy az 1,25-D3 antitumor hatásának megjelenése a CYP24A1 enzim gátlásán alapul a nem azol típusú KD-35 esetében.

A D-hormon-receptor két jelentős jelátviteli mechanizmust szabályoz a sejtekben. Ezek egyike a Wnt-béta-katenin útvonal, amely a tumorsejtek adherens fenotípusának elvesztéséért, míg az E-kadherin útvonal a sejtadhézióért és a -differenciálódásért felelős.<sup>19, 21</sup> A D-hormon gátolja a Wnt-béta-katenin útvonalat, és aktiválja az E-kadherin útvonalat. CRC esetén a Wnt-béta-katenin útvonal felszabadul, amely annak köszönhető, hogy a sejtekben jelen levő VDR mennyisége, így a D-hormon/VDR kapcsolódás csökken.<sup>19</sup> A CRC kialakulásában más faktorok is szerepet játszanak, ezek közé tartoznak az ösztrogénreceptorok, amelyek növelik a VDR mennyiségét az emésztőrendszerben, vagy a SNAIL transzkripciófaktor, amely az E-kadherin útvonalat gátolja.<sup>7, 8, 15, 16, 20, 21</sup> Egy további fontos szereplő az epithel-adenocarcinoma átalakulás során a CYP24A1 enzim mennyiségének fokozódása. Tudjuk, hogy az enzim sejten belüli koncentrációja összefügg a tumor dignitásával.<sup>11</sup> Egy másik, a transzformációs mechanizmusban szereplő útvonal a RhoA-ROCK-p38MAPK-MSK jelátviteli kaskád, ami fokozza a CYP24A1 enzim mennyiségét, és ezzel negatív visszacsatolásként csökkenti az 1,25-D3 koncentrációját, valamint növeli az intracelluláris CST-5-öt, amely egy lehetséges tumorszuppresszor.<sup>18</sup>

Sikerült megerősítenünk azokat a korábbi közléseket is,<sup>24</sup> amelyek szerint az 1,25-D3 jelentősen fokozza

az inaktív CYP24A1 expresszióját. A lassúbb genomikus hatásakon kívül feltételezhetőek gyors, nem genomikus mechanizmusok is a sejtmembránban elhelyezkedő VDR közvetítésével.<sup>18</sup> Ez a nem genomikus hatás gyors intracelluláris Ca<sup>2+</sup>-influxot generálva aktiválja a RhoA ROCK komplexen keresztül a p38MAPK-MSK-1 útvonalat. A RhoA fontos szerepet játszik a CDH1/E-kadherin indukcióban, amely kulcsfontosságú a poláris, adhezív tumorsejt-fenotípus kialakulásában.<sup>19</sup> A RhoA enzim -1k promóter régiójában sikerült a D-hormon genomiális hatásait a génextpresszió szintjére átvivő specifikus DNS-szekvenciát, ún. D-hormon rezponzív elemet (VDRE) azonosítanunk (TESS: Transcription Element Search System <http://www.cbil.upenn.edu/cgi-bin/tess/tess>). A VDRE-hez kötődve a D-hormon/VDR komplex közvetlenül is szabályozhatja a RhoA átíródását.

Adataink alapján ismételtén igazolható, hogy D-hormon hatására a CYP24A1 mennyisége nő, amely „önvédelmi” mechanizmusként fogható fel a CRC sejtek esetében. A CYP24A1 gátlása ezt a mechanizmust megakadályozva lehetővé teszi, hogy a D-hormon kifejtse antitumor hatását. Az inaktív fehérje gátlásával a terápiásan hatékony D-hormon, illetve analógjainak mennyisége csökkenthető *in vivo*, amivel egyidőben hypercalcaemiát okozó hatása is elkerülhető lehet. Ezért az általunk szintetizált új tetralon típusú vegyület új, potenciálisan hatékony terápiás lehetőséggel kecsegtet a CRC kezelésében.

## Köszönetnyilvánítás

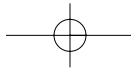
Ezt a munkát az ETT 022/2006 és az ETT 151/2009 kutatási alapok támogatták, valamint felhasználtuk a „TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005 – Kutatóegyetemi Kiválósági Központ létrehozása a Szegedi Tudományegyetemen” alap támogatását is, amelyet az Európai Unió és az Európai Regionális Fejlesztési Alap finanszírozott.

## Irodalom

1. **Aboraia AS, Makowski B, Bahja A, Prosser D, Brancale A:** Synthesis and CYP24A1 inhibitory activity of (E)-2-(2-substituted benzylidene)- and 2-(2-substituted benzyl)-6-methoxy-tetralones. *Eur J Med Chem* 2010; **45**: 4427-4434.
2. **Bareis P, Kallay E, Bischof MG, Bises G, Hofer H:** Clonal differences in expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase, of 25-hydroxyvitamin D(3)-24-hydroxylase, and of the vitamin D receptor in human colon carcinoma cells: effects of epidermal growth factor and 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3). *Exp Cell Res* 2002; **276**: 320-327.
3. **Cross HS, Nittke T, Peterlik M:** Modulation of vitamin D synthesis and catabolism in colorectal mucosa: a new target for cancer prevention. *Anticancer Res* 2009; **29**: 3705-3712.
4. **Edlich R, Mason SS, Chase ME, Fisher AL, Gubler K:** Scientific documentation of the relationship of vitamin D deficiency and the development of cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2009; **28**: 133-141.

5. **Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E:** Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; **46:** 765-781.
6. **Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE:** Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13:** 1502-1508.
7. **Gilad LA, Bresler T, Gnainsky J, Smirnoff P, Schwartz B:** Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. *J Endocrinol* 2005; **185:** 577-592.
8. **Gilad LA, Tirosh O, Schwartz B:** Phytoestrogens regulate transcription and translation of vitamin D receptor in colon cancer cells. *J Endocrinol* 2006; **191:** 387-398.
9. **Giovannucci E:** The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; **22:** 24-29.
10. **Giovannucci E:** Strengths and limitations of current epidemiologic studies: vitamin D as a modifier of colon and prostate cancer risk. *Nutr Rev* 2007; **65:** S77-79.
11. **Horvath HC, Lakatos P, Kosa JP, Bacsı K, Borka K:** The candidate oncogene CYP24A1: A potential biomarker for colorectal tumorigenesis. *J Histochem Cytochem* 2010; **58:** 277-285.
12. **Ivanyi Z, Wolfling J, Gorbe T, Szecsi M, Wittmann T:** Synthesis of regioisomeric 17beta-N-phenylpyrazolyl steroid derivatives and their inhibitory effect on 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase. *Steroids* 2010; **75:** 450-456.
13. **Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T:** Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010; **340:** b5500.
14. **Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD:** Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000; **11:** 459-466.
15. **Larriba MJ, Munoz A:** SNAIL vs vitamin D receptor expression in colon cancer: therapeutic implications. *Br J Cancer* 2005; **92:** 985-989.
16. **Lechner D, Bajna E, Adlercreutz H, Cross HS:** Genistein and 17beta-estradiol, but not equol, regulate vitamin D synthesis in human colon and breast cancer cells. *Anticancer Res* 2006; **26:** 2597-2603.
17. **Newmark HL, Yang K, Kurihara N, Fan K, Augenlicht LH:** Western-style diet-induced colonic tumors and their modulation by calcium and vitamin D in C57Bl/6 mice: a preclinical model for human sporadic colon cancer. *Carcinogenesis* 2009; **30:** 88-92.
18. **Ordóñez-Moran P, Alvarez-Díaz S, Valle N, Larriba MJ, Bonilla F:** The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on colon cancer cells depend on RhoA-ROCK-p38MAPK-MSK signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; **121:** 355-361.
19. **Ordóñez-Moran P, Larriba MJ, Palmer HG, Valero RA, Barbachano A:** RhoA-ROCK and p38MAPK-MSK mediate vitamin D effects on gene expression, phenotype, and Wnt pathway in colon cancer cells. *J Cell Biol* 2008; **183:** 697-710.
20. **Palmer HG, Larriba MJ, Garcia JM, Ordóñez-Moran P, Pena C:** The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med* 2004; **10:** 917-919.
21. **Pena C, Garcia JM, Silva J, Garcia V, Rodriguez R:** E-cadherin and vitamin D receptor regulation by SNAIL and ZEB1 in colon cancer: clinicopathological correlations. *Hum Mol Genet* 2005; **14:** 3361-3370.
22. **Rheem DS, Baylink DJ, Olafsson S, Jackson CS, Walter MH:** Prevention of colorectal cancer with vitamin D. *Scand J Gastroenterol* 2010; **45:** 775-784.
23. **Tangpricha V, Spina C, Yao M, Chen TC, Wolfe MM:** Vitamin D deficiency enhances the growth of MC-26 colon cancer xenografts in Balb/c mice. *J Nutr* 2005; **135:** 2350-2354.
24. **Tashiro K, Abe T, Oue N, Yasui W, Ryoji M:** Characterization of vitamin D-mediated induction of the CYP 24 transcription. *Mol Cell Endocrinol* 2004; **226:** 27-32.
25. **Wada K, Tanaka H, Maeda K, Inoue T, Noda E:** Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis. *Oncol Rep* 2009; **22:** 1021-1025.
26. **Wolfling J, Oravec EA, Ondre D, Mernyak E, Schneider G:** Stereoselective synthesis of some 17beta-dihydrooxazinyll steroids, as novel presumed inhibitors of 17alpha-hydroxylase-C17,20-lyase. *Steroids* 2006; **71:** 809-816.
27. **Yee SW, Jarno L, Goma MS, Elford C, Ooi LL:** Novel tetralone-derived retinoic acid metabolism blocking agents: synthesis and in vitro evaluation with liver microsomal and MCF-7 CYP26A1 cell assays. *J Med Chem* 2005; **48:** 7123-7131.
28. **Zeeb H, Greinert R:** The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int* 2010; **107:** 638-643.

Levelezési cím: Dr. Lakatos Péter  
 Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika  
 1083 Budapest, Korányi S. u 2/a.  
 E-mail: lakatos.peter@med.semmelweis-univ.hu



## A HYPOPHYSISADENOMÁS BETEGEK GONDOZÁSÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

Dr. Nemes Orsolya<sup>(1)</sup>, Dr. Csiszár Anna<sup>(1)</sup>, Dr. Rucz Károly<sup>(1)</sup>, Dr. Bajnok László<sup>(1)</sup>, Dr. Bódis Beáta<sup>(1)</sup>,  
Dr. Gulyás Erna<sup>(1)</sup>, Dr. Tarjányi Zita<sup>(1)</sup>, Dr. Nagy Zsuzsanna<sup>(2)</sup>, Dr. Dóczi Tamás<sup>(3)</sup>, Dr. Mezősi Emese<sup>(1)</sup>

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

(2) Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

(3) Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika

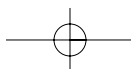
**ÖSSZEFOGLALÁS:** A *hypothalamo-hypophysealis* régió leggyakoribb daganata a *hypophysisadenoma*. A szerzők retrospektív tanulmányukat 224 beteg (113 nő és 111 férfi) adatainak feldolgozásával készítették, akik 1972 és 2011 között a Pécsi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikája Endokrinológiai Osztályán *hypophysisadenoma* miatt részesültek kezelésben. Kutatásuk célja az alkalmazott kezelési módszerek és a gondozás során fellépő szövődmények elemzése volt. Megvizsgálták a betegek kor és nem szerinti eloszlását, az adenomák méretét és a különböző szövettani típusok előfordulási gyakoriságát. Tanulmányozták a gyógyszeres, a sebészi és az irradiációs kezeléseket, valamint a szövődmények kialakulásának gyakoriságát. **Eredményeik:** Az adenomák hormontermelés szerinti vizsgálata az irodalmi adatokkal összehasonlítva 15% helyett 33%-ban hormonálisan inaktív, 66% helyett 28%-ban prolaktint termelő adenomákat mutatott. A prolactinomák 47%-a microadenoma volt, a nem funkcionáló tumorok a macroadenomák 33%-át adták. A növekedési hormont, prolaktint és adrenokortikotrop hormont termelő *hypophysisadenomás* betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a diagnózis idején, mint a plurihormonális vagy hormonálisan inaktív tumorban szenvedő társaik. A betegek 32,5%-a nem igényelt műtéti terápiát, ezen adenomák 60%-a prolactinoma, 34%-a hormonálisan nem funkcionáló tumor volt. Előbbiek a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően elsődleges gyógyszeres kezelésben részesültek. Az összes operált beteg 69%-ában bizonyult a műtét kuratívnak, 31%-nál vált indokolttá egynél több sebészeti beavatkozás. A transspheoidealis és transcranialis műtéti megoldások aránya 68% vs. 18%. Az operált betegek 14,5%-a, többségében hormonálisan inaktív adenomás beteg részesült radioterápiában is. A 224 vizsgált beteg közül 115-ben fejlődött ki különböző mértékű *hypophysiselégtelenség* a gondozás ideje alatt. Az agyalapi mirigy csökkenésének hátterében leggyakrabban nem funkcionáló daganattípus állt, valamint ennél a szövettani típusnál többször alakult ki súlyos, több tengelyt is érintő *hypophysiselégtelenség*.

**Kulcsszavak:** *hypophysisadenoma*, *hypophysiselégtelenség*, *prolactinoma*, *transspheoidealis műtét*, *transcranialis műtét*, *irradiáció*

Nemes O, Csiszár A, Rucz K, Bajnok L, Bódis B, Gulyás E, Tarjányi Z, Nagy Zs, Dóczi T, Mezősi E: OUR FOLLOW-UP EXPERIENCE OF PATIENTS WITH ANTERIOR PITUITARY ADENOMAS.

**SUMMARY:** *The most frequent tumor type of the hypothalamo-hypophyseal area is the pituitary adenoma. The authors' retrospective study is based on the data of 224 patients (113 women and 111 men), treated at their endocrine clinic with pituitary adenomas between 1972-2011. The different treatment modalities and their effectiveness and side effects were evaluated. Patients' data were analyzed in terms of gender, age, adenoma size, tissue types, therapeutic approaches (drugs, surgery, radiation) and side effects. The review of the hormone production of the pituitary adenomas revealed, that non-functioning adenomas represented 33 % and prolactinomas 28 % of the cases, versus 15% and 66% found in the literature. 47% of prolactinomas were microadenomas and non-functioning tumors represented 33% of all macroadenomas. Patients with growth hormone, or prolactin, or adrenocorticotroph hormone producing adenomas were significantly younger in time of the diagnosis, then those with non-functioning or plurihormonal pituitary adenomas. 32.5% of the patients studied did not need neurosurgery, 60% of these tumors were prolactinomas and 34% were non-functioning adenomas. The former were treated with primary medical therapy, according to the international recommendations. Surgery proved to be successful in 69% of patients, while 31% needed more than one operations. The ratio of transspheoideal ver-*

**Rövidítések:** ACTH: adrenokortikotrop hormon; ANOVA: analysis of variance/varianciaanalízis; CFF: kritikus fúziós frekvencia; FSH: folliculusstimuláló hormon; GH: growth hormone/növekedési hormon; LH: luteinizáló hormon; LINAC: linear accelerator/lineáris gyorsító; MR: mágneses rezonancia vizsgálat; TSH: thyreoidestimuláló hormon; VEP: visual evoked potential/vizuális kiváltott potenciál



*sus transcranial surgical techniques were 68% versus 18 %. After surgery, 14.5 % of patients required radiation therapy as well. In 115 patients of the studied 224, different severity of pituitary insufficiency developed during the follow-up period. In most of the cases non-functioning adenomas were responsible for the pituitary hypofunction. Also this type of tumor tended to result in more severe pituitary insufficiency, with multiple hormonal dysfunctions.*

**Keywords:** *pituitary adenoma, pituitary failure, prolactinoma, transsphenoidal surgery, transcranial surgery, radiation therapy*

*Magy Belorv Arch 2011; 64: 273–278.*

A hypothalamo-hypophysialis régió leggyakoribb daganata a hypophysisadenoma. A német hypophysistumor-regiszter 10 éves anyagában a betegek 84,6%-ában találtak hypophysisadenomát.<sup>11</sup> Az a korábbi álláspont, ami szerint ritka betegségről van szó, ma már nem állja meg a helyét. Az életkorra standardizált incidenciája az elmúlt évtizedekben 11/1 millió-ra nőtt, feltehetően az egyre korszerűbb diagnosztikai eljárásoknak köszönhetően.<sup>10</sup> A hypophysisadenomák becült prevalenciája 16,7%.<sup>4</sup> Kóronctani és radiológiai vizsgálatok alapján csaknem minden hatodik embernél kimutatható az agyalapi mirigy daganatos elváltozása. A hypophysisadenomák patogenezise különbözik a hagyományos onkogenezistől, a klasszikus onkogének és tumorsuppresszor gének mutációi ritkán hozhatók szoros összefüggésbe a kórképpel. Sokkal jelentősebb a hormonok és a növekedési faktorok szerepe ezen daganatok kialakulásában.<sup>1</sup>

A közvetlen nyomási és/vagy endokrinológiai tünetek észlelése után, a hormonvizsgálatokkal párhuzamosan kell a radiológiai vizsgálatokat elvégezni. Utóbbiak közül a sella MR-vizsgálata alapvető fontosságú. Nervus/tractus opticus sérülésre utaló jelek esetén a szemészeti (automata perimetria, CFF, VEP) és az idegsebészeti vizsgálat elengedhetetlen.<sup>3</sup> Az agyalapi mirigy működésének vizsgálatára bazális hormonmegtározásokat, illetve stimulációs és suppressziós tesztekkel használunk.<sup>8</sup> A diabetes insipidus diagnosztikájában ma is a szomjazási próba a rutin eljárás. Immunhisztokémiai módszerekkel a plurihormonális tumorok aktivitása is detektálható.<sup>8</sup>

A hypophysisadenomák kezelésében leggyakrabban sebészi vagy gyógyszeres (hypopituitarismus esetén hormonpótlás), ritkábban irradiációs kezelés alkalmazandó. Incidentalomák esetén szoros követés javasolt. Súlyos neurológiai tünetek jelentkezése, ACTH-, GH- vagy TSH-tútermelés esetén a sebészi terápia az elsőként választandó eljárás. A műtétet az esetek több mint 90%-ában transsphenoidalis feltárással végzik, csak ritkán kerül sor transcranialis tumoreltávolításra (nagy, invazív, chiasmakompressziót okozó daganatok esetén).<sup>2</sup> A prolactinomák többnyire megfelelően kezelhetők gyógyszeresen. A gonadotrop és a funkcionálisan inaktív tumoroknál jelentős hormonális eltérés és neurológiai tünetek hiányában, a beteg állapotának függvényében mérlegelendő a műtéti kezelés javallata.<sup>8</sup>

A sugárkezelés szubtotális reszekció, inoperábilis vagy recidív adenomák esetén, eredménytelen műtéti és gyógyszeres kezelés után javasolt.<sup>2</sup> Egyre népszerűbbek a sztereotaxiás sugársebészeti eljárások (pl. gamma-késsel vagy LINAC alkalmazásával), mivel esetükben rövidebb a kezelés időtartama, és szövétkiméltőbbek.<sup>9</sup>

Vizsgálatunk célja az alkalmazott kezelési módszerek és a gondozás során fellépő szövödmények elemzése volt.

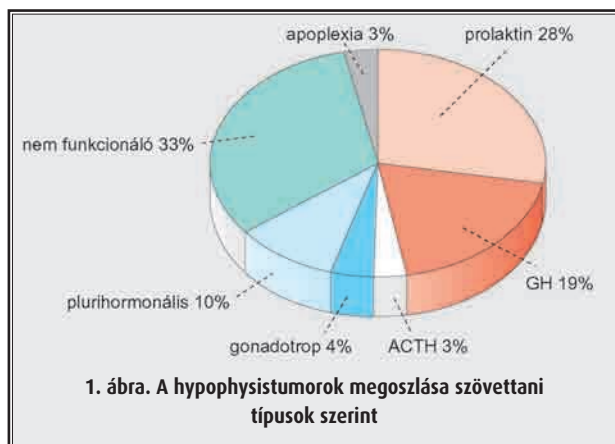
#### **Betegek és módszerek**

Retrospektív tanulmányunkat 224 beteg (113 nő és 111 férfi) adatainak feldolgozásával készítettük, akik 1972 és 2011 között a Pécsi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinikájának Endokrinológiai Osztályán hypophysisadenoma miatt részesültek kezelésben. Átlagéletkoruk a diagnózis idején 43 év volt (min.: 16 év, max.: 80 év). Az adatok értékeléséhez Windows Excel programcsomagot, a statisztikai analízishez kétmintás t-próbát,  $\chi^2$ -próbát és ANOVA-t használtunk. Megvizsgáltuk a betegek kor és nem szerinti eloszlását, az adenomák méretét és a különböző szövettani típusok előfordulási gyakoriságát. Tanulmányoztuk az alkalmazott terápiai stratégiát (gyógyszeres, sebészi és irradiációs kezelés), valamint a szövödmények kialakulásának gyakoriságát.

#### **Eredmények**

##### *Szövettani típus szerinti megoszlás*

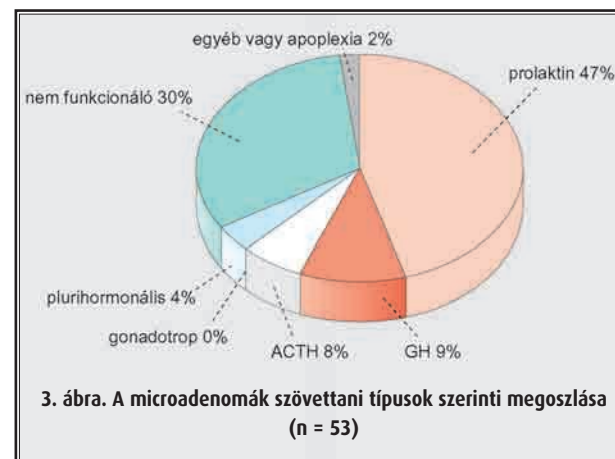
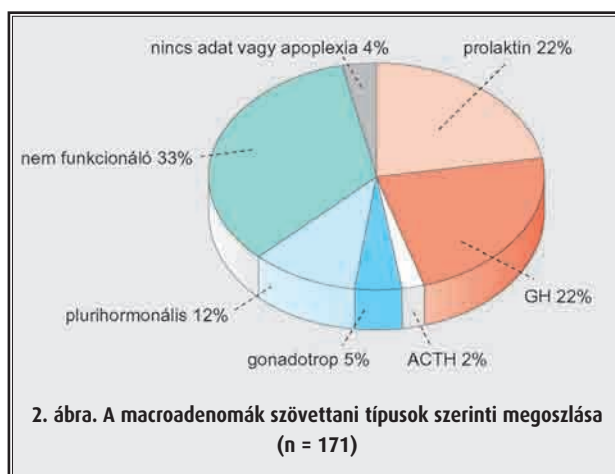
Az 1. ábrán feltüntetett szövettani megoszlás alapján hypophysisadenomás betegeink harmadában nem funkcionáló daganat igazolódott. Közel ugyanennyi, 28%-os volt a prolactinomás betegek aránya. Őket követik az acromegaliás (19%), majd a plurihormonális (10%) adenomás betegek. Az ACTH-termelő, illetve gonadotrop adenomák a szakirodalmi statisztikákhoz hasonlóan mindössze néhány százalékban (3% és 4%) fordultak elő.



#### A különböző szövettani típusok méret szerinti megoszlása

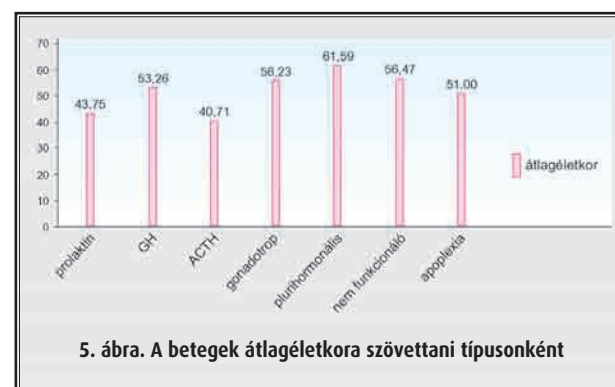
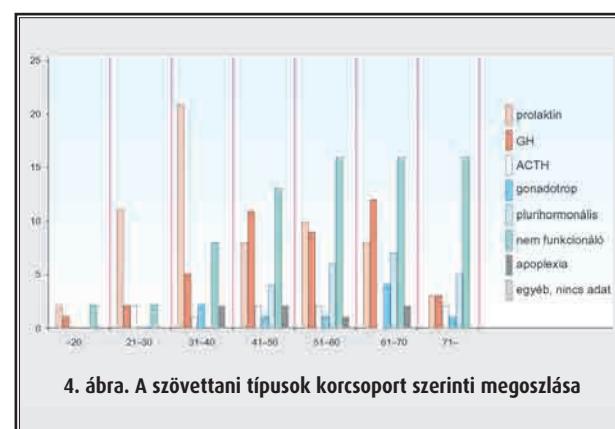
Hypophysisadenomában szenvedő betegeink közül 171 esetben mutatott a sella-MR macroadenomát (2. ábra) és 53 betegnél találtunk microadenomát (3. ábra). A macroadenomák 33%-ában nem funkcionáló daganat igazolódott a hormon- és szövettani vizsgálatok követően. Ez a típus jellemzően lassan nő, a sellát kifejezetten destruálja, és specifikus tünetek hiányában sokszor csak jelentős tumorméret-növekedés után kerül felismerésre. Adataink szerint a GH-termelő macroadenomák (22%) és a macroprolactinomák (22%) egyforma arányban fordultak elő. A gonadotrop és plurihormonális tumorok szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a macroadenomák, mint a microadenomák között (5% versus 0% és 12% versus 4%).

Microadenomás betegeinknél az ACTH- és prolactintermelő daganatok voltak túlsúlyban a macroadenomás betegek adataival összehasonlítva (8% versus 2% és 47% versus 22%). A microadenomás betegek közel fele, 47%-a prolactinomás, közel tizedük (9%) acromegalia miatt állt gondozás alatt, 30%-ban nem funkcionáló adenoma miatt kezeltük őket (3. ábra).



#### Életkor szerinti megoszlás

Betegeinket életkor szerint hét korcsoportba osztottuk (4. ábra), valamint megvizsgáltuk a különböző szövettani típusok szerint kialakított csoportokban a betegek átlagéletkorát (5. ábra).



Adataink szerint a prolaktin-, GH- és ACTH-termelő hypophysisadenomás betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a diagnózis idején, mint a plurihormonális és nem funkcionáló tumorban szenvedők. Ez

utóbbi két adenomatípussal bíró betegek átlagéletkora 61 év, illetve 56 év. Gonadotroptumoros betegeink átlagéletkora szintén magas volt, azonban ez a kis eset-szám miatt statisztikailag nem releváns. A prolactinómák halmozódása a 3. évtizedben érte el csúcát, az acromegaliás betegek esetében a 4. és 6. évtizedben diagnosztizáltuk a legtöbb esetet. A nem funkcionáló daganatok az 5-6-7. évtizedekben egyforma gyakorisággal fordultak elő. A többi vizsgált szövettani alcsoport esetében jelentős életkorbeli különbségek nem mutatkoztak.

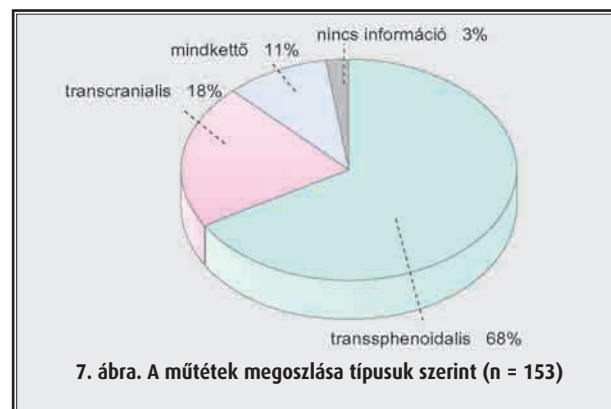
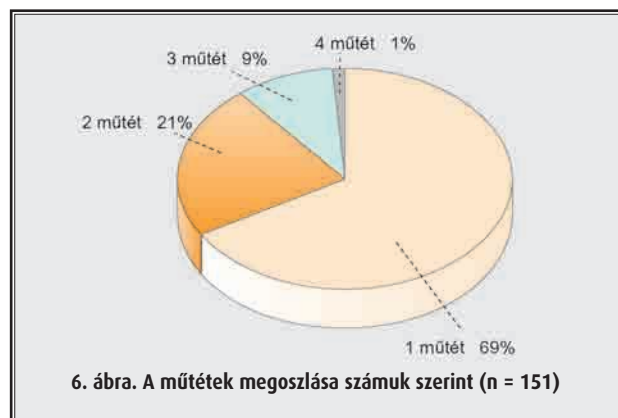
#### Műtéti kezelés

A hypophysistumorok döntő többségében csak a műtéti kezeléstől várhatunk végleges gyógyulást. A Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján több évtizedes tapasztalattal, nagy számban végeznek a hypophysisdaganatok terápiájában nélkülözhetetlen idegsebészeti beavatkozásokat transspheoidalis, ritkábban transcranialis feltárásból. Tanulmányunkban vizsgáltuk a betegekben végzett sebészeti beavatkozások számát, és összehasonlítottuk a két műtéti eljárás alkalmazásának gyakoriságát.

Hypophysisadenomás betegeink 32,5%-ában (73 beteg) nem volt szükség műtéti beavatkozásra. Közülük 45 esetben prolactinómát diagnosztizáltunk, 25 betegnél nem volt kimutatható hormonális aktivitás, 3 beteg acromegalia miatt csak gyógyszeres kezelésben részesült. A 151 műtéti terápiaiban részesülő beteg közül 104 esetben elegendő volt egy sebészi beavatkozás elvégzése, azonban a betegek 31%-ában több műtetre volt szükség (6. ábra). A betegek 68%-ában a széles körben elterjedt, kevesebb szövődménnyel járó, és kozmetikailag is előnyösebb transspheoidalis műtétet alkalmazták. 27 betegnél csak transcranialis feltárásból történt sebészeti beavatkozás, 17 esetben viszont mindkét műtéti eljárásra szükség volt (7. ábra).

#### Irradiációs kezelés

Sugárterápiás beavatkozásra a nemzetközi ajánlások szerint az eredménytelen, vagy valamilyen okból ellen-



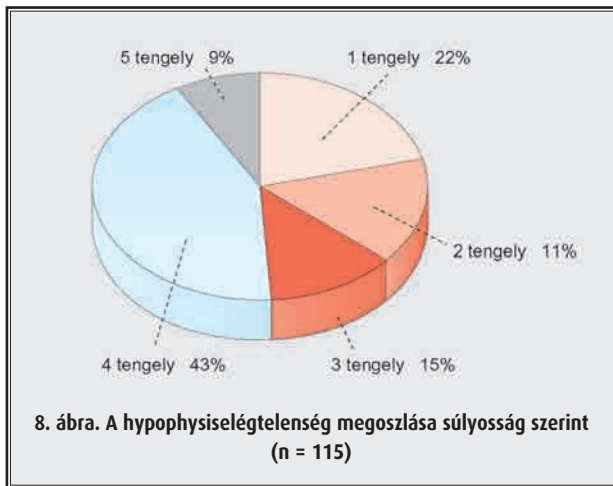
javallt gyógyszeres és/vagy műtéti terápiát követően kerülhet sor. Az irradiációs kezelés többnyire akkor válik indokolttá, ha a tumor nagy mérete miatt annak teljes reszekciója nem kivitelezhető, vagy a látszólag totális daganateltávolítást követő hormonvizsgálatok aktív reziduális tumor jelenlétét igazolják. Napjainkban a hagyományos besugárzási módszerektől eltérő sugársebészeti beavatkozások nyerne teret.

A 151 hypophysisadenoma miatt operált beteg közül 22 esetben sugárkezelésre is szükség volt (10 betegnél egy, 6 betegnél kettő, 4 betegnél három, 2 betegnél négy műtét szerepelt az anamnézisben). Az esetek felében nem funkcionáló tumor miatt került sor sugárterápiára. A nagy, invazív terjedésű prolaktin- és GH-termelő adenomák 18%-a indokolt sugárkezelést is. Egy-egy esetben gonadotrop- és ACTH-termelő adenoma miatt történt irradiáció.

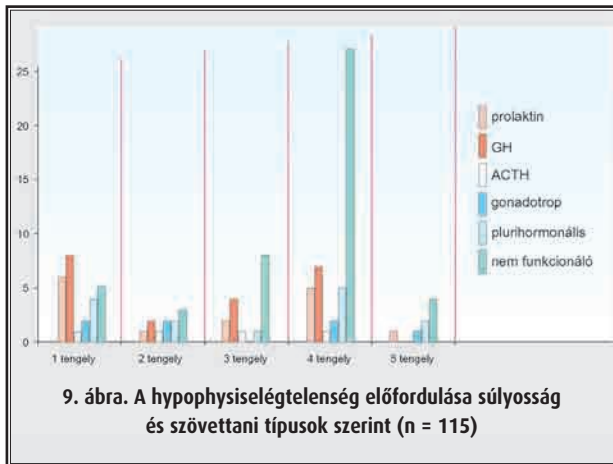
#### Hypophysis elégtelenség

A hypophysisadenomák szövődményeként a különböző súlyosságú hypophysiselégtelenség kialakulása gyakori. Az esetenként óriásira növe adenoma a hypophysis ép részére nyomást gyakorolva elpusztíthatja a normális sejteket, vagy gátolhatja azok működését. Műtéti beavatkozás során is sérülhet, vagy eltávolításra kerülhet az addig ép hypophysisállomány. Legtöbbször részleges adenohipophysis-elégtelenség alakul ki, az ennek megfelelő klinikai képpel és laboratóriumi eltérésekkel. Ritkábban számolhatunk panhypopituitarizmussal kialakulásával.

Betegeink közül 115 esetben igazolódott hypophysiselégtelenség. A betegek 43%-ában négy, 15%-ában három és 9%-ában mind az öt tengely érintett volt. Az esetek mindössze 33%-ában fordult elő a kevésbé súlyos egy vagy két tengely elégtelenség (8. ábra). Jelentősen gyakrabban találtunk 3 vagy 4 tengely érintettséget nem funkcionáló daganatos betegeinknél (9. ábra). Egyéb lényeges összefüggés nem mutatkozott a többi szövettani típust összevetve a hypophysiselégtelenség súlyosságának mértékével. 41%-ban nem funkcionáló daganat, 18%-ban GH-t és 13%-ban prolaktint termelő adenoma következtében alakult ki az agyalapi

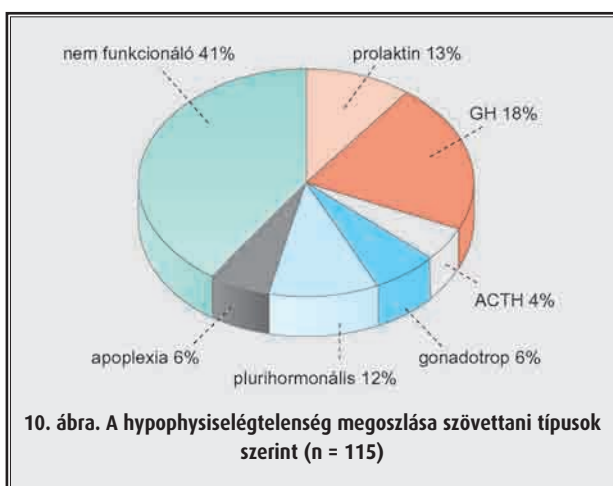


8. ábra. A hypophysiselégtelenség megoszlása súlyosság szerint (n = 115)



9. ábra. A hypophysiselégtelenség előfordulása súlyosság és szövettani típusok szerint (n = 115)

mirigy különböző súlyosságú csökkent működése. A fennmaradó 28%-ban plurihormonális, gonadotrop- vagy ACTH-szekretáló adenoma, illetve a tumor bevérvése állt a hypophysiselégtelenség háttérben (10. ábra).



10. ábra. A hypophysiselégtelenség megoszlása szövettani típusok szerint (n = 115)

## Megbeszélés

Retrospektív vizsgálatunkhoz igazolt hypophysisadenomás betegeket válogattunk be, akiket nem, korcsoport, daganattípus és -méret, valamint az alkalmazott terápiás stratégia alapján vizsgáltunk. Kutatásunk elsődleges célja a régióból klinikánkra érkező betegek ellátása során alkalmazott kezelési módszerek áttekintése volt, részletesen tanulmányozva azok jellegét, hatékonyságát, és a gondozás folyamán fellépő szövődeményeket.

Az adenomák hormontermelés szerinti vizsgálata az irodalmi adatokkal összehasonlítva 15% helyett 33%-ban hormonálisan inaktív, 66% helyett 28%-ban prolaktint termelő adenomákat mutatott.<sup>11</sup> Az említett két leggyakoribb szövettani típus mellett a többi entitás a nemzetközi átlaghoz hasonlóan, számottevően alacsonyabb százalékban fordult elő. A prolactinomák 39%-a microadenoma, míg a nem funkcionáló daganatok többnyire nagyra növe, súlyos kompressziós tünetekkel járó macroadenomák. A micro- és macroadenomák előfordulási gyakorisága és hormontermelés szerinti megoszlása közel megegyezik a témában rendelkezésre álló statisztikai adatokkal. A tünetekkel járó, diagnosztizált microadenomák lényegesen ritkábban fordultak elő, mint a macroadenomák: irodalmi adatok szerint 6–10%, az általunk vizsgált betegek között 23,6% volt a microadenomák előfordulási gyakorisága. A klinikailag néma, fel nem ismert microadenomák prevalenciája azonban jelentősen meghaladja a macroadenomákét. Tanulmányoztuk a különböző szövettani típusok életkor szerinti megoszlását. Ennek alapján a GH-, prolaktin- és ACTH-termelő adenomás betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a diagnózis idején, mint a plurihormonális vagy hormonálisan inaktív tumorban szenvedő betegek. Vizsgálatunk adatai egybeesnek a nemzetközi kutatási eredményekkel. Több tanulmány alátámasztotta, hogy a prolactinomák a 2. és 5. évtized, míg a hormonálisan inaktív tumorok a 4. és 8. évtized között jelentkeznek leggyakrabban. Ezzel szemben a GH-, ACTH- és TSH-szekretáló tumorok életkor szerint sokkal egyenletesebb eloszlást mutatnak a felnőtt népességben.<sup>4</sup> A hypophysisadenomás betegek többségében a gondozás során indokoltá válik sebészeti beavatkozás elvégzése. Betegeink 32,5%-a nem igényelt műtéti terápiát. Ezen adenomák 60%-a prolactinoma, 34%-a hormonálisan nem funkcionáló tumor volt. A nemzetközi ajánlások első vonalbeli kezelésként a konzervatív terápiát támogatják prolaktin-termelő adenomák esetén, hiszen a szövődésmenyes prolactinomák napjainkban jól kontrollálhatóak kizárólag gyógyszeres kezeléssel (bromocriptin, quinagolid, cabergolin).<sup>6</sup> Betegeink 67,4%-ában történt műtéti beavatkozás. Az összes operált beteg 69%-ában bizonyult a műtét kuratívnak, a többi esetben recidíva vagy szubtotális reszekció miatt reoperációra volt szükség. A hypophysistumorok kezelését vizsgáló tanulmányok 10–25%-ban számoltak be műtétet követő recidíváról.

Tanulmányunk alapján a műtéten átesett betegek 31%-ánál vált indokolttá egynél több sebészeti beavatkozás elvégzése. A műtéti technika folyamatos fejlődése, és az idegsebészek egyre nagyobb tapasztalata következtében még pontosabbá és biztonságosabbá váltak a transzsfenoidális műtétek. Az utóbbi időben megjelent cikkek szerint a műtétek csaknem 90%-át transzsfenoidális feltárásból végzik, és csak ennek sikertelenségét követően, reziduális vagy invazív suprasellaris daganat esetén merül fel transcranialis behatolásból végzett sebészeti beavatkozás.<sup>7</sup> Az általunk nyomon követett betegcsoport 18%-ában transcranialis feltárásból történt műtéti beavatkozás. A közelmúlt kezelési stratégiáját vizsgáló szakirodalmi adatok és kutatásunk eredményei közti eltérés egyik lehetséges oka, hogy az általunk tanulmányozott adatok az elmúlt négy évtizedre visszamenő beteganyagból származnak. A 70-es, 80-as években nagyobb arányban végeztek transcranialis behatolásból hypophysisresekciót, valamint gyakrabban alkalmaztak esetenként súlyos hypopituitarismushoz vezető hagyományos eljárással kivitelezett sugárkezelést. Az általunk vizsgált, műtéten átesett betegek 14,5%-a, az összes hypophysisadenoma miatt gondozott beteg 10%-a (többségében hormonálisan inaktív tumoros beteg) részesült radioterápiában. A sugárkezelés következtében fellépő potenciálisan súlyos mellékhatások jelentősen korlátozzák e terápia alkalmazási körét.<sup>5</sup> A műtéti vagy irradiációs kezelés, vagy a nagyra növő tumor ép hypophysissterületre gyakorolt kompressziója következtében kialakuló, leggyakrabban fellépő szövödmény a hypophysiselégtelenség. A gondozás ideje alatt 224 vizsgált betegünk közül 115 esetben fejlődött ki valamilyen mértékű hypophysiselégtelenség. Az agyalapi mirigy csökkent működésének háttérében leggyakrabban nem funkcionáló daganattípus állt, valamint ennél a szövettani típusnál többször alakult ki súlyos, több tengelyt is érintő hypophysiselégtelenség.

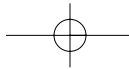
Az elmúlt évtizedekben jelentős eredmények születtek a hypophysistumorok komplex kezelésében, ezáltal hatékonyabb és kevesebb mellékhatással járó gyógyszereket alkalmazunk. A tumorok többségét transzsfenoidális behatolásból távolítják el, a hagyományos sugárkezelést pedig fokozatosan felváltja a

sztereotaxiás radioterápia. Bár a hypophysisadenomák többsége klinikai jelentőséggel nem rendelkező incidentaloma, a nagy előfordulási gyakoriság és a kórkép kezelésével kapcsolatban napjainkban is felmerülő problémák további kutatásokra sarkallnak. Ezek segítségével jobban megismerhetjük a hypophysistumorok biológiai viselkedését, valamint eredményesebb terápiás módszereket dolgozhatunk ki.

#### Irodalom

1. **Asa SL, Ezzat S:** The pathogenesis of pituitary tumours. *Nature Reviews Cancer* 2002; **2:** 836-849.
2. **Chanson P, Salenave S:** Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol* 2004; **29:** 241-275.
3. **Czirják S:** A hypothalamus-hypophysis tengely daganatai. *Hippocrates* 2002; **4:** 44-51.
4. **Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE:** The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; **101:** 613-619.
5. **Ghostine S, Ghostine MS, Johnson WD:** Radiation therapy in the treatment of pituitary tumors. *Neurosurg Focus* 2008; **24:** E8.
6. **Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A:** Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews* 2006; **27:** 485-534.
7. **Jane, Jr. J.A., Laws, Jr. ER:** The surgical management of pituitary adenomas in a series of 2093 patients. *J Am Coll Surg* 2001; **193:** 651-659.
8. **Mezősi E, Nemes O:** A hypophysis adenomák kezelése. *Orv Hetil* 2009; **150:** 1803-1810.
9. **Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannenmacher M:** Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **50:** 1279-1286.
10. **Nilsson B, Gustavsson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B:** Pituitary Adenomas in Sweden between 1958 and 1991: Incidence, Survival and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85:** 1420-1425.
11. **Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S:** Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007; **156:** 203-216.

Levelezési cím: Dr. Mezősi Emese  
Pécsi Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar,  
I. sz. Belgyógyászati Klinika  
7624 Pécs, Ifjúság u. 13.  
E-mail: emese.mezosi@aok.pte.hu



## MEGELŐZHETŐ-E A GRAVES-BETEG NŐK MAGZATÁNAK/ ÚJSZÜLÖTTJÉNEK PAJZSMIRIGY-DISZFUNKCIÓJA?\*

Dr. Péter Ferenc

Szent János Kórház és Észak-Buda Egyesített Kórházai Budai Gyermekkórház Telephely

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Graves-beteg nők graviditásának magzatra, újszülöttre vonatkozó esetleges következményeit nem gyakoriságuk, hanem potenciális súlyosságuk miatt kell(ene) lehetőség szerint megelőzni. Ennek mai feltétele a betegség, illetve a vér magas TSH-receptor elleni antitest koncentrációjának korai felismerése, valamint a kórkép optimális ellátása. Foglalkozik a közlemény azokkal a helyzetekkel, amelyek a magzat, illetve újszülött immunhyperthyreosisához, illetve hypothyreosisához vezethetnek. Kiemeli a korai felismerésben a több szakterület részvételét feltételező együttműködés szükségességét, a gravidák teljes körű szűrővizsgálatának szorgalmazásáról szóló állásfoglalásokat, továbbá a kezeléssel kapcsolatos újabb nézeteket, így a propylthiouracil adásával kapcsolatban kialakult aggályok alapján megjelent javaslatokat. Végül ismerteti néhány olyan újabb kezdeményezést, amelyek a magas antitestszint visszaszoríthatóságával, valós prevencióval kecsegtetnek.

**Kulcsszavak:** Graves-betegség, pajzsmirigy-diszfunkció, magzat, újszülött, megelőzés

**Péter F.: CAN WE PREVENT THYROID DYSFUNCTION IN THE OFFSPRING OF MOTHER WITH GRAVES' DISEASE?**

**SUMMARY:** *The prevention of the possible consequences in offspring of mothers with Graves' disease is (would be) important not because of their frequency but because of potential severity. The condition of avoidance of the thyroid dysfunction in these offsprings consists in the early recognition of the disease, and/or high concentration of TSH receptor antibodies as well as the best cure of the disease. This review deals with those situations, which may cause immunhyperthyroidism or hypothyroidism in the offspring. It emphasises some published opinions on the necessity of cooperation between the different specialists, on the support of general thyroid screening during pregnancy, moreover on the recent view about the optimum antithyroid drug therapy, thus on the formed worrying related to propylthiouracil treatment. Finally, there are outlined some new initiatives, which are promising with suppression of the high level of TSH receptor antibodies as a real prevention.*

**Keywords:** Graves' disease, thyroid dysfunction, offspring, prevention

Magy Belorv Arch 2011; 64: 279–283.

A magzat és újszülött pajzsmirigyhormon-háztartása sok körülménytől függ; ezek között jelentős helyet foglal el az anya pajzsmirigyének graviditás előtti és alatti, olykor graviditás utáni állapota. A helyes megítélés és az optimális ellátás biztosítása – az utód szempontjából – komplex feladat. A nemzetközi gyakorlat szerint mindez akkor lehet igazán eredményes, ha részt vesz benne a nőgyógyászon kívül a belgyógyász endokrinológus, az UH-specialista, laboratóriumi szakember, neonatológus és gyermekendokrinológus is.<sup>22, 23</sup> Egyre több dolgozat jelenik meg a Graves-beteg (G-beteg) anyák kezeléséről, újabb javaslatokkal. Ebben sincs egységes álláspont<sup>2</sup>, de a közlemények ritkán koncentrálnak az anya kezelésének azokra a szempontjaira, amelyekkel elkerülhető, vagy visszaszorítható a

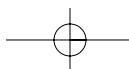
magzat és újszülött pajzsmirigy-diszfunkciója. Ez az áttekintő összefoglalás erre törekszik a 2009-es „Pajzsmirigyműködés és terhesség” című hazai konferencián elhangzott néhány előadásra is építve, amelyek az MBA előző évfolyamának 3. számában jelentek meg.<sup>3, 19, 28</sup>

### Milyen pajzsmirigy-diszfunkció fejlődhet ki Graves-beteg nők magzatában/újszülöttjében?

Nevezéktan

Mai napig számos megnevezést használnak a G-beteg anya magzatában, illetve újszülöttjében jelentkező következményes pajzsmirigybetegségek tárgyalásakor,

\*ENDOPED konferencián (Győr, 2011. május 7-8.) elhangzott referátum alapján



így fetal/neonatal Graves' disease, neonatal thyrotoxicosis, transient neonatal hyperthyroidism.<sup>7,11</sup> Megítélésünk szerint minden lényeges körülményt magában foglaló egységes megnevezés lenne a magzati, illetve újszülött immunhyperthyreosis, illetve hypothyreosis (fetal/neonatal immunhyperthyroidism, hypothyroidism). Az anyai G-betegség esetén a magzati/újszülött pajzsmirigy-diszfunkció ugyanis többnyire anyai immunoglobulin okozta immunmediált betegség (nem újszülött G-betegség). A G-beteg anyából a TSH-receptort serkentő és blokkoló antitestek (TRSAb és TRBAb) egyaránt átjuthatnak a placentán (immunhyper/hypothyreosis); a hyperthyreosis nem feltétlenül thyreotoxicosis: az anyából a magzatba jutó TRSAb gyakran csak hyperthyreosist okoz, nem thyreotoxicosist, és az átmenetiség a betegség patogeneziséből értelemszerűen adódik: az anyai immunoglobulin/pajzsmirigygátló gyógyszer (ATD) hatása addig tart, amíg el nem tűnik az újszülöttről.

#### Kórformák

Azokat a magzati/újszülött pajzsmirigy-diszfunkció formákat, melyekkel a G-beteg anyáknak potenciálisan számolni lehet, az 1. táblázat tartalmazza.

#### 1. táblázat. Lehetséges magzati/újszülött pajzsmirigy-diszfunkciós kórformák terhes nő Graves-betegségével kapcsolatban

1. Anyai TRSAb okozta immunhyperthyreosis a magzatban/újszülöttben
  - a) Kezeletlen/rosszul kezelt (ATD-aluldozozás) G-betegség terhesség alatt, magas TRSAb-titerrel
  - b) Definitív kezelés (radiojód, műtét) után hypothyreoid vagy (L-T<sub>4</sub>-pótlással) euthyreoid állapotban, magas TRSAb-titerrel
2. G-beteg anya hypothyreotikus magzata/újszülöttje
  - a) A magzat/újszülött szempontjából túladagolt anyai ATD-terápia
  - b) G-betegség miatt definitív kezelésben részesített, hypothyreotikusá vált anya elégtelen L-T<sub>4</sub>-pótlással
  - c) Anyai TRBAb okozta átmeneti primer hypothyreosis
  - d) Anyai TRSAb okozta centrális hypothyreosis

#### Miért kell(ene) ezeket a kórformákat megelőzni?

##### Gyakoriság

A G-betegség graviditas alatti gyakoriságáról többféle számadat található: 0,1–0,4%-tól 1,<sup>9</sup> 2–3%-ig.<sup>2,7</sup> A magzati immunhyperthyreosis gyakoriságát még nehe-

zebb megadni, hiszen biztosan többször fordul elő, mint ahányszor felismerik. Újszülöttek között az immunhyperthyreosis előfordulását a G-beteg anyák gyermekeinek 2–3%-ára,<sup>1, 22, 23</sup> illetve 1–5%-ára (2), mások 2–10%-ára becsülik.<sup>16</sup>

#### Kockázatok

1. Magzati strúma, intrauterin növekedési retardáció (IUGR), gyorsult (a femur distalis fejec a 32. gesztációs hét előtt megjelenik), vagy hypothyreosisban lassult csontérés, oligohydramnion (felismerésük szonográfiai technika és szakértelem kérdése), a magzati szív működés rendellenessége (pl. extrém tachycardia: > 160/min);

2. Abortus,<sup>24</sup> koraszülés,<sup>2</sup> fejlődési rendellenesség,<sup>8</sup> túladagolt ATD esetén magzati, illetve átmeneti újszülöttkori (ATD okozta) hypothyreosis,<sup>6</sup> a központi idegrendszer hyper- vagy hypothyreosisban egyaránt előforduló, később manifesztálódó fejlődési zavara,<sup>1</sup> hyperthyreosisban craniosynostosis;<sup>25</sup>

3. Propylthiouraciltól (PTU) esetleg fatális kimenetelű hepatotoxicitás, aminek gyakoriságát a kezelt gyermekek között 1 : 1000-ban adják meg;<sup>9, 15</sup>

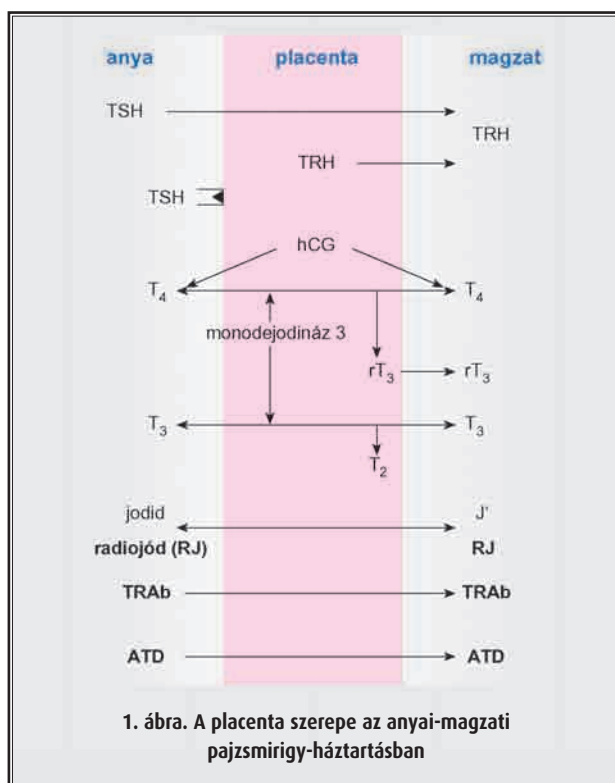
4. Exitus, elsősorban szívhalál.<sup>6, 22</sup>

*Megelőzésükre tehát nem gyakoriságuk, hanem kockázataik miatt kell törekedni.<sup>2</sup>*

#### Néhány alapvető szempont az optimális ellátás biztosításához

A témához körültekintő elméleti, klinikai és labordiagnosztikai alapok olvashatók a bevezetőben citált dolgozatokban.<sup>3, 18, 28</sup> Kiemelkedő jelentőségű, hogy graviditás alatt csökken az immunológiai aktivitás, így a TRAb-titer is; mindez a post partum időszakban jelentősen megnő.<sup>29</sup> Figyelemre méltó az a japán megfigyelés, miszerint a harmadik trimeszterben tartós euthyreoid állapot és nem túl magas TRAb-szint mellett befejezve az ATD-kezelést, a post partum időszakban gyakran relapsus jelentkezett.<sup>19</sup>

Az anyai-magzati pajzsmirigyhormon-háztartás összefüggéseinek jelentős szereplője a placenta. Ezt demonstrálja az 1. ábra. Az anyai és placentaeredetű TRH egyaránt átjut a magzatba, a TSH nem. A placentaeredetű hCG fokozza a pajzsmirigyhormon-képzést, ami az első trimeszter jellemzője. Ennek némi átmeneti TSH-szint-csökkenés is a következménye. A T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub> átjutnak a placentán, illetve részben dejodinálódnak (reverz T<sub>3</sub>, T<sub>2</sub> képződik). Az inaktív és radioaktív jód teljes mértékben átkerül az anyából a magzatba, és annak pajzsmirigyében koncentrálnak, ezért graviditás alatt radiojód-vizsgálat és -terápia nem megengedett. Kulcsszereplői a G-beteg gravidák magzati/újszülötti pajzsmirigy-diszfunkciójának az anyában képződött TRAb és a pajzsmirigyműködést gátló ATD.



### Mit lehet(ne), ill. kell(ene) tenni a G-beteg nők magzatainak/újszülöttjeinek különféle mechanizmussal létrejött pajzsmirigy-diszfunkciójának megelőzése terén?

A lehetséges, illetve szükséges teendők a 2. táblázatban kerültek felsorolásra.

G-beteg, vagy emiatt korábban kezelt nők esetében a graviditás tervezését lehet úgy alakítani, hogy a magzat elkerülhesse az immunmediált,<sup>30</sup> vagy ATD okozta<sup>6</sup> pajzsmirigy-diszfunkciót.

A TRAb vizsgálata nemcsak aktív G-betegség esetén, hanem korábban eredményesen kezelt, esetleg definitív eljárással (radiojód, műtét) megoldott esetekben is elengedhetetlen.<sup>16</sup> Radikális definitív ellátás után, alacsony TRAb-értékkel – euthyreoid állapotban – magzati pajzsmirigy-zavar kockázata nélkül vállalható a gyermekáldás. Egyébként a specifikus immunglobulin szint mértékétől függően tanácsos az esetleges graviditást halasztani. Az a felfogás, miszerint a gyermekvállalás előtt a G-betegséget mindig definitíven kellene megoldani, azért is túlzás, mert graviditás alatt a pajzsmirigy autoimmun folyamatok is csendesednek.<sup>29</sup>

Vita tárgyát képezi a gravidák pajzsmirigyszűrésének témaköre. A konszenzus ajánlás szerint csak az előzmények alapján történő, célzott TSH/ $FT_4$  szűrés indokolt.<sup>1</sup> Több összehasonlító vizsgálat szerint így az érintettek harmadát-felét nem ismerik fel időben.<sup>12, 13</sup> Két ismert szakértő, Glinoer és Spencer a közelmúltban egyértelműen a gravidák teljes körű TSH-szűrésének szükségessége mellett álltak ki.<sup>12</sup> A leletek értékelésében

### 2. táblázat. Lehetséges illetve szükséges teendők

#### 1. Graviditás előtt

- Hyperthyreotikus G-beteg nők esetében a graviditás halasztása tartós euthyreoid állapotig (magzatvesztés); TRAb-titer fontos!
- Tervezett graviditás radiojódkezelés után 6–12 hónappal halasztandó; a TRAb-szinttől függően műtét után is
- Radikálisabb definitív beavatkozás gyorsítja a TRAb-eliminációt

#### 2. Graviditás alatt

- A gravidák (kórelőzmény szerinti) célzott pajzsmirigy-szűrés (elfogadott nemzetközi ajánlások), ill. általános szűrés (csak javaslat)
- Trimeszterspecifikus referenciatartomány használata ajánlott (eltérő módszerek, jódeállottság stb. zavarának)
- Eltérő ATD-adag okoz hypothyreosist az anyában, ill. a magzatban. A magzati hypothyreosis (irreverzibilis központi idegrendszeri károsodás) elkerülhető, ha az anya  $FT_4$  szintje a trimeszterspecifikus referenciatartomány felső határánál marad! Blokkterápia nem ajánlott (a  $T_4$  kevésbé jut a magzatba, mint az ATD)
- Magas TRAb-titerű eu-, ill. hypothyreotikus anya ATD-vel kezelendő, ha magzata hyperthyreotikus („The fetus as a patient”). Ekkor szükség lehet anyai  $L-T_4$ -pótlásra
- Magzati pajzsmirigyméret, szív működés, szomatikus és csontfejlődés, anyai TRAb-szint rendszeres ellenőrzése; esetleg magzati hormonszint

#### 3. Születés után

Az újszülött esetleges pajzsmirigydiszfunkciójának ATD. ill.  $L-T_4$ -terápiája a TRAb követésével

még nem általános a trimeszterspecifikus referenciatartomány (TSRT) alkalmazása, ami pedig jelentősen növeli a vizsgálati eredmények hasznát.<sup>1, 6, 12, 13, 28</sup>

Ha szükség van a G-beteg grávida ATD kezelésére, figyelembe kell venni, hogy a TSRT középső vagy alsó harmadába visszaszorított  $FT_4$ -szint esetén megnő a magzati hypothyreosis kockázata (az ilyen újszülöttek több mint harmada hypothyreotikusan születik)! A felső határ közelében lévő anyai  $FT_4$ -érték esetén az újszülöttek <10%-a lehet csak hypothyreotikus (a magzati/újszülöttkori hypothyreosis irreverzibilis káros idegrendszeri következményei közismertek). Az ATD-kezeléskor arra is kell gondolni, hogy átjutása a placentán kifejezettebb a thyroxinénál.<sup>17</sup> Az ATD és thyroxin együttes adása ezért csak akkor megengedett, ha hypothyreotikus állapotban lévő anya magzatának TRAb-mediált immunhyperthyreosist az anyának adott ATD-vel kezeljük, és egyidejűleg igyekszünk az anya hypothyreosist is korrigálni.

Az ATD-kezeléssel kapcsolatos legfrissebb állás-

pont a propylthiouracil- (PTU-) kezelés lehetséges súlyos következményeinek előtérbe kerülése. Egy-egy esetleírás kapcsán a PTU már korábban bekerült a gyakori hepatotoxicus hatású gyógyszerek közé (akut, idiosyncrasiás hepatocellularis toxicitás), de csak a legutóbbi időben vált ismertebbé, hogy milyen súlyos májkárosodást okozhat (májtranszplantációk, halálos esetek), különösen gyermekkorban.<sup>9, 15</sup>

A graviditás alatt végzett ATD-kezelések következményeinek széles körű tanulmányozása eredményeként jelenleg az az álláspont, hogy a methimazol teratogén mellékhatása miatt az első trimeszterben a PTU-kezelés jelenti a kisebb kockázatot, a graviditás további kétharmadában azonban a methimazol (thiamazol), ezért a gravidák ATD-kezelését a harmadik gesztációs hónap végén ebben az értelemben váltani kell.<sup>1, 6, 9, 15</sup>

Ha a magzat szonográfias vizsgálata szerint szomatikus és csontfejlődése ép, strúma nem jelentkezik, a szív működés ritmusa is rendben van, magzati pajzsmirigy-diszfunkció nem valószínű. Először a pajzsmirigy méretének, majd szerkezetének a változása szokott feltűnni (átlagosan a 29. gesztációs héttől tudják detektálni, de leírták már a 19. gesztációs héten is a strúma megjelenését). Ha a keringés gyorsult vagy lassult volt még nem segít a fokozott, illetve csökkent működést illetően, eligazíthat a pajzsmirigy szerkezetének változása.<sup>6</sup> előbbire utal, ha a centrális rész vascularizáltabb, utóbbira, ha ez inkább a perifériás részre jellemző.

Ritkán chordocentesissal nyert vérmintából kell hormon- és antitestvizsgálatokat végezni; ennél kisebb kockázatú az amniocentesissal történő mintanyerés.

Az anyai TRAb-szint, illetve ATD-kezelés függvényében az újszülöttben többféle pajzsmirigy-diszfunkció jelentkezhet. Az egyes körképek olykor egymást váltogatják.<sup>7, 21</sup> Az élet első napjaiban az anyai ATD-hatás uralhatja a képet (hypothyreosis), ami néhány nap alatt rendeződhet. Megmaradhat a hypothyreosis, ha az anyából jelentős mennyiségű gátló antitest, TRAb marad az újszülöttben. Ez a konstelláció ritka: 1 : 180 000.<sup>7</sup> Nagyobb affinitással kötődve a TSH-receptorokhoz (TSHR) a TRSAb-nél, eltűnéséig nem jelentkeznek a hyperthyreoticus tünetek még akkor sem, ha jelen vannak. Ilyenkor a fokozott hormonképzés klinikai képe a második, esetleg csak a harmadik héten manifesztálódik (amikor a csecsemő már otthon van!). G-beteg anya újszülöttjének igen magas TRAb-szintje esetén gyanakodhatunk, hogy nem történik-e meg a hypothyreosis – hyperthyreosis váltás?

Ugyancsak ritkaság az újszülött – többnyire rövid ideig tartó, de olykor thyroxinnal kezelendő – centrális hypothyreosis, amit korábban csak nem, vagy rosszul kezelt G-beteg anyák gyermekeinél írtak le.<sup>14</sup> Legutóbb adekvátan kezelt anya gyermekében is észlelték,<sup>31</sup> módosítva a patogenezisre vonatkozó korábbi feltevést. Míg előbb az anyai TRSAb okozta hyperthyreoticus magzati miliót vélték a magzati TRH-TSH tengely átmeneti szuppresszióját háttérben, utóbb az anyai stimuló immunoglobulin közvetlen szerepét feltétele-

zik<sup>31</sup> a magzati TSH-termelésben („ultra short-loop feedback mechanizmus”).

Említésre érdemes, hogy míg korábban a szoptató anyáknak inkább a PTU-t ajánlották, most – a fentebb részletezett megfontolásból – a PTU kerülését javasolják.

### **Milyen elméleti lehetőségek vannak az első számú kulcsszereplő, a TRAb képződését, hatását megakadályozó, vagy legalább gátló eljárásokat illetően?**

A továbblépés elméleti lehetőségeiből:

1. Az apától származó magzati thrombocyta antigén elleni anyai alloimmunizáció következményeként kialakulhat a magzat, illetve újszülött alloimmun thrombocytopeniája, esetleg in utero intracranialis vérzéssel, immunthrombocytopeniás purpurával. Kezelésében a nagy adagú iv. immunoglobulin (IVIG) adást évtizedek óta eredményesen alkalmazzák. A magzat, illetve újszülött betegségének megelőzésére bevált az anya 1-2 g/kg/hét IVIG kezelése. A közelmúltban megjelent referátum szerint „... a magzati alloimmun thrombocytopeniát egyértelműen IVIG adásával kell kezelni”.<sup>10</sup> Ezt a megelőző kezelést eredményesen adják egyéb autoimmun anya-magzat, illetve újszülött körképekben is.<sup>27</sup>

Igen magas TRAb-szinttel rendelkező újszülött immunhyperthyreosisának kezelésében – egy eset kapcsán – az IVIG-kezelést frappáns eredményűnek találtuk.<sup>5, 21</sup> Az autoimmun körképekben a magzat számára preventív anyai kezelések eredményessége alapján feltételezhető, hogy az anya magas TRAb-szinttel járó immunhyperthyreosis esetén ugyancsak hatékony lenne az IVIG-kezelés a magzati immunhyperthyreosis kialakulásának megelőzésében, illetve súlyosságának mérséklésében.

2. Specifikusabb lehetőség bontakozik a TRAb hatású humán monoklonális antitest (5C9) izolálása eredményeként, ami képes gátolni a humán TSH, valamint TRSAb TSHR-hoz kötődését.<sup>26</sup> Ezen szerzők a TSHR-aktivitás befolyásolására alkalmas új típusú gyógyszer kidolgozására végeznek in vitro kísérleteket.

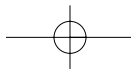
3. Egy másik munkacsoport a gonadotropinreceptorok, majd a TSHR kis molekulásúlyú agonistáinak közlése után TSHR-antagonistát is izoláltak.<sup>20</sup> E közlemény szerkesztője kommentátora „Sikeres kísérletek kis molekulásúlyú TSHR-antagonistával” címmel szellemesen írja: „Antithyroid drugs are 65 years old: time for retirement?”<sup>24</sup>

Összefoglalóan megállapítható, hogy G-beteg anyák magzatának/újszülöttének esetleges pajzsmirigy-diszfunkciójáért elsősorban a placentán átjutó TRAb, illetve ATD tehető felelőssé. Az anya és a magzat gondos monitorozása: anyai pajzsmirigystátus hormonális és immunológiai ellenőrzése; a magzat pajzsmirigyméretének/szerkezetének, szomatikus fejlődésének (UH), keringési állapotának követése, az anya ATD-kezelése milyenségének és adagjának optimális megválasztása, az újszülött pajzsmirigystátusának korai feltérképezése elősegíthetik az utód egészségének megőrzését.

## Irodalom

1. **Abalovich 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 Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92** (8 Suppl): S1-S47.
2. **Azizi F, Amouzegar A:** Management of hyperthyroidism during pregnancy and lactation. *Eur J Endocrinol* 2011; **164**: 871-876.
3. **Balázs Cs:** A pajzsmirigyműködés és az immunrendszer változásai terhesség alatt: anya és magzat. *Magy Belorv Arch* 2010; **63**: 137-141.
4. **Beck-Peccoz P:** Antithyroid drugs are 65 years old: time for retirement? (Editorial) *Endocrinology* 2008; **149**: 5943-5944.
5. **Beregszászi M, Muzsnai Á, Kalmár Á, Péter F:** Neonatal thyrotoxicosis. *Gyermekgyógyászat* 1997; **48**: 427-429.
6. **Bliddal S, Rasmussen AK, Sundberg K, Brocks V, Feldt-Rasmussen U:** Antithyroid drug-induced fetal goitrous hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **7**: 1-11.
7. **Brown RS:** The thyroid. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. (6<sup>th</sup> ed.) Brook C, Clayton P, Brown R (szerk.) Wiley-Blackwell, Chichester, UK, 2009, 250-282.
8. **Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P:** Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: E337-341.
9. **Cooper DS, Rivkees SA:** Putting propylthiouracil in perspective. (Commentary) *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 1881-1882.
10. **Fernandez-Cruz E, Kaveri SV, Peter HH, Durandy A, Cantoni N, Quinti I, Sorensen R, Bussel JB, Danieli MG, Winkelmann A, Bayry J, Käsermann F, Späth P, Helbert M, Salama A, van Schaik IN, Yuki N:** 6<sup>th</sup> International immunoglobulin symposium: poster presentations. *Clin Experiment Immunol* 2009; **158** (Suppl): 60-67.
11. **Fisher DA:** Disorders of the thyroid in the newborns and infants. In: *Pediatric endocrinology*. 2<sup>nd</sup> ed. Sperling MA (szerk.) Saunders, Philadelphia etc. 2002, 161-185.
12. **Glinoe D, Spencer CA:** Serum TSH determination in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol* 2010; **6**: 526-529.
13. **Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilias I, Cepkova J, Mc Grath CM, Maly J:** Universal screening detects twice more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010; **163**: 645-650.
14. **Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Rijn RR, Smets AMJB, Smit BJ, de Vijlder JJM, Vulsma T:** Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2984-2991.
15. **Karras S, Tzotzas T, Krassas GE:** Toxicological considerations for antithyroid drugs in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; **7**: 399-410.
16. **Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J:** Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; **139**: 584-586.
17. **Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J:** Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; **160**: 1-8.
18. **Nagy V. E:** Graves-Basedow-kór és terhesség. *Magy Belorv Arch* 2010; **63**: 143-145.
19. **Nakagawa Y, Mori K, Hoshikawa S, Yamamoto M, Ito S, Yoshida K:** Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of antithyroid drugs during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002; **57**: 467-471.
20. **Neumann S, Klenau G, Costanzi S, Moore S, Jiang J-k, Raaka BM, Thomas CJ, Krause G, Gershengorn MC:** A low-molecular-weight antagonist for the human thyrotropin receptor with therapeutic potential for hyperthyroidism. *Endocrinology* 2008; **149**: 5945-5950.
21. **Péter F, Muzsnai Á:** Congenital disorders of the thyroid: hypo/hyper. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 2009; **38**: 491-507.
22. **Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, Madec AM, Oury JF, Czernichow P:** Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; **18**: 289-302.
23. **Polak M, Van Vliet G:** Therapeutic approach of fetal thyroid disorders. *Horm Res Pediatr* 2010; **74**: 1-5.
24. **Prummel MF, Wiersinga WM:** Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 751-755.
25. **Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA:** Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol* 2007; **110** (2Pt 1): 369-377.
26. **Sanders J, Evans M, Betterle C, Sanders P, Bharwaja A, Young S, Roberts E, Wilmot J, Richards T, Kiddie A, Small K, Platt H, Summerhayes S, Harris R, Reeve M, Coco G, Zanchetta R, Chen S, Furmaniak J, Rees Smith B:** A human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor with thyroid-stimulating blocking activity. *Thyroid* 2008; **18**: 735-746.
27. **Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E:** Rhesus haemolytic disease of the newborn: postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; **13**: 265-271.
28. **Toldy E, Horváth D, Lócsei Z:** A pajzsmirigyműködés megítélése terhességben. *Magy Belorv Arch* 2010; **63**: 155-162.
29. **Weetman AP:** Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2010; **6**: 311-318.
30. **Zakarija M, McKenzie JM:** Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57**: 1036-1040.
31. **Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg P, Vulsma T:** Central hypothyroidism in an infant born to an adequately treated mother with Graves' disease: an effect of maternally derived thyrotropin receptor antibodies? *Thyroid* 2009; **19**: 662-663.

Levelező szerző: Dr. Péter Ferenc  
Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai  
1023. Budapest, Bolyai u. 9-11.  
E-mail: peter\_f@budaigyk.hu



## A SHOX GÉN VIZSGÁLATÁNAK KLINIKAI JELENTŐSÉGE ALACSONYNÖVÉSBEN

Dr. Bertalan Rita<sup>(1)</sup>, Dr. Halász Zita<sup>(2)</sup>

(1) Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház Nonprofit Zrt., Veszprém

(2) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A SHOX gén izolált haploinsufficienciája az alacsonynövést eredményező monogénis elváltozások egyik leggyakoribb oka. A SHOX gén heterozigóta eltérése a korábban idiopátiás alacsonynövéstűnek diagnosztizált betegek 2–5%-ában, Leri–Weill-dyschondrosteosis szindrómában 50–90%-ban és Turner-szindrómában gyakorlatilag 100%-ban megtalálható. A SHOX gén mindkét szexkromoszóma rövid karjának pseudoautosomális régiójában helyezkedik el. Az X-kromoszóma inaktivációja nem érvényesül rajta. A gén terméke, a SHOX fehérje egy nukleáris protein, amely a DNS-hez kapcsolódva mint transzkripció faktor fejt ki hatását. A fehérje expresszióját már a 33. gesztációs napon kimutatták a humán embrió szöveteiben, legnagyobb mennyiségben a végtagbimbók középső részén, az első és második garatívben. A génhiba penetrációja nagy, de a klinikai kép nagyon változatos. A kórképre jellemző, hogy a klinikai tünetek, a növekedésbeli elmaradottság kivételével, az életkor előrehaladásával súlyosbodnak. A növekedési retardáció egyéves korban már megfigyelhető, de az iskoláskor előtt észlelt szomatikus retardáció mértéke a továbbiakban már nem fokozódik. A SHOX gén hibája esetén az átlagos felnőttkori testmagasság SDS: –2,2 SD. A diagnózis felállításában kulcsfontosságú az auxológiai adatok pontos értékelése (mesomelia), a minor anomáliák és a radiológiai eltérések keresése. Napjainkban a klinikai diagnózis igazolására elsőként a SHOX gén MLPA-módszerrel történő vizsgálata ajánlott.

**Kulcsszavak:** SHOX gén, idiopátiás alacsonynövés, Madelung-deformitás, Leri–Weill-dyschondrosteosis

Bertalan R, Halász Z: CLINICAL IMPORTANCE OF INVESTIGATION OF SHOX GEN IN SHORT STATURE

**SUMMARY:** Isolated SHOX gene haploinsufficiency is one of the most important monogenic causes of short stature. Heterozygote SHOX mutations were described in 2–15% of individuals with formerly idiopathic short stature, in 50–90% with Leri–Weill dyschondrosteosis, and almost 100% of girls with Turner syndrome. The SHOX gene is located in the pseudoautosomal region on both short arms of sex chromosomes and escapes X inactivation. The SHOX is a nuclear protein, that binds to DNA and acts as transcriptional activator. The first time of the gene expression was detected at the 33 days postconception in human embryo predominant in the mid portion of buds and in the first and second pharyngeal arches. The penetrance of SHOX deficiency is high, but the clinical manifestation is very variable. It is typical, that except growth retardation, the symptoms are becoming more pronounced by age. Growth failure can detect during the first year of life and the height deficit present at preschool age seems not to deteriorate further. The mean adult height SDS is –2.2. Analysis of auxological data (mesomelia), search for minor abnormalities and radiographic signs have key role in the setting up of the diagnosis. To confirm the clinical diagnosis the MLPA is suggested the initial molecular method.

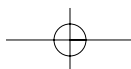
**Keywords:** SHOX gene, idiopathic short stature, Madelung deformity, Leri–Weill dyschondrosteosis

Magy Belorv Arch 2011; 64: 284–288.

### A SHOX gén és fehérje

A SHOX (gén) a Short Stature HOmeoboX-containing (gene) megnevezésből képzett mozaikszó. A SHOX gén megismeréséhez a „Miért alacsonyak azok a gyer-

mekek, akikben az X-kromoszóma rövid karjának a distalis régiója hiányzik?" kérdés vizsgálata és megválaszolása vezetett el. Először Turner-szindrómában és az X-kromoszóma rövid karjának egyéb defektusa során megfigyelt alacsonynövés alapján feltételezték egy



növekedést befolyásoló gén elhelyezkedését az X-kromoszóma rövid karjának distalis régiójában. A hipotetikus gént két egymástól független kutatócsoport szinte egyidőben azonosította, a Rao vezette német munkacsoport és az amerikai Ellison és munkatársai.<sup>11, 14, 21</sup> Ezt a transzkripciós faktort kódoló gént a szexkromoszómák PAR1 (pszeudoautoszómális) Xp22.32 és Yp11.3 régiójában lokalizálták.<sup>11, 24</sup> Az emberi szervezet megfelelő működéséhez mind a két gén szükséges. Mivel a *SHOX* gén az X-kromoszóma pszeudoautoszómális régiójában helyezkedik el, mentesül az inaktiváció alól, így férfi és női szervezetben az expresszió mértéke megegyező.<sup>11, 14, 21</sup>

A *SHOX* génen előforduló leggyakoribb genetikai hiba a delécio. Nemcsak a gén mutációi, de a géntől downstream irányban 250 kb-nyira elhelyezkedő enhanter régió mutációja is a gén hibás működését eredményezheti.<sup>1, 2, 10</sup>

A gén egy nem kódoló és hat kódoló exont tartalmaz. A III. és IV. exonok a homeoboxot (117-176 aminosav) kódoló régiók. A homeobox által kódolt homeodomén a specifikus DNS-kötődésért és a transzaktivációs képességért felelős. A transzaktivációban a C-terminálison elhelyezkedő OAR domén (279–292 aminosavak) is szerepet játszik.<sup>20</sup>

A jelenleg rendelkezésre álló adatok szerint a génről két különböző mRNS tud átiródní az alternatív splice-mechanizmusnak köszönhetően. A *SHOXa* 4559, a *SHOXb* 1952 nukleotid hosszúságú. Ezek 292, ill. 225 aminosavat tartalmazó fehérjévé transzlálódnak. A két transzkriptumban az I-V. exont kódoló régió homológ, de a VIa és a VIb különböző. A VIb nem tartalmazza az OAR domént.<sup>3, 7, 14, 24</sup>

A gén és fehérjetermékének elnevezése azonos. A *SHOX* gén megtalálható a gerincesek génállományában a patkányok és az egerek kivételével.<sup>7</sup> A *SHOX* gén expresszióját legkorábban a 33. posztkonceptuális napon írták le humán embrióban, az expresszió a végtagbimbók középső részén és az első és második garatívben a legnagyobb mértékű. A gén a fejlődés későbbi stádiumában a radiusban, az ulnában, a humerus distalis régiójában, a csuklócsontokban, a lábszárbán, a maxillában, a mandibulában, a külső hallójáratban és a csontvelőben található fibroblastokban is expresszálódik.<sup>4, 14, 23</sup> A humán növekedési porc tanulmányozása alapján feltételezik, hogy a *SHOX* fehérjének fontos szerepe van a chondrocyták differenciálódásában és a proliferáció leállításában. Leri-Weill-szindrómában szenvedő betegek radiusának distalis epiphysisporcában a hipertrofizált chondrocyták oszlopszerű elrendeződés helyett fészkeket alkotnak. Ezek a csontokban lejátszódó kóros folyamatok magyarázhatják a klinikai tüneteket.<sup>3, 14</sup>

#### A *SHOX* gén mutáció előfordulási gyakorisága, klinikai megnyilvánulása

A *SHOX* gén mutációjának előfordulási gyakorisága 1/2000–1/5000, a génelterést a női dominancia jel-

lemzi.<sup>14</sup> A nemi eltérés pontos oka nem ismert, de magyarázatul szolgálhat az a tény, hogy az X-kromoszóma rövid karjának delécioja gyakoribb, mint az Y-kromoszóma rövid karjának törése. A klinikai kép nőkben általában súlyosabb formában jelentkezik. A *SHOX* gén hibáját hordozó betegek pubertása spontán és fiziológiásan zajlik, a felnőtt betegek fertilisek.<sup>24</sup>

A *SHOX* gén eltérése esetén az egy családon belül érintett betegek fenotípusa nagyon különböző lehet, enyhe, csak nagyon pontos mérésekkel megállapítható auxológiai eltéréseket mutató fenotípustól az egészen súlyos Leri-Weill-szindróma minden tünetét hordozó betegségig.<sup>3, 22</sup> A korábban általánosan használt klinikai beosztás szerint a gén heterozigóta eltérést írták le Turner-szindrómában csaknem 100%-ban, Leri-Weill-szindrómában 50–90%-ban és idiopátiás alacsonynövésben 2–15%-ban.<sup>5, 6, 7, 12, 15, 17, 23</sup> A gén homozigóta eltérése a ritkán előforduló Langer-szindrómát okozza, amely súlyos diszproporcionált alacsonynövés, az ulna és a fibula hipo- vagy apláziájával jár együtt.<sup>14</sup>

Binder a gén heterozigóta eltérése esetén már nem osztályozza a betegeket szindrómák szerint, hanem *SHOX* gén okozta fenotípust ír le. Ennek a fenotípusnak minden esetben megfigyelhető tünete az alacsonynövés, ami nagyon változatos klinikai képpel jár együtt. A többi tünet nem mindig figyelhető meg iskoláskor előtt, mert a mesomeliás diszproporcio (rövidebb végtagok) és az alkar Madelung-deformitása csak a második életévtizedre fejlődik ki. Binder leírásának részei: Madelung-deformitás és más klinikai tünetek, az auxológiai eltérések és a radiológiai jelek.<sup>3</sup>

#### Madelung-deformitás és más klinikai tünetek

A Madelung-deformitást 1878-ban írta le először Wilhelm Madelung.<sup>19</sup> Leírása szerint az ulna distalis irányú spontán subluxatiója okozza a kéz és az alkar „dinner fork”-ra emlékeztető megjelenését. Enyhébb vagy nem teljesen kifejlődött Madelung-deformitás esetén is beszűkült lehet az alkar rotációja (supinatio és pronatio), ill. rövidebb és görbült alkar is megfigyelhető. Az alsó végtagok megrövidülésének oka a tibia görbülete, ill. a térdek valgus állása. A *SHOX* gén defektusához a fent említett végtagcsonteltéréseken kívül más, enyhébb, kevésbé specifikus tünetek is társulhatnak, például micrognathia, gótikus szápadív, megrövidült IV. és V. metacarpus, a könyök valgus állása és scoliosis. Az érintett betegek egyharmadánál a lábszár izomzatának hipertrófiája figyelhető meg. Fontos, hogy a Madelung-deformitás hiánya a *SHOX* gén haploinsufficiencia lehetőségét nem zárja ki.<sup>3</sup>

#### Auxológiai eltérések

A hibás gén hatása már az intrauterin életben is érvényesül, ezért a betegek testhossza már a születéskor is kisebb (< -1 SDS). Bár a csontrendszeri eltérések a pubertás idején fokozódnak, az iskoláskor előtt észlelt testma-

gasságbeli elmaradás a további élet során tovább már nem romlik. A *SHOX* gén hibájában szenvedő betegek végmagasság SDS átlaga  $-2,2$ . Az alacsonynövést a végtagok aránytalan rövidege, a mesomelia okozza.

Binder és munkatársai egy auxológiai mérésekre alapuló módszert dolgoztak ki, amellyel pontosabban kiválaszthatóak az idiopátiás alacsonynövéstben szenvedő betegek közül azok, akikben javasolt a *SHOX* gén defektusának vizsgálata. Ajánlásuk szerint az alsó végtag hosszának és a karok fesztávolságának összegét elosztva az ülőmagassággal, a kapott érték negatív prediktív értéke majdnem 100%.<sup>3</sup>

A fent említett módszer mellett ismertek más mérési módszerek és az auxológiai adatokból származtatott különböző képletek a *SHOX* gén vizsgálat indikációjának pontosabb meghatározására. Rappold és munkatársai 1608 alacsonynövéstben szenvedő gyermeknél történt auxológiai mérések és klinikai tünetek alapján pontrendszert dolgoztak ki (1. táblázat). Ez a pontrendszer tartalmazza a karfesztávolság és testmagasság arányát, az ülőmagasság és testmagasság arányát, testtömegindexet, cubitus valgus, rövid alkart, görbült alkart, az ulnaris diszlokációt és az izomhipertrófiát. A szerzők a *SHOX* gén vizsgálatát javasolják ISS (idiopathic short stature) azon eseteiben, amikor a táblázat adatai alapján kiszámított összpontszám a négyet meghaladja.<sup>22</sup> Jorge és munkatársai szerint az idiopátiás alacsonynövést miatt gondozott betegek közül a kóros testarányokkal rendelkező betegeket kiszűrve, a *SHOX* gén mutációjának előfordulási gyakorisága 22% is lehet a korábban leírt 2–15%-kal szemben.<sup>16</sup>

1. táblázat. Rappold és munkatársai által a *SHOX* gén vizsgálatának indikációjára kidolgozott pontrendszer<sup>22</sup>

|                                    | Kritérium       | Pont |
|------------------------------------|-----------------|------|
| Karfesztávolság/testmagasság arány | $<0,965$        | 2    |
| Ülőmagasság/testmagasság arány     | $<0,555$        | 2    |
| BMI                                | $>50$ percentil | 4    |
| Könyök valgus állása               | jelen van       | 2    |
| Rövid alkar                        | jelen van       | 3    |
| Hajlott alkar                      | jelen van       | 3    |
| Izomhipertrófia                    | jelen van       | 3    |
| Ulna könyéki dislocatio            | jelen van       | 5    |
| Összpontszám                       |                 | 24   |

#### Radiológiai eltérések

Langer 1965-ben közölte először a *SHOX* gén hibájára utaló radiológiai eltéréseket, mint a Leri–Weill-szindróma csonteltéréseit.<sup>18</sup> A három eltérés a triangularizáció, piramidizáció és átlátszóság. Triangularizáció: a radius distalis epiphysise háromszögű a normá-

lis trapézforma helyett, amit az ulnaris szegmens meg-rövidülése okoz. Ez az eltérés csak későbbi életkorban, lányoknál 10, fiúknál 11 év feletti csontkornál figyelhető meg. Piramidizáció: a kéztőcsontok ék alakú elrendeződése, a piramis csúcsa az os lunatum. Egészséges egyénben a carpalis szög 118–139 fok között van, piramidizáció esetén ez kisebb, mint 117 fok.<sup>4</sup> Átlátszóság: a radius ulnaris oldala a másik oldalánál kevésbé denz. Tekintettel arra, hogy a régió kalcifikációja már születéskor észlelhető, ezért az átlátszóság a *SHOX* gén defektus esetén a legkorábban megfigyelhető radiológiai eltérés. Madelung-deformitás esetén a radiológiai eltérések a klinikai tüneteknél kifejezettebbek lehetnek.<sup>3,24</sup>

#### A *SHOX* gén vizsgálati lehetőségei

A *SHOX* gén deléciójának kimutatására használt genetikai laboratóriumi módszerek: FISH- (fluoreszcens in situ hibridizáció), microsatellite-vizsgálat és az MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). Ha a deléció ezekkel a vizsgálatokkal nem igazolható, lehetőség szerint direkt DNS-szekvenálással a pontmutációk keresése javasolt.

Magyarországon a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrin-Molekuláris Genetika Laboratóriuma végzi a *SHOX* gén vizsgálatát. A bevezetett MLPA jelenleg az elsőként ajánlott molekuláris genetikai módszer a *SHOX* génen előforduló deléciók kimutatására.<sup>13</sup>

#### *SHOX* gén hibáját hordozó betegek növekedési hormon kezelése

A növekedési hormon hatásosságát *SHOX* gén mutációt hordozó betegekben először Blum és munkatársai vizsgálták multicentrikus tanulmányban. Hipotézisük alapja a növekedési hormon kezelés hatásossága volt a *SHOX*-defektussal járó Turner-szindrómában. Két évig tartó vizsgálatukban egyértelmően bizonyították, hogy az 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{nap}$  adagban adott növekedési hormon a Turner-szindrómához hasonlóan hatásos az izoláltan, csak *SHOX* gén mutációt hordozó betegekben is. A kezelt csoport növekedési sebessége szignifikánsan nagyobb volt, mint a nem kezelt csoporté a kezelés első ( $8,7 \pm 0,3$  vs.  $5,2 \pm 0,2$  cm/év) és második évében is ( $7,3 \pm 0,2$  vs.  $5,4 \pm 0,2$  cm/év).<sup>9</sup>

Egy másik, retrospektív tanulmányukban a végmagasság szempontjából is a kezelés kedvező hatását bizonyították. Tizenkét, *SHOX*-mutációt hordozó betegben és 158 Turner-szindrómás betegben a növekedési hormon kezelést követően a végmagasság SDS kedvező alakulását igazolták, az eltérés szignifikánsnak bizonyult (a kezelés kezdetekor a testmagasság SDS:  $-3,3 \pm 0,9$  és  $-2,9 \pm 0,8$ , a végső testmagasság eléréskor  $1,1 \pm 0,7$  SD és  $1,2 \pm 0,8$  SD).<sup>8</sup> A kezelésben részesülő betegekben a kontroll csoport tagjaihoz képest a bőrön észlelt naevusok számának növekedése, az izü-

leti fájdalom, a gynaecomastia és a scoliosis gyakrabban fordult elő. A vizsgálatban az egyéves növekedési hormon kezelés során hyperglykaemia, diabetes mellitus kialakulását nem észlelték.

### Megbeszélés

A *SHOX* gén hibája az alacsonynövést okozó monogénes elváltozások egyik leggyakoribb oka. Előfordulási gyakorisága 1/2000–1/5000. Ez az adat a betegség ismeretének és felismerésének fontosságát igazolja. A *SHOX* gén mutációja esetén előforduló nagyon változatos klinikai kép a diagnózis felállítását megnehezíti, az enyhe tüneteket mutató betegek esetében differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent. Az idiopátiás alacsonynövésben szenvedő betegek követése nagyon fontos, mert az alacsonynövés tünete mellett az egyéb tünetek (mesomelia, radiológiai eltérések) jellemzően csak iskoláskorra fejlődnek ki. Ezekben a betegekben a fizikális vizsgálat, az antropometriai mérések rendszeres elvégzése, lányoknál 10, fiúknál 11 éves csontkor felett a kéz-csuklóröntgen újbóli értékelése javasolt.

Magyarországon a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrin-Molekuláris Genetika Laboratóriumában végzik a *SHOX* gén vizsgálatát. A bevezetett MLPA az elsőnek ajánlott molekuláris genetikai módszer a *SHOX* génen előforduló deléciók kimutatására. Az MLPA-módszerrel végzett vizsgálat elvégzése javasolt olyan Turner-szindróma klinikai jeleit hordozó betegek esetében, akiknél a citogenetikai vizsgálat a Turner-szindróma fennállását nem igazolta (46,XX). A *SHOX* molekuláris genetikai vizsgálata indokolt *SHOX* fenotípusra jellemző klinikai tünetet hordozó, idiopátiás alacsonynövésben szenvedő betegek esetében. A vizsgálat elvégzése mérlegelendő olyan családok esetében, akikben familiáris alacsonynövés figyelhető meg női dominanciával.

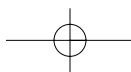
Ha gyermekkorban sikerül a *SHOX* gén mutációjának kóriszméjét felállítani, az elősegítheti a kezelési lehetőségek, köztük a növekedési hormon kezelés hatásának megfelelő kiaknázását.

### Irodalom

1. Benito-Sanz S, del Blanco DG, Aza-Carmona M, Magano LF, Lapunzina P, Argente J, Campos-Barros A, Heath KE: PAR1 deletions downstream of SHOX are the most frequent defect in a Spanish cohort of Léri-Weill dyschondrosteosis (LWD) probands. *Hum Mutat* 2006; **27**: 1062-1067.
2. Benito-Sanz S, Thomas NS, Huber C, Gorbenko del Blanco D, Aza-Carmona M, Crolla JA, Maloney V, Rappold G, Argente J, Campos-Barros A, Cormier-Daire V, Heath KE: A novel class of Pseudoautosomal region 1 deletions downstream of SHOX is associated with Léri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Hum Genet* 2005; **77**: 533-544.
3. Binder G: Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; **75**: 81-89.
4. Binder G, Fritsch H, Schweizer R, Ranke MB: Radiological signs of Léri-Weill dyschondrosteosis in Turner syndrome. *Horm Res* 2001; **55**: 71-76.
5. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB: Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 245-249.
6. Binder G, Renz A, Martinez A, Keselman A, Hesse V, Riedl SW, Häusler G, Fricke-Otto S, Frisch H, Heinrich JJ, Ranke MB: SHOX haploinsufficiency and Léri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 4403-4408.
7. Blaschke RJ, Rappold G: The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2006; **16**: 233-239.
8. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, Quigley CA, Binder G: Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 2009; **71**: 167-172.
9. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold G: SHOX Study Group: Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 219-228.
10. Chen J, Wildhardt G, Zhong Z, Röth R, Weiss B, Steinberger D, Decker J, Blum WF, Rappold G: Enhancer deletions of the SHOX gene as a frequent cause of short stature: the essential role of a 250 kb downstream regulatory domain. *J Med Genet* 2009; **46**: 834-839.
11. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, Chiong W: PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; **6**: 1341-1347.
12. Flanagan SF, Munns CF, Hayes M, Williams B, Berry M, Vickers D, Rao E, Rappold GA, Batch JA, Hyland VJ, Glass IA: Prevalence of mutations in the short stature homeobox containing gene (SHOX) in Madelung deformity of childhood. *J Med Genet* 2002; **39**: 758-763.
13. Funari MF, Jorge AA, Souza SC, Billerbeck AE, Arnhold IJ, Mendonca BB, Nishi MY: Usefulness of MLPA in the detection of SHOX deletions. *Eur J Med Genet* 2010; **53**: 234-238.
14. Hintz RL: Rev Endocr Metab Disord SHOX mutations. 2002; **3**: 363-367.
15. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V: French SHOX GeNeSIS Module: High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet* 2006; **43**: 735-739.
16. Jorge AA, Funari MF, Nishi MY, Mendonca BB: Short stature caused by isolated SHOX gene haploinsufficiency: update on the diagnosis and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; **8**: 79-85.
17. Jorge AA, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Libório DC, Kim CA, Arnhold IJ, Mendonca BB: SHOX mutations in idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **66**: 130-135.
18. Langer LO Jr: Dyschondrosteosis, a heritable bone dysplasia

- with characteristic roentgenographic features. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; **95**: 178-188.
19. **Madelung OW**: Die spontane Subluxation der Hand nach vorne. *Ver Dtsch Ges Chir* 1878; **7**: 259-276.
20. **Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA**: The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet* 2001; **10**: 3083-3091.
21. **Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA**: Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; **16**: 54-63.
22. **Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B**: Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; **44**: 306-313.
23. **Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadopoulou E, Reinehr T, Onigata K, Ogata T**: Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 1402-1406.
24. **Ross JL, Kowal K, Quigley CA, Blum WF, Cutler GB Jr, Crowe B, Hovanes K, Elder FF, Zinn AR**: The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr* 2005; **147**: 499-507.

Levelezési cím: dr. Bertalan Rita  
Veszprém Megyei Cholnoky Ferenc Kórház Nonprofit ZRT.  
Munkahely: 8200, Veszprém Kórház utca 1.  
E-mail: ritabertalan@yahoo.com



## A HYPERTHYREOSISOK RADIOJÓDKEZELÉSÉNEK HOSSZÚ TÁVÚ HATÉKONYSÁGA

**Bakos Bence** *oh\**, **Dr. Takács István**<sup>(1)\*</sup>, **Ternai Zita** *oh*, **Dr. Nagy Zsolt**<sup>(1)</sup>, **Dr. Kósa P. János**<sup>(1)</sup>,  
**Dr. Balla Bernadett**<sup>(1)</sup>, **Dr. Tóbiás Bálint**<sup>(1)</sup>, **Dr. Halászlaki Csaba**<sup>(1, 2)</sup>, **Dr. Szili Balázs**<sup>(1)</sup>, **Dr. Lakatos Péter**<sup>(1)</sup>

(1) *Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika*

(2) *Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-Budai Egyesített Kórházai: Szent Margit Kórház IV. Belgyógyászati Osztály*

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A hyperthyreosis kezelésében közel hatvan éve alkalmazott radiojódterápia irányelvei sokat változtak az elmúlt évtizedekben. Jelen referátum az elmúlt tizenegy évben a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján alkalmazott, megújult kezelési protokoll hatékonyságát és a beavatkozás hosszú távú kimenetelét előre jelző prognosztikai faktorokat vizsgálja. Mindezt 304, radiojóddal kezelt beteg (63%-a Basedow-kór, 37%-a toxikus adenoma) átlagosan 4,6 éves követési idő során gyűjtött adatai alapján. Toxikus adenomában a recidiva aránya 1 év elteltével 6% volt, és 5 év után sem haladta meg a 7%-ot. A betegek 70%-a volt 5 éven túl euthyreoticus. A Basedow-kóros betegekben 1 év után 5% volt a recidiva aránya, mely öt év alatt nem változott. A betegek 78%-a vált hypothyreoticussá, az euthyreosis aránya 17% volt az ötödik év végére. Az adatok alapján kimutatható volt egy, az irodalomban eddig nem publikált összefüggés a TSH-szint kezelés utáni gyors normalizálódásának elmaradása és a késői recidiva kialakulása között Basedow-kóros betegek esetében. A nemzetközi összehasonlításban is jó eredmények alátámasztják az I. Sz. Belgyógyászati Klinikán alkalmazott kezelési protokoll hatékonyságát.

**Kulcsszavak:** hyperthyreosis, Basedow-kór, toxikus adenoma, radiojódkezelés

**Bakos B, Takács I, Ternai Z, Nagy Zs, Kósa PJ, Balla B, Tóbiás B, Halászlaki Cs, Szili B, Lakatos P: LONG-TERM EFFICACY OF RADIOIODINE TREATMENT OF HYPERTHYROIDISM**

**SUMMARY:** The guidelines for the radioiodine treatment of hyperthyroidism have considerably changed over the past decades of its more than sixty years of use. The aim of this study was to evaluate the efficacy of a new treatment protocol that has been used for the past eleven years, and also to examine prognostic factors for outcome. Data of 304 treated patients were retrospectively evaluated, 63% of whom suffered from Basedow-Graves' disease and 37% from autonomous adenomas. The mean average follow-up was 4.6 years. In case of autonomous adenomas, recurrence rate was 6% one year after the treatment and this ratio rose only to 7% after five years. Seventy percent of patients were euthyroid 5 years after the treatment. The rate of recurrence in Basedow-Graves' disease was 5% one year after the therapy, and remained unchanged by the end of the fifth year. By this time, 78% of the Basedow-Graves patients developed hypothyroidism and 17% showed euthyreotic state. A so far unreported relationship was also found between the absence of normalization of TSH levels and the recurrence of late hyperthyroidism in patients with Basedow-Graves's disease. The success rates of the treatment which are reasonably high compared to results published in the literature indicates the effectiveness of the used protocol.

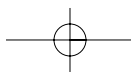
**Keywords:** hyperthyroidism, Basedow-Graves' disease, toxicadenoma, radioiodinetreatment

*Magy Belorv Arch. 2011; 64: 289–293.*

A pajzsmirigy túlműködése az egyik leggyakoribb endokrin kórkép, élethossz-prevalenciája meghaladja az 1%-ot.<sup>16</sup> A radiojódterápia, amelyet Európában elsők között kezdtünk alkalmazni a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, hatékony, egyszerű, biztonságos és olcsó eljárás a hyperthyreosis két leggyakoribb okának, a Basedow-kórnak és a toxikus ade-

nomának a kezelésére. Definitív gyógymódot jelent, emellett mind a folyamatos tiroosztatikus kezelésnél, mind a műtétnél kevesebb megterheléssel és kockázattal jár a beteg számára, de hatékonysága vetekszik az előbbiekével. Ennek megfelelően hazánkban is egyre gyakrabban elsőként választott kezelés főleg toxikus adenomában, de Basedow-kórban is sikertelen tiroo-

\* Egyenlő mértékben vettek részt a munkában



sztatikus kezelést követően, idős betegekben, kis-közepes struma, rossz compliance, illetve műtéti ellenjavallat esetén. Felnőttekben ellenjavallatát csupán a terhesség vagy a fél éven belül tervezett gyermekvállalás képezi.

A radiojódkezeléskor a pajzsmirigy túlműködésének megszűnése a  $^{131}\text{I}$ -es tömegszámú jódizotóp bomlása során felszabaduló  $\beta$ -sugárzás károsító hatásának következménye. Ez toxikus göb esetén az adenoma ablálását, Basedow-kórban a mirigyállomány méretének csökkenését eredményezi. Bár mindkét esetben az euthyreoticus működés elérése lenne az optimális, e tekintetben a célkitűzések napjainkra jelentős változáson estek át. Az elmúlt évtizedek kutatásai igazolták, hogy toxikus adenomában az euthyreosis elérése reális cél lehet.<sup>13</sup> Basedow-kórban azonban, a kezelést követően euthyreoticus egyének betegsége az idő előrehaladtával gyakran recidivál. Az ismétlődő recidíváknál a kezelés következtében kialakuló hypothyreosis stabilabb és egyszerűbben kezelhető állapot, ezért napjainkban a korábbinál nagyobb dózisok adásával inkább ennek elérésére törekszünk.<sup>12</sup>

A kezelés során alkalmazandó izotóp mennyiségének meghatározására többféle módszer létezik. A legrégibbi, ám még ma is elterjedten alkalmazott a fix dózisok használata, amikor minden beteg ugyanolyan dózist izotópot kap. Ennek aktivitása legtöbbször 370 MBq. Az egyénre szabott kezelések a beavatkozás sikerességét hivatottak növelni, és az azt követő recidívák és hypothyreosis előfordulását csökkenteni. Ezek egyik formája a számított dozírozás. Ilyenkor az *in vitro* kísérletek alapján optimálisnak talált 70 Gy dózist igyekszünk a pajzsmirigyszövetbe bevinni, amelyhez a szükséges beadandó izotópk aktivitást különböző képletek segítségével határozhatjuk meg. Ezek figyelembe veszik a pajzsmirigy méretét, tömegét, az izotóp felvételének és kiürülésének sebességét. Számos tanulmányban azonban a számított dózissal történő kezelés hatékonysága nem volt nagyobb a jóval egyszerűbb, ún. szemikvantitatív dozírozási protokollok hatékonyságánál.<sup>7</sup> Ez utóbbiak használata esetén, egy bizonyos dózistartományon belül különböző prognosztikai faktorok alapján döntenek a beteg számára beadandó izotóp optimális mennyiségéről. 1999 óta klinikánkon ilyen szemikvantitatív protokoll szerint történik a radiojódkezelés.

Kutatásunk célja kettős volt. Egyrészt a munkacsoportunk által alkalmazott kezelési protokoll, és a megszokottnál nagyobb dózissal történő jódizotóp-kezelés hatékonyságának vizsgálata. Másrészt olyan prognosztikai faktorok keresése, amelyek a kezelés kimenetelét esetleg képesek megjósolni. Mivel az euthyreosishoz szükséges dózist pontosan meghatározni egyelőre egyik fent említett módszerrel sem lehet, a kezelés kimenetelét előre jelző tényezők fontos segítséget jelentenének a betegellátásban.<sup>2, 4, 9</sup>

## Módszerek

### Betegek

Az általunk vizsgált 11 éves időszakban, 1999. január 1. és 2009. december 31. között a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján 1192 izotópkezelés történt. Ez idő alatt az alkalmazott radiojód mennyiségét szemikvantitatív dozírozási protokoll alapján határoztuk meg. Ez a gyakorlatban toxikus adenomák esetén a törvényi maximum, 550 MBq izotópk aktivitás adását jelentette, amit 70% feletti 24 órás jódfelvétel mutató kis adenomák esetén 500 MBq-re mérsékelünk. Basedow-kórban 400 és 500 MBq közötti izotópk mennyiséget használtunk a pajzsmirigy méretével egyenes, 24 órás jódfelvételével fordított arányban változtatva. Retrospektív vizsgálatunkban azok a betegek vettek részt, akikről elegendő és megbízható információt tudtunk gyűjteni: a kezelést követően klinikánkon történt a gondozásuk, együttműködők voltak, telefonon, ill. személyesen el lehetett érni őket. Elemzéseinket a fenti feltételeknek megfelelő 304 beteg adatai alapján végeztük (életkoruk 20–90 év, átlag:  $54,4 \pm 15,16$  év, a betegek 86,6% nő, 13,4%-a férfi), akiknél a vizsgált időszakban összesen közel 360 kezelés történt. Közülük 191-en (63%) Basedow-kórban, 113-an (37%) pedig uni- vagy multinodularis toxikus golyvában szenvedtek. A súlyozott átlagos követési idő 4,6 év volt. A betegek pajzsmirigystátusának megítélése TSH- és szabad hormon szintjeik alapján történt, amelyek meghatározása klinikánk laboratóriumában ARCHITECT<sup>®</sup>, CMIA (kemilumineszcens mikropartikelumos immunoassay) tesztek segítségével zajlott. (AbbottLaboratories. Abbott Park, Illinois, U.S.A.).

A kezelést követően rutinszerű kontrollvizsgálat 1, 3, 6 és 12 hónap elteltével, ezt követően pedig évente volt esedékes. Klinikánk számítógépes adatbázisát használtuk az említett időpontokban mért TSH- és szabad hormon szintek követéséhez. Emellett telefonos kikérdezés, és szükség esetén újabb kontrollvizsgálat útján informálódunk betegeink aktuális állapota felől, ideértve tüneteiket, panaszait és gyógyszerszedési szokásait is.

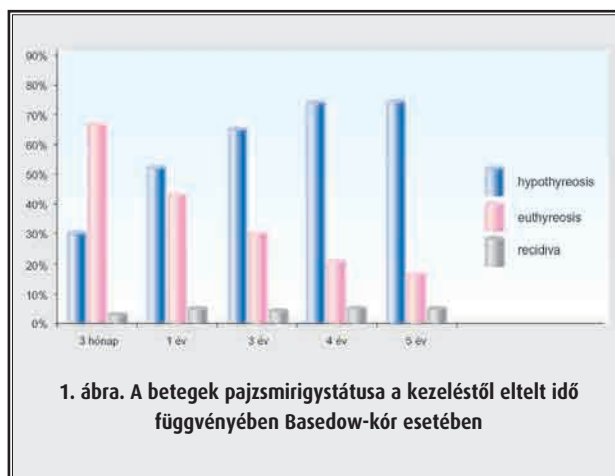
### Statisztika

Az adatok értékeléséhez egymintás t-próbát,  $\chi^2$ -próbát Yates-korrekcióval és McNemar-próbát használtunk. Az utóbbi két módszer alkalmas alacsony elemszámú minták statisztikai vizsgálatára is, ezért a betegpopuláció kis hányadát érintő kockázati tényezők prognosztikai szerepének elemzésében használtuk őket. A szignifikanciaszint minden esetben  $p < 0,05$  volt.

### Eredmények

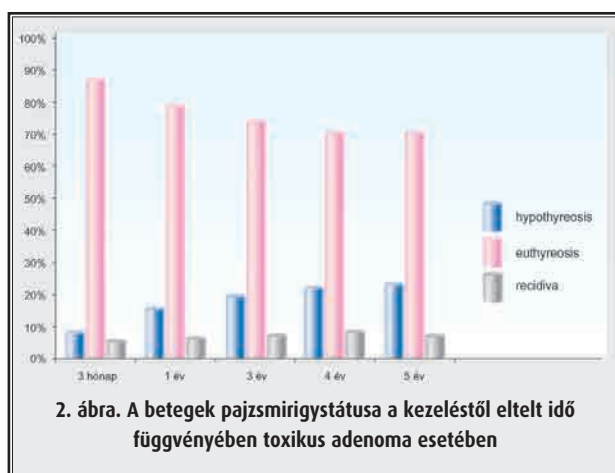
Basedow-kór esetén kezelésenként átlagosan 465 MBq I-131-et alkalmaztunk. A kezelést a betegek 21%-ában

előzte meg korábbi izotópterápia. A beavatkozás után 3 hónappal a recidíva aránya minimális, mindössze 3% volt. Ez az érték igen lassú emelkedést mutat, és öt év elteltével sem haladja meg az 5%-ot. A hypothyreosis előfordulása a kezelés után 3 hónappal 30%, és ez az érték lassan, de folyamatosan növekszik; 3 év elteltével 65%, 5 év után pedig 78%. Ezzel párhuzamosan csökken természetesen az euthyreosis előfordulása, a kezdeti 67%-os értékről 5 év elteltével 17%-ra (1. ábra).



Toxikus adenoma esetén átlagosan 520 MBq izotópot alkalmaztunk, amely mellett a betegek 9%-a szorult egynél több kezelésre. A recidíva aránya a Basedow-kórhoz hasonlóan alacsony értékeket mutat; 3 hónap után 5%, és 5 év elteltével sem haladja meg a 7%-ot. A hypothyreosis előfordulása a kezelés után 3 hónappal 8%, 3 év múlva 19%, és 5 évvel a kezelés után 23%. A toxikus adenoma kezelése után 3 hónappal a betegek 87%-a euthyreoticus volt, és ez az érték 5 év elteltével sem csökkent 70% alá (2. ábra).

Megvizsgáltuk, hogy a kezelés után gyorsan normalizálódó szabad hormon szintekhez társuló tartósan alacsony TSH-szint fokozott kockázatot jelent-e



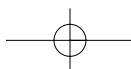
hosszú távon a recidíva kialakulására. Összesen 50 olyan beteget (25 Basedow-kóros és 25 toxikus adenomás) találtunk, akiknek 3 hónapon túl sem normalizálódott a TSH-ja egyébként normális tartományban lévő szabad hormonok mellett. Ennek az alcsoportnak a vizsgálata során azt találtuk, hogy Basedow-kór esetében a recidíva kockázata igen jelentős. A TSH-normalizálódás 3 hónapon belüli elmaradása 12-szeres, egy éven belüli elmaradása 24-szeres kockázatnövekedést jelent a hosszú távú, 3 éves recidív hyperthyreosis kialakulására. Az összes recidíváló Basedow-kóros beteg 83%-ában észleltünk korábban szupprimált TSH-t normális szabad hormonokkal. Toxikus adenoma esetén hasonló összefüggéseket nem sikerült kimutatnunk.

### Megbeszélés

Vizsgálatunkban elemeztük az 1999 óta a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján alkalmazott radiojódkezelési protokoll hatékonyságát. Mindkét általunk kezelt betegcsoportban hasonlóan magas volt a gyógyultak aránya, rövid és hosszú távon egyaránt. A hypothyreosis előfordulása Basedow-kórban 5 év után magasnak (78%), toxikus adenomában mérsékeltnek (23%) mutatkozott. Ez az izotópkezelésre adott kedvezőbb válasz a forró göbök jelentősen fokozott jódfelvételének köszönhető, amelynek révén az egészséges mirigyszövetet jóval kevesebb károsító sugárzás éri.<sup>13</sup> A Basedow-kór esetében tapasztalt nagyobb hypothyreosis-prevalencia összhangban áll a bevezetőben már említett irányelvekkel, miszerint ebben a kórállapotban a recidíva elkerülése céljából, hosszú távon célszerűbb hypothyreosis elérésére törekedni.

Az 1. táblázat mutatja a pajzsmirigy-túlműködés kezelésében elért eredményeink összehasonlítását az elmúlt évek hazai és nemzetközi adataival.

Bajner<sup>3</sup> 33 toxikus adenomás beteg Marinelli-képlet szerint történő kezelési eredményét összegzi. A kezelést követő egy éven belül az általa tapasztalt recidívaarány kétszerese, a hypothyreosis aránya pedig 0,6-szerese az általunk elértnek. Boelaert és mtsai<sup>4</sup> 1278 hyperthyreosisos beteg fix dózissal végzett kezelését vizsgálták. A mi eredményeinkkel összevetve, a recidíva 3,2–17,4-szerese, míg a hypothyreosis előfordulása 0,7–1,2-szerese volt az általunk tapasztaltaknak. Metso és mtsai<sup>11</sup> 2043 Basedow-kóros és toxikus adenomás beteget vizsgáltak meg. Jódizotóp-kezelésük során fix, 259 MBq-es izotópaktivitást alkalmaztak. Beavatkozásukat követően a recidíva négyszer gyakoribb, míg az iatrogén hypothyreosis fele-harmada volt az általunk végzett kezelésekhöz képest. Calegario és mtsai<sup>5</sup> összesen 149 Basedow-kóros beteg négy különböző protokoll szerint végzett kezelésének eredményeit foglalták össze. Az egyes csoportokban egységnyi pajzsmirigy-tömegre egyre emelkedő dózissal alkalmaztak, a pajzsmirigy 24 órás jódfelvételének és az esetleges korábbi tiroosztatikus kezelésnek a figyelembevételével. Közleményünkben recidíva tekintetében az



**1. táblázat. Eredményeink összehasonlítása néhány hazai és nemzetközi publikációval**

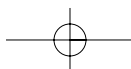
| Forrás      | Betegség | Dózis          | Recidíva         | Hypothyreosis    |
|-------------|----------|----------------|------------------|------------------|
| [3]         | Tox. ad. | Számított      | 12% (1 évnél)    | 9% (1 évnél)     |
| jelen munka | Tox. ad. | ~520 MBq       | 6%               | 15%              |
| [4]         | Basedow  | 185 MBq (fix)  | 37%              | 38,1% (1 évnél)  |
|             |          | 370 MBq        | 25,1%            | 49,2%            |
|             |          | 600 MBq        | 15,9%            | 60,4%            |
| jelen munka | Basedow  | ~465 MBq       | 5%               | 52%              |
| [11]        | Vegyés   | 259 MBq (fix)  | 20%              | 24%/4% (1 évnél) |
| jelen munka | Vegyés   | ~485 MBq       | ~6%              | 52%/15%          |
| [5]         | Basedow  | Számított I.   | 28% (1 évnél)    | 12% (1 évnél)    |
|             |          | Számított II.  | 8,3              | 33,3%            |
|             |          | Számított III. | 12,5%            | 58,3%            |
|             |          | Számított IV.  | 26%              | 37%              |
| jelen munka | Basedow  | ~465 MBq       | 3%               | 52%              |
| [14]        | Basedow  | 555 MBq (fix)  | 29% (6 hónapnál) |                  |
|             |          | Számított      | 50–60%           |                  |
| jelen munka | Basedow  | ~465 MBq       | 4%               |                  |

általunk tapasztaltnál 2,8–9,3-szeres, míg a hypothyreosist illetően 0,2–1,1-szeres kezelés utáni prevalenciát írtak le. Peters és mtsai<sup>14</sup> 205 Basedow-kóros beteg kezeltek, fix, illetve számított dózisok segítségével. Az általuk közölt recidívaarányok 10–15-szörösen meghaladják a miénket.

Jól látható, hogy hypothyreosis tekintetében eredményeink többé-kevésbé megfelelnek a nemzetközi adatoknak, míg recidíva vonatkozásában az adataink lényegesen jobbak. A tapasztalt különbségek oka kettős lehet. Egyrészt kezeléseink során abszolút értékben is nagy dózisokat alkalmaztunk. Összehasonlításképpen elmondhatjuk, hogy a munkacsoportunk által végzett radiojódkezelések a hazánkban bevett gyakorlatnál 10–40%-kal nagyobb aktivitásokkal történtek.<sup>10</sup> Nyilvánvaló és közismert az az összefüggés, miszerint az izotópkezelés során felhasznált radiojód mennyiségének növelésével csökken a recidív hyperthyreosis és emelkedik az iatrogén hypothyreosis kialakulásának valószínűsége. Mindez részben magyarázattal szolgálhat az általunk elért magas gyógyulási arányokra. Emellett azonban az alkalmazott kezelési protokoll nagyban meghatározza, hogy ugyanazon átlagos beadott aktivitás mellett milyen eredmények érhetők el a beavatkozással. Amint az 1. táblázatban látható, az általunk alkalmazotthoz hasonlóan nagy dózisok alkalmazása is járhat lényegesen rosszabb recidívaarányal mind rövid, mind hosszú távon. Ez a különbség minden valószínűség szerint a beadott izotópkoncentráció meghatározására használt módszerek eltéréseiből fakad, és elsősorban a Basedow-kór esetében jelenik meg, ahol jóval kisebb a konszenzus az alkalmazandó izotóp

mennyiségét illetően. A klinikánkon 1999 óta alkalmazott protokoll a kezelés kimenetelét leginkább meghatározó két tényezőt (pajzsmirigyméret, jódfelvétel) veszi csak figyelembe, ami az egyszerű klinikai felhasználhatóság mellett úgy tűnik, kiváló hatékonyságot is eredményez.

Vizsgálatunk másik célja, a kezelés hosszú távú kimenetelét előre jelző prognosztikai faktorok keresése volt. Az elmúlt évtizedekben számos tanulmány látott napvilágot ebben a témában.<sup>2, 4, 8, 9, 15</sup> Az ezekben közölt adatok hétköznapi alkalmazhatósága sokszor kérdéses, részint a használt adatok nehézkes hozzáférhetősége miatt is. Munkánk során egy, az irodalomban korábban nem közölt prediktív tényezőt találtunk Basedow-kórban a hosszú távú recidív hyperthyreosis kialakulására, ez pedig a szérumszint TSH-kezelést követő normalizálódásának elmaradása. A radiojód-terápia esetében elkülöníthetjük a kezelés gyors, 3–12 hónapon belül kialakuló, illetve lassú, éveken át elhúzódó hatását. Ez utóbbi felelős például a késői hypothyreosis kialakulásáért. Sikeres kezelést követően a betegek szabad hormon és TSH-szintjei általában a gyors terápiás hatás lezajlása során rendeződnek. Előfordul azonban, hogy a klinikai tünetek regressziója és normális szabad hormon szintek mellett a TSH-érték a kezelés után tartósan alacsony marad. Ennek elfogadott magyarázata, hogy az izotópkezelés után a szérumban emelkedhet a TSH elleni antitest titer, ami az immunoassay-vel mérhető TSH mennyiségét a detektálási határérték alá csökkentheti.<sup>1, 6</sup> Ez a jelenség egyes esetekben éveket vagy akár a beteg élete végéig is eltarthat, és amennyi-



ben normális szabad hormon szintekkel társul, illetve nincsenek klinikai tünetek, benignus eltérésként tekintünk rá. A jelenlegi gyakorlat szerint ilyen esetekben kezelés nem szükséges, csak a manifeszt klinikai hipperfunkciós tünetek ismételt megjelenésekor.

Vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a kezelést követően, normális szabad hormon szintek mellett tartósan szupprimált TSH-val rendelkező Basedow-kóros betegek hosszú távú recidívahajlama igen jelentősen fokozott a normalizálódott TSH-szinttel rendelkező betegcsoportéhoz képest. A kezelést követő TSH-szint-normalizálódás elmaradása ugyan nem lehet segítségünkre az optimális izotópaktivitás megválasztásában, de eredményeink azt mutatják, hogy korán és biztonságosan jelezheti a késői recidíva kialakulását Basedow-kóros betegekben. Mindez hatással lehet a betegek gondozására és korai újakezelésük megfontolására. Bár az általunk leírt összefüggés statisztikailag szignifikánsnak mutatkozott, tekintettel a vizsgálatunkban ilyen módon érintett betegek viszonylag kis számára, ennek az eredménynek a megerősítése mindenképpen szükséges.

A klinikánkon 1999 óta alkalmazott protokoll egyszerűsége miatt a gyakorlatban igen jól alkalmazhatónak bizonyult. Vizsgálatunk igazolta kiemelkedő hatékonyságát, különös tekintettel a gyógyultak arányára, azaz a recidív hyperthyreosisok igen kis számára. Emellett feltártunk egy korábban ismeretlen kockázati tényezőt a Basedow-kór hosszú távú recidíváját illetően. Kutatásunk előnyei közt említjük a viszonylag nagy elemszámú mintát, hosszú követési időt és az egy laboratóriumban validált mérési eredményeket. Vizsgálatunk korlátja a retrospektivitás, illetve, hogy a részt vevő betegek kiválasztása nem véletlenszerűen, hanem adataik elérhetősége és kooperativitásuk szerint történt.

## Irodalom

1. Akamizu T, Moti T, Kasagi K, Kosugi S, Miyamoto M, Nishino K, Sugawa H, Yokota T, Nakamura H, Konishi J: Anti-TSH antibody with high specificity to human TSH in sera from patients with Graves' disease: its isolation from, and interaction with, TSH receptor antibodies. *Clin Endocrinol* 1987; **26**: 311-320.
2. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA: Radioiodine treatment of hyperthyroidism – Prognostic factors for outcome. *J Clin Endocr Metab* 2001; **86**: 3611-3617.
3. Bajner Á: Radiojód-terápia pajzsmirigy-autonómiában: kezdeti eredményeink, tapasztalataink. *Orv Hetil* 2008; **18**: 839-842.
4. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA: Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving I-131 for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2009; **70**: 129-138.
5. Calegari JUM, Gomes ED, Bae SH, Ulyseia R, Casulari LA: One-year follow-up of Graves' disease treatment by four different protocols of radioiodine administration. *Panminerva Med* 2000; **42**: 241-245.
6. Cholewinski W, Nocun A, Stefaniak B, Szymanek B, Janowska H, Tarkowska A: The influence of 131I-radioiodine therapy on anti-TSH antibody level measured with TRAK-HUMAN kit. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; **29**: S343.
7. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JWA, Stokkel MPM, Dekkers OM: Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2009; **5**: 771-777.
8. Depruin TWA, Croon CDL, Dekker JMH, Vanisselt JW: Standardized radioiodine therapy in Graves-disease – The persistent effect of thyroid weight and radioiodine uptake on outcome. *J Int Med* 1994; **236**: 507-513.
9. Filesi M, Travascio L, Montesano T, Di Nicola AD, Colandrea M, Ugolini F, Bruno R, Gross MD, Vestri A, Rubello D, Ronga G: The relationship between 24 h/4 h radioiodine-131 uptake ratio and outcome after radioiodine therapy in 1402 patients with solitary autonomously functioning thyroid nodules. *Ann Nucl Med* 2009; **23**: 229-234.
10. Konrády A: A jóindulatú pajzsmirigybetegségek radiojód kezelése. *Orv Hetil* 2006; **37**: 1783-1789.
11. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J: Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2004; **61**: 641-648.
12. Nordyke RA, Gilbert FI: Optimal I-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves-disease. *J Nucl Med* 1991; **32**: 411-416.
13. Nygaard B, HEGEDUS L, NIelsen KG, Ulriksen P, Hansen JM: Long-term effect of radio active iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1999; **50**: 197-202.
14. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reinert C, Schleusener H: Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: Results of a prospective randomized study. *Thyroid* 1997; **7**: 247-251.
15. Tuttle RM, Patience T, Budd S: Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than with radioactive iodine alone in Graves-disease. *Thyroid* 1995; **5**: 243-247.
16. Wang C, Crapo LM: The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrin Metab Clin* 1997; **26**: 189.

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

## RETROBULBARIS IRRADIÁCIÓ ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN

Dr. Ujhelyi Bernadett<sup>(1)</sup>, Dr. Galuska László<sup>(3)</sup>, Dr. Szabados Lajos<sup>(3)</sup>, Dr. Garai Ildikó<sup>(3)</sup>,  
Dr. Urbancsek Hilda<sup>(4)</sup>, Dr. Szluha Kornélia<sup>(4)</sup>, Dr. Berta András<sup>(1)</sup>, Dr. Nagy V. Endre<sup>(2)</sup>

(1) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika, Debrecen

(2) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belklinika Endokrinológiai Tanszék, Debrecen

(3) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Intézet, Debrecen

(4) Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sugárterápia Tanszék, Debrecen

**ÖSSZEFOGLALÁS:** Az endokrin orbitopathia (EOP) a külső szemizmok és a retrobulbaris kötőszövet autoimmun gyulladása, amely pajzsmirigybetegségekhez társul. A folyamat immunológiai aktivitásának megítélése a helyes kezelési stratégia kialakításának kulcskérdése. Az endokrin orbitopathia immunosuppresszív kezelésétől csak az immunológiailag aktív stádiumban várható eredmény, a klinikai kép alapján azonban ennek megítélése nem mindig egyértelmű. Az aktivitás megítélésére a szemészeti vizsgálat során becsült „clinical activity score” (CAS), valamint az izmokban MR-rel mért T2 relaxációs idő meghatározása terjedt el. A vizsgálat során 14 EOP-os beteg (4 férfi, 10 nő, életkor  $50,8 \pm 9,2$  év) 28 orbitáját vizsgáltuk retrobulbaris irradiáció előtt és azt követően. A betegek endokrinológus által javasolt retrobulbaris irradiáció előtt és azt követően  $4,5 \pm 1,4$  hónappal részletes szemészeti vizsgálaton (CAS felvétel) és DTPA (diethilén-triamin-pentaacetát) SPECT-vizsgálaton estek át. Az irradiáció dózisa  $10 \times 2$  Gy volt, minden beteg kiegészítő kortikoszteroid-kezelésben is részesült. A kontrollcsoportot 17 beteg (4 férfi, 13 nő, átlagéletkor  $48,1 \pm 12$  év) 34 orbitája alkotta. Eredmények: A betegek átlagos kiindulási CAS-értéke  $5,8 \pm 2,5$ , míg DTPA-értéke  $12,0 \pm 4,94$  mBq/cm<sup>3</sup> volt. Retrobulbaris irradiációt követően átlagos CAS-értékük  $4,2 \pm 1,1$ , míg DTPA-értékük  $10,7 \pm 4,24$  mBq/cm<sup>3</sup>-re csökkent ( $p < 0,05$ ). A kontrollcsoport átlagos DTPA-értéke  $7,15 \pm 2,01$  mBq/cm<sup>3</sup> volt. A betegeket DTPA-értékük alapján két csoportra osztva (javult 5 beteg, nem javult 9 beteg) megfigyelték, hogy a javult csoportban az exophthalmus mértéke átlagosan 2,4 mm-rel csökkent és a diplopia több esetben megszűnt, míg a nem javult csoportban az exophthalmus mértéke nem változott, és csupán egy betegnek mérséklődtek kettős látásos panaszai. Retrobulbaris irradiáció hatására az EOP-os betegek egy részénél az orbita DTPA felvett aktivitás értéke csökken, ezen betegek esetében az exophthalmus és a diplopia mértéke mérséklődik. Emelkedett DTPA felvett aktivitás érték esetén a betegek várhatóan jobban reagálnak az orbita irradiációs kezelésére.

**Kulcsszavak:** Endokrin orbitopathia, retrobulbaris irradiáció, DTPA SPECT, immunológiai aktivitás

Ujhelyi B, Galuska L, Szabados L, Garai I, Urbancsek H, Szluha K, Berta A, Nagy VE: RETROBULBAR IRRADIATION IN GRAVES' ORBITOPATHY

**SUMMARY:** Graves' orbitopathy (GO) is an autoimmune disorder characterized by enlargement of the extraocular muscles and increased volume in orbital connective tissues associated with autoimmune thyroid diseases. Patients can benefit from immunosuppressive therapy if the orbital disease is immunologically active. Evaluation of disease activity is often controversial even after the assessment of Clinical Activity Score (CAS) or MRI, the standard methods for estimation. 28 orbits of 14 GO patients (4 males, 10 females, age  $50.8 \pm 9.18$  years) were entered into the study. All patients underwent ophthalmological examination including CAS. DTPA (diethylenetriamine-pentaacetate) SPECT was performed before, and  $4.5 \pm 1.4$  months after retrobulbar irradiation ( $10 \times 2$  Gy). Orbital DTPA uptakes were numerically quantified for each orbit. The control group consisted of 34 orbits of 17 patients (4 males, 13 females, age  $48.1 \pm 12.0$  years). Before treatment the average CAS of the orbits was  $5.8 \pm 2.5$  and DTPA uptake was  $12.0 \pm 4.9$  MBq/cm<sup>3</sup>, while after treatment, the values were  $4.2 \pm 1.1$  and  $10.7 \pm 4.2$  MBq/cm<sup>3</sup> respectively ( $p < 0.05$ ). Dividing patients into subgroups according to DTPA uptake (5 improved, 9 not improved) the authors observed that in the improved group the degree of protrusion decreased with an average of 2.4 mm by Hertel exophthalmometry, while there was no change in the other group. The severity of diplopia reduced among all 5 patients that improved by DTPA uptake, but only 1 patient had less severe diplopia among those 9 patients that have not improved by DTPA SPECT. Retrobulbar irradiation is associated with a decline in DTPA uptake in a fraction of GO patients. DTPA uptake decrease is accompanied by the decrease of both diplopia and exophthalmos after irradiation. Elevated DTPA uptake might identify patients who are most likely to benefit from retrobulbar irradiation.

**Keywords:** Graves' orbitopathy, orbital irradiation, DTPA SPECT, immunological activity

Magy Belorv Arch 2011; 64: 294–299.

Az endokrin orbitopathia (EOP) pajzsmirigybetegekhez társuló autoimmun gyulladás, amely főként az orbita zsírszövetét és a külső szemizmokat érinti.<sup>4</sup> Az EOP-os betegek közel 90%-a Graves–Basedow-kórban szenved, 10%-ban társul Hashimoto-thyreoiditishez, de ritka esetekben euthyreoid állapotban is előfordulhat a pajzsmirigybetegek kialakulását megelőzve. Az euthyreoid betegek esetében általában 18 hónapon belül kialakul a pajzsmirigybetegek, de akár több évvel később is manifesztálódhat a kórkép.<sup>24</sup> A betegek mintegy 80%-ában a pajzsmirigy- és a szemtünetek időben egyszerre jelentkeznek, 10%-ában a pajzsmirigybetegek után alakul ki orbitopathia, míg körülbelül az esetek 10%-ában a szemtünetek megelőzik a pajzsmirigybetegek megjelenését.<sup>16</sup>

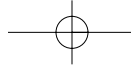
A betegség patogenezise krónikus autoimmun gyulladás, amely egyaránt érinti a külső szemizmokat és a retrobulbaris kötőszövetet. Intercellulárisan kollagén glükózaminoglikán szaporodik fel, ennek következtében az ozmotikus nyomás megemelkedik és a fokozott vízmegkötő képesség miatt oedema alakul ki.<sup>1</sup> T-lymphocyták, macrophagok és kis részben B-lymphocyták infiltrálják az orbita szöveteit<sup>5</sup>. Az immunfolyamat döntően celluláris mechanizmusú, azonban a folyamat kiváltásáért felelős antigén nem ismert.

A betegség lefolyása során a kezdeti, ún. „aktív” szakban az autoimmun gyulladás dominál, amely főként a retrobulbaris zsírszövetet, illetve a szemizmokat érinti, majd az autoimmun folyamat lezajlásával kialakul az ún. „inaktív vagy fibrotizáló” szak, melyre a kötőszövet és a szemizmok hegesedése, illetve a retrobulbaris zsírszövet felszaporodása jellemző. Az aktív szak általában a betegség kezdetétől számított 6–24 hónapon belül lezajlik, azonban egyes esetekben évekként később ismét aktívvá válhat.<sup>2</sup> Az orbita szöveteiben zajló autoimmun gyulladás időben megelőzi a klinikai szemtünetek megjelenését, ezért a klinikai kép és az orbitában zajló valódi gyulladás egymástól időben elkülönül. Enyhe tünetek és alig észlelhető fizikális jelek (pl. enyhe kötőhártya-vérbőség és szemhéjduzzanat, kissé tágabb szemrés) mellett igen aktív lehet a retrobulbaris gyulladás; másrészt, látszólag ijesztő szemtünetek (pl. extrém exophthalmus, szaruhártya-érintettség vagy -fekély, a beteg életminőségét jelentősen rontó kettős látás) is kialakulhatnak immunológiailag inaktív, fibrotizáló folyamat mellett.<sup>11</sup>

A terápia megválasztása szempontjából kulcskérdés a folyamat immunológiai aktivitásának megítélése; az immunosuppresszív kezelés csak az aktív szakban hatásos, míg a tervezett esztétikai vagy a funkcionális rehabilitációs céllal végzett műtéti beavatkozás (exophthalmus csökkentése céljából végzett orbitadekompresszió csonteltávolítással és/vagy lipectomiával, szemizom-, illetve szemhéjkorrekciós beavatkozások) elvégzése az inaktív szakban javasolt.<sup>19</sup> Az immunosuppresszív kezelés első vonalát az intravénás kortikoszteroid kezelés jelenti, leggyakrabban metilprednizolon nagy adagban, irodalmi adatok szerint 8 g

kumulatív összdózisig.<sup>2</sup> Második vonalbeli kezelésként retrobulbaris irradiáció javasolt, különös tekintettel a jelentős diplopiával és szemmozgás-korlátozottsággal járó esetekre.<sup>3, 23</sup> Leggyakrabban 10 × 2 Gy frakcionált dózis leadását alkalmazzák.<sup>12</sup> Az intravénás kortikoszteroid és retrobulbaris irradiációs terápia kombinációja igazoltan hatékonyabb, mint ezek külön-külön való alkalmazása.<sup>15</sup> Mivel az autoimmun folyamat kialakulása időben megelőzi a klinikai tünetek megjelenését, ezért előfordulhat, hogy a legaktívabb szakban még egyáltalán nincsenek klinikai tünetek, így nem kezdődik meg a beteg kezelése, ugyanakkor egyes esetekben a tünetek fellángolásakor a folyamat már lecsengett, ezért az immunosuppresszív kezelés hatása elmarad.

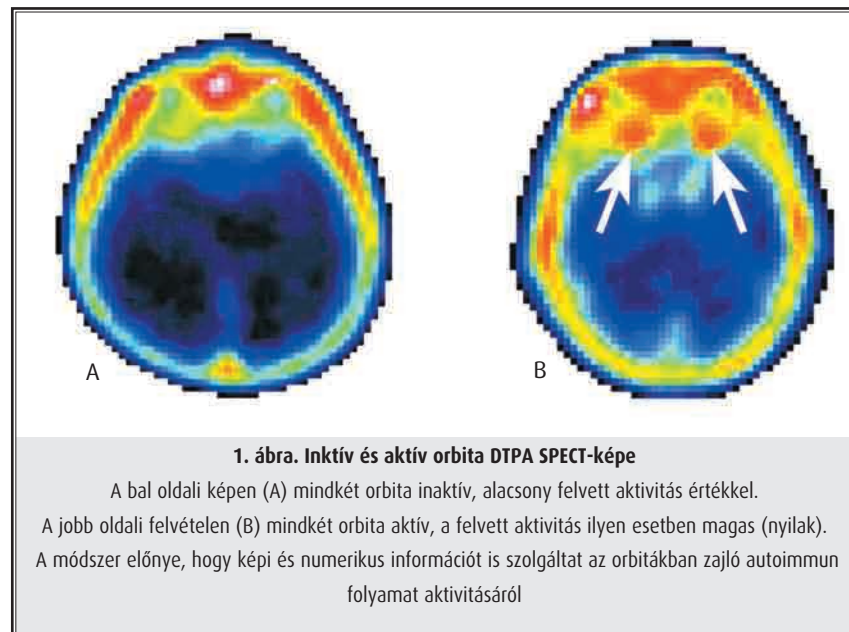
Problémát jelent, hogy a jelenleg elérhető legjobbnak tartott fizikális és szemészeti vizsgálaton alapuló osztályozás és stádiumbeosztás (NO SPECS22) nem jelzi a betegség aktivitását. A klinikai gyakorlatban a Clinical Activity Score (CAS) felvétele terjedt el, amely bizonyítottan alkalmas a betegség immunológiai aktivitásának megítélésére,<sup>17</sup> bár a vizsgálatok szubjektív volta miatt reprodukálhatósága megkérdőjelezhető. A CAS egy pontrendszer, mely a klasszikus gyulladásos jelek (fájdalom, duzzanat, vörösség, funkciókárosodás) szemészeti tüneteit veszi alapul, amelynek felvétele során szemenként egy pontértéket határozzunk meg (*1. táblázat*). Ha a CAS-érték 4 vagy a fölötti, az immunológiailag aktív betegségre utal. A mindennapi gyakorlat számára aktivitásra utaló megbízható laboratóriumi paraméter nem áll rendelkezésre; a szérum és vizelet glükózaminoglikán-szintjének meghatározása csupán kutatási céllal használt,<sup>14</sup> a szérum IL-6-szint csak igen előrehaladott EOP esetén mutat emelkedést.<sup>20</sup> A képalkotó eljárások közül az orbita T2 súlyozott MR-felvétele alkalmas az izmokban zajló gyulladás megítélésére,<sup>13</sup> azonban a retrobulbaris zsírszövetről, amely a folyamat valódi színtere, nem ad megfelelő információt. Izotópdiagnosztikai technikák közül az <sup>111</sup>In-octreotid-szcintigráfia alkalmazható eljárás, amely a gyulladás helyszínére vándorló lymphocyták szomatosztatinreceptorának kimutatásán alapul,<sup>10</sup> azonban az eljárás költséges, így a mindennapi gyakorlat számára korlátozottan elérhető. Munkacsoportunk korábban több közleményben beszámolt a <sup>99m</sup>Tc-DTPA SPECT ezen területen történő alkalmazhatóságáról.<sup>7, 8, 9</sup> A <sup>99m</sup>Tc-DTPA komplex egy 492 Da súlyú molekula, mely intravénás beadást követően molekulaméretéből adódóan a megnövekedett kapillárispermeabilitással rendelkező érszakaszon kilép az érpályából, míg normál viszonyok esetén a lumenen belül marad.<sup>18</sup> Azon a területeken, ahol gyulladás zajlik, a kapillárisok permeabilitása fokozott, így az intravénásan beadott <sup>99m</sup>Tc-DTPA extravasatiója következik be, majd az interstitialis folyadék polipeptidjeihez kötődve „megjelöl” az aktív gyulladás helyét. A <sup>99m</sup>Tc-DTPA dúsulása a gyulladás helyén SPECT-módszerrel detektálható, a radiofarmakon felhalmozódása az adott területen



### 1. táblázat. A Clinical Activity Score (CAS) meghatározása

CAS meghatározása Mourits szerint: 4 vagy afeletti pontérték immunológiailag aktív folyamatra utal<sup>17</sup>

|    | Jelenség   | Tünetcsoport     |
|----|--|------------------|
| 1  | Szem mögötti nyomó fájdalom az elmúlt négy hétben                                    | Fájdalom         |
| 2  | Tekintéskor fellépő fájdalom az elmúlt négy hétben                                   |                  |
| 3  | Szemhéjak vörössége  | Vörösség         |
| 4  | Conjunctiva hyperaemia (legalább egy kvadránst érint)                                |                  |
| 5  | Szemhéjak oedemája   | Duzzanat         |
| 6  | Chemosis   |                  |
| 7  | Caruncula duzzanata  |                  |
| 8  | Proptosis fokozódása ( $\geq 2$ mm) az elmúlt 1-3 hónapban                           |                  |
| 9  | Szemizommozgás beszűkülése bármely irányba ( $\geq 5^\circ$ ) az elmúlt 1-3 hónapban | Funkciókárosodás |
| 10 | Víscsökkenés ( $\geq 0,1$ , stenoplyukat használva) az elmúlt 1-3 hónapban           |                  |



„felvett aktivitás értékben” ( $\text{mBq}/\text{cm}^3$ ) kifejezhető és mérhető. A metszeti képek vizuális értékelése mellett a transzverzális szeleten az orbita régióját magába foglaló ún. ROI-kat (region of interest) kijelölve ún. felvett aktivitás érték számítható. A  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA SPECT tehát vizuális (képi), illetve kvantitatív (számszerű) információt is szolgáltat az orbitában zajló autoimmun gyulladásról (1. ábra), költséghatékony alternatívát jelentve az EOP immunológiai aktivitásának megítélésére.

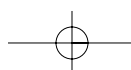
#### Betegek és módszerek

14 EOP-os beteg (4 férfi, 10 nő, életkor  $50,8 \pm 9,18$  év) 28 orbitáját vizsgáltuk. A betegek mindegyike igazoltan Graves–Basedow-kórban szenvedett. A páciensek

részletes szemészeti vizsgálaton estek át, mindenkinél meghatároztuk a Clinical Activity Score-t (CAS), és csak a klinikai vizsgálat alapján aktívnak ( $\text{CAS} \geq 4$ ) bizonyult betegségben szenvedőket vontuk be a vizsgálatba. A páciensek átlagos kumulatív szteroiddózisa  $3826$  mg volt. A kortikoszteroid-kezelés mellett minden beteg részesült retrobulbaris irradiációs terápiában,  $10 \times 2$  Gy dózisban.

Minden beteg esetén két alkalommal végeztünk  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA SPECT-vizsgálatot, elsőként a kezelés megkezdése előtt, majd az irradiációs kezelés után  $4,5 \pm 1,4$  hónappal.

SPECT-vizsgálat során  $400$ - $430$  MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vel jelzett DTPA izotópot adtunk be a betegnek intravénásan, majd a beadás után  $20$  perccel  $4$  fejes Nucline



Xring/4R készülékkel összesen 128 vetületi képet dektáltunk.

Kontrollcsoportként 17 Raynaud-szindróma miatt, alkar-kéz mikrokapilláris-keringés meghatározása céljából  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECT-vizsgálaton átesett beteg (4 férfi, 13 nő, átlagéletkor  $48,1 \pm 12,0$  év) 34 orbitája szolgált. E betegek mind szemészeti, mind endokrinológiai szempontból egészségesek voltak.

### Eredmények

Az EOP-os betegek átlagos kiindulási DTPA felvett aktivitás értéke  $12,0 \pm 4,94$  mBq/cm<sup>3</sup> volt, amely a retrobulbaris irradiációt követően szignifikánsan csökkent ( $10,7 \pm 4,24$  mBq/cm<sup>3</sup>). A kontrollcsoport (Raynaud-szindrómás betegek) orbitáinak átlagos DTPA felvett aktivitás értéke  $7,9 \pm 2,6$  mBq/cm<sup>3</sup> volt, ennél az EOP-os betegek mind kiindulási, mind kezelés utáni értéke szignifikánsan nagyobb volt ( $p < 0,001$ ).

Az EOP-os betegek esetében meghatározott kiindulási CAS-érték átlagosan  $5,8 \pm 2,5$  volt, ami a retrobulbaris irradiációt követően  $4,2 \pm 1,1$ -re csökkent, a javulás szignifikáns volt ( $p < 0,05$ ).

Az EOP-os betegek esetén a kiindulási és irradiációs kezelés utáni DTPA felvett aktivitás érték különbségéből egy származtatott, ún. delta ( $\delta$ ) értéket számítottunk. Ennek alapján a betegeket „javult” ( $\delta > 1,72$ ) és „nem javult” ( $\delta \leq 1,72$ ) csoportokra osztottuk. A csoportosítás alapját korábbi közleményünkben részleteztük.<sup>21</sup> A betegeket DTPA-értékük alapján két csoportra osztva öt beteg került a „javult”, kilenc beteg a „nem javult” alcsoportba.

A DTPA alapján „javult” csoportban a proptosis kiindulási mértéke Hertel-exophthalmometerrel mérve  $24,3 \pm 4,0$  mm, míg irradiáció után  $21,9 \pm 4,6$  mm ( $p < 0,05$ ) volt, szignifikánsan, átlagosan 2,4 mm-rel csökkent. Ugyanakkor a „nem javult” csoportban az exophthalmus mértéke nem változott, kezelés előtt átlagosan  $20,6 \pm 3,7$  mm-t mértünk, kezelés után  $20,6 \pm 4,3$  mm-nek adódott. Szemréstágasság vonatkozásában hasonló eredményeket kaptunk; a „javult” csoportban a kiindulási érték  $12,5 \pm 2,6$  mm, a kezelés utáni  $11,3 \pm 1,9$  mm volt, a nem javult csoportban a kezdeti szemréstágasság  $11,2 \pm 2,1$  mm, míg az irradiáció utáni  $12,7 \pm 3,8$  mm-nek adódott, a különbség ebben az esetben nem volt statisztikailag szignifikáns. A „javult” csoportba tartozó 5 páciens közül 2 esetében a diplopia megszűnt, a további 3 betegnek mérséklődtek a kettős látásos panaszai, azonban a „nem javult” csoportban a 9 betegből csupán 1 betegnek mérséklődött a diplopiája.

### Megbeszélés

Az endokrin orbitopathia (EOP) egy pajzsmirigybetegségekhez társuló retrobulbaris autoimmun gyulladás, amely az orbita zsírszövetének infiltrációjával és proliferációjával, illetve a külső szemizmok érintettségével jár; jelentős exophthalmust és szemmozgás-korláto-

zottságot, súlyos esetben nervus opticus károsodást okoz.<sup>4, 16</sup> A betegség a funkcionális károsodáson kívül (szemmozgás-korlátozottság, kettős látás, n. opticus károsodás, látótérkiesés) esztétikai hátrányt is jelent a betegek számára (exophthalmus), akár enyhe lefolyású esetekben is jelentősen rontva a betegek életminőségét.<sup>6</sup>

A páciensek kezelését nehezíti, hogy a megfelelően megválasztott kezelési stratégiához a betegség immunológiai aktivitásának („aktív” vagy „inaktív” szak) ismerete lenne szükséges,<sup>11</sup> azonban jelenleg az alkalmazott módszerek egyike sem tökéletesen alkalmazható erre a célra.<sup>10, 14, 15, 20, 22</sup> A klinikai gyakorlatban a Clinical Activity Score (CAS) felvétele terjedt el, amely alkalmas a betegség immunológiai aktivitásának megítélésére.<sup>17</sup> A retrobulbaris gyulladás, illetve az ennek megfelelő oedema és kapillárispermeabilitás lokális fokozódása  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA radiofarmakonnal végzett SPECT-vizsgálattal kimutatható.<sup>7, 8, 9</sup> Korábban munkacsoportunk beszámolt ezen eljárás alkalmazhatóságáról a kortikoszteroid-kezelés várható hatásának előrejelzésében.<sup>21</sup> Jelen vizsgálatunk célja a DTPA SPECT-vizsgálat szerepének meghatározása volt a retrobulbaris irradiációval kezelt EOP-os betegek esetében.

Vizsgálataink igazolták, hogy a magasabb kiindulási DTPA felvett aktivitás értékkel rendelkező orbiták jobban reagáltak a kezelésre, legalábbis  $\Delta$ DTPA tekintetében. Megfontolandó ez az eredmény, ha figyelembe vesszük, hogy vizsgálatunkban csak 4 vagy a feletti kiindulási CAS-értékkel rendelkező, azaz klinikai kép alapján aktív<sup>17</sup> betegségben szenvedő személy került kezelésre. Mivel a betegség során az autoimmun folyamat időben megelőzi a klinikai tünetek megjelenését, gyakran az immunológiailag legaktívabb szakban a páciensnek nincsenek EOP-ra jellegzetes klinikai tünetei. Más esetekben azonban a tünetek fellángolásakor az immunológiai eredetű gyulladás már lecsengett, a folyamat már inaktív szakban van, ahol a kötőszövetes átalakulás dominál, és a panaszokat a jelentős exophthalmus és ennek következtében kialakuló szaruhártya-érintettség vagy a szemizmok hegesedése következtében kialakult kettős látás okozza. Ez utóbbi esetekben az immunosuppresszív kezelés várt hatása elmarad, csupán az esetleges mellékhatások kialakulásával kell számolnunk.

Az EOP kezelésének első vonalát az intravénás kortikoszteroid-terápia jelenti.<sup>2</sup> Második vonalbeli kezelés a retrobulbaris irradiáció, mely különösen a jelentős diplopiával és szemmozgás-korlátozottsággal járó esetekben jelenthet megoldást.<sup>3, 23</sup> Az intravénás kortikoszteroid- és retrobulbaris irradiációs terápia együttes alkalmazása igazoltan hatékonyabb.<sup>15</sup>

Jelen vizsgálat során 14 EOP-os beteg 28 orbitáját vizsgáltuk retrobulbaris irradiáció előtt és azt követően átlagosan 4 hónappal, minden páciens kiegészítő kortikoszteroid-kezelésben is részesült. Kezelés hatására a betegek CAS-értéke és DTPA-értéke is szignifikánsan

csökkent, amely a kezelési mód hatékonyságát támasztja alá. Az EOP-os betegek mind kiindulási, mind kezelés utáni DTPA felvett aktivitás értéke szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoport (Raynaud-szindrómás betegek) orbitáinak átlagos DTPA felvett aktivitás értékétől, ami arra utal, hogy a folyamat a követési idő alatt (4 hónap) nem válik teljesen inaktívvá. Irodalmi adatok szerint az aktív szak a betegség kezdetétől számított 6–24 hónapon belül zajlik le.<sup>2</sup> Ismert az is, hogy a retrobulbaris irradiáció elnyújtotta fejt ki hatását.

Korábbi eredményeink alapján valódi javulásnak tekintjük, amennyiben a kiindulási és irradiációs kezelés utáni DTPA felvett aktivitás érték különbségéből származtatott, ún. delta- ( $\delta$ ) érték nagyobb, mint 1,72.<sup>21</sup> Ennek alapján betegeinket két csoportra osztva meglepően magas azon esetek aránya, ahol valódi változás nem következett be (5 beteg „javult”, 9 beteg „nem javult”). Ez utóbbi esetekben a javulás CAS tekintetében sem volt szignifikáns. Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy azon betegek esetében, akiknél magasabb a kiindulási DTPA felvett aktivitás érték, kezelés hatására valódi javulás várható, mivel betegségük nem csupán klinikai vizsgálat szerint, a CAS alapján, hanem valóban immunológiailag aktív. Erre magyarázatot adhat az a tény, hogy DTPA SPECT során az orbitáról, a gyulladás valódi színteréről közvetlenül nyerünk információt, míg a CAS felvétele során a tíz vizsgált pontból öt a szem elülső szegmentumának és a szemhéjnak az állapotát tükrözi, kettő pedig szubjektív panaszokon alapul. Ennek megfelelően egyes inaktív esetekben, az exophthalmus és ennek következtében kialakuló, főként szemszárazság és nehezített szemhéjzárás okozta tünetek (conjunctivalis hyperaemia, chemosis, corneaerosio), illetve a szegély mozgásának korlátozottsága és a következményes szubjektív tünetek (nyomódás, felfelé tekintési nehezítettség) következtében 4 feletti CAS-értéket kapunk, „felülbeszülve” ezzel a betegség aktivitását.

Mindezek alapján nem javasoljuk, hogy a két vizsgálati eljárást – a korábban használt, fizikális vizsgálaton alapuló, de szubjektív CAS-t, valamint a viszonylag új eljárásnak számító, költséghatékony, a retrobulbaris folyamatról objektív képet adó, azonban eszközigenyes DTPA SPECT-et – egymás alternatívájának tekintsük, sokkal inkább ajánlott a két módszer együttes alkalmazása az aktuális klinikai kép megítélésében.

Jelen munkánk eredményeként megállapíthatjuk, hogy a retrobulbaris irradiáció hatása jól követhető, kifejezett eredmény várható azon betegeknél, akiknek kiindulási DTPA felvett aktivitás értéke magas (12 mBq/cm<sup>3</sup> feletti), mivel a retrobulbaris autoimmun folyamat nagy valószínűséggel aktív. Ezen páciensek betegsége már néhány hónap alatt inaktívvá válhat, az exophthalmus mértéke csökkenhet, és kettős látásos panaszaiuk mérséklődhetnek a retrobulbaris irradiáció hatására. A <sup>99m</sup>Tc-DTPA SPECT-vizsgálat objektív diagnosztikus segítséget jelenthet a klinikai gyakorlat

számára a kortikoszteroid-kezelés mellett a retrobulbaris irradiáció indikációjában, tovább hangsúlyozva az interdiszciplináris együttműködés jelentőségét az EOP diagnosztikájában és kezelésében.

## Irodalom

1. **Bahn RS, Heufelder AE:** Mechanism of disease - pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 1993; **329**: 1468-1475.
2. **Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits MP, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Curro N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas G, Lane C M, Lazarus JH, Marino M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM:** Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' Orbitopathy. *Thyroid*, 2008; **18**: 333-346.
3. **Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, Meyer DR, Cahill KV, Custer PL, Holck DE, Woog JJ:** Orbital radiation for graves ophthalmopathy – A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2008; **115**: 398-409.
4. **Burch HB, Wartofsky L:** Graves ophthalmopathy – Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Reviews* 1993; **14**: 747-793.
5. **Davies TF:** Seeing T-cells behind the eye. *European Journal of Endocrinology* 1995; **132**: 264-265.
6. **Estcourt S, Quinn AG, Vaidya B:** Quality of life in thyroid eye disease: impact of quality of care. *European Journal of Endocrinology* 2010; **164**: 649-655.
7. **Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z, Gara I, Szabo J, Varga J, Nagy EV:** SPECT using Tc-99m-DTPA for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a comparison with the results from MRI. *Nuclear Medicine Communications* 2002; **23**: 1211-1216.
8. **Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z, Szabados L, Garai I, Berta A, Balazs E, Varga J, Nagy EV:** Imaging of disease activity in Graves' orbitopathy with different methods: Comparison of Tc-99m-DTPA and Tc-99m-depreotide single photon emission tomography, magnetic resonance imaging and clinical activity scores. *Nuclear Medicine Communications* 2005; **26**: 407-414.
9. **Galuska L, Varga J, Farkas ZS, Garai I, Boda J, Szabo J, Leovey A, Nagy EV:** Active retrobulbar inflammation in Graves' ophthalmopathy visualized by Tc-99m DTPA SPECT. *Clinical Nuclear Medicine* 2003; **28**: 515-516.
10. **Gerding MM, van der Zant FM, van Royen EA, Koornneef L, Krenning EP, Wiersinga WM Prummel MF:** Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* 1999; **50**: 373-379.
11. **Hales IB, Rundle RF:** Ocular Changes in Graves' disease. A long-term follow-up study. *Q J Med* 1960; **29**: 113-126.
12. **Johnson KTM, Wittig A, Loesch C, Esser J, Sauerwein W, Eckstein AK:** A retrospective study on the efficacy of total absorbed orbital doses of 12, 16 and 20 Gy combined with systemic steroid treatment in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010; **248**: 103-109.

13. **Kahaly G, Diaz M, Just M, Beyer J, Lieb W:** Role of octreoscan and correlation with MR-imaging in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2005; **5**: 107-111.
14. **Kahaly G, Forster G, Hansen C:** Glycosaminoglycans in thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; **8**: 429-432.
15. **Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Brunobossio G, Lepri A, Pinchera A:** Orbital radiotherapy combined with high-dose systemic glucocorticoids for Graves ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone – results of a prospective randomized study. *Journal of Endocrinological Investigation* 1991; **14**: 853-860.
16. **Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Panicucci M, Pinchera A:** Studies on the occurrence of ophthalmopathy in Graves-disease. *Acta Endocrinologica* 1989; **120**: 473-478.
17. **Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L:** Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* 1997; **47**: 9-14.
18. **Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszler JM, Effros R M:** Accelerated clearance of small solutes from the lungs in interstitial lung-disease. *American Review of Respiratory Disease* 1980; **121**: 105-117.
19. **Tallstedt L:** Surgical treatment of thyroid eye disease. *Thyroid* 1998; **8**: 447-452.
20. **Terwee CB, Prummel MF, Gerding MN, Kahaly GJ, Dekker FW, Wiersinga WM:** Measuring disease activity to predict therapeutic outcome in Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology* 2005; **62**: 145-155.
21. **Ujhelyi B, Erdei A, Galuska L, Varga J, Szabados L, Balazs E, Bodor M, Cseke B, Karanyi Z, Leovey A, Mezosi E, Burman KD, Berta A, Nagy EV:** Retrobulbar Tc-99m-Diethylenetriamine-Pentaacetic-Acid Uptake May Predict the Effectiveness of Immunosuppressive Therapy in Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* 2009; **19**: 375-380.
22. **Vandyk HJL:** Orbital Graves-disease – A modification of the NO SPECS classification. *Ophthalmology* 1981; **88**: 479-483.
23. **Wakelkamp I, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank L, Prummel MF, Wiersinga WM:** Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy – Is it safe? A long-term follow-up study. *Ophthalmology* 2004; **111**: 1557-1562.
24. **Wiersinga WM, Smit T, Vandergaag R, Koornneef L:** Temporal relationship between onset of Graves ophthalmopathy and onset of thyroidal Graves-disease. *Journal of Endocrinological Investigation* 1988; **11**: 615-619.

Levelezési cím: Dr. Ujhelyi Bernadett  
 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika  
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.  
 E-mail: bujhelyi@med.unideb.hu

## A BORRELIA BURGdorFERI ÉS A RIEDEL-THYREOIDITIS LEHETSÉGES KAPCSOLATA. ESETISMERTETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Dr. Kovács Gábor László<sup>(1)</sup>, Dr. Szabolcs István<sup>(1)</sup>, Dr. Görömbey Zoltán<sup>(1)</sup>, Dr. Kovács László<sup>(1)</sup>,  
Dr. Hubina Erika<sup>(1)</sup>, Dr. Dénes Judit<sup>(1)</sup>, Dr. Kósa Rita<sup>(2)</sup>, Dr. Góth Miklós<sup>(1)</sup>

(1) Honvédkórház – Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászat, Endokrin Szakprofil  
(2) Honvédkórház – Állami Egészségügyi Központ, Patológiai Osztály

**ÖSSZEFOGLALÁS:** 59 éves nőbeteg jelentkezett ambulanciánkon a nyak elülső részére irányuló fájdalomérzés, nyelési nehezítettség miatt. A beteg anamnézisében 30 évvel korábban Graves–Basedow-kór miatti thiamazolkezelés szerepel. A beteg aktuális tünetei a nyakát 2-3 héttel korábban ért kettős kullancscsípést követően jelentkeztek. Az első vizsgálatkor emelkedett gyulladásos paramétereket, anaemiát, thrombocytosist és elsődleges hypothyreosist észleltünk. Ultrahangvizsgálattal mindkét oldalon megnagyobbodott, echoszegény, csökkent erezettséget mutató, göbösen átépült pajzsmirigyet láttunk. Technécium- (Tc-) szcintigráfia során az izotópfelvétel alacsony volt (0,69%). Thyroidectomiát terveztünk, de a kemény, sérülékeny szövet műtéje trachearuptura veszélyével fenyegetett, ezért a műtét során csak biopszia vételére került sor. A biopszia Riedel-thyreoiditist vetett fel. A mikrobiológiai vizsgálatok *Borrelia burgdorferi* (Bb) akut fertőzést igazoltak emelkedett IgM-szinttel. Ti-roxinszubsztitúció mellett amoxicillinkezelést alkalmaztunk (3 × 500 mg/nap 21 napon át), majd pulzatilisán 250 mg metilprednizolon intravénás terápiát alkalmaztunk (7 napos ciklusonként 6 hétig), majd 20 mg/nap tamoxifenkezelést kezdünk, amely jelenleg is tart. A kombinált kezelések eredményeként a beteg tünetei, laboratóriumi eredményei javultak, de a pajzsmirigy mérete érdemben nem változott. A szakirodalmi adatok alapján a TSH-receptor bizonyos részei a Bb specifikus fehérjéivel (surface protein A, flagellar rotation protein A), továbbá a DNS-rekombináz/ATP-dependens helikáz szerkezetével erőteljes homológiát mutat. Az anamnesztikus és laboratóriumi adatok, a kórlefolyás alapján a Bb molekuláris mimikri mechanizmuson keresztül az autoimmun pajzsmirigybetegségek lehetséges környezeti kiváltó faktora lehet. Ismereteink szerint ez az elsőként közölt eset, amikor a Riedel-thyreoiditis és a Bb-fertőzés együtt jelentkezett.

**Kulcsszavak:** Riedel-thyreoiditis, *Borrelia burgdorferi*, molekuláris mimikri, tamoxifen

Kovács G, Szabolcs I, Görömbey Z, Kovács L, Hubina E, Dénes J, Kósa R, Góth M: CASE REPORT OF BORRELIA BURGdorFERI INFECTION INDUCED RIEDEL'S THYROIDITIS. A POSSIBLE CONNECTION

**SUMMARY:** A 59 year old female presented in our clinic with cervical discomfort, painful swelling in the anterior area of the neck. 30 years ago she was treated with thiamazol for Graves' disease. The onset of the symptoms started after bites of two ticks on the neck. She presented with elevated inflammatory markers, anemia, and thrombocytosis, and primary hypothyroidism. Ultrasonography showed bilateral enlargement of the thyroid gland with hypoechogenic, hypovascularized nodular formation. Technecium (Tc) scintigraphy showed a low Tc uptake (0.69%). The planned near total thyroidectomy was unsuccessful, instead a biopsy was performed. The histological examination suggested the diagnosis of Riedel's thyroiditis. The microbiological tests confirmed a *Borrelia burgdorferi* (Bb) acute infection with elevated IgM level. Besides thyroxin substitution, amoxicillin treatment (3 × 500 mg/21 days) was advised, then pulsatile steroid therapy administered (250 mg methylprednisolon/ 7 days cycles up to 1500 mg) followed by tamoxifen treatment (20 mg/day orally). After the multiple therapies the symptoms and inflammatory laboratory signs improved; but the volume of the thyroid remained of the same. According to the literature data some parts of the human TSH receptor match the outer surface protein A, flagellar rotation protein A, DNA recombinase/ATP dependent helicase of Bb. Bb might be an environmental trigger of autoimmune thyroid disease through molecular mimicry mechanism. To our knowledge this is the first case of Bb infection and Riedel's thyroiditis co-morbidity.

**Keywords:** Riedel's thyroiditis, *Borrelia burgdorferi*, molecular mimicry, tamoxifen

Magy Belorv Arch 2011; 64: 300–306.

A Lyme-kór Európában a leggyakoribb kullancs által terjesztett betegség. A betegséget egy Gram-negatív, spirochéta baktérium, a *Borrelia burgdorferi* (Bb) felelős, amelyet 1982-ben fedeztek fel.<sup>17</sup> A Bb baktériumot az *Ixodes* kullancsok terjesztik. A baktérium a kullancs csípését követő első 24 óra után az emberi szervezetbe kerül. A Bb baktériumot igazolták az úgynevezett erythema chronicum migrans és más, Lyme-kórhoz kapcsolható klinikai tünetek hátterében is. A Lyme-kór tünetei nagyon szerteágazóak, a bőrtüneteken túl neurológiai, vázizomrendszeri, cardiovascularis elváltozások a jellemzők (leggyakrabban: erythema chronicum migrans, borrelia lymphocytoma, acrodermatitis chronica atrophicans, meningitis, perifériás arcidegbénulás, polyneuropathia, encephalitis, myelitis, arthritis, myalgia, myo- és pericarditis stb.). A Lyme-kór Közép-Európában gyakori betegségnek tekinthető, a magyarországi incidencia 10–300/100 000, ami emelkedő tendenciát mutat.<sup>12</sup> A Bb kimutatható az emberi testnedvekből, de a hagyományos mikrobiológiai vizsgálatokhoz speciális laboratóriumokra van szükség. Az alacsony baktériumszám miatt a polimeráz láncreakció (PCR) diagnosztikus szenzitivitása ugyancsak korlátozott. A diagnosztikai irányelvek megbízható szerológiai tesztek javasolnak. Az érzékeny ELISA-teszt szűrővizsgálatra alkalmas, amely az immunglobulin M (IgM) és az immunglobulin G (IgG) között képes különbséget tenni. Amennyiben pozitív eredmény látható ELISA-teszttel, akkor a vizsgálatokat meg kell erősíteni a sokkal specifikusabb Western blot (immunoblot) technikával is.<sup>17</sup> A klinikai tünetekkel is összefüggő pozitív szerológiai lelet (ELISA és Western blot) nagy diagnosztikus értékű és specifitású. A Lyme-kór kezelése látszólag egyszerűnek tűnik, az aktuális irányelvek szerinti tartós antibiotikus terápia segítségével (amoxicillin, doxycyclin, cefuroxim vagy ceftriaxon),<sup>24</sup> ugyanakkor számos esetben a tartós antibiotikus kezelés ellenére a tünetek és a szeropozitivitás is perzisztálhat.

A Riedel-thyroiditis (RT) a pajzsmirigy ritka gyulladásos megbetegedése, amelyet többnyire a pajzsmirigy mindkét lebenyét érintő fibroticus átalakulás jellemez. A betegséget Bernhard Moritz Carl Ludwig Riedel (1846 Teschentin – 1916, Jéna) írta le először 1883-ban, majd 1896-ban újabb két esetet közölt „eisenharthe struma” megnevezéssel.<sup>19</sup> A betegséget jellemző fibroticus átalakulás részben magát a pajzsmirigyet érinti, de a mirigyet körbevevő struktúrákra is ráterjedhet. A RT-ben szenvedő betegeknél kimutatható emelkedett thyreoidea peroxidáz autoantitest (antiTPO) szintek a Hashimoto-thyreoiditisszel való kapcsolat lehetőségét vetik fel, de az RT patogenezise pontosan nem ismert. Az autoimmun folyamatra vonatkozó elképzelést támogatják a következő tények:

- RT fennállásakor a pajzsmirigy autoantitestek gyakran kimutathatóak (67%).<sup>21</sup> Mindazonáltal kérdéses, hogy a thyreoglobulin antitest (TG-

AB), az anti-TPO jelenléte az aktív immunfolyamatot jelző patogén tényező-e, vagy a pajzsmirigyszövet fibroticus destrukciója következtében kiszabaduló antigénekre adott immunreakció jelzője.

- A hisztopatológiai eltérések (lymphocytainfiltráció, plazmasejtek jelenléte, histiocyták) is autoimmun betegségre utalnak.
- A szisztémás kortikoszteroidra adott kedvező válasz is az aktív (auto)immun folyamatok kulcsszerepét erősíti.<sup>5</sup>
- Japán kutatók szerint az RT a Hashimoto-thyreoiditis egyik specifikus alcsoportja lehet, ahol a lymphoplasmocytás infiltráció és fibrosis mellett az IgG4-pozitív plazmasejtek emelkedett száma, a magas szérumszint a jellemző eltérés.<sup>13</sup>

Az autoimmun folyamat ellen és a primer fibroticus betegség mellett szól, hogy normális lymphocytaszubpopuláció és normális komplementszintek észlelhetők, továbbá, hogy több szerv fibroticus átalakulása is látható (multifokális fibrosclerosis, retroperitonealis fibrosis, orbita pszeudotumor, esetleg primer sclerotizáló cholangitis stb.).

Az RT ritka betegség; a Mayo Clinic 1920–1984 közötti pajzsmirigyműtéti anyagában csak 37 eset fordult elő (incidencia 6/10 000), ugyanitt a járóbeteg-elátásban 1,6 eset/100 000 az incidenciája.<sup>5</sup> Egy 2010-ben publikált kínai közleményben 1985–2009 között a Pekingi Egyetemi Kórház anyagában mindösszesen 5 eset jelentkezett (mind az 5 eset nő volt 45–55 év között).<sup>15</sup> Általános megfigyelés, hogy az RT incidenciája csökkenő.

Az RT leggyakoribb tünetei: lokális kompressziós eltérések, dysphagia, dyspnoe, rekedtség (n. laryngeus recurrens paresis), köhögés. A fibroticus szövet a pajzsmirigy helyét foglalja el, majd a környező szervekre terjed. Fizikális vizsgálattal porckemény tapintatú, fixált golyva észlelhető, a vizsgálóban a pajzsmirigydagant diagnózisának gyanúját kelti. A folyamat lehet egy- vagy kétoldali, ez magyarázza, hogy az eseteknek csak 30%-ában jelentkezik hypothyreosis. Ritkán beszámoltak spontán remisszióról is. Az RT-s betegek harmadánál legalább egy pajzsmirigyen kívüli tünet is igazolható (pl. multifokális fibrosclerosis), de ez a betegségnek nem sine qua non kritériuma.<sup>18</sup> Jellemző laboratóriumi eltérés az előbbieken említett anti-TPO- és anti-TG-pozitivitás, gyorsult süllyedés és emelkedett CRP.

Képzővizsgálatok közül a pajzsmirigy ultrahangvizsgálata alapvető fontosságú: az ultrahang homogéne csökkent echogenitású szövetet mutathat, a pajzsmirigy pontos határa sokszor nem mondható meg, a vascularisatio csökkent. A CT/MRI alapján nem különíthető el az invazív malignus folyamattól. Tc-szcintigráfias vizsgálattal a hiányzó izotópfelvétel lehet a diagnosztikus segítség.

A vékonytű-aspirációs citológia (FNAB) kötőszöveti sejteket mutat, amelyek anaplasztikus carcinómában is lehetnek, így a pontos diagnózis felállításában ez sem informatív. Csak a sebészi beavatkozásból nyert anyag hisztológiai vizsgálata adhat megbízható diagnózist, ezért a mielőbbi adekvát kezelés indítása céljából erre kell törekedni.

A szövettani kritériumok több évtizede változatlanok:<sup>2</sup>

- a pajzsmirigyet teljesen vagy részlegesen érintő gyulladással-fibroticus sejtek;
- mikroszkóppal vagy szabad szemmel is látható fibrosis, amely a környező anatómiai struktúrákra terjed;
- óriássejteket nem tartalmazó gyulladással sejtek (lymphoid folliculusok, onkocyták), valamint granulomák;
- occlusiv vasculitis;
- malignitás jeleinek hiánya;
- pajzsmirigy-folliculusok számának csökkenése vagy teljes eltűnése.

Az RT gyógyszeres kezelésére vonatkozó ajánlás sem egységes; a cél a gyulladás megállítása, a kompressziós tünetek megelőzése. Sajnos hiányoznak az evidenciákon alapuló terápiás javaslatok. Általánoságban elmondható, hogy a kortikoszteroid-terápiát (amely csökkenti a gyulladást és gátolja a fibrogen citokineket) lehetőség szerint korai stádiumban kell elkezdeni, később, fibroticus állapotban a klinikai hatás nagyon szerény. Nincs ajánlott dózis, kezdetben nagyobb adagok szükségesek, amelyeket hónapok alatt kell fokozatosan csökkenteni. A szakirodalom prednizonkezelést javasol: 80 mg prednizon/nap adaggal indulva hónapokig (10 hónapig)<sup>23</sup> vagy 40 mg prednizon/nap hónapokig, illetve 80 mg/nap prednizon adaggal kezdve 10 hónap alatt fokozatosan 5 mg-ig csökkentve.<sup>22, 25</sup> Újabban a tamoxifenkezelés eredményességéről is beszámoltak. A tamoxifen lehet elsőként választott terápia, vagy a szteroidra nem reagáló esetekben adott kezelés. Nem az antiösztrogén tulajdonság miatt adjuk, hanem a fibroblastproliferációt gátló transzformáló növekedési faktor-béta (TGF $\beta$ ) aktivátor hatása miatt. Irodalmi ajánlások szerint 2  $\times$  20 mg/nap adagról indulva 2  $\times$  10 mg-ig fokozatosan csökkenthető a dózis, és a gyógyszert legalább másfél évig kell alkalmazni.<sup>9, 11, 20</sup> A gyógyszeres kezelés részét képezi a tiroxinterápia is, amely részben szubsztitúciós kezelés, részben pedig szuppresszív dózisban a pajzsmirigyvolumen növekedését megakadályozhatja.

A sebészi beavatkozás szükséges az adekvát hisztológiai diagnózishoz. Az isthmus-ékeszekció segíthet a tracheakompresszió megszüntetésében, azonban az előrehaladott esetek többnyire inoperábilisak. A radikális műtét a trachea rupturájával, illetve a megváltozó anatómiai viszonyok miatt kétoldali n. laryngeus recurrens paresis kockázatával járnak, ezért le-

hetőség szerint kerülni kell, és csak életveszély esetén jön szóba.<sup>14</sup>

Az autoimmun pajzsmirigybetegségek (AIPB) a népesség mintegy 10%-át érintik.<sup>7</sup> A környezet fontos szerepet játszhat az AIPB-k kialakulásában, ugyanis az egypetűjű ikrek között a betegség együttes jelentkezésének előfordulása csak 20–40% a közel 100% helyett.<sup>6</sup> A T-sejt receptorok és az immunglobulinok az élet során random génátrendeződésen mennek keresztül, ezért az egypetűjű ikrek kezdeti hasonló génkaraktere az őket ért különböző környezeti hatások miatt jelentősen változik.<sup>8</sup> A környezet a pajzsmirigy esetében nemcsak a jód- és szelénellátottságot jelenti, hanem a környezeti sugárzást és dohányzást is (amelyek kifejezett provokáló tényezői például a Graves–Basedow-kórnak); de ugyanebbe illeszkednek bele a különböző fertőző ágensek is,<sup>8</sup> mégpedig a következő mechanizmusokon keresztül:

- molekuláris mimikri (hasonlóság a pajzsmirigy egyik antigénje és a bekerülő baktérium/vírus felszíni antigénepitópja között);
- poliklonális T-sejt-aktiválás a baktérium által prezentált szuperantigén(ek) miatt;
- a „toll like receptor” vírusok által beindított aktiválódása.

A Bb és az AIPB közötti lehetséges kapcsolattal csak néhány közleményben foglalkoztak. Benvenega és mtsai számos homológ aminosav-szekvenciát írtak le, amelyek a Bb antigének és a pajzsmirigy autoantigének között áll fenn. A Bb felszíni protein antigén A, riboszomális protein S12, a flagellar rotation protein A, továbbá a DNS-rekombináz/ATP-dependens helikáz szerkezetével a tireoglobulin, a thyreoideaperoxidáz, a TSH-receptor, a nátrium-jodid szimporter (NIS) 27–50%-os homológiát mutat.<sup>3</sup> A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy a Bb AIPB-t indukálhat az előbbi homológ szakaszok miatti molekuláris mimikri által. Ugyanez a munkacsoport 2006-ban további vizsgálatokat végzett, és újabb szignifikáns homológ szakaszokat talált a Bb számos proteinjével. A Bb külső felszíni protein antigén TSH-receptorral homológ régiója egy olyan immundomináns epitópot tartalmaz, amely a humán lymphocytafunkció-asszociált antigénnel (hLFA-1) is jelentős homológiát mutat. A ligand-receptor pár hLFA-1/ICAM-1-ről ismert, hogy aberránsan expresszálódik Hashimoto-thyreoiditis által érintett follicularis sejteken.<sup>1, 4</sup> Ugyan az egyértelműen nem állítható, hogy a Bb fehérjéi AIPB-t triggerelnek, mégis felmerül, hogy néhányuk közülük potenciális szerepe lehet a pajzsmirigybetegség lefolyásában, modulálásában, különösen specifikus HLA DR allélek jelenléte esetén.

A következő esetriportunkban szeretnénk igazolni a Bb lehetséges szerepét AIPB indukálásában, speciálisan az RT kialakításában.

## Esetismertetés

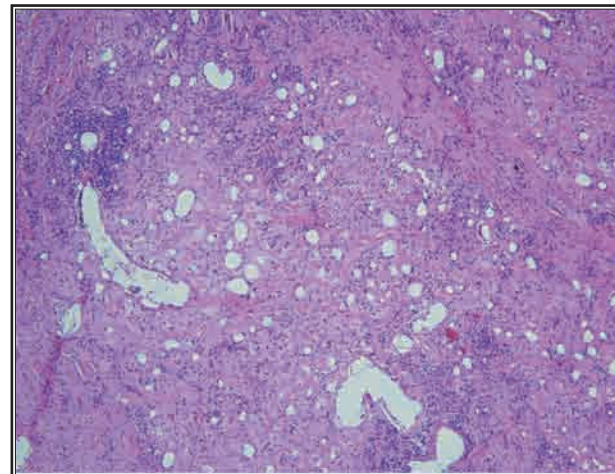
59 éves nőbeteg jelentkezett ambulanciánkon fájdalmas nyelés, nyaki diszkomfort érzés miatt. A beteg kórelőzményében 30 évvel korábban Graves–Basedow-kór miatti thiamazolkezelés szerepelt.

A beteg tünetei azután indultak, hogy nyakát 2009 áprilisában két kullancs megcsipte. A csípést követően erythema chronicum migrans (a Lyme-kór egyik jellegzetes kísérő tünete) nem volt megfigyelhető. A betegnél ambulanciánkon történt jelentkezésekor emelkedett gyulladásos paramétereket [gyorsult süllyedés, emelkedett C-reaktív protein (CRP) és fehérvérsejtszám] és elsődleges hypothyreosist találtunk. Fizikális vizsgálattal nagyobb, porckemény tapintatú, érzékeny pajzsmirigy volt észlelhető. A pajzsmirigy ultrahangos vizsgálata megnagyobbodott, hypovascularizált, echoszegény göbökkel átalakult pajzsmirigyvet mutatott, amelyet mindkét oldalon megnagyobbodott nyirokcsomók jelenléte kísért. A Tc-szcintigráfia alacsony izotópfelvételt jelzett (0,69%). A betegnél Hashimoto-thyreoiditis lehetősége merült fel, ami miatt L-thyroxin-szubsztitúciót (75 µg/nap), valamint a fájdalom és gyulladás miatt metilprednizolon-kezelést (16 mg/nap) indítottunk. A klinikai tünetek tovább romlottak, és a CRP-szint tovább emelkedett. Ezt követően az anamnesztikus adatokat is figyelembe véve, Bb-fertőzés kizárására célzott tesztekét végeztettünk, amelyek akut Bb-infekciót igazoltak (1. táblázat). A pajzsmirigy riasztó tapintási lelete miatt ultrahangvezérelt aspirációs citológiai vizsgálatot végeztettünk, amely – összhangban a klinikai képpel – RT lehetőségét vetette fel. A kiegészítő CT-vizsgálat megnagyobbodott pajzsmirigyvet, enyhe tracheakompressziót, valamint megnagyobbodott kétoldali nyaki nyirokcsomók jelenlétét igazolta (1. ábra).



**1. ábra.** A beteg nyakáról készült CT-felvétel a betegség aktív szakaszában (2009. augusztus 14.). Jól látható az enyhe mértékű tracheakompresszió és az átlagosnál némileg nagyobb, a környező struktúrák dislocációjához vezető pajzsmirigy

A tracheakompresszió miatt kétoldali near-total thyreoidectomiát terveztünk, azonban a műtét során észlelt nagy, nem mobilizálható, a környező struktúrákhoz kapaszkodó pajzsmirigy miatt tracheauruptura veszélye állt fenn, ezért a reszekció sikertelen volt; a pajzsmirigyből csak szövettani mintát vettek. A hisztopatológiai vizsgálat megerősítette az RT diagnózisát (2. ábra).



**2. ábra.** Pajzsmirigy-biopszia. Hematoxilín-eozin festés. A pajzsmirigy alapszerkezete alig ismerhető fel, ép pajzsmirigy-folliculus nem látható. A pajzsmirigyben lényegében csak lymphocytás infiltráció, valamint fibroticus szövet látható

Tekintve, hogy az időközben elkészült vizsgálatok megerősítették az akut Bb-fertőzés fennállását (emelkedett IgM- és IgG-szintek ELISA-technikával, pozitív IgM, negatív IgG Western blot technikával) amoxicillinkezelést kezdeményeztünk (3 × 500 mg 21 napon keresztül).

Az antibiotikus kezelést követően a klinikai tünetek és a laboratóriumi eredmények is javultak, a Bb IgM (Western blot) negatívvá, az IgG pedig pozitívvá vált. A tracheakompresszió nem fokozódott, a nyaki fájdalom, nyelési nehezítettség megszűnt (2. táblázat). Az antibiotikus kezelést követően periodikus szteroidterápiát kezdtünk (250 mg/hét metilprednizolon intravénásan 6 héten át). A kezelést követően a pajzsmirigy mérete érdemben nem változott, ezért tamoxifenkezelés indítása mellett döntöttünk (2 × 20 mg/nap 1 hónapig, majd 2 × 10 mg/nap jelenleg is). A tamoxifenkezelés eredményeként a betegség klinikailag nyugalmi stádiumba került, a méretbeli növekedés megállt, illetve a tracheakompresszió nem fokozódott; a fájdalom nem tért vissza, a gyulladásos paraméterek normalizálódtak. A beteg jelenleg is panaszmentes, rendszeresen ellenőrizzük.

## Megbeszélés

A pajzsmirigyellenes autoantitestek (TG-AB, anti-TPO) mérhető szintje RT-ben szenvedő betegeknél felveti Hashimoto-thyreoiditis és az RT közötti kapcsolatot. A lehetséges környezeti faktorok (szelén- és jódellátottság) mellett fertőző ágensek: vírusok és baktériumok is befolyásolhatják a pajzsmirigy funkcióját. Néhány kísérletes vizsgálati eredmény szerint a Bb által indukált T-sejt klónok nemcsak Bb antigénnel reagálnak, hanem néhány endogén proteinnel is. Ez a keresztreakció az exogén és endogén fehérjék között autoimmun betegséget provokálhat.<sup>10, 16, 17</sup> Benvenega és Bagnasco kísérletes vizsgálatai szerint a Bb felszíni antigénjeinek és a pajzsmirigy bizonyos fehérjeinek (pl. TSH-receptor, TG, TPO) aminosav-szekvenciái között jelentős százalékban észlelhető homológia.<sup>1, 4</sup> A Lyme-

**1. táblázat. A klinikai laboratóriumi paraméterek változása a betegség indulásakor, illetve a kezdeti gyógyszeres kezelést követően**

| Dátum  | Laboratóriumi vizsgálat            | Laboratóriumi eredmény | Normális tartomány |
|--|------------------------------------|------------------------|--------------------|
| 2009. július 06.   | CRP                                | 88,62 mg/l             | 0-8 mg/l           |
|  | fehérvérsejt (fvs)                 | 7,33 G/l               | 4-10 G/l           |
|  | hemoglobin (hgb)                   | 112 g/l                | 120,0-150,0 g/l    |
|  | thrombocyta (thr)                  | 513 G/l                | 150-350 G/l        |
|  | TSH                                | 37,85 µIU/ml           | 0,27-4,2 µIU/ml    |
|  | szabad T4                          | 6,22 pmol/l            | 12,00-22,00 pmol/l |
|  | szabad T3                          | 1,22 pmol/l            | 3,1-6,8 pmol/l     |
| <b>Diagnózis:</b><br>Hashimoto thyroiditis <ul style="list-style-type: none"> <li>• levothyroxinkezelés 75 µg/nap</li> <li>• metilprednizolon-kezelés 16 mg/nap</li> </ul>   |                                    |                        |                    |
| dátum  | laboratóriumi vizsgálat            | laboratóriumi eredmény | normális tartomány |
| 2009. augusztus 11.  | CRP                                | 118,31 mg/l            | 0-8 mg/l           |
|  | fvs                                | 7,81 G/l               | 4-10 G/l           |
|  | hgb                                | 106 g/l                | 120,0-150,0 g/l    |
|  | thr                                | 454 G/l                | 150-350 G/l        |
|  | TSH                                | 12,15 µIU/ml           | 0,27-4,2 µIU/ml    |
|  | szabad T4                          | 15,77 pmol/l           | 12,00-22,00 pmol/l |
|  | szabad T3                          | 3,16 pmol/l            | 3,1-6,8 pmol/l     |
| 2009. augusztus 13.  | süllyedés                          | 91 mm/1 óra            | 0-33 mm/1 óra      |
|  | Anti-thyroidea peroxidáz (antiTPO) | >1500 U/ml             | 0,0-35,0 U/ml      |
| 2009. augusztus 18.  | TSH receptor antitest (TRAK)       | <0,3 U/l               | 0,0-1,5 U/l        |
| 2009. augusztus 18.  | Borrelia burgdorferi IgG immunblot | negatív                | WESTERN BLOT       |
|  | Borrelia burgdorferi IgM immunblot | pozitív                | WESTERN BLOT       |
|  | Borrelia burgdorferi IgG ELISA     | pozitív                |                    |
|  | Borrelia burgdorferi IgM ELISA     | pozitív                |                    |
| <b>Vékonytű-aspiráció (FNAB): Riedel-thyroiditis gyanúja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• levothyroxinkezelés 100 µg/nap</li> <li>• metilprednizolon 4 napig intravénásan 40 mg/nap , majd 8 mg/nap metilprednizolon per os 1 hónapon át</li> <li>• 3 × 500 mg/nap amoxicillin 21 napon keresztül</li> </ul> |                                    |                        |                    |

kór klinikai tünetegyüttese meglehetősen szerteágazó, ami hasonló mechanizmus kialakulását feltételezi a többi Bb-dependens folyamat kialakulásában is.

Esetünkben az anamnesztikus adatok, a kórlefolyás

és a laboratóriumi eredmények alapján valóban felmerül a Bb-fertőzés és az RT közötti kapcsolat. A betegség ugyanis kullancscsípést követően néhány héttel, a pajzsmirigy fájdalmával és emelkedett gyulladási ér-

**2. táblázat. A klinikai laboratóriumi paraméterek változása amoxicillinterápia után, illetve metilprednizolon- és tamoxifenkezelést követően**

| Dátum  | Laboratóriumi vizsgálat            | Laboratóriumi eredmény | Normális tartomány |
|--|------------------------------------|------------------------|--------------------|
| 2009. december 29.   | CRP                                | 35,65 mg/l             | 0-8 mg/l           |
|  | fvs                                | 7,26 G/l               | 4-10 G/l           |
|  | hgb                                | 122 g/l                | 120,0-150,0 g/l    |
|  | thr                                | 548 G/l                | 150-350 G/l        |
|  | Borrelia burgdorferi IgG immunblot | pozitív                | WESTERN BLOT       |
|  | Borrelia burgdorferi IgM immunblot | negatív                | WESTERN BLOT       |
|  | Borrelia burgdorferi IgG ELISA     | pozitív                |                    |
|  | Borrelia burgdorferi IgM ELISA     | pozitív                |                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 alkalommal 250 mg/hét metilprednizolon intravénásan</li> <li>• 125 µg/nap levothyroxin</li> </ul>             |                                    |                        |                    |
| 2010. március 10.  | CRP                                | 23,1 mg/l              | 0-8 mg/l           |
|  | WBC                                | 6,6 G/l                | 4-10 G/l           |
|  | HGB                                | 121 g/l                | 120,0-150,0 g/l    |
|  | PLT                                | 408 G/l                | 150-350 G/l        |
|  | TSH                                | 0,548 µU/ml            | 0,27-4,2 µU/ml     |
|  | szabad T4                          | 20,93 pmol/l           | 12,00-22,00 pmol/l |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 × 20 mg/nap tamoxifen 1 hónapig, majd 2 × 10 mg/nap jelenleg is</li> <li>• 125 µg/nap levothyroxin</li> </ul> |                                    |                        |                    |
| 2011. augusztus 8.   | CRP                                | 6,9 mg/l               | 0-8 mg/l           |
|  | TSH                                | 0,22 µU/ml             | 0,27-4,2 µU/ml     |
|  | szabad T4                          | 20,9 pmol/l            | 12,00-22,00 pmol/l |
|  | szabad T3                          | 3,6 pmol/l             | 3,1-6,8 pmol/l     |

tékekkel kezdődött. Az immunológiai vizsgálatok (Bb antitest Westernblot) akut Bb-fertőzést igazoltak (IgM-immunblot: pozitív / IgG-immunblot: negatív), ugyanakkor az ELISA-teszt az IgM és IgG pozitivitását mutatta. Az immunblot technika (Western blot) sokkal megbízhatóbb az akut Bb-infekció igazolásában, mint az ELISA, amely leginkább csak szűrővizsgálatra alkalmas, mivel ez utóbbi gyakran álpozitív eredményt ad. A klinikai tünetek, a gyulladásos paraméterek amoxicillinkezelést követően egyértelműen javultak, míg a szteroidkezelés önmagában elégtelennek bizonyult. Amint a Bb-specifikus antitestek negatívvá váltak (IgM-immunblot: negatív; IgG-immunblot: pozitív), a nyaki fájdalom megszűnt, a pajzsmirigy méretbeli növekedése megállt. Ezek a tények, összevetve a korábbi kísérletes vizsgálatok eredményeivel megerősítik hipotézisünket a Bb-fertőzés és az RT közötti ok-okozati

kapcsolatról. Tamoxifenkezelést próbáltunk a pajzsmirigyvolumen csökkentésére és a klinikai tünetek javítására. Betegünkben a tamoxifenkezelés a tünetek javulását eredményezte; a progresszió megállt, de a pajzsmirigy mérete érdemben nem csökkent. Feltételezzük, hogy a tamoxifen leginkább az akut stádiumban tudta volna kifejteni kedvező hatását, akkor, amikor a gyulladásos folyamat fibroticus átalakulása zajlik. Így azonban a tamoxifen hatásossága már sokkal kisebb volt, ahogy az a szakirodalmi adatok alapján várható lett.

#### Következtetés

Esetünk megerősíti azt a feltételezést, miszerint a Borrelia burgdorferi baktérium olyan környezeti faktor, amelyik autoimmun pajzsmirigybetegséget indukál

elsősorban molekuláris mimikri mechanizmuson keresztül, azonban a hipotézis igazolására célzott epidemiológiai és kísérletes vizsgálatok elvégzése szükséges. Ismereteink szerint ez az első dokumentált eset a Bb-infekció és a Riedel-thyreoiditis együttes előfordulásáról.

### Köszönetnyilvánítás

Közzelünk az OTKA 68660 pályázat támogatásával készült.

### Irodalom

- Bagnasco M, Pesce GP, Caretto A, Paolieri F, Pronzato C, Villaggio B, Giordano C, Betterle C, Canonica GW:** Follicular thyroid cells of autoimmune thyroiditis may co-express ICAM-1 (CD54) and its natural ligand LFA-1 (CD11a/CD18). *J Allergy Clin Immunol* 1995; **95**: 1036-1043.
- Behrs OH, McConahey WM, Woolner LB:** Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma) *JCEM* 1957; **17**: 201-220.
- Benvenega S, Guarneri F, Vaccaro M, Santarpia L, Trimarchi F:** Homologies between proteins of *Borrelia burgdorferi* and thyroid autoantigens. *Thyroid* 2004; **14**: 964-966.
- Benvenega S, Santarpia L, Trimarchi F, Guarneri F:** Human thyroid autoantigens and proteins of *Yersinia* and *Borrelia* share amino acid sequence homology that includes binding motifs to HLA-DR molecules and T-cell receptor. *Thyroid* 2006; **16**: 225-236.
- Boone J, Guerin CK:** Riedel Thyroiditis. <http://emedicine.medscape.com/article/125243-overview>
- Brix TH, Christensen K, Holm NV, Harvald B, Hegedüs L:** A population based study of Graves' diseases in Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; **48**: 397-400.
- Canaris GJ, Manowitz MR, Mayor G, Ridgeway EC:** The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 526-534.
- Davies TF:** Infection and autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 674-676.
- De M, Jaap A, Dempster J:** Tamoxifen therapy in steroid-resistant Riedel's disease. *Scott Med J* 2002; **47**: 12-13.
- Eiffert H, Karsten A, Ritter K, Ohlenbusch A, Schlott T, Laskawi R, Christen HJ:** Autoantibodies to human manganese superoxide dismutase (MnSOD) in children with facial palsy due to neuroborreliosis. *Neuropediatrics* 2005; **36**: 386-388.
- Jung YJ, Schaub CR, Rhodes R, Rich FA, Muehlenbein SJ:** A case of Riedel's thyroiditis treated with tamoxifen: another successful outcome. *Endoc Pract* 2004; **10**: 483-486.
- Lakos A:** Lyme borreliosis – 25 év hazai tapasztalatai. *Orv Hetil* 2009; **150**: 725-732.
- Li Y, Nishihara E, Kakudo K:** Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr Opin Rheumatol* 2011; **23**: 102-107.
- Lorenz K, Gimm O, Holzhausen HJ, Kittel S, Ukkat J, Thanh PN, Brauckhoff M, Dralle H:** Riedel's thyroiditis: impact and strategy of a challenging surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2007; **392**: 405-412.
- Lu L, Gu F, Dai WX, Li WY, Chen J, Xiao Y, Zeng ZP:** Clinical and pathological features of Riedel's thyroiditis. *Chin Med Sci J* 2010; **25**: 129-134.
- Lünemann JD, Gelderblom H, Sospedra M, Quandt JA, Pinnilla C, Marques A, Martin R:** Cerebrospinal fluid-infiltrating CD4+ T cells recognize *Borrelia burgdorferi* lysine-enriched protein domains and central nervous system autoantigens in early Lyme encephalitis. *Infect Immun* 2007; **75**: 243-251
- Nau R, Christen HJ, Eiffert H:** Lyme disease – current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int* 2009; **106**: 72-82.
- Oguz KK, Kiratli H, Oguz O, Cila A, Oto A, Gokoz A:** Multifocal fibrosclerosis: a new case report and review of the literature. *Eur Radiol* 2002; **12**: 1134-1138.
- Riedel BM:** Die chronische, zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. *Verh Dtsch Ges Chir* 1896; **25**: 101-105.
- Ryu SH, Chung YH, Lee JK, Kim JA, Shin JW, Jang MK, Park NH, Lee HC, Lee YS, Suh DJ:** Antifibrogenic effects of tamoxifen in a rat model of periportal hepatic fibrosis. *Liver Int* 2009; **29**: 308-314.
- Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr:** Riedel's thyroiditis. *Am. J Clin Pathol* 1988; **90**: 715-722.
- Shahi N, Abdelhamid MF, Jindall M, Awad RW:** Riedel's thyroiditis masquerading as anaplastic thyroid carcinoma: a case report. *J Med Case Reports* 2010; **4**: 15.
- Vaidya B, Harris PE, Barrett P, Kendall-Taylor P:** Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. *Postgrad Med J* 1997; **73**: 817-819.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, Krause PJ, Bakken JS, Strle F, Stanek G, Bockenstedt L, Fish D, Dumler JS, Nadelman RB:** The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 1089-1134.
- Yasmeen T, Khan S, Patel SG, Reeves WA, Gonsch FA, de Bustros A, Kaplan EL:** Clinical case seminar: Riedel's thyroiditis: report of a case complicated by spontaneous hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve injury, and Horner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; **87**: 3543-3547.

Levelezési cím: Dr. Kovács Gábor László  
 Honvédkórház – Állami Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászat, Endokrin Szakprofil  
 1062 Budapest, Podmaniczky utca 111.  
 E-mail: g.kovacs@freemail.hu

## BIOLÓGIAI KÉSZÍTMÉNYEK A RHEUMATOID ARTHRITIS KEZELÉSÉBEN

*Eggenhofer Judit*

*GYEMSZI – Országos Gyógyszerészeti Intézet*

*Magy Belorv Arch 2011; 64: 307–313.*

Az elmúlt évtized a rheumatoid arthritis kezelésében jelentős, alapvető változást hozott. Ez a változás elsősorban azon betegek gyógyszeres kezelésében jelentett és jelent ma is előrehaladást, akiknél a hagyományos kezelés – amelyben ma vezető szerepet játszanak a betegséget módosító antireumatikumok (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) – nem hozott terápiás sikert. A változás egy új gyógyszercsoportnak köszönhető, ugyanis itt is megjelentek a biológiai készítmények, vagy más néven a biológiai választ módosító (biologic response modifiers) szerek.

### **Biológiai készítmények**

A biológiai készítmények hatóanyaga humán génből származó, génszintézis útján előállított fehérje. A DNS-t specifikus nukleotidszekvenciáknál hasító enzimek, a restrikciós endonukleázok felfedezése fontos szerepet játszott a laboratóriumi géntechnika megjelenésében. Ezeket az enzimeket a rekombináns DNS-molekulák készítésének egyik alapvető eszközeként tartják számon.<sup>1</sup> A biológiai készítményekkel olyan gyógyszerek kifejlesztését vették célba, amelyek az immunrendszer olyan specifikus komponenseit képesek gátolni, amelyek meghatározó szerepet játszanak a rheumatoid arthritis legjellemzőbb klinikai tünetében, a gyulladásban.

A biológiai készítmény hatása abban tér el a kórkép terápiájában alkalmazott hagyományos gyógyszerek hatásától, hogy ezekkel ellentétben nem az immunrendszer széles területén fejtik ki hatásukat, hanem annak csak egy, kiválasztott specifikus komponensére hatnak.

A biológiai szerek a gyulladásban szerepet játszó citokinekre ható ún. *citokinspecifikus biológiai terápia* részei. Az idesorolható szerek a tumornekrózis faktor- (TNF-) alfa-inhibitorok, az interleukin- (IL-) 1-gátló. Ma már beépült a klinikai terápiába az anti-CD20 monoklonális antitest, a kostimulációs szignál és interleukin- (IL-) 6-gátló is.

Terápiás területük elsősorban mérsékelt vagy súlyos rheumatoid arthritis kezelése olyan betegekben, akiknél a hagyományos gyógyszerek alkalmazása nem adott kielégítő terápiás választ.

A biológiai készítmények az immunrendszert befolyásoló hatásuk miatt növelhetik a fertőzések kockázatát, a tuberkulózis megjelenésének veszélyét.

### **Tumornekrózis faktor- (TNF-) alfa-gátlók**

A rheumatoid arthritis kezelésében elsőként alkalmazott biológiai készítmények. A tumornekrózis faktor a rheumatoid arthritis során kialakuló gyulladással összefüggő szerepű citokin. A synovialis macrophagok és a lymphocyták termelik. Magas koncentrációban található a rheumatoid arthritises ízületekben. Koncentrációjuk összefügg a betegség aktivitásával. Ennek alapján vetődött fel az a gondolat, hogy a TNF-alfa-gátlók hatékony vegyületek lehetnek a rheumatoid arthritis terápiájában, különösen olyan esetekben, ahol a hagyományos kezelés nem volt sikeres.

#### *Infliximab (Remicade)<sup>3</sup>*

Az infliximab egy, az emberből és egy egérféléből származó, kimérikus monoklonális antitest, ami nagy affinitással kötődik a TNF $\alpha$ -nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfocytin-alfához (TNF $\beta$ ). *In vivo* vizsgálatokban rövid időn belül stabil komplexeket képez a humán TNF $\alpha$ -val, mely a TNF $\alpha$  bioaktivitásának csökkenését eredményezi. Rheumatoid arthritisben az infliximabdal történő kezelés csökkentette a gyulladással járó sejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére.

*Farmakokinetikai* vizsgálatokban az egyszeri 1, 3, 5, 10 vagy 20 mg/ttkg intravénás infliximab infúziók alkalmazásakor a maximális szérumszint (C<sub>max</sub>) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) lineáris, dóziszfüggő növekedést tapasztaltak.

*Terápiás javallatai a Remicade készítmények alkalmazási előírása szerint:*

Methotrexattal kombinálva javallt olyan aktív rheumatoid arthritises felnőtt betegek tüneteinek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására:

- akik esetében a betegséget befolyásoló reumaelenes szerekkel (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a methotrexattal való kezelést is, nem volt eredményes,
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték methotrexattal vagy más, a rheumatoid arthritist befolyásoló szerekkel (DMARDs).

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme.

*Az alkalmazás módja:*

A készítményt methotrexattal együtt kell alkalmazni. A Remicade-kezelést csak olyan képzett orvos kezdheti el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében. A Remicade-et intravénásan kell beadni. A Remicade infúziókat olyan képzett egészségügyi személy adhatja be, akit kiképeztek az infúzióval kapcsolatos bármilyen probléma felismerésére.

*Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban*

*Idős betegek (≥65 év):* ebben a korcsoportban célzott Remicade-vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatok során jelentős, életkorhoz köthető clearance-, illetve megoszlási térfogatbeli eltéréseket nem tapasztaltak.

Adagmódosítás nem szükséges.

*Gyermekkorban:* csak 18 év feletti életkorban alkalmazható.

*Májkárosodás:* májkárosodásban alkalmazhatóságát nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető.

*Vesekárosodás:* vesekárosodásban alkalmazhatóságát nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető.

*Fogamzóképes nők:* Fogamzóképes nőknek megfelelő fogamzásgátló módszert kell használniuk a terhesség megelőzésére, és azt az utolsó kezelés után legalább 6 hónapig folytatniuk kell.

*Terhesség:* a csekély számú (körülbelül 450 beteg), prospektív módon gyűjtött, ismert kimenetelű terhesség, amelyek során infliximabkezelés történt – beleértve a korlátozott számú, első trimeszter alatti expozíciót is (körülbelül 230 beteg) – nem jelzett a terhesség kimenetelére gyakorolt váratlan hatásokat. A TNF-alfa-gátlást okozó hatása miatt a terhes nőnek adott infliximab hatással lehet az újszülött normális immunválaszára. A rendelkezésre álló információ kevés ahhoz, hogy a rizikó kizárható legyen, ezért az infliximab adása nem javasolt a terhesség alatt. Az infliximab átjut a placentán, és 6 hónapig kimutatható a terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinek szérumában. Következésképp, ezek a csecsemők nagyobb fertőzésveszélynek vannak kitéve.

*Szoptatás időszaka:* nem ismert, hogy az infliximab kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy hogy orálisan felszívódik-e. Mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó kezelést követően legalább 6 hónapig tilos a szoptatás.

*Termékenység:* nem áll rendelkezésre elegendő preklínikai adat az infliximab fertilitásra és általános reprodukív funkciókra gyakorolt hatásának megállapításához.

*Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:* kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Alkalmazását követően előfordulhat szédülés.

*Etanercept (Enbrel)<sup>3</sup>*

Az etanercept egy humán tumornekrozis faktor receptor (p75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovariómsejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával. Kompetitív módon gátolja a TNF-nek sejtfelszíni receptoraihoz való kötődését, és ezáltal gátolja a TNF biológiai aktivitását. Hatásmechanizmusának lényegét a TNF sejtfelszíni receptoron (TNFR-en) való kötődésének kompetitív gátlása jelenti. Ennek következtében a celluláris válasz kivédésével a TNF biológiailag inaktív lesz. Az etanercept számos olyan molekula (pl. citokinek, adhéziós molekulák, proteázok) biológiai hatását is befolyásolhatja, amelyeket a TNF indukál vagy szabályoz.

A bőr alá történő beadás helyéről lassan szívódik fel. Az egyszeri beadást követő legmagasabb plazmakoncentrációját 48 óra alatt éri el. Abszolút biohasznosulása 76%-os. A szervezetből lassan ürül. Felezési ideje hosszú, mintegy 70 óra.

*Terápiás javallatai az Enbrel készítmények alkalmazási előírása szerint:*

Methotrexattal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumaszerű ízületi gyulladás kezelésére javasolt felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) – beleértve a methotrexatot is (ha nem ellenjavallt) – hatása nem volt megfelelő.

Az Enbrel önmagában is alkalmazható a methotrexatra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a methotrexattal való folyamatos kezelés nem kivitelezhető.

Az Enbrel olyan, korábbi methotrexatkezelésben nem részesült felnőttek esetében is javasolt, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek.

Az Enbrel önmagában vagy methotrexattal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót.

*Az alkalmazás módja:*

Subcutan injekcióban kell alkalmazni. Csak olyan szakorvos javasolhatja az Enbrelt, illetve gondozhatja az Enbrel-terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik.

*Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban*

*Idős betegek (≥65 év):* a terápiás dózison nem szükséges változtatni, az alkalmazás módja és az adagolás mértéke megegyezik a 18–64 éves betegekével.

*Gyermekkor:* csak felnőtt betegek kaphatják.

*Májkárosodás:* nem szükséges a dózis megváltoztatása.

*Vesekárosodás:* nem szükséges a dózis megváltoztatása.

*Fogamzóképes nők:* a fogamzóképes nőknek javasolni kell a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását annak érdekében, hogy a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő három hétig elkerüljék a teherbe esést.

**Terhesség:** állatkísérletes, célzott vizsgálatok nem mutattak etanerceptnek tulajdonítható magzat- vagy újszülött-károsító hatást. Terhes nőknél hatását nem vizsgálták. Ezért terhesség alatt az Enbrel alkalmazása nem javasolt.

**Szoptatás:** nem ismeretes, hogy az etanercept kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Subcutan beadás után laktáló patkány tejébe kiválasztódott, és kimutatható volt az újszülött szérumában is. Mivel az immunglobulinok, sok gyógyszerhez hasonlóan, kiválasztódnak az emberi anyatejbe, az Enbrel alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

**Termékenység:** nem áll rendelkezésre preklinikai adat az etanercept peri- és posztnatális toxicitására, valamint a fertilitásra és az általános reprodukciós képességre gyakorolt hatására vonatkozóan.

**Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:** a készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

#### *Adalimumab (Humira készítmények)<sup>3</sup>*

Az adalimumab rekombináns humán TNF-ellenes monoklonális antitest. Specifikusan kötődik a TNF sejtfelszíni receptorokhoz, ezzel meggátolja a TNF-alfa kötődését, ezzel semlegesíti a TNF biológiai hatását, gátolja a T-sejt- és a macrophagfunkciókat.<sup>2</sup> Emellett módosítja a biológiai válaszokat, amelyeket a TNF indukál, illetve szabályoz.

**Farmakokinetikai vizsgálataiban** 40 mg adalimumab egyszeri subcutan beadását követően a gyógyszer felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. A szer átlagos abszolút biohasznosulása 64%, az átlagos felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mért koncentrációja néhány rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vizsgálata alapján, a szérumkoncentrációnak 31–96%-a volt.

**Terápiás javallatai a Humira készítmények alkalmazási előírása szerint:**

Methotrexattal együtt adagolva javallott:

- középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a methotrexatot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg nem kezeltek methotrexattal.

Methotrexatintolerancia esetén, vagy ha a folyamatos methotrexatkezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

Csökkenti a röntgenfelvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha methotrexattal kombinálva alkalmazzák.

**Az alkalmazás módja:**

Subcutan injekcióban kell alkalmazni. Csak olyan szakorvos javasolhatja a Humirát, illetve gondolhatja a Humira-terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Humirát, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

**Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban**

**Idős betegek:** nem szükséges az adagolás megváltoztatása.

**Gyermekkor:** csak felnőtt betegek kaphatják.

**Májkárosodás:** ebben a betegpopulációban nem állnak rendelkezésre adatok.

**Vesekárosodás:** ebben a betegpopulációban nem állnak rendelkezésre adatok.

**Fogamzóképes nők:** Ajánlott a fogamzásgátlás a kezelés alatt, illetve az utolsó kezelést követő öt hónapban.

**Terhesség:** az adalimumabbal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. Majmokon végzett fejlődéstudományi vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek.

TNF-alfa-gátló hatása miatt terhesség alatti alkalmazása befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab alkalmazása nem javasolt terhességben.

**Szoptatás időszaka:** nem ismert, hogy az adalimumab kiválasztódik-e az anyatejbe, illetve hogy felszívódik-e a tápcsatornából. Tekintettel arra, hogy a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó kezelést követően legalább öt hónapon keresztül nem szabad szoptatni.

**Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:** csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő.

#### *Certolizumab (Cimzia)<sup>3</sup>*

Erős affinitással kötődik a TNF-alfa-receptorhoz. A membránhoz kötött, oldható humán TNF $\alpha$ -t semlegesítő hatása dózisfüggő. Hatóanyagként pegilált formában, *certolizumab* pegolként található a készítményben. A PEG-iláció, vagyis a PEG-polimerek kovalens kötődése a fehérjékhez, különböző mechanizmusokkal, többek között a renális clearance, a proteolízis és az immunogenitás csökkentésével késlelteti a vegyületeknek a keringésből történő eliminációját. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben megfigyelt farmakokinetika megfelelt az egészséges egyéneknél tapasztaltnak. Subcutan alkalmazást követően a certoli-

zumab pegol plazma-csúcskoncentrációja az injekció beadása utáni 54 és 171 óra között alakult ki. A terminális eliminációs fázis felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) megközelítőleg 14 nap volt minden vizsgált adagnál.

*Terápiás javallatai a Cimzia alkalmazási előírása szerint:*

Methotrexattal kombinálva közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív felnőttkori rheumatoid arthritis kezelésére javallt azokban az esetekben, amikor a betegségmódosító antireumatikumokra (DMARD-ok), köztük a methotrexatra adott terápiás válasz nem megfelelő.

Monoterápiaként is alkalmazható methotrexatintoleranciában vagy akkor, ha a folyamatos methotrexatkezelés nem bizonyul megfelelőnek.

Methotrexattal kombinálva kimutatottan lassítja a röntgennel mérhető ízületi károsodás progressziójának ütemét és javítja a fizikai funkciót.

*Az alkalmazás módja:*

A kezelést a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvosnak kell elindítani és felügyelnie. Kizárólag subcutan injekcióként adható be. Az injekciós technikájának elsajátítását követően a beteg beadhatja magának a készítményt, ha az orvos ezt megfelelőnek találja, és ehhez a szükség szerinti orvosi felügyeletet biztosítja.

*Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban*

*Idős betegek (≥65 év):* nincs szükség dózismódosításra. A farmakokinetikai vizsgálatok nem mutattak ki életkorral összefüggő hatásokat.

*Gyermekek:* biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták.

*Vesekárosodás:* nem végeztek célzott klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a vesekárosodás milyen hatással van a certolizumab pegol vagy a PEG-frakció farmakokinetikájára. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok azonban nem mutattak ki a kreatininclearance-re gyakorolt hatást. Az adatok nem elégségesek ahhoz, hogy közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban dózisajánlásokat lehessen megadni.

*Májkárosodás:* nem végeztek célzott klinikai vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy a májkárosodás milyen hatással van a certolizumab pegol farmakokinetikájára.

*Fogamzóképes nők:* a terhesség megelőzése érdekében megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazni, és azt az utolsó kezelést követően még legalább 5 hónapon át folytatni kell.

*Terhesség:* terhes nőkben történő alkalmazásra nincs megfelelő adat. TNF $\alpha$ -t alkalmazó állatkísérletek nem bizonyították a fertilitásra vagy a magzatra gyakorolt káros hatásokat. Ezek a megfigyelések azonban a humán reprodukciós toxicitásra vonatkozóan nem elégségesek. TNF $\alpha$ -gátló hatása miatt a terhesség alatt történő alkalmazása befolyásolhatja az újszülöttnél a normális immunválaszt. Ezért terhesség alatt nem alkalmazható.

*Szoptatás időszaka:* csak kevés információ áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a certolizumab pe-

gol kiválasztódik-e az emberi vagy állati anyatejbe. Mivel az immunoglobulinok kiválasztódnak az emberi anyatejbe, ezért a szoptatott gyermeket érintő kockázat nem zárható ki. A szoptatás, illetve a kezelés folytatásáról/felfüggesztéséről a döntés meghozatalakor figyelembe kell venni, hogy a szoptatás, illetve a kezelés folytatása milyen előnyöket biztosít a gyermek, illetve az anya számára.

*Fertilitás:* a spermiumok motilitására gyakorolt hatást, valamint csökkent spermiumszámra utaló tendenciát figyeltek meg hím rágcsálókban, anélkül, hogy ez a fertilitást érzékelhetően befolyásolta volna. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

*Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:* kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Alkalmazását követően bekövetkezhet szédülés, látászavar és kimerültség.

*Golimumab (Simponi)<sup>3</sup>*

A golimumab humán monoklonális antitest, amely a humán TNF- $\alpha$  oldékony és transzmembrán bioaktív formájával is nagy affinitású, stabil komplexet képez, amivel megakadályozza a TNF- $\alpha$  saját receptorához való kötődését.

Egészséges egyéneknek vagy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek, egyszeri adagban a bőr alá adva, a maximális szérumszámra utaló tendenciát elérésének ideje 2–6 nap közé esett. A terminális felezési idő egészséges egyénekben megközelítőleg  $12 \pm 3$  nap volt, és rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben is hasonló értékeket figyeltek meg.

*Terápiás javallatai a Simponi alkalmazási előírása szerint:*

Methotrexattal kombinálva javallt:

- a közepesen súlyos ill. súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére felnőttekben, abban az esetben, ha a betegség lefolyását módosító antireumatikumokkal (DMARDs), beleértve a methotrexatot is, végzett kezelésre adott válasz nem volt megfelelő,
- a súlyos, aktív, progresszív rheumatoid arthritis kezelésére, korábban methotrexattal nem kezelt felnőttekben.

Methotrexattal kombinációban történő alkalmazásáról bebizonyosodott, hogy röntgenfelvétellel mérhetően csökkenti az ízületi károsodás progressziójának sebességét, és javítja a fizikális funkciót.

*Az alkalmazás módja:*

A Simponi-kezelést csak a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. Subcutan alkalmazható. A subcutan injekciós technika megfelelő gyakorlását követően a beteg beadhatja magának a Simponi injekciót, ha azt a kezelőorvos helyénvalónak tartja, szükség esetén rendszeres orvosi ellenőrzés mellett.

*Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban:*  
*Idős betegek (≥65 év):* idős betegekben dózismódosítás nem szükséges.

*Gyermekkor:* biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti betegek esetében nem igazolták.

*Májkárosodás:* ebben a betegpopulációban vizsgálatok nem történtek.

*Vesekárosodás:* ebben a betegpopulációban vizsgálatok nem történtek.

*Fogamzóképes nők:* a teherbeesés megelőzése érdekében hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt az utolsó kezelés után még legalább 6 hónapig folyamatosan alkalmazniuk kell.

*Terhesség:* terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat. A TNF-gátló hatása miatt a terhesség alatt alkalmazva befolyásolhatja az újszülöttnél kialakuló normális immunválaszt. Az állatkísérletek eredményei nem utaltak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra.

Alkalmazása terhes nőknél nem ajánlott. Csak akkor adható terhes nőnek, ha ez egyértelműen szükséges. Átjut a placentán. A terhesség alatt TNF-gátló monoklonális antitesttel kezelt anyák csecsemőinek szérumban az antitest 6 hónapig kimutatható volt.

*Szoptatás időszaka:* nem ismert, hogy kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, vagy lenyelés után felszívódik-e. Kimutatták, hogy májokban átjut az anyatejbe, és mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az anya a golumabkezelés alatt és az utolsó kezeléstől számítva még legalább 6 hónapig nem szoptathat.

*Termékenység:* a golumabbal nem végeztek termékenységet vizsgáló állatkísérleteket.

*Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:* kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Alkalmazását követően szédülés jelentkezhethet.

### Interleukingátlók

Számtalan bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a proinflammatoricus tulajdonságokkal – antitestképzés, T-sejt- és macrophagaktiválás – rendelkező citokinek meghatározó szerepet játszanak a rheumatoid arthritis patogenezisében. Logikus lépés volt olyan hatóanyagok antireumatikumként történő kifejlesztése, amelyek két jelentős citokin – az interleukin-1 (IL-1) és az interleukin-6 (IL-6) – hatását képesek gátolni.

#### Interleukin-1-gátló

Az interleukin-1 (IL-1) kulcsfontosságú proinflammatoricus citokin, amely számos sejtválaszt közvetít, beleértve azokat a válaszreakciókat is, amelyek fontos szerepet játszanak a synovialis eredetű ízületi gyulladásokban. Az IL-1-et kimutatták rheumatoid arthritises

betegek plazmájában és synovialis folyadékában, és összefüggést találtak a plazmában lévő IL-1-koncentráció és a betegség aktivitása között.

#### Anakinra (Kineret)<sup>3</sup>

Rekombináns DNS-technológiával, *Escherichia coli*-ban előállított humán interleukin-1-receptor-antagonista. Semlegesíti az interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) és az interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) biológiai aktivitását azáltal, hogy kompetitíven gátolja az 1-es típusú interleukin-1-receptorhoz (IL-1RI) való kötődésüket.

Rheumatoid arthritises betegeknél subcutan alkalmazást követően, klinikailag releváns dózis mellett (1–2 mg/kg; n = 18) 3 és 7 óra közötti időszakban alakult ki a maximális plazmakoncentráció; a terminális felezési idő 4 és 6 óra között volt.

*Terápiás javallatai a Kineret alkalmazási előírása szerint:*

Rheumatoid arthritis tüneteinek kezelésére alkalmas methotrexatkezeléssel kombinálva, olyan felnőtteknél, akik egyedül a methotrexatra nem reagálnak megfelelően.

*Az alkalmazás módja:*

A Kineret-kezelést a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében gyakorlott szakorvosnak kell elkezdenie és ellenőriznie. Subcutan injekcióban kell beadni.

*Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban:*

*Idős betegek (≥65 év):* az adagolás és az alkalmazás azonos a 18 és 64 év közötti felnőtt betegek számára előírtakkal.

*Gyermekkor:* biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták.

*Májkárosodás:* adagolásmódosítás nem szükséges.

*Vesekárosodás:* enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatininclearance = 50–80 ml/perc) nem szükséges adagolásmódosítás. Megfelelő adatok hiányában óvatosan kell eljárni közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatininclearance = 30–50 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatininclearance <30 ml/perc) alkalmazása nem javasolt.

*Terhesség:* terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan csak korlátozott információ áll rendelkezésre, azonban a Kinerettel a humán dózis akár 100-szorosával végzett állatkísérletes reprodukciós vizsgálatokban nem találtak a termékenység csökkenésére vagy a magzat károsodására utaló jeleket. Alkalmazása terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, nem javallt.

*Szoptatás időszaka:* nem ismert, hogy az anakinra vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az emberi anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

*Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:* nem áll rendelkezésre értékelhető adat.

### Interleukin-6-gátló

Az IL-6 proinflammatoricus citokin, amelyet különféle sejttípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblasztok termelnek. Számos fiziológiai folyamatban vesz részt, így pl. a T-sejt-aktiváció, immunglobulinszekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásoos betegségek, az osteoporosis és a neoplasia patogenezisében.

#### *Tocilizumab (Ro-Actemra)<sup>3,4</sup>*

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6-receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R).

*Terápiás javallatai a Ro-Actemra alkalmazási előírása szerint:*

Methotrexattal kombinálva közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritis kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumetikum (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistá kezelésre. Monoterápiaként is adható methotrexatintolerancia esetén, vagy ha a methotrexattal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

#### *Az alkalmazás módja:*

A kezelést csak a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti. Az előírt módon történő hígítás után 1 órás intravénás infúzióban kell alkalmazni.

#### *Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban:*

*Idős betegek (≥65 év):* dózismódosítás nem szükséges.

*Gyermekkor:* ebben az indikációban csak felnőtt betegek kaphatják.

*Májkárosodás:* májkárosodásban szenvedő betegekben célzott vizsgálatot nem végeztek.

*Vesekárosodás:* enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. Mivel a veseműködést befolyásoló hatását közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nem vizsgálták, ezért a kezelés alatt ezekben a betegekben a vese-funkció fokozott ellenőrzése szükséges.

*Fogamzóképes nők:* hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 3 hónapig azt követően.

*Terhesség:* terhes nőkben történő alkalmazásra nincs elegendő adat. Állatkísérletes vizsgálatban nagy dózisok esetén nőtt a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha az egyértelműen szükséges.

*Szoptatás időszaka:* nem ismert, hogy átjut-e az emberi anyatejbe. Kiválasztódását az anyatejbe állatokon nem vizsgálták. A szoptatás vagy a kezelés folytatására/abbahagyására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemőre, és a Ro-Actemra-kezelés előnyeit az anyára nézve.

*Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:* a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mivel azonban gyakran okoz szédülést, azok a betegek, akiknél ez a mellékhatás jelentkezik, a tünetek fennállásakor ne vezessenek gépjárművet vagy ne használjanak gépeket.

### Monoklonális antitest

A CD20 transzmembrán antigén megtalálható mind a normális, mind a malignus B-sejteken, de nem található a haematopoieticus őssejteken, pro-B-sejteken, normális plazmasejteken vagy más normális szövetben. Ez az antigén az antitest kötődésekor nem kerül a sejtek belsejébe, és nem válik le a sejtfelszínről. Nem kering a plazmában, mint szabad antigén, így nem vesz részt a plazmában keringő antitesthez való kötődésben.

#### *Rituximab (MabThera)<sup>3,4</sup>*

A rituximab specifikusan kötődik a CD20 transzmembrán antigénhez. Géntechnológiával előállított, egér/humán monoklonális kiméra antitest, glikozilált immunglobulin. Az antitestet emlőssejt- (kínai hörcsög ovarium) szuszpenzió kultúrákban termeltetik.

A két hét különbséggel adott két 1000 mg-os rituximab intravénás infúzió után az átlagos terminális felezési idő 20,8 nap volt. A nemtől függő farmakokinetikai különbségek klinikailag nem jelentősek, ezért dózismódosításra nincs szükség.

*Terápiás javallatai a MabThera készítmények alkalmazási előírása szerint:*

Methotrexattal kombinálva javallt súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, a betegség progresszióját befolyásoló antireumetikummal (DMARD) történő kezelésre, beleértve egy vagy több tumornekrózis faktor (TNF) gátló terápiát is.

A röntgennel történő mérések alapján kimutatták, hogy a MabThera methotrexattal kombinálva csökkenti az ízületi károsodás progressziójának arányát, és javítja a fizikai funkciókat.

#### *Az alkalmazás módja:*

A MabThera infúziót tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll. Az elkészített MabThera oldatot intravénás infúzió formájában kell adni, egy kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül. Nem adható be intravénás lökés vagy bolus formájában.

Minden MabThera infúzió előtt egy lázcsillapítót és egy antihisztamint tartalmazó premedikációt, pl. paracetamolt és difenhidramint kell adni.

#### *Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban:*

*Idős betegek (≥65 év):* dózismódosítás nem szükséges.

*Gyermekkor:* biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében nem igazolták.

*Májkárosodás:* farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

**Vesekárosodás:** farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.

**Fogamzóképes nők:** a rituximab B-sejt-depléciós betegeken észlelt hosszú retenciós ideje miatt, a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés folyamán és a kezelés után még 12 hónapig.

**Terhesség:** nincsenek megfelelő és jól kontrollált, várandós nőknél végzett vizsgálatokból származó adatok, azonban átmeneti B-sejt-depléciót és lymphocytopeniát jelentettek néhány olyan csecsemő esetében, akik a terhességük során rituximabmal kezelt anyáktól születtek. Ezért nem adható terhes nőknek, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a potenciális kockázatot.

**Szoptatás időszaka:** nem ismert, hogy átjut-e az anyatejbe. Mivel az anyai IgG kiválasztódik a humán anyatejbe, és a rituximab kimutatható volt laktáló mamók tejében, az anyák nem szoptathatnak MabThera-kezelés alatt és a terápiát követően 12 hónapig.

**Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:** a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták, de a farmakológiai hatás és az eddig jelentett mellékhatások alapján nem várható ilyen hatás.

### Kostimulációs szignál gátló

A rheumatoid arthritis patogenezisében jelentős lépés a T-sejt receptort hordozó antigénprezentáló sejtek – macrophagok és dendrikus sejtek – megjelenése. Ugyanakkor más (kostimuláló) szignál is szükséges a T-sejtek komplett aktiválásához. Ez az ún. kostimuláció citotoxikus T-lymphocytá antigén 4-gyel blokkolható.

#### Abatacept (Orenzia)<sup>3,4</sup>

Az abatacept fúziós protein. A humán citotoxikus T-lymphocytá-asszociált antigén 4 (CTLA-4) extracelluláris doménjéből és a hozzá kapcsolódó humán immunoglobulin G1 (IgG1) módosított Fc-részből áll. Kínai hőrscög ovariumsejtekben rekombináns DNS technológiával állítják elő. Szelektíven modulál egy kulcsfontosságú kostimulációs szignált, amely a CD28-at expreuszáló T-lymphocyták teljes aktivációjához szükséges.

Az abatacept farmakokinetikája ismételt intravénás infúziós kezelés során rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken vizsgálva dózisarányos  $C_{max}$ - és AUC-növekedést mutatott a 2 mg/kg–10 mg/kg dózistartományban. 10 mg/kg dózist alkalmazva az átlagos terminális felezési idő 13,1 nap volt.

**Terápiás javallatai az Orenzia alkalmazási előírása szerint:**

Methotrexattal kombinálva olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő fel-

nőtt betegek kezelésére javallt, akikben az egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel (DMARDs), köztük legalább egy tumornekrózis faktor (TNF) inhibitorral végzett kezelés nem eredményezett megfelelő terápiás választ vagy intoleranciához vezetett.

Az abatacept-methotrexat kombinált kezelés bizonyítottan csökkenti az ízületi károsodás progresszióját, és javítja a fizikális funkciókat.

#### Az alkalmazás módja:

A kezelést csak olyan szakorvos indíthatja el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében. Intravénás infúzióban kell alkalmazni.

#### Alkalmazhatósága speciális betegpopulációban:

**Idős betegek:** nincs szükség a dózis módosítására.

**Gyermekkor:** ebben az indikációban csak felnőtteknél alkalmazható.

**Májkárosodás:** hatását ebben a betegpopulációban nem vizsgálták.

**Vesekárosodás:** hatását ebben a betegpopulációban nem vizsgálták.

**Fogamzóképes nők:** hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazásától számított 14 hétig.

**Terhesség:** terhes nőknél történő alkalmazásra elegendő adat nem áll rendelkezésre. A terhesség ideje alatt csak akkor alkalmazható, ha erre egyértelműen szükség van.

**Szoptatás időszaka:** jelenléte patkány tejében kimutatható. Nem ismeretes, hogy kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Nem szabad szoptatnia az anyának a kezelés alatt és az utolsó adag alkalmazásától számított 14 hétig.

**Gépek üzemeltetése és gépjármű vezetése:** a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

A rendelkezésre álló tapasztalatok alapján az a következtetésre vonható le, hogy a rheumatoid arthritis kezelésében megjelent biológiai készítmények új, eddig nem ismert hatásmechanizmusukkal forradalmasították a kórkép kezelését, és új szemléletet adtak az ezeket alkalmazó szakemberek számára.

### Irodalom

1. **Ádám V (szerk.):** Orvosi biokémia. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2006.
2. **Gyires K, Füst Zs (szerk.):** Farmakológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2007.
3. Hivatalos alkalmazási előírások ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))
4. **Normohamed MJ:** Newer biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Drugs 2009; 69: 2037-2043.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit  
GYEMSZI – Országos Gyógyszerészeti Intézet  
1054 Budapest, Zrínyi u.  
E-mail: [eggenhofer.judit@ogyi.hu](mailto:eggenhofer.judit@ogyi.hu)

## BESZÁMOLÓ A MAGYAR BELGYÓGYÁSZATI TÁRSASÁG DÉL-MAGYARORSZÁGI DECENTRUMÁNAK 42. VÁNDORGYŰLÉSÉRŐL

2011. május 20-21-én Mezőtúron került megrendezésre a Dél-magyarországi Decentrum 42. vándorgyűlése, mely egyben kötelező szinten tartó tanfolyam is volt. A rendezvényre 25 évnyi szünet után került sor, ugyanis Mezőtúr ehhez hasonló orvosi rendezvénynek utoljára 1986-ban volt színhelye. Az előadások a frissen felújított, korábban városi kaszinóként üzemelő épületében hangzottak el. A helyszín méltó volt az előadások színvonalához.

Összesen ötven előadás hangzott el, amelyeket 163 regisztrált és meghívott résztvevő hallgatott meg. A konferencia rangját emelte, hogy nemcsak a Dél-magyarországi Decentrum tudományos bizottsága volt jelen, hanem a Magyar Belgyógyászati Társaság elnöke, prof. dr. Rácz Károly és a Magyar Belgyógyászati Társaság főtárgya, prof. dr. Wittmann Tibor, aki egyben a Decentrum elnöke is, valamint a Szolnoki Hetényi Kórház főigazgatója, Jánosiné dr. Bene Ildikó, aki munkatársaival együtt a szervezésben is komoly segítséget nyújtott. Külön öröm volt számunkra, hogy a Dél-magyarországi Decentrum tiszteletbeli elnöke, Dr. Iványi János is el tudott jönni.

A megnyitó során házigazda minőségemben köszöntöttem a jelenlevőket, és felkértem prof. dr. Rácz Károlyt, hogy nyissa meg tudományos rendezvényünket. Ezt követően városi kórházunk főigazgatója, dr. Csellár Zsuzsanna mint házigazda méltatta az esemény fontosságát, köszöntötte a jelenlevőket, és megköszönte a támogatóknak a segítséget. A város polgármestere, Herczeg Zsolt köszöntőjében hangsúlyozta az ilyen jellegű rendezvények fontosságát a város életében. Jánosiné dr. Bene Ildikó a megye kórházai összefogásának fontosságáról és a továbbképzések hatékony megszervezéséről beszélt. Dr. Iványi János tanár úr történeti áttekintést adott a Dél-magyarországi Belgyógyászati Vándorgyűlésekről, részletesen felelevenítette az 1986-ban tartott Mezőtúri Konferenciát. Prof. dr. Wittmann Tibor – akinek ezúton is köszönjük segítségét a tudományos program összeállításában – méltatta a helyszínt és a tudományos program lebonyolításához sikereket kívánt.

A konferencia első szekciója a gasztroenterológiai blokk volt. Az üléselelnökök prof. dr. Wittmann Tibor és dr. Novák János voltak. Nyolc előadás hangzott el, amelyek a gyulladásos bélbetegségek immunológiai hátterét és genetikáját, családi halmozódását, új kezelési lehetőségként a biológiai terápiát, a nutritív allergia klinikumát, az allergológiai vizsgálatok lehetőségét taglalták. Szó volt a gasztroenterológiai vizsgálatok és a képalkotó eljárások összehangolásának fontosságáról,

a vizsgálatok nehézségéről és dilemmáiról „áldott és áldatlan állapotokban”, valamint a krónikus C-vírus-hepatitis diagnózisáról és kezeléséről. Az IBD immunológiai és genetikai hátteréről dr. Nagy Ferenc professzor úr tartott előadást.

A következő blokkban a diabetológia előadásai kaptak helyet. Összesen nyolc előadás hangzott el. Üléselelnököknek dr. Gyimesi András, dr. Nyirati Gábor és dr. Várkonyi Tamás főorvos urakat kértük fel. Szó volt a 2-es típusú DM kezelésének hatékonyságáról és biztonságosságáról, az inkretinek szerepéről a vércukorszint csökkentésében, a hyperinsulinaemiás állapotokról, a saxagliptinnel szerzett gyakorlati tapasztalatokról, a sitagliptinek hatékony és biztonságos alkalmazásáról, a diabéteses polyneuropathiáról és annak kezeléséről, az autonóm neuropathiák vizsgálómódszereiről, valamint a megfelelő betegtudat és a jó orvos-beteg kapcsolat kialakításának fontosságáról.

A délutáni program a reumatológiai, immunológiai előadásokkal indult. dr. Kovács Attila és dr. Tarján Péter főorvos urak gyakorlatias, a mindennapokban jól hasznosítható tudást adtak át.

A neurológiai előadásra dr. Pongrácz Endrét kértük fel. Előadásában a stroke-ellátás időszerű kérdései mellett hallhattunk a Szolnokon nemrég beindult Stroke Központ sikereiről, különleges eseteiről.

A hematológiai blokk üléselelnöke dr. Ujj György főorvos úr volt. Az új antikoagulánsok alkalmazásával közzölt reménykeltő eredmények ismertetése mellett a thrombocytopeniák kezelésének újabb lehetőségeiről hallhattunk.

A tizenegy bejelentett előadást két részre bontva hallgathattuk meg. Az első rész üléselelnökei dr. Hudák János és dr. Gáll Károly főorvos urak voltak. Szó volt a szenvedélybetegségek felismeréséről, kezeléséről és követéséről, a felnőttkori köhögés problémáiról, a Helicobacter pylori-fertőzések kezelésének sikerességéről, egy szepszis, hepatitis és veseelégtelenséget okozó vírusoesophagitis esetről, valamint a gócos májbetegségek diagnosztikus nehézségeiről.

Az előadássorozat második részét dr. Kálló Zsuzsanna és dr. Szepes Attila főorvosok vezették. Ebben a részben hallhattunk a széklet calcprotein szerepéről colitis ulcerosában, a Clostridium difficile-fertőzések számának emelkedéséről, érdekes esetbemutató hangzott el epeúti obstrukcióhoz társuló veseelégtelenségről, az APC-kezelés eredményeiről GAVE-szindrómában, a hasi fájdalom hátterében álló mesenterialis ischaemiáról és a szokatlan elhelyezkedésű gyomor neuroendokrin daganatokról.

A vezetőségi megbeszélésen szóba került a Dél-magyarországi Decentrum eddigi működésének értékelése, az elkövetkező vándorgyűlések helyeinek meghatározása (2012 – Baja, 2013 – Makó, 2014 – Kiskunhalas), valamint a saját adatbázis létrehozásának fontossága.

Az ülést gálavacsora követte, amelyen operettrészletek, néptánc, citerazene, bűvészműtátrányok után hagyományos elkészítésű tájjellegű ételeket tálaltak.

A következő nap tudományos programját a kardiológiai előadások nyitották. Kilenc előadás hangzott el dr. Ungi Imre és dr. Herczeg Béla üléseknökök irányítása mellett. Az első nagy témakör az akut coronaria szindróma volt, ezen belül a Dél-alföldi régió ellátási helyzete, a komplex akut ellátás fontossága, a prevenció, intervenció, az ezt követő gondozás és a betegcompliance fontossága. Szó volt a szívritmuszavarok kezelésének korszerű lehetőségeiről, az antitrombotikus kezelés gyakorlati kérdéseiről, valamint a hármas antitrombotikus kezelés veszélyeiről, azok kivédésének lehetőségeiről.

Az endokrinológiai blokkban öt előadás kapott helyet. Az üléseknök prof. dr. Rácz Károly és dr. Vadász János főorvos úr voltak. Az előadások témái a phaeochromocytoma, az Addison-kór és a hypophysis daganatai, valamint a pajzsmirigybetegségek kistérségi

előfordulása és ellátása voltak. Beszámoló hangzott el egy hypophysisadenomának vélt agyalapi mirigyet érin-tő B-sejtes lymphoma esetéről.

Prof. dr. Somfay Attila a COPD modern kezeléséről tartott előadást.

Záró blokként bejelentett előadások hangzottak el dr. Lakatos Ferenc és dr. Nyúzó Bálint főorvos urak üléseknöklése mellett. Érdekes volt hallani egy terhesség alatt lezajló szívinfarktus esetéről, valamint az orális antikoaguláns kezelésben részesülő betegek HAS-BLEND-score alapján történő kockázatbesorolásáról. Előadások hangzottak el a coronariabetegség tünete-ként jelentkező pitvarfibrillációról, valamint a pozitív troponin-T-teszt értékeléséről a sürgösségi gyakorlatban.

A tesztírást követően Rácz Károly és Wittmann Tibor professzor urak értékelték az elhangzottakat. Kiemelték a több belgyógyászati témakört érintő kongresszusok jelentőségét. Házigazdaként megköszönem az előadók értékes munkáját és a hallgatóság kitar-tó figyelmét, és kértem, hogy jövőre Baján ismét találkozhassunk. A vándorgyűlést a jól megérdemelt ebéd zárta.

*Dr. Gáll Károly*

## BESZÁMOLÓ A XIII. ENDOKRIN SZIMPÓZIUMRÓL – GYULA, 2011. JÚNIUS 24.

Az előző, XII. szimpóziium ismertetését azzal kezdtem, hogy idestova negyedszázaddal korábban, 1985-ben volt az első endokrin gyulai rendezvény, melyen részt vett Kovács Kálmán professzor Torontóból, Leövey András professzor Debrecenből és jómagam. Nos, az idei XIII. szimpóziiumon is jelen volt ez a „nyitó” háromas, s így került sor a mostani rendezvényre.

Rövid bevezetőjében e beszámoló szerzője végigtekintett az elmúlt negyedszázad szimpóziiumainak történetén, s kiemelte, hogy az induláskor még kizárólag helyi jellegű találkozókból hogyan lett egyre nagyobb szabású rendezvény, s 1992-től a 2 évenként sorra kerülők néhány év alatt már országos jellegűekké váltak (2004-től már a pécsiek is jelen voltak), sőt a X. szimpóziium már internacionális jellegűvé is vált azzal, hogy Gyulától 500 km-re a Sepsiszentgyörgy melletti *Illyefalván* került lebonyolításra. Ezen a marosvásárhelyi Kun Imre professzor és munkatársai mellett Kovács Kálmán professzor, továbbá Mexikóból Felix Ignazio professzor, valamint a Mayo Klinikáról Scheithauer Bernd professzor is tartott előadást az anyaországbeliek mellett (l. részletesebben: *Magy Belorv Arch*, 2005; 58: 131-132.). Az Erdélyben rendezett tudományos találkozók előtt a gyulai szimpóziiumokon résztvevők már rendszeresen jelen voltak erdélyi kirándulásokon, s így jöhettek létre azok a kapcsolatok, amelyek révén sor kerülhetett az illyefalvi találkozóra is. A levezető két elnök, Kovács Kálmán és Rácz Károly professzor nagyvonalúan, egy-egy előadás lényegét kiemelve irányította a sikeres szimpóziium lebonyolítását.

A soron következő újabb három gyulai rendezvényen ugyancsak szerepelt Kovács Kálmán professzor és felesége, Horváth Eva professzornő előadással, sőt a 2009-es szimpóziiumon a dániai magyar származású Hegedűs László professzor is.

Ilyen előzmények után került sor a jelenlegi, XIII. gyulai endokrin szimpóziiumra, mely *Hétköznapi endokrinológia. Kérdések és lehetséges válaszok* címet viselte. Pocsay Gábor mellett Dudás Mihály, Varga Richárd és Gazdag Andrea alkotta a szervező bizottságot. Az előadásokra továbbra is a kórház Árvay előadótermében került sor, s a 11 előadás négy témakörből szerepelt: *pajzsmirigy szekció* (elnök Valkusz Zsuzsanna), *mellékvese-betegségek: dogmák és evidenciák* (elnök Pocsay Gábor), *hypophysis szekció* (elnök Bajnok László), s végül a *diabetes szekció* (elnök Varga Richárd).

Az alábbiakban ismertetem az elhangzott előadások lényegi mondanivalóját.

Nagy Endre professzor (Debrecen) „*Szokatlan*

*TSH-FT4 konstellációk*” című előadásában arra hívta fel a figyelmet, hogy számos klinikai képen előfordulhat egyidejűleg magas, illetve alacsony FSH és FT4 (pl. hyperthyreosis kezelése során, Hashimoto-thyreoiditisben, hypothyreosis thyroxinkezelésekor, nem thyreoidea betegségekben, így pl. terhességben, genetikai anomáliákban).

Mezősi Emese (Pécs) *Radiojódkezelés pajzsmirigybetegségekben* címmel tartott előadásában az óvatos kezelésre hívta fel a figyelmet (Basedow-kórban 50%-os relapsus lehet, gyakori a hypothyreosis kialakulása, göbök esetén a malignitás kizárása fontos, endokrin ophthalmopathiában nem kell adni radiojódot, dohányosoknak sem, a radiojódkezelés korai és késői szövődésére is kell gondolni).

Szabolcs István prof. (Budapest) *Hibáink a pajzsmirigybetegségek ellátásában* címmel a leggyakoribb hibákra hívta fel a figyelmet (T3-kitek bizonytalan eredményűek, túlműködő göbök kérdésében óvatosság, házi orvos kérései felülbíráhatók, 5 mm-nél kisebb göböknek nincs jelentőségük).

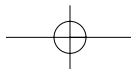
Tóth Miklós (Budapest) a *mellékvese-incidentalomas* betegek metabolikus eltérései és cardiovascularis kockázatának megítélése során említette a szubklinikus Cushing-szindróma előfordulásának lehetőségét, s arra is felhívta a figyelmet, hogy saját betegek – 80–100 beteg – 5–10 éves nyomon követése során a diabetes gyakorisága növekedett.

Szűcs Nikolette (Budapest) az elsődleges *aldosteronismus* gyakoriságáról és szűréséről beszélve kiemelte azt, hogy családi előfordulású hipertóniában a beteg rezisztens hipertóniája esetén feltétlenül gondolni kell elsődleges aldosteronismus lehetőségére is, de ugyanígy ki kell zárni ezt metabolikus szindróma, diabetes mellitus, alvási apnoe során is.

Rácz Károly prof. (Budapest) arra utalt, hogy *phaeochromocytomas betegek* esetében a lokalizációra vonatkozó 10-es szabályt felül kell vizsgálni, és genetikai vizsgálatokkal pontosabban lehet arról tájékozódni, hogy esetleg másfajta paragangliomas esetekről lehet szó.

Kovács Kálmán prof. (Toronto) *Pituitary pathology: an update* című angol nyelvű előadásában a kis-nagyoriássejtes adenomák elkülönítését hangsúlyozta, s kiemelte azt, hogy carcinomas elváltozások 1%-nál kisebb gyakorisággal fordulnak elő, a gének kimutatása ma már elismert az ilyen irányú kutatásokban.

Góth Miklós (Budapest) *Szemelvények a hypophysis klinikumból: kritikai megfontolások* című előadásában kiemelte többek között azt, hogy hyperprolacti-



naemia gyógyszerek adásakor is előfordulhat, továbbá a schizofrenia bizonyos formáiban. Említette a Cushing-szindróma mielőbbi gyógyításának szükségességét, a szövődmények kezelését is.

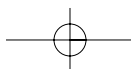
*Speer Gábor* (Budapest) *D-vitamin és diabetes* című előadásában két fontos összefüggést is hangsúlyozott, mégpedig azt, hogy gyermekek inzulinra szoruló cukorbetegsége rendszeres D-vitamin-bevitel esetében 50%-ban is csökkenhet. Másfelől Észak-Karéliában dolgozókon a csökkentett napsugárzás eredményeként jelentősen emelkedett a cukorbetegség előfordulása (bár ebben szerepe lehetett a fogyasztott táplálék D-vitamin-tartalmának is). (*Ref. megjegyzése: Valkusz Zsuzsanna diabetes és osteoporosis közleményében – Orvosi Hetilap, 152/29, 1161–1166 – is részletesen szó esik a D-vitamin szerepéről is, az alacsony D-vitamin-szint jellemző az 1-es típusú diabetesre).*

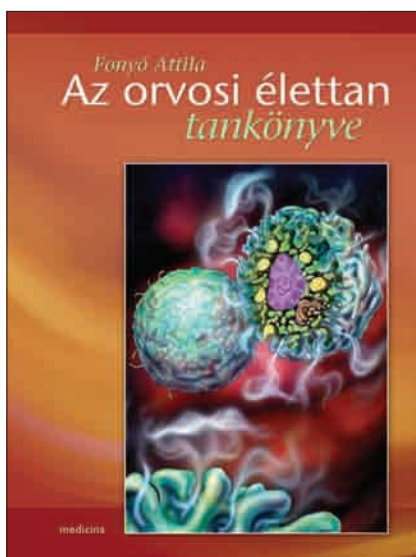
*Bánhegyi Róbert* (az egyetlen gyulai előadó és munkatársai) a daganatok komplex terápiájában az anti-diabetikus kezelés lehetőségeit bőséges irodalmi adatokra hivatkozva említette, majd saját anyagra vonatkoztatva is megerősítette mások metforminnal szerzett kedvező tapasztalatait a különböző tumorok diabetesben előforduló csökkenését tekintve.

*Káplár Miklós* (Debrecen) a *cukorbetegség és a daganat kockázatáról* szóló előadásában hangsúlyozta, hogy a két betegség között direkt vagy indirekt összefüggés feltételezhető. Az éhomi vércukorszint magasága és a tumorgyakoriság között az összefüggés kimutatott, úgyszintén az is, hogy a cukorbetegség és a daganat gyakorisága a korral arányosan növekszik. Másrészt az is bizonyított, hogy az inzulinszintet csökkentő hatás hozzájárul az antitumor hatás fokozódásához. Említette a metformin, továbbá a thiazolidindionok tumorelleses hatásáról szóló adatokat is.

Az ismét sikeresen lebonyolított XIII. szimpózium utáni napon a 100 regisztrált résztvevőből 40-en voltak egy 4 napos – ezúttal kárpátaljai – kiránduláson szakszervezővel, valamint Pocsay Gábor és Szüle Olga házigazda házaspár segítségével. *Visken* (Máramarosban) volt éjszakázás mindennap, onnan rajzoltak ki a kirándulók Kárpátalja nagyobb településeire és vidékeire (Munkács, Beregszász, Técső, Nagyszöllős, Verecke és mások), s a jelenleg Ukrajnához tartozó területről élményekkel gazdagon tértek haza azzal, hogy 2 év múlva újból találkozzanak a XIV. gyulai endokrin szimpóziumon.

*Dr. Iványi János*





## Fonyó Attila Az orvosi élettan tankönyve

BEMUTATÁSA

Medicina Könyvkiadó Zrt., 2011.

2011. november 14. – Gellért Szálló, Gobelin terem

Egy tankönyv ismertetésekor fel lehet tenni a következő három kérdést: 1. Van-e a könyvnek felismerhető vezérfonala, 2. Vannak-e a könyvben a tanulást és megör-

zést segítő refrének, 3. Mit gondol a szerző a tisztázatlan kérdésekről?

A Fonyó Élettan V. kiadása, 707 oldalas nagyalakú tankönyv, amely Kollai Márk közreműködésével készült. Bővített kiadás, a korábbiak alapjain; 42 arányos fejezetből áll. A könyvben 372 színes ábra van, több, mint az előzőkben. Ez önmagában jelzi a bővülést, és azt is, hogy a komputeres szerkesztés nagyobb szabadságot ad szerzőnek és grafikusnak, bár a munkát nem könnyíti. Az ábrák egyneműek, arányosak, világosak, dr. Bodor Zoltán munkái. A szerkesztés esztétikus, magas színvonalú tördelői munka Dóczi Imrét dicséri. A színek használata nem zavaró, ez Bede Tamásné érdeme, ebben alkalmazkodik az új kiadás a modern tankönyvekhez. A nyomdai munka magas színvonalú.

Az áttekintést, mint mindig, a könyv végével kezdtem: a 30 oldalon 3 columnába szedett tárgymutató közel 6000 fogalmi hivatkozást tartalmaz; ezek tematikus jellegűek. Kipróbáltam: húsz fogalom visszakeresése során nem találtam oldalhivatkozás hibát. Tehát a könyv gondosan szerkesztett, megbízható.

Professzor úrral megígértük egymásnak, hogy a könyveink tartalmát ismertetjük, és a tárgynak az orvosoktatásban elfoglalt helyéről is szólunk.

Előbb azt vizsgálom, hogy van-e a könyvnek **vezérfonala**. Ebben a szerző nyújt segítséget, ugyanis az előszóban az élettan oktatásában a legnagyobb hangsúlyt a **celluláris és molekuláris folyamatok** ismertetésére óhajtja tenni. Ezt az indokolja, hogy a klinikai tudományok ezt kívánják, mert az élettani-tudományok oktatása a betegágytól indult el.

A Fonyó élettan könyveknek 14 éves anamnézise van, tehát követhető a tudományterület fejlődése. Az élettan oktatásának orvostörténeti előzményei izgalmas és lelkesítő olvasmányok. Fonyó professzor úr leírja a magyar nyelvű élettan-könyvek szerzőit Rácz Sámueltól Bálint Péterig. Ez segített abban, hogy néhány korábbi munkát átnézzek. Ebben a tárgyban az irodalmi hivatkozások bőségesek. Az élettudományok oktatásának történetét Monos és Szollár professzorok foglalták össze 2004-ben.

Nagy szerencsémre Sándor Péter professzor úr a kezembe

adta Rácz Sámuel 1789-ben kiadott a „**Physiologiának rövid sommája**” című könyvecskéjét, amelyről sokan sokat írtak, mert megkapó olvasmány. Kiemelem Schultheisz Emil, valamint Monos, Molnár és Szollár közleményeit. A kor tudományának ábrázolása miatt azonban még előbbre kell mennünk, *Albrecht von Haller*-ig (1708–1777), a 8 kötetes fiziológia-könyv (1757–1766, *Elementa Physiologiae Corporis Humani*) szerzőjét kell említeni, akit Rácz idéz. Az ő mesteréről Prandt Ádám Ignác orvostanáról és koráról Schultheisz Emil értekezett a **Nagyszombati Egyetem orvostanári** c. könyvében. Schultheisz szerint a XVIII. században alakult ki az *anatomia animata*, vagyis a *physiologia*, mert a szervek felépítése mellett nagyra nőtt az érdeklődés a funkciójuk iránt.

Högyes emlékkönyvében (1896) található, hogy Rácz Sámuel pesti professzorsága 14 évig tartott, 1783–1807-ig, haláláig. Tőle származik az élettan tárgyának többször idézett definíciója:

**„Physiologiának azt a tudományt nevezzük, amely az emberi természetnek egészséges munkáját magyarázza.”**

Rácz Sámuel józan pozitívizmusa az élettani kutatásoknak azóta is alapvető módszere:

**„A valóságos tudomány minden tanítást megbizonyítani tartozik, ugyan ezért nem leszen szabad nekünk is egyebet igaznak mondani, hanem csak azt ami nyilvánvaló és tagadhatatlan tapasztalásokból, s próbálatokból önként következik.”**

Ez után korának lojális polgáraként, és hogy ne bántsák, még hozzátette igen okosan:

**„Egyebekben ne szégyenljük megvallani, hogy azt nem tudjuk, amire a bölcs Teremtő bennünket megtanítani nem akart.”**

A tudományok történetében a kezdetek a legizgalmasabbak. Van-e ezekből a Fonyó Élettanban? Szerencsére igen! A felfedezések mérföldkövei a fejezetek végén találhatóak. Ez tisztelgés az előttünk járóknak, és felhívja a figyelmet a tiszta forrásokra. **Beznák Aladár** (1938) könyvéhez hasonlóan itt találjuk Harvey – a vér egyirányú áramlását bizonyító – rajzát.

A híres élettan könyvek közül csak néhányat említek az összehasonlítás végett:

**Klug Nándor** (1845–1909), 1891–1909-ig a Budapesti Tudományegyetem élettantanára, 1888-ban kétkötetes humán-élettani monográfiát írt.

Egy viszonylag ismeretlen élettankönyvet **Dr. Veress Elemér** írt 1913-ban, aki Udvarszky után lett Kolozsvárott az élettan tanára. Őt **Kapronczay Károly** (1974) tanulmányából ismerhetjük meg. Veress egyetlen féloldalas előszóért a könyv borítójára írta mesterét, mint „hálás tanítvány”. Ebben olvasható Rácz után szabadon a tárgy céljának megfogalmazása, hogy a könyv: „*A hallgatók természettudományi gondolkodásának megerősítése érdekében...*” készült, valamint: „*az*

*életlani tudás a szervezetben történő kémiai folyamatoknak egységes szerves ismerete híján nagyon is hézagos és inga-tag.*” Érdekes a könyv tagolása: a Szervek és szervrendszerek fejezete az Idegrendszerrel kezdődik részletesen, ez után a keringés, légzés, emésztés stb. (megjegyzem, hogy Veress életlana az első és utolsó magyar nyelvű tankönyv, amely az ember életlani leírását az idegrendszerrel kezdi. Az összes magyar nyelvű könyvben a XX. és XXI. században az idegéletlani az utolsó fejezetekben található).

**Beznák Aladár** (1938) tankönyvének bevezetésében ráismerünk Rác Sámuel gondolataira: „*A természettudományban igaz az, ami a leírt körülmények (tehát megfigyelés és kísérlet) előállításával bármikor megismételhető.*”

Beznák szerint a „**természettudományos megismerés szakaszai**: 1. az empirikus tapasztalatok, vagy kísérletes megfigyelések gyűjtése, 2. ezek osztályozása, 3. az osztályozott eredményekből teoriák vagy hypothesisok felállítása, 4. a hypothesis helyességét pedig kísérlettel ellenőrizzük.”

Másutt: „**Rendkívül fontos, hogy mind a fiziológusnak, mind az orvosnak, a kauzális gondolkodás a vérébe menjen át.**” Másutt: „a jó orvosnak nincsen ideje tépelődésre, szemben a fiziológussal” (Shakespeare-t idézi: „The time is a greatest tyrant”) – de megállapítja, hogy a jó orvos és a jó kutató gondolkodásmódja között semmi különbség nincs.

Kitért a **causalis** és **teleologikus** gondolkodás ellentétére is, az utóbbit hibásnak tartotta. A teleologia azonban tovább él, mert ahogy a kutató egyre több részletről ismeri fel, hogy életlani folyamatokban ható tényező, innen már egyetlen lépés az, hogy a fölfedezést kiemelje a többi közül, és előbb nélkülözhetetlennek, és azután valamely működés feltételének vagy céljának tekintse.

Fonyó professzor úr elkerüli ezt a filozófiai csapdát. Az adatai biztos helyről származnak, saját kutatási eredményeit is tartalmazzák; a szervek és szervrendszerek működésének adatai az alaputatási adatokkal harmóniába kerülnek.

Több jeles szerzőt kihagytam Went Istvánig, akinek az 1940-ben kiadott *Általános kórtan vázlata* c. könyvében az idegrendszer életlaniát Sántha Kálmán írta. Én Went 1967-es életlankönyvéből tanultam. Ebben már az ideológia megfogalmazásának igénye a 18. oldalon található: „**Alkalmazkodás a feltételes reflex rendszerében.**” Az anyagcsere és a szervek tárgyalását követi a XV. fejezettel az idegrendszer leírása, Pavlov gyakori említésével. Az 1940-es könyvben Sántha nem hitte, hogy a Pavlov-féle agykérgi izgalomgátlás jelenségek az egész társadalomra alkalmazhatók.

**Bálint Péter** 2 kötetes Életlani könyvének utolsó kiadása 1986-ban jelent meg. Sokszerzős munka volt szemlélete modern, forrásanyaga bőséges.

**Mi változott** az életlaniában 25 év alatt, a Bálint könyv kiadása óta? A Bálint könyvben Fonyó professzor úr írta a celluláris alapjelenségek, a vér és az immunitás fejezeteit 158 oldal terjedelemben. A jelen könyvben az általános életlani és sejtéletlani fejezetek, az ioncsatornák, jelátvitel és az intracelluláris mediátorok leírása, a neuronműködés, valamint a transzmitterek fejezetei majdnem teljesen újak. A fejlődést jellemzi az immunológiai fejezet bővülése. A Bálint könyvben ez 30 oldal, Fonyónál – szokásos szerkesztéssel – kb. 60 oldal lenne – nomenklatúrája a negyed század előttire alig hasonlít. Az új fejezetek a szerv- és szövettranszplantáció kérdéseivel

bővültek ki. Az immunológiát áthelyezte oda, ahova való, a **lymphohaematopoeticus rendszer** alá. Csak a szakmai sovénizmus mondatja ki velem azt a várakozást, hogy a következő kiadásban esetleg az idegrendszeri immunitás kérdéseiről is olvashatunk majd.

A fiziológia az elmúlt évtizedekben azért toldott el a makroszemlélettől a molekuláris és sejtgenetikai, proteonómiai szemlélet felé, mert a gyógyszerészet és a klinikopatológia errefelé mutatnak.

A példák keresése végett lapoztam át többször Fonyó Professzor Úr könyvét, és megállapítottam, hogy egy év alatt nem tudnám megtanulni, és azt kerestem, hogy hol szól a jövőre orvosokhoz, klinikai kórképek említésével:

1. A neuronműködés alapja c. fejezetben a lassú vírusok neuralis transzportja és a botulotoxin hatása olvasható, ugyanitt említi a MAO-bénítókat, az izomrelaxánsokat, a myasthenia gravist, a kolinészteráz-bénítókkal elkövetett mérgezés tüneteit;
2. Az izom fejezetben a malignus hyperpyrexia;
3. A légzés életlaniánál a cystás fibrosist, a respirációs disztressz szindrómát;
4. A Keringés fejezetben az oedema klinikai formáit;
5. A szív fejezetben az ingerképző rendszerek veleszületett zavarait, a sick sinus szindrómát, a kamrafunkció zavarainak klinikai vizsgálatát stb.;
6. A cardiovascularis szabályozás fejezetben a *keringési shock* tüneteit;
7. A vesénél a familiáris renalis glycosuriát, az ionkoncentrációk felborulásának számos klinikai szindrómáját írja le;
8. A haemostasis fejezetben a haemophiliát;
9. A neuroendokrin fejezetben a pajzsmirigy alul és túlműködésével kapcsolatos betegségeket, ugyanitt a mellékvesekéreg-elégtelenséget stb.;
10. Az Idegrendszeri kórképek közül a fájdalomszindrómákat, a kisagy betegségeit, a hypo és hyperkinesisekkel járó kórképeket stb., a depressziót, narcolepsiát, dementiát találjuk.

Első olvasatra úgy tűnik, hogy Fonyó professzor életlankönyve a molekuláris fiziológia és genetika korszakának tankönyve. Vagy talán mégsem teljesen? Szerencsére nem!

A szervek és szervrendszerek fejezeteiben ott vannak a klasszikus életlani ismeretei, és ezeket egészítik ki a molekuláris biológia és genetika újabb eredményei.

Az életlannak természete, hogy bőségesen átfedi valamennyi alaptudományt, hiszen ezek nagy része belőle hasadt le. Az anatómia pedig folyamatosan közeledik a fiziológiához. Az életlani előnye az alaptárgyak között az, hogy legtöbbet mond a szervek működéséről, ezáltal a laboratóriumi és eszközös diagnosztika módszereinek használatát készíti elő.

A modern tankönyvek egyre többet közölnek az alaputatasok adataiból. Az a kérdés, hogy az elméleti ismeretek tudása előkészíti-e az emberi patológia megértését. Azt hiszem, hogy előkészíti, talán azáltal, hogy az életlani-stúdiumokon nevelt orvosok fejében ott vannak az ember életlani jelenségeinek **hiteles mértékei**. Ezeket nevezzük mostanában standardoknak.

A fiziológiai gondolkodás fejlesztése még az eszközhasználatnál is fontosabb!

Vannak-e refrének a könyvben? A könyv a refréneket a részletes és a makroélettan fejezetben jelölte ki. Az igaz, hogy az idegrendszeri élettan fejezetei a könyv végén vannak, de az idegi szabályozásra hivatkozás számos helyen megtalálható, pl., a homeostasis, a magatartási reakciók, a zsigerek élettana a stressz, a neurohumorális, reproduktív rendszerek fejezeteiben; tehát a „*Hogyan működik az ember?*” valamennyi életfontos jelensége területén. Az életfolyamatok szabályozásának taglalása tehát az egész könyvet behálózza.

Ahogy egyre mélyebbre hatolunk az ismeretekben, egyre jobban felejtjük, hogy minden tárgyhoz tartozik egy – a tartalmával összefüggő – filozófiai rendszer, a **modus operandi**, amely szorosan kapcsolódik a kutató vagy az orvos viselkedéséhez.

A fiziológia fejlődése egyenlő a mélybehatalással. A részletek miatt egyre kevesebb lehetőség van arra, hogy ezek tanulását aktív gyakorlattal könnyíteni vagy elmélyíteni lehessen. A membránok élettana, a transzportfolyamatok, a jelátvitel, az ionszatornák, a receptorszintű szabályozás modellezése egy gyakorlatos teremben nehéz volna, mert nagyon sokba kerülne, és az effektusok kivárására nincsen idő.

Az élettudományokban sok a spekulatív fejtegetés. Az is megállapítható, hogy a fiziológia kulcs felfedezései mint evidenciák rejtőznek el. Az alapvető élettani működések leírása helyén mechanizmusok sokfélesége és bonyolultsága áll, és a részletek gazdagsága, amely akadályozhatja a folyamatok egészének felfogását.

Fonyó professzor könyvében úgy védte ki ezt a „**cheese effectus**”, hogy leírta az élettani felfedezések útjait a tárgykörhöz tartozó kronológiával; és csak letisztult, érthető ismereteket közölt. Én élettannászként kezdtem, a neurológiában is, ezért olvastam kedvvel az idegrendszer élettanáról szóló fejezeteket, és megállapítottam, hogy forrásaink azonosak.

Az **idegrendszeri fejezetek** az 1986-os Bálint élettanban Grastyán munkacsoportja által leírtak folytatásának tekinthetők. Az anyag az érzékszervekkel együtt 132 oldal terjedelmű, ez megfelelne egy 200 oldalas könyvnek. A fejezetekbe fontos kiigazítások kerültek, pl. a mozgás élettana, a koordináció és az agykéreg funkciói tárgykörökben.

El kell fogadnunk a tényt, hogy az orvosoktatás távolodik a praktikumtól. Ezért szólok néhány szót az élettani gyakorlatokról. A pécsi egyetemen Lissák Kálmán „Élettani gyakorlatok és bemutatások” c. (1965) könyvéből tanultam. A gyakorlatokat kézzel kellett végzeni, biológiai objektumokon. Az állatkísérletes bemutatások is színházszerűek voltak. Mind a kísérletezés, mind az eszközhasználat közvetlen részvételt követelt a hallgatóktól.

Hogyan állunk ezzel ma? Az élettan intézetek kitűnő gyakorlatos könyveket írtak. Egyedi Péter és Várnai Péter könyve (Simmelweis Kiadó) 100 oldal, a II. Sz. Élettani Intézet Kollai prof. által írt könyve 313 oldal. Az állatkísérletes gyakorlatok lehetősége azonban szűkül. Idősebb tanártársaim szerint a nehézséget az eszközök magas ára és az állatvédelmi törvé-

nyek szigorúsága okozza. Ehhez még az időhiányt, a magas hallgatói létszámot és a kevés tanárt is fel kell sorolni. A gyakorlatokban egyre több a komputer képernyőjén végzendő, tehát a „gyakorlat” elméletté, fikcióvá válik. Az egymáson elvégezhető élettani diagnosztikai a belgyógyászati mérések ugyan-azok, mint a klinikumban. Az ügyesség fejlesztésére és a közvetlen ismeretszerzésre a lehetőség fogyatkozik. Ez világgjelenség.

A harmadik kérdésem volt, hogy: Mit gondol a szerző a tisztázatlan kérdésekről? Előfordul-e a könyvben annak kijelentése, hogy valamit „nem tudunk” vagy „nem ismerünk”: Igen előfordul: pl. a glukagon májon kívüli hatásáról, a transzportfehérjék működésbeli különbségeiről stb. Talán ennél is fontosabbak egy tankönyvben a **kereszthivatkozások**. A kereszthivatkozások rendszeréből kiderül, hogy Fonyó professzor úr ismeri az egész hálózatot, és azt, hogy az élettani jelenségek átfedése hatalmas. Tulajdonképpen háromdimenziós könyvet kellene írni – az összetartozó jelenségek ábrázolására –, ha ez egyáltalán lehetséges volna.

Pragmatikus korunkban az elmélet csak a gyakorlat felé vezető út, azonban egy elmélet csak akkor lehet igaz, ha az empirikusan alátámaszható. Azt gondolom, hogy nem helyes minden alapismeretet csupán abból a szempontból tekinteni, hogy miképpen szolgál egy bizonyos célt – mondjuk az orvostudományt. Az emberi agy, (beleértve az orvostanhallgatóét is) nem programozható távolra kitzűzött ködös célok elérésére. Az orvosi oktatás lényege, hogy különleges ismereteket nyújt, amelyek elsajátítása során a tárgyból ki-ki a maga tehetsége és érdeklődése szerint válogathat. Ez volna a választás szabadsága. Nem jó az a szemlélet, amely minden alaptárgyban annak megfelelően akar bővítést vagy redukciót előidézni, hogy a jelen megítélésünk szerint mire lehet szüksége az egyéneknek, ha kikerül az orvosi iskolából. Ez a fajta pragmatizmus határozott pályákat képzel el, amelyen határozott egyének gazdaságosan teszik a dolgukat. Az ilyen tanterv nem volna egyetemi jellegű.

Az élettan természetesen az anatómiával együtt alapismereteket ad, de szükséges, hogy ezekben legyenek olyanok is, amelyek egy része számon nem kérhető és inkább az orvosi műveltség része. Erre a nevelésre jó az élettan, mert jó volt erre 200 éven át. Arra kell, hogy fenntartsa a „*Hogyan működik?*” kérdésben rejlő kíváncsiságot. Azt gondolom, hogy a „nagy könyvek”, mint Fonyó professzor élettana, pontosan teljesítik a kettős célt: egyrészt tananyagot adnak, másrészt gondolkodásra tanítanak. És megindult a verseny! A könyvek versenyeznek a fiktív könyvekkel az internet világában.

Egyelőre a harc eldöntetlen, de én remélni szeretném, hogy tankönyvek még kellenek a jövőben is, amelyek kézbe vehetők, tulajdonunkká válnak, amelyekben megmarad az alkotók szelleme, és vértetetlen állnak a következő generációk elé.

Fonyó professzor úr könyvét mindenkinek – aki az ember működését tanulmányozni szeretné – melegen ajánlom!

Prof. Dr. Szirmai Imre  
Simmelweis Egyetem Neurológiai Klinika