

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 TÁMOGATÁSÁVAL



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. KOVÁCS GÁBOR LÁSZLÓ 277 NÖVEKEDÉSI HORMON ÉS DOPPING
DR. GÓTH MIKLÓS

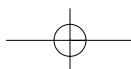
DR. HALÁSZ ZITA 283 PAJZSMIRIGYFUNKCIÓ
KORASZÜLÖTTEKBEN.
A HYPOTHYROXINAEMIA MEGÍTÉLÉSE

DR. MARCZELL ISTVÁN 289 A SEJTFELSZÍNI SZTEROIDRECEPTOROK
DR. TULASSAY ZSOLT SZEREPE ÉS AZOK KLINIKAI VONATKOZÁSAI
DR. BÉKÉSI GÁBOR
DR. TÓTH MIKLÓS
DR. PATÓCS ATTILA
DR. STARK JÚLIA
DR. RÁCZ KÁROLY

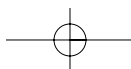
EREDETI KÖZLEMÉNYEK

DR. UJHELYI BERNADETT 298 A KÖNNY CITOKINTARTALMÁNAK
DR. GOGOLÁK PÉTER VÁLTOZÁSA GRAVES-BASEDOW-KÓRBAN
DR. GAZDAG ANNAMÁRIA ÉS ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN
DR. ERDEI ANNAMÁRIA
DR. BALÁZS ERZSÉBET
DR. RAJNAVÖLGYI ÉVA
DR. BERTA ANDRÁS
DR. NAGY V. ENDRE

DR. HALTRICH IRÉN 304 AZ Y-KROMOSZÓMA SZERKEZETI
RENDELLENESSÉGEINEK
GENOTÍPUS-FENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEI



- | | | |
|---|------------|---|
| DR. PÁLFI ESZTER
DR. BAKOS BENCE
DR. SZILI BALÁZS
DR. KÓSA JÁNOS
DR. LAKATOS PÉTER
DR. TAKÁCS ISTVÁN | 312 | A PRIMER HYPERPARATHYREOSIS
KLINIKAI MEGJELENÉSI FORMÁI
NAPJAINKBAN – KÜLÖNÖS TEKINTETTEL
A CARDIOVASCULARIS HATÁSRA |
| DR. BAJNOK LÁSZLÓ
KISS ZOLTÁN OH.
DR. KENYERES PÉTER
DR. RÁBAI MIKLÓS
DR. CZOPF LÁSZLÓ | 318 | AZ ERYTHROCYTAAGGREGABILITÁS
ÉS A PULZUSHULLÁM TERJEDÉSÉNEK
KAPCSOLATA ELHÍZOTT BETEGEKBEN |
| ESETISMERTETÉS | | |
| DR. SEPP KRISZTIÁN
DR. JULESZ JÁNOS
DR. VALKUSZ ZSUZSANNA | 323 | THYMUSCARCINOMA MULTIPLEX
ENDOKRIN NEOPLASIÁBAN |



E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bajnok László

1995-ben kandidált „A szív- és érrendszeri betegségek izotópdiagnosztikai vizsgálatait” címmel. 2004 óta docens, 2005-ben habilitált. A PTE I. Belklinikai tudományos és minőségbiztosítási igazgatóhelyettese és regionális hypertonia központjának vezetője. A Magyar Atherosclerosis Társaság és a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság vezetőségi tagja.

Dr. Halász Zita

Egyetemi diplomáját 1982-ben szerezte. A Budai Gyermekkorház, majd a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinika, 2008-tól a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika munkatársa, egyetemi docens. Gyermekgyógyász és endokrinológus. PhD munkáját a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján végezte, a veleszületett többszörös hypophysishormon-hiány genetikai okainak témakörében.

Dr. Haltrich Irén

Biológus, tudományos főmunkatárs, a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekklinika Citogenetikai Laboratóriumának vezetője. A klinikán diagnosztikus, tudományos és oktatómunkát végez. PhD fokozatát a Semmelweis Egyetemen szerezte a gyermekkori leukémiák genetikájának témaköréből. Fő érdeklődési területe a gyermekkori hematológiai malignus betegségek és a veleszületett fejlődési rendellenességek genetikája.

Dr. Kovács Gábor László

2000-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2007-ben PhD fokozatot, valamint belgyógyász szakorvosi képesítést, 2010-ben endokrinológus szakképesítést szerzett. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság, valamint a Magyar Kardiológusok Társaságának tagja. Főbb érdeklődési területe a klinikai endokrinológián belül a pajzsmirigy és az agyalapi mirigy betegségei.

Dr. Marczell István

2011-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Az egyetemi évek alatt a Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézetben, majd a II. Sz. Belgyógyászati Klinikán volt tudományos diákkörös. Évek óta foglalkozik a szteroid jelátviteli utak vizsgálatával, 2011 óta a Belgyógyászati Klinika PhD hallgatójaként.

Dr. Pálfi Eszter

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján 2010-ben kezdte tudományos diákköri tevékenységét dr. Takács István irányítása alatt a „mel-lékpajzsmirigy-betegségek vizsgálatait” témakörben. 2012 júniusában fejezte be tanulmányait az egyetemen. Fő érdeklődési területe az endokrinológia és a gasztroenterológia. Jelenleg a Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet I. Sz. Belgyógyászatan dolgozik.

Dr. Sepp Krisztián

1999-ben kapta orvosi diplomáját a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen. 1999 és 2009 között a szegedi Városi Kórház Belgyógyászati Osztályán, majd 2009 óta Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik klinikai szakorvosként. 2005-ben belgyógyász, 2008-ban endokrinológiai szakvizsgát tett. Fő érdeklődési területe a pajzsmirigy-carcinomák.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Czuriga István

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

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 Studio

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 © 2012.

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,

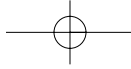
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

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

**Dr. Ujhelyi Bernadett**

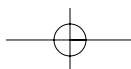
2005-ben szerzett általános orvosi diplomát a Debreceni Egyetemen summa cum laude minősítéssel. Végzése óta a debreceni Szemklinikán dolgozik, jelenleg egyetemi tanársegéd. 2010-ben szemészetből szakvizsgát tett, 2012-ben PhD fokozatot szerzett. Hazai és külföldi tudományos társaságok tagja, több elismerésben és ösztöndíjban részesült, 2012-ben elnyerte a MEAT Ifjúsági díját. Fő kutatási területe a Graves-orbitopathia.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archivum 2012/6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

- 1. Harsányi László és mtsa: A gyomor-bél rendszer keringészavarai, kritikus ischaemia és adaptív mechanizmusok a gasztroenterológiában*
- 2. Kaszaki József és mtsai: A vékonybél-ischaemia és reperfüzió kórtana – új terápiás lehetőségek*
- 3. Szijártó Attila és mtsa: A kritikus mesenterialis ischaemia. Adaptív mechanizmusok. Távoli szervi diszfunkciók*
- 4. Demeter Pál: Az ischaemiás colitis klinikuma*
- 5. Cserni Tanás és mtsa: Lehetőségek a rövidbél-szindróma sebészeti kezelésében – az autológ intestinalis rekonstrukciós sebészet*
- 6. Hahn Oszkár és mtsai: Adaptációmechanizmusok a gasztroenterológiában. Programozott májregeneráció*

A Magyar Belgyógyász Társaság 44. Nagygyűlésének programja



NÖVEKEDÉSI HORMON ÉS DOPPING

Dr. Kovács Gábor László, Dr. Góth Miklós

MH Honvédkórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály Endokrin Részleg

ÖSSZEFOGLALÁS: A rekombináns technológiával előállított növekedési hormon (GH) alkalmazásáról és hatásairól viszonylag kevés kontrollált vizsgálat áll rendelkezésre egészségesek, illetve sportolók között. Mindezek ellenére a GH széles körben használt teljesítményfokozónak számít, bár szerepel a World Anti-Doping Agency (WADA) tiltott dopping szereinek listáján feltételezett teljesítménynövelő hatása és potenciális egészségkárosító hatása miatt. A GH népszerűségét anabolikus és lipolitikus tulajdonságára, valamint viszonylag nehéz kimutathatóságára lehet visszavezetni. A teljesítményfokozásra alkalmazott adagok 5–15-ször nagyobbak a szervezetben naponta képződő GH mennyiségénél. Egészséges felnőttekben a GH emeli a sovány testtömeget (LBM), bár a GH hatására kialakuló folyadékretenció befolyásolja a mérési eredményeket. A GH és tesztoszteron együttes alkalmazása tovább fokozza az LBM növekedését, aminek hátterében ténylegesen az izomtömeg változása áll, de elsősorban a kötőszövet és nem az izomrostok méretnövekedésének köszönhetően. Az utóbbi években elvégzett vizsgálatok alapján, a feltételezésekkel ellentétben, a GH nem növeli az izomerőt és az aerob fizikai kapacitást, viszont az anaerob fizikai teljesítmény kimutathatóan javul. Ez a tulajdonság a rövid ideig tartó, erőteljes izommunkát kívánó sportok gyakorlásakor jelenthet előnyt. Ugyanakkor potenciálisan megjelenhetnek a GH-kezelés mellékhatásai: az acromegaloid megjelenés és a különböző anyagcsere-eltérések. Ez az összefoglaló közlemény a legújabb vizsgálatok eredményeinek ismeretében ad áttekintést a témáról.

Kulcsszavak: növekedési hormon, sport, doping, aerob izommunka, anaerob izommunka

Kovács GL, Góth M: GROWTH HORMONE AND DOPING

SUMMARY: Only a few investigations exist about the application of recombinant human growth hormone (GH) in healthy adults and professional athletes. Despite of the ambiguous results GH doping is widely applied form to increase physical capacity, muscle weight and power and strength. GH is listed on the 2010 Prohibited List of World Anti-Doping Agency (WADA) because of its theoretical potential to enhance physical capacity and performance and because of the health risks that it poses. The popularity of GH is caused by its anabolic and lipolytic property and the fact, that its detection is fairly difficult. There is anecdotal evidence that GH is abused in doses of 5–5 fold higher than the daily production rate. In healthy adults, GH increases lean body mass (LBM), but the GH related fluid retention contributes this result. GH and testosterone combined administration results a significantly greater increase in LBM in a contribution of increasing body cell mass. This higher body cell mass is caused by improving collagen synthesis, but not myofibrillar protein production. Contrasting to the popular theory, GH does not enhance muscle power, and aerobic physical capacity, but it improves the anaerobic physical work and power. This property can amplify that kind of sports which need high power output and short duration muscle activity. The adverse effects of GH application, such as acromegalic feature or variable metabolic disorders can be appeared. This review tries to summarize the latest results of this field of interest.

Key words: growth hormone, sport, doping, aerobic physical capacity, anaerobic physical capacity

Magy Belorv Arch 2012; 65: 277–282.

A növekedési hormon (GH) az 1980-as évek végétől, azaz a rekombináns technológiával előállított GH megjelenésétől kezdve a sportolók között népszerű dopping szernek számít. A GH-t használó sportolók teljesítményük javulását, sérüléseik gyorsabb gyógyulását, továbbá a GH anabolikus és lipolitikus hatását remélik a szer használatától.^{4, 11} Teszik ezt annak ismeretében is, hogy a GH a tiltott teljesítményfokozó szerek listáján szerepel (<http://www.wada-ama.org/rtecontent/do->

[document/2010_Prohibited_List_FINAL_EN_Web.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2010_Prohibited_List_FINAL_EN_Web.pdf)). Ugyan a GH a tiltott szerek listáján látható, de a lebukás kockázata meglehetősen csekély, ugyanis a rekombináns technológiával előállított GH szinte megkülönböztethetetlen a szervezetünk által termelt természetes GH-tól. A kimutathatóság alapján a természetes termelődő izoformák azonosítása jelenti. A mesterségesen előállított, egységesen 22 kDa tömegű, tiszta, rekombináns GH egészen különbözik az agyalapi mi-

rigyben számos izoforma keverékeként együttesen termelődő GH-tól; így ha az adott sportolónál a tiszta 22 kDa GH mutatható ki aránytalanul magas koncentrációban, akkor felmerülhet a doppingvétség gyanúja. A kimutathatóság a legutóbbi időig órákban volt mérhető (az utolsó beadást követően 12–24 órával),²¹ de éppen a 2012-es XXX. olimpiai játékok (London) kapcsán jelentették be, hogy a kimutathatóság ablakperiódusa megnövekedett. A korábbi GH-izofoma-tesztekkel ellentétben újabban biomarkerteszteket is végeznek, amelyek az IGF-I- és a kollagén-III-szintézis stimulációján alapulnak. A kombinált kimutatás alapján az időablak 1-2 hétre növekszik.^{1,3} Az interneten fellelhető különböző „protokollok” szerint az alkalmazott GH-adagok 3–8 mg/nap 3-4-szer egy héten (ez a fiziológias hormontermelés 5–15 szerese).²² Más internetes adat szerint 3–10 mg/nap 3-4-szer egy héten, illetve 1–3 mg/nap, ha anabolikus szteroiddal kombinált kezeléssel van szó. A kezelést az edzéstervhez igazítva 6–12 hetes ciklusra vagy 6–12 hónapos ciklusra lehet felépíteni.

A GH doppingszerként történő alkalmazása tehát igen elterjedt, de hogy valóban hatékony, biztonságos teljesítményfokozó készítmény-e vagy sem, azt evidenciákon alapuló kutatásoknak kellene kiderítenie. Ezekből azonban meglehetősen kevés áll rendelkezésre, és az eredmények nem egyértelműek. Az egyik ilyen első, svédországi kutatás 2005-ben vizsgálta a GH hatását a fizikai aktivitás növelésére. A 28 napig tartó, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat egészséges önkéntesekben történt (15 férfi és 15 nő). Kis dózisu (0,033 mg/tskg/nap), illetve emelt dózisu kezelést (0,067 mg/tskg/nap) alkalmaztak. Szobakerékpáron történt terheléssel mérték a teljesítményt és az oxigénfelvételt. Meglepő módon sem a kis, sem a nagy dózisu GH adása nem emelte a maximális oxigénfelvételt, nem változott az objektíven mérhető kimenő teljesítmény, ugyanakkor a testsúly szignifikánsan növekedett (az extracelluláris folyadéktér fogat növekedésének köszönhetően), míg az izomtömeg (amelyet jellemzően az intracelluláris folyadéktér fogat határoz meg) nem változott.² A fentiek azonban nem azt jelentik, hogy a GH-kezelés hatástalan lenne, hanem azt, hogy a korábban leírt, jól jellemezhető eredmények GH-hiányos betegeknel jelentkeznek, nem pedig intakt hypophysisú egyének extra-GH-bevitele mellett, ahol a szuprafiziológias mennyiségű GH adása valószínűleg nem eredményez további állapotjavulást, illetve sportolók esetén teljesítménynövekedést. A kérdés pontos tisztázásában sokat segít Vita Birzniece és munkatársai 2011-ben e témában megjelent kiváló összefoglaló közleménye.⁴

Felnőttkori súlyos GH-hiányos állapotban (GHD) alkalmazott hormonpótlás testösszetételt, anyagcserét befolyásoló hatásai

GHD-ben elsősorban a cardiovascularis rendszer, a fizikai erőnlét és az általános „jóllét” (well being) káro-

sodik. A sovány testtömeg rovasára a testzsír mennyisége növekszik, centrális elhízás alakul ki a károsodott anabolikus és lipolitikus aktivitásnak köszönhetően.⁹ Ugyanakkor GH-pótló kezeléssel a testösszetétel normalizálódik. A GHD egészségesekhez viszonyítva csökkent fehérjeszintézissel jár. A rövid távú GH-pótlás csökkenti a fehérjevesztést, hosszú távú alkalmazásnál azonban már az anabolikus hatások kerülnek előtérbe.²³ GHD-ben csökken az izomerő, az izomtömeg és az összehúzóási képesség, amelyek a hormonpótlás indításával mérhetően javulnak.²⁵ Az érezhető hatásnövekedéshez a hormonpótlásnak meg kell haladnia a 12 hónapot, de inkább a 3 évet.¹³ A csökkent izomerőhöz kapcsolódóan az aerob fizikai aktivitás leginkább mérhető paramétere, a maximális terhelésnél felvett oxigén volumene ($VO_2\max$) is szignifikánsan alacsonyabb GHD-s betegekben; ez az érték akár 20%-kal is elmarad a korra, nemre, testmagasságra vonatkoztatott kontrolltól.²⁵ Tartós hormonpótlás mellett (6 hónap–5 év) a $VO_2\max$ fokozatos növekedést mutat, megközelíti a korra, nemre vonatkoztatott elvárt értéket. Mindezek alapján a csökkent aerob kapacitás hormonpótló kezelés mellett a GHD-ben szenvedőknél jelentősen javítható.⁶ Számos egyéb tényező is befolyásolja a GHD-ben tapasztalt csökkent fizikai teljesítőképességet. Ilyen például a légzési izmok gyengesége, a szív csökkent pumpafunkciója (csökkent bal kamrai ejekciós frakció), emelkedett plazmaviszkozitás, vagy akár a csökkent életminőség, amelyek mindegyike jelentősen javul a GH-pótlás indításával, így a fizikai erőnlét kedvezően változik.⁴

A GH biokémiai hatása az izomműködésre

A GH izommunkára kifejtett hatásainak megértéséhez röviden érdemes áttekinteni az izom-összehúzó energiáforrásait. Az izomkontrakció közvetlen energiaforrásának az adenosin-trifoszfát (ATP) tekinthető, amely a myofilamentumok mozgása közben energiában szegényebb adenosin-difoszfáttá (ADP) alakul. A felszabaduló energiát használja fel az izom a működéséhez. Az ATP-hasítás oxigén nélkül, *anaerob* módon is végbemehet. Az elhasznált ATP szinte azonnal regenerálódik az izomban raktározódott kreatin-foszfát (CrP) hasításával (*anaerob* módon). Ez a CrP által biztosított energianyerés rövid ideig tartó csúcsteljesítmény elérését teszi lehetővé (pl. sprintfutás). A CrP felhasználását követően némi késéssel indul az izomban tárolt glikogén ugyancsak *anaerob* módon történő lebontása laktáttá (tejsavvá). Ezt az energetikai szempontból nem túl gazdaságos energianyerő folyamatot tartós fizikai munka esetén az energetikailag kedvezőbb *aerob* glükózegetés váltja fel (lásd később), de ha az izommunka tartós, akkor az *anaerob* glikolízis párhuzamosan fennmarad, és laktát képződik.

A tartós fizikai aktivitáshoz az izom elsősorban glükózt és zsírsavakat használ fel. A szabad zsírsavak és a piruvát fontos szubsztrátok a mitokondriális respirá-

ciós folyamatokban létrejövő ATP felszabadításában. A szénhidrát-, a fehérje- és zsírbontás energiatermelő *aerob* biokémiai folyamatai a Szent-Györgyi–Krebs ciklusban (más néven trikarbonsavciklus) egyesülnek, a folyamat végén szén-dioxid és víz keletkezik, miközben ATP szabadul fel. A GH a glikolízis fokozásával elősegíti a szabad zsírsavak és a glükóz szintjének növekedését, ami a Szent-Györgyi–Krebs ciklus szubszt-rátjainak növelésével az izomműködés energiaháttérét biztosíthatja.²⁰ Ugyanakkor GH adása visszatartja (downregulálja) azon gének expresszióját, amelyek az oxidatív mitokondriális energiatermelést irányítják. A korábban említett piruvát energianyerésre történő felhasználását a GH úgy gátolja, hogy csökkenti a piruvát-dehidrogenáz expresszióját. Erre az enzimre pedig szükség van a piruvát-acetil-koenzim-A átalakulás biztosításához, mert ez utóbbi szubszt-rát képes leginkább a Szent-Györgyi–Krebs ciklusba belépni. Összefoglalva, a GH adása úgy emeli a sejtek piruvátszintjét, hogy annak oxidatív mitokondriális felhasználása gát-lódik. A piruvát azonban a fentiekben leírt módon nemcsak *aerob*, hanem *anaerob* módon is felhasználódhat, mégpedig ha laktáttá alakul, így termelve (jóval kisebb mennyiségben) ATP-t.

A GH alkalmazása mérhető módon emeli a laktát szintjét sportolást követően.¹⁶ Korábban az volt a feltételezés, hogy a magas laktátszint csökkenti az izomerőt, az összehúzóerő képességet. Ezzel ellentétben újabban inkább az ellenkezője látszik igazolódni: a laktát erős igénybevétel esetén fokozza az izom ingerlékenységét. A laktát mintegy újrahazsírtható raktárként jellemezhető a sejtek között, ha kell újra piruváttá és glükózzá alakulhat, ami később az izomműködést elősegíti. Ezek az adatok azt sugallják, hogy a GH javítja a glükózfelhasználást, és egyúttal az *anaerob* anyagcsere-folyamatokat.⁵ Az előbbiek ismerete – mint azt később ismertetjük – fontos lesz annak megítélésében, hogy a GH, mint doppingszer egyáltalán milyen sporttevékenységek teljesítményét segítheti elő.

A GH hatása a fehérjemetabolizmusra, testösszetételre

A GH csökkenti a fehérjeoxidációt, azaz a fehérjebontást, így fehérjespóroló hatása van. Ezen túlmenően fizikai igénybevétel során a fehérjebontás kevésbé kifejezett a GH-kezelés mellett, mint a nélkül, így védőfunkciója van.¹⁰ Ez a hatás azonban valószínűleg csak edzetlen embereken érvényesül, hivatásos sportolóknál már nem látszik. Egy klinikai vizsgálatban ugyanis 2 hétig alkalmazott nagy dózisú GH után (40 µg/kg/nap) az izomprotein-szintézis érdemben nem változott.²⁶ Egy másik vizsgálatban egészséges fiataloknak adott GH után az izomban szignifikánsan nőtt a kollagén mRNS-szintje, de a myofibrillaris mRNS mennyisége nem változott.⁸ Összefoglalóan: a GH fehérjeszintézist fokozó hatása nem egyértelmű; az izomtömeg-növelő hatása – mint az később leírásra kerül – nem annyira az izomfe-

hérvék szintjének növekedésére, mint inkább az extracelluláris folyadékter növekedésére vezethető vissza.

A GH csökkenti a test zsírtömegét és növeli a so-vány testtömeget (lean body mass, LBM). Meinhardt és munkatársai által sportot szabadidős tevékenységként űzők (n = 96, 63 férfi, 33 nő, átlagos életkor 27,9 év) 8 hetes GH-kezelése (30 µg/kg/nap átlagosan 2 mg/nap) azt bizonyította, hogy placebohoz viszonyítva átlagosan 10%-os testzsírcsökkenés érhető el.¹⁹ Ugyan-ebben a vizsgálatban az LBM férfiaknál 2,9 kg-mal, míg nőknél 2,5 kg-mal növekedett. Az LBM növekedését az extracelluláris folyadékter növekedése is kíséri, amelyet a GH antinatriureticus tulajdonsága idéz elő. Ha az LBM-ből „kivonjuk” az extracelluláris folyadékter LBM-et növelő hatását, akkor a GH-kezelést követő tiszta sejttömeg-növekedés a placebohoz viszonyítva igazából nem éri el a szignifikancia határát. Mindezek alapján az LBM-növekedés lényegében virtuális.¹⁹ Így a sportolói szlengben „szálkásítás”-nak nevezett tevékenység elősegítésére csak fenntartásokkal használható. A sportolók azonban a GH-t többnyire nem önmagában, hanem tesztoszteronnal együtt alkalmazzák, ami viszont az LBM szignifikánsan nagyobb növekedését eredményezi, mint a GH önálló adása. Az előbbiekben említett vizsgálatban a sejttömeg 6%-os (átlagosan 2,3 kg) növekedése volt kimutatható a placebohoz viszonyítva, így az LBM funkcionálisan aktív komponensének növekedése már bizonyítottan elérhető.¹⁹ Ezt a kombinált teljesítménynyújtást tehát olyan sportolók alkalmazzák, akiknél az izomtömeg növelése elsődleges, de az izomtömeggel együtt az izomerő nem feltétlen javul (*I. táblázat*). A GH + tesztoszteron adásából így leginkább az amatőr és hivatásos testépítők profitálhatnak, és a jelek szerint ezzel élnek is.

A GH hatása a fizikai teljesítménynövelésre

Egy 2008-ban megjelent, összesen 303 egészséges személy vizsgálatán alapuló 27 tanulmány metaanalízise, illetve összefoglalása alapján a GH-kezelés (a GH átlagos adagja 36 µg/kg/nap, a GH-adás átlagos tartama 20 nap) fizikai aktivitást, erőnlétet, terhelhetőséget kedvezően befolyásoló hatása nem igazolható.¹⁷ Az összefoglaló szerint ugyan az LBM egyértelműen növekedett a GH-t nem kapókhoz viszonyítva, de az izomerő, fizikai erőnlét nem változott. A laktát szintje háromból két esetben növekedett a GH-kezelés mellett, ami az anaerob izommunka hatékonyságának javulását igazolta. A kezelés melletti mellékhatások: lágyrészedema, émelygés ugyanakkor gyakrabban jelentkeztek.

Meinhardt és mtsai 2010-ben megjelent egészséges, átlagosan edzett sportolókon végzett vizsgálata többek között az izomerőt és a teljesítményt, az *aerob*, *anaerob* fizikai kapacitást is vizsgálta. A 8 hétig 2 mg/nap dózisban adott GH a súlyemelő padon mérve nem növelte az izomerőt a biceps és quadriceps izmokban. Magasra ugrással mérve az izomrugalmasságot, a GH érdemben nem változtatott a maximálisan elérhető ugrá-

1. táblázat. A GH-kezelés testösszetételt és a fizikai aktivitást befolyásoló hatásainak összefoglalója felnőttkori súlyos növekedési hormon hiányban (GHD) és egészségeseken. (Módosítva Birzniece V és mtsai 2011-ben megjelent közleményéből)		
	GH hatása felnőttkori súlyos növekedési hormon hiányban (GHD)	GH hatása egészséges felnőttekben
Testösszetétel		
testzsír	csökken	csökken
sovány testtömeg (LBM)	növekszik	növekszik
extracelluláris víz	növekszik	növekszik
sejttömeg	növekszik	nem változik (csak tesztoszteronnal együtt nő)
Fizikai paraméterek		
fizikai erőnlét	javul	romlik (ha a GH-t közvetlenül a sportolás előtt adják)
izomerő	növekszik (hosszú távon)	nem változik
VO2 max	növekszik	nem változik
anaerob izomműködés	nem ismert	javul
szívteljesítmény (cardiac output)	javul	nem ismert
koncentrálóképeség	javul	nem ismert

si magasságon. A GH-hoz tesztoszteront adva (250 mg/hét im.) szignifikáns javulás nem volt észlelhető. Ez mindenképpen meglepő eredmény annak ismeretében, hogy az izomtömeg a kombinált kezeléssel – mint azt a korábbiakban írtuk – növelhető. Ezek szerint az izomtömeg növelése részben folyadékretencióból és az izommunkában aktívan részt nem vevő kollagénrostok fokozott expressziójából adódik.¹⁹

Az *aerob* fizikai aktivitás nemcsak az izomműködéstől, hanem a cardiorespiratoricus funkciótól is függ. Az előbbieken részletezett tanulmányban GH adására a VO₂max nem javult szignifikánsan. GH mellé tesztoszteront adva érdemi változás nem jelentkezett. Összefoglalva, a GH adása ezen eredmények alapján nem javítja az aerob fizikai kapacitást. A vizsgálati eredményeket eltérő esetszámmal és GH-dózisokkal más tanulmányok is megerősítették.^{2, 7}

Egészen más a helyzet az *anaerob* fizikai munkateljesítmény változásával. A rövid ideig tartó, nagy erőki-fejtéssel járó izomtevékenységhez az energiát a CrP és a glükóz anaerob bontása biztosítja. A részletesen tárgyalt vizsgálatban a fizikai kapacitást a speciálisan az anaerob folyamatokkal kapcsolatos mérésekre alkalmas ún. Wingate-teszt (30 másodpercig tartó sprintkapacitás teszt) segítségével mérték. GH-kezelés mellett a sprintkapacitás szignifikánsan, 0,71 kJ energiával nőtt [95%-os konfidenciaintervallum (CI) 0,1–3,1 kJ], a relatív növekedés 3,9% [CI 0,0–7,7%]. GH és tesztoszteron együttes adásával a sprintkapacitás növeke-

dése 1,7 kJ [CI 0,5–3,0kJ], a relatív növekedés 8,3% [CI 3,0–13,6%] volt. A kezelés abbahagyását követően 6 héttel a kedvező változás megszűnt. Ez volt az első igazolt evidencia arra vonatkozóan, hogy az izomműködés rövid távú csúcsteljesítményét elősegítő *anaerob* energiabiztosítást a GH adása javíthatja.¹⁹

A GH potenciális hatásai hivatásos sportolóknál

Az előbbieken leírtak alapján tehát nem támasztják alá bizonyítékok, hogy a GH kedvezően befolyásolja az izomerőt és a teljesítményt. Az *anaerob* energiabiztosítást, rövid távú csúcsteljesítményt igénylő izomműködést azonban a GH önmagában vagy tesztoszteronnal kombinálva egyértelműen képes javítani. A mérési eredmények alapján ez a 3,9%-os, illetve 8,3%-os teljesítménynövekedés másodpercekre váltható, például úgy, hogy a körülbelül 10 másodpercig tartó (így csak *anaerob* izomműködést igénylő) 100 méteres síkfutásban 0,4 másodpercnyi javulás érhető el. Ez ugyan minimálisnak tűnő változás, de 100 méteres futásnál a legutóbbi, 2012-es olimpiai döntőben az első, Usain Bolt [9,63 másodperc] és a 6. Churandy Martina [9,94 másodperc] között is csak 0,3 másodpercnyi különbség volt (ez persze nem azt jelenti, hogy Usain Bolt dop-pingolt volna...). Timothy Montgomery azonban 2008-ban bevallotta, hogy a 2004-es, Sydney-ben rendezett Olimpián a 4 × 100 méteres síkfutás aranyérmét megszerző USA váltójának tagjaként tesztoszteront és

GH-t kapott, azaz igazoltan a GH is hozzásegítette a győzelemhez.

A GH-ra nem csak doppingszerként lehet gondolni, ha sportolásról van szó. Egyrészt a GH-kezelés igazolt GHD-ben hivatásos sportolóknak is adható, és az összes kedvező hatását figyelembe véve adandó is! Erre az egyik legjobb példa a 2010 és 2011-ben aranylabdás labdarúgónak választott Lionel Messi esete, akinél 11 éves korában igazoltak GHD-t. A kezelés költségét nevelőegyesülete, az argentin River Plate nem tudta vállalni, így került az FC Barcelona Labdarúgó Akadémiájára, ahol a megfelelő kezelést megkapta. A labdarúgó karrierje azóta közismerten sikeresen alakult. Természetesen a GH-kezelés ezen formája teljesen legális (bejelentési kötelezettség, pontos dokumentáció szükséges). Ugyanezen megfontolásból traumás agysérülés (TBI) következtében kialakult GHD esetén is indokolt a hormonpótlás. Ökölvívók hypophysiseltéréseit 2004-ben Kelestimur és munkacsoportja írta le először.¹⁵ Izolált GHD-t észleltek a bokszolók 45%-ánál. „Full-contact” kick-bokszolókban a GHD prevalenciája 22,7% volt.²⁴ Egy amerikai esetriportban Ives és munkatársai hypopituitarismust diagnosztizáltak egy 16 éves labdarúgónál többszörös fejsérülést követően. Többszörös hormonpótlást követően (amely a GH mellett kortizol- és tiroxinsubsztitúciót is jelentett) a beteg testmagasság-növekedési üteme visszatért a normális szintre, a beteg folytathatta sportpályafutását, fizikai erőnléte is helyreállt.¹²

Egy másik fontos tényező sportorvosi szempontból, hogy a GH elősegíti a kötőszövetképződést, kollagén-szintézist.¹⁸ 14 napos GH-kezelés után a mátrix kollagén szintézise a vázizomzatban és a szalagokban határozottan erőteljesebb volt, mint a placebót kapó csoport tagjaiban. Ez az eredmény felveti annak lehetőségét, hogy GH-kezeléssel az izmok és a szalagok rugalmassága, illetve erőssége fokozható.¹⁴ Ezt a kedvező hatást a lágyrészsérülések (elsősorban izomszakadások, -húzódások, szalagszakadások) gyógyulásának elősegítésében lehet kihasználni.

Nem elhanyagolható a GH-kezelés placebo hatása sem. Azok a sportolók, akik placebót kaptak, de azt hitték, hogy GH-kezelésben részesülnek, a fizikai erőnlét növekedését tapasztalták, ráadásul bizonyos mérési eredmények is őket igazolták (pl. a magasra ugráskor).¹⁹ Ez tehát azt jelenti, hogy a GH-val doppingolók közül sokan a megtapasztalt fizikai javulást részben a placebohatásnak is köszönhetik.

A GH adásának mellékhatásai

A mellékhatások a GH antinatriureticus, ezáltal folyadékretenciót okozó, valamint metabolikus és növekedést fokozó hatásaiból állnak. A GH alkalmazása lényegében az acromegaloid eltéréseket jelenti: acne, arthralgia, émelygés, folyadékretenció, hangulati zavarok, izomfájdalom nyugalomban és mozgás után, palpáció, csökkent koncentrálóképeség, verejtékezés. A

mellékhatások tesztoszteronnal történt kombináció esetén felerősödnek.¹⁴ A GH egészségeseken kedvezőtlenül befolyásolja a szív működést, mivel növeli a bal kamra falának vastagságát.¹⁴ Ugyanezt az anabolikus szteroidok tovább fokozzák, így bár a szívizomzat hypertrophiássá válik, funkcionális kapacitása mégis romlik.

A metabolikus hatások (pl. cukorbetegség), fokozott daganatkockázat sem elhanyagolhatóak, de ezekről – értelemszerűen – egészséges önkénteseken nem történt hosszú távú vizsgálat. E mellékhatásokra csak az acromegaliás betegeknek leírt késői szövődményekből következtethetünk.

Összefoglaló megjegyzések

Egészséges felnőttekben a GH-kezelés csökkenti a testzsírt, növeli az LBM-et, bár ez utóbbiban szerepe lehet a folyadékretenciónak is. Tesztoszteron adása mellett a GH LBM-et növelő hatása fokozódik. Ugyan GHD-ben GH-pótlás mellett egyértelműen nő a fizikai erőnlét, de egészséges felnőtteknek GH-t adva nem észlelhető szignifikáns izomerő- és teljesítménynövekedés, az *aerob* fizikai kapacitás sem javul. Ezekkel ellentétben az *anaerob* energiaellátást igénylő, rövid ideig tartó erőteljes fizikai munka hatékonysága egyértelműen fokozható GH adásával. Sportolóknál a GH használata tiltott teljesítménynyújtásnak minősül, de bizonyos körülmények között sportolók is részesülhetnek GH-kezelésben, például traumás agysérülés következtében kialakult vagy igazolt idiopathiás GHD esetén. Egy potenciális felhasználási terület lehet a lágyrészsérülések (elsősorban ínszalagsérülés) kezelése, ugyanis GH-kezelés mellett a kollagénrost-szintézis fokozódása miatt rövidülhet a felépülésig eltelt idő.

Köszönetnyilvánítás: A munka az OTKA K68660 támogatásával készült.

Irodalom

1. **Baumann GP:** Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. *Endocr Rev* 2012; **33**: 155-186.
2. **Berggren A, Ehrnberg C, Rosén T, Ellegård L, Bengtsson BÅ, Caidahl K:** Short-term administration of supraphysiological recombinant human growth hormone (GH) does not increase maximum endurance exercise capacity in healthy, active young men and women with normal GH-insulin-like growth factor I axes. *J Clin Endocr Metab* 2005; **90**: 3268-3273.
3. **Bidlingmaier M, Manolopoulou J:** Detecting growth hormone abuse in athletes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; **39**: 25-32.
4. **Birzniece V, Nelson AE, Ho KKY:** Growth hormone and physical performance. *Trends in Endocr Metab* 2011; **22**: 171-178.
5. **Cairns SP:** Lactic acid and exercise performance: culprit or friend? *Sports Med* 2006; **36**: 279-291.

6. **Cenci MC, Soares DV, Spina LD, de Lima Oliveira Brasil RR, Lobo PM, Mansur VA, Gold J, Michmacher E, Vaisman M, Conceição FL:** The effects of 5 years of growth hormone (GH) replacement therapy on cardiac parameters and physical performance in adults with GH deficiency. *Pituitary* 2009; **12**: 322-329.
7. **Deyssig R, Frisch H, Blum WF, Waldhör T:** Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; **128**: 313-318.
8. **Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, Mackey AL, Schjerling P, Rennie M, Smith K, Reitelseder S, Kappelgaard AM, Rasmussen MH, Flyvbjerg A, Kjaer M:** Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. *J Physiol* 2010; **588**: 341-351.
9. **Gibney J, Healy ML, Sönksen PH:** The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocr Rev* 2007; **28**: 603-624.
10. **Healy ML, Gibney J, Russell-Jones DL, Pentecost C, Croos P, Sönksen PH, Umpleby AM:** High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *J Clin Endocr Metab* 2003; **88**: 5221-5226.
11. **Holt RI, Sonksen PH:** Growth hormone, IGF-1 and insulin and their abuse in sport. *Br J Pharmacol* 2008; **154**: 542-556.
12. **Ives JC, Alderman M, Stred SE:** Hypopituitarism after multiple concussions: a retrospective case study in an adolescent male. *J Athl Training* 2007; **42**: 431-439.
13. **Jørgensen JO, Thuesen L, Müller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS:** Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol* 1994; **130**: 224-228.
14. **Karila TA, Karjalainen JE, Mäntysaari MJ, Viitasalo MT, Seppälä TA:** Anabolic androgenic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med* 2003; **24**: 337-343.
15. **Kelestimur F, Tanriverdi F, Atmaca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF:** Boxing as a sport activity associated with isolated GH deficiency. *J Endocrinol Invest* 2004; **27**: RC28-RC32.
16. **Lange KH, Larsson B, Flyvbjerg A, Dall R, Bennekou M, Rasmussen MH, Ørskov H, Kjaer M:** Acute growth hormone administration causes exaggerated increases in plasma lactate and glycerol during moderate to high intensity bicycling in trained young men. *J Clin Endocr Metab* 2002; **87**: 1966-1975.
17. **Liu H, Bravata DM, Olkin I, Friedlander A, Liu V, Roberts B, Bendavid E, Saynina O, Salpeter SR, Garber AM, Hoffman AR:** Systematic review: the effects of growth hormone on athletic performance. *Ann Intern med* 2008; **148**: 747-758.
18. **Longobardi S, Keay N, Ehrnborg C, Cittadini A, Rosén T, Dall R, Boroujerdi MA, Bassett EE, Healy ML, Pentecost C, Wallace JD, Powrie J, Jørgensen JO, Saccà L:** Growth hormone (GH) effects on bone and collagen turnover in healthy adults and its potential as a marker of GH abuse in sports: a double blind, placebo controlled study The GH-2000 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1505-1512.
19. **Meinhardt U, Nelson AE, Hansen JL, Birzniece V, Clifford D, Leung KC, Graham K, Ho KK:** The effects of Growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 568-577.
20. **Møller N, Jørgensen JO, Abildgård N, Ørskov L, Schmitz O, Christiansen JS:** Effects of growth hormone on glucose metabolism. *Horm Res* 1991; **36** (Suppl 1): 32-35.
21. **Powrie JK, Bassett EE, Rosen T, Jørgensen JO, Napoli R, Sacca L, Christiansen JS, Bengtsson BA, Sönksen PH; GH-2000 Project Study Group:** Detection of growth hormone abuse in sport. *Growth Horm IGF Res* 2007; **17**: 220-226.
22. **Saugy M, Robinson N, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P:** Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med* 2006; **40** (Suppl 1): i35-i39.
23. **Shi J, Sekhar RV, Balasubramanyam A, Ellis K, Reeds PJ, Jahoor F, Sharma MD:** Short and long-term effects of growth hormone (GH) replacement on protein metabolism in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 5827-5833.
24. **Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F:** Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury mediated hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; **66**: 360-366.
25. **Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S:** The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006; **27**: 287-317.
26. **Yarasheski KE, Zachweija JJ, Angelopoulos TJ, Bier DM:** Short-term growth hormone treatment does not increase muscle protein synthesis in experienced weight lifters. *J Appl Physiol* 1993; **74**: 3073-3076.

Levelezési cím: Dr. Kovács Gábor László
 MH Honvédkórház, II. Sz. Belgyógyászati Osztály Endokrin Részleg
 1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
 Tel.: 06-1-475-2500/1518, fax: 06-1-475-2791
 E-mail: g.kovacs@freemail.hu

PAJZSMIRIGYFUNKCIÓ KORASZÜLÖTTEKBEN. A HYPOTHYROXINAEMIA MEGÍTÉLÉSE

Dr. Halász Zita

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A hypothyroxinaemia kapcsolata az újszülöttkori halálozással, a postnatalis morbiditással és az újszülött fejlődésével jól ismert. A megfelelő pajzsmirigyhormon-ellátottság a testi és idegrendszeri fejlődés elengedhetetlen feltétele. A köldökzsinórvér tiroxin/szabad tiroxin szintje a gesztációs korról szoros korrelációt mutat. Koraszülöttekben az első életheteken jelentős szérumbtiroxinszint-csökkenés, hypothyroxinaemia észlelhető. A koraszülöttek átmeneti hypothyroxinaemiájának két formája van: a thyreoideastimuláló hormon (TSH) szintjének emelkedésével járó, átmeneti primer hypothyreosis (TPH) és a csökkent vagy normál TSH-szinttel kísért, úgynevezett koraszülött tranziens hypothyreosis (THOP). A tranziens primer hypothyreosis (TPH) pajzsmirigyhormon-szubsztitúciós kezelése elengedhetetlen. Másrészt azonban még napjainkban sincs egyértelmű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a hypothyroxinaemia másik formájában, THOP-ban a pajzsmirigyhormon-kezelés csökkenti-e az újszülöttkori mortalitást, morbiditást, és kedvező hatású-e az idegrendszer postnatalis fejlődésére.

Kulcsszavak: koraszülött, pajzsmirigy, hypothyroxinemia

Halász Z: THYROID FUNCTION IN THE PRETERM INFANTS. ANALYSIS OF HYPOTHYROXINEMIA

SUMMARY: It is known that hypothyroxinemia is associated with increased neonatal mortality, morbidity and long-term developmental impairments. Adequate thyroid hormone effect is essential for normal somatic development and maturation of the central nervous system. Cord serum thyroxine (T_4) and free thyroxine (fT_4) concentration correlate with gestational age. In the first weeks of life preterm infants often have a fall in serum T_4 and fT_4 levels. There are two different forms of transient hypothyroxinemia in the preterm infant: hypothyroxinemia with elevated thyrotropin stimulating hormone (TSH) level, transient primary hypothyroidism (TPH) and hypothyroxinemia with decreased or normal TSH level, the so-called transient hypothyroxinemia of preterm (THOP). Thyroid hormone substitution is essential in case of transient primary hypothyroidism. On the other hand in 2012, there is not enough evidence to determine whether the use of thyroid hormone treatment in preterm babies with transient hypothyroxinaemia of prematurity is really effective to reduce neonatal mortality and morbidity and neurodevelopmental impairments.

Keywords: preterm, thyroid, hypothyroxinemia

Magy Belorv Arch 2012; 65: 283–288.

Pajzsmirigy-ontogenezis.

A magzati pajzsmirigyhormon-státusz

A magzati és a postnatalis megfelelő pajzsmirigyhormon-ellátottság a testi fejlődés és a központi idegrendszer érési folyamatának egyik fontos feltétele.^{3, 20} A hypothyreosis fokozza a postnatalis mortalitást, a neonatalis morbiditást és a koraszülöttség szövődményeinek súlyosságát. A pajzsmirigyhormon hatása befolyásolja a tüdőbeli surfactantképződést, a bélmotilitást, a csontéretést és a szív működést. Az intrauterin életben a magzati pajzsmirigyhormon-ellátottságot meghatározó fő tényezők: anyai pajzsmirigyhormon-státusz, placentaműködés, transzplacentaris pajzsmirigyhormon-transzport és a magzati hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely érettsége.

A pajzsmirigy állományának kezdeménye és a ti-reoglobulin szintézise a magzati élet 4. hetében kimutatható, a pajzsmirigy két lebenyre és isthmusra tagozódása az intrauterin élet 7. hetében jól felismerhető. A pajzsmirigy fejlődési rendellenességét okozó genetikai eltérésekkel kapcsolatos ismereteink fokozatosan bővülnek. Emberi vonatkozásban a pajzsmirigyállomány fejlődési rendellenességét – pajzsmirigy-hypoplasia, athyreosis, ectopia – eredményezik pl. a *PAX8*, *TTF1*, *TTF2*, *pendrin* gének mutációi.

A fejlődőben lévő endokrin szerv az intrauterin élet 8–10. hetétől képes jódtanszportra. A foetusban a pajzsmirigyhormon-szintézishez szükséges jód az anyai jódelátottság függvénye, az anyai jód placentaris transzportja útján. A 12. héttől a magzati pajzsmi-

rigy tiroxin- és trijód-tironin-szintézisre és -szekrécióra képes. A pajzsmirigyhormon termelődését szabályozó hypothalamus-hypophysis tengely érése következtében a hypothalamicus neuronok a 6–8. héttől TRH-t (thyreotropin-releasing hormon) termelnek, a hypophysis TSH (thyreoideastimuláló hormon) szekréciója a 12. gesztációs héttől igazolható. A TSH-termelő sejtek differenciálódásában szerepet játszó transzkripciós faktorok: *POU1F1*, *PRO1*, *LHX3*, *HESX1*. A hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely érési folyamata a foetalis élet második felében folytatódik.

A gesztációs kor előrehaladtával a magzati vér fT_4 -, TSH-szintje jelentősebben, az fT_3 -, T_3 -szintje mérsékeltebben nő. A legjelentősebb változás a szérumszint T_4 - és TBG- (thyroxine-binding globulin) szint vonatkozásában figyelhető meg.^{13, 21} A 8–16. gesztációs héten a magzati pajzsmirigy csak minimális T_4 és T_3 szintetizálására képes. A placentán át korlátozott mennyiségű anyai tiroxin és trijód-tironin jut át a magzatba, így a korai gesztációs időben a magzati szérumszint pajzsmirigyhormonszintje alacsony. A magzati élet közepétől a magzati TRH-, TSH- és T_4 -termelés fokozódik, a szekréció a maximumát a 36–40. gesztációs hétre éri el.

Az első és második trimeszterre az I. típusú dejodináz éretlenségből adódó csökkent és a III. típusú dejodináz fokozott aktivitása jellemző. Az I. típusú dejodináz a T_4 - T_3 , a III. típusú dejodináz a T_4 - rT_3 és T_3 -dijód-tironin átalakulást katalizálja a magzati és placentaris extrathyreoidális szövetekben. A harmadik trimeszterre jellemző változás az I. és III. típusú dejodináz aktivitásának fokozódása, amely mérsékelt magzati T_3 -szint-emelkedést eredményez.

A postnatalis TSH- és pajzsmirigyhormonszintek jellemzői

A gesztációs kor előrehaladtával a magzati szérumszint T_4 -, fT_4 - és T_3 -szintje fokozatosan emelkedik. Koraszülöttekben az első életnapokban meghatározott szérumszint T_4 - és fT_4 -szint a gesztációs korról szoros összefüggést mutat.²⁴ A megszületést követő első órában (a környezeti hőmérséklet csökkenése miatt) a szérumszint TSH-, T_4 - és fT_4 -szintjének jelentős emelkedése észlelhető, a szérumszint TSH-szint a 70 μ IU/ml-t is elérheti. Ezt követően érett újszülöttek szérumszint T_4 -szintje az első élethétben csökken. Ez a változás a koraszülöttekben is létrejön, az extrém kis súlyú koraszülöttekben (betöltött 30. gesztációs hétnél fiatalabbak, születési súly <1200–1500 g) a fokozott tiroxinclearance következtében általában jelentősebb mértékben.

A jódhiányos állapot a hypothyroxinaemia mértékét fokozza. Koraszülöttekben a szérumszint T_4 -, T_3 -szintje az első heteket követően emelkedik, a 3–6. élethétben megközelíti az érett újszülöttekre jellemző értéket.²⁷ A TSH-szint emelkedése az újszülöttek többségében 1–2 napon belül, a tiroxin-, trijód-tironin-szint a 4–6. hétre jelentősen csökken, és a szérumszint T_4 -, fT_4 -szintje kb. fél-

éves korra már csak mérsékeltan emelkedett a későbbi életkori referenciaértékhez képest. Koraszülöttekben (a betöltött 37. gesztációs hét előtt születettek) a születést követően a szérumszint TSH-, fT_4 -, fT_3 -szintjének változása az érett újszülötteknél észleltekhöz hasonló, de kisebb mértékű. A referenciatartomány meghatározásánál ennek megfelelően a gesztációs kor és a postnatalis életkor figyelembevétele is szükséges. A 30–32. gesztációs korú koraszülöttek esetében általában lényegesen lassúbb és elhúzódóbb a szérumszint TSH-, T_4 -, fT_4 -, fT_3 -szintjének emelkedése, és a 4–8. postnatalis hétre éri el az érett újszülöttre jellemző értékeket. Igen kis súlyú koraszülöttekben a megszületést követően a szérumszint fT_4 - és T_4 -szintje csökken, a legalacsonyabb értéket 1–2 hetes korban éri el. A TSH-szint az esetek jelentős részében nem emelkedik.

Koraszülöttek hypothyroxinaemiája.

Meghatározás, élettani háttér, a hypothyroxinaemia jellemzői

A koraszülöttekben a köldökzsinórvér és postnatalis szérumszint tiroxinszint a gesztációs korról fordított arányban van, és szoros összefüggést mutat a klinikai állapottal. A 35 hetes gesztációs kor előtt születettekben a hypo-thyroxinaemia gyakorisági adatai 25–90% között változnak. A különbség a hypothyroxinaemia eltérő meghatározásából, az azonos gesztációs korhoz megadott eltérő referenciatartományból adódik. A legpontosabb megközelítést az fT_4 -szint gesztációs korról és a postnatalis korról vonatkoztatott referenciaértékéhez való viszonyítása (hypothyroxinaemiát jelez a –3 SDS-érték) jelenti. A hypothyroxinaemia az esetek döntő többségében a postnatalis 7. napon a legkifejezettebb.⁴

A praematuritashoz társuló hypothyroxinaemia legfontosabb okai az alábbiak: anyai és placentaris tiroxinellátottság elvesztése, éretlen hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely, a koraszülött pajzsmirigy-állományának csökkent hormontermelő képessége, csökkent jódellátottság és fokozott jódvesztés, a jód felvételére nem megfelelően alkalmas, éretlen pajzsmirigy, a koraszülöttek malnutritiós állapota, a fentieket súlyosbító, a koraszülöttségre jellemző egyéb tényezők (bronchopulmonalis dysplasia, intraventricularis vérzés, periventricularis leukomalacia), gyógyszeres kezelés.

Az igen kis súlyú koraszülöttek azon időszakban jönnek a világra, amikor in utero az anyai pajzsmirigyhormon-függőséget a magzati termelés váltaná fel, így a megszületést követően a tiroxinszint-csökkenés jelentősebb mértékű, mélypontját általában a 7–10. postnatalis életnapon éri el, és átlagos időtartama 6 hét.¹¹ Reuss és munkatársai adatai is bizonyítják, hogy neurológiai defektussal szövődött esetekben a hormonszintváltozás jelentősebb.²² A hypothyroxinaemia mértéke és fennállásának időtartama között összefüggés igazolható: minél jelentősebb a hypothyroxinaemia, annál elhúzódóbbá válik.

A koraszülöttekben megjelenő hypothyroxinaemia meghatározása nem egységes. A különböző tudományos feldolgozások a gesztációs korra vonatkoztatott átlagértékektől való (–1 SDS)-tól (–3,1 SDS)-ig terjedően adják meg a referenciatartományt.^{1, 30}

A köldökzsínórvér és az érett újszülöttek és koraszülöttek szérum- fT_4 - és -TSH-szintjének átlagát és 1 SDS értékét Williams adatai alapján az 1. táblázat tartalmazza. Az eredmények értékelése módszerfüggő is, a koraszülöttek szérum szabad tiroxin szintjének meghatározásánál fontos lenne olyan módszer alkalmazása, pl. dialízis vagy ultrafiltráció, mely a pajzsmirigyhormont kötő fehérje mennyiségétől függetlenül reális eredményt ad. E módszer elterjedésének a jelentősebb költségigény szab határt.⁹

A koraszülöttek tranzienst hypothyroxinaemiájának formái

Koraszülöttekben a primer, permanens congenitalis hypothyreosis gyakorisága az érett újszülöttekével megegyező. Az átmeneti hypothyroxinaemia azonban gyakoribb, igen kis súlyú koraszülöttekben nyolcszor gyakrabban fordul elő, mint érett újszülöttekben. A tranzienst hypothyreosis előfordulási gyakorisága az eutrophiás és az intrauterin sorvadtt (small for gestational age, SGA) koraszülöttek esetében megegyező. Koraszülöttekben az átmeneti hypothyroxinaemia emelkedett TSH-szinttel (transient primary hypothyroidism, TPH) vagy a csökkent szérum- T_4 -szint csökkent/normál TSH-szinttel társulva jelentkezhet (transient hypothyroxinaemia of prematurity, THOP). A két forma jellemzőit az 2. táblázat tartalmazza. Elkülönítésük a terápiás megítélés szempontjából is fontos.

Hypothyroxinaemia emelkedett TSH-val (transient primary hypothyroidism, TPH)

Koraszülöttekben alacsonyabb a köldökzsínórvér T_4 -koncentrációja, a megszületést követő gyors TSH-, fT_4 -emelkedés elhúzódóbb és mérsékeltbb. Ezért a primer hypothyreosist jellemző TSH-emelkedés is atí-

1. táblázat. Érett újszülöttek és koraszülöttek köldökzsínórvér- és szérum- fT_4 - és -TSH-szintje a megszületéskor és a postnatalis 7., 14., 28. napon (átlag ± 1 SD) Williams és munkatársai adatai alapján ³⁰ (J Clin Endocrinol Metab 2004)			
Gesztációs kor (hét)	Életkor (nap)	fT_4 ($\mu\text{g/dl}$)	TSH (mIU/l)
23–27	köldökzsínór	1,28 $\pm$ 0,4	6,8 $\pm$ 2,9
	7	1,47 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 2,6
	14	1,45 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 2,7
	28	1,50 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 4,7
28–30	köldökzsínór	1,45 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 3,7
	7	1,82 $\pm$ 0,7	3,6 $\pm$ 2,5
	14	1,65 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 11,2
	28	1,71 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 2,5
31–34	köldökzsínór	1,49 $\pm$ 0,3	7,9 $\pm$ 5,2
	7	2,14 $\pm$ 0,6	3,6 $\pm$ 4,8
	14	1,98 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 9,3
	28	1,88 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 3,4
≥ 37	köldökzsínór	1,41 $\pm$ 0,3	6,7 $\pm$ 4,8
	7	2,70 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 1,8
	14	2,03 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 2,0
	28	1,65 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,9

pusos formában, későbbi időpontban jelenthet meg. Reuss és munkatársai adatai szerint a 29. gesztációs kor előtt születettek 1,8%-ában fordul elő TPH, míg mások igen eltérő, nyolcszoros gyakoriságig is terjedő adatokat adnak meg extrém kis súlyú koraszülöttek esetében.²³ A TPH kialakulása szempontjából számos kockázati tényező ismert, így a placentaelégtelenséget eredményező anyai praeclampsia, perinatalis asphyxia, respiratórikus distressz szindróma, gépi lélegeztetés, dopamininfúzió alkalmazása. Az elhúzódó TSH-

2. táblázat. Koraszülöttek tranzienst hypothyroxinaemiájának formái					
Forma	Előfordulás	se T_4 / fT_4	seTSH	Differenciáldiagnosztika	Terápia
TPH	gyakori	csökkent	emelkedett	permanens primer hypothyreosis	hormonszubsztitúció
THOP	leggyakoribb	csökkent	csökkent/normál	centrális hypothyreosis non-thyroid illness gyógyszerhatás	kérdéses
TPH: átmeneti primer hypothyreosis (transient primary hypothyroidism); THOP: koraszülöttek átmeneti hypothyroxinaemiája (transient hypothyroxinemia of prematurity)					

szint-emelkedés miatt a kötelező újszülöttkori szűrővizsgálatra történő 3-4. napi mintavétel mellett fontos a vizsgálat ismételt elvégzése 2–6 hetes korban. Rapor, továbbá Niwa és munkatársai adatai a TRH-terhelés (thyreotropin-releasing hormon teszt) hasznosságára hívja fel a figyelmet a késői TSH-emelkedés előrejelzésével összefüggésben.^{16, 21} Adataik szerint koraszülöttekben a 2. élethéten elvégzett TRH-terhelés kapcsán a 30. percben kapott fokozott TSH-válasz jó előrejelzője lehet a késői TSH-emelkedés kialakulásának. A tranziens primer hypothyreosis pajzsmirigyhormon-szubsztitúciós kezelés alkalmazását teszi szükségessé.

Tranziens hypothyroxinaemia csökkent vagy normál TSH-val (THOP)

A koraszülöttek tranziens hypothyreosisának leggyakoribb formája. La Gamma a 28. gesztációs hét előtt született koraszülöttek felében THOP fennállását észlelte.¹¹ Elkülönítése fontos a szisztémás megbetegedés, a gyógyszeres kezelés okozta hypothyroxinaemiától, a primer vagy szekunder TBG-hiányt okozó állapottól, továbbá a „non-thyroid illness” okozta pajzsmirigyhormonszint-változástól. Csökkent tiroxinszint csökkent trijód-tironin-szinttel „non-thyroid illness” megnyilvánulása lehet, és így egy lehetséges kedvező, adaptív folyamatot jelezhet. Ebben az esetben a pajzsmirigyhormon-kezelés hatásossága megkérdőjelezhető. Nagyon fontos a THOP elkülönítése a centrális permanens hypothyreosistól. Centrális, permanens hypothyreosis fennállására hívja fel a figyelmet például az állapotához társuló egyéb hypophysishormon-elégtelenség, közepvonalas fejlődési rendellenesség, micropenis, hypoglykaemia.

Rövid időtartamú pajzsmirigyhormon-kezelés tranziens hypothyroxinaemiában

Péter Ferenc 1997-ben megjelent, a témát áttekintő munkája után 15 évvel a koraszülöttek pajzsmirigyhormon-kezelésével kapcsolatos ismeretek áttekintése ismételtén időszerű.¹⁹ Számos vizsgálat a tranziens hypothyroxinaemia és a motoros és kognitív funkció fejlődése között fennálló összefüggésre hívták fel a figyelmet.^{2, 8, 10, 14, 15, 22} Hypothyreotikus állapot a neurológiai károsodások kockázatát növeli. A koraszülöttekben az egyénre szabott pajzsmirigyhormon-szükséglet pontos meghatározására nincs lehetőség. Az optimális tiroxinellátottságot befolyásoló legfontosabb tényezők a gesztációs kor, a postnatalis életkor, a társuló megbetegedések és az alkalmazott gyógyszeres kezelés. A vér-agy gáton csak a T₄ jut át, a TSH-stimuláció az astrogliasejtek II. típusú deodináz aktiválódását eredményezi, amely a neuronokra parakrin hatást kifejtő lokális T₃-felszabadulást eredményez.⁶ A fentiek alapján a koraszülöttek pajzsmirigyhormon-ellátottságának megítélésénél és kezelésénél fontos szempont a TSH-szint fokozott szuppressziójának elkerülése. A koraszülöttekben diagnosztizált THOP esetben a pajzsmirigyhormon-kezelés rövid és hosszú távú hatását igazoló randomizált vizsgálatok száma csekély, a kezelésbe vont koraszülöttek gesztációs kora és a kezelési mód eltérő (3. táblázat). A kezelt betegek száma általában az 50-et nem haladja meg, a legnagyobb beteganyagban, 200 koraszülött bevonásával végzett vizsgálatot van Wassenauer és munkatársai közölték 1997-ben.^{27, 28, 29} A kezelés során jelentkező TSH-szuppresszió szempontjából fontos körülmény, hogy koraszülöttekben a levotiroxin felezési ideje jelentősen csökkent, 3,6 nap. Jelenlegi ismereteink szerint a pajzsmirigyhormon-kezelés alkalmazásának általános módja a per os, napi 1 alkalommal adott levotiroxin pótlás. La Gamma és mtsai

3. táblázat. Randomizált, követéses vizsgálatok koraszülöttek pajzsmirigyhormon-kezelésével THOP-ban

Szerző/publikáció	Gesztációs kor (hét)	Kezelés	Követési idő	A kezelés hatásossága
Chowdhry, Pediatrics/1984 ⁷	26–28	10 µg/kg T ₄ per os	10 hó	nem igazolt
Van Wassenauer, N Engl J Med/1997 Pediatrics/2005 ^{27, 28, 29}	<30	8 µg/kg T ₄ per os	24 hó 5,5 év 10 év	<28 hetes gesztációs korban kedvező hatás 28–30 hetes gesztációs korban kedvezőtlen hatás
Vanhole, Pediatr Res/1997 ⁶	25–30	20 µg/kg T ₄ per os	7 hó	nem igazolt
Brief, Pediatrics /2001 ⁵	<30	8 µg/kg T ₄ per os	5,7 év	>27 hét gesztációs kor felett kedvezőtlen hatás

24–27 hetes gesztációs korú koraszülöttek különböző kezelési módjának hatásosságát vizsgálták a szérumban T_4 -, fT_4 - TSH-szintjének meghatározása alapján.¹² Eredményeik a folyamatosan, 4 µg/kg/nap adagban alkalmazott parenterális pajzsmirigyhormon-kezelés kedvezőbb hatását vetik fel a napi egyszeri adagolással szemben. A kérdés végleges megválaszolásához további vizsgálatok szükségesek.

Extrém kis súlyú koraszülöttek jóellátottsága a jódot nem tartalmazó teljes parenterális táplálás, az anyatej felszívódásának korlátozottsága és a fokozott jódiürítés miatt korlátozott. Ezért extrém kis súlyú koraszülöttek pajzsmirigyhormon-kezelése során a megfelelő jóellátottság biztosítása szükséges (javasolt 30 µg/kg/nap per os jód adása a 42. napig).

Schonberger és munkatársai 45 pajzsmirigyhormon-kezelésben részesülő, 37. gesztációs hétnél fiatalabb koraszülött 25 µg/nap levotiroxinkezelése során a terápia kedvező hatásáról számolt be (a mortalitás: 6,6% a kezelt, 29% a kontroll csoportban, a kezelték lélegeztetési igénye kisebb volt).²⁵ A kezelés hosszú távú hatásairól azonban adat nem áll rendelkezésre. A Cochrane adatbázis a koraszülöttek randomizált, placebokontrollált vizsgálata szempontjából csak Chowdhry és munkatársai 1984-ben közölt publikációját értékeli, amely 23, 1250 gramm születési súlynál kisebb koraszülött randomizált, placebokontrollált levotiroxinkezelési adatait tartalmazza.^{7, 18} Eredményeik szerint a mortalitás és a postnatalis morbiditás vonatkozásában a pajzsmirigyhormonnal kezelt és placebo csoport között eltérés nem igazolódott (a vizsgálat során fT_4 -meghatározás nem történt). Osborn feldolgozása szerint a rendelkezésre álló eredmények nem nyújtanak evidenciát a koraszülöttben észlelhető hypothyroxinaemia pajzsmirigyhormon-kezelésének hatékonyságára vonatkozóan. Van Wassenar 30 hét gesztációs kornál fiatalabb koraszülöttek kezelését végezte THOP-ban.^{27, 28, 29} Negyvenkét napig napi 8 µg/kg levotiroxint alkalmazott. A gyermekek utánkötéses vizsgálatát 2, 5 és fél és 10 éves korban végezte. Megállapítása szerint a pajzsmirigyhormon-kezelés hatásossága THOP esetén a gesztációs kortól függ. A levotiroxinkezelés a 25–26 hetes gesztációs kor között hasznos lehet, de a 27–29 hetes gesztációs kor között káros hatás jelentkezésével számolni kell. Az ennél érettebb koraszülöttek esetében a pajzsmirigyhormon-kezelés hatásossága az eddigi vizsgálati eredmények alapján nem bizonyított. THOP esetén a pajzsmirigyhormon-kezelés alkalmazásakor különös figyelemmel kell kísérni a megfelelő testhőmérséklet és súlygyarapodás biztosítását, kerülni kell a tachycardia, fokozott görcskészség kialakulását. Okada és munkatársai vizsgálata koraszülöttek levotiroxinkezelése és a reflexes hypotensio közötti kapcsolatra hívja fel a figyelmet.¹⁷ Koraszülöttekben, igazolt THOP esetén a pajzsmirigyhormon-kezelés a postnatalis élet 42. napjáig mérlegelhető. A kezelés befejezésekor és 2 héttel a kezelés befejezését követően pajzsmirigyhormon-meghatározás javasolt a congenitalis hypothyreosis kizárása érdekében.³¹

Összegzés

A koraszülöttek pajzsmirigyhormon-ellátottsága az érett újszülöttekétől eltérő. A megszületést követő TSH-emelkedés az esetek jelentős részében elnyújtva és mérsékeltebben jelentkezik. A csökkent T_4/fT_4 szint, a hypothyroxinaemia megítélése nem egységes. A TSH-emelkedéssel járó hypothyroxinaemia (TPH) és a csökkent vagy normál TSH-szinttel járó THOP elkülönítése fontos. TPH esetén pajzsmirigyhormon-szubsztitúció bevezetése szükséges. THOP esetén a rendelkezésre álló adatok alapján nem eldönthető, hogy a csökkent pajzsmirigyhormonszint a koraszülöttségéből adódó jóindulatú, fejlődési adaptáció, a hypothalamus-hypophysis tengely éretlenségéből adódó jelenség, vagy a nonthyroid illness megnyilvánulása. Napjainkban, a rendelkezésre álló vizsgálatok adatai nem nyújtanak megalapozott bizonyítékot arra, hogy a pajzsmirigyhormon-kezelés kedvezően befolyásolja a perinatalis mortalitást, a morbiditást és a postnatalis fejlődést. Az adatok azt sugallják, hogy a kezelés hatásossága a gesztációs kortól függ. További bizonyítékok hiányában hypothyroxinaemiában a koraszülöttek általános pajzsmirigyhormon-kezelése csak permanens primer vagy szekunder hypothyreosis és tranziens primer hypothyreosis esetén javasolt. THOP esetén a kezelés szükségességének és módjának eldöntéséhez további randomizált, placebokontrollált, nagy esetszámú, hosszú távú követéses vizsgálatok eredményeinek értékelése szükséges.

Irodalom

- Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC: Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995; **126**: 122-127.
- Ares S, Quero J, Diez J, Morreale de Escobar G: Neurodevelopment of preterm infants born at 28 to 36 weeks of gestational age: the role of hypothyroxinemia and long-term outcome at 4 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; **24**: 897-902.
- Berani J, Nunez J: Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol* 1995; **133**: 390-398.
- Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M: A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002; **109**: 222-227.
- Briët JM, van Wassenar AG, Dekker FW, de Vijlder JJ, van Baar A, Kok JH: Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at very early school age. *Pediatrics* 2001; **107**: 712-718.
- Crisanti P, Omri B., Hughes E, Meduri G, Hery C, Clauser E, Jacquemin C, Saunier B: The expression of thyrotropin receptor in the brain. *Endocrinology* 2001; **142**: 812-822.
- Chowdhry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abbassi V: Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low birth weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984; **73**: 301-305.

8. **Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M, Ogston S, Perra O, Simpson J, Watson J, Willatts P, Williams F, Scottish Preterm Thyroid Group:** Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 $\frac{1}{2}$ years: Millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 4898-4908.
9. **Deming DD, Rabin CW, Hopper AO, Peverini RL, Vyhmeister NR, Nelson JC:** Direct equilibrium dialysis compared with two non-dialysis free T4 methods in premature infants. *J Pediatr* 2007; **151**: 404-408.
10. **Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP:** The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996; **39**: 142-145.
11. **La Gamma EF, Paneth N:** Clinical importance of hypothyroxinemia in the preterm infant and a discussion of treatment concerns. *Curr Opin Pediatr* 2012; **24**: 172-180.
12. **La Gamma EF, van Wassenae AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, Hong T, Rahbar MH, de Escobar GM, Fisher DA, Paneth N:** Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of <28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009; **124**: e258-e268.
13. **LaFranchi S:** Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999; **9**: 71-78.
14. **Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R:** Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988; **63**: 1201-1206.
15. **Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, van der Brande JL:** Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; **67**: 944-947.
16. **Niwa F, Kawai M, Kanazawa H, Iwanaga K., Matsukura T., Hasegawa T., Heike T:** Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants. *Clin. Endocrinol* 2012; **77**: 255-261.
17. **Okada J, Iwata S, Hirose A, Kanda H, Yoshino M, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O:** Levothyroxine replacement therapy and refractory hypotension out of transitional period in preterm infants. *Clin. Endocrinol* 2011; **74**: 354-364.
18. **Osborn DA, Hunt R:** Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 1. Art. No: Cd005945.
19. **Péter F:** Igényelnek-e a koraszülöttek thyroxin-pótlást? *Gyermekegyészet* 1997; **48**: 406-411.
20. **Porterfield SP, Hendrich CE:** The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-current perspectives. *Endocr Rev* 1993; **14**: 94-106.
21. **Rapaport R, Rose SR, Freemerk M:** Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; **139**: 182-188.
22. **Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M:** The relation of transient hypothyroxinaemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med* 1996; **334**: 821-827.
23. **Reuss MI, Leviton A, Paneth N, Susser M:** Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Public Health* 1997; **87**: 1693-1697.
24. **Rooman RP, Du Caju MVL, De Beeck LO, Docx M, Van Reempts P, Van Acker KJ:** Low thyroxinaemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1996; **155**: 211-215.
25. **Schonberger W, Grimm W, Emmrich P, Gempp W:** Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. *Eur J Pediatr* 1981; **135**: 245-253.
26. **Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G, Casneuf A, Devlieger H, Van den Berghe G., de Zegher F:** L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997; **42**: 87-92.
27. **Van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJ, Briët JM, Smit BJ, Tamminga P, Van Baar A, Dekker FW, Vulsma T:** Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997; **336**: 21-26.
28. **Van Wassenae AG, Kok JH, Dekker FW, Endert E, de Vijlder II:** Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks gestational age decreases plasma tri-iodothyronine concentrations. *Eur J Endocrinol* 1998; **139**: 508-515.
29. **Van Wassenae AG, Westera J, Houtzager BA, Kok JH:** Ten-year follow-up of children born at < 30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; **5**: e613-618.
30. **Williams FL, Simpson J., Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, van Toor H, Wu SY, Visser TJ, Hume R, Collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group:** Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 5314-5320.
31. **Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, Phornphutkul C:** Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr* 2011; **158**: 538-542.

Levelezési cím: Dr. Halász Zita
 Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Bókay J. u. 53-54.
 Tel: +36 (20) 825-9256
 E-mail: halaszszita@gmail.com

A SEJTFELSZÍNI SZTEROIDRECEPTOROK SZEREPE ÉS AZOK KLINIKAI VONATKOZÁSAI

Dr. Marczell István, Dr. Tulassay Zsolt, Dr. Békési Gábor, Dr. Tóth Miklós, Dr. Patócs Attila,
Dr. Stark Júlia, Dr. Rácz Károly

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

ÖSSZEFOGLALÁS: A modern molekuláris biológiai módszereknek köszönhetően mára sokkal többet tudunk a szteroidok hatásmechanizmusáról, mint akár csak tíz évvel ezelőtt. A korábban egyedülként elfogadott mag-receptorális szabályozás, amelyben a dimerizálódó intracelluláris receptorok célgénjeik promóter régióihoz kötődve szabályozták azok transzkripcióját, mára túlhaladottnak tekinthető. A szteroid jelátvitelt újabban egy szorosan összekapcsolt hálózatként szokás leírni, amely a sejt szabályozás integráns része. Ebben a rendszerben a szteroid membránreceptorok szerepe jóllehet nem egyértelműen körülhatárolt, mégis elvitathatatlan. Egyelőre sok a nyitott kérdés, ám az már most egyértelmű, hogy hamarosan a fenti felismerések a szteroidok klinikai alkalmazását is meg kell hogy változtassák. Hasznos lehet tehát, ha vetünk egy pillantást a jelenlegi eredményekre, hiszen könnyen lehet, hogy a ma még elméletinek tűnő kérdések néhány éven belül az orvosi döntéshozatal részévé válnak.

Kulcsszavak: szteroid, jelátvitel, szteroid membránreceptor

Marczell I, Tulassay Zs, Békési G, Tóth M, Patócs A, Stark J, Rácz K: THE ROLE AND CLINICAL RELEVANCE OF STEROID MEMBRANE RECEPTORS

SUMMARY: Thanks to modern molecular biological methods, we know much more about steroid actions than ever before. The simple model of dimerizing steroid receptors that regulate transcription by binding to the hormone responsive elements of their target genes has been overcome, and today steroid signal transduction is better described as a strongly connected subnetwork of the cell regulatory system itself. In this system the role of membrane bound steroid receptors is maybe not fully understood, but their relevance is inevitable. Although there are many unanswered questions today in this field, it is apparent that the above mentioned revelations will have to change the clinical use of steroid compounds. Therefore it seems reasonable for a clinician to get a line on what we currently know about steroid signal transduction, because what seems to be purely theoretical now, may become the part of medical decision making in the near future.

Key words: steroid, signal transduction, steroid membrane receptors

Magy Belorv Arch 2012; 65: 289–297.

Amikor a XVIII. században William Withering angol orvos az oedema kezelésére egy új, gyűszűvirágból (Digitalis purpurea) kivont anyagot, digitáliszt alkalmazott, egészen biztosan nem sejtette, hogy a hatóanyagát alkotó szteránváz milyen különleges jelentőségű az élővilágban. E vegyületek Withering óta, több mint kétszáz éve részei az orvoslásnak, de korántsem ez volt „karrierjük” kezdete. Ugyan a szteránváz vegyületek szintézise elsősorban az eukariótákra jellemző, újabb kutatási eredmények alapján már a 3,8 milliárd évvel ezelőtt élt, első élő organizmusok közé tartozó Archeák is termeltek saját szteroidmolekulákat.³⁴

A szteroidok orvosi alkalmazása mára oda vezetett, hogy Magyarországon 2012 első negyedében több mint 200 000 olyan receptfelírás történt, amelyben valamilyen szteroidkészítményt rendeltek betegnek. A té-

ma tehát nemcsak érdekes, de orvosi szempontból nagyon jelentős is.

Szerencsére a szteroidok jelátviteléről mára sokkal többet tudunk, mint egykor Withering tudott, és bár rengeteg megfigyelést napjainkig sem sikerült megmagyarázni, érdemes körbenéznünk, hol is tartunk ma.

A szteroidok jelátviteli útjai

A szteroidok hatásáról napjainkban egy komplex, a sejtreguláció hálózatos felépítésébe jobban integrálható kép van kialakulóban. Ez magába foglalja a klasszikus magreceptorokat, az új membránreceptorokat, a magreceptorokat, amelyek a membránba helyeződnek, az indirekt és aspecifikus hatásokat, valamint számos kölcsönhatást ezen támadáspontok között.

A szteroidok intracelluláris receptorokhoz kötődnek. A receptorok a ligandkötés hatására konformációváltozást szenvednek, dimerizálódnak, regulátorfehérjéket kötnek, és végül a DNS megfelelő szakaszához (hormone responsive element) kötődve különböző gének transzkripcióját befolyásolják. Ezt nevezzük a szteroidok direkt genomiális hatásának. Ugyanezen receptorok a fehérjefoszforiláció befolyásolása révén képesek nem genomiális hatásokat is kiváltani a sejtekben. Ezt a két modalitást foglalja magába az ún. *NISS* (nuclear initiated steroid signaling).

A *MISS* (membrane initiated steroid signaling) kifejezés alatt szteroid-membránreceptorok által közvetített hatásokat értünk, amelyek szintén lehetnek transzkripciós és nem transzkripciós szintűek. Ezen membránhatásokért felelős receptoroknak két típusát különböztetjük meg. Léteznek olyan G-protein-kapcsolt szteroid-membránreceptorok, amelyek a magi receptoroktól eltérő szerkezetűek, ligandjuk mégis valamely szteroidmolekula. Ma úgy véljük, hogy ezeknél nagyobb jelentősége van azoknak a szintén G-protein-kapcsolt membránreceptoroknak, amelyek a klasszikus magi receptorok palmitoilsavas konjugációjával válnak membránasszociálttá.

E két fő csoport (*MISS* és *NISS*) mellett megkülönböztetünk még *aszpecifikus* szteroidhatásokat (elsősorban fizikokémiai, legfőképpen a membránfluiditással kapcsolatos változások), illetve *indirekt* szteroidhatásokat (egyes szteroidok más receptorok, például a GABA-A-receptor allosztérikus modulátorai) is, amelyeknek a jelentősége jobbra ismeretlen.

MISS

A membrániniciált hatások tehát receptortípus alapján két csoportba oszthatók. Ma úgy véljük, hogy szteroidok jelátvitelében elsősorban azok a membránreceptorok jelentősek, amelyek klasszikus magi receptorok membránba helyeződött variánsai, míg a klasszikus receptortól eltérő szerkezetű, új szteroid-membránreceptorok szerepe kevésbé jól körvonalazott.

Új receptorok

Ez idáig négy olyan szteroid-membránreceptort sikerült azonosítani, amelyek szerkezete eltér a klasszikus magi receptorokétól. E receptorok jelentősége vitatott, kérdéses, hogy az új receptorok valóban specifikusak-e ligandjaikra, és ha igen, akkor milyen hatásokért felelősek.

Ösztrogén. A csoportba tartozó első és máig legfontosabb receptor a GPR30 (vagy GPER), egy 7 transzmembrán régiót tartalmazó, G-protein-kapcsolt ösztrogén-membránreceptor. A humán GPR30 három exonból áll, a 7p22.3 régióban helyezkedik el, 375 aminosav alkotja, molekulatömege kb. 41 kDa. 2000 előtt a receptort árva receptorként tartották számon, ma a G-protein-kapcsolt receptorok (GPCR) családján belül a rodopszinszerű receptorok közé soroljuk.

A receptor intracelluláris elhelyezkedésével kapcsolatban máig nincs kialakult konszenzus. Egyes kutatók az endoplazmás retikulumban és a sejtmagban mutatták ki,³⁸ más kutatócsoportok a sejtmembránban igazolták a receptor jelenlétét,⁴⁵ megint más eredmények szerint a Golgi-apparátusban helyezkednek el.⁴²

A receptor szöveti expressziója körül kialakult vita eldőlni látszik. Az újabb GPR30 KO egerekkel és LacZ riportergénnel végzett vizsgálatok szerint a GPR30 legerőteljesebben az endothelsejteken és az emésztőrendszer exokrin sejtjeiben expresszálódik. Emellett megtalálható a corticalis neuronokban, az agyalapi mirigyben, a mellékvesevelőben és a pajzsmirigy egyes sejtjeiben.¹⁹

Számos munkacsoport igyekszik feltárni a GPR30 receptor klinikai jelentőségét, nem is eredménytelenül. Ma úgy véljük, a GPR30 kiemelt jelentőségű a cardiovascularis rendszerben, illetve az emlőráksejtek ösztrogénválaszának kialakításában, így ezekkel külön részben foglalkozunk. E két hatáson kívül több területen merül fel a GPR30 szerepe:

Immunrendszer. A GPR30 szükségesnek bizonyult a β -lánc^{-low} dupla pozitív thymocyta apoptózisához,⁴⁷ továbbá kísérletes autoimmun encephalomyelitis modellben az ösztrogén protektív szerepe csaknem megszűnik GPR30 KO egerekben.⁴⁸

Központi idegrendszer. A GPR30-stimuláció mérsekli a szerotoninerg transzmissziót a hypothalamus paraventricularis magvaiban, így szerepe lehet az ösztrogén hangulatstabilizáló hatásának kialakításában.⁵¹

Szénhidrátháztartás. Rendkívül érdekes megfigyelés, hogy a GPR30 KO egerekben elmarad a pancreaticus szigetsejtek ösztrogénre adott inzulinszekréciós válasza. Ezt a hatást azonban csak idősebb állatokon lehet kimutatni, így többen felvetik egy életkortól függő szabályozás lehetőségét.³²

Érdekes, hogy a GPR30 KO egerekkel végzett vizsgálatok nem mutattak ki semmilyen nyilvánvaló eltérést a reprodukív rendszerben.

Progeszteron. Jelenleg két, a magreceptoroktól eltérő struktúrájú membrán-progeszteronreceptort ismerünk, amelyekről viszonylag kevés humán vonatkozó adat áll rendelkezésre. Az mPR (membrane progesterone receptor) név tulajdonképpen legalább három külön receptort foglal magába, amelyeket alfa, béta és gamma altípusnak nevezünk. Mindhárom receptor a hét transzmembrán régiót tartalmazó progeszteron adiponektin Q receptorok (PAQR) családjába tartozik. Jellemzően gátló G-proteinek aktiválnak és pertussis toxin-érzékenyek. Információ jobbra az alfa altípussal kapcsolatban áll rendelkezésre, ezek is állatmodellen végzett kísérletek. Humán vonatkozásban egyelőre csak bizonyos méhsimaizomsejteken sikerült kimutatni a receptort, ám ezeket az eredményeket is sokan kétségbe vonják.

A másik progeszteron-membránreceptorról, a PGRMC1-ről (progesterone receptor membrane component 1) sajnos még ennél is kevesebb információ áll

rendelkezésre. A receptor egy transzmembrán régiót tartalmaz, és a membránasszociált progeszteronreceptorok (MAPR) családjába tartozik. Tesztoszteronnál vagy glükokortikoidoknál körülbelül 2–10-szer erősebb kötési affinitást mutat a progeszteron irányába, ugyanakkor képes kötődni számos más ligandhoz is. Ez idáig két funkciót társítottak a receptorhoz emlősökben. Antiapopotikus hatást tulajdonítanak nekik patkány granulosa-sejtekben, illetve a spermiumok akroszómareakciójában működhetnek közre.⁴⁶

D-vitamin. A nemrégiben leírt 1,25D3-MARRS (Membrane Associated, Rapid Response Steroid binding, más néven Erp57) nevű receptort a D-vitammal kapcsolatos kutatásoktól nem szokatlan módon számtalan jelenség kapcsán találták érintettnek. 1,25D3-MARRS protein jelenlegi ismereteink szerint a foszfát és kalcium bélérendszerből történő felszívódásában játszik szerepet,³³ MCF-7 emlőrák sejtvonalon a D3-vitamin proliferációt gátló hatását gyengíteni látszik,⁴⁰ valamint, mivel a TGF β serkenti a receptor transzkripcióját, felmerült szerepe a gyulladásos reakciókhoz való adaptációkban.⁴¹

Membránba helyeződött klasszikus receptorok

A legalapvetőbb kérdés e receptorokat illetően természetesen az, hogy hogyan kerülnek a membránba. Jelenlegi ismereteink szerint egy poszttranszlációs módosulás a kulcs, nevezetesen a ligandkötő doménben (LBD) található, 447-es pozícióban lévő cisztein palmitinsavval történő konjugációja eredményezi a receptor membránba helyeződését és még valami mást is. A palmitoilizáció ugyanis nemcsak a receptor hidrofobicitását növeli, de más, a membránban található proteinekhez való affinitását is. Így kapcsolódik a receptor a striatin nevű fehérjéhez, majd ezen keresztül a caveolin-1 nevű membránproteinhez is, amely a caveolák felépítésében játszik szerepet. Leírtak már caveolákon kívül elhelyezkedő klasszikus szteroid-membránreceptorokat is, ám az általánosan elfogadott elmélet szerint, amelyet endothelsejtek ösztrogénreceptorain végzett vizsgálatok alapján dolgoztak ki, a receptorok a plazmamembránban lévő caveolákban helyezkednek el. A receptorok ezekben a caveolákban számos egyéb proteinnel együtt alkotnak receptorkomplexekeket. Felépítésük sejtspecifikus, részt vehet benne például a c-Src, a caveolin, az Shc, a PI3K regulátoros alegysége (p85), több receptor-tirozinkináz, csakúgy mint bizonyos G-proteinek.

Ösztrogén. Mindkét magreceptor, az ER α és az ER β is képes membránreceptorként működni (nevük mER α és β), palmitinsavas konjugációjukat a DHHC-7 és -21 enzimek végzik, amelyeket ebben az évben sikerült azonosítani.³⁷ A magreceptoroknak 5–10%-a kerül a membránba, ennek szabályozása nem ismert, ám az elfogadott, hogy a palmitoilizáció és depalmitoilizáció aránya összefügg a receptorok ligandkötésével, és ez a jelenség fontos szabályozója a membrániniciált jelátvitelnek.²⁸

A membránasszociált receptorok atipikus G-protein-kapcsolt receptorok (GPCR-ok), amelyek az említett, változó összetételű receptorkomplex miatt sejttípustól függően különböző jelátviteli utakat képesek beindítani. A klasszikus ösztrogén-membránreceptorok nem rendelkeznek saját kinázaktivitással, ezért más receptorok (EGF, IGF-1),⁴³ illetve GPCR-ok transzaktivációján keresztül, valamint az említett G-protein-aktiváció útján képesek befolyásolni a sejtműködést.

Ezek alapján feltűnő, hogy a membránba helyeződött klasszikus ösztrogénreceptorok és a GPR30 jelátvitel igen hasonló elemeket tartalmaz, sőt bizonyos esetekben sikerült kimutatni, hogy mindkét receptor meglétére szükség van a hatás közvetítéséhez.^{1, 22} Ezek az eredmények vezettek ahhoz az elképzeléshez, hogy a GPR30 mint az mER receptor komplexét alkotó kollaborátor szerepel.²⁶

Az mER-ok képesek tehát mind géntranszkripció (ERK, AP-1), mind fehérjefoszforyláció (PI3K/AKT) hatásokat iniciálni, amelyeket számos sejttípusban találtak jelentősnek.

Csontmetabolizmus. A membrániniciált ösztrogénhatások több ponton is beavatkoznak a csontanyagcserébe. Az osteoblastok túlélésében és differenciációjában jelentős szerep jut a membránreceptorok által közvetített Src-, ERK- és PI3K-aktivációnak.^{23, 24}

Központi idegrendszer. Számos közlemény számol be arról, hogy az ösztrogén neuroprotektív faktorként működik, feltételezhetően az mER, PI3K, PKC, ERK útvonalak közvetítésével.^{13, 20, 50}

Az mER-oknak a szív-érrendszerben és az emlőrákban betöltött szerepéről külön is szót ejtünk.

A sejtmembránban betöltött funkciókon kívül az ösztrogénreceptorokat kimutatták a mitokondriális membránban is, ahol a jelenlegi eredmények szerint a szabadgyök-szint csökkentésén és kinázaskadok aktivációján keresztül képesek radioaktív besugárással szemben ellenállóbbá tenni az emlőráksejteket.³⁶

Progeszteron. A klasszikus progeszteron-membránreceptorok (mPR) a többi klasszikus szteroidreceptorhoz hasonlóan egy palmitinsavas konjugációt követően kerülnek a membránba. Amellett, hogy ezt a receptortípust is összefüggésbe hozták az EGF-receptor-transzaktivációval, a membrán-ösztrogénreceptorral ellentétben az mPR képes az Src SH3 doménen keresztül direkt aktivációjára, amelynek az emlőkarcinómák progeszteronválaszában tulajdonítanak jelentőséget.⁶

Androgének. A klasszikus membrán-androgénreceptorokat (mAR) prosztatasejtekben sikerült kimutatni.³⁰ Ezekben a sejtekben a mAR-ok G-preteinek keresztül, kinázaskadok segítségével gyors jelátviteli utakat aktiválnak, amelyek proliferatív hatást közvetítenek. E receptor kapcsán is felmerül a membránba lokalizált és a magi receptorok együttműködése, ugyanis az mAR a cAMP-szint növelésén keresztül aktiválja a PKA-t (proteinkináz-A), ami feltétele a prosztatasejtek androgénekre adott proliferatív válaszá-

nak, amit az androgén-magreceptorok közvetítenek.² Emellett az mAR-ok is aktiválják az ERK és Akt útvonalakat, ám ezek jelentősége egyelőre ismeretlen.¹⁵

Glükokortikoidok. Membrán-glükokortikoidreceptort (mGCR) humán vizsgálatban 2004-ben sikerült kimutatni monocytákon, a vizsgálatban a Pécsi Tudományegyetem is részt vett.⁴ Klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy szisztémás lupus erythematosusban, spondilitis ankylopoeticában és rheumatoid arthritisben is nő az mGCR mennyisége, ráadásul RA esetén szintje összefügg a betegség aktivitásával.⁷ Az eredmények alapján tehát úgy tűnik, hogy immunstimuláció hatására az mGCR mennyisége megnő, s mivel a glükokortikoidok mGCR-on keresztüli apoptózisindukciója ismert,¹² a jelenségnek egyfajta regulációs szerepet tulajdonítanak.⁴⁴

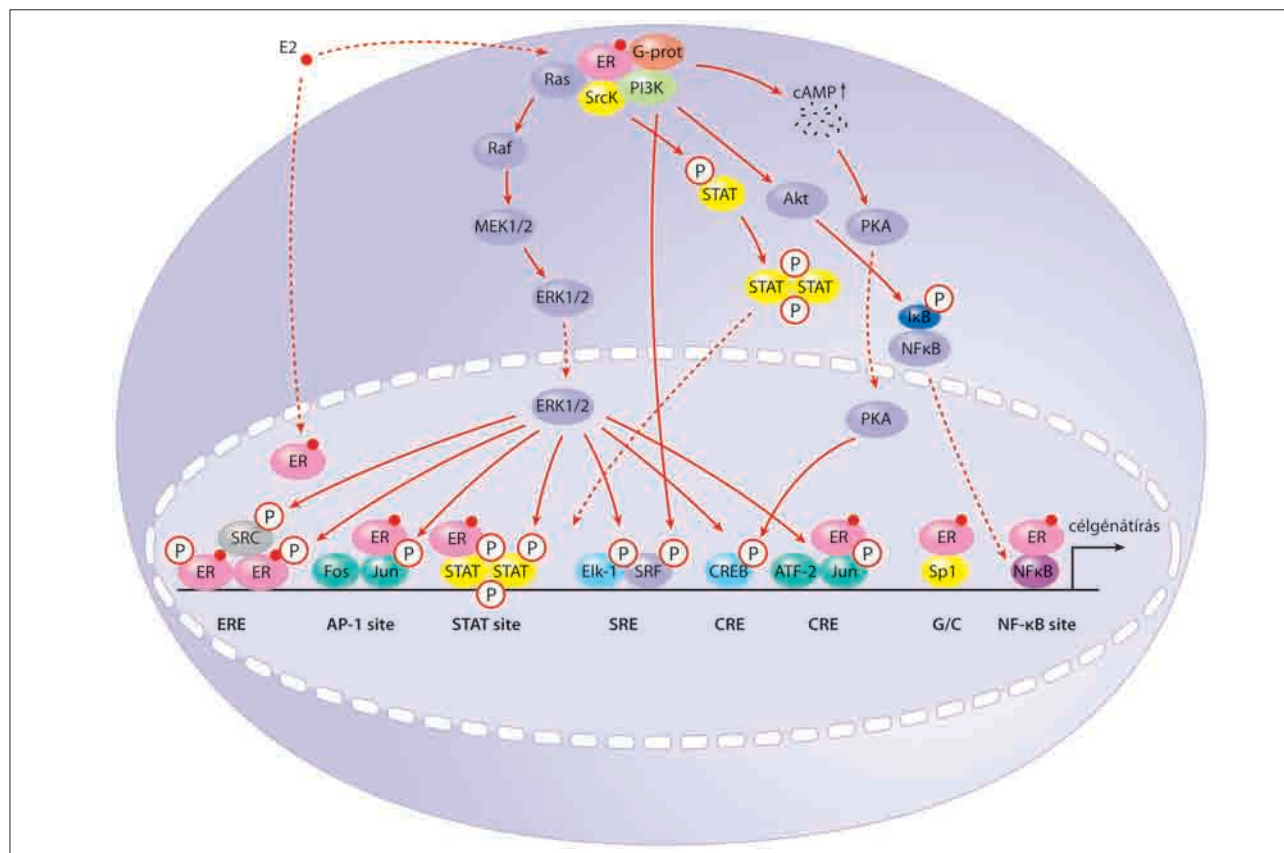
Az említett hatásokon kívül a membrán-glükokortikoidreceptoroknak szerepet tulajdonítanak a ACTH-felszabadulás szabályozásában is.¹⁶

MISS és NISS közös utak

Mielőtt rátérnénk az extranukleáris szteroid jelátvitel klinikai jelentőségére, fontos összegezni, hogy a jelenlegi eredmények alapján ésszerű elmélet, hogy a membránba helyeződött klasszikus szteroidreceptorok

döntően a magreceptorokkal együttműködve egyfajta regulációs szerepet töltenek be a szteroidok jelátvitelében,⁵ míg az ezektől eltérő szerkezetű szteroidreceptoroknak egy még ennél is specifikusabb, talán moduláló szerepük van.²⁶ Számos eredmény támasztja alá ezt az elképzelést, ami nem is olyan újkeletű. Wehling volt a kidolgozója a szteroidhatások ún. „two-step” modelljének, mely az aldosteron genomális és nem genomális hatása révén mutatta be a szteroidok jelátvitelének egy integráltabb modelljét.^{9, 49} Ebben a modellben a membránreceptorok okozta változások mintegy érzékenyítik a sejtet a magreceptorok transzkripciós hatásainak irányába. Maga a bemutatott jelátviteli útvonal mára több ponton túlhaladottnak tekinthető, a „two-step” modell azonban talán az eddigi legátfogóbb magyarázat, ami méltatlanul kevés figyelmet kap.

Számos vizsgálat igazolja, hogy a két támadáspont jelátviteli útjai többszörösen összekapcsoltak (1. ábra). Björnström és munkatársai cikkükben rámutatnak, hogy a szteroid-magreceptorok nemcsak a gének promóter régiójában található HRE-khez kötődve, illetve transzkripciós faktorokon keresztül befolyásolják a génkifejeződést, de protein-protein interakciókon keresztül (az ún. tethering) is képesek erre, ami tág teret biztosít a membrániniciált hatásokkal való kölcsönhatásra.⁵



1. ábra. Az ösztrogén jelátviteli útjai szorosan összekapcsoltak, a membrániniciált és magreceptorális hatások egymást átfedik⁵ (Björnström és mtsai alapján)

Klinikai jelentőség

A szteroid-membránreceptorok szerepét számtalan esetben vetették fel a legkülönbözőbb szabályozási rendszerek és kórállapotok kapcsán, amelyeket az egyes receptoroknál említettünk. Két területen azonban kiemelten fontosnak mutatkoznak e receptorok, így ezeket külön is bemutatjuk, ugyanakkor meg kell jegyeznünk, hogy még e két problémakör is túl nagy ahhoz, hogy részletekbe menően tárgyaljuk őket, így inkább egy összkep kialakítására törekszünk.

Ösztrogén az érrendszerben

Klinikai tapasztalat, hogy a cardiovascularis morbiditás nőknél a menopausáig alacsonyabb, a postmenopausalis korú nők kockázata azonban közelít az azonos korú férfiak csoportjához.²⁹ Logikus feltevés tehát, hogy az ösztrogén védőfaktoroként működik, amely hatás kutatásaiban az ösztrogén-membránreceptorok manapság egyre nagyobb hangsúlyt kapnak. Napjainkra több támadáspontot is sikerült azonosítani, amelyek részt vehetnek az ösztrogénhatás kialakításában, és egyben jól bemutatják e hatások többszörösen összefonódó, hálózatos jellegét.

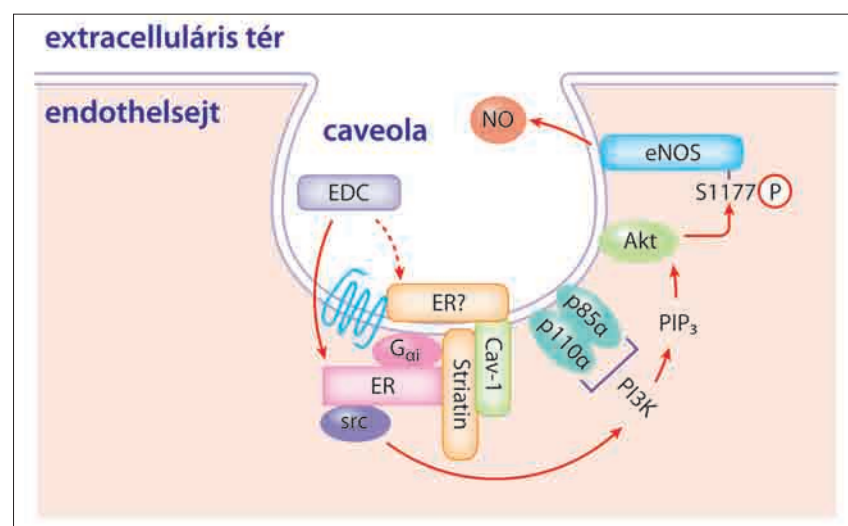
NO-szintézis. Számos munkacsoport igazolta, hogy az ösztrogén nem genomiális útvonalon serkenti az endothelsejtek NO-termelését. A témában nagy előrelépést jelentett egy 2010 júliusában megjelent közlemény, amelyben az ösztrogén NO-felszabadulást serkentő hatását vizsgálták.⁸ A cikkben ismertetett mechanizmus során a caveolákban található mER érdekes módon a genomiális hatásoknál leirtakhoz hasonlóan, dimerizálódás után aktiválja a G α_i proteint, amely a tirozinkináz Src aktivációjához vezet. Ennek eredménye a szerin/treoninkináz PI3K aktiválódása, mely foszfatil-

dil-inozitol-3,4,5-trifoszfát (PIP₃) képződéséhez, és az Akt kináz aktiválódásához vezet. Az utolsó lépésben az Akt foszforilációval, enzimatikusan aktiválja az eNOS-t (endothelialis nitrogén-oxid-szintáz), amely a vasodilatatív NO-t termeli (2. ábra). A vizsgálat során egy ösztrogén dendrimert (EDC) alkalmaztak, ami egy membránimpermeábilis ösztrogénszármazék. Chambliss és mtsai ezzel is azt kívánták alátámasztani, hogy a jelátvitel membránreceptorokon keresztül valósul meg.

Hypertrophia és fibrosis. Az ösztrogén mind az angiotenzin II által közvetített, mind egyéb cardialis hypertrophia és fibrosis modellben protektív faktor. E hatás közvetítésében az mER β szerepe igazolódott,³⁵ amennyiben a PI3K útvonalon keresztül fokozza az MCIP1 (modulatory calcineuron interacting protein 1) gén átíródását, ami a calcineurin-foszfataz aktivációját gátolja, és ez bonyolult, de ismert mechanizmusokon keresztül antihypertrophicus hatású.

Ischaemia. Egy viszonylag új eredmény szerint különbség mutatkozik a női és férfi szívizomsejtek ischaemia/reperfúziós válaszában.²⁵ E különbségért az eredmények alapján a mER β által aktivált PI3K/AKT útvonal felelős. A vizsgálatban csak női szívizomsejtek esetén sikerült igazolni a PI3K által indukált aldehyd-hidrogénáz-aktivációt, ami csökkent szabadgyök-termeléshez vezet, így segíti e sejtek túlélését. Szintén csak nők esetén lehetett igazolni a szabadgyök-képződésben fontos szerepet betöltő α -ketoglutarát-dehidrogenáz enzim gátlását.

A klinikai megfigyelések hatására alkalmazott postmenopausalis hormonpótló terápiák eddig nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. A cardiovascularis morbiditást nem csökkentették, ugyanakkor növelték a stroke és más cardiovascularis történések előfordulását, különösen a későn megkezdett terápiák.¹⁷ A 17- β -ösztradiol *in vitro* vizsgálatokban ugyan-



2. ábra. A membránasszociált klasszikus ösztrogénreceptor receptorstruktúrája endothelsejtekben (Chambliss és mtsai alapján)

akkor bizonyítottan véd az ischaemiás károsodás ellen, valamint hypertrophiaellenes és antihypertensív hatású. A membránreceptorok jelentőségét az adja, hogy léteznek membránspecifikus ösztrogénkészítmények, amelyek a cardiovascularis hatások közvetítése mellett nem mutatnak proliferációserkentő hatást.⁸ A lehetőség, hogy egyes szteroidválaszok a receptorpopulációk szelektív agonistaival leválaszthatóak a teljes szteroidhatásról, érthető módon igen élénk érdeklődést vált ki, hiszen a szteroidok alkalmazhatóságának legerősebb gátja éppen a szerteágazó hatásokból következő kedvezőtlen mellékhatásprofil.

Az ösztrogén-membránreceptorok szerepe emlőcarcinomában

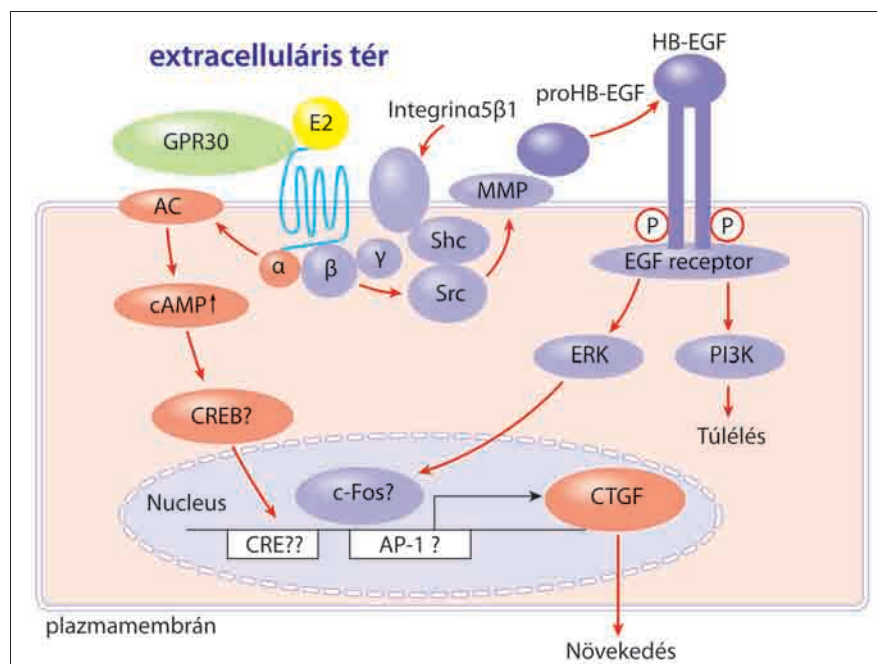
A szteroid-membránreceptorokkal kapcsolatos kutatások egyik legforrongóbb területe a receptorok emlőrákban betöltött szerepének vizsgálata, ugyanis mára egyre elfogadottabb a nézet, hogy az ösztrogén proliferatív hatásait, legalábbis jórészt a membránreceptorok közvetítik.²⁸ Az ezzel kapcsolatos közlemények áradatában nehéz összefoglalni a klinikailag is jelentős eredményeket, ám az mára tényként kezelhető, hogy mind az emlőrák diagnosztikájában, mind prognosztizálásában és terápiájában is szerepet kaphat mindhárom ösztrogén-membránreceptor típus.

GPR30. A jelenlegi eredmények alapján a GPR30 receptornak kiemelt jelentősége van az emlőráksejtek tamoxifenrezisztenciájának kialakításában. Tamoxifenrezisztenciát mutató MCF-7 emlőrák sejtvonalon vég-

zett vizsgálatokban a receptort nagyobb mennyiségben lehetett kimutatni a sejtmembránban, mint a nem rezisztens sejtekben. Ugyanakkor azt tapasztalták, hogy a rezisztens sejtek ezzel párhuzamosan fokozott 17β -ösztadiol- és G1- (szelektív GPR30-agonista) érzékenységet mutatnak. E hatás felfüggeszthető volt AG1478-cal, amely egy EGFR-gátló.¹⁸ A jelenség megértéséhez ismerni kell a GPR30 jelátvitelét (3. ábra).

A folyamat első lépéseként az ösztrogén a GPR30-hoz kötődik, amely ezáltal aktiválja a három alegységből álló G-proteint. Az aktivált G-protein α -alegysége az adenil-cikláz aktiválódását váltja ki, ami a cAMP-szint emelkedéséhez vezet. A β - és γ -alegységek pedig az Src tirozinkinázt aktiválják, ami az Shc adaptor fehérjén keresztül kötődik az $\alpha 5\beta 1$ nevű integrinhez. Ez a komplex aktiválja a mátrix metalloproteáz enzimet (MMP), így az képes hasítani a pro-HB-EGF-et, minek következtében a HB-EGF (heparin binding EGF) az extracelluláris térbe jut. A HB-EGF ezt követően egyfajta autokrin/parakrin mediátorként kötődik az EGF-receptorhoz, így aktiválja azt. Az aktiválódott EGF-receptor a PI3K-t (foszfatidilinozitol-3-kináz) és az ERK-t (extracellular signal-regulated kinase) aktiválja.^{10, 39} A GPR30 tehát egy növekedési faktor receptor, az EGFR transzaktivációján keresztül proliferatív hatást közvetít.

Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy az emlőráksejtekben magreceptor-antagonista tamoxifen hatására a GPR30 valamilyen okból felszaporodik a membránban, és az EGFR-en keresztül önmagában képes biztosítani a daganatsejtek fennmaradásához szükséges túlélési szig-



3. ábra. A GPR30 jelátvitelének emlőráksejtekben

A magyarázatot lásd a szövegben³² (Mizukami és mtsai alapján)

nált. A helyzetet tovább rontja, hogy az emlőráksejtekben a magreceptorokon antagonistaként ható tamoxifen a GPR30 receptoron mint agonista működik.

mER α és *mER β* . A GPR30 által mediált proliferatív hatás mellett számos tanulmány azonosította az *mER α* hasonló szerepét az ösztrogén jelátvitelben, amely utóbbi döntően két fő útvonalon valósul meg (ERK/MAPK és AKT). Figyelemre méltó eredmény, és jól mutatja a szabályozás összetettségét, hogy míg az *mER α* proliferatív hatásokat közvetíti a vizsgált emlőrák sejtvonalakban, addig az *mER β* a p38/MAPK útvonalon keresztül felelős az ösztrogén antiproliferatív és proapoptotikus hatásáért coloncarcinomában.¹¹ Az eredmények alapján egyre több kutató szorgalmazza az emlőrák klasszifikációjának kibővítését a membránreceptor-státus irányába, különös tekintettel például az *mER α /mER β* arányra.

A törekvéseket számos vizsgálat igazolja. 219 primer emlődaganat vizsgálata során az ER α -negatív tumorok 34%-a bizonyult *mER α* -pozitívnak, aminek külön jelentőséget ad az is, hogy az *mER α* -pozitivitás egyben összefüggést mutat a AKT és a HER-2 felül-expresszáldással is.²¹ Szintén fontos diagnosztikus jelentősége lehet annak a megfigyelésnek, hogy az ER α -pozitív daganatsejtekben az *mER α* (Ser118-) foszforiláltsága igen szoros korrelációt mutat az invazivitással, ugyanis ezen sejtekben az ERK/MAPK és az AKT útvonalak hiperaktivitását figyelték meg, ami erős anti-apoptotikus hatást jelöl.³¹

További diagnosztikus lehetőség, hogy megfigyelések szerint az *mER α* emelkedett szintje jellemző az emlőráksejtekre. A jelenség hátterében a már említett DHHC enzimek deregulációját, különböző interakciós proteinek (MTA1s, PELP1/MNAR) emelkedett szintjét, illetve a receptor splice variánsainak (ER α 36; ER α 46) fokozott expresszióját feltételezik.

A membránreceptor-státus tehát több szempontból hozzájárulhat a daganat malignitási potenciáljának megbecsléséhez, sőt a membránreceptorokról szerzett ismereteknek terápiás következményei is lehetnek. A tény, hogy coloncarcinomákban az ER β -expresszió ezen tumorok progressziója során elvész, illetve hogy az ER β -pozitív emlőrákok prognózisa jobb, felvetik új, kifinomultabb szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (SERM) kifejlesztésének szükségességét, illetve indokolhatják bizonyos szövettani típusok esetén az ösztrogénreceptor-antagonisták kerülését.^{3, 13}

Összefoglaló megjegyzések

A szteroidok szerepe a homeosztázis szabályozásában igen bonyolult, fraktálszerű. Számtalan visszacsatolás, együttes szabályozás, közös, látszólag redundáns jelátviteli út jellemzi, amelyek egy része nem visz minket előre a megértés felé vezető úton. Mindez azonban jól példázza, hogy ezen szabályozó rendszerek felépítését csakis mint hálózatot lehet értelmezni, és nem mint különálló utakat. A szteroid-membránreceptorok jelentő-

sége ebben a rendszerben nagy lehet, hiszen szelektív agonistákkal vagy a szteroidhatás felbontásával viszonylag egyszerűen be lehet avatkozni a jelátvitelbe, és ezáltal képesek lehetünk a sejtfunkció-szabályozás legmélyebb szintjéig hatoló változásokat indukálni. Míg manapság a szteroidokra sokan csak mint teljesítményfokozókra, gyulladáscsökkentőkre, netán hormonpótló készítményekre gondolnak, a jövőben reméljük, sikerül specifikusabb módon szolgálatunkba állítani a róluk megszerzett tudást, és ilyen módon tovább gazdagodhat az orvostudomány eszköztára. Ezt szem előtt tartva talán érdemes már most elkezdenünk klinikusként is jobban megismerni a szteroidok sokszínű és mélyre nyúló hatásait, amelyhez szerencsére számos kiváló összefoglaló közlemény áll rendelkezésünkre.^{14, 15, 27}

Irodalom

1. Albanito L, Madeo A, Lappano R, Vivacqua A, Rago V, Carpino A, Oprea TI, Prossnitz ER, Musti AM, Ando S, Maggolini M: G protein-coupled receptor 30 (GPR30) mediates gene expression changes and growth response to 17 β -estradiol and selective GPR30 ligand G-1 in ovarian cancer cells. *Cancer research* 2007; **67**: 1859-66.
2. Bagchi G, Wu J, French J, Kim J, Moniri NH, Daaka Y: Androgens transduce the G α -mediated activation of protein kinase A in prostate cells. *Cancer research*. 2008; **68**: 3225-31.
3. Barone M, Scavo MP, Papagni S, Piscitelli D, Guido R, Di Lena M, Comelli MC, Di Leo A: ER β expression in normal, adenomatous and carcinomatous tissues of patients with familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol*. 2010; **45**: 1320-8.
4. Bartholome B, Spies CM, Gaber T, Schuchmann S, Berki T, Kunkel D, Bienert M, Radbruch A, Burmester GR, Lauster R, Scheffold A, Buttgerit F: Membrane glucocorticoid receptors (mGCR) are expressed in normal human peripheral blood mononuclear cells and up-regulated after in vitro stimulation and in patients with rheumatoid arthritis. *Faseb J* 2004; **18**: 70-80.
5. Bjornstrom L, Sjoberg M: Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2005; **19**: 833-42. Epub 2005/02/08.
6. Boonyaratanakornkit V, Scott MP, Ribon V, Sherman L, Anderson SM, Maller JL, Miller WT, Edwards DP: Progesterone receptor contains a proline-rich motif that directly interacts with SH3 domains and activates c-Src family tyrosine kinases. *Mol Cell* 2001; **8**: 269-80.
7. Buttgerit F, Saag KG, Cutolo M, da Silva JA, Bijlsma JW: The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2005; **34**: 14-21.
8. Chambliss KL, Wu Q, Oltmann S, Konanias ES, Umetani M, Korach KS, Thomas GD, Mineo C, Yuhanna IS, Kim SH, Madak-Erdogan Z, Maggi A, Dineen SP, Roland CL, Hui DY, Brecken RA, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbo-

- gen BS, Shaul PW:** Non-nuclear estrogen receptor alpha signaling promotes cardiovascular protection but not uterine or breast cancer growth in mice. *J Clin Invest* 2010; **120**: 2319-30.
9. **Christ M, Wehling M:** Cardiovascular steroid actions: swift swallows or sluggish snails? *Cardiovasc Res.* 1998; **40**: 34-44.
 10. **Filardo EJ, Thomas P:** GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release. *Trends Endocrinol Metab* 2005; **16**: 362-7.
 11. **Galluzzo P, Caiazza F, Moreno S, Marino M:** Role of ERbeta palmitoylation in the inhibition of human colon cancer cell proliferation. *Endocr Relat Cancer* 2007; **14**: 153-67.
 12. **Gametchu B, Chen F, Sackey F, Powell C, Watson CS:** Plasma membrane-resident glucocorticoid receptors in rodent lymphoma and human leukemia models. *Steroids* 1999; **64**: 107-19.
 13. **Goodenough S, Schleusner D, Pietrzik C, Skutella T, Behl C:** Glycogen synthase kinase 3beta links neuroprotection by 17beta-estradiol to key Alzheimer processes. *Neuroscience* 2005; **132**: 581-9.
 14. **Hammes SR, Levin ER:** Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocrine reviews* 2007; **28**: 726-41.
 15. **Hammes SR, Levin ER:** Minireview: Recent advances in extranuclear steroid receptor actions. *Endocrinology* 2011; **152**: 4489-95. Epub 2011/10/27.
 16. **Hinz B, Hirschelmann R:** Rapid non-genomic feedback effects of glucocorticoids on CRF-induced ACTH secretion in rats. *Pharm Res* 2000; **17**: 1273-7.
 17. **Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E:** Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama* 1998; **280**: 605-13.
 18. **Ignatov A, Ignatov T, Roessner A, Costa SD, Kalinski T:** Role of GPR30 in the mechanisms of tamoxifen resistance in breast cancer MCF-7 cells. *Breast cancer research and treatment* 2010; **123**: 87-96. Epub 2009/11/17.
 19. **Isensee J, Meoli L, Zazzu V, Nabzdyk C, Witt H, Soewarto D, Effertz K, Fuchs H, Gailus-Durner V, Busch D, Adler T, de Angelis MH, Irgang M, Otto C, Noppinger PR:** Expression pattern of G protein-coupled receptor 30 in LacZ reporter mice. *Endocrinology* 2009; **150**: 1722-30.
 20. **Jung ME, Watson DG, Wen Y, Simpkins JW:** Role of protein kinase C in estrogen protection against apoptotic cerebellar cell death in ethanol-withdrawn rats. *Alcohol* 2003; **31**: 39-48.
 21. **Kim R, Kaneko M, Arihiro K, Emi M, Tanabe K, Murakami S, Osaki A, Inai K:** Extranuclear expression of hormone receptors in primary breast cancer. *Ann Oncol* 2006; **17**: 1213-20.
 22. **Kleuser B, Malek D, Gust R, Pertz HH, Potteck H:** 17-Beta-estradiol inhibits transforming growth factor-beta signaling and function in breast cancer cells via activation of extracellular signal-regulated kinase through the G protein-coupled receptor 30. *Molecular pharmacology* 2008; **74**: 1533-43.
 23. **Kousteni S, Chen JR, Bellido T, Han L, Ali AA, O'Brien CA, Plotkin L, Fu Q, Mancino AT, Wen Y, Vertino AM, Powers CC, Stewart SA, Ebert R, Parfitt AM, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC:** Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science* 2002; **298**: 843-6.
 24. **Kousteni S, Almeida M, Han L, Bellido T, Jilka RL, Manolagas SC:** Induction of osteoblast differentiation by selective activation of kinase-mediated actions of the estrogen receptor. *Mol Cell Biol* 2007; **27**: 1516-30.
 25. **Lagranha CJ, Deschamps A, Aponte A, Steenbergen C, Murphy E:** Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. *Circ Res* 2010; **106**: 1681-91.
 26. **Levin ER:** G protein-coupled receptor 30: estrogen receptor or collaborator? *Endocrinology* 2009; **150**: 1563-5. Epub 2009/03/25.
 27. **Levin ER:** Minireview: Extranuclear steroid receptors: roles in modulation of cell functions. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)* 2011; **25**: 377-84.
 28. **Marino M, Ascenzi P:** Membrane association of estrogen receptor alpha and beta influences 17beta-estradiol-mediated cancer cell proliferation. *Steroids* 2008; **73**: 853-8.
 29. **Mendelsohn ME, Karas RH:** The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1801-11.
 30. **Migliaccio A, Castoria G, Di Domenico M, de Falco A, Bilancio A, Lombardi M, Barone MV, Ametrano D, Zannini MS, Abbondanza C, Auricchio F:** Steroid-induced androgen receptor-oestradiol receptor beta-Src complex triggers prostate cancer cell proliferation. *The EMBO journal* 2000; **19**: 5406-17.
 31. **Mintz PJ, Habib NA, Jones LJ, Giamas G, Lewis JS, Bowen RL, Coombes RC, Stebbing J:** The phosphorylated membrane estrogen receptor and cytoplasmic signaling and apoptosis proteins in human breast cancer. *Cancer* 2008; **113**: 1489-95.
 32. **Mizukami Y:** In vivo functions of GPR30/GPER-1, a membrane receptor for estrogen: from discovery to functions in vivo. *Endocrine journal* 2010; **57**: 101-7. Epub 2009/12/10.
 33. **Nemere I, Farach-Carson MC, Rohe B, Sterling TM, Norman AW, Boyan BD, Safford SE:** Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)2D3 membrane binding protein (1,25D3-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; **101**: 7392-7.
 34. **Pearson A, Budin M, Brocks JJ:** Phylogenetic and biochemical evidence for sterol synthesis in the bacterium *Gemmata obscuriglobus*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; **100**: 15352-7.
 35. **Pedram A, Razandi M, Aitkenhead M, Levin ER:** Estrogen inhibits cardiomyocyte hypertrophy in vitro. Antagonism of calcineurin-related hypertrophy through induction of MCIP1. *The Journal of biological chemistry.* 2005; **280**: 26339-48.
 36. **Pedram A, Razandi M, Wallace DC, Levin ER:** Functional estrogen receptors in the mitochondria of breast cancer cells. *Mol Biol Cell* 2006; **17**: 2125-37.
 37. **Pedram A, Razandi M, Deschenes RJ, Levin ER:** DHHC-7 and -21 are palmitoyltransferases for sex steroid receptors. *Mol Biol Cell* 2012; **23**: 188-99.
 38. **Prossnitz ER, Arterburn JB, Sklar LA:** GPR30: A G protein-coupled receptor for estrogen. *Molecular and cellular endocrinology* 2007; **266**: 138-42.
 39. **Quinn JA, Graeber CT, Frackelton AR, Jr, Kim M, Schwarzbauer JE, Filardo EJ:** Coordinate regulation of estrogen

- gen-mediated fibronectin matrix assembly and epidermal growth factor receptor transactivation by the G protein-coupled receptor, GPR30. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md) 2009; **23**: 1052-64.
40. **Richard CL, Farach-Carson MC, Rohe B, Nemere I, Meckling KA**: Involvement of 1,25D3-MARRS (membrane associated, rapid response steroid-binding), a novel vitamin D receptor, in growth inhibition of breast cancer cells. *Exp Cell Res* 2010; **316**: 695-703.
 41. Rohe B, Safford SE, Nemere I, Farach-Carson MC: Regulation of expression of 1,25D3-MARRS/ERp57/PDIA3 in rat IEC-6 cells by TGF beta and 1,25(OH)2D3. *Steroids* 2007; **72**: 144-50.
 42. **Sakamoto H, Matsuda K, Hosokawa K, Nishi M, Morris JF, Prossnitz ER, Kawata M**: Expression of G protein-coupled receptor-30, a G protein-coupled membrane estrogen receptor, in oxytocin neurons of the rat paraventricular and supraoptic nuclei. *Endocrinology* 2007; **148**: 5842-50.
 43. **Santen RJ, Fan P, Zhang Z, Bao Y, Song RX, Yue W**: Estrogen signals via an extra-nuclear pathway involving IGF-1R and EGFR in tamoxifen-sensitive and -resistant breast cancer cells. *Steroids* 2009; **74**: 586-94.
 44. **Stahn C, Lowenberg M, Hommes DW, Buttgerit F**: Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Molecular and cellular endocrinology* 2007; **275**: 71-8.
 45. **Thomas P, Pang Y, Filardo EJ, Dong J**: Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology* 2005; **146**: 624-32.
 46. **Thomas P**: Characteristics of membrane progesterin receptor alpha (mPRalpha) and progesterone membrane receptor component 1 (PGMRC1) and their roles in mediating rapid progesterin actions. *Front Neuroendocrinol* 2008; **29**: 292-312.
 47. **Wang C, Dehghani B, Magrisso IJ, Rick EA, Bonhomme E, Cody DB, Elenich LA, Subramanian S, Murphy SJ, Kelly MJ, Rosenbaum JS, Vandenbark AA, Offner H**: GPR30 contributes to estrogen-induced thymic atrophy. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md) 2008; **22**: 636-48.
 48. **Wang C, Dehghani B, Li Y, Kaler LJ, Proctor T, Vandenbark AA, Offner H**: Membrane estrogen receptor regulates experimental autoimmune encephalomyelitis through up-regulation of programmed death 1. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950) 2009; **182**: 3294-303.
 49. **Wehling M**: Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1997; **59**: 365-93.
 50. **Wilson ME, Liu Y, Wise PM**: Estradiol enhances Akt activation in cortical explant cultures following neuronal injury. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; **102**: 48-54.
 51. **Xu H, Qin S, Carrasco GA, Dai Y, Filardo EJ, Prossnitz ER, Battaglia G, DonCarlos LL, Muma NA**: Extra-nuclear estrogen receptor GPR30 regulates serotonin function in rat hypothalamus. *Neuroscience* 2009; **158**: 1599-607.

Levelezési cím: Dr. Marczell István
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 Tel.: +36/30 580 4038
 E-mail: istvan.marczell@gmail.com

A KÖNNY CITOKINTARTALMÁNAK VÁLTOZÁSA GRAVES–BASEDOW-KÓRBAN ÉS ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN

Dr. Ujhelyi Bernadett,⁽¹⁾ Dr. Gogolák Péter,⁽³⁾ Dr. Gazdag Annamária,⁽²⁾ Dr. Erdei Annamária,⁽²⁾
Dr. Balázs Erzsébet,⁽¹⁾ Dr. Rajnavölgyi Éva,⁽³⁾ Dr. Berta András,⁽¹⁾ Dr. Nagy V. Endre⁽²⁾

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Debrecen

(1) Szemklinika

(2) Belgyógyászati Intézet Endokrinológiai Tanszék

(3) Immunológiai Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: Az endokrin orbitopathia (EOP) autoimmun megbetegedés, amelyben a könnyfilm összetétele megváltozik. A tanulmány célkitűzése a könny citokin- és kemokintartalmának vizsgálata volt. Huszonhét EOP-ban szenvedő beteg 54 szeméből (21 nő, 6 férfi, kor $43,4 \pm 15,2$ év), 9 szemtünet nélküli Graves–Basedow-kóros (GB) beteg 18 szeméből (8 nő, 1 férfi, kor $46,8 \pm 11,7$ év) és kontrollcsoportként 12 egészséges egyén 24 szeméből (7 nő, 5 férfi, kor $38,6 \pm 13,8$ év) történt könnymintavétel. Részletes szemészeti vizsgálatot követően az EOP aktivitásának megítélése Clinical Activity Score (CAS) felvétellel történt. A könnyminták tumornekrozis-faktor- (TNF-) α -, interleukin- (IL-) 1β -, IL-6-, IL-18-, IL-17A-, IL-13-, valamint RANTES- (CCL5, illetve regulated and normal T cell expressed and secreted) tartalmának meghatározására multiplex bead array technikát használtak. A koncentrációkból és a mintavételi időből számítva határozták meg a markerek könnybe való szekréciós rátáját (release). Az IL- 1β -, IL-6-, IL-13-, IL-17A-, IL-18-, TNF- α és RANTES release-értéke szignifikánsan magasabbnak bizonyult az EOP csoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az EOP és a GB, illetve a GB és a kontroll csoport között nem igazolódott szignifikáns eltérés a citokinrelease vonatkozásában. Az EOP csoportban pozitív korreláció volt az IL-6 és a CAS ($r = 0,27$, $p < 0,05$) között. Endokrin orbitopathiában a könnyfilm citokin- és kemokin-összetétele megváltozik. A citokinek megjelenése a könnyben feltételezhetően az autoimmun folyamat következménye. Az emelkedett IL-6-release az EOP immunológiai aktivitására utaló jel lehet.

Kulcsszavak: endokrin orbitopathia, könny, aktivitás, citokin

Ujhelyi B, Gogolák P, Gazdag A, Erdei A, Balázs E, Rajnavölgyi É, Berta A, Nagy VE: CYTOKINE PROFILE OF THE TEAR FILM IN GRAVES' DISEASE AND ENDOCRINE ORBITOPATHY

SUMMARY: Graves' orbitopathy (GO) is an autoimmune disorder of the orbital connective tissue, frequently associated with tear film alternation. Our aim was to characterize the cytokine profile of the tear film in Graves' patients with (GO) and without (GD) Graves' orbitopathy. Tear samples were collected from 54 eyes of GO patients (age 43.4 ± 15.2 years), 18 eyes of GD patients (age 46.8 ± 11.7 years), and 24 control eyes (age 38.6 ± 13.8 years). The patients underwent ophthalmological examination including Clinical Activity Score (CAS). The levels of interleukins (IL)- 1β , IL-6, IL-13, IL-17A, IL-18, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and RANTES were measured by multiplex bead array, and release values were calculated. The release of IL- 1β , IL-6, IL-13, IL-17A, IL-18, TNF- α and RANTES were significantly higher in GO patients compared to controls ($p < 0.05$). There was a 2.5-fold increase of IL-6 release. No significant differences were found in cytokine release between the GO and GD groups. In the GO group, significant positive correlation was found between CAS and the release of IL-6 into tears ($r = 0.27$, $p < 0.05$). Conclusions: Impaired cytokine balance has been observed in tears of GO patients. Autoimmune inflammation of the lacrimal gland may account for the increased cytokine release. Secretion of IL-6 into tears might be a useful indicator of disease activity in GO.

Key words: Graves' orbitopathy, tears, activity, cytokine

Magy Belorv Arch 2012; 65: 298–303.

Az endokrin orbitopathiához társuló szemfelszíni változások több évtizede intenzív kutatás tárgyát képezik. A betegséghez társuló száraz szem háttere a könnymi-

rigy érintettsége kapcsán kialakuló csökkent könnytermelés (tear deficient dry eye), illetve az exophthalmus miatti fokozott könnypárolgás (evaporative dry eye).²⁹

Gilbard és munkatársai figyelték meg elsőként 1983-ban az EOP betegek könnyének magasabb ozmolaritását és az azt kísérő szemfelszíni változásokat.¹¹ A könnyfilm profiljának megváltozása a könnyfilm-felszakadási idő (break up time, BUT) csökkenéséhez vezet,¹⁶ a szemfelszíni szárazság a cornea epithelsejtjeinek károsodásával jár, ami kimutatható a súlyosan száraz szemű EOP betegek esetében.¹⁶ Mások a kötőhártyán és a szaruhártyán, illetve a könnyfilmben lezajló változásokra hívják fel a figyelmet, és impressziós citológiával is igazolták a szemfelszín érintettségét.²

A könny fehérje-összetételének megváltozását elsőként leíró munkacsoport a jelenség hátterében az EOP könnymirigyre kifejtett hatását feltételezte.¹⁵ Később proteomikai vizsgálatok is alátámasztották a könny fehérje-összetételében bekövetkező változásokat, ezen biomerek pontos azonosítása azonban még nem történt meg.²⁵

A könnymirigy érintettségét endokrin orbitopathiában több megfigyelés is alátámasztja; megnagyobbodása a betegek 22%-ában igazolódott komputertomográfias vizsgálat során.³ Ismert, hogy a könnymirigy acinussejtjei TSH-receptort expresszálnak. A Graves-Basedow-kórban megjelenő autoantitestek (TSH-receptor elleni antitest, TRAb) a könnymirigyben is kötődnek a TSH-receptorhoz, amely patológiás jelátviteli útvo-nalak beindulását váltja ki, így vezetve a könnymirigy autoimmun károsodásához.⁶ A pajzsmirigyhormonok könnymirigyre kifejtett közvetlen hatása is ismert, mind a könnymirigy szerkezetét, mind annak működését befolyásolják. Alulműködés esetén a mirigy mérete és a termelt könny mennyisége is csökken. Állatkísérletekkel igazolták, hogy hypothyreosis hatására a könnymirigy acinussejtjeinek TSH-receptor-expressziója fokozódik (felülszabályozás), a folyamat szövet- és hormonspecifikus.⁵ A könnymirigy valódi gyulladását jelentő lymphocytainfiltrációt oktreotid szcintigráfias vizsgálatok támasztják alá.^{14, 21}

Vizsgálatunk célja a humán könnyfilm változásainak vizsgálata volt különböző citokinek (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-17A és IL-13) és a kemokin RANTES vonatkozásában EOP esetén, megfigyelve, hogy befolyásolja-e a könny ilyen jellegű összetételét maga a Graves-Basedow-kór, illetve az aktív és inaktív orbitopathia.

Betegek és módszerek

Az EOP csoportot 27 beteg (21 nő, 6 férfi, átlagéletkor $43,4 \pm 15,2$ év), a GB betegcsoportot 9 beteg (8 nő, 1 férfi, átlagéletkor $46,8 \pm 11,7$ év), a kontrollcsoportot (C) 12 egészséges személy (7 nő, 5 férfi, átlagéletkor $38,6 \pm 13,8$ év) alkotta.

A szemészeti status vizsgálata a következőket foglalta magába: visusvizsgálat, réslámpás vizsgálat, a szaruhártya fluoreszcein festése, a könnytermelés mérése Schirmer-teszttel, könnyfilm-felszakadási idő (break up time, BUT) meghatározása, protrusio méré-

se Hertel-exophthalmometer segítségével, ophthalmoscopy. Kizárási kritériumot nem találtunk, ezért minden esetben mindkét szemet vizsgáltuk.

A szem elülső szegmentumának vizsgálatára a könnygyűjtés előtt került sor, a réslámpa fényerejét alacsonyra állítva annak érdekében, hogy a reflexes könnyezést elkerüljük. A további szemészeti vizsgálatokra a könnyminta vétele után került sor. Azokat a betegeket, akiknél bármilyen szemfelszíni vagy szaruhártya-érintettséget találtunk, kizártunk a vizsgálatból. Minden csoportban kizárási kritérium volt minden olyan állapot, amely ismerten befolyásolja a könny citokintartalmát (szaruhártya hámsérülése, szemcsepp használata, különös tekintettel az antiglaucomás készítményre, uveitis vagy bármilyen krónikus szemészeti megbetegedés az előzményben, a conjunctiván vagy a bulbuson végzett szemészeti műtét az anamnézisben). Konzervatív szer-mentes műköny használata megengedett volt, de a mintavétel reggelén ezt sem cseppenthették a páciensek. Minden EOP beteg esetén meghatároztunk a Clinical Activity Score-t (CAS).

A páciensek TSH-, fT₄-, fT₃-, TRAb-szintjének ellenőrzése vénás vérből történt a klinikai rutin során alkalmazott módszerrel (elektrokemilumineszcens immunoassay, Elecsys/Cobas Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország), a könnygyűjtés időpontjához számított 5 napos időintervallumon belül.

A könnyminta vétele steril üvegapilláris segítségével történt az alsó könnymeniscusból. Atraumatikus mintavételre törekedtünk, kémiai vagy nasalis ingerlést, illetve felszíni érzéstelenítést nem alkalmaztunk. A mintavétel időtartama 2 perc volt, a gyűjtött könny-mennyiséget feljegyeztük. A mintákat 15 percn belül – centrifugálás nélkül – 70 °C-on fagyaszta tároltuk a további vizsgálatok elvégzéséig.

A TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-17A, IL-13 és RANTES meghatározását áramlási citometria segítségével végeztük. Az ún. multiplex bead array technika során FlowCytomix™ Simplex Kitet és FlowCytomix Basic Kitet használtuk a gyártó utasításának megfelelően (Bender MedSystems GmbH, eBioscience Company, Bécs, Ausztria). Az adatok elemzéséhez a BenderMedSystems FlowCytomix™ Pro 2.4 szoftvert használtuk. A meghatározott koncentrációkból (pg/μl) és a gyűjtött mennyiségből a mintagyűjtési időt figyelembe véve ún. release (felszabadulás) értéket számítottunk; az adatok feldolgozása során ezeket a release-értékeket (pg/2 perc) használtuk.

A statisztikai számításokhoz a SAS for Windows 8.2 szoftvert alkalmaztuk. A release-értékek eloszlását logaritmikus transzformációval normalizáltuk. A citokin- és kemokinrelease összehasonlítására az egyes csoportok között varianciaanalízist (analysis of variance, ANOVA) alkalmaztunk, Duncan post hoc elemzéssel kiegészítve. Az egyes citokin- és kemokinrelease-értékek és a klinikai paraméterek összefüggését (CAS, exophthalmus mértéke) Spearman-féle korrelációs számítással elemeztük.

Eredmények

Szemészeti vizsgálat során réslámpás vizsgálattal nagy nagyítás alatt egyik csoport egyetlen esetében sem találtunk cornealis erosiót vagy ulcerációt, illetve fluoreszcein festődést, amely a szaruhártya felszíni érintettségére utalna.

A Schirmer-teszt eredménye az EOP csoportban $13,94 \pm 10,07$ mm, a GB csoportban $14,22 \pm 8,04$ mm, a kontroll csoportban $19,37 \pm 9,17$ mm volt; mind az EOP, mind a GB csoport szignifikánsan csökkent könnytermelést mutatott a kontrollokhoz képest, azonban a két csoport között nem volt szignifikáns különbség.

Az EOP csoportban a CAS átlagos értéke $3,82 \pm 2,0$ volt, a további betegcsoportokban a CAS felvétele definíció szerint nem értelmezhető.

Az egyes csoportokban a könnyben mért citokin- és kemokinrelease-értékek mediánját, valamint a felső és alsó kvartilis értékeket az 1. táblázatban láthatjuk. Az EOP és a C csoport között szignifikáns különbséget találtunk az IL-1 β -, IL-6-, IL-13-, IL-17A-, IL-18-, TNF- α - és RANTES-release értékében, az EOP csoportban a release-értékek mediánjai szignifikánsan nagyobbak voltak ($p < 0,05$).

A GB és C csoport között, valamint az EOP és GB csoport között egyik vizsgált citokin vagy kemokin esetén sem találtunk statisztikailag szignifikáns eltérést a release-értékekben, azonban megfigyeltük, hogy a GB csoportban valamennyi vizsgált érték a kontrollcsoporténál nagyobb, az EOP csoporténál azonban kisebbnek bizonyult (1. ábra).

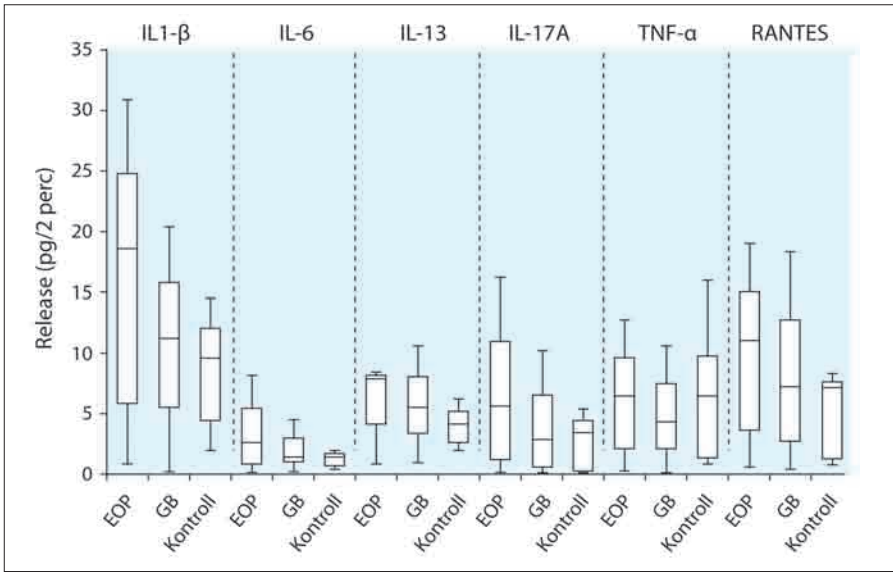
A betegcsoportok TSH-, fT₃- és fT₄-értékeit a 2. táblázat mutatja. A vizsgált hormonok, valamint a

1. táblázat. A könny citokin- és kemokinrelease-értéke az egyes betegcsoportokban

		Release (pg/2 perc)		
		Medián	Alsó kvartilis	Felső kvartilis
IL-1 β	C	9,58	4,47	14,04
	GB	16,13	5,58	19,51
	EOP	20,67*	6,04	32,32
IL-6	C	1,61	0,72	2,01
	GB	2,62	1,13	3,98
	EOP	4,07*	0,92	6,65
IL-13	C	5,25	2,63	7,19
	GB	7,73	3,38	10,63
	EOP	9,31*	4,29	13,38
IL-17A	C	3,39	0,32	4,97
	GB	5,52	0,67	7,13
	EOP	8,39*	1,23	12,22
TNF- α	C	3,97	1,42	6,18
	GB	6,58	2,09	8,98
	EOP	8,58*	2,11	12,44
RANTES	C	6,4	1,38	9,69
	GB	9,74	2,83	15,08
	EOP	12,34*	3,69	19,97
IL-18	C	29,96	9,91	49,77
	GB	50,83	14,67	70,82
	EOP	66,28*	15,79	100,87

A csillaggal (*) jelölt értékek szignifikánsan nagyobbak a kontroll csoport értékeinél

C: kontroll; EOP: endokrin orbitopathia; GB: Graves-Basedow-kór



1. ábra. A könny citokinrelease-e az egyes betegcsoportokban

A kontroll csoporthoz képest szignifikáns emelkedést csillag (*) jelöli. Mivel IL-18 esetén a kapott érték egy nagyságrenddel nagyobb (lásd 1. táblázat), ezért a könnyebb áttekinthetőség érdekében az ábrán nem szerepel. EOP: endokrin orbitopathia; GB: Graves-Basedow-kór

2. táblázat. Pajzsmirigyhormonszintek az egyes betegcsoportokban

	TSH (mU/l)	ft3 (pmol/l)	ft4 (pmol/l)
EOP csoport	2,02 ± 1,23	7,93 ± 4,85	20,42 ± 16,29
GB csoport	0,86 ± 0,45	7,29 ± 9,75	28,49 ± 19,45

EOP: endokrin orbitopathia; GB: Graves-Basedow-kór; TSH: thyreoidestimuláló hormon

TRAb vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség az EOP és a GB csoport között.

A könnytermelés (Schirmer-teszt) és citokinrelease vonatkozásában a kontroll csoportban pozitív összefüggés volt megfigyelhető minden vizsgált citokin és kemokin vonatkozásában (IL-1β: $r = 0,53$, $p = 0,002$; IL-6: $r = 0,46$, $p = 0,01$; IL-13: $r = 0,50$, $p = 0,005$; IL-17A: $r = 0,54$, $p = 0,002$; IL-18: $r = 0,54$, $p = 0,002$; TNF-α: $r = 0,52$, $p = 0,003$ és RANTES: $r = 0,56$, $p = 0,001$). Ezzel ellentétben sem az EOP, sem a GB csoportban nem találtunk szignifikáns korrelációt a citokin- vagy kemokinrelease és a könnytermelés mértéke (Schirmer-teszt) között.

Az EOP CAS szerinti aktivitásának vizsgálata során szignifikáns pozitív korreláció volt megfigyelhető az EOP csoportban a CAS és az IL-6-release ($r = 0,27$, $p < 0,05$), valamint az exophthalmus mértéke (Hertel-exophthalmometerrel mérve, mm-ben kifejezve) és az IL-6-release ($r = 0,34$, $p < 0,05$) között.

Megbeszélés

Az endokrin orbitopathiát kísérő szemfelszíni változások és a könnymirigyben zajló folyamatok több évtizede képezik tudományos érdeklődés tárgyát.^{3, 5, 6, 14, 21} Gilbard és munkatársai figyelték meg elsőként a könny ozmolaritásának emelkedését.¹¹ A következményes szemfelszíni változások a könnyfilm-felszakadási idő és a könnytermelés csökkenését, a cornea epithelsejtjeinek károsodását okozták.^{2, 16}

A könny a szemfelszíni egyensúly fenntartásának igen fontos eleme. A szemfelszínen zajló változások a gyulladásos reakciókban részt vevő sejtek (lymphocyták, macrophagok) aktiválódásával járnak, amelyek különböző citokinek és kemokinek szekréciójához vezetnek. A könny citokintartalmát több szemészeti, illetve szisztémás betegség is befolyásolhatja.^{9, 18, 20, 22} A könny fehérje-összetétele EOP esetén megváltozik, aminek hátterében a szemfelszíni változások mellett az EOP könnymirigyre kifejtett hatását is feltételezik.¹⁵ Proteomikai vizsgálatok is alátámasztották a könnyfehérje összetételében bekövetkező változásokat.²⁵

Vizsgálatunk tárgya a humán könnyfilm változása volt különböző citokinek (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-18, IL-17A és IL-13) és a kemokin RANTES vonatkozásában EOP esetén. Elemeztük, hogy befolyásolja-e a könny ilyen jellegű összetételét maga a szemérintett-

séggel nem járó Graves-Basedow-kór, illetve az aktív és inaktív orbitopathia.

A vizsgálatok kivitelezését az ún. multiplex bead array technika tette lehetővé, mellyel áramlási citometria segítségével egyszerre számos paramétert vizsgálhatunk. Jelen esetben ez különösen fontos volt, hiszen az EOP betegek nagy részére jellemző a száraz szem, ezért a mintavételi idő alatt sok esetben csak kis mennyiségű (5–10 µl) könnyet tudtunk gyűjteni. A 2 perces mintavételi idő mellett több tényező figyelembevételével döntöttünk. Ez az időtartam a páciens által még jól tolerálható, de már elegendő könny mennyiség áll rendelkezésre a további feldolgozáshoz.¹⁹ Ismert, hogy egy szekretált fehérje, citokin könnybe való szekréciós rátája (release) sokkal pontosabb indikátor, mint a koncentráció, mivel a könnytermelés sebessége egyénenként igen eltérő lehet.⁹ A könnyalkotók 2 perc alatti termelődése (pg/2 min) széles körben elfogadott paraméter, ezért elemzéseinkhez mi is ezt a mértékegységet választottuk.

Graves-Basedow-kórban a szövetek TNF-α-, IL-1β- és IL-6-koncentrációja megnő,⁸ a szérumban pedig az IL-6 szintje emelkedik.²⁶ Ezzel ellentétben, vizsgálataink során nem találtunk szignifikáns különbséget a GB betegek és kontrollok könnye között a fenti citokinek vonatkozásában. Ebből arra következtetünk, hogy EOP esetén a proinflammatoricus citokinek megjelenése a könnyben nem a GB-kórnak, hanem magának az orbitopathiának a következménye.

A könnybe szekretálódó citokinek és kemokinek forrása többféle lehet; a könnymirigy és a kötőhártya járulékos könnymirigyei, a fibroblastok és a szemfelszínre vándorló immunokompetens sejtek mind felelősek lehetnek a különböző citokinek felszabadulásáért.¹ Újabban a szemfelszín érintettségét az autoimmun folyamat közvetlen megnyilvánulásának tekintik EOP esetén, nem pedig az exophthalmus mechanikai hatásának; a kötőhártya korai érintettségét Graves-Basedow-kórban pedig a manifest EOP előfutárának tartják.²⁸

Az EOP betegek könnyében szignifikánsan nagyobbak találtuk a TNF-α-, IL-1β-, IL-6-, IL-18-, IL-17A-, IL-13- és RANTES-release értékét a kontrollcsoportéhoz viszonyítva. A TNF-α és IL-1β macrophag eredetű citokinek, és az EOP patogenezisében kulcsszerepet játszanak.^{17, 24} A könnybe nagyobb mértékben szekretálódó TNF-α és IL-1β felveti ezek szerepét nemcsak a retrobulbaris kötőszövetben, hanem a

könnymirigyben és a szemfelszínen is. Az IL-1 β aktíválja a fibroblastokat, amelyek ennek hatására kemokinek termelnek, többek között RANTES-t,¹⁰ amelyek további lymphocytainfiltrációt váltanak ki. Mindez magyarázhatja az EOP betegek könnyében mért magas RANTES-release-értéket. Összefüggést találtunk az IL-1 β - és RANTES-, valamint IL-1 β - és IL-18-release-értékek között. Korábban mind EOP, mind GB betegek szérumban emelkedett IL-18-koncentrációt írtak le.²³ Jelen vizsgálatunkban az IL-18-release csak az EOP betegek könnyében bizonyult szignifikánsan nagyobb-nak a kontrollokéhoz képest, a GB páciensek könnyében nem.

Az IL-6 vonatkozásában több mint kétszeres release-emelkedést tapasztaltunk az EOP betegek könnyében a kontroll csoporthoz viszonyítva. Megfigyeltük továbbá, hogy a CAS és az IL-6-release pozitív korrelációt mutat. Ez arra enged következtetni, hogy összefüggés van a betegség aktivitása és az IL-6 könnybe való szekréciója között. Az IL-6 és az EOP összefüggésének felvetése nem új keletű, korábban a szérumban IL-6-koncentráció emelkedéséről mind EOP, mind GB-kór esetén beszámoltak.²⁶ Ugyanakkor ismert, hogy a szérumban IL-6-szintjét számos egyéb tényező, például a pajzsmirigyhormonok szintje vagy az alkalmazott terápia is befolyásolhatja, ezért az EOP aktivitásának meghatározására nem használható.²⁷

Az endokrin orbitopathia száraz szemmel jár. Ennek okai a csökkent könnytermelés (úgynevezett nem Sjögren-típusú száraz szem),¹¹ másrészt az exophthalmus miatti fokozott könnypárolgás.¹⁶ Míg a kontrollcsoportban a citokinrelease és a könnytermelés között szoros összefüggést találtunk, addig egyik betegcsoportban sem igazolódott korreláció a könnytermelés és egyik citokin release-értéke között sem. Eredményeink az irodalmi adatokkal egybehangzóak,¹³ miszerint mind az endokrin orbitopathiás, mind az orbitopathia nélküli Graves–Basedow-kóros páciensek könnytermelése csökkent a kontrollcsoportéhoz képest. Ugyanakkor Gurdal és mtsai is megemlíti, hogy a szemfelszíni érintettség sok esetben megelőzi a klasszikus EOP tüneteinek kialakulását, így a GB csoportban több olyan beteg is lehet, akinél klinikailag az EOP még nem igazolt, de már zajlik a retrobulbaris autoimmun gyulladás („szubklinikus” EOP). Ahogyan a szemfelszíni érintettség is korábban megjelenik,¹² a proinflammatorikus citokinek felszabadulása is megelőzheti a tünetek megjelenését, így korai jele lehet az orbita érintettségének Graves–Basedow-kórban.

Az IL-13 egy T-helper-2 citokin, melynek főként az IgE-mediált immunitásban van szerepe. Krónikus szemfelszíni gyulladás esetén, különösen, ha ahhoz a szaruhártya érintettsége (keratopathia) is társul, a könnyben az IL-13 és eotaxin-1 szintje megemelkedik.⁴ A Graves–Basedow-kóros betegek mintegy harminc százalékában a szérumban IgE-szintje emelkedett, illetve a betegek közel harmadánál a Th2-lymphocyták fokozott IL-13-szekréciója is megfigyelhető.³⁰ Vizsgá-

lataink során az EOP betegek könnyében észlelt emelkedett IL-13-release összefüggésben lehet az ilyen betegekre jellemző magasabb szérumszinttel, valószínűbb azonban az a feltételezés, hogy a szemfelszíni és szaruhártya-érintettség következtében alakult ki.

Az összes vizsgált marker vonatkozásában (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-17A, IL-13 és RANTES) megfigyeltük, hogy release-értékük az EOP csoportban a kontrollokénál szignifikánsan nagyobb volt. Megfigyeltük azt is, hogy minden vizsgált paraméter esetén a release-érték a GB csoportban az EOP és a kontroll csoport értékei között volt (1. táblázat, 1. ábra). Feltételezzük, két másik tanulmány szerzőivel egyetértésben,^{12, 13} hogy az autoimmun folyamat magát a kötőhártyát és a szemfelszín egyéb szöveteit is érinti. A GB csoportban kapott „köztes” release-értékek pedig annak következményei, hogy a Graves–Basedow-kóros páciensek között voltak olyanok, akiknek a vizsgálat időpontjában még nem volt orbitopathiája, nem voltak klinikai tünetei vagy detektálható elváltozása, de az orbita kötőszöveti és a könnymirigy már érintettek voltak („szubklinikus EOP”). Irodalmi adatok szerint a szubklinikus orbitaérintettség nem ritka, a Graves–Basedow-kóros betegek közel 70%-ában írtak le külső szemizom megvastagodást.⁷ Feltételezéseink szerint egyes esetekben a szubklinikus orbitaérintettség Graves–Basedow-kórban nem manifesztálódik, míg más esetekben valódi endokrin orbitopathia alakul ki, az arra jellemző kötőszöveti átalakulással, amely a könnyben is reprezentálódik.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy endokrin orbitopathiában a könnyfilm citokin-összetétele megváltozik, a TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-17A, IL-13, valamint a RANTES szekréciója megemelkedik. A Graves–Basedow-kóros betegek könnyében megfigyelhető magasabb tendencia arra utal, hogy klinikailag detektálható szemtünetek nélküli esetekben is számolni kell „szubklinikus” orbitaérintettséggel. Igazoltuk, hogy a könnyben mért IL-6-release és a mindennapi gyakorlatban az aktivitás megítélésére használt CAS-érték egymással összefügg, így a könny IL-6-release mérése az aktivitás jelzője lehet endokrin orbitopathiában.

Irodalom

1. Carreno E, Enriquez-de-Salamanca A, Teson M, Garcia-Vazquez C, Stern ME, Whitcup SM, Calonge M: Cytokine and chemokine levels in tears from healthy subjects. *Acta Ophthalmologica* 2010; **88**: 250-258.
2. Cavusoglu T, Nurozler AB, Titiz C, Ustun H, Aral Y, Ozer E, Kasim R, Tezel S: Tear function and ocular surface changes in multinodular goiter patients. *Ophthalmologica* 2007; **221**: 264-268.
3. Chang TC, Huang KM, Chang TJ, Lin SL: Correlation of orbital computed-tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves-disease. *Clinical Endocrinology*, 1990; **32**: 551-558.
4. Cook EB: Tear cytokines in acute and chronic ocular allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; **4**: 441-445.

5. **Dias AC, Modulo CM, Jorge AG, Braz AM, Jordao AA, Bertazzoli R, de Paula JS, Rocha EM:** Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor beta-1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2007; **48**: 3038-3042.
6. **Eckstein A K, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kohler K, Esser J, Kruger C, Quadbeck B, Steuhl K P, Gieseler RK:** Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2004; **82**: 291-297.
7. **Enzmann DR, Donaldson SS, Kriss JP:** Appearance of Graves-disease on orbital computed-tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1979; **3**: 815-819.
8. **Feldmann M, Brennan FM, Chantry D, Haworth C, Turner M, Katsikis P, Londei M, Abney E, Buchan G, Barrett K, Corcoran A, Kissonerghis M, Zheng R, Grubeckloebenstein B, Barkley D, Chu CQ, Field M, Maini RN:** Cytokine assays – Role in evaluation of the pathogenesis of autoimmunity. *Immunological Reviews* 1991; **119**: 105-123.
9. **Fodor M, Facsko A, Rajnavolgyi E, Harsfalvi J, Bessenyei E, Kardos L, Berta A:** Enhanced release of IL-6 and IL-8 into tears in various anterior segment eye diseases. *Ophthalmic Research* 2006; **38**: 182-188.
10. **Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ:** Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid* 2008; **18**: 953-958.
11. **Gilbard JP, Farris RL:** Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmologica* 1983; **61**: 108-116.
12. **Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK:** Occult Thyroid Eye Disease in Patients Presenting with Dry Eye Symptoms. *American Journal of Ophthalmology* 2009; **147**: 919-923.
13. **Gurdal C, Sarac O, Genc I, Kirimlioglu H, Takmaz T, Can I:** Ocular Surface and Dry Eye in Graves' Disease. *Current Eye Research* 2011; **36**: 8-13.
14. **Kainz H, Bale R, Donnemiller E, Gabriel M, Kovacs P, Decristoforo C, Moncayo R:** Image fusion analysis of Tc-99m-HYNIC-octreotide scintigraphy and CT/MRI in patients with thyroid-associated orbitopathy: the importance of the lacrimal gland. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003; **30**: 1155-1159.
15. **Khalil HA, Dekeizer RJW, Kijlstra A:** Analysis of tear proteins in Graves ophthalmopathy by high-performance liquid-chromatography. *American Journal of Ophthalmology* 1988; **106**: 186-190.
16. **Khurana AK, Sunder S, Ahluwalia BK, Malhotra KC:** Tear film profile in Graves ophthalmopathy. *Acta Ophthalmologica* 1992; **70**: 346-349.
17. **Kumar S, Bahn RS:** Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; **88**: 4246-4250.
18. **Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, Calder VL:** Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clinical and Experimental Allergy* 2006; **36**: 777-784.
19. **Li KJ, Chen ZY, Duan F, Liang JW, Wu KL:** Quantification of tear proteins by SDS-PAGE with an internal standard protein: A new method with special reference to small volume tears. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010; **248**: 853-862.
20. **Malvitte L, Montange T, Vejux A, Baudouin C, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Lizard G:** Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *British Journal of Ophthalmology* 2007; **91**: 29-32.
21. **Moncayo R, Baldissera I, Decristoforo C, Kendler D, Donnemiller E:** Evaluation of immunological mechanisms mediating thyroid-associated ophthalmopathy by radionuclide imaging using the somatostatin analog In-111-octreotide. *Thyroid* 1997; **7**: 21-29.
22. **Mrugacz M, Kaczmarek M, Bakunowicz-Lazarczyk A, Zelazowska B, Wysocka J, Minarowska A:** IL-8 and IFN-gamma in tear fluid of patients with cystic fibrosis. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 2006; **26**: 71-75.
23. **Mysliwiec J, Kretowski A, Stepień A, Mironczuk K, Kinalska I:** Interleukin 18 and transforming growth factor beta 1 in the serum of patients with Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *International Immunopharmacology*, 2003; **3**: 549-552.
24. **Natt N, Bahn R S:** Cytokines in the evolution of Graves' ophthalmopathy. *Autoimmunity*, 1997; **26**: 129-136.
25. **Okrojek R, Grus FH, Matheis N, Kahaly GJ:** Proteomics in Autoimmune Thyroid Eye Disease. *Hormone and Metabolic Research* 2009; **41**: 465-470.
26. **Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, Passeri M, Giuliani N, Minelli R, Braverman LE, Roti E:** Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996; **81**: 2976-2979.
27. **Salvi M, Pedrazzoni M, Girasole G, Giuliani N, Minelli R, Wall JR, Roti E:** Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *European Journal of Endocrinology* 2000; **143**: 197-202.
28. **Versura P, Campos EC:** The ocular surface in thyroid diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2010; **10**: 486-492.
29. **Wiersinga WM, Smit T, Vandergaag R, Mourits M, Koornneef L:** Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmic Research* 1989; **21**: 73-82.
30. **Yamada T, Sato A, Komiya I, Nishimori T, Ito Y, Terao A, Eto S, Tanaka Y:** An elevation of serum immunoglobulin E provides a new aspect of hyperthyroid Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; **85**: 2775-2778.

Levelezési cím: Dr. Ujhelyi Bernadett
 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szemklinika
 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 Tel./fax: 52/255-456, mobil: 70/391-0691
 E-mail: bujhelyi@med.unideb.hu

AZ Y-KROMOSZÓMA SZERKEZETI RENDELLENESSÉGEINEK GENOTÍPUS-FENOTÍPUS ÖSSZEFÜGGÉSEI

Dr. Haltrich Irén

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A humán férfi nemi kromoszóma az Y, génjei irányítják és ellenőrzik a gonádok nemi differenciációját (SRY, nemet determináló Y-régió gén), a spermatogenezist (AZF, azoospermia faktor régió), szerepük van a fejlődésben és a növekedésben (GCY, növekedést ellenőrző Y-kromoszóma locus; SHOX, alacsony növésért felelős homeobox gén). Az Y-kromoszómán pseudoautoszomális, eukromatikus és heterokromatikus régiók különíthetők el. Az eukromatikus régióra jellemző a három családból származó DNS-szekvencia (transzponált X, degenerált X, amplikon) mozaikos előfordulása. Az Y a legkisebb emberi kromoszóma, a legkevesebb génnel és a legtöbb ismétlődési szekvenciával rendelkezik. Az eukromatikus férfi nem specifikus Y (MSY) régió genetikailag izolált szakasz, amelyben az ismétlődési motívumoknak köszönhetően gyakran képződnek deléciók, duplikációk, inverziók, amelyek újabb szerkezeti rendellenességeket generálhatnak. Az Y-kromoszóma leggyakrabban szerkezeti átrendeződései az izodicentrikus és a gyűrű Y-kromoszóma, valamint a hosszú kar különböző típusú deléciói. E szerkezeti rendellenességek hatása a gonádok differenciálódására és a szomatikus fejlődésre rendkívül változatos, mivel az átrendeződések különböző töréspontúak lehetnek, a duplikációk és a deléciók különböző géneket érhetnek, és a sejtek mitotikus instabilitása különböző fokú, leggyakrabban 45,X mozaicizmust eredményezhet. A betegek fenotípusa lehet normális és/vagy infertilis férfi nemű, nőnemű Turner-stigmákkal vagy azok nélkül, és a két nem különböző fokú átmenetei. A genetikai vizsgálatokat egy olyan megtervezett algoritmus szerint célszerű elvégezni, amely felfedi az Y-kromoszóma szerkezeti átrendeződésének részleteit, valamint a különböző szövetek mozaicizmusát, segítve a korrekt nemi besorolást és a gonádneoplasia megelőzését.

Kulcsszavak: Y-kromoszóma, nemi kromoszóma mozaicizmus, dicentrikus kromoszóma, gyűrűkromoszóma, deléció, Turner-szindróma, infertilitás

Haltrich I: GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATIONS OF Y CHROMOSOME STRUCTURAL ABNORMALITIES

SUMMARY: The human Y is male specific chromosome; its genes are involved in the control of the process of the determination of gonads (sex determining region Y chromosome, SRY) and spermatogenesis (azoospermia factor, AZF) as well as control of the growth and development (SHOX, short stature homeobox-containing gene and GCY, grow control Y chromosome). The Y chromosome is composed of pseudoautosomal, euchromatic and heterochromatic regions. All euchromatic sequences fall into three classes: the X degenerate, X transposed and ampliconic ones. It is the smallest in size with least number of genes, but the highest copy number of the repetitive sequences. The euchromatic male specific Y region is genetically isolated, less-recombined region, therefore undergoes mutation, deletion, amplification of repetitive sequences, which predispose it to different Y structural rearrangements. Dicentric Y as well as ring Y chromosomes and deletions of the long arm are the most common structural abnormalities of the Y chromosome. The influence of Y structural aberration on gonadal and somatic development is extremely variable, because of the different position of the break points, diversity of genes interested in duplications and deletions as well as mitotical instability of cells determining variable degrees of mosaicism, in particular 45,X cell line. The phenotype could be almost normal or infertile males, females with or without stigmas of Turner syndrome, and various degrees of genital ambiguities. The author suggests the necessity of a rational algorithm of genetic investigations for the characterization of the rearranged Y chromosome and assessment of mosaicism in many tissues providing a correct sex assignment and prevention of neoplastic gonadal disease.

Key words: Y-chromosome, sex chromosome mosaicism, dicentric chromosome, ring chromosome, deletion, Turner syndrome, infertility

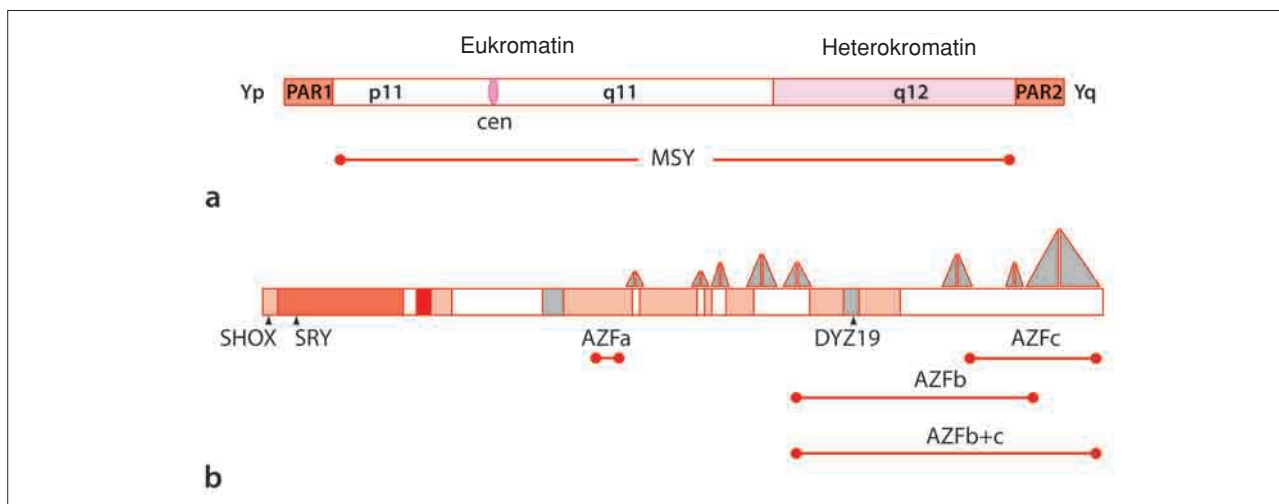
Magy Belorv Arch 2012; 65: 304–311.

1. A humán Y kromoszóma eredete és felépítése

Az Y a humán férfi nemi kromoszóma, génjei irányítják és ellenőrzik a gonádok nemi differenciációját (Yp), a spermatogenezist (Yq), és szerepük van a növekedésben, a csontok fejlődésében. Morfológiai szempontból egy rövid karból (Yp) és egy hosszú karból (Yq) áll, amelyeket a centroméra választ el egymástól. A DNS-szekvenciák természete alapján pszeudoautoszomális, eukromatikus és heterokromatikus régiók különíthetők el rajta. Az Y-kromoszóma egyike a legkisebb emberi kromoszómáknak, a genom 2-3%-át képviseli mindössze, átlagosan 60 Mb hosszúságú (1. ábra).²³

A humán nemi kromoszómák ősei kb. 300 millió évekkel ezelőtt a hüüllőknél jelentek meg. Az X- és Y-kromoszómapár keletkezése olyan autoszómapárra vezethető vissza, melyekben a nemet meghatározó gének halmozódtak fel. Azóta a nemi kromoszómáink számos

változáson mentek át, és ez különösen érvényes az Y-kromoszómára, mely génjeinek több mint 90%-át elvesztette. Az összes kromoszóma közül az Y rendelkezik a legkevesebb génnel és a legtöbb ismétlődési szekvenciával. Az Y karjainak két végén található, együttesen 2,6 Mb nagyságú pszeudoautoszomális régiók (PAR1 és PAR2) megőrizték az X-kromoszóma végeivel homológ szekvenciáikat, ezért velük alkotva párt, részt vesznek a spermatogenezis során a meiotikus rekombinációban. Az Y többi része (95%-a) a nem rekombináló Y (NRY), ahol egyrészt felhalmozódtak a hím nem specifikus génjei (MSY), másrészt, mivel kevésbé érvényesül az evolúció szelekciós nyomása, az itt keletkező hibák rögzültek számos nem működő „pseudogén”, direkt és fordított sorrendű ismétlődési motívum, palindrom szekvencia keletkezését eredményezve. Az MSY nagy része egyetlen blokkban öröklődő 30 Mb hosszúságú heterokromatin, amely a DYZ1 és DYZ2



1. ábra. Az Y-kromoszóma felépítése

a) Az Y-kromoszóma sematikus ábrázolása. A rövid kart (Yp) a centroméra (cen) választja el a hosszú kartól (Yq). Az Y-kromoszóma eukromatikus része fehér színű, heterokromatikus részei szürke kockás mintázatúak. Az Y-kromoszóma két végén fekete színben láthatóak a pszeudoautoszomális régiók (PAR1, PAR2), amelyek az Y-kromoszóma 95%-át kitöltő férfi nem specifikus Y-régiót (MSY, „male specific Y”) fogják közre.

b) Az eukromatikus régió kinagyított részletén a három családból származó DNS-szekvenciák vannak feltüntetve: a rövid karon fekete színben a „transzponált X”, a rövid és hosszú karon sötétszürke színben a „degenerált X” és világosszürke színben az amplikonok. Az amplikonok nagy része a hosszú karon található, fekete kockás mintázatú háromszög jelzi a 8 palindrom blokkot. A férfi nemhez kapcsolódó fontosabb gének és régiók: a rövid karon a nemet determináló Y-régió gén (SRY), közvetlenül a szomszédságában, közel a PAR1-régióhoz az X- és Y-kromoszómán egyaránt jelen lévő, testmagassággért felelős SHOX gén, és a hosszú karon a spermatogenezisért felelős azoospermiafaktor (AZF) régiói láthatók.

A heterokromatikus részek (a centromera és a DYZ19) szürke kockás mintázatúak

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE: **AZF**: azoospermia faktor; **DAPI**: 4',6-diamidino-2-fenilindol nevű fluoreszcens festék; **Dic**: dicentrikus; **FISH**: fluoreszcens in situ hibridizáció; **GCY**: növekedést ellenőrző Y-kromoszóma régió (grow control Y chromosome); **ICSI**: intracitoplazmatikus spermiuminjektálással történő fertilizációs technika; **LINE**: „long interspersed nuclear elements” típusú ismétlődési szekvencia; **MSY**: hím nem specifikus gének (male specific Y); **NRY**: nem rekombináló Y (non recombining Y); **PAR1** és **PAR2**: pszeudoautoszomális régió 1 és 2; **PCR**: polimeráz láncreakció; **SHINE**: „short interspersed nuclear elements” típusú ismétlődési szekvencia; **SHOX**: alacsony növésért felelős homeobox gén (short stature homeobox-containing gene); **SRY**: nemet determináló Y-régió gén (sex determining region Y chromosome gene); **STS**: site-tagged sequence; **TSPY**: testisspecifikus Y-fehérje-kódoló gén (testis-specific protein Y-encoded gene)

családhoz tartozó, nagyszámú tandem oligonukleotid elemekből álló ismétlődési szakasz. Ez a DAPI-festéssel erősen fluoreszkáló, változó méretű, polimorf szakasz citogenetikailag az Yq12 régióhoz felel meg.

Az MSY többi része – kb. 23 Mb – eukromatikus természetű, 8 Mb a rövid karon és 14,5 Mb a hosszú karon található. Az MSY kódoló szakaszai Alu, LINE és SHINE ismétlődési elemekkel vannak körülhatárolva, és három családból származó, mozaikos előfordulású DNS-szekvenciákból állnak (1. ábra):

1. A „transzponált X” 3,4 Mb nagyságú és 99%-ban megegyezik egy Xq21.2 kromoszóma hosszú kar darabával, amely mintegy 3-4 millió éve tevődött át az Y-kromoszóma rövid karjára. Ez a régió génekben igen szegény, 60%-ban LINE típusú ismétlődési szekvenciából áll.

2. A „degenerált X” 8,5 Mb nagyságú, szétszórva helyezkedik el a rövid és a hosszú karon, számos pszeudogén és X-kromoszóma-töredék jellemző rá, ami az X- és az Y-kromoszóma közös autoszóma eredetét bizonyítja. Ebben a régióban 16 fehérjekódoló gén található, amelyek közül a rövid kar PAR1 régiójának szomszédságában található SRY, nemet determináló Y-regió gén játszik főszerepet az indifferens gonádok testisszé történő differenciálódásában.

3. Az „amplikon” DNS-család 8 blokkban szétszórva található az Y-kromoszóma hosszú karon. Az amplikonokra jellemző a tükrkép motívumok sokszoros ismétlődése, az úgynevezett palindrom szekvenciák, amelyek körbefogják a spermatogenezisért felelős azoospermia-faktor (AZF) géncsalád tagjait (AZFa, AZFb, AZFc, AZFc/gr/gr).¹⁸

2. Az Y-kromoszóma szerkezeti rendellenességei

Az Y-kromoszómán található sok ismétlődésnek köszönhetően számos másolási hiba keletkezhet, amelyeket a homológ kromoszóma hiányában nem lehet kijavítani, legfeljebb „bestopolni”. Ezért az Y-kromoszómán könnyen keletkeznek törések, amelyek deléciók, duplikációk, inverziók és más szerkezeti rendellenességek kialakulásához vezethetnek. Amennyiben azonos vagy ellenkező irányú ismétlődési motívumok veszik körül a géneket és a repetitív szekvenciák rekombinálódnak, könnyen keletkezhetnek olyan mikrodeléciók, amelyek a gének kiesését eredményezik. Nem véletlen, hogy a palindrom szekvenciákban gazdag AZF géncsalád különböző méretű és kombinációjú mikrodeléciója felelős a férfi infertilitás 10–20%-áért.¹³ Jelen tanulmány az Y-kromoszóma olyan szerkezeti rendellenességeire fókuszál, amelyek jelentős hatással vannak a fenotípus alakulására, a férfi infertilitással kapcsolatos Y mikrodeléciós problémakörrel csak érintőlegesen foglalkozik.

2.1. Az Y-kromoszóma hosszú kar deléciói

Az Y-kromoszóma hosszú kar deléciók lehetnek nagy terminális deléciók, amelyek a terjedelmes heterokro-

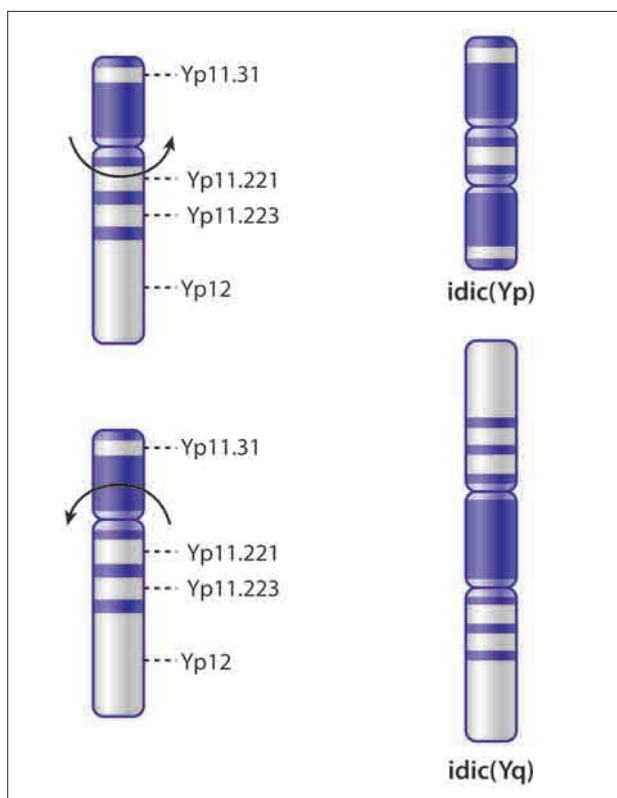
matint, esetleg a vele szomszédos régiókat érintik, és lehetnek úgynevezett mikrodeléciók, amelyek a spermatogenezisért felelős AZFb,c vagy b+c régiók interstitialis elvesztését eredményezik. Érdekes módon a deléciós Y-kromoszóma, annak ellenére, hogy egyetlen centromerával rendelkezik, gyakran 45,X mozaikosságot eredményez.^{16, 17} A 45,X/46,XY mozaikos karyotipusú Turner-szindrómás nők, normális fenotípusú és/vagy infertilis férfiak, illetve interszexuális betegek Y-kromoszóma vizsgálatánál az AZF régió gyakori ($\approx 50\%$) mikrodelécióját írták le.^{13, 17} A deléciós Y mitotikus instabilitását a heterokromatin elvesztésével magyarázzák.^{5, 9} Valószínű, hogy az Y-kromoszóma disztális végén lévő, illetve az AZFb régiót határoló heterokromatin blokk, amely mikrodeléciók során az AZFb-vel együtt vesztődik el, mitózisok során a páratlan Y-kromoszóma stabilitását biztosítja.⁹ Ha G-sávok karyotipuselemzéssel az átlagosnál kisebb Y-kromoszómát azonosítunk, Dapi-festéssel detektálhatjuk a heterokromatin meglétét vagy hiányát, és az Yq szubtelomerikus FISH-próbával ellenőrizhetjük, hogy a hosszú karon terminális vagy interstitialis deléció történt. Az Y mikrodeléciók G-sávok kromoszómákon nem láthatók, a mikrodeléciókat Y-specifikus STS-markerek PCR-vizsgálatával lehet azonosítani.^{13, 25}

2.2. A dicentrikus Y-kromoszóma

Az Y-kromoszóma leggyakoribb szerkezeti átrendeződése az izodicentrikus Y-kromoszóma, az idic(Y), mely az összes Y szerkezeti rendellenesség 40%-át teszi ki.⁸ A dicentrikus kromoszóma (dic) két ugyanazon kromoszómából származó testvérkromatida szegmensből áll. Ha mindkét eltört szegmens rendelkezik centromerával és a töréspontok végei U alakban összetapadnak, két centromerával rendelkező izodicentrikus Y-kromoszóma keletkezik. A centromera nélküli összeforrt szegmensek elvesznek, nem tudván sejtosztódáskor a magorsóhoz kötődni (2. ábra).

2.2.1. Y rövid kar izodiszómia, idic(Yp)

A leggyakoribb a rövid kar izodiszómiája, az idic(Yp), amikor a töréspont az Y hosszú karját érinti, általában közvetlenül a centromera alatti q11 régióban, és a megduplázódott szegmensvégek összeforradásával olyan két centromerájú derivátum Y-kromoszóma keletkezik, amely két rövid karból áll, és csaknem az egész hosszú kar (Yq11qter) hiányzik. Mivel a spermatogenezisért felelős AZF gének érintettek a delécióban, az idic(Y)(q11) mindig *de novo* átrendeződés, ismétlődési kockázata gyakorlatilag nincs. Az Yq12 töréspontú idic(Yp) jóval ritkábban fordul elő.^{2, 8, 25} Az idic(Yp) G-sávok analízissel nehezen felismerhető, mivel mérete megegyezik az átlagos Y-kromoszómáéval, és csak az egyik centromera különböztethető meg a mikroszkópos készítményen, mivel a másik rendszerint inaktívulódik és pszeudodicentrikus kromoszóma (psu dic) ke-



2. ábra. A dicentrikus Y-kromoszómák keletkezésének sematikus ábrázolása

A rövid kar izodiszómiája, az *idic(Yp)* esetében (felül) a töréspont az Y-kromoszóma hosszú karját érinti, általában a centromera alatti q11 régióban, a centromerával rendelkező szegmensek végei U alakban összetapadnak két rövid karból, két centromerából álló derivátum Y-kromoszómát eredményezve, melynek csaknem az egész hosszú karja (Yq11qter) hiányzik. A hosszú kar izodiszómiája, az *idic(Yq)* esetében (alul) a töréspont az Yp11 rövid kar régióban lokalizálható, és a derivátum Y-kromoszóma a teljes hosszú kar két kópiáját hordozza, viszont nem rendelkezik a rövid kar terminális (p11pter) régiójával. A centromera nélküli, összeért szegmensek mindkét esetben már a dicentrikus Y-kromoszóma keletkezését követő első osztódáskor elvesznek

letkezik.² Másfelől, mivel a heterokromatikus régió elvesztődik, könnyen összetéveszthető az Yq12 hosszú kar delécióval, aminek nincs számottevő klinikai következménye.

2.2.2. Y hosszú kar izodiszómia, *idic(Yq)*

Az Y-kromoszóma hosszú kar izodiszómiája, *idic(Yq)* esetében az Y-kromoszóma rövid karján az Yp11, Yp11.2, Yp11.3 régióban lokalizálható a töréspont, és a két, centromerával rendelkező szegmens tükröképeszerű fúziójának eredményeként olyan dicentrikus Y-kromoszóma jön létre, amely a teljes hosszú kar két kópiáját hordozza, viszont nem rendelkezik a rövid kar PAR1 régiójával. A rövid kar deléció a növekedésért

felelős SHOX gén elvesztését eredményezi, de érinteti a testicularis determinációért felelős SRY gént is.

FISH-vizsgálatokkal igazolták, hogy a *dic(Y)* kromoszóma leggyakrabban az apai gametogenezis során az első meiózissal, ritkábban a megtermékenyített petesejt elsődleges mitózisával keletkezik, amelyet a következő osztódások során az acentrikus fragmentum elvesztése követ.²⁰ A posztzigotikus mitózisok folyamán létrejött *dic(Y)* mellett elméletileg 46,XY normális populációnak is jelen kellene lennie. Kevés irodalmi adat van *dic(Y)/46,XY* mozaikos formára, ami magyarázható azzal, hogy posztzigotikus *dic(Y)* átrendeződés ritkább, vagy a vizsgálati anyagként használt lymphocytákban a normális populáció gyengébben van képviselve, mint a másfajta szövetekben.²

Függetlenül attól, hogy a töréspont a hosszú vagy a rövid kart érinti, az *idic(Y)* a két centromerának köszönhetően rendkívül instabil, és a mitózisok során könnyen elvesztődik, ami 45,X mozaikos sejtpopuláció megjelenését eredményezi az esetek 95%-ában.^{2, 8, 19, 24, 25} A mitózisok során az *idic(Y)* bizonyos stabilitásra tehet szert, ha az egyik centromera inaktívulódik. A két centromera közelsége negatívan befolyásolja az inaktivációt. Ezzel magyarázható, hogy az *idic(Yp)* instabilabb, mivel a 11q töréspont közelebb van a centromerához, és a 45,X mozaicizmus mértéke általában nagyobb, mint az *idic(Yq)* esetekben.⁹ A mozaicizmus foka szövetenként is változhat, a vér lymphocytáinak mozaikossága nem tükrözi minden esetben a többi szövet, különösen a gonádok mozaikosságának mértékét. Ezért a genotípus-fenotípus összefüggések könnyebben feltárhatók, ha más szövetek (fibroblast, buccalis hámszövetek és lehetőség szerint a gonádok) X- és Y-kromoszóma-státusát is felmérjük.^{2, 16} A mozaicizmus arányának különleges szerepe miatt mindig nagyszámú, lehetőleg több száz sejtet kell ellenőrizni, ami az interfázisos magok X/Y centromera próbákkal történő FISH-vizsgálatával kivitelezhető. Maga a dicentrikus kromoszóma a két szimmetrikusan elhelyezkedő centromerájával, Y-centromera-próbával könnyen azonosítható. Bár az *idic(Yq)* mérete általában nagyobb, mégsem lehet minden esetben a G-sáv és a centromera-FISH alapján elkülöníteni a hosszú kar izodiszómiát a rövid kar izodiszómiától. Az Y-kromoszóma rövid és hosszú kar szubtelomerikus próbáival azonosítani lehet a dicentrikus kromoszóma természetét. Az SRY és SHOX gének próbáival, illetve más töréspont meghatározását célzó próbákkal mindenképpen szükséges további FISH-vizsgálatokat végezni, mert segíthet a gyermek nemének megállapításában, a várható fenotípus kiszámításában.

A fenti két típusos és viszonylag gyakori (az általam elérhető szakirodalomban több száz, köztük két hazai esetet találtam)^{2, 8, 11, 15, 19, 20, 21, 24, 25} dicentrikus Y-kromoszómán kívül többszörös duplikációt és inverziót tartalmazó komplex átrendeződésű dicentrikus Y-kromoszómák is keletkezhetnek.^{5, 6, 20}

2.2.3. Gyűrű Y-kromoszóma, r(Y)

Ha az Y-kromoszóma rövid vagy/és hosszú kar terminális részén törés keletkezik, és a tört végek összetapadnak, gyűrű (ring) Y-kromoszóma keletkezik. A le-tört darab(ok), mivel nem rendelkeznek centromerával, elvesztődnek. A szubtelomerikus vagy a telomerikus szekvenciák fúziójával a genetikai anyag vesztesége nélkül is keletkezhet ring Y-kromoszóma. Az gyűrű Y-kromoszóma mitotikusan instabil, és a replikációk alkalmával elveszve 45,X mozaikosságot, vagy további Y-kromoszóma szerkezeti rendellenességeket eredményez. A ring kromoszómák nagy része de novo előfordulása, mindössze $\leq 1\%$ öröklődik, de az ICSI beavatkozások elterjedésével az örökölt ring (Y) esetek száma is növekedhet.^{1, 12}

3. Fenotípus-genotípus összefüggések

A gonád az egyetlen olyan nagyfokú plaszticitással rendelkező primordium, amelyből két különböző szerv, here vagy ovarium fejlődhet. Az SRY az a kulcs-gén, amelynek bizonyos expressziós szintje az embrionális fejlődésben bekapcsolja azt a bonyolult génkasz-kádot, amely testisspecifikus sejttípusok és struktúrák kialakulását eredményezi. Az SRY működésével kapcsolatban két elmélet ismert, az egyik szerint az SRY transzkripció aktivátor, amely him irányú elkötelezettséget iniciál, a másik szerint transzkripció represszor, amely gátolja a női irányú differenciálódást szabályozó géneket. A target gének teljes repertoárját egyik esetben sem ismerjük. Későbbiekben a differenciált gonádok női vagy férfi jellegű hormonjai irányítják a nemi fenotípus alakulását.⁴ Az Y-kromoszóma szerkezeti átrendeződése során az SRY gén elvesztődhet vagy megsérülhet, ami a teljes nemi differenciálódási folyamatot megzavarja.

Az Y-kromoszóma szerkezeti rendellenességeinek fenotípusbeli következményeit nehéz felmérni, mivel az átrendeződés maga igen változatos lehet, különböző töréspontokat érinthet, bizonyos régiók megduplázódhatnak, mások pedig elvesznek. Gyakran magát a szerkezeti aberrációt nehéz meghatározni, tekintettel az Y-kromoszóma nagyfokú polimorfizmusára.³ Az Y-kromoszóma szerkezeti rendellenessége nemi kromoszóma mozaikosságot eredményez az esetek 95%-ában, amelynek fokát, szöveti megoszlását technikailag nehéz feltárni. A dicentrikus Y-kromoszóma-hordozók klinikai szempontból széles skálán mozognak: lehetnek normális és/vagy infertilis férfi neműek, nőneműek Turner-stigmákkal vagy azok nélkül, de ismertek a gonáddiszgenezis különböző fokú átmenetei és a két nem keveredett formái is.^{3, 8, 19, 24, 25}

A dic(Y)-t hordozó páciensek fenotípusát két tényező befolyásolja: az SRY-t hordozó rövid kar megléte vagy hiánya, és az, hogy a 45,X arány milyen mértékben van képviselve a különböző szövettípusokban. A különböző szövetek mozaikossági foka különösen

az embrionális és főtális fejlődés során van nagy hatással a fenotípus alakulására. A 45,X populáció döntő szerepével magyarázható, hogy a női fenotípus gyakoribb, és az SRY jelenléte ellenére nem ritka a szexuális kétértelműség sem.^{3, 8, 19, 24, 25}

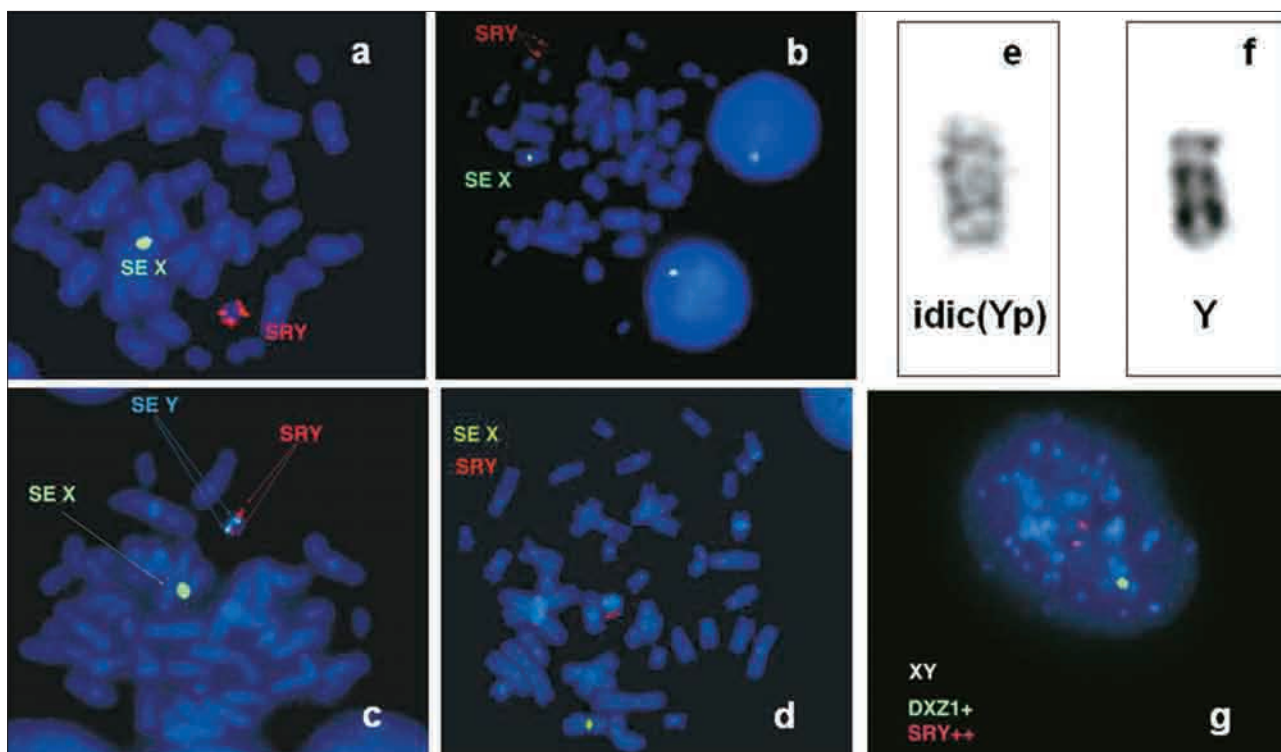
A rövid kar izodiszómiája gyakoribb, nagy részük 45,X mozaikos, de ismert néhány 46,X,idic(Y)(q11) homogén forma is, viszont egyetlen olyan betegről sincs irodalmi adat, aki 46,XY, azaz ép Y-kromoszómát hordozó sejtvonallal is rendelkezne. A fenotípusbeli megoszlás (54% női, 26% férfi, 18% interszexuális) csak kismértékben különbözik a hosszú kar izodiszómiájától. Valamennyi csoportban a betegek több mint fele SRY+ volt,^{3, 8, 25} akárcsak az általunk diagnosztizált beteg (3. ábra). A gonádok mozaikossági arányát illetően, a női fenotípusúak felénél a 45,X dominált csikgonáddal, a férfi fenotípusúaknál, a megtartott herében a dicentrikus Y-sejtek domináltak. Saját férfi fenotípusú újszülött betegünknel a lymphocytákban, fibroblast- és egyik oldali csikgonád sejteiben a 45,X/46,X,idic(Yp) arány 2 : 1 volt, a másik oldali megtartott testisben viszont a két populáció fele-fele arányban volt jelen (3. ábra). Vizsgálati eredményeink és az irodalmi adatok alapján arra lehet következtetni, hogy a dic(Yp) két SRY génje, ha az SRY gének szekvenciái épek, férfi fenotípust határoz meg, és kompenzálhatja akár a domináns 45,X klónt is.^{3, 5}

Az idic(Yp) betegek nemi fenotípusától független alacsony testmagasságának hátterében a 45,X populáció miatti növekedésért felelős *SHOX* gén haploinsufficiencia, illetve a q11 töréspontban elhelyezkedő *grow control Y chromosome (GCY)* lokusz sérülése áll. A normális genotípusú nőknél minkét X-kromoszómán aktív *SHOX* gén található, a Turner-fenotípusra jellemző alacsonynövést a gén egyik kópiájának elvesztése vagy mutációja okozza. A férfiak Y-kromoszómáján található *SHOX* gén szintén aktív, a férfi neműek növekedését a GCY lokuszban található gének is pozitívan befolyásolják.

Valamennyi idic(Yp) férfi azoospermiás, ami az Yq11 régióban lokalizálható spermatogenezisért felelős AZF gének részleges vagy teljes deléciójával áll összefüggésben.

Az irodalomból ismert hosszú kar izodiszómiás esetek 50%-a női, 20%-a férfi, 20%-a interszexuális fenotípusú, és a maradék 10%-nál ovarialis, testicularis vagy kevert gonáddiszgenezist diagnosztizáltak. Valamennyi ismert eset 45,X mozaikos forma, és csak néhány irodalmi adat utal egy harmadik, 46,XY normális genotípusú populáció meglétére.³ Valamennyi női fenotípusúnál az SRY meglététől függetlenül Turner-stigmákat azonosítottak.^{3, 8, 11, 19, 24, 25} E betegek alacsony növése az Yp11.3 töréspontban elhelyezkedő, a növekedésért felelős *SHOX* gén elvesztésével vagy sérülésével magyarázható.

Az esetek nagy részében a szexuális determináció nem korrelál a lymphocyták 45,X mozaicizmusának arányával, sem az SRY státusával. Bár kevés gonádge-



3. ábra. A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika citogenetikai laboratóriumában azonosított idic(Yp)-t hordozó újszülött G-sávos és FISH-vizsgálati eredményei. A FISH-vizsgálatok X- és Y-centromera (SE X, DXZ1 és SE Y), valamint SRY-specifikus próbákkal történtek. A perifériás vérben 2 : 1, míg a megtartott bal oldali herében 1 : 1 arányban azonosítottunk 45,X/46,X,idic(Yp) karyotypust, illetve FISH-mintázatot.

(a és b) A lymphocita metafázis kromoszómákon egy X-centromera (zöld) és két szimmetrikusan elhelyezkedő SRY gén jel (piros) látható. Az interfázisos magokon csak egy X-centromera ábrázolódik, az Y-kromoszóma deletálódott. (c) Aquafluoreszcens Y- (világoskék), valamint X- (zöld) centromera- és SRY- (piros) specifikus próba kottéval elvégzett hibridizáción szépen látszik az Y rövid kar izodiszómiájára jellemző két Y-centromera és két SRY jel. (d) Az X-centromera- és SRY-próbákkal elvégzett hibridizáció a gyermek apjánál normális férfi genotípusnak megfelelő FISH-mintázatot eredményezett. (e és f) A G-sávval az idic(Yp)(e) nehezen diagnosztizálható, mivel méretében nem különbözik az átlagos Y-kromoszómától (f), a sávok láthatósága és értelmezése nehéz a heterokromatinus régió lehetséges polimorfizmusa, valamint egyéb technikai okok miatt. (g) A hereszöveti sejtek felében egy X kromoszóma jel (zöld) és az idic(Yp)-re jellemző két SRY génjel (piros) volt látható

netikai vizsgálati eredmény áll rendelkezésre, valószínű, hogy a gonádok genotípusa a meghatározó jellegű a nemi fenotípus kialakulásában, és az embriogenezis során bizonyos szintű SRY-expresszió szükséges a herék kialakulásához. A nemi szervek kialakulása bonyolult mechanizmus, amelyet nagyszámú gén együttes működése, interakciója befolyásol, ezért akár egyetlen génhiba kóros irányba terelheti a gonádok fejlődési irányát.⁴

A gyűrű Y-kromoszómát hordozók fenotípusa szintén változatos, attól függően, hogy a gyűrű keletkezésekor a rövid vagy a hosszú karról törik ki egy darab, a deletált régió milyen géneket érint és a ring kromoszóma mennyire stabil. A gyűrű Y-kromoszómát hordozók általában férfiak, alacsony növésűek, infertilisek, vagy normális testmagasságúak, mérsékelt testicularis érzettséggel, ritkábban normális fertilitással, de ismert néhány női fenotípusú eset is. Amennyiben a gyűrű képződésekor a rövid kar terminális vége „törlődik ki”, és a PAR1 régióból a SHOX gén elvesztődik, de az SRY megtartott, leggyakrabban alacsony infertilitású

férfi fenotípus lesz az eredmény. Ritkábban az Y-kromoszóma rövid kar deléciós ring hordozók női fenotípusúak, amennyiben a delécia az SRY gént is érinti vagy a 45,X sejt vonal dominál. Az Y-kromoszóma hosszú kar terminális deléciójának önmagában nincs fenotípusbeli következménye, amennyiben csak a változó terjedelmű heterokromatin régió érintett. A 45,X/46,X,r(Y) mozaikosság mértéke befolyásolja a gyűrű Y-kromoszóma fenotípusbeli hatását.¹ A gyűrű Y-kromoszóma természetes úton örökíthető, amennyiben a rövid kar delécia minimális, nem érinti az SRY gént, a hosszú kar heterokromatin régiója megtartott, és ezáltal a 45,X mozaikosság aránya alacsony. A germinális sejtekben a gyűrű Y-kromoszómának interkromoszomális hatása is van, amennyiben a meiózis során keletkező sejtek számbeli elváltozására hajlamosít.¹²

Az AZFa és -b régióinak részleges vagy teljes mikrodélécia önmagában infertilitást okoz; az AZFc-t érintő mikrodélécia esetében csak ISCI úton történő megtermékenyítésre van lehetőség az általában igen

súlyos oligospermia miatt. Az Y-kromoszóma mikrodeléciót hordozó férfiaknál a 45,X mozaikos sejtvonal jelenléte súlyosbítja a spermatogenezis érintettségét. Ha a germinális sejtvonalat is érinti a mozaikosság, nemi kromoszóma nullizomias spermiumok keletkezhetnek.^{10, 13, 16, 17, 18}

Az Y-kromoszóma szerkezeti elváltozásának, illetve az ezzel összefüggő nemi kromoszóma mozaicizmusnak klinikai szempontból másik vetülete, hogy az így kialakuló diszgenetikus gonádok malignus elváltozásának kockázata 20–25%, ami az átlagosnál jóval nagyobb. A gonadoblastoma veszélye legnagyobb (30%) az olyan női fenotípusú, mozaikos karyotípusú betegeknél, akiknél a csikgonádban és/vagy az ovariumban az Y-kromoszóma vagy annak valamilyen töredéke megtartott.^{14, 22} A Turner-szindrómás betegek 8–12%-ában azonosítanak Y-kromoszómát hordozó sejtvonalat, és nagy részükben az Y-kromoszóma szerkezeti rendellenessége, mitotikus instabilitása okolható a szindróma kialakulásáért.⁷ A legerősebb onkogén hatása a *testisspecifikus Y-fehérje (TSPY)* nevű génnek van, amely az Y-kromoszóma rövid karjának MSY régiójában, 35 kópiában található meg.²³ Korábban általában a radikális megoldást, a gonadectomiát választották a malignus transzformáció megelőzésére. Napjainkban a nemi kromoszóma mozaicizmussal járó aszimmetrikus gonádokból megtartják azt, amelyik homogén szövetű, jól differenciált, női fenotípus esetén az ovariumot, férfi fenotípus esetén Y dominanciájú scrotalis herét. A pontosabb kockázatbecslés a gonadoblastomáért felelős TSPY gén kimutatási lehetőségén és a modern ultrahangkészülékek használatán alapszik. Az esetleges malignitás időben történő felismeréséhez elengedhetetlen a beteg szoros követése.^{7, 21, 22}

4. Következtetések

Az Y-kromoszóma szerkezeti átrendeződése során az SRY vagy más MSY-specifikus gén elvesztődhet vagy megsérülhet változatos típusú és súlyosságú nemi differenciálódási zavart okozva, amit az Y-aberráció miatt kialakuló 45,X mozaicizmus arányának és szöveti megoszlásának függvényében különböző irányban befolyásolhat. A helyes nemi besorolás az emberi életminőség, családalapítás és az egészségmegőrzés szempontjából egyaránt fontos. A gonáddiszgenézissel kapcsolatos genetikai vizsgálati eredmények tehát a betegség pontos diagnózisa és prognózisa szempontjából egyaránt fontosak. A vizsgálatokat az alábbi algoritmus szerint ajánlott elvégezni:

1. Karyotípus meghatározása, SRY gén azonosítása.
2. Rejtett mozaikosság feltárása és a helyes mozaikossági arány megállapítása X- és Y-centromera-próbákkal történő nagyszámú interfázisos sejt FISH-vizsgálatával.
3. A szöveti mozaicizmus ellenőrzése buccalis, vizeletbeli laphámsejtekből és fibroblastokból.

4. Gonádokból történő mintavétel és mindkét oldali gonád mozaikosságának, valamint SRY-státusának felmérése (általában a műtėti beavatkozások alkalmával van erre lehetőség).

Mivel a mozaikosság hátterében leggyakrabban az Y-kromoszóma szerkezeti rendellenessége áll, 45,X/46,XY vagy más mozaikos nemi kromoszóma sejtvonalak jelenléte esetében szükséges az Y-kromoszóma kritikus régióinak további FISH- és molekuláris genetikai elemzése. Ezek a vizsgálatok a töréspontok és bizonyos, prognosztikai szempontból fontos gének azonosítását célozzák. Ilyenek például a *TSPY* gének, melyeket a gonadoblastoma kialakulásával hoznak összefüggésbe; a növekedésért és a testmagasság alakulásáért felelős *SHOX* és *GXY* gének vizsgálata a növekedési hormonnal történő lehetséges kezelés érdekében; az AZF-régiók deléciós forró pontjainak vizsgálata, amelynek a családtervezésnél, a lehetséges ISCI-beavatkozással történő reprodukciónál van jelentősége. A perifériás vérből azonosított karyotípus, SRY-státus és mozaicizmus arány nem minden esetben áll összhangban a nemi fenotípussal. A gonádok szövettípusa meghatározó jellegű a fenotípus alakulásában. A genetikai nem meghatározásában ezért a gonádok SRY-státusának felmérése az optimális genetikai vizsgálat, amelyet azért is célszerű elvégezni, mert ha a férfi fenotípusú gonádsejtekből az Y-kromoszóma dominál, kisebb a gonadoblastoma rizikója is.

Irodalom

1. Arnedo N, Nogue's C, Bosch M, Templado C: Mitotic and meiotic behaviour of a naturally transmitted ring Y chromosome: reproductive risk evaluation. Hum Reprod 2005; **20**: 462–8.
2. Bouayed Abdelmoula N, Amouri A: Les chromosomes Y dicentriques. Premiere partie: les aspects cytogenetiques et moleculaires. Ann Biol Clin 2005; **63**: 263–78.
3. Bouayed Abdelmoula N, Amouri A: Les chromosomes Y dicentriques. Deuxieme partie: correlations phenotype-genotype. Ann Biol Clin 2005; **63**: 363–75.
4. Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. Nat Rev Genet. 2004; **5**: 509–21.
5. Bukvic N, Susca F, Gentile M, Tangari E, Ianniruberto A, Guanti G: An unusual dicentric Y chromosome with a functional centromere with no detectable alpha satellite. Hum Genet 1996; **97**: 453–6.
6. Fetni R, Krabchi K, Messier PE, Richer CL, Lemieux N: Characterization by fluorescence and electron microscopy in situ hybridization of a double Y isochromosome. Am J Med Genet 1996; **63**: 454.
7. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa NW, Muller J: Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. J Clin Endocrinol Metab 2000; **85**: 3199–202.
8. Hsu LYF: Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. Am J Med Genet 1994; **53**: 108.

9. **Jakubowski L, Jeziorowska A, Constantinou M, Kałuzewski B:** Molecular analysis of Y chromosome long arm structural instability in patients with gonadal dysfunction. *Clin Genet* 2000; **57**: 291-5.
10. **Jaruzelska J, Korcz A, Wojda A, Jedrzejczak P, Bierla J, Surmacz T, Pawelczyk L, Page DC, Kotecki M:** Mosaicism for 45,X cell line may accentuate the severity of spermatogenic defects in men with AZFc deletion. *J Med Genet* 2001; **38**: 798-802.
11. **Kim JW, Park SY, Ryu HM, Lee DE, Lee BY, Kim SY, Park YS, Lee HS, Seo JT:** Molecular and clinical characteristics of 26 cases with structural Y chromosome aberrations. *Cytogenet Genome Res.* 2012; **136**: 270-7.
12. **Layman LC, Tho SPT, Clark AD, Kulharya A, McDonough PG:** Phenotypic spectrum of 45,X/46, XY males with a ring chromosome and bilaterally descended testes. *Fertil Steril* 2009; **91**: 791-7.
13. **Li Z, Haines CJ, Han Y:** "Micro-deletions" of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. *J Genet Genomics*: 2008; **35**: 193-9.
14. **Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarrano E, Strocchi S, Nicoletti A, Mencarelli F, Pittalis M, Forabosco A, Cacciari E:** Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A* 2005; **135**: 150-4.
15. **Morava E, Hermann R, Czako M, Soltész G, Kosztolányi G:** Isodicentric Y chromosome in an Ullrich-Turner syndrome without virilization. *Am J Med Genet* 2000; **91**: 99.
16. **Nava FA, Puerta H:** Y chromosome microdeletions in 45,X/46,XY patients. *Am J Med Genet* 2006; **140A**: 1128-30.
17. **Patsalis PC, Skordis N, Sismani C, Kousoulidou L, Koumbaris G, Eftychi G, Stavrides G, Ioulianos A, Kitsiou-Tzeli S, Galla-Voumvouraki A, Kosmaidou Z, Hadjiathanasiou CG, McElreavey K:** Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y chromosome instability. *Am J Med Genet* 2005; **135A**: 145-9.
18. **Poongothai J, Gopenath TS, Manonayaki S:** Genetics of human male infertility. *Singapore Med J* 2009; **50**: 336-47.
19. **Ravel C, Siffroi JP:** Y chromosome structural abnormalities and Turner's syndrome *Gynecol Obstet Fertil.* 2009; **37**: 511-8.
20. **Robinson DO, Dalton P, Jacobs PA, Mosse K, Power MM, Skuse DH, Crolla JA:** A molecular and FISH analysis of structurally abnormal Y chromosomes in patients with Turner syndrome. *J Med Genet* 1999; **36**: 279-84.
21. **Ságodi L, Sólyom E, Tóth A, Kékesi A, P Tardy E, Borbás E, Rétfalvi T, Kiss A, Korcsmáros A:** Mixed gonadal dysgenesis associated with an isodicentric Y chromosome. *Orv Hetil* 2007; **148**: 1567-71.
22. **Shahsiah R, Jahanbin B, Rabiei R, Ardalan FA, Sarhadi B, Izadi-Mood N:** Malignant ovarian germ cell tumours in gonadal Y chromosome mosaicism. *J Clin Pathol.* 2011; **64**: 973-6.
23. **Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, Repping S, Pyntikova T, Ali J, Bieri T, Chinwalla A, Delehaunty A, Delehaunty K, Du H, Fewell G, Fulton L, Fulton R, Graves T, Hou SF, Latrielle P, Leonard S, Mardis E, Maupin R, McPherson J, Miner T, Nash W, Nguyen C, Ozersky P, Pepin K, Rock S, Rohlffing T, Scott K, Schultz B, Strong C, Tin-Wollam A, Yang SP, Waterston RH, Wilson RK, Rozen S, Page DC:** The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003; **423**: 825-837.
24. **Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL:** 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* 1999; **104**: 304-8.
25. **Tuck-Muller CM, Chen H, Martinez JE, Shen CC, Li S, Kusyk C, Batista DA, Bhatnagar YM, Dowling E, Wertelecki W:** Isodicentric Y chromosome: cytogenetic, molecular and clinical studies and review of the literature. *Hum Genet* 1995; **96**: 119.

Levelezési cím: Dr. Haltrich Irén
 Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
 1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.
 Telefon: 215-13-80/52840, Fax: 217-57-70.
 E-mail: Haltrich.Iren@med.semmelweis-univ.hu

A PRIMER HYPERPARATHYREOSIS KLINIKAI MEGJELENÉSI FORMÁI NAPJAINKBAN – KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A CARDIOVASCULARIS HATÁSRA

Dr. Pálfi Eszter, Dr. Bakos Bence, Dr. Szili Balázs, Dr. Kósa János, Dr. Lakatos Péter, Dr. Takács István

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A primer hyperparathyreosis és a cardiovascularis kockázat közötti kapcsolat jól ismert, azonban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre arról, hogy a kórkép műtéti gyógyítását követően fennmarad-e a nagyobb kockázat. Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikán 2005 és 2009 között primer hyperparathyreosis miatt kezelt 86 nő és 19 férfin végeztük (átlagéletkor: 66,7, 23–87 év). A betegség főbb tüneteinek felmérése mellett 88 betegnél a cardiovascularis státusra vonatkozó adatokat, 40 betegnél a cardiovascularis státusban bekövetkező változást vizsgáltuk a mellékpajzsmirigy-eltávolítást követő 3–5 évben. Az adatokat részben az elektronikus adatbázisból, részben telefonos követéssel, részben pedig személyes behívással gyűjtöttük. Eredményeinket a korban és nemben illesztett magyar lakossági adatokkal hasonlítottuk össze. A vizsgált időszakban a vizsgált betegcsoportban a vesekő 24,8%, calcipeniás osteopathia 61,9%, csonttörés 5,7%, gastrointestinális fekély 4,8%-ban fordult elő. A 88 fős betegcsoportban a cardiovascularis rizikófaktorok közül a magas vérnyomás 48, a hyperlipidaemia 12, a cardiovascularis betegségek közül az ischaemiás szívbetegség 15, a szívelégtelenség 5 és szívritmuszavar 9 esetben fordult elő. A lakossági adatokkal összehasonlítva a vizsgálati csoportban gyakoribb volt a magas vérnyomás és az ischaemiás szívbetegség előfordulása ($p < 0,1$). A műtétet követő 3–5 évben 26 betegnél történt változás a cardiovascularis státusban. A magas vérnyomás előfordulása kissé nőtt (mérséklődött 8, fokozódott 11 betegnél). Cardiovascularis esemény 7 ízben jelentkezett, 2 esetben stroke, 2 szívinfarktus, 3 cardialis decompensatio alakult ki. A primer hyperparathyreosisban fokozódó cardiovascularis kockázat a műtéti kezelést követően nem csökkent. Műtét után a betegek ilyen irányú kontrollja indokolt.

Kulcsszavak: primer hyperparathyreosis, cardiovascularis kockázat

Pálfi E: CLINICAL FORMS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM – SPECIAL FOCUS ON THE CARDIOVASCULAR EFFECTS

SUMMARY: There is a well-established correlation between primary hyperparathyroidism and cardiovascular risk, however, there is limited data existing whether the increased risk persists after surgical treatment. This study was performed on patient population with primary hyperparathyroidism were diagnosed between 2005 and 2009 at 1st Dept. of Internal Medicine, Semmelweis University. Eighty-six female and 19 male patients (66.7 years, 23–87) with primary hyperparathyroidism were examined. The main symptoms of the hyperparathyroidism and additionally the cardiovascular risk status at 88 patients and the changes of cardiovascular risk at 40 patients were assessed 3–5 years after parathyroid surgery. The data was collected partially by searching electronic databases, by phone contacts or during personal visits. The findings were compared to data of age- and gender matched Hungarian population. During this observation period 24.8% of the patients developed nephrolithiasis, 61.9% had calcipenic osteopathy, 5.7% had bone fractures and 4.8% of the patients had gastrointestinal ulcers. In the group of 88 patients observed for cardiovascular risk 48 patients had hypertension, 12 had hyperlipidaemia, ischemic heart disease were identified at 15 patients, heart failure at 5 and cardiac arrhythmia at 9 patients, respectively. The occurrence of hypertension and ischemic heart disease were significantly higher in the patients group compared to the control population ($p < 0.1$). Changes of the cardiovascular risk status could be observed at 26 patients 3–5 years after surgery. The prevalence of hypertension is slightly increased (decreased in 8 and increased in 11 patients). Seven cardiovascular events were observed: two patients had stroke, 2 myocardial infarctions and 3 cardiac decompensations were recorded. In conclusion, the cardiovascular risk after parathyroid surgery is not decreasing. The control of cardiovascular risks after surgery is recommended.

Key words: primary hyperparathyroidism, cardiovascular risk

Magy Belorv Arch 2012; 65: 312–317.

A primer hyperparathyreosis (pHPT) az egyik leggyakoribb endokrin betegség. Napjainkban a betegség legjellemzőbb klinikai megjelenése a tünetmentes, normocalcaemiával járó forma.⁴ A vese, a csontrendszeri, a gyomor-bél rendszeri, az idegrendszeri, a szív- és érrendszeri tünetek megjelenése jóval ritkábbá vált. A tünetekkel járó betegség klinikai képe igen változatos lehet, az egyes tünetek ritkán izoláltan, gyakrabban egymással kombinálódva fordulhatnak elő.

Parathormon-receptorokat elsőként csont- és vese-sejteken azonosítottak, azonban mára már a szervezet számos szervében és szövetségében igazolták ezeket, például a szívben és az érrendszerben,⁶ a szénhidrát- és zsírsanyagcsere szerveiben,¹⁷ az idegrendszerben,²³ valamint a vérképző- és immunrendszer sejtjeiben.¹⁵ A betegség során jelentkező nem vázrendszeri hatásokat jórészt ezen receptorok jelenléte magyarázza.

A pHPT miatt kezelt betegek mortalitásának hátterében döntően cardiovascularis (CV) halálok állnak.³ A CV tünetek részben közvetlenül, a szívben és érrendszerben található receptorokon keresztül, részben közvetett módon, a szénhidrát- és zsírsanyagcsere PTH hatására létrejövő zavarai miatt alakulnak ki.^{18, 16} Úgy tűnik, hogy a CV tünetek kialakulására az emelkedett parathormon- (PTH-) érték hatással van. Több mint 9000 beteg követéses vizsgálatában az emelkedett PTH-érték a CV betegségek gyakoriságával és a mortalitás mértékével mutatott összefüggést.² Az emelkedett PTH-érték a CV kockázati tényezők (magas vérnyomás, hyperlipidaemia, cukorbetegség), a CV betegségek (akut coronaria szindróma, szívelégtelenség, agyvérzés és perifériás érbetegségek) gyakoriságát és a halálozást 1,6–2,9-szeresére emelte.²

A pHPT egyik leggyakoribb szövődménye a magas vérnyomás. Ennek kialakulását több tényező is befolyásolja. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a szimpatikus idegrendszer aktivitása fokozódik, a CV rendszernek a norepinefrinre adott presszorválasza erősebb lesz. Az emelkedett citoplazmatikus kalciumszintnek is valószínűsíthető a kóroki jelentősége. Ezt támasztja alá, hogy hypertóniás pHPT-s betegekben a trombocyták citoplazmatikus kalciumszintje jelentősen emelkedik, ugyanakkor szoros összefüggés áll fenn a trombocyták citoplazmatikus kalciumszintje és az artériás vérnyomás értéke között. Emellett az erek falának pHPT-ra jellemző szerkezeti elváltozásai is fenntarthatják a magas vérnyomást. Emelkedett szérumszint mellett fokozott kollagén-I-mátrix-szintézist és az érfa simaizomsejtjeinek proliferációját mutatták ki.¹⁶ Az ezek által okozott csökkent érfa reaktivitás sikeres parathyreoidektomia esetén sem javul.¹⁹ Az erek hasonló kóros változásai figyelhetők meg a pHPT-vel is összefüggésbe hozható hosszan tartó magas vérnyomás, hypercalcaemia és bizonyos anyagcsere-betegségek (hyperlipidaemia, cukorbetegség) esetén is.

pHPT-ban a CV tünetek másik nagy csoportját a szív funkcionális és organikus elváltozásai képezik. A funkcionális eltérések közé sorolhatóak a kamrai kont-

raktilitás, valamint a szívfrekvencia és a coronariakeringés fokozódása és a szívizomzat anyagcseréjének és energia-háztartásának zavara.^{5, 6, 20} Az organikus eltérések is gyakoriak. A bécsi egyetemen 1988–1990 között 123 pHPT-s beteg vizsgálata során az aortabillentyű meszesedését 46%-ban, a mitralis billentyű meszesedését 39%-ban mutatták ki ultrahangvizsgálattal.²² MRI-vel a szívizom kalcifikációját a betegek 74%-ában észlelték. A balkamra-hypertrophia előfordulása 82% volt. A 123 betegből 119-ben történt műtét, a műtét után 41 hónappal az interventricularis septum és a hátsó fal hypertrophiája 6, illetve 19%-kal fejlődött vissza, ami az emelkedett szérumszint PTH szerepét bizonyítja a szívizom-hypertrophia fenntartásában. Ezzel szemben ugyanezen időszak alatt a billentyűmeszesedések súlyossága nem csökkent.

Retrospektív klinikai vizsgálatunk fő célja a pHPT CV hatásainak vizsgálata volt. A CV tünetek gyakorisága mellett tanulmányoztuk, hogy a pHPT műtéti megoldását követően milyen változások következnek be a betegek CV státusában, az ismerten nagyobb CV kockázat változik-e.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba a Semmelweis Egyetem I. számú Belgyógyászati Klinikán 2005–2009 között pHPT miatt vizsgált és kezelt 105 beteget vontunk be. Közülük 66 betegnél állt fent műtéti indikáció, és 62-en estek át mellékpajzsmirigy-eltávolító műtéten. Három beteg elutasította, egyenél pedig a rossz kardiális állapot miatt nem történt műtéti beavatkozás. Az adatokat részben az egyetem elektronikus adatbázisából, részben telefonos követéssel, részben pedig személyes behívással gyűjtöttük. A diagnózis a kórképre jellemző laboratóriumi kép meglétére, valamint a képalkotó vizsgálatok (nyaki UH és/vagy izotóp) pozitív eredményein alapult. Vizsgálati céljainknak megfelelően a betegek adatait három csoportban elemeztük. A csoportok főbb adatait és a vizsgált paramétereket az 1. táblázatban tüntetjük fel.

A klinikai tünetek általános vizsgálatához 105 beteg a kórképre jellemző főbb tünetek közül a vesekő, csont- és gastrointestinalis (GI) tünetek gyakoriságát vizsgáltuk (I. csoport). Közülük 88 betegnél állt rendelkezésünkre elegendő adat a CV státusz vizsgálatára, ezért külön csoportot hoztuk létre (II. csoport). A 88 beteget életkoruk alapján önkényesen két alcsoportra osztottuk fel (55 éves vagy annál fiatalabbak és 55 év-nél idősebbek), tekintettel arra, hogy a betegek döntő többsége nő, és pontos menopauzastatusuk nem volt ismert. Ezzel a betegségek megjelenésének korcsoportonkénti esélyeit kívántuk összehasonlítani a felnőtt magyar lakosság körében mért értékekkel. A CV rizikófaktorok és betegségek közül az egyetemi központi adatbázisban elérhető magas vérnyomás (HT), hyperlipidaemia, ischaemiás szívbetege (ISZB), szívelégtelenség és szívritmuszavar előfordulását vizsgáltuk. Közülük a HT, ISZB és szívelégtelenség gyakoriságát

1. táblázat: A vizsgálatban részt vevő betegek főbb adatai és a vizsgált paraméterek

	I. csoport	II. csoport		III. csoport
		<55 év	>55 év	
Betegszám (n)	105	20	68	40
Férfi	19	5	12	11
Nő	86	15	56	29
Átlagéletkor (év)	66,7 (23-87)			61,8 (23-85)
Vizsgált paraméterek	Vesekő	HT		Műtét utáni 3-5 évben:
	Csontdenzitás	Hyperlipidaemia		HT változása
	Csonttörés	Szívelégtelenség (CHF)		CV-esemény
	GI-fekély	ISZB		
		Szívritmuszavar		

összehasonlítottuk a lakossági adatokkal. Az érlelmeszedés fokáról megbízható adatok nem álltak rendelkezésünkre. A HT és ISZB hazai előfordulását a KSH 2007-ben kiadott Egészségügyi Statisztikai Évkönyvéből, míg a szívelégtelenségre vonatkozó adatot a www.kardiologia.hu weboldáról gyűjtöttük ki. Utóbbi esetben korcsoportonkénti értékelésre nem volt lehetőségünk kontroll adatok hiányában. A műtéten átesett 62 beteg közül 40 esetben volt módunk követni a CV státusban bekövetkező változást a mellékpajzsmirigy-eltávolítást követő 3-5 évben (III. csoport).

A laboratóriumi vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában végezték. A vesekőről és a csontok állapotáról információkat részben a kórelőzményi adatok, részben a klinikán végzett vizsgálatok alapján nyertük.

A statisztikai elemzést az SPSS 17.0 programcsomag segítségével végeztük. A vizsgálati adatok bemutatásánál a minta elemszámát (n), az adatok átlagértékét és a szórást adtuk meg. Az elemzésekben Pearson-féle chi-négyzet-tesztet és konfidenciaintervallumbecslést alkalmaztunk. Az I. csoportnál a Pearson-féle chi-négyzet-teszt alkalmazásánál $p < 0,05$ esetén tekintettük az eredményt szignifikánsnak. A II. csoportnál a konfidenciaintervallumbecslés alkalmazásánál a megbízhatósági szint 90%-os ($p < 0,1$), mert ebben az esetben nem két tapasztalati megoszlást hasonlítottunk össze, hanem egy tapasztalati megoszlást egy populációs adattal, amely statisztikai próba indokolta, hogy az elemszámokra érzékenyebb tesztet alkalmazzunk.

Eredmények

Az I. csoportban vesekő 26 (24,8%), calcipeniás osteopathia 65 (61,9%), csonttörés 6 (5,7%) és gastrointestinalis fekély 5 (4,8%) esetben fordult elő.

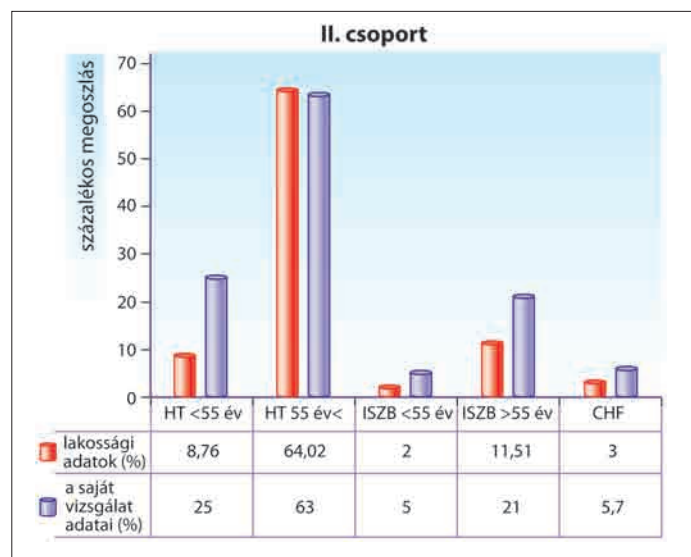
A CV szempontból vizsgált II. csoportba 88 beteget vontunk be. A vizsgálatba került betegek 81%-a nő. Az 55 éves vagy annál fiatalabb nők és férfiak mindössze

a minta egynegyedét tették ki. A betegek átlagos PTH-szintje 288 ± 365 pg/ml (normális tartomány: 10-65 pg/ml), az átlagos szérumkalciumszint pedig $2,85 \pm 0,40$ mmol/l (normális tartomány: 2,2-2,6 mmol/l) volt. A CV rizikófaktorok közül a magas vérnyomás 48, hyperlipidaemia pedig 12 betegben fordult elő. Az ISZB 15 (17%), a szívelégtelenség 5 (5,7%) és a szívritmuszavar 9 (10,22%) betegben volt igazolható. A lakossági adatokkal való összehasonlítást az 1. ábrán tüntetjük fel. Az 55 éves vagy annál fiatalabb korcsoportban a magas vérnyomás gyakrabban fordult elő, mint a kor és nem szerint illesztett felnőtt magyar lakosság körében ($p < 0,1$). Ezzel szemben az 55 évnél idősebbek esetében ilyen eltérés nem volt kimutatható. Az ISZB az 55 évnél idősebb betegek között gyakoribb volt, mint a kor és nem szerint illesztett felnőtt magyar lakosság körében ($p < 0,1$). A szívelégtelenségnél korra illesztett adat nem állt rendelkezésünkre, de a felnőtt korú népességben előforduló 3%-os gyakorisággal szemben pHPT-ban 5,7%-ban fordult elő.

A műtét után követett csoportban 40 beteg közül a CV státusban 26-nál következett be változás a műtétet követő 3-5 éves periódusban. A magas vérnyomás előfordulása kissé nőtt (mérséklődött 8, fokozódott 11 betegben). CV esemény hét ízben jelentkezett. Két esetben stroke, két szívinfarktus és három kardiális dekompenzáció alakult ki. A betegek között olyan csoport, amelyben a betegeket nem műtötték, habár műtéti indikáció állt fent, nem volt, így valódi kontrollcsoport nem állt rendelkezésünkre.

Megbeszélés

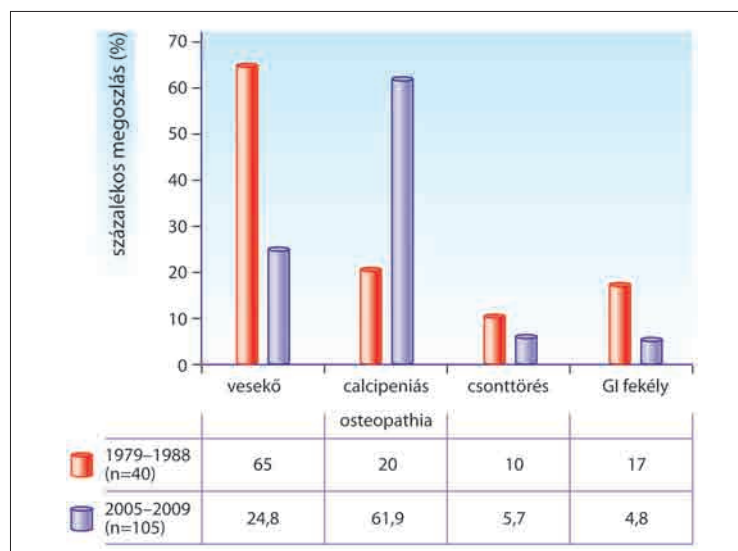
Vizsgálatunkban primer hyperparathyreosisban szenvedő betegeknél a főbb tünetek megjelenési gyakoriságát, valamint a cardiovascularis rizikófaktorok és betegségek előfordulását tanulmányoztuk. Az egyes szívbetegségekre vonatkozó adatainkat összehasonlítottuk a magyar lakosságra vonatkozó adatokkal.



1. ábra. A 88 cardiovascularis szempontból vizsgált beteg (II. csoport) és a lakossági adatok összehasonlítása

A 105 beteg adatai alapján az első csoportban az egyes tünetek közül vesekő 24,8%, calcipeniás osteopathia 61,9%, csonttörés 5,7% és gastrointestinalis fekély pedig 4,8%-ban fordult elő. Harminckilenc beteg (37%) tünet- és panaszmentes volt. Hasonló tapasztalatokról számoltak be az USA-ból, ahol egy 25 éves vizsgálati időszak során a pHPT-ben szenvedő betegeknek a klinikai tünetek korábban súlyos csont- és veseelváltozásokkal jelentkeztek, később a betegséget már nagyon enyhe tünetek mellett diagnosztizálták.¹⁰ Horváth és munkatársai 1979 és 1988 között 40 pHPT-ban szenvedő betegben végzett vizsgálataiban leggyakoribbnak a betegség renalis manifesztációját találták, többnyire vesekő-

vesség formájában (65%), míg az ossealis forma gyakorisága jóval kisebb volt (20%).¹³ Az összehasonlítást a 2. ábrán mutatjuk be. A két vizsgálat eltérő eredményeinek oka az lehet, hogy míg korábban a betegség lehetősége főleg klinikai tünetek alapján merült fel, ma a szérumcalciumszint meghatározásának rutinszerűvé válásával, valamint a PTH-szint mérésének elterjedésével pusztán kóros laboratóriumi értékek alapján diagnosztizálják a kórképet. Emellett a vizsgálati hely, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikája az Országos Osteoporosis Hálózat központja lett, ezért a csontanyagcsere-betegségben szenvedők az átlagosnál gyakrabban jelennek meg a Klinikán.



2. ábra. A 105 betegnél (I. csoport) előforduló főbb tünetek gyakoriságának összehasonlítása az 1979-1988 vizsgálat (Horváth és munkatársai) adataival

A második csoportban 88 pHPT-ben szenvedő beteg cardiovascularis státusára vonatkozó adatait dolgoztuk fel. A betegeket nemük és életkoruk szerint csoportosítottuk. 81% nő, 19% pedig férfi, 55 éves vagy annál fiatalabb 23% (15 nő és 5 férfi), idősebb pedig 77% (56 nő és 12 férfi) volt. A nőkhez viszonyítva a férfiak ritkábban, valamint fiatalabb korban betegedtek meg. Irodalmi adatok szerint is a nők között háromszor gyakrabban fordul elő pHPT, mint a férfiaknál. A betegek többsége posztmenopauzában lévő nő, leggyakrabban a menopauzát követő első 10 évben jelentkezik a kórkép.²¹ Prevalenciája az 55 és 75 éves nők között 21/1000, az átlagpopulációban pedig 3/1000.¹

Felmérésünkben a rizikófaktorok közül a magas vérnyomás 55%-ban, hyperlipidaemia pedig 14%-ban fordult elő. A magas vérnyomás hasonlóan emelkedett prevalenciáját hyperparathyreosis esetén már 1958-ban Hellström és mtsai leírták. Tanulmányukban 95 betegből 47 esetben fordult elő HT.¹¹ Anderson és mtsai a lényegesen nagyobb betegszámú (n = 9369 fő) vizsgálatukban magas vérnyomást 80,7%-ban találtak az emelkedett PTH-szintű (>75 pg/ml) csoportban, míg a normális PTH-szintűnél (PTH = 15–75 pg/ml) 59,7% volt a HT előfordulása. Hyperlipidaemiát 62,1%-ban találtak, míg a normál PTH-szintű csoportban 55,6% volt az előfordulás.²

A CV betegségek közül ISZB-t 15 (17%) és szívelégtelenséget 5 (5,7%) esetben találtunk. Ezzel szemben Anderson és mtsai a magas PTH-szintű csoportban ISZB-t 45,7%-ban találtak, szívelégtelenséget pedig 32,5%-ban, míg a normális PTH-szintű csoportban ezek előfordulása 25,7%, illetve 12,7% volt. Az eredmények eltérését részben a vizsgált populációk különbözősége magyarázhatja.²

Esetünkben lehetőség nyílt a HT és ISZB vizsgálatánál az előfordulást a kor és nem szerint illesztett magyar lakossági adatokkal összehasonlítani. Hasonló irodalmi adatot nem találtunk. Az 55 éves vagy annál fiatalabb csoportban a HT, míg az 55 évnél idősebbek esetén az ISZB előfordulása volt gyakoribb (p < 0,1), a lakossági adatokkal összehasonlítva. A szívelégtelenség esetén korcsoportonkénti összehasonlításra nem volt lehetőség, de előfordulása vizsgálatunkban a felnőtt korú népesség átlagához képest 1,9-szer gyakoribb volt.

A szívritmuszavar 1 : 10 arányban fordult elő a betegek körében. Hasonló eredményekről számolnak be egy 2009-ben végzett vizsgálatban, ahol ingerületvezetési zavarokat a vizsgált csoport (57 fő) 16,3%-ában találtak.²⁴

Eredményeink azt mutatják, hogy a harmadik csoportban, a mellékpajzsmirigy-eltávolítást követően a CV események kockázata nem csökkent az átlagnépesség szintjére, bár a változás nagysága – megfelelő kontrollcsoport hiányában – nem ítéhető meg kellő pontossággal.

Vizsgálatunkban a magas vérnyomás előfordulása kissé nőtt (mérséklődött 8, fokozódott 11 betegnél). Számos közlemény jelent meg pHPT-ban szenvedő betegek mellékpajzsmirigy-eltávolítást követő vérnyomásváltozásáról. Rövid távú vizsgálatok mind a szisz-

tolés, mind pedig a diasztolés vérnyomás szignifikáns csökkenéséről számoltak be a műtétet követő hat hónapban.^{7, 12} Ezzel szemben Feldstein és mtsai hosszú távú követéses vizsgálatuk (átlagosan 3,5 év) alapján megállapították, hogy a parathyreoidectomiának nincs hatása a magas vérnyomás előfordulására. Feltételezéseik szerint a műtétet követően is fennálló vesekárosodás lehet többek között felelős a magas vérnyomásért.⁸

Vestergaard és mtsai Dániában 1979–1997 között 674 parathyreoidectomián átesett betegben vizsgálták a kapcsolatot a pHPT és a CV kórképek között. A kontrollcsoportot (2021 fő) kor és nem szerint válogatták össze. A műtétet megelőző 10 és az azt követő 1 évben gyakoribb volt a szívinfarktus előfordulása, amely ezt követően fokozatosan csökkent az átlagnépességre jellemző szintre. A pHPT diagnosztizálása előtt szívinfarktuson átesettek között a műtétet követően nagyobb volt az újbóli infarktus előfordulási gyakorisága, mint azoknál, akik korábban nem estek át infarktuson. A HT, stroke, szívelégtelenség és cukorbetegség gyakorisága nagyobb volt a műtétet megelőzően, de a műtétet követő 1 év után már csak a HT és a szívelégtelenség volt gyakoribb, mint a kontrollcsoportban. Az eredményekből azt a következtetést vonták le, hogy a műtétet megelőző 10 éves időszakban a szívinfarktus előfordulása nagyobb, de a műtétet követően ez az átlagnépességre jellemző szintre csökkent, és ez fontos lehet a betegek CV prevenciója szempontjából.²⁵ Ezzel szemben más vizsgálatokban nem számoltak be a CV rizikó csökkenéséről a műtétet követően. Hedback és Odén 854 beteget követtek a műtétet követő 10,2 ± 5,7 évben, és megállapították, hogy a halálozási kockázat a magas vérnyomású betegek körében szignifikánsan nagyobb volt, mint a normotenzív betegeknek a megfigyelési idő alatt.⁹ Ishay és munkatársai, hozzánk hasonlóan, a sikeres műtétet követően nem mutattak ki szignifikáns csökkenést a CV kockázatban.¹⁴

Eredményeink értékét korlátozza a vizsgálatok retrospektív volta, a viszonylag kis esetszám és az, hogy az adatok csupán egy intézményből származnak. Ezzel szemben az adatokat egységes diagnosztikus kritériumok alapján értékeltük, így megbízható következtetések levonását teszik lehetővé.

Annak eldöntésére, hogy a pHPT miatt fokozódó CV kockázat a műtétet követően visszatér-e az átlagnépesség szintjére vagy sem, további multicentrikus, prospektív vizsgálat elvégzésére van szükség.

Irodalom

1. Adami S, Marcocci C, Gatti D: Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in Europe. J Bone Miner Res 2002; **17** (suppl 2): 18-23.
2. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, Muhlestein JB: Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: Dependent or Independent risk factors? American Heart Journal 2011; **62**: 331-339.

3. **Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R:** Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *European Heart Journal* 2004; **25**: 1176-1187.
4. **Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ:** Primary Hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *Internal Medicine* 2005; **257**: 6-17.
5. **Bogin E, Massry SG, Harary I:** Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest.* 1981; **67**: 1215-27.
6. **Bro S, Olgaard K:** Effects excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Disease* 1997; **30**: 606-20.
7. **Broulik PD, Broulikova A, Admák S, Libansky P, Tvrdón J, Broulikova K, Kubinyi J:** Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism *International Journal of Endocrinology*, Vol 2011. Article ID 309068, 6 pages.
8. **Feldstein CA, Akopian M, Pietrobelli D, Olivieri A, Garrido D:** Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism. *Clinical and Experimental Hypertension* 2010; **32**: 154-158.
9. **Hedbäck GM, Odén AS:** Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Int Med* 2002; **251**: 476-483.
10. **Heath H III:** Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: Evolution with changes in medical practice and technology. *Journal of Bone and Mineral Research* 1991; **6 (Suppl 2)**: S63-S70.
11. **Hellström J, Birke G, Edvall CA:** Hypertension in hyperparathyroidism. *Brit J Urol* 1958; **30**: 13-24.
12. **Heyliger A, Tangpricha V, Weber C, Sharma J:** Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 2009; **146**: 1042-1047.
13. **Horváth Cs, Stauder A, Takács I, Kollin É, Szűcs J, Holló I:** A primer hyperparathyreosis tüneti képe az I. Belklinika 10 éves beteganyagában. *Magyar Belorvosi Archivum* 1991; **44**: 111-116.
14. **Ishay A, Herer P, Luboshitzky R:** Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2001; **17**: 584-590.
15. **Meyetes D, Bogin E, Ma A:** Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981; **67**: 1263-9.
16. **Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker G:** Parathyroid hormone has a prosclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res.* 2003; **26**: 27-33.
17. **Richart T, Thijs L, Nawrot T:** The metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in relation to the parathyroid hormone to 25-OH-D3 ratio in general population. *Am J Hypertens* 2011; **24**: 102-9.
18. **Rostand SG, Drüeke TB:** Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Intern.* 1999; **56**: 383-392.
19. **Schiffl H, Lang SM:** Hypertension secondary to PHPT: Cause or coincidence? *International Journal of Endocrinology* Vol 2011; Article ID 974647, 6 pages
20. **Schlüter K, Piper HM:** Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptid. *Cardiovasc Res.* 1998; **37**: 34-41.
21. **Silverberg SJ, Bilezikian JP:** Primary hyperparathyroidism. *American Society for Bone and Mineral Research* 2008; 302-305.
22. **Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B:** Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implicants for follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; **82**: 106-112.
23. **Usdin TB:** Evidence for a parathyroid hormone-2 receptor selective ligand in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; **138**: 832-4.
24. **Vázquez-Díaz O, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Orozco-Gutiérrez JJ, Asensio-Lafuente E, Reza-Albarrán A, Silva-Tinoco R, Rebollar-González V:** Reversible changes of electrocardiographic abnormalities after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Cardiol J.* 2009; **16**: 241-245.
25. **Vestergaard P, Møllerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L:** Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 2003; **27**: 216-222.

Levelezési cím: Dr. Pálfi Eszter
 Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, I. Sz. Belgyógyászati Osztály
 1106 Budapest, Maglódi út 89–91. C-épület
 E-mail: plf.eszter@gmail.com

AZ ERYTHROCYTAAGGREGABILITÁS ÉS A PULZUSHULLÁM TERJEDÉSÉNEK KAPCSOLATA ELHÍZOTT BETEGEKBEN

Dr. Bajnok László, Kiss Zoltán *oh.*, Dr. Kenyeres Péter, Dr. Rábai Miklós, Dr. Czopf László

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A kóros centrális vérnyomást, így a felgyorsult pulzushullám-terjedési sebességet (PWV) számos faktor befolyásolja. A vizsgálat 120 fős heterogén betegcsoportban azt kívánta tisztázni, hogy ezek között szerepelnek-e hemoreológiai paraméterek is. Az életkor $58,3 \pm 13,7$ év (53 férfi és 67 nő); a BMI $31,5 \pm 6,8$ kg/m², a vérnyomás $132,9 \pm 20,0/77,9 \pm 11,1$ Hgmm volt. Valamilyen érbetegsége 65 betegnek volt, 16 betegnek diabete-se, manifest érbetegség nélkül. A rutin laboratóriumi vizsgálatokon túlmenően meghatározásra került a teljes vér és a plazma viszkozitása, az erythrocytaaggregabilitási index (EAI) és deformabilitás. A centrális vérnyomás paraméterek mérése arteriográffal (TensioclinicTM) történt. A Pearson-féle korrelációs vizsgálatok során a PWV pozitív összefüggésben volt az életkorral, a szisztolés és diasztolés vérnyomásokkal, a diabetes jelenlétével és az EAI-vel. A reológiai paraméterek erős belső összefüggést mutattak, illetve a teljes vér viszkozitás a BMI-vel korrelált és férfiakban magasabb volt. Többváltozós, regressziós modellben a PWV-t önállóan meghatározó tényezők között, az életkor és a középvérnyomás mellett az EAI is szerepelt, de a nemi hovatartozás, illetve az esetleges manifest szív- és érrendszeri betegség meglete nem. Összefoglalva, a pulzushullám-terjedési sebesség és az erythrocytaaggregabilitás között pozitív összefüggés áll fenn, ami – mivel az életkor, nem, vérnyomás, manifest szív- és érrendszeri betegségekre történő korrekció után is megmarad – oki összefüggésre utal.

Kulcsszavak: centrális vérnyomás, pulzushullám-terjedési sebesség, hemoreológiai paraméterek, erythrocyta-aggregabilitás

Bajnok L, Kiss Z, Kenyeres P, Rábai M, Czopf L: ERYTHROCYTE AGGREGABILITY IS AN INDEPENDENT DETERMINANT OF PULSE-WAVE VELOCITY

SUMMARY: Abnormal central blood pressure measurements, including enhanced pulse-wave velocity (PWV) is determined by multiple parameters. The aim of this study was to test if hemorheological parameters have impact on PWV in a heterogeneous 120 member population. Mean age was $58,3 \pm 13,7$ years (53 men and 67 women), with BMI of $31,5 \pm 6,8$. Mean blood pressures (BP) were $132,9 \pm 20,0$ over $77,9 \pm 11,1$ mmHg. Sixty-five patients (pts) had established atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), 16 pts had diabetes without CVD. In addition to routine lab examinations, whole blood and plasma viscosity, erythrocyte aggregability index (EAI) and deformability, as well as PWV were measured (TensioclinicTM). Of the investigated variables PWV had a positive correlation in Pearson's test with age, systolic and diastolic BP, presence of diabetes and EAI. The hemorheological parameters showed strong internal correlations; whole blood viscosity was correlated to BMI and was significantly higher in men than in women. During multiple regression analyses, independent determinants of PWV were age, mean BP and EAI, while gender and presence of established CVD were not. Erythrocyte aggregability and pulse wave velocity are positively correlated that is independent of age, gender, BP, and established CVD after adjustment suggesting etiological interrelation.

Key words: central blood pressure measurements, pulse-wave velocity, hemorheological parameters, erythrocyte aggregability index

Magy Belorv Arch 2012; 65: 318–322.

A nem invazív tesztek során azonosított érrendszeri kóros működések a később megnyilvánuló morfológiai eltérések fokozott kockázatára utalhatnak.⁸ Ezen, az erek biológiai állapotát jelző tényezők, mint például az artériás érfali merevség (stiffness) önálló prediktor szerepet játszhatnak a cardiovascularis események vonatkozásában, amelyek vizsgálata az olyan egyéb, mechanikai és a vérnyomástól független rizikófaktorok je-

lentőségét is modulálhatja, mint a diabetes mellitus, veseelégtelenség, obesitas és súlyos atherosclerosis.^{3, 8} Az atherosclerosis – az érfal strukturális és funkcionális integritását, fizikai és biológiai viselkedését egyaránt károsítva – kiemelt szerepet játszik az artériás stiffness romlásában. Az aortában keletkező pulzushullámok jellemzői azonban nemcsak az aorta merevségétől függenek, hanem a distalisabb erek állapotától is.

Emiatt az artériás stiffness paramétereket, így a pulzushullám-terjedési sebességet (PWV) számos egyéb tényező is befolyásolja. Az artériás stiffness mérésére oszcillometriás módszerek, így az arteriográf is alkalmas. Ezen módszerek lényege, hogy a szisztolés vérnyomást meghaladó nyomású mandzsettával a meghatározott korai és késői szisztolés nyomásgörbék megjelenése között eltelt időt (ún. return time-ot, RT) is képesek vagyunk észlelni. Ezt az időt kettővel osztva adódik a tranzitidő (TT), az aorta PWV-je pedig egyenlő a J-S (jugulum-symphysis) távolság és a TT hányadosával. Emellett a gép regisztrálja még az ún. augmentációs indexet is (AIX), amelynek magas értéke fokozott perifériás pulzushullám-reflektivitást, azaz endothel-diszfunkciót tükröz.

A rizikófaktorok, így az adipositas változásának vizsgálata rávilágított arra, hogy a stiffness romlása reverzibilis folyamat is lehet. Dengo és mtsai pl. kimutatták, hogy a test teljes zsírtartalmának, valamint az abdominális adipositasnak a csökkenése pozitívan befolyásolta mind a stiffnessindexet, mind a PWV-t.⁵

Az irodalomban kevés adat található a hemoreológiai sajátosságok és a PWV közötti összefüggések vonatkozásában. Jelen vizsgálatunkban ezeket a lehetséges kapcsolatokat igyekeztünk felderíteni. A választott heterogén betegcsoport lehetővé tette, hogy számos olyan tényező hatását elemezzük, amelyek potenciálisan befolyásolják a pulzushullám-terjedést. Ilyenek voltak – az antropometriai adatokon, az ismert kockázati tényezőkön és társbetegségekben túlmenően – a vér fizikai összetétele és viselkedése, valamint nyomásviszonyai.

Betegek és módszerek

Betegek

A vizsgálat helyi etikai engedély birtokában készült, a betegek tájékozott beleegyezését követően. A vizsgálatba 120 főt vontunk be, akiknek főbb adatait az 1. táblázatban tüntettük fel. A betegcsoport átlagos testtömegindexe az első fokú obesitasnak megfelelő volt ($31,5 \pm 6,8$). Az LDL-C – a kezelés következtében – a hazai mediánérték alatti volt, a triglicerid átlaga viszont még így is mérsékelten emelkedett volt. A vizsgáltak kisebb hányada dohányzott. Hypertonia 96 beteg kórtörténetében szerepelt, minden esetben kezelt formában. A betegcsoport átlagos vérnyomásértéke az alkalmazott kezeléssel a magas-normális tartományba esett. A populáció nagyobbik részének (65 beteg) volt valamilyen – coronaria- és/vagy cerebrovasculáris és/vagy perifériás – érbetegsége. A nem érbeteg, nem diabeteses betegeket SCORE-táblázat alapján három rizikócsoportha soroltuk: kicsi: 14, közepes: 19, nagy: 6 beteg esetében.

Vizsgálatok

A rutin klinikai és laboratóriumi vizsgálatok mellett hemoreológiai vizsgálatok is történtek: a plazma és a

vér viszkozitását, valamint az erythrocytaaggregabilitási indexet (EAI) határoztuk meg.

A plazma (PV) és teljes vér viszkozitás (VV) mérése Hevimet 40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Kft, Budapest) történt $37,0 \pm 0,1$ °C hőmérsékleten és 90 1/s nyírási sebességgradiens mellett, a vérvételtől számított 3 órán belül.

A vörösvérsejtek aggregációját két műszerrel mértük párhuzamosan: LORCA (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer, Mechatronics BV, Hollandia) berendezéssel és Myrenne MA-1 aggregométerrel (Myrenne GmbH, Németország).

1. A LORCA-vizsgálat során a mintát 27 mPas viszkozitású polivinil-pirrolidon (PVP) oldatban szuszpendáltuk kb. 0,2%-os hematokritra. A LORCA a vérmintát Couette-áramlásban 500 1/s sebességgradiens diszaggregálja, majd a nyírás hirtelen megszűnik. A mintára bocsátott és onnan visszaverődő vörös lézerefény intenzitását regisztráljuk, ez a vörösvérsejtek aggregációjával párhuzamosan csökken. A 2 perc alatt elért intenzitáscsökkenést, mint maximálisan elérhető értékeljük. Az aggregációs index a görbe első 10 másodperce alatti terület, és ezen maximálisan elérhető intenzitáscsökkenés aránya. Küszöbgradiensnek azt a legkisebb sebességgradienst nevezzük, amely képes a diszaggregáció fenntartására.

2. A Myrenne MA-1 aggregométer a vérmintát kónuszlemez rendszerrel 600 1/s sebességgradiens diszaggregálja. M üzemmódban a nyírás hirtelen megszűnik, M1 üzemmódban 3 1/s-os lassú nyírás marad fenn. A berendezés a mintán átbocsátott infravörös fény intenzitását méri. Az aggregációs indexek a görbe első 10 másodperce alatti területet korrekció nélkül mutatják.

A centrális vérnyomásviszonyokat arteriográffal (TensioMed ArteriográfTM) detektáltuk. A vizsgálat előtt a betegeket tíz percig vízszintesen fektettük. A lehető legkisebb még alkalmazható mandzsettával, a felkaron mérhető szisztolés vérnyomás +35 Hgmm szinten általában meghatározható a korai és késői szisztolés nyomásgörbe, abból pedig a PWV. Származtatható az AIX meghatározására szolgáló amplitúdó is. Rögzítésre kerül még a tranzitidő (TT), az aortabillentyűk nyitása és záródása között eltelt – bal kamrai ejekciós – idő (ED), a koszorúér diasztolés telődésére utaló töltőnyomás, a diasztolés reflexiós area (DRA), valamint a szisztolés (SAI) és diasztolés területi index (DAI).

Statisztikai elemzés

A statisztikai analízishez SPSS 11.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programot használtunk. Az eloszlások normalitását Kolmogorov–Smirnov-tesztel ellenőriztük. Az univariáns korrelációkat Pearson-tesztel vizsgáltuk, a PWV-t önállóan meghatározó tényezőket pedig többváltozós regressziós modellben. Az adatokat átlag $\pm$ SD értéként fejeztük ki. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ valószínűségi értéket tekintettük.

1. táblázat. Betegadatok	
N	120
Életkor (év)	58,3 ± 13,7
Férfi/Nő	67/53
BMI (kg/m ²)	31,5 ± 6,8
Dohányzás	35
Érbeteg*	65
Diabetes érbetegség nélkül	16
SCORE (magas/közepes/alacsony)**	6/19/14
Hypertonia az előzményben	96
Szisztolés RR (Hgmm)	132,9 ± 20,0
Diasztolés RR (Hgmm)	77,9 ± 11,1
Kreatinin (μmol/l)	91,3 ± 39,5
Plazmaglükóz (mmol/l)	5,8 ± 1,6
Triglicerid (mmol/l)	2,5 ± 1,8
HDL-C (mmol/l)	1,1 ± 0,3
LDL-C (mmol/l)	2,7 ± 0,9
Hematokrit (%)	42,1 ± 4,6
Fibrinogén (g/l)	3,3 ± 0,7
Plazmaviszkozitás (mPa·s)	1,3 ± 0,09
Teljes vér viszkozitás (mPa·s)	4,3 ± 0,6
Erythrocyta aggregabilitás (EAI)	68,79 ± 6,39
PWV (m/s)***	11,06 ± 2,95

* Coronaria: 48 és/vagy cerebrovascularis: 23 és/vagy perifériás érbeteg: 7
** Ha érbetegség és/vagy diabetes vonatkozásában negatív
*** PWV: pulzushullám-terjedési sebesség

Eredmények

Az 1. táblázatban jelölt paraméterek közül figyelmet érdemel, hogy a BMI átlaga az első fokozatú elhízásnak megfelelő volt. A 2. táblázatban a PWV és a reológiai paraméterek (plazma- és vérviszkozitás és EAI) Pearson-féle korrelációs koeficienseit tüntettük fel. Valamennyi folytonos változó normális eloszlást mutatott. Kiemelendő, hogy a PWV összefüggést mutatott az életkorral, az esetleges diabetésszel, a vérnyomásértékekkel és az EAI-val. Az EAI összefüggést mutatott a plazma- és vérviszkozitással, de az egyéb, külső faktorok közül szignifikáns összefüggést egyedül a PWV-vel mutatott. A viszkozitási paraméterek közül a teljes vér viszkozitás szignifikáns pozitív kapcsolatban volt a BMI-vel, és férfiakban is jelentősen nagyobb volt (4,57 ± 0,1 vs. 4,07 ± 0,06, p <0,001).
Többváltozós regressziós modellben vizsgáltuk, hogy a különböző faktorok közül melyek a PWV-variabilitás önálló prediktorai (3. táblázat). A vizsgált tényezők közül az életkor és a középvérnyomás mellett (a nem és érbetegség megléte nem volt az) az EAI is önálló meghatározó faktornak bizonyult.

Megbeszélés

Vizsgálatunk megerősíti azokat a megfigyeléseket, amelyek szerint a pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) kapcsolatban van olyan tényezőkkel, mint életkor, diabetes és vérnyomás,² de azt is kimutattuk, hogy a PWV-t befolyásoló tényezők között hemoreológiaiak

2. táblázat: A pulzushullám-terjedési sebesség és a reológiai paraméterek Pearson-féle korrelációs koeficiensei				
	PWV	EAI	Plazmaviszkozitás	Teljes vér viszkozitás
Életkor	0,31 [‡]	0,08	0,11	-0,11
Nem	0,06	-0,03	-0,03	-0,39 [‡]
BMI	0,10	0,11	0,06	0,21 [#]
Dohányzás	0,03	0,12	-0,07	0,05
Érbetegség	0,04	0,14	-0,002	0,08
Diabetes	0,19*	0,08	0,01	-0,03
SCORE	0,30	-0,06	0,003	-0,05
Szisztolés RR	0,31 [‡]	0,07	-0,06	-0,04
Diasztolés RR	0,25 [#]	0,05	-0,06	-0,06
Triglicerid	0,15	0,032	0,108	0,71
HDL-C	0,041	-0,087	-0,130	-0,068
LDL-C	0,048	0,075	0,10	-0,067
Hematokrit	0,09	0,17	0,12	0,87 [‡]
Plazmaviszkozitás	0,15	0,66 [‡]	-	0,28 [‡]
Teljes vér viszkozitás	0,001	0,32 [‡]	0,28 [‡]	-
EAI [†]	0,21*	-	0,66 [‡]	0,32 [‡]
PWV [†]	-	0,21*	0,14	0,002

EAI: erythrocytaaggregabilitási index; PWV: pulzushullám-terjedési sebesség; SCORE: cardiovascularis kockázatbesorolás
* p <0,05; [#] p <0,01; [‡] p <0,001

3. táblázat: A pulzushullám-terjedési sebességét meghatározó tényezők vizsgálata többváltozós, regressziós elemzéssel (Model R² = 0,227)

Változók	β	t	P
Életkor	0,351	3,729	0,000
Nem	0,090	1,029	0,306
Középvérnyomás	0,278	3,278	0,001
EAI	0,175	2,079	0,040
Érbetegség	-0,083	-0,826	0,410

is szerepet kaphatnak. Satoh és munkatársai vértranszit-idővel (Blood Passage Time – BPT) jellemezték a vér reológiai tulajdonságait.¹² A szerzők amellet, hogy kapcsolatot mutattak ki a BPT és a metabolikus szindróma komponensei között, azt is leírták, hogy a PWV a BPT-t függetlenül befolyásoló tényező.¹² Saldanha és munkatársai in vitro vizsgálataikban azt találták, hogy a vörösvértestek aggregabilitása szignifikánsan fokozódott a különböző lipoproteinszubfrakciók hozzáadása után.¹¹ Magunk nem találtunk összefüggést a lipid-értékek és az EAI között. Ezen megfigyelés megbízhatóságát azonban csökkenti a korlátozott betegszám és statisztikai erő, valamint az, hogy betegeink jelentős részében alkalmazott sztatinkezelés közvetlenül befolyásolhatja az erythrocytaaggregabilitást.

Bár az általunk alkalmazott multivariáns regresszióanalízis nem alkalmas a vizsgált tényezők közötti oki összefüggések tisztázására (ti., hogy melyik tényező az ok és melyik az okozat), a patomechanizmus tükrében magunk elsődlegesnek a reológiai tényezőket tekintjük, ami okilag meghatározhatja a PWV-t. A multivariáns regresszió során azt a reológiai paramétert szerepeltettük a PWV-t meghatározó változóként, ami az univariáns elemzés során összefüggést mutatott a PWV-vel, nevezetesen az erythrocytaaggregabilitási indexet (EAI). Ez a kapcsolat a két vizsgált faktor között a kortól, a nemtől, az érbetegségtől és a vérnyomásértéktől függetlenül is fennállt, ami arra utal, hogy az EAI a PWV-nek önálló meghatározó tényezője. A fenomenológiai kapcsolat mellett mélyebb összefüggések is lehetségesek ezen megfigyelésünk hátterében. A gyulladásos folyamatok ugyanis az endothelfunkció mellett jelentős változásokat idéznek elő a vér alakos és immunhematológiai tulajdonságaiban egyaránt. Ez magyarázhatja, hogy egyes betegségekben a vér gyulladásos paraméterei, a reológiai sajátságok és az érrendszer biológiai tulajdonságai (pl. PWV) szoros összefüggést mutatnak.^{1,7} Ilyen példa, hogy hemodializált, atheroscleroticus betegekben a jellegzetesen megnövekedett leukocytaaggregáció pozitív korrelációt mutat a PWV-vel.⁶ Ez felveti annak lehetőséget, hogy hasonló összefüggés létezik az általunk talált jelenség hátterében, a vörösvértestaggregabilitás és artériás stiffness között is.

Eredményeink egyébként jól mutatták a reológiai tényezők erős belső korrelációját. A teljes vérviszkozitás összefüggést mutatott a nemmel és az életkorral is.

Betegeink BMI-átlaga első fokozatú elhízásnak megfelelő volt. Több munkacsoport is igazolta, hogy a súlycsökkenés javítja a centrális vérnyomást,^{5,10} ami – a dyslipidaemia, dysglykaemia, perifériás vérnyomás, inflammatoricus eltérések stb. javulása mellett – hozzájárulhat a kardiometabolikus veszélyeztetettség csökkenéséhez. Ennek felelnek meg azok a vizsgálati eredmények is, amelyek azt jelezték, hogy a PWV – mint a szubklinikus szervkárosodás egyik markere – is kedvezően változik a súlycsökkenéssel.^{9,10,17}

Az elhízás mélyreható reológiai eltéréseket idéz elő, ami hozzájárulhat ezen betegek fokozott thromboemboliás kockázatához.¹⁶ Egyes szerzők azt is kimutatták továbbá, hogy bár a fibrinogén és viszkozitási paraméterek nem javultak fogyókúra hatására,^{13,15} a súlycsökkenés az EA-t kedvezően befolyásolhatja.^{4,14} Ezzel összhangban szerepel távlati terveink között, hogy polycystás ovarium szindrómás betegekben – akiknél általános a relatív vagy abszolút inzulinrezisztencia – prospektív módon kövessük a reológiai és stiffnessparaméterek változását az életmód, majd antikoncipiens, illetve metforminnal kiegészített gyógyszeres kezelés során.

Összefoglalva, vizsgálataink alapján feltételezhetjük, hogy az erythrocytaaggregabilitási index a pulzushullám-terjedési sebesség egyik önálló meghatározó tényezője.

Irodalom

1. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A: Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. J Hyperten 2007; 25: 1273-8.
2. Blacher J, Protogerou AD, Henry O, Czernichow S, Iaria P, Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME: Aortic stiffness, inflammation, denutrition and type 2 diabetes in the elderly. Diabetes Metab 2012; 38: 68-75.
3. Blacher J, Safar ME: Large-artery stiffness, hypertension and cardiovascular risk in older patients. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005; 2: 450-5.
4. Capuano P, Catalano G, Garruti G, Trerotoli P, Cicco G, Martines G, Tedeschi M, Detullio A, Mallardi G, Lucafo' MA, De Fazio M, Giorgino F, Memeo V, Puglisi F: The effects of weight loss due to gastric banding and lifestyle modification on red blood cell aggregation and deformability in severe obese subjects. Int J Obes (Lond) 2012; 36: 342-7.
5. Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, Davy KP: Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. Hypertension 2010; 55: 855-61.
6. Kobayashi S, Miyamoto M, Kurumatani H, Oka M, Maesato K, Mano T, Ikee R, Moriya H, Ohtake T: Increased leukocyte aggregates are associated with atherosclerosis in patients with hemodialysis. Hemodial Int 2009; 13: 286-92.

7. **Kobayashi S, Okamoto K, Maesato K, Moriya H, Ohtake T:** Important role of blood rheology in atherosclerosis of patients with hemodialysis. *Hemodial Int* 2005; **9**: 268-74.
8. **Nemes A., Forster T:** Az aorta stiffness vizsgálata noninvasív módszerekkel. *Metabolizmus* 2009; **7**: 101-105.
9. **Philippou E, Bovill-Taylor C, Rajkumar C, Vampa ML, Ntatsaki E, Brynes AE, Hickson M, Frost GS:** Preliminary report: the effect of a 6-month dietary glycemic index manipulation in addition to healthy eating advice and weight loss on arterial compliance and 24-hour ambulatory blood pressure in men: a pilot study. *Metabolism* 2009; **58**: 1703-8.
10. **Rider OJ, Tayal U, Francis JM, Ali MK, Robinson MR, Byrne JP, Clarke K, Neubauer S:** The effect of obesity and weight loss on aortic pulse wave velocity as assessed by magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)* 2010; **18**: 2311-6.
11. **Saldanha C, Loureiro J, Moreira C, Silva JM:** Behaviour of human erythrocyte aggregation in presence of autologous lipoproteins. *Biochem Res Int* 2012; **2012**: 261736 (Epub 2011 Sep 8).
12. **Satoh N, Kotani K, Wada H, Himeno A, Shimada S, Sasaki Y, Yamada K, Shimatsu A, Hasegawa K:** Unfavorable blood rheology is closely associated with arterial stiffness in obese patients. *Endocr J* 2009; **56**: 915-8.
13. **Solá E, Vayá A, Contreras T, Falcó C, Corella D, Hernández A, Aznar J:** Effect of a hypocaloric diet on lipids and rheological profile in subjects with severe and morbid obesity. A follow-up study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2004; **30**: 419-22.
14. **Solá E, Vayá A, Corella D, Santaolalia ML, España F, Estellés A, Hernández-Mijares A:** Erythrocyte hyperaggregation in obesity: determining factors and weight loss influence. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15**: 2128-34.
15. **Solá E, Vayá A, Simó M, Hernández-Mijares A, Morillas C, España F, Estellés A, Corella D:** Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc* 2007; **37**: 309-18.
16. **Vayá A, Hernández-Mijares A, Suescun M, Solá E, Cámara R, Romagnoli M, Bautista D, Laiz B:** Metabolic alterations in morbid obesity. Influence on the haemorheological profile. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011; **48**: 247-55.
17. **Wycheley T, Brinkworth G, Noakes M, Keogh J, Buckley, Clifton P:** Long term effects of weight loss from a very-low-carbohydrate diet on endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Obesity Facts* 2009; **2 (suppl 2)**: 1-256.

Levelezési cím: Dr. Bajnok László
 Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 7624, Pécs, Ifjúság u. 13.
 Tel.: (72) 536-000/31771 vagy (72) 536-443; fax: (72) 536 148
 E-mail: laszlo.bajnok@aok.pte.hu

THYMUSCARCINOMA MULTIPLEX ENDOKRIN NEOPLASIÁBAN

Dr. Sepp Krisztián, Dr. Julesz János, Dr. Valkusz Zsuzsanna

Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők egy 38 éves férfi beteg kórtörténetét ismertetik, akinek kivizsgálása diffúz csontanyagcsere-zavar, hyperparathyreosis, disszeminált csontmetastasis gyanúja miatt indult. A vizsgálatok primer hyperparathyreosist okozó mellékpajzsmirigy-adenomát, hypophysisadenomát, pancreas neuroendokrin tumort, thymus neuroendokrin carcinomát és hormonálisan inaktív kétoldali mellékvesekéreg-adenomát mutattak, egy nem endokrin daganat (facialis angiofibroma) kíséretében, amelyek alapján a multiplex endokrin neoplasia I-es típusa igazolódott a szindróma fő összetevőinek teljes megjelenésével. A parathyreoidea- és a thymusdaganat eltávolítása sebési úton megtörtént, hyperprolactinaemia miatt bromocriptin-, a hasnyálmirigy-tumor és a thymusdaganat miatt szomatostatinanalóg-kezelés folyik. A genetikai szűrés a klinikai diagnózist megerősítette, a mutációt hordozó családtag azonosítása is megtörtént, így a szűrővizsgálatok segítségével a MEN-1-szindrómával összefüggő daganatok korai felismerése és kezelése lehetségessé válik a beteg családjában.

Kulcsszavak: MEN-1-szindróma, thymus neuroendokrin carcinoma, genetikai szűrés

Sepp K, Julesz J, Valkusz Zs: THYMUS CANCER IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

SUMMARY: The case history of a 38-year old male patient is demonstrated; his investigation was initiated by diffuse disturbances of bone metabolism, hyperparathyroidism and a suspicion for disseminated bone metastases. The diagnostic procedures revealed the presence of primary hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma associated with a pituitary adenoma, a pancreatic neuroendocrine tumor, neuroendocrine cancer of the thymus, hormonally inactive bilateral adrenocortical adenomas and a non-endocrine tumor (facial angiofibroma). The co-existence of all these components witnessed for the diagnosis of multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1. Both the parathyroid and the thymic tumors were surgically removed. For his hyperprolactinaemia and his pancreatic and thymic tumors, the patient has been kept under continuous bromocriptine and somatostatin analogue therapies, respectively. The clinical diagnosis was proved by genetic methods; and the family members involved in the pathogenic mutation have been identified, so that the early diagnostics and therapy of their presumed MEN-1 associated tumors will also become possible.

Key words: multiple endocrine neoplasia, neuroendocrine cancer of the thymus, genetic screening

Magy Belorv Arch 2012; 65: 323–327.

A többszörös endokrin daganatok megjelenése gyakran különböző endokrin tumor szindrómák részeként fordul elő. Esetünkben egy nem specifikus tünet, a fejfájás kivizsgálása kapcsán diagnosztizált endokrin tumorok jellegzetes előfordulása igazolta a multiplex endokrin tumor szindrómát.

Esetismertetés

Az 1972-ben született férfi beteg kórelőzményében appendectomia, hiatus hernia, hyperaciditas ventriculi szerepelt, gyógyszeres kezelése rabeprazolt tartalmazzott. 2004 óta recidiváló vesekővesség jelentkezett, urológiai kezelés (extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL) is történt. 2010-ben fejfájás miatt koponya-CT-vizsgálat történt, amely mindkét maxilla processus alveolarisában, a bal os

temporale squamáján és az os parietale területén diploekiszéledést írt le; csontanyagcsere-zavar, hyperparathyreosis gyanúja miatt történtek további vizsgálatok:

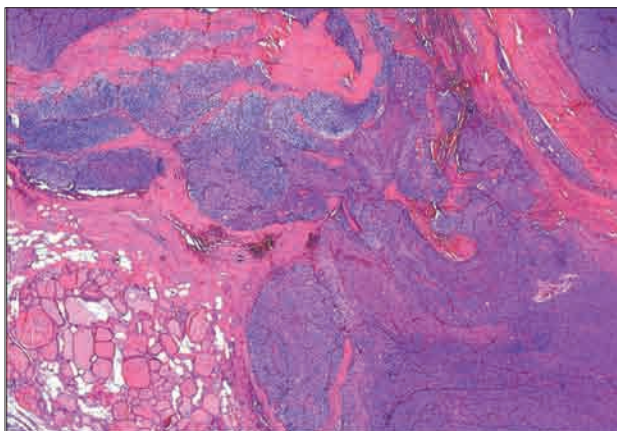
- Pajzsmirigyultrahang: a bal lebenyben 43 × 30 mm-es cystosus göb, benne 22 × 15 mm-es növedék, bal oldalon a jugulum magasságában 24 × 21 mm-es echoszegény képlet. Aspirációs citológia történt a cystosus göbből, az elváltozás benignusnak minősült.
- Pajzsmirigy-szcintigráfia: a bal lebenyben hideg göb.
- Mellékpajzsmirigy-szcintigráfia: a bal lebeny alsó pólusa alatt és felső pólusánál hiperfunkcionáló mellékpajzsmirigy.
- Mellkasi-hasi CT: adenoma glandulae suprarenalis I. u., az elülső-felső mediastinumban térfoglaló folyamat, multiplex csonttáttét (lumbalis I. csigolya, bal oldali 3. borda).

- Csontszcintigráfia (99-meta-technécium-per technétát): disszeminált csontmetastasis.
- DEXA: a lumbalis gerinc területén osteoporosis (lumbalis I-IV. csigolya T-score: -2,7; femur T-score: -0,2).
- Bronchoszkópia: térszűkítő folyamatra utaló direkt vagy indirekt jel nem került látótérbe.
- Sella-MR: a ventralis területen hypophysismicroadenoma.
- Hasi ultrahang: kétoldali vesekövesség üregrendszeri tágulat nélkül.

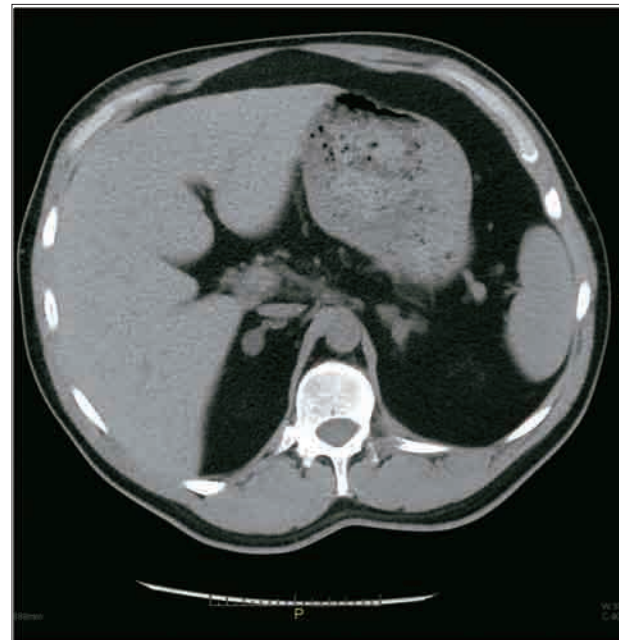
A beteg a fenti kivizsgálás után került bemutatásra klinikánk Endokrinológiai Ambulanciáján. Fizikális statusából a facialis, nyaki, hasi és mellkasi fibromák és a cushingoid alkat emelendő ki.

Laboratóriumi leleteiből: szérumkalcium: 3,37 mmol/l (normális tartomány: 2,20-2,55 mmol/l), szérumfoszfát: 0,51 mmol/l (0,87-1,45 mmol/l), ALP: 344 U/l (< 129 U/l), prolaktin: 411 mIU/ml (86-324 mIU/ml), parathormon (PTH): 30,1 pmol/l (1,6-6,9 pmol/l), chromogranin A: 285 ng/ml (19-98 ng/ml), FSH: 13,7 IU/l (1,5-12,4 IU/l), tesztoszteron: 9,23 nmol/l (9,90-28 nmol/l), kortizol: 673 nmol/l, kortizolritmus (02-08-14-20 óra): 342-338-695-246 nmol/l, rövid kis adag dexamethason- (1 mg DXM) szuppresszió után: 118 nmol/l, hosszú kis adag DXM-szuppresszió után (4 mg): 18 nmol/l, egyéb eredmények a normális tartományban (súlyvesztés, vérkép, vese- és májfunkció, nátrium, kálium, vércukor, TSH, LH, ACTH, kalcitonin, adrenalin, noradrenalin, renin, aldosteron, DHEA, DHEAS, SHBG, GH, IGF-1, inzulin, gasztrín – protonpumpagátló kezelés kihagyás után).

A laboratóriumi és képalkotó vizsgálati eredmények alapján MEN-1-szindrómát véleményeztünk (mellékpajzsmirigy-adenoma, hypophysisadenoma, kétoldali mellékvese-adenoma). Primer hyperparathyreosis miatt, a lokalizációs vizsgálatok eredményét figyelembe véve bal oldali parathyreoidectomia és szubtotális thyreoidectomia történt, amelynek szövettani lelete (1. ábra) atipikus mellékpajzsmirigy-adenomát véleményezett. A mellékpajzsmirigy-carcinoma gyanúját a kiegészítő immunhisztokémiai vizsgálat (Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet) nem erősítette meg. A műtét után a szérumkalciumszint normalizálódott, a parathormon értéke jelentősen csökkent (13,5 pmol/l); natív D-vitamin-kezelést kezdtünk. Gyomorpanaszai miatt gasztroszkópia történt, amely grade I. stádiumú varicositas oesophageit,

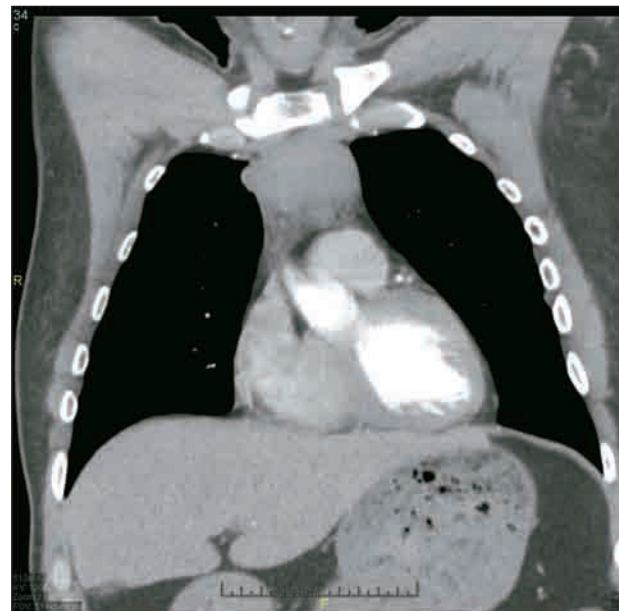


1. ábra. Mellékpajzsmirigy-adenoma
(fénymikroszkopos felvétel, hematoxin-eozin festés)

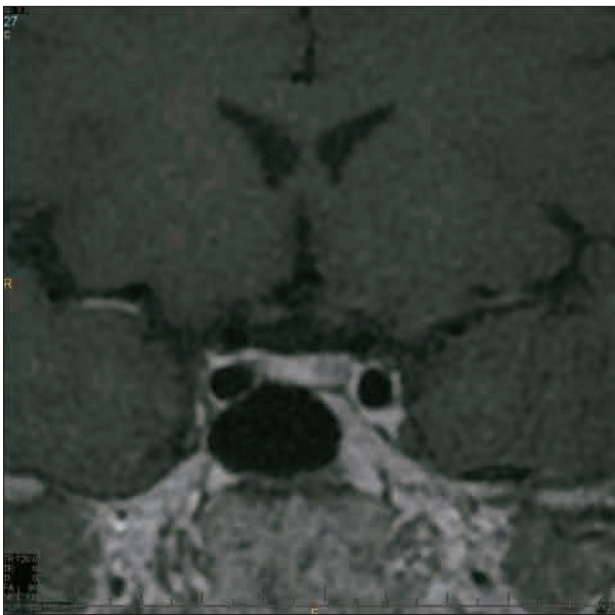


2. ábra. Hasi CT-felvétel: kétoldali mellékvese-adenoma

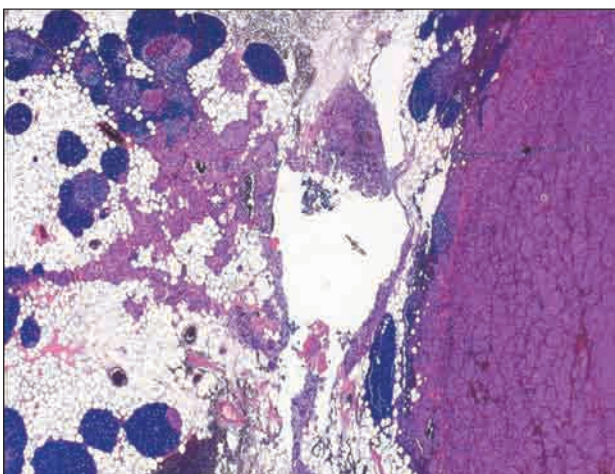
hiatus herniát, polypoid képleteket írt le az antrumban és a corpusban (szövetten: enyhe krónikus, nem specifikus superficialis gastritis). A szomatostatinreceptor-szcintigráfia (SRS) során fokozott receptorsűrűség igazolódott a mellkasban (elülső-felső mediastinum) és az epigastriumban (pancreas?). A kontroll képalkotó vizsgálatok [hasi CT (2. ábra), mellkas-CT (3. ábra), sella-MR (4. ábra)] a korábbiakkal megegyező eltéréseket írtak le. A mediastinumban levő tumor eltávolítása céljából műtét történt, thymectomiát végeztek. A szövettani vizsgálat (5., 6. és 7. ábra) intermedier grádusú carcinoid tumort (jól differenciált neuroendokrin carcinoma) véleménye-



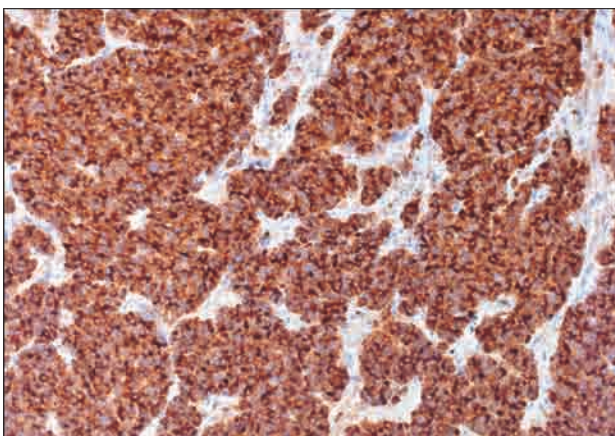
3. ábra. Mellkasi CT-felvétel: az elülső-felső mediastinumban
térfoglaló folyamat



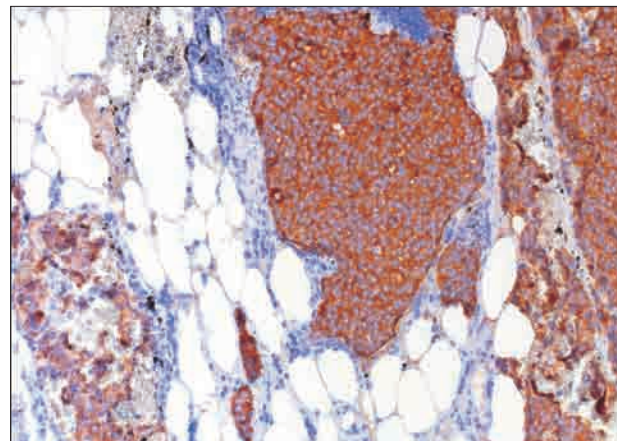
4. ábra. A sella MR-felvétele: a bal lebenyben 4 mm-es microadenoma



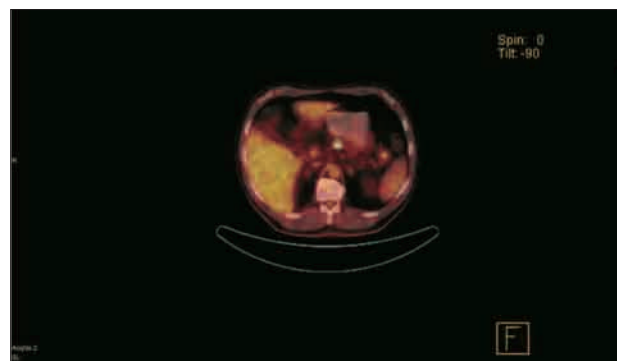
5. ábra. A thymus neuroendokrin carcinómája (fénymikroszkópos felvétel, hematoxilin-eozin festés)



6. ábra. A thymus neuroendokrin carcinómája (immunhisztokémia – chromogranin-A)



7. ábra. A thymus neuroendokrin carcinómája (immunhisztokémia – szinaptofizin)



8. ábra. PET-CT-felvétel: kóros FDG-halmozás a pancreas területén

zett, ezért szomatostatinanalóg (SSA) kezelést indítottunk (long acting octreotid, havi 30 mg adagban, intramuscularisan). Az SRS-vizsgálat során leírt, epigastriáisan fokozott receptorsűrűség miatt endoszonográfia történt, ami a pancreas területén ábrázolt kettős, kerekded szöveti képletet. A 18F-FDG-PET-CT jobb oldalon supraclaviculárisan és jobb oldalon hilarisan malignus nyirokcsomó-folyamatot valószínűsített, a pancreasban (8. ábra) három gócot azonosított (a testben egy 14 mm-es, a hasnyálmirigyfarokban egy 14 és egy 22 mm-es), amelyek közül kettő metabolikusan aktív (pancreastestben és pancreasfarokban a 22 mm-es) volt. Mindkét mellékvesében benignus folyamat igazolódott. Gyógyszeres terápiáját a hypertonia miatt ACE gátlóval (lisinopril) és kalciumcsatorna-blokkolóval (amlodipin), valamint a hyperprolactinaemia miatt bromocriptinnel egészítettük ki. A klinikailag igazolt MEN-1-szindróma miatt genetikai vizsgálat történt (Simmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika), amely a 2-es exonban a TAC7TAG (Try7stop), betegséget okozó mutációt írta le heterozigóta formában. A MEN-1-szindrómát okozó génmutációt hordozó állapot az egyik gyermekben igazolódott. Tekintettel a PET-CT-n a pancreasban leírt metabolikusan aktív neuroendokrin tumor méretére, a jelenlegi terápia melletti normális chromogranin-A-szint ellenére, műtéti beavatkozást tervezünk a közeljövőben.

A parathyroidectomy és a jelenlegi gyógyszeres terápia beállítására (24, illetve 18 hónap) óta a beteg panaszmentes, a képalkotó és laboratóriumi vizsgálatokkal recidíva vagy tumorprogresszió nem igazolódott.

Megbeszélés

A multiplex endokrin neoplasia (MEN) szindrómákban a különböző endokrin szervek daganatai jellegzetes társulás szerint, többnyire családon belüli halmozódással fordulnak elő.⁷ Két fő típusát, a MEN-1- és MEN-2-szindrómát különítjük el. A MEN-1-szindrómában a leggyakrabban jellemző mellékpajzsmirigy-adenoma vagy -hyperplasia, gastroenteropancreaticus neuroendokrin tumor (NET) és adenohipophysisdaganat társulása mellett ritkábban egyéb szervek (mellékvesekéreg, egyéb lokalizációjú NET), illetve nem endokrin szervek daganata (facialis angiofibroma, lipoma, collagenoma, leiomyoma, meningeoma) is megjelenhet. Ötven éves életkorra 80% feletti penetrancia jellemzi. MEN-1-szindróma diagnózisának felállításához a major komponensek közül legalább kettő társulása szükséges. Patogenetikai hátterét a sejtosztódásban, proliferációban, transzkripcióban, genomstabilitásban, apoptózisban, DNS-repair-mechanizmusban szerepet játszó, 610 aminosavból álló menin fehérjét kódoló, tumorsuppresszor tulajdonságú MEN-1 gén autoszomális domináns módon öröklődő mutációi adják, illetve de novo mutációk is kialakulhatnak (sporadikus MEN-1-szindróma). A daganatok kialakulásához az egyik alél örökletes (csírasejtes) mutációja mellett a másik alél szerzett szomatikus defektusa szükséges a heterozigóta tulajdonság elvesztésével (Knudson féle „twohit” teória).⁷ A legutóbbi időkig összesen 1336 mutációt (1133 csírasejtes és 203 szomatikus) írtak le.⁵ A betegség prevalenciája különböző vizsgálatok alapján 0,25–0,3%-os.^{7, 9} A szindróma leggyakoribb (a MEN-1-szindrómás betegek 90%-ában) és többnyire legkorábban kialakuló megnyilvánulási formája a primer hyperparathyreosist okozó mellékpajzsmirigy-adenoma/hyperplasia, amely jellemzően az összes mellékpajzsmirigyet érintheti. A sporadikus formákhoz képest a fiatalabb életkorban való megjelenés, nagyobb csonttömegcsökkenés és az egyenlő női-férfi arány emelendő ki,⁹ a klinikai tünetekben és a laboratóriumi eltérésekben (hypercalcaemia, emelkedett parathormonszint) különbség nem jellemző. A képalkotó diagnosztikában a nyaki ultrahangvizsgálat, a 99-meta-Technécium-sestamibi mellékpajzsmirigy-szcintigráfia, a CT-, az MR- és a PET-CT-vizsgálat adhat segítséget. A kezelési lehetőségek közül elsőként választandó a nyitott kétoldali nyaki feltárással járó teljes (az épnék látszó mellékpajzsmirigy-szövet autotranszplantációjával, ill. krioprezervációjával), ill. közel teljes parathyreoidectomia (3 és 1/2 mellékpajzsmirigy-lebény eltávolításával). Utóbbi esetben a műtéti beavatkozás utáni recidíva vagy perzisztáló hypercalcaemia 40–60%-ban is előfordulhat.⁹ Sikertelen műtéti beavatkozás, ill. kontraindikáció esetén gyógyszeres kezelésként calcimimeticum (cinacalcet) adása jelenthet alternatívát. A MEN-1-szindrómák 30–80%-ában fordul elő gastroenteropancreaticus NET, amely különböző hormonok termelése révén (pl. gasztrin, inzulin, vazóaktív intestina lis peptid, glukagon, szomatosztatin, GHRH) okoz kli-

nikai tüneteket. Tüneteket nem okozó, hormont elválasztó (pancreaspolipeptid) és hormonálisan inaktív típusa is ismert (utóbbiak a leggyakoribbak, és a tünetek hiánya miatt a legrosszabb prognózisúak).⁹ A daganatok fiatalabb életkori megjelenése, a multiplex előfordulás és bizonytalan klinikai viselkedés jellemző, összehasonlítva a nem MEN-1-asszociált esetekkel.⁹ Laboratóriumi diagnosztikájában a hormonok kimutatása mellett a hormonálisan inaktív tumorok esetében is hasznos a szérumszint meghatározása, a későbbi követés szempontjából is. A képalkotó eljárások közül az ultrahang-, a CT- és az MR-vizsgálat mellett a kisméretű elváltozások felismerésében kiemelt szerepe van az endoszonográfiának, az áttétet képző betegségek felismerésében a szomatosztatinreceptor-szcintigráfiának. Bizonyos esetekben az angiográfia és a PET-CT is hasznos információt nyújthat.⁹ A terápiás eszköztárban elsődleges szerepe a sebészi eltávolításnak van, ennek kivitelezését a tumor mérete, elhelyezkedése és a metasztázis jelenléte jelentősen befolyásolja.^{1, 6, 9, 10} Gyógyszeres kezelésként gastrinoma esetén a protonpumpagátlók a tüneteket jelentősen tudják csökkenteni, valamint szomatosztatinanalógok is alkalmazhatóak a legtöbb esetben. Kemoterápiás lehetőségként streptozocin, 5-fluorouracil, doxorubicin mellett sunitinibot és everolimust is alkalmaztak már, illetve metasztatikusan szóba jön arteria hepatica kemoembolizáció.⁹

A szindróma harmadik leggyakoribb (30–40%) manifesztációja az adenohipophysisadenoma, amely gyakrabban macroadenoma, agresszívabb jellegű, és gyógyszeres, illetve sebészi kezelésre kevésbé jól reagál, mint a nem MEN-1-háttérű daganatok. A klinikai tüneteket és laboratóriumi eltéréseket kb. 60%-ban prolaktin- (PRL-), kb. 25%-ban növekedési hormon (GH-) túltermelés jellemzi. A plurihormonális expresszió (GH és PRL) viszonylag gyakori. Az ACTH-t termelő és inaktív adenoma előfordulása 5% alatti. A kezelési módokat – dopaminagonista-, szomatosztatinanalóg-terápia, transzsfenoidalis műtét, radioterápia – illetően érdemi különbség nincs a más eredetű adenohipophysisdaganatokkal összehasonlítva.⁹

A neuroendokrin tumorok előfordulása kb. 10–15%-os (bronchuscarcinoid, thymus, gyomor-bél rendszer). A férfiakban domináns thymus-NET agresszívebb viselkedése miatt szignifikáns mortalitásnövekedéssel jár, ellentétben a nőkben gyakoribb bronchuscarcinoiddal. A MEN-1-szindrómában 2–5%-ban megjelenő thymus-NET kialakulásának fontos ismert kockázati tényezője a dohányzás, azonban mind ez utóbbiban, mind a nemek közötti eltérő előfordulási arányokban különbségek előfordulnak (a japán MEN-1-adatbázisban szereplő thymus-NET esetek férfi/nő aránya az irodalomban szereplő 20 : 1 aránnyal szemben 2 : 1, a nők közül a nem dohányzók voltak többségben).⁸ A thymus-NET esetében egyéb genetikai és környezeti faktorok befolyásoló hatása is feltételezhető, mert a MEN-1-szindrómához köthető egyéb tumorokkal összehasonlítva, a patogenezis alapjául szolgáló hete-

rozigóta tulajdonság elvesztése ezekben a daganatokban ritkábban igazolható.⁸ A 9,5 éves átlagos túlélési idő háttérében a gyakori recidíva és a távoli áttétek állnak.³ Tekintettel arra, hogy a betegek többsége tünetmentes és hormonális, illetve biokémiai aktivitás nem észlelhető (a neuroendokrin tumorokban emelkedett chromogranin-A-érték ebben a betegcsoportban jellemzően normális), a képalkotó eljárások (CT-, MR-vizsgálat, szomatosztatinreceptor-szcintigráfia), illetve gyomormalignus esetén a gasztroszkópia adhatnak érdemi segítséget a tumorok felismerésében.² Az elsőként választandó kezelési eljárás a műtéti eltávolítás, inoperábilis és metasztatikus esetekben szomatosztatinanalóg-kezelés, radioterápia, kemoterápia (ciszpaltin, etopozid) jöhet szóba. A szoros betegkövetés szükségességét hangsúlyozza, hogy mellékpajzsmirigyműtét kapcsán profilaktikusan elvégzett thymuseltávolítás ellenére is kialakulhat thymus-NET.³

Mintegy 40%-ban fordul elő mellékvesekéreg-tumor (hyperplasia, adenoma, carcinoma) MEN-1-szindrómában, többségük hormonálisan inaktív, a kb. 10%-ban jelentkező hormontútermelés primer hyperaldosteronizmust vagy Cushing-szindrómát okozhat. Klinikai tünetek és 1 cm-nél nagyobb átmérőjű eltérés esetén a laboratóriumi (kortizol, renin, aldosteron) és a képalkotó vizsgálatok (CT, MR) elvégzése indokolt. A kezelést illetően egységes állásfoglalás nem áll rendelkezésre. Hormontermelő daganat vagy hormonálisan inaktív esetben 4 cm feletti tumorméret, növekedési tendencia, atípusos radiológiai jelek esetén műtéti eltávolítás javasolt. Genetikai vizsgálat (MEN-1 gén mutáció szűrés) javasolt a klinikailag MEN-1-szindrómás betegek (sporadikus vagy familiáris) és vérrokon családtagjaik mellett a klinikailag gyanús vagy atípusos esetekben is.⁷ A vizsgálat megerősítheti a klinikai diagnózist, segíthet a rendszeres szűrővizsgálatot igénylő, MEN-1 gén mutációt hordozó családtagok azonosításában, illetve a nem érintett családtagok mentesülésében a szükségtelen vizsgálatok elvégzése alól. A már kora gyermekkorban történő genetikai vizsgálat szükségességére hívja fel a figyelmet a MEN-1-asszociált tumorok akár 5–8 éves életkorban történő előfordulása.⁹ A MEN-1-szindrómás beteg és az érintett családtag(ok) klinikai szűrővizsgálatának laboratóriumi részében évente ajánlott a kalcium, a parathormon, a prolaktin, az IGF-1, a gasztrin, az inzulin, a vércukor, a chromogranin-A, a glukagon meghatározása. A képalkotó vizsgálatok elvégzése 1–3 évente javasolt.⁹

Új, specifikus, célzott, jövőbeni kezelési lehetőség reményét kelti a menin és a géntranszkripcióban szerepet játszó onkogén kofaktor mixed lineage leukaemia protein (MLL1) kötődését gátló tienopirimidinanalógokkal végzett kutatások eredménye.⁴

Köszönetnyilvánítás

A szövettani képek rendelkezésre bocsátásáért Dr. Tiszlavicz Lászlót (Szegedi Tudományegyetem Patológiai Intézet), a képalkotó vizsgálatok eredményeiért Dr. Kiss Ildikót, Dr. Séllei Ágneszt, Dr. Vörös Erikát (Euromedic Diagnostics Szeged Kft.), Dr. Pócs Krisztinát (Bács-Kiskun Megyei Kórház Radiológiai Osztály) illeti köszönet.

Irodalom

1. Giudici F, Nesi G, Brandi ML, Tonelli F: Surgical management of insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. *Pancreas* 2012; **41**: 547-533.
2. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski P, Niccoli P, Menegaux F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C: Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010; **34**: 249-255.
3. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, Boullay Choplin H, Chapuis Y, Kraimps JL, Sadoul JL, Tabarin A, Verges B, Carnaille B, Niccole-Sire P, Costa A, Calender A: Thymic Neuroendocrine Tumor in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A Comparative Study on 21 Cases Among a Series of 761 MEN1 from GTE. *World J Surg* 2009; **33**: 1197-1207.
4. Grembecka J, He S, Shi A, Purohit T, Muntean AG, Sorenson RJ, Showalter HD, Murai MJ, Belcher AM, Hartley T, Hess JL, Cierpicki T: Menin-MLL inhibitors reverse oncogenic activity of MLL fusion proteins in leukaemia. *Nat Chem Biol* 2012; **8**: 277-284.
5. Lemos MC, Thakker RV: Multiple endocrin neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 2008; **29**: 22-23.
6. Norton JA: Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; **19**: 799-805.
7. Patócs A: Multiplex endokrin neoplasiák és egyéb örökletes endokrin tumor szindrómák. In: Leövey A, Nagy V. E, Paragh Gy, Rácz K (szerk): Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. Medicina, Budapest. 2011; 449-454.
8. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A: Thymic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. *Clin Endocrin* (Accepted article, manuscript online: Jun 13, 2012)
9. Thakker RV, Newey P, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML: Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1), *J Clin Endocrin Metab* (Jun 20, 2012 Epub, ahead of print)
10. Triponez D, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Calender A, Proye CA: Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), non-functioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 2006; **30**: 654-662.

Levelezési cím: Dr. Sepp Krisztián
SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8–10.
Tel: 62-54-5212, fax: 62-54-5211, mobil: 0620-99-37-357
E-mail: sepp.krisztian@med.u-szeged.hu



A Magyar Belgyógyász Társaság 44. Nagygyűlése 2012. december 13-tól 15-ig

Budapesten, a NOVOTEL Accor Hotels – Budapest Centrumban kerül megrendezésre
(1088 Budapest, Rákóczi út 43-45.)

A rendezvény a Magyar Belgyógyász Társaság és a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék közös, akkreditált, pontszerző kurzusa.

A Nagygyűlés programjában a belgyógyászat szinte minden ága szerepel. A pulmonológia, az onkológia és a toxikológia kiemelt témakörein kívül újdonságként szerepelnek az igazságügyi orvostan és az orvosi etika aktualitásai. A kiemelt témákkal foglalkozó plenáris ülések mellett szatellita szimpóziumokra, szabad előadásokra és poszterbemutatókra, valamint a családorvosok fórumára is sor kerül. Az élő videóközvetítéses esetbemutatók igen értékes részei a kongresszusnak.

Jelentkezés és az előadás/poszter összefoglalók benyújtása: elektronikus úton
a <http://www.mbt44ngy.hu> honlapon keresztül.

Terjedelem: címmel, szerzőkkel együtt maximum 2500 karakter.

Határidő: 2012. október 10.

Az előadás-kivonatokat a Magyar Belorvosi Archívumban közlésre kerülnek.

Technikai szervező: Felabor Hungary Kft., Dr. Szalay Ferenc, Tel.: 215-1224 vagy Tel./Fax: 210-1007
E-mail: mbt44ngy@gmail.com vagy szalay@bel1.sote.hu