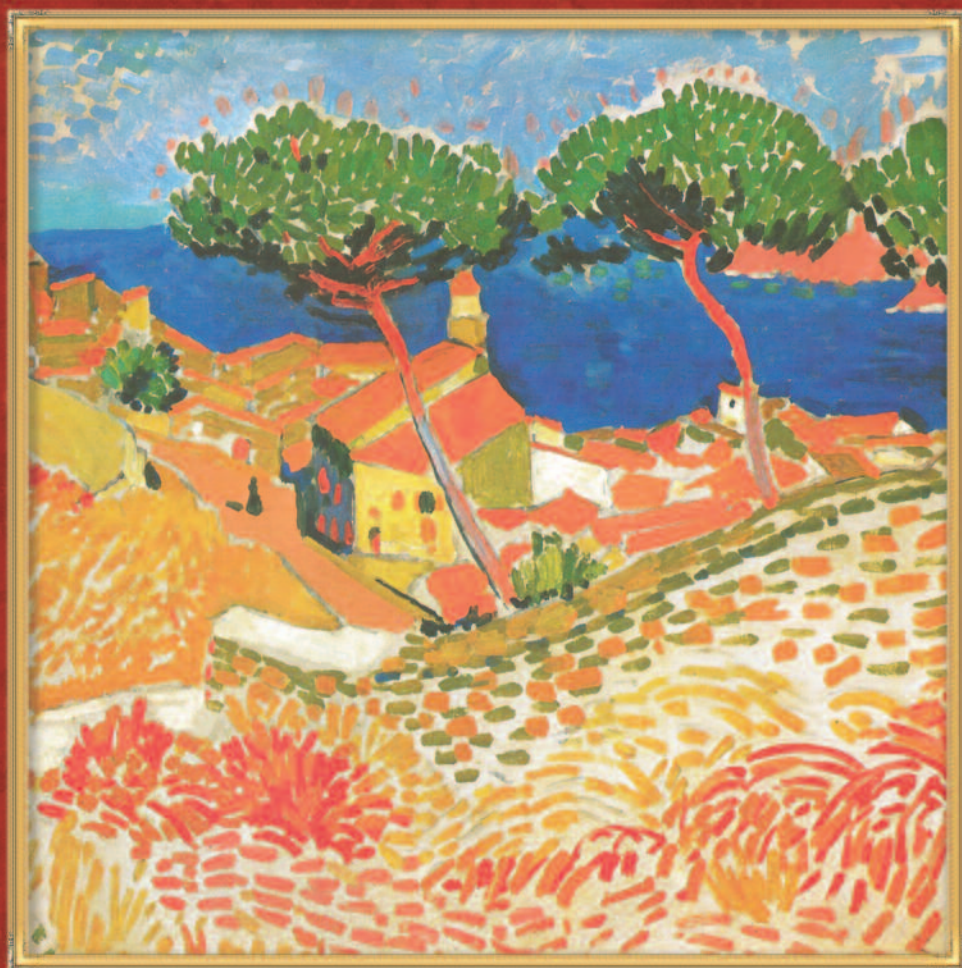


MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLOGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonsága

A könyv rövid tartalmából

1. A belgyógyászati kórisme lényegi elemei
2. A légzőrendszer megbetegedései
3. A szív megbetegedései
4. Az érrendszer betegségei
5. Az emésztőrendszer betegségei
6. Anyagcsere-betegségek
7. A vese és a vizeletelválasztó rendszer betegségei
8. Az endokrin szervrendszer megbetegedései
9. Immunológiai, reumatológiai betegségek
10. A vérképző rendszer megbetegedései
11. Az antibakteriális kezelés alapjai. A szájüreg és a nyaki régió fontosabb fertőzései
12. Toxikus ártalmak ellátásának szempontjai
13. A fej-nyak régiót érintő, örökletes betegségek
14. Csont, ízületi és kötőszöveti öröklődő megbetegedések
15. A mozgásrendszer betegségei
16. Daganatos megbetegedések
17. Sürgősségi belgyógyászati állapotok
18. A fej és a nyaki régió területeinek főbb tünetei
19. Tünetvezérelt belgyógyászati elkülönítő kórisme
20. Neurológiai és pszichiátriai ismeretek



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Ára: 10 800 Ft
Terjedelem: 544 oldal
Méret: 202 x 285 mm

A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI *fogorvosok számára*

Szerkesztette
TULASSAY ZSOLT
BÉKÉSI GÁBOR
RÁCZ KÁROLY



Keresse könyveinket a honlapunkon • **www.medicina-kiado.hu**
valamint márkaboltjainkban

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

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. PÉTER FERENC 245 A NÖVEKEDÉSI HORMON KEZELÉS ÉS
A MORTALITÁS ÖSSZEFÜGGÉSEI

DR. KOVÁCS GÁBOR LÁSZLÓ 251 A PAPILLARIS PAJZSMIRIGY-
DR. GÓTH MIKLÓS MICROCARCINOMA GONDOZÁSÁNAK
NEHÉZSÉGEI

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

DR. SÁMSON LÁSZLÓ 256 A JÓDELLÁTOTSÁGOT BEFOLYÁSOLÓ
DR. VARGA ZSUZSA TÉNYEZŐK TERHESSÉG ÉS SZOPTATÁS
POSTA JÁNOS ALATT
DR. BODOR MIKLÓS
DR. BALOGH ESZTER
DR. GAZSÓ ANDREA ANETT
KARÁNYI ZSOLT
KATKÓ MÓNICA
M. NAGY DOMONKOS
ANDRÁSI DÁVID
DR. KOVÁCS BÉLA
DR. MOCSÁRY PÉTER
DR. NAGY V. ENDRE

DR. RÉPÁSY JUDIT 263 A LEPTIN HATÁSA AZ ENERGIALEADÁS
DR. BOKOR SZILVIA FŐBB KOMPONENSEIRE ELHÍZÁSBAN
DR. ERHARDT ÉVA
DR. MOLNÁR DÉNES

DR. NAGY RITA 269 A BIOLÓGIAILAG HASZNOSÍTHATÓ
DR. SÁMSON ZOLTÁN TESZTOSZTERONSZINTEK
TANULMÁNYOZÁSA FELNŐTTEKBEN:
FERENCZY MÓNICA KAPCSOLAT A 25(OH)D-VITAMIN-
DR. LŐCSEI ZOLTÁN SZINTEKKEL
DR. KÁLMÁN BERNADETTE
DR. TOLDY ERZSÉBET

ÁRVAI KRISTÓF DR. KÓSA JÁNOS DR. HORVÁTH PÉTER DR. BALLA BERNADETT DR. TOBIÁS BÁLINT DR. TAKÁCS ISTVÁN DR. NAGY ZSOLT DR. LAKATOS PÉTER	280	OSTEOTOMIA IMPERFECTA RUTIN GENETIKAI DIAGNOSZTIKÁJA ÚJ GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁSI (NGS) TECHNOLÓGIÁVAL
DR. NYÍRŐ GÁBOR DR. PATÓCS ATTILA DR. TIHANYI MARIANN DR. HARTWIG MARIANN DR. TŐKE JUDIT DR. SZÜCS NIKOLETTE DR. JAKAB ZSUZSA DR. BAKÓ BARNABÁS DR. RÁCZ KÁROLY DR. TÓTH MIKLÓ	285	A HYPERPARATHYREOSIS 2 GÉN ÚJ MUTÁCIÓI LÁTSZÓLAG SPORADIKUS ELŐFORDULÁSÚ HYPERPARATHYREOSIS- ÁLLKAPOCSTUMOR SZINDRÓMÁBAN
DR. CSÁKVÁRY VIOLETTA DR. OROSZLÁN GYÖRGY DR. SZABÓ LÁSZLÓ DR. PATÓCS ATTILA DR. ERHARDT ÉVA	292	ESETISMERTETÉS CLEIDOCRANIALIS DYSPLASIA ÉS SHOX GÉN DEFEKTUS EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA. ESETISMERTETÉS

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Árvai Kristóf

A Debreceni Egyetemen szerzett biológus diplomát. Pályafutását a Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében kezdte, majd dolgozott a KPS Molekuláris Diagnosztikai Központban és az Országos Onkológiai Intézetben is. 2012 óta a Semmelweis Egyetem I. Belklinikájának PentaCore laboratóriumában dolgozik egy új generációs szekvenálási technológia klinikai alkalmazhatóságán. Fő érdeklődési területe a tumorösszegek és azok genetikája.

Dr. Csákváry Violetta

Orvosi diplomáját 1988-ban szerezte a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. A szombathelyi Markusovszky Egyetemi Oktatókórház főorvosa. Csecsemő- és gyermekgyógyász, neonatológus és endokrinológus szakorvos. 2013-ban PhD fokozatot szerzett az egészséges gyermekek csontanyagcseré-vizsgálatában elért eredményei alapján.

Dr. Kovács Gábor László

2000-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2007-ben PhD fokozatot szerzett. A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT), valamint az Európai Pajzsmirigy Társaság (ETA) tagja. Főbb érdeklődési területe a klinikai endokrinológián belül az agyalapi mirigy és a pajzsmirigybetegek kezelése, ultrahangos diagnosztikája.

Dr. Nagy Rita

2006-ban végzett a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán, majd a Vas Megyei Markusovszky Kórház Általános Belgyógyászati Osztályán kezdett dolgozni. Tudományos érdeklődési köre az endokrinológia. Tudományos és publikációs tevékenysége: citálható absztraktok száma 13, in extenso közlemény: 3, díjnyertes pályázat: 3, előadások száma: 7.

Dr. Nyíró Gábor

Az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karán végzett biológus szakon 2001-ben. 2005-ben posztgraduális fokozatot szerzett a svédországi Uppsalai Egyetemen molekuláris evolúció szakon prokaryota genomika témában. PhD fokozatát az Eötvös Loránd Tudományegyetemen védte meg mikrobiológia tudományterületen. Főbb érdeklődési területe a genomika, metagenomika.

Dr. Péter Ferenc

1957-től 1973-ig a Debreceni Orvostudományi Egyetemen dolgozott – elméleti intézeti évek után – a Gyermekklinikán. Ott lett kandidátus 1972-ben. 1973 után a Budai Gyermekkorházban folytatta gyermekgyógyászati és endokrinológiai tevékenységét, közben 20 évig vezette az intézetet, majd 7 évig orvos igazgató is volt. Doktori fokozatot 1987-ben, egyetemi habilitációt 1994-ben szerzett. Fő érdeklődési területe a gyermekendokrinológia; e területen részállásban jelenleg is dolgozik.

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. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Káhn Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rác Károly

Dr. Szalay Ferenc

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

Borítótér: 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 © 2013.

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. Répásy Judit

2006 óta dolgozik a Pécsi Tudományegyetem KK Gyermekgyógyászati Klinikáján, kezdetben PhD hallgatóként, majd csecsemő- és gyermekgyógyász gyakornokként. Fő tudományos érdeklődési területe az elhízással összefüggésbe hozható különböző génpolimorfizmusok kapcsolata az energialeadás egyes komponenseivel gyermekkorban. A kutatás mellett aktívan részt vett az elhízást kutató európai projektekben is.

Dr. Sámson László

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet Endokrinológia Tanszékének levelező PhD hallgatója. Általános orvosi és környezetvédelmi szakmérnöki diplomával rendelkezik. Fő érdeklődési területe a hazai jódelátottság, az ivóvizek jódtartalma, a jódhányt fokozó tényezők azonosítása.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2013/6. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Dr. Sótonyi Péter, Dr. Dósa Ágnes: Jogi kérdések a medicinában

Dr. Kovács József: Etikai kérdések a belgyógyászatban

Dr. Takács István: A személyre szabott medicina elvei

Dr. Gaál Péter: A belgyógyászat közgazdasági megközelítése

Dr. Banai János: Komplementer, alternatív, integratív medicina

Dr. Horváth Csaba: A belgyógyászat és a társszakmák kapcsolata

Dr. Lakatos Péter: A belgyógyászat és a klinikai kutatás

Dr. Hersényi László: Klinikai döntéshozatal – a bizonyítékokon alapuló orvoslás alapelvei

A NÖVEKEDÉSI HORMON KEZELÉS ÉS A MORTALITÁS ÖSSZEFÜGGÉSEI

Dr. Péter Ferenc

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budai Gyermekkórház telephely, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Nyolc európai ország együttműködésében, egységes protokollal folyamatban van annak a tanulmányozása, hogy a gyermekkorban végzett rekombináns humán növekedési hormon (rhGH) kezelésnek vannak-e hosszú távú nemkívánatos következményei. Francia szerzők közelmúltban megjelent előzetes közleményükben arról adtak tájékoztatást, hogy anyagukban a standardizált mortalitási ráta 30%-kal emelkedett a korábban rhGH-val kezelt fiatal felnőttekben, főleg csonttumorok és agyvérzés miatt. A halandóság növekedése és az alkalmazott adag nagysága között pozitív összefüggést találtak. A közlemény összefoglalja a gyógyszerhatóságok és a témában jártas szakemberek jelentős kritikai észrevételeit és az összesített belga-holland-svéd adatokat, amelyek egyik állítást sem tudták megerősíteni. A téma a teljes európai anyag ismertetésével válhat majd lezárhatóvá.

Kulcsszavak: növekedési hormon kezelés, mortalitás, Creutzfeldt–Jakob-betegség, IGF-I érték

Péter F: ASSOCIATION BETWEEN GROWTH HORMONE TREATMENT AND MORTALITY

SUMMARY: A collaborative study is currently ongoing in eight European countries using a uniform protocol to analyze the long-term safety of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in childhood. French authors gave information in their recently released preliminary publications on an increased standardized mortality ration with 30 % in the earlier rhGH-treated young adults, particularly due to bone tumors and cerebrovascular hemorrhagic events. They found positive correlation between the increase of mortality and the measure of applied rhGH dose. This paper summarizes the significant critical remarks of the Medicines Agencies and growth hormone experts as well as the Belgian-Dutch-Swedish data which were not able to confirm the French statement at all. The presentation of the complete European material may close this present discussion.

Keywords: growth hormone therapy, mortality, Creutzfeldt-Jakob disease, IGF-I value

Magy Belorv Arch 2013; 66: 245–250.

Napjainkban a farmakovigilancia jelentősége rohamosan felértékelődik. A mortalitás növekedésével járó kezelési eljárások a gyógyszeralkalmazást engedélyező szervek szigorú ítéletére számíthatnak a gyógykezelések biztonságossága érdekében. Egy vezető endokrinológiai folyóiratban megjelent dolgozat szerint „a gyermekkorban rekombináns növekedési hormonnal kezelt fiatal felnőttek mortalitási rátája megnő, különösen a nagyobb adagokkal kezelt esetében”.⁷ Ez a hír jelentős reakciókat váltott ki. A következőkben megkíséreljük összefoglalni, hogy mi is történt, milyen előzmények után, eddig milyen szakmai reakciókkal.

Mi történt?

A francia Egészségbiztonsági Hivatal (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) 2010. december 10-én megjelentetett egy nyilatkozatot arról, hogy az 1985 és 1996 között rekombináns humán növekedési hormonnal (rhGH) kezelt francia gyermek-

ek utánvizsgálata során mortalitásuk szignifikáns növekedését állapították meg: 93 haláleset az azonos korú francia populációban észlelt hetvennel szemben. Gyakoribbá vált halálokként a cerebrális vérzést emelik ki, de megnevezik a csonttumorokat is. Felhívják továbbá a figyelmet a fokozott halandóságnak és az alkalmazott rhGH adag nagyságának pozitív korrelációjára.

A 2011. évi amerikai ENDO kongresszuson bemutatott francia anyag⁶ – előzetes közlemény formájában – 2012 februárjában jelent meg részletes változatban.⁷ Ebből az alábbiak derültek ki: a fentebb megadott 12 éves időszakból 6928 rhGH-val kezelt francia gyermek későbbi sorsát elemezték. Hosszabb távú mortalitásukról gyűjtöttek adatokat. A tanulmányba azokat vették be, akik idiopathiás izolált GH-hiány (IIGHD: 5162 fő), neuroszekréciós diszfunkció (NSD: 534), idiopathiás alacsony növekedés (ISS: 871), illetve gesztációs korukhoz képest rövid testhossz (SGA: 335) miatt kaptak rhGH-t. A folyamatosan működtetett nemzeti

regiszter tette lehetővé, hogy 2009. szeptember 21-ig a kezelték 95%-ának állapotát tükröző adatokat dolgozhatták fel. A nyilvántartásukban szerepelő, 1990. január 1. előtt született pácienseik (10 330) közül nem vonták be a feldolgozásba a nagy (malignitás, cranio-pharyngeoma, krónikus veseelégtelenség) és közepes (congenitalis betegségek, szindrómák, súlyos krónikus betegségek, panhypopituitarismus) mortalitási kockázatú kezelteteket.

A kis mortalitási kockázatú csoportba sorolhatók közül az elhaltak listáját az országos személyazonossági, illetve egészségbiztosítási nyilvántartások alapján állították össze. A halálokot a halotti bizonylaton feltüntetettek szerint rögzítették. Kiszámolták a standardizált mortalitási hányadost (SMR = standardized mortality ratio) a francia lakosságból véve a referenciacsoportot a halál éve, a meghalt életkora és neme alapján. Az SMR-értékeket az rhGH-kezelés adagja, időtartama, a születési súly és hossz függvényében, valamint a kezelés megkezdésekor mért testmagasság, a stimulációs tesztekben nyert GH-csúcsérték és a kezelést követő megfigyelési periódus hossza vonatkozásában elemezték. A számítási eljárások és a statisztikai elemzés technikájának leírása alig követhető.

A kezelték jellemzése szegényes. A tanulmányba bevont négy javallat (IIGHD, NSD, ISS, SGA) kritériumrendszerét illetően utalnak ugyan korábbi közleményekre, de ezekben meghatározások nem szerepelnek, az SGA-ról egyikben sem olvashatunk, és az egyik kizárólag az IIGHD-k kezelési eredményeiről szól. Ebből a közleményből csak annyit tudhatunk meg, hogy a stimulációs tesztekben nyert >10 ng/ml-es GH csúcsértéket tekintették az ISS kritériumának, eltekintve az NSD és az SGA esetektől. Ez a feldolgozott anyag 13%-a, noha az ISS Franciaországban (Európa egészéhez hasonlóan) nem szerepel az rhGH-kezelés törzskönyvezett indikációi között.

A kezelés befejeződése után $7,8 \pm 5,2$ évvel végzett elemzésig a 6928 páciens közül 93 halt meg. Az év, életkor és nem alapján összehasonlítási alapnak tekintett lakossági mortalitáshoz viszonyítva (70 haláleset) az össz-SMR 1,33 (1,0 helyett). Ez 33%-os emelkedést jelent (közülük hatan az rhGH-kezelés alatt, illetve közvetlen utána haltak meg).

Két paramétert találtak matematikailag szignifikáns jelentőségűnek a SMR emelkedését illetően: az alkalmazott rhGH-adagot és a kezelés előtt mért magasságot. A feldolgozott anyagban az átlagos dózis $24,6 \pm 12,2$ $\mu\text{g/kg/nap}$ (6333 fő) volt; a nagy dózissal (>50 $\mu\text{g/kg/nap}$) kezelték (281 fő) SMR-értéke 3,41 ($p < 0,04$). Az átlagos testmagasság-elmaradás $2,7 \pm 0,8$ SDS (6216 fő) értékkel jellemezhető; a $\geq 3,0$ SDS retardáció esetén (1888 fő) az SMR 1,57-nek adódott ($p < 0,05$).

A halálokokkal legrészletesebben egy táblázat foglalkozik. Ebből kiemelésre érdemesek az egy-három esetenél nagyobb számban képviselt BNO tételek (1. táblázat). Ezekből az adatokból kitűnik, hogy a daganatokat (7 fő) illetően a SMR-érték 1,02 (nem emelke-

1. táblázat. Esetszám és standardizált mortalitási ráta (SMR) BNO kategóriák szerint

BNO csoport	Észlelt esetszám	SMR
Daganatok (10-02)	7	1,02
A csont- és ízületi porc rosszindulatú daganatai (C40-C41)	3	5,00
Nyirok- és vérképzőrendszer (C81-C91)	2	1,47
Egyéb tumorok	2	0,41
A keringési rendszer betegségei (10-09)	9	3,07
A szívbetegség egyéb formái (I30-I32)	4	3,37
pl. cardiomyopathia, cardiomegalia (I42*)	2	7,11**
Cerebrovasculáris betegségek (I60-I69)	4	5,29
pl. subarachnoidealis, agyállományi vérzés (I60,8)	4	6,66
Máshova nem osztályozott (10-18)	21	3,35
Sérülés, mérgezés (10-19)	43	0,97
1-3 tétellel szereplő főcsoportok összesen	13	
Összesen	93	

*A BNO alcsoportbeosztás eltér a közölt Intern. Classific. of Diseases (ICD-9) betű- és szám jelzésétől!

**A szöveges rész nem említi!

dett) ugyan, de ezen belül a csont malignus daganatai: 3 fő (2 osteosarcoma, 1 Ewing-sarcoma) SMR-értéke magas: 5,0. A keringési rendszer betegségei (9 fő, SMR: 3,07) közül pedig a subarachnoidealis és intracerebrális vérzés (4 fő) 6,66-os SMR-értékkel emelkedik ki.

A kis számok ellenére a szerzők az előbbi azért tartják figyelemre méltónak, mert találtak korábbi szakirodalmi adatot az osteosarcoma gyakoribbá válásáról a növekedés gyorsult fázisában (IGF-I rendszer szerepe?),¹³ az utóbbival kapcsolatban pedig hivatkoznak arra, hogy a subarachnoidealis vérzés jellemző lehet az acromegalia (fokozott GH-IGF-I hatás?) aktív időszakában.²³ Szerintük a sokkal nagyobb anyagokat bemutató cégi „postmarketing” felmérésekben ezek az összefüggések valószínűleg azért nem szerepelnek, mert azokban a kezelés befejeződése utáni megfigyelési időszak sokkal rövidebb (átlag 3,5 év).

Előzmények

A hGH-kezelés és a mortalitás kapcsolatának tárgyalásakor nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy ez a kezelési eljárás negyedszázados eredményes alkalmazás után egyszer már súlyos mortalitáshullámot ered-

ményezett. A növekedési retardáció kezelésében az emberi hypophysisekből extrahált GH-val (phGH) 1958-tól¹⁷ 1985-ig kitűnő eredményekről számoltak be külföldön és itthon egyaránt.^{10, 11, 16} Az 1985 előtt phGH-val kezelték számát több mint 27 ezerre becsülik.¹⁹ Jogosan minősült drámainak annak felismerése, hogy az extrahálás céljából összegyűjtött anyagba került hypophysis, amely Creutzfeldt–Jakob- (CJD) betegségben szenvedő egyéntől származott, iatrogén CJD-t okozott a fertőzött szarzból készült phGH-val kezelték között.³ A CJD prion (-szerű) lassú vírus okozta fatális kimenetelű spongiform encephalopathia. A nem iatrogén esetek előfordulása rendkívül ritka (1 : 1 000 000), és 50 éves kor felett jellemző. Gyakoribb előfordulása fiatalabb korúakban (neuropatológiai bonclet, illetve jellegzetes klinikai kép alapján) a phGH-kezelés anamnesztikus adatával az iatrogén megjelenésnek erre a formájára irányította a figyelmet.^{3, 5}

Legutóbb a csaknem 40 év után lezáródóban lévő történet legfőbb számszerű tanulságait ismerhettük meg.⁴ A 466 regisztrált iatrogén CJ-betegség közül 226-ot phGH okozta, amelyek szinte kizárólag (213) három államban fordultak elő (224 esetben dura mater transzplantáció volt a forrás). E három helyen állami kutatólaboratóriumban történt a hormonextrakció. Kisebbségi kezelést végző országokban – így nálunk is – gyakorlatilag csak gyári extrahálású készítményt alkalmaztunk, CJD jelentkezése nélkül. *A CJD Franciaországban fordult elő a legnagyobb számban és a kezelték legnagyobb hányadában: 119/1880 (2. táblázat).* Az igen hosszú inkubációs időt (átlag: 17 év; 5–42 év) jelzi, hogy a közelmúltban (2008–2011) is diagnosztizáltak 1977, illetve 1985 előtt prionnal „beoltott” kezeltékben CJ-betegséget. Kiemelésre érdemes, hogy a phGH laboratóriumi előállításának folyamatába az USA-ban 1977-ig sikerült beépíteni egy igen specifikus oszlopkromatográfiás lépést, ami után ott nem fordult elő több phGH okozta CJD.

A több mint negyedszázados phGH-alkalmazás végén, a vele összefüggésben felismert „CJD-járvány” a hGH-kezelés okozta mortalitásnövekedés bizonyított történetévé vált. Egyéb – mortalitásfokozó – megbetegedések gyakoribbá válásának a gyanúja is fel-felmerült. Japán szerzők hGH-kezelés alatt, illetve után

megjelent leukaemia esetek kazuisztikus közlése alapján vetették fel annak mortalitásnövelő hatását, amit több mint egy évtized után vontak vissza 30 ezernél nagyobb elemszámú japán vizsgálat következtetéseként.^{15, 25} Egyéb malignus kórképekkel kapcsolatban is közöltek ilyen megfigyeléseket, azok megerősítése nélkül (pl. Hodgkin-kór, colorectalis carcinoma).^{9, 24}

1985-ben az *illetékes hatóságok döntése a phGH gyógyításban történő alkalmazásának betiltásáról* könnyen megvalósítható volt. Éppen befejezés előtt álltak a rekombináns technológiával gyártott hGH készítmények törzskönyvezési vizsgálatai. Az új, „bioszintetikus” készítményt előnyösnek vélték azért is, mert – a phGH-tól eltérően – előállításának nincsenek mennyiségi korlátai. Viszonylag hamar kiderült, hogy ez a körülmény a hGH-adás indikációs körének folyamatos bővítéséhez, valamint az alkalmazott adagok és kezelési időtartamok növeléséhez vezet.

A *Safety and Appropriateness of Growth Hormone Treatment in Europe (SAGhE)* elnevezésű, Európai Unió által támogatott tanulmány létrehozásának indokolásában éppen ez szerepel: az Unióban ma már 40 000 körüli gyermeket kezelnek rhGH-val, akiknek egyre nagyobb hányadában nem a GH-hiány pótlása történik, hanem farmakológias adagú GH-kezelés. A hormonpótló alkalmazás indokoltsága és eredményessége vitathatatlan. Egyre több tanulmány szerint a nem GH-hiányban adott, növesztő célú GH-kezelés eredménye jelentősen adagfüggő, és a nyereség átlagosan 1 cm/év körülire tehető. Az új indikációk befogadását – biztonságosság szempontjából is – rövid tanulmányok előzik meg. A SAGhE programot olyan integrált konzorcium végzi, amelyben nyolc európai országból (Belgium, Egyesült Királyság, Franciaország, Hollandia, Németország, Olaszország, Svájc és Svédország) néhány gyermekendokrinológus, epidemiológus, biostatistikus szakember vesz részt. Az egységes protokollt 2007. november és 2009. június között készítették el. Célul tűzték ki, hogy 3 év alatt 25–30 ezer, 1985 után rhGH-val kezelt gyermek növekedési és mortalitási (különösen carcinoma incidenciához valószínűsítés) adatait gyűjtik össze. Ezt a munkát elsőként a francia vizsgálatok végezték el, és anélkül, hogy a másik hét európai ország eredményeit megvárták volna, az SAGhE rövidítésnek új értelmezést adva („Sante Adulte GH Enfant”) publikálták anyaguk „legizgalmasabbnak” tartott részét.

A szakmai reakciók

A legfontosabbak a vezető gyógyszerhatóságok (Európában EMA, Amerikában FDA) reagálásai. Az *EMA szerint* (2010. december 13.) „*nincs közvetlen veszély*”, a bemutatott adatok nem indokolnak azonnali szabályozási akciókat. Áttekintik a szomatotropintartalmú készítmények biztonságosságának központi vagy nemzeti hatáskörű rendszereit és gyakorlatát, ami lehetővé teszi az „előny/kockázat” arány újvizsgálá-

2. táblázat. Adatok az iatrogén Creutzfeldt–Jakob-betegséggel leginkább sújtott országokból

	Esetszám	Kezelés	hGH-kezelt	Utolsó dg.
Franciaország	119	1983–85	1880	2008
Egyesült Királyság	65	1974–?	1800	2011
USA	29	1977 előtt	7700	2009

tát.¹² Az FDA később reagált (2011. augusztus), de kritikusan: a tanulmány számos hiányossága korlátozza az eredmények értelmezhetőségét. Megállapítják, hogy a dolgozatban a hGH és a mortalitási kockázat fokozódása közötti összefüggésre vonatkozó bizonyítékok nem meggyőzőek.

Az internetes „előzetesről” az egyik gyermeken-dokrinológia folyóirat főszerkesztője a következőket írta: „...ez a beszámoló nem nagyon informatív, mert egyes részletei, például a statisztika, hiányosak.”²⁷ Kritizálja a kontroll csoport megválasztását. A bejelentés következményei: cikk egy izraeli napilapban, világszerte viták szakmai fórumokon, számos telefonhívás orvosoktól, betegektől. Volt már ilyen „riadalom” – emlékeztet, a fentebb már említett, mintegy tízéves leukaemiátörténetet részletesen felidézve.^{15, 25} „A GH-kezelte pácienseket nem lehet normálpopulációnak tekinteni” – írja. Az EMA és FDA állásfoglalását megnyugtatónak tartja.

A korábbi internetes és kongresszusi közlésekre reagálva megjelent továbbá 7 amerikai és 3 európai vezető specialista közös állásfoglalása ugyanabban a folyóiratban, ahol egy hónappal később a franciák dolgozata.²⁰ „A GH-kezelés hosszú távú utánkövetése” című közleményükben megemlítik a CJD-vel összefüggésben befejezett negyedszázados phGH-kezelés eredményességét, majd emlékeztetnek arra, hogy az rhGH-alkalmazás közel három évtizede alatt „irigylésre méltóan” biztonságosnak mutatkozott. Ezt óriási (közel 200 ezer páciens, több mint félmillió „páciens-év”) adatbázisból tudhatjuk, amelyek cégi támogatással készültek „postmarketing” utókövetés útján. Hozzáteszik, hogy e tanulmányoknak nagy értékük mellett vannak módszertani korlátai, és nem állnak gyógyszergyártól független külső ellenőrzés alatt.

Az általuk kifogásoltak egy része az egy hónappal később megjelent cikkben már nem szerepel (pl. az elhunyt kezeltek közül 21 esetben tisztázatlan volt a halálok, ami a megfelelő korú és nemű csoport szerint realisan 7 kellene, hogy legyen), illetve több kritizált részletet a franciák végleges szövegükben pontosítottak. A kontroll csoport szerintük is alkalmatlan, hiszen GHD, ISS vagy SGA diagnózisú páciensek specifikus morbiditási kockázata – eltérően az átlagnépességtől – kezelés nélkül is fennállhat. Az ijedelem keltésére alkalmas felvetésük közmédiá számára történt ismertetését különösen hibásnak tartják, ami máris „kérdéseket, aggodalmat és ellentmondásokat generált”.²⁰

A dolgozat témájának létezik elméleti alapja, de az a bemutatott anyag alapján nem tárgyalható. Ismeretes ugyanis, hogy a GH- és IGF-I-receptorok tumorokban megtalálhatók, továbbá e hormonok mitogén és anti-apoptotikus aktivitása bizonyított ép és tumorszövetben egyaránt. Idéznek egy 26 adatsorra (21 közleményből) épülő metaanalízist, amely szerint a felső negyedben levő plazma IGF-I-értékek a carcinoma-kockázat mintegy másfélszeresével járnak az alsó negyedben levőkhöz képest!¹⁸ Ezért elengedhetetlen a

GH-stimulusra emelkedő IGF-I-szint rendszeres ellenőrzése hGH-kezelés esetén.

A szakértők egyébként a kezeltek hosszú távú utánvizsgálatának szükségességével egyetértenek, aminek korrekt megvalósításához szempontokat ajánlanak: a GH-val és/vagy IGF-I-gyel kezelteket élethosszig kellene követni, aminek pénzügyi feltételeit a gyógyszerhatóságoknak, az egészségügyi kormányzati intézményeknek, a gyógyszeriparnak együtt kellene biztosítania. Szerintük a gyártóktól független (!) kutatók multidiszciplináris munkacsoportjait kellene felállítani, az optimális munkamenetet retrospektív és prospektív „pilot” tanulmányok alapján meghatározni, az összegzéseket nemzetközi szakértőkre bízni.

A francia publikációval együtt szokatlanul hosszú, négyoldalas szerkesztőségi közlemény jelent meg.¹⁴ Ebben egy rövid bekezdés a cikk „erősségeit” méltatja néhány olyan szempontot is felsorolva, amelyeket a későbbiekben meg is cáfol (pl. a halálokok feltárása, a kontroll csoport megválasztása). Figyelemre méltónak tartja, hogy a kezelés megkezdésétől számítva a megfigyelési idő $17,3 \pm 4,1$ év, és az így számolt 5, sőt 10 éves SMR-értékek még nem térnek el szignifikánsan a kontrolltól. Magas arányszámokat csak az ennél hosszabb követés időszakában észleltek.

A hosszú kritikai rész a legrészletesebb az összes reakció közül. Fontos hiányosságként sorolja, hogy a kezelés előtti és alatti IGF-I-értékek nem szerepelnek a dolgozatban (tumorigenesis?!), és hiányzik a kezelés eredményeinek bemutatása is (így előny/kockázat arány nem becsülhető). Kifogásolja az egyes alcsoportokba eső kis elemszámot, valamint az elveszett adatok mértékét (pl. ismeretlen halálok 22%!).

Zavarosak a diagnózisokra vonatkozó adatok, így kétséges pl. a GHD 75%-os aránya is. A stimulációs tesztekben a kezeltek 69%-a 7 ng/ml feletti, 23%-a 10 ng/ml-nél is magasabb GH-csúcsértéket produkált. A diagnózis felállításakor 11 éves átlagéletkor mellett hiba, hogy a nemi hormon priming alkalmazását nem is említik. A kortársaikhoz képest nemi érésekben elmaradott pubertáskorúak GH-stimulációs tesztben csökkent választ adhatnak, ami normalizálódik nemi hormon adás – nemi hormon priming – után. Feltételezhető, hogy korrekt – indokoltan primingot is alkalmazó – kivizsgálás esetén jóval több lenne a >10 ng/ml-es csúcsérték.

A közölt mortalitási adatok összetétele oly mértékben eltér a hasonló tárgyú, korábbi vizsgálatokétól, hogy alig értelmezhető. Teljesen inadekvát továbbá az a gondolat, hogy a fiatalokban GH-adással kiváltott hormonszint-emelkedés és a felnőtt acromegáliások magas GH-szintje azonos/hasonló patológiai következményekkel járhatna.

Mindezek ellenére gondolatébresztő a közlemény abban a vonatkozásban, hogy mindig kellő indoklottsággal történik-e a hGH-kezelés elkezdése, és nem lenne-e szükség nagyobb óvatosságra a GH-adagok növelését illetően – írja a szerkesztőségi cikk.

Meg kell említeni a három nagy, gyógyszergyárak

3. táblázat. A franciákhoz hasonló mortalitásfokozódást nem észlelő három legnagyobb gyógyszergyári adatbázis néhány adata

Adatbázis neve	Működtető	Követési idő	Esetszám	Páciens-év	Irodalom
NCGS (2010)	Genentech, Inc.	1985–2006	54 996	195 419	2
KIGS (2011)	Kabi-Pharmacia	1987–2006	56 123	164 558	26
GeNeSIS	Ely Lilly	1999–2013	11 076	25 634	8

által finanszírozott adatbázist: az amerikai National Cooperative Growth Study (NCGS), a kezdetben európai, majd több kontinensre kiterjedően működtetett KABI International Growth/Metabolic Study (KIGS/KIMS) és a Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study (GeNeSIS), amelyek adatbázisa sokszorosa a francia anyagénak, és fő céljuk az rhGH hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata (3. táblázat). Ezek regisztráltak ugyan kórképspecifikus mortalitásfokozódást rhGH-kezelés kapcsán (pl. Prader–Willi-, illetve Turner-szindróma, adrenalis insufficiencia, krónikus veseelégtelenség), de a franciák által vizsgált kórfarmákban ez nem fordult elő.^{2, 8, 26} A kezelés befejeződése utáni megfigyelési időtartam viszont ezekben ténylegesen rövidebb a francia SAGhE anyagénál.

A végleges választ a francia felvetésre a nyolc ország európai SAGhE anyagának együttes bemutatása adja majd meg. Három (Belgium, Hollandia, Svédország) már elkészítette előzetes összeállítását.²² Az rhGH-kezeltek visszakeresése a nemzeti regiszterekből, illetve a klinikai tanulmányokba bevontak adatbázisaiból történt. A kis mortalitási kockázatú (l. fent) IGHD, ISS és SGA páciensek adatait dolgozták fel, akiket 1985 és 1997 között rhGH-val kezeltek, és akik 2010 végéig (Hollandiában 2009 végéig) betöltötték 18. életévüket. Az utánvizsgálatkor átlagos életkoruk 28,4 év volt. A kis mortalitási kockázat meglehetősen egyértelmű definíciója ellenére ez az arány országonként eltérő: Svédországban 56,7%, Belgiumban 38,2%, míg Hollandiában csak 35,5%. (Ugyanez az arány a francia anyagban 67%, ami csaknem kétszerese a hollandokénak!) Az így nyert vizsgálati szám 2543 lett (46 556 „páciens-év”), akiknek 98%-ában rendelkezésre álltak további sorsuk adatai. A riadalmat keltő francia mortalitási adatok miatt elsősorban az erre vonatkozó eredményeket ismertetik. Anyagukban 21 haláleset volt: 12 baleset, négy öngyilkosság és további öt, egyenként eltérő betegségből adódóan. „Noha nem vitatják a francia adatok hihetőségét”, hangsúlyozzák, hogy egyetlen esetben sem állt fenn tumor vagy cerebrovasculáris betegség. A kis számok miatt standardizált mortalitási ráta (SMR) számolását nem tartották indokoltnak. A kezeltek 13,4%-a kapott 50 µg/kg/nap adagnál nagyobb, jellemzően az SGA csoportban. Közülük egy fő halt meg, balesetben.

Gyakorlatilag semmiben sem tudják megerősíteni a

francia észleléseket, és az európai SAGhE anyag közlésétől várják a téma lezárását.

Végül egy nagy svéd munkacsoport – kissé bővebb csoportosításban – az 1985 és 2010 között kezelésbe vett 3854 gyermek mortalitási adatait vizsgálta.¹ A franciákétól eltérő matematikai elemzéssel a vizsgált és általuk alkalmazott populációs mortalitási modell alapján várható halálesetek száma 21/22-nek adódott. A kontrollok megválasztásakor figyelembe vették a gesztációs kort, a születési hosszat és súlyt, fejlődési rendellenességeket is. Míg a francia számítási eljárással a SMR-érték 1,43 lett, módosításukban ez 0,954! Szerintük nem magában a GH-kezelés, hanem e betegcsoport halandósági potenciálja okozza a SMR-emelkedést.

Témánk a gyermekkorban végzett és befejezett rhGH-kezelés évtizedes nagyságrendű utánkövetésekor észlelhető esetleges mortalitásfokozódás, ami nem érinti a felnőttkori GH-adás eredményességének és biztonságosságának ugyancsak intenzíven tanulmányozott kérdéseit.

Következtetés

Francia szerzők szerint a gyermekkori rhGH-alkalmazás hosszú távú utánkövetése eredményeként – egy európai tanulmány részleteként – a standardizált mortalitási ráta szignifikáns emelkedését lehetett kimutatni, különösen a csonttumorok és cerebrovasculáris eltérések vonatkozásában, a fokozott halandóság és az alkalmazott adagok nagysága közötti pozitív korrelációval. A gyógyszerhatóságok (EMA, FDA) kevésbé bizonyító erejűnek ítélték a közölteket, a szakértők számos kritikával illették az anyag feldolgozását és a következtetéseket, a tanulmányban részt vevő másik három ország közös közleményben arról adott hírt, hogy saját anyaguk alapján a francia állítások egyikét sem tudják megerősíteni. Mindezek ellenére általános vélemény szerint a kialakult bizonytalanság a teljes európai anyag ismeretében zárható majd le.

Irodalom

1. Albertsson Wikland K, Säwendahl L, Martensson A, Borgström B, Niklasson A, Pehrson NG, Bang P, Dahlgreen J, Gustafson J, Hagenäs L, Krüström B, Norgren S, Odén A: Long-term mortality and in isolated GHD, ISS, and SGA treat-

- ted with recombinant GH during childhood in Sweden: application of a mortality model developed from the general population. (Abstr.) Growth Hormone & IGF Research 2012; **22** (Suppl.1): S30-S31.
2. **Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B:** Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 167-177.
 3. **Brown P:** Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: a drama in three acts. *Pediatrics* 1988; **81**: 85-92.
 4. **Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocciari M, Leschek EW, Schonberger LB:** Iatrogen Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis* 2012; **18**: 901-907.
 5. **Brown P, Gajdusek C, Gibbs CJ, Asher DM:** Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med* 1985; **303**: 728-730.
 6. **Carel J-C, Ecosse E, Landier F, Meguelliati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J:** Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated childhood short stature: report of the French SAGhE study. Program of the 93rd Ann Meet of the Endocrine Soc, Boston, MA, 2011 (Abstract LB-5).
 7. **Carel J-C, Ecosse E, Landier F, Meguelliati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J:** Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 416-425.
 8. **Child C, Zimmermann A, Quigley C, Rosenfeld R, Robinson L, Blum W:** Mortality in GH treated (Tx) patients (pts) enrolled in the global genetics and neuroendocrinology of short stature international study (GeNeSIS). *Endocrine Abstracts* 2012; **29**: OC18.4
 9. **Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, Qin J, Heller G, Shi W, Yasui Y, Robinson LL, Sklar CA:** Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3494-98.
 10. **Góth E, Molnár B, Hammer S, Ülkey E:** Vizsgálatok emberi növekedési hormonnal. *Orv Hetil* 1961; **102**: 1981-82.
 11. **Guyda H, Friesen H, Bailey ID, Lebeouf G, Beck JC:** Medical Research Council of Canada Therapeutic trial of human growth hormone: first 5 years of therapy. *Canad Med Ass J* 1975; **112**: 1301-1312.
 12. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001160.jsp&murl=menus/news_and_events_and_events.jsp&midWC0b01ac058004d5c1
 13. **Longhi A, Pasini A, Cicognani A, Baronio F, Pellacani A, Baldini N, Bacci G:** Height as a risk factor for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; **27**: 314-318.
 14. **Malozowski S:** Reports of increased mortality and GH: will this affect current clinical practice? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 380-83.
 15. **Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, Hirano T, Yokoya S, Tachibana K, Saito T, Watanabe S:** Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH Treatment Study Committee of the Foundation for Growth Science. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 1961-65.
 16. **Péter F, Kovács J, Szabó B:** Emberi növekedési hormonnal szerzett diagnosztikai és terápiás tapasztalataink. *Gyermekegyógyászat* 1970; **21**: 86-91.
 17. **Raben M:** Treatment of pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; **18**: 901-903.
 18. **Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M:** Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; **363**: 1346-53.
 19. **Rosenfeld RG, Cohen P:** Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA (ed): *Pediatric endocrinology*. 3rd ed. Saunders, USA. 2008. p. 306.
 20. **Rosenfeld R, Cohen P, Robison LL, Bercu BB, Clayton P, Hoffman AR, Radovick S, Saenger P, Savage MO, Wit JM:** Long-term surveillance of growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 68-72.
 21. Safety and appropriateness of growth hormone treatment in Europe (SAGhE) study. <http://saghe.aphp.fr/site/spip.php/>
 22. **Sävendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Carel J-C, Henrard S, Spreybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A:** Long-term mortality and cause of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, the Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: E213-E217.
 23. **Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS, Stewart PM:** Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010; **31**: 301-342.
 24. **Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA:** Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002; **360**: 273-77.
 25. **Watanabe S, Mizuno S, Oshima L, Tsunematsu Y, Fujimoto J, Komiyama A:** Risk factors for leukemia occurrence among growth hormone users. *Jpn J Cancer Res* 1989; **80**: 822-825.
 26. **Wilton P, Mattsson AF, Darandeliler F:** Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Pediatr* 2010; **157**: 256-70.
 27. **Zadik Z:** Growth hormone and mortality: the anatomy of a global scare. *J Pediatr Endocr Met* 2011; **24**: 113-14.

Levelezési cím: Dr. Péter Ferenc
 Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budai Gyermekkórház telephely
 1023 Budapest, Bolyai u. 9–11.
 E-mail: peter_f@budaigyk.hu

A PAPILLARIS PAJZSMIRIGY-MICROCARCINOMA GONDOZÁSÁNAK NEHÉZSÉGEI

Dr. Kovács Gábor László,⁽¹⁾ Dr. Góth Miklós⁽²⁾

(1) Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Kistarcsa

(2) Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *Pajzsmirigy-microcarcinomának nevezünk minden 1 cm-nél kisebb, szövettanilag malignusnak bizonyuló pajzsmirigydaganyatot. Bár elméletben bármilyen szövettani típus előfordulhat, az esetek meghatározó többségét a papillaris típus adja, így a microcarcinoma fogalma alatt a papillaris szövettani csoportba tartozókat értjük. A pajzsmirigy-microcarcinomákat, feltehetőleg a javuló ultrahang-diagnosztikának köszönhetően egyre gyakrabban ismerik fel. A betegségnek kiváló a prognózisa, ugyanis a betegség-specifikus mortalitása kevesebb mint 0,5%. A prognosztikai faktorok meghatározása segíthet az optimális betegkövetési és -kezelési stratégia felállításában, azonban eddig átfogó, ilyen jellegű tanulmány nem készült. A szakirodalmi adatok áttekintésével megállapítható, hogy az idősebb életkor, a diagnózis felállításakor észlelt pajzsmirigyen kívüli terjedés, a meglevő nyirokcsomó-érintettség vagy távoli áttét társul kedvezőtlen prognózissal. Adatbázis-elemzések alapján feltételezhető, hogy a pajzsmirigy-microcarcinoma „határa” nem 1 cm, hanem 0,7 cm, ugyanis ez utóbbi felett a betegség kiújulásának esélye egyértelműen növekszik. További nehézséget jelent a göbös struma műtétek során véletlenszerűen felismert, úgynevezett okkult pajzsmirigy-carcinomák esetére javasolható kezelési stratégia: legyen-e kiegészítő-komplettáló műtét az ellenoldali lebenyben, legyen-e radiojódterápia, hogyan történjen a nyomon követés. Az összeállítás kísérletet tesz az utóbbi évek irodalmi adatainak felhasználásával egy-fajta támpont adására.*

Kulcsszavak: *pajzsmirigy-microcarcinoma, prognosztikai faktorok, terápiás stratégia*

Kovács GL, Góth M: DIFFICULTIES IN THE TREATMENT AND FOLLOW UP OF PAPILLARY THYROID MICROCARCINOMA

SUMMARY: *Histologically malignant thyroid carcinomas smaller than 1 cm are classified as microcarcinomas. Although all histological subtypes of microcarcinoma exist, since the most majority of these tumours belong to the papillary subtype, the term microcarcinoma is used for papillary microcarcinoma in clinical practice. Due to improvements in ultrasound imaging, the incidence of thyroid microcarcinoma increases. The prognosis of microcarcinoma is excellent with less than 0.5% disease-specific mortality rate. Better prognostic stratification, especially for high-risk patients, helps to optimize the surgical care and follow up, but a comprehensive guideline does not exist at present. Advanced age, extrathyroidal tumour invasion, lymph node involvement, and distant metastases at the time of diagnosis are associated with poorer prognosis in patients with papillary thyroid microcarcinoma. Database analyses suggest that the cut off between aggressive and benign behaviour of microcarcinoma is 0.7 cm instead of 1 cm as above this size, renewal of the disease is clearly more likely to occur. Incidentally found, occult carcinomas in surgically removed goitre samples pose additional therapeutic difficulties. Is complementary contralateral thyroidectomy or radioiodine treatment necessary in these cases? What is the most reliable marker of the follow up? This review summarizes the latest published results of this field, with the aim of helping thyroid microcarcinoma management and follow up.*

Keywords: *papillary thyroid microcarcinoma, prognostic factors, therapeutic strategy*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 251–255.

Pajzsmirigy-microcarcinomának (PMC) nevezünk minden 1 cm-nél kisebb, szövettanilag malignusnak bizonyuló pajzsmirigydaganyatot. Bár elméletileg bármilyen szövettani típus előfordulhat, az esetek meghatározó többségét a papillaris típus adja, így a microcar-

cinoma fogalma alatt a papillaris szövettani csoportba tartozókat értjük. A definícióhoz újabban azt is hozzá szokták tenni, hogy egygócú elváltozás, azonban a klinikum számára különös jelentőségűek a többgócú daganyatok, ezért jelen tanulmányban az 1 cm alatti

multifokális elváltozásokat is PMC-nek tekintjük. A PMC-k közel 50%-át adják a pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak, így jelentős problémának tekinthetők. A PMC definíciója tehát a méreten (<1 cm) alapszik, azonban semmit sem mond annak biológiai tulajdonságáról, és a szakmai irányelvek alapján sem agresszív kezelést, sem intenzív nyomon követést nem igényelnek.^{8,9} A klinikus számára úgy tűnik, hogy az esetek túlnyomó többségében „túldiagnosztizálás” és „túlkezelés” történik, ami jelentős fizikai, lelki és nem utolsósorban anyagi terhet ró a betegre és az egészségügyi ellátórendszerre egyaránt.¹⁰ Mindazonáltal a későbbi agresszív tumorok is PMC-ként indulnak, és később a pajzsmirigy tokját áttörve nyirokcsomó- és távoli áttétet képeznek, sőt a PMC-k egy csoportja érdemi méretbeli növekedés nélkül is korán áttétet ad.² Mindezek miatt fontos lenne megtudni, hogy melyek azok a faktorok, amelyek hajlamosítanak áttétképződésre, kiújulásra, agresszív viselkedésre. A faktorok meghatározásánál az alábbi tényezőket célszerű mérlegelni: méret, multifokáltság, szövettani altípus, vascularis vagy extracapsularis terjedés, nyirokcsomó-metastasis, távoli áttét a diagnózis felállításakor, életkor, nem, etnikum, korábbi nyaki besugárzás.⁸ A PMC-k viselkedésének megítélésre az adatbázisok, rákregiszterek adatait érdemes összehasonlítani.

Epidemiológia

A PMC-k a rendelkezésre álló autopsziás szűrővizsgálatok eredménye alapján 4,5–35,6%-os gyakorisággal fordulnak elő, ami a klinikai tüneteket adó pajzsmirigy-carcinómák incidenciájánál 100-szor, 1000-szer nagyobb. (A pajzsmirigy-carcinoma incidenciája 1,2–2,6/100 000/év férfiakban és 2,0–3,8/100 000/év nőkben.)⁴ A microcarcinómák valós előfordulási arányát a válogatás nélküli autopsziás mintákból lehet a legjobban megbecsülni, ugyanis a műtéti anyagból származó microcarcinómák leggyakrabban göbös vagy diffúz strumákból származnak, így a strumát okozó környezeti faktorok a microcarcinómák előfordulását is befolyásolhatják. Az 1974 és 2001 közötti közlemények alapján elvégzett metaanalízis fontos információkat adott a jódeháztartottságot illetően: jódehiányos területen átlagosan 6,2%-os, jódban gazdag területen 16,5%-os prevalenciát észleltek. Magyarországon a különböző jódeháztartottságú területeken, autopsziás mintákban vizsgálva a PMC-k prevalenciája 4,7%-nak bizonyult. Jódeháztartottságtól és nemtől függő különbség nem volt. A microcarcinoma prevalenciája a 40–59 év közötti korosztályban tűnt a legnagyobb, későbbi korcsoportban az előfordulás csökkent. Mindegyik microcarcinoma a papillaris szövettani típusba tartozott.⁴

Malandrino és mtsai két nagy rákregiszter adatait elemezték.⁸ Az egyik regiszterben, Szicíliában 1777 PMC esetet találtak 2002–2006 között, itt a korra standardizált incidenciája 5,8/100 000 volt (Sicilian Regional Registry for Thyroid Cancer SRRTC). Az

Egyesült Államokban 14 423 PMC esetet regisztráltak 2004–2008 között, itt a korra standardizált incidenciát 2,9/100 000-nek találták (Surveillance Epidemiology and End Results – SEER). Szicíliában a nő/férfi arány magasabbnak bizonyult, és az életkor a fiatalabbak felé tolódott el. Mindkét regiszterben a 45 évnél fiatalabb betegeknek a tumor mérete nagyobb volt, nagyobb arányban képeztek nyirokcsomóáttétet. Ha az autopsziás szűrővizsgálatokkal vetjük össze a klinikum számára teendő igénylő microcarcinómákat, akkor is 100-szoros, 1000-szeres különbség jelentkezik, ami arra enged következtetni, hogy a PMC-k jelentős része egyáltalán nem fejlődik tovább onkológiai szempontból is teendő igénylő elváltozássá. A regiszterek elemzése még egy fontos adatra hívta fel a figyelmet: Szicíliában a PMC-incidencia kétszeres volt az USA-ban észlelthez viszonyítva, ami feltehetőleg környezeti hatásokkal, például Szicília nagyobb vulkanikus tevékenységével lehet összefüggésben. Ezt alátámaszthatja az is, hogy Szicílián belül a vulkanikus területen a korra standardizált incidenciája 10,4/100 000, míg a sziget vulkanikus tevékenységnek kevésbé kitett részén 4,6/100 000 volt.

A PMC-k klinikai tulajdonságai

A PMC-k elemzésénél nehézséget jelent, hogy egy pajzsmirigygöb dignitását az ultrahangvezérelt vékonytű-aspirációs citológia (FNAB) segítségével lehetne legjobban meghatározni, azonban az 1 cm-nél kisebb göbök vizsgálatát a szakmai irányelvek nem tartják szükségesnek, kivéve abban az esetben, ha az ultrahangleírás alapos gyanút vet fel, mint például mikrokalcifikáció, fokozott vascularisatio a göb központjában, echoszegény struktúra, szabálytalanul határolt göb, elnyújtott alakú göb (ún. taller than wide shape), továbbá korábbi besugárzás a nyaki régióban, illetve pajzsmirigy-carcinoma a családi anamnézisben.¹ A betegség kórlefolyását éppen az ilyen, 1 cm-nél kisebb daganatok esetén lehetne jól megfigyelni, amire történt is próbálkozás. Egy japán munkacsoport pontosan ezt végezte el, amit az alábbiakban részletezünk.³ Ito és mtsai 340 beteg esetén obszerváció mellett döntöttek, míg 1055 beteg azonnali műtetre került. A betegeket 17–187 hónapig követették. Műtéti javaslat az FNAB alapján a következő esetekben történt: regionális nyirokcsomó-metastasis állt fenn, a tracheához közel fekvő – így nehezen nyomon követhető göb, a pajzsmirigy dorsalis részén elhelyezkedő daganat (n. laryngeus recurrens károsodás veszélye), az FNAB nagyon nagy malignitási rizikót mutatott, progresszió volt az obszerváció alatt. Az obszervált csoportban 27-nél TSH-szuppressziós kezelést alkalmaztak.

A pajzsmirigyműtét formái a következőképpen oszlottak meg: totális thyreoidectomia 44%; szubtotális thyreoidectomia 6,4%; lobectomy + isthmuseltávolítás 43,1%, isthmuseltávolítás 4,6%; ismeretlen 1,9%. A nyirokcsomók operációját illetően a százalékos meg-

oszlás a következő volt: csak centrális nyirokcsomó eltávolítás: 72,5%; azonos oldali nyirokcsomó eltávolítás 23,9%; kétoldali nyirokcsomó eltávolítás 1,8%, ismeretlen 1,8%. A beavatkozások után egyetlen esetben sem történt radiojódkezelés.

Milyen tanulságokat lehetett levonni a műtéti anyagból? Az 1055 operált betegből 909-nél egyáltalán nem volt nyirokcsomó-eltérés. A centrális nyirokcsomó-eltávolításon átesett csoportból 5/525 esetben laterális nyirokcsomó-metastasis jelentkezett a későbbiekben. A laterális nyirokcsomók eltávolításán átesett csoportban 4/290 esetben volt recidív nyirokcsomó-metastasis (3 contra-, 1 ipsilateralis). Az obszervált csoportban 7/340 esetben kórisméztek (ipsilateralis) nyirokcsomóáttétet a további megfigyelés során.

Az obszervációs csoportban legalább 3 mm-es növekedés 5 év alatt a megfigyeltek 6,4%-ában, 10 év alatt 15,9%-ában volt megfigyelhető. Új nyirokcsomó-metastasis 5 év alatt 1,4%-ban, 10 év alatt 3,4%-ban jelentkezett. Nem találtak speciális hajlamosító tényezőt a progresszióra. A 340 obszervált betegből végül 109-et operáltak meg progresszió miatt; közülük egy-nél sem jelentkezett később daganatrecidíva. Az ebből a merész és nagyon fontos vizsgálatból levonható legfontosabb következtetések:

- A microcarcinomák alapvetően kedvező kórle-folyású daganatok.
- Az obszerváció során jelentkező esetleges nyirokcsomómetastasis / progresszió esetén sem túl késő a műtét (ugyanannyi a későbbi recidíva aránya, mint az azonnal megoperált nyirokcsomó-áttétes microcarcinomás csoportban).
- Amennyiben a nyirokcsomó-daganatot már a műtét előtt diagnosztizálták, a műtét során a nyaki nyirokcsomó-dissectiót is el kell végezni.
- A férfi nem, a multifokális daganat és az előrehaladott életkor ebben a tanulmányban nem szá-mított kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek.
- A kiinduláskor jelentkező laterális nyirokcsomó áttét jelenléte azonban daganatrecidívára hajlamosít.

Ami a multifokalitást illeti, más tanulmányok ezt a paramétert egyértelműen kedvezőtlen prognosztikai jelnek tartották (meg kell jegyezni, hogy sok helyen a többgócú, 1 cm-nél kisebb daganatokat nem is tartják PMC-nek). Hay és mtsai 900, a Mayo Klinikán 1945–2004 között PMC miatt kezelt beteg adatait elemezték.² Az átlagos követési idő 17,2 év, az átlagos tumor-méret 7 mm volt. 98%-ban intrathyreoidalis, a tokot át nem törő daganatot találtak. 273 betegnél (30%) nyaki nyirokcsomó-érintettség, három betegnél (0,3%) távoli metastasis volt a diagnózis felállításakor. 765 betegnél (85%) kétoldali pajzsmirigy-reszekció történt (totális, csaknem totális vagy bilaterális/szubtotális thyreoidectomia), a többinél egyoldali reszekciót végeztek.

Regionális nyirokcsomó-eltávolítás 27%-ban történt intraoperatív tapintási lelet alapján, 23%-ban azonos oldali nyaki blokkdissectio formájában. Csak inkomplett tumorreszekcióra volt lehetőség öt esetben (0,6%). Radiojódaablációra került sor 155 (17%) betegnél. A jelentős számú beteg adatait elemezve igen érdekes és hasznos információhoz lehetett jutni. Az átlagos túlélés nem különbözött a korra, nemre párosított kontroll csoporttól ($p = 0,96$). Mindösszesen három beteg halt meg PMC következtében (0,3%). 892 tumorreszekción átesett beteg közül 20 éves nyomon követés során nem jelentkezett áttét. Húsz év után mindössze 6%-ban, 40 év után 8%-ban jelentkezett recidíva. Nagyobb recidívaarányt találtak a multifokális tumorok esetén ($p = 0,004$) és a kiinduláskor észlelt nyirokcsomóáttét esetén ($p < 0,001$). A kiterjesztett műtét, radiojódaablatio nem javította a túlélést az egyoldali lobectomiával összehasonlítva. Ez utóbbiból ezek szerint arra lehetne következtetni, hogy az egyéb okból operált pajzsmirigyek esetén, ha egygócú okkult PMC-t találnak, akkor komplettáló műtetre, netán radiojódkezelésre nincs szükség.

A PMC méretének általánosan elfogadott határa definíció szerint 1 cm. Mindazonáltal felmerül, hogy már ennél kisebb méretű daganatok is relevánsak lehetnek klinikailag, ezért figyelmet érdemelnek. Lee és mtsai azt vizsgálták, hogy van-e különbség a 7 mm-nél kisebb, illetve nagyobb PMC-k között. Összesen 275 esetet dolgoztak fel [PMC ≤ 7 mm (I. csoport) vs. PMC > 7 mm ≤ 10 mm (II. csoport)]. Eredményeik: totális thyreoidectomiát gyakrabban végeztek a II. csoportban ($p = 0,003$). Centrális nyirokcsomó-metastasis 30,6%-ban jelentkezett az I. csoportban és 47,8%-ban a II. csoportban ($p = 0,005$). Statisztikailag szignifikáns különbség volt a következő paraméterekben: tok infiltrációja ($p < 0,0001$), extrathyreoidealis terjedés ($p = 0,005$), nyirokcsomó-invázió ($p = 0,025$). Mindegyik patológiai jellemző gyakrabban jelentkezett 7 mm-nél nagyobb PMC esetén, alátámasztva azt, hogy a PMC-k nem alkotnak homogén csoportot.⁶

Mi legyen a sebészi eljárás FNAB-vel igazolt PMC-k esetén? Lee és mtsai által végzett, e közlemény írásakor még csak interneten elérhető eredményei segítenek a kérdés eldöntésében.⁵ Összesen 2014 PMC-s beteg adatait elemezve fontos információkhoz lehetett jutni. Totális thyreoidectomiát (TT) és centrális nyirokcsomó-eltávolítást (CCND) végeztek 1015 esetben, míg egyoldali lobectomia (LT) és CCND 999 esetben történt. A két csoportot továbbosztották két újabb alcsoportra aszerint, hogy 0,5 cm-nél kisebb, vagy 0,5 cm-nél nagyobb volt-e az elváltozás. 1986–2006 között legalább 5 éves nyomon követést végeztek (medián 11,8 év; 5–26 év).

Nem volt különbség az egyoldali lobectomia és a totális thyreoidectomia között a mortalitási adatban [LT csoport: hazard ratio (HR), 1,05; 95% konfidenciaintervallum (CI) 0,71 – 1,47, $p = 0,890$] és a lokális recidívaarányában (LT csoport HR 3,08; 95% CI 1,99

– 8,05, $p = 0,194$). Hasonló eredményeket találtak az LT és a TT összehasonlításában a $\leq 0,5$ cm és a $>0,5$ cm nagyságú PMC-k között.

Ebből és az előző koreai tanulmányból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy komplettáló műtetre csak akkor van szükség lobectomia után, ha képalkotó vizsgálatokkal egyértelmű áttét, illetve multifokális folyamat gyanúja merül fel. Ez a megállapítás segít mind az FNAB-vel még műtét előtt felismerésre került PMC-k, valamint az egyéb okból operált pajzsmirigyekben talált okkult carcinomák további ellátásának lépéseiben.

Kérdés tehát az, hogy melyek azok a patológiai-klinikai PMC-paraméterek, amelyek a rosszabb prognózist, recidívát vetítik előre. Lombardi és mtsai tanulmányukban 2002–2007 között különböző okokból thyreoidectomián átesett 2220 beteg adatait elemezték.⁷ A thyreoidectomián átesetteknél 933 PMC-t találtak, amelyek 75,5%-a incidentaloma volt. Multivariációs analízist végeztek, amely alapján az alábbi megállapításokat tették:

- a tumorméret, a nem incidentális PMC és az egyidejű nyaki nyirokcsomó-metastasis megléte független rizikófaktorai a későbbi extracapsularis terjedésnek, illetve
- az extracapsularis terjedés és a multifokális daganat független rizikófaktorai a diagnózis felállításakor már meglevő nyirokcsomóáttétnek.

Az epidemiológiai fejezetben már idézett SEER adatbázis adatai alapján információt nyerhetünk a kemény végpontot, a mortalitást illetően. Az 18 445 PMC miatt követett betegből 92 (0,5%) végül a PMC késői szövődésményei miatt halt meg. A halálozás rizikófaktorainak a következőket találták:

- férfi nem,
- nem kaukázusi rassz,
- 45 év feletti életkor,
- extracapsularis terjedés a diagnózis felállításakor,
- nyirokcsomó-metastasis,
- távoli metastasis.

A papillaris pajzsmirigy-carcinomák kezelésében igen fontos szerep jut a radiojódblatiónak is. Ahogy ezt a már idézett Hay és mtsai közleménye jelezte, egygócú microcarcinomák esetén nem szükséges a kezelés elvégzése.² Ez összhangban van az Európai Endokrin Társaság ajánlásával is, ahol a radiojódbkezelést egygócú, 1 cm-nél kisebb, tokot át nem törő daganatoknál egyértelműen nem tartják szükségesnek. Megfontolandó, illetve elvégezhető a beavatkozás, ha a szövettani lelet kedvezőtlen (ún. tall cell variant, columnar cell, diffuse sclerosing elváltozás).⁹

Összegzés

A PMC gyakori elváltozás, és az egyéb T1 stádiumú (1 cm-nél nagyobb, de 2 cm-nél kisebb) papillaris carcinomákkal összevetve kedvezőbb kórlefolyású betegségnek tekinthető. Az autopsziás vizsgálatok adatai alapján egy jelentős részükből valószínűleg sohasem fejlődik ki klinikai tüneteket adó daganat, mindazonáltal a PMC-k kezelésének első lépései is odafigyelést igényelnek. A PMC-k nem képeznek homogén csoportot. Vannak agresszivitást, kiújulást jelző rizikótenyezők, patológiai-klinikai paraméterek. Azért érdemes megfontolni az egyes lépéseket, mivel minden radikális és felesleges beavatkozás a szövődésmények arányának növekedését is eredményezheti (pl. n. laryngeus recurrens paresis, hypoparathyreosis), így csak a legszükségesebb beavatkozások elvégzésére kell törekedni.

A *kedvezőbb kórlefolyású PMC-k* csoportjába tartoznak az incidentálisan felfedezett, egygócú, klasszikus papillaris szövettani szerkezetű, 7 mm-nél kisebb daganatok. Ha csak lobectomia történt, ultrahangvizsgálattal nincs gyanús nyirokcsomó-elváltozás, az ellenoldali lebenyben sincsenek göbök, továbbá a családi anamnézis pajzsmirigy-carcinoma vonatkozásában negatív és nem volt korábban nyaki besugarazás, akkor további terápiás beavatkozásra nincs szükség. Elegendő az időszakos, félévenként végzett ultrahangos ellenőrzés. Ilyen esetekben nem várható sem korai, sem késői daganatkiújulás.

Kedvezőtlenebb kórlefolyású PMC-k: Ha nem incidentálisan felfedezett daganatról van szó (történt preoperatív FNAB), úgy ha ultrahangos vizsgálattal 7 mm-nél nagyobb, egygócú elváltozás látható és nyirokcsomó-érintettség nem merül fel, akkor lobectomia elvégzése elegendő, nem szükséges totális thyreoidectomiát végezni, a nyirokcsomók eltávolítása is elkerülhető.

Kedvezőtlen prognosztikai faktornak számít azonban a férfi nem, a 45 év feletti életkor, a nem kaukázusi rassz, a multifokális daganat, a tokot áttörő elváltozás, a diagnózis felállításakor már meglevő nyirokcsomó-metastasis. Ilyen esetben törekedni kell a maximális radikalitásra (komplettáló ellenoldali lobectomia, illetve totális thyreoidectomia és azonos oldali/centrális nyirokcsomó eltávolítás). Mindazonáltal, ha figyelembe vesszük Ito és mtsai obszervációs vizsgálatát, akkor az obszerváció során jelentkező esetleges nyirokcsomó-metastasis/progresszió esetén sem túl késő a radikális műtét, az így keletkező késlekedés nem rontja a beteg későbbi életkilátásait.³

A radiojódblatiónak PMC esetén akkor van létjogosultsága, ha a következő paraméterek valamelyike igazolható: többgócú elváltozás, tokot áttörő folyamat, nyirokcsomó-érintettség, kedvezőtlen hisztológiai lelet (ún. tall cell variáns, columnar cell variáns, diffúz sclerotizáló daganat). A döntés meghozatalánál figyelembe kell venni az esetleges családi érintettséget is.

A fenti, némileg szubjektív, azonban célzott esettanulmányokon alapuló döntéshozatali mechanizmus

alapján biztonsággal tudjuk ellátni a PMC-s betegeket, és a betegség kórlefolyása kedvezően alakul. Célszerű lenne azonban egy szisztematikus metaanalízis elvégzése és egy PMC-kre vonatkoztatott guideline megalkotása, amelyben minden prognosztikai faktor megfelelő súllyal szerepelne és a kétséges, nem egyértelmű helyzetekben is megfelelő eligazítást adna a gyakorló orvos számára.

Irodalom

1. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM:** Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; **19**: 1167-1214.
2. **Hay ID, Hutchinson ME, Gonzales-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR:** Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008; **144**: 980-987.
3. **Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A:** An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; **34**: 28-35.
4. **Kovács GL, Gonda G, Vadász G, Ludmány E, Uhrin K, Görömbey Z, Kovács L, Hubina E, Bodó M, Góth MI, Szabolcs I:** Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005; **15**: 152-157.
5. **Lee J, Park JH, Lee CR, Chung WY, Park CS:** Long-term outcomes of total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid microcarcinoma: Comparative analysis after propensity score matching. *Thyroid*. 2013 Mar 19. [Epub ahead of print]
6. **Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, Lee SC, Kim JG, Ahn CJ, Lee DH:** Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J Surg* 2011; **35**: 318-323.
7. **Lombardi CP, Bellantone R, De Crea C, Paladino NC, Fadda G, Salvatori M, Raffaelli M:** Papillary thyroid microcarcinoma: extrathyroidal extension, lymph node metastases, and risk factors for recurrence in a high prevalence of goiter area. *World J Surg* 2010; **34**: 1214-1221.
8. **Malandrino P, Pellegriti G, Attard M, Violi MA, Giordano C, Sciacca L, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R:** Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1427-1434.
9. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, and European Thyroid Cancer Taskforce:** European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**: 787-803.
10. **Wartofsky L:** Management of papillary microcarcinoma: primum non nocere? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 1169-1172.

Levelezési cím: Dr. Kovács Gábor László
PM Flór Ferenc Kórház I. Belgyógyászati Osztály
2143 Kistarcsa Semmelweis tér 1.
telefon 06-28-507-600/153
E-mail: dr.gl.kovacs@gmail.com

A JÓDELLÁTOTTSÁGOT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK TERHESSÉG ÉS SZOPTATÁS ALATT

Dr. Sámson László,⁽¹⁾ Dr. Varga Zsuzsa,⁽¹⁾ Posta János,⁽³⁾ Dr. Bodor Miklós,⁽¹⁾ Dr. Balogh Eszter,⁽¹⁾
Dr. Gazsó Andrea Anett,⁽¹⁾ Karányi Zsolt,⁽¹⁾ Katkó Mónika,⁽¹⁾ M. Nagy Domonkos,⁽¹⁾ Andrási Dávid,⁽²⁾
Dr. Kovács Béla,⁽²⁾ Dr. Mocsáry Péter,⁽¹⁾ Dr. Nagy V. Endre⁽¹⁾

(1) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet Endokrinológia Tanszék

(2) Debreceni Egyetem Agrár- és Gazdálkodástudományok Centruma Élelmiszertudományi, Minőségbiztosítási és Mikrobiológiai Intézet

(3) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Igazságügyi Orvostani Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: Terhesség és szoptatás alatt az anya megfelelő jódeellátottsága biztosítja a magzat, valamint az anyatejjel táplált csecsemő pajzsmirigyhormon, illetve jódigényét. Kiegészítő jódpótlás nélkül a hazánkra jellemző enyhe jódhiány is veszélyezteti a gyermekek optimális fejlődését. A vizsgálat célja egy mérsékelt jódhiányos területen élő terhes populáció jódeellátottságának felmérése, ami kiterjedt a szoptatás időszakára is. A kérdőíves felmérés mellett a jódeellátottság jelzőjeként mérték a vizelet jódiürítést és az anyatej jódkoncentrációját. A dohányzás hatását is vizsgálták, mivel ismert, hogy a dohányzás során a szervezetben felhalmozódó tiocianát gátolja a jódtranszportot végző membránfehérje működését. A vizsgált populációban terhesség és szoptatás alatt jódhiány igazolódott. A jódosított só fogyasztás önmagában nem, de 150 µg jódot tartalmazó készítményekkel együtt szignifikánsan emeli terhesség alatt az anya jódeellátottságát. Szoptatás alatt a jódpótlás hatása az anyatej jódkoncentrációjának emelkedésében nyilvánul meg. A dohányzók vizelet jódiürítése nem, de anyatejük jódkoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb a nem dohányzókéhoz képest a tiocianát hatását jelezve. A dohányzás főleg a fiatalabb, alacsony iskolai végzettségű csoportban gyakori, és körükben a tudatos jódpótlás aránya is alacsony. Az eredmények igazolják, hogy terhesség és szoptatás alatt a jódosított só fogyasztása mellett további jódpótlás szükséges a jódhiányos területeken élők körében.

Kulcsszavak: jódhiány, jódpótlás, terhesség, szoptatás, dohányzás

Sámson L, Varga Zs, Posta J, Bodor M, Balogh E, Gazsó AA, Karányi Zs, Katkó M, M Nagy D, Andrási D, Kovács B, Mocsáry P, Nagy VE: DETERMINANTS OF IODINE STATUS DURING PREGNANCY AND LACTATION

SUMMARY: Adequate iodine supply for pregnant and lactating women is essential to provide optimal thyroid hormone and iodine levels for the fetus and breastfed infant. Even mild iodine deficiency, which is present in Hungary, can compromise optimal cognitive performance of the children. The aim of this study was to investigate iodine status among pregnant and lactating women living in a moderately iodine deficient area. Iodine intake was assessed by a questionnaire, and as a biomarker of iodine status, urinary iodine excretion and iodine concentration of breast milk were measured. The effect of maternal smoking was studied on iodine status, since thiocyanate, which accumulates in the tissues of smokers, inhibits the function of the membrane protein responsible for iodine transport. In the population surveyed mild-to-moderate iodine deficiency was observed. The use of iodized salt did not influence the median urinary iodine excretion, but additional consumption of multivitamin products containing 150 µg iodine increased the maternal iodine status significantly. In lactating women the iodine content of breast milk reflects the maternal iodine supplementation. Urinary iodine levels of smoking and nonsmoking mothers did not differ significantly, however, iodine concentration of breast milk of smoking mothers was lower, indicating the effect of thiocyanate. Smoking was found to be common in young, low educated women; the use of iodine containing supplements was also rare among them. These results confirm that both iodized salt and additional iodine supplementation are needed during pregnancy and lactation.

Keywords: iodine deficiency, iodine supplementation, pregnancy, lactation, smoking

Magy Belorv Arch 2013; 66: 256–262.

A megfelelő pajzsmirigyműködéshez szükséges napi ajánlott jódbevitel mennyisége az életkortól függ, és a terhesség, valamint a szoptatás alatt nagyobb (1. táblázat). Terhesség alatt az anyai szervezet euthyreoid állapotának fenntartásához, valamint a magzat pajzsmirigyhormon-igényének fedezéséhez nagyobb mennyiségű jód bevitelére van szükség. A magzat pajzsmirigye a terhesség második felében képes szabályozott módon hormontermelésre, ekkor a magzat felé történő placentaris jódranszport is növekszik. A terhesség során megnövekedett glomerularis filtrációs ráta miatt fokozódik a jód kiválasztása a veséken keresztül, ezért a növekvő jódigény kielégítése jelentősen nagyobb jódbevitelt igényel.⁶ A szoptatás során az anya jódszükséglete szintén nagyobb, köszönhetően az anyatejbe történő, a csecsemő jódszükségletét kielégíteni hivatott nagyobb mennyiségű jód kiválasztásának.¹⁷ Az anya megfelelő jódezellátottsága biztosítja az optimális pajzsmirigyhormonszintet, ezzel lehetővé teszi a magzat, illetve a csecsemő zavartalan fejlődését.

1. táblázat. A napi ajánlott jódbevitel a nemzetközi szervezetek (WHO, ICCIDD, UNICEF) javaslata szerint²⁰

Korcsoport	Jódbevitel (µg/nap)
0–6 éves	90
7–12 éves	120
12 éves kor fölött	150
Terhesség és szoptatás alatt	250

Az idegrendszer fejlődése során számos folyamat függ a pajzsmirigyhormonoktól; a súlyos jódhiány okozta hormonszintcsökkenés visszafordíthatatlan idegrendszeri károsodással jár.¹⁴ Már az enyhe és közepes anyai jódhiány is a gyermekek kognitív funkcióinak csökkenését okozhatja.^{2, 11} Az elmúlt évtizedben az iskoláskorú gyermekek körében az elégtelen jódbevitel prevalenciája csökkent a sójódozási programoknak és a jódezellátottság rendszeres monitorozásának köszönhetően.¹ Európában is ez a tendencia figyelhető meg, de még számos országban, köztük Magyarországon is népegészségügyi problémát jelent a jódhiány.

Magyarország földrajzi elhelyezkedése és geológiai jellemzői alapján is jódhiányos terület, az ivóvizek jódtartalma Jász-Nagykun-Szolnok, Békés és Hajdú-Bihar megyék egyes területeitől eltekintve alacsony, és ennek megfelelően a golyvagyakoriság is magas.⁸ Rendszeres és széles körű felmérés hiányában csak kevés adat áll rendelkezésünkre a magyar lakosság, és ezen belül a terhes és szoptató nők jódezellátottságáról. Az elmúlt két évtized vizsgálatai alapján megállapíthatjuk, hogy a magyar lakosság jódigénye az ország jelentős részében a szokásos táplálkozással nem biztosítható. Országos szintű program hiányában a jódpót-

lás a lakosság egyéni döntésén, tájékozottságán és lehetőségein alapul.

Jelen vizsgálatban jódhiányos területen élő terhes és szoptató nők jódezellátottságát és a jódhiányhoz köthető pajzsmirigyeltérések gyakoriságát mértük fel. Vizsgáltuk a jód fontosságával kapcsolatos tájékozottságot, a tudatos jódpótlás gyakoriságát, formáját és hatékonyságát, valamint a dohányzás jódezellátottságot befolyásoló hatását, mivel ismert, hogy a dohányzók szervezetében felhalmozódó tiocianát csökkenti a jód hasznosulását.⁹

Betegek és módszerek

A vizsgálatot egy északkelet-magyarországi kisváros terhes populációján végeztük. Az Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottsága a vizsgálatot engedélyezte. A résztvevő önkéntesen vállalt és a részletes beleegyező nyilatkozatot aláíró, egészséges terhes nők terhességgel kapcsolatos adatait, jódbeviteli szokásait, a terhesség előtti és alatti dohányzási szokásait, iskolázottságát mértük fel. A terhesség 12–30. hetében vizeletmintát gyűjtöttünk, és nyaki ultrahangvizsgálatot végeztünk.

A vizeletből a jódezellátottság jelzőjeként jódtartalom-meghatározást végeztünk induktív csatolású plazma-tömegspektrométerrel (Thermo Scientific XSeries II ICP-MS). Mintaelőkészítésként nagy tisztaságú vízzel történő tízszeres hígítást alkalmaztunk, a belső standard elemek a germánium (Ge), a ródium (Rh) és a platina (Pt) voltak (100 µg/l). Az eseti minták jódtartalmát a minta kreatinintartalmára standardizáltuk, így a 24 órás gyűjtést helyettesítő, azzal azonos információtartalmú paramétert kaptunk.¹⁵ A kreatinin mennyiségi meghatározása Jaffé-reakción alapuló kinetikus kolorimetriás módszerrel történt.

A vizelet kotininszintjét gázkromatográfiás módszerrel, tömegszelektív detektálással mértük. A vizeletben kimutatható kotinin a nikotin bomlásterméke, amellyel a dohányzás ténye igazolható.³

A terhességük alatt vizsgált nők a szoptatás 5–16. hete között is kitöltötték egy rövid kérdőívet a szoptatás alatti jódbeviteli és dohányzási szokásaikkal kapcsolatban, valamint ismételt vizeletminta-vétel mellett anyatejmintákat is gyűjtöttünk. A vizeletből jód-, kreatinin- és kotininmeghatározás történt. Az anyatej jódtartalmát is meghatároztuk, ugyancsak ICP-MS módszerrel. A minta-előkészítés mikrohullámú roncsolóban kvarccsővekben, zárt teflon bombában 0,5%-os NH₃ segítségével, Ge, Rh és Pt belső standard alkalmazásával történt.

Az adatok statisztikai elemzését STATISTICA szoftver (StatSoft Inc. 2011, version 10) segítségével végeztük. A folytonos változók eloszlását Kolmogorov–Smirnov-próbával vizsgáltuk. Két független csoport összehasonlításához kétmintás t-próbát, illetve Mann–Whitney-féle U-tesztet használtunk. Több független csoport összehasonlításához Kruskal–Wallis H-

tesztet végeztünk post hoc analízissel. A diszkrét változók összehasonlítását Khi-négyzet próbával végeztük. A $p < 0,05$ értéket fogadtuk el szignifikánsnak.

Eredmények

A 100 fős terhespopuláció jellemzőit a 2. táblázatban összesítettük. A jódbeviteli szokásokat a 3. táblázat mutatja. A vizsgálatban részt vevő nők 73%-a már halott a jódtartalomról, és az információ forrásaként leggyakrabban a védőnőt (30%), az orvost (24%), illetve a médiát (22%) jelölték meg. A jódpótlásra legnagyobb számban (46 fő) használt terhességi multivita-

2. táblázat. A vizsgálati csoport (n = 100) jellemzése

Jellemző	Érték
Életkor (év), átlag (SD)	24,9 (5,9)
Legmagasabb iskolai végzettség (%)	
általános iskola vagy alacsonyabb	55
középiskola	27
főiskola, egyetem	13
nincs adat	5
Szülések száma (%)	
0	40
1	19
2 vagy több	40
nincs adat	1
Spontán vetélések (%)	
0	80
1 vagy több	19
nincs adat	1
A pajzsmirigy göbössége (%)	12
Golyva (%)	11

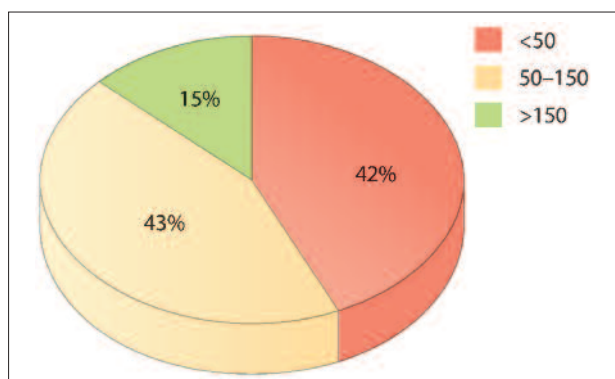
3. táblázat. A vizsgálati csoport (n = 100) jódbeviteli és dohányzási szokásai terhesség és szoptatás alatt

Jellemző	Terhesség alatt	Szoptatás alatt
Jódpótlás (%)		
nincs jódpótlás	27	51
jódozott só használata	18	25
jódtartalmú táplálék- kiegészítő	20	4
mindkettő	29	15
nincs adat	6	3
Dohányzás (%)		
nem dohányzik	72	75
dohányzik	27	25
nincs adat	1	

minből napi 1 kapszula 150 µg jódbevitelét jelenti.

A kérdőíves felmérés alapján a vizsgálatban részt vevő nők 50%-a soha nem dohányzott, 22%-uk a terhesség idejére hagyta abba a dohányzást, míg 27%-uk terhessége alatt is dohányzott. 1 fő esetében nem volt információnk. A dohányzás tényét a vizelet kotinin-koncentrációjának meghatározásával is megerősítettük. 19-en számoltak be arról, hogy a terhesség alatt is dohányoznak, és további 8 esetben igazoltuk a dohányzás tényét kotininmeghatározás alapján. A pajzsmirigy ultrahangvizsgálata három esetben igazolt 1 cm-nél nagyobb, kilenc esetben 1 cm-nél kisebb göböt. Tizenegy esetben mértünk 18 ml-nél nagyobb pajzsmirigy-térfogatot.

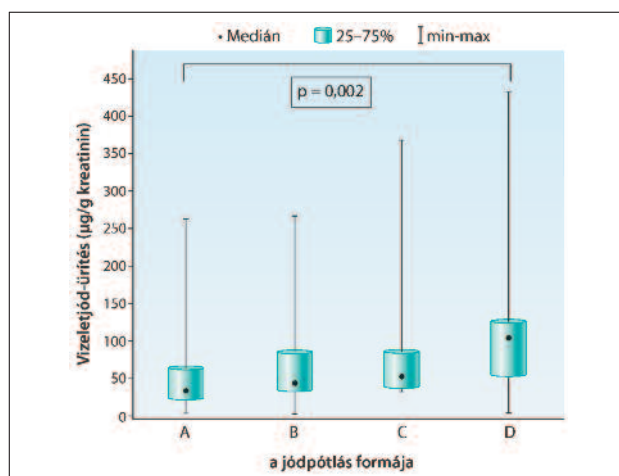
A vizsgált populáció vizeletjód-koncentrációjának terhesség alatti, kreatininűritésre standardizált medián értéke 56,3 (alsó-felső kvartilis: 34,8–118,9) µg jódg/g kreatinin volt, ami a WHO kritériumrendszere alapján elégtelen jódezellátottságot jelez.²⁰ Az egyéni jódezellátottság megítélésére az eseti vizeletminta jódkoncentrációja kevésbé alkalmas, ezért alkalmaztuk a vizelet jódtartalmának egységnyi kreatininre vonatkoztatott értékét az adatok elemzése során. A vizsgált populáció jódujitását az 1. ábra mutatja.



1. ábra. A vizsgált terhes populáció megoszlása jódujitásuk (µg jódg/g kreatinin) alapján

A terhes nők 85%-ának eseti vizeletjód-űritése elégtelen jódezellátottságot (<150 µg/g kreatinin) jelez

A terhes nők által alkalmazott jódpótlás hatásának vizsgálatához annak formája szerint 4 csoportot képeztünk (A csoport = nincs jódpótlás; B csoport = jódozott só; C csoport = jódtartalmú táplálékkiegészítő; D csoport = jódozott só és jódtartalmú táplálékkiegészítő). A csoportok vizeletjód-űritését összehasonlítva statisztikailag szignifikáns emelkedést ($p = 0,002$) csak a jódozott sós és jódtartalmú táplálékkiegészítőt is fogyasztók esetében találtunk a jódpótlást nem alkalmazókhoz képest (2. ábra). A terhességük alatt is dohányzó nők jódujitása nem különbözött szignifikánsan a nem dohányzóktól. Ugyanakkor a dohányzó terhes nők átlagéletkora és iskolázottsága alacsonyabb, körükben a



2. ábra. A vizeletjód-ürítés mértéke a jódpótlás módjától függően terhesség alatt

A csoport = nincs jódpótlás, 35,7 (23,6–63,6);
 B csoport = jódpótlás csak jódozott sóval, 46,7 (34,8–84,5);
 C csoport = jódpótlás csak jódtartalmú táplálékkiegészítővel, 55,1 (38,5–86,3);
 D csoport = jódpótlás jódozott sóval és jódtartalmú táplálékkiegészítővel, 102,1 (54,8–126,7)
 Az értékeket medián (alsó-felső kvartilis; az ábrán 25%-75%) µg jód/g kreatinin formában adtuk meg

jódozott só, illetve a jódtartalmú multivitamin készítmények fogyasztása szignifikánsan ritkább volt, mint a nem dohányzók esetében (4. táblázat).

Szoptatás alatt a vizsgált populáció (n = 100) vizeletkreatininre standardizált jódkoncentrációjának medián értéke 58,0 (alsó-felső kvartilis: 39,8–92,4) µg jód/g kreatinin. A terhesség alatti jódbeviteli szokása-

ikhoz képest 52%-uk nem változtatott a jódpótlás mértékén, 9%-uk emelte, és 39%-uk csökkentette a jódbevitelt szülés után. Utóbbi csoportot főleg a jódtartalmú multivitamin készítmények szedését szülés után abbahagyó nők (30 fő) képezték. A jódozott só fogyasztása nem változott szignifikánsan. Szoptatás alatt 19-en vallották magukat dohányzónak, és további 6 esetben igazoltuk a dohányzás tényét a vizelet kotininkoncentrációja alapján. Elegendő teje 93 anyának volt, és a tőlük származó anyatejminták jódkoncentrációjának medián értéke 187,7 (115,7–257,1) µg/l volt. Egy kizárólag anyatejjel táplált csecsemő napi 90 µg jódigényét a 115 µg/l jódkoncentrációjú anyatej biztosíthatja.¹⁰ A vizsgálati csoportban ennek a minták 75%-a (70 fő) felelt meg. A szoptató nők vizeletjód-ürítése (µg jód/g kreatinin) és anyatejének jódkoncentrációja között összefüggést találtunk ($r = 0,339$; $p = 0,0014$), amely a nem dohányzó nők körében erősebb ($r = 0,481$; $p = 0,00007$), míg a dohányzó nőket külön vizsgálva eltűnik ($r = -0,265$; $p = 0,221$). A szoptató nők vizeletjód-ürítésében nem találtunk szignifikáns különbséget sem a jódpótlás mértéke, sem a dohányzás alapján képzett csoportok között. Az anyatej jódkoncentrációja szignifikánsan magasabb volt a legalább napi 150 µg jódot táplálékkiegészítő formájában fogyasztó anyák körében a jódpótlást nem alkalmazókhoz képest (235,5 µg/l vs. 156,7 µg/l, $p = 0,0008$, 3. ábra). A dohányzó anyák anyatejének jódtartalma szignifikánsan alacsonyabb volt a nem dohányzókéhoz képest (149,5 µg/l vs. 202,7 µg/l, $p = 0,029$, 4. ábra).

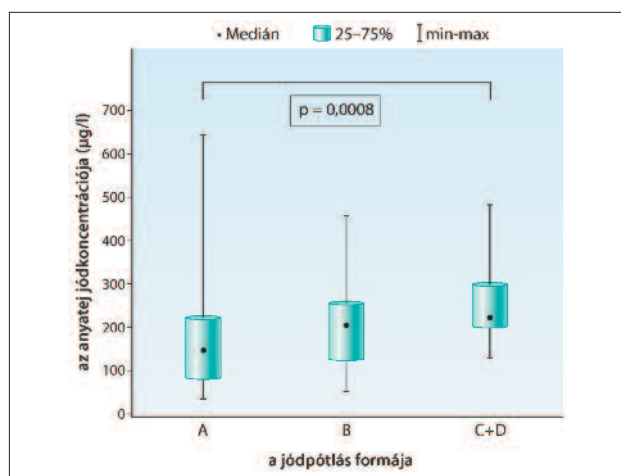
Megbeszélés

Magyarország nagy részén a talaj és a víz jódtartalma alacsony, így az itt termesztett növények, valamint a jódpótlás nélkül itt tenyésztett állatok húsának, tejének

4. táblázat. A terhesség alatt dohányzó és nem dohányzó csoport összehasonlítása

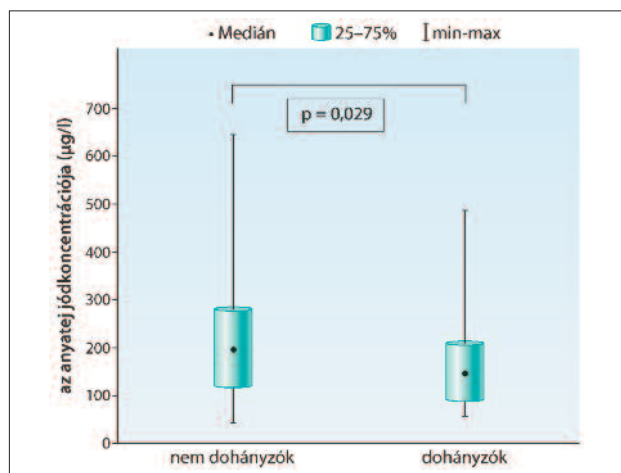
	Nem dohányzók n = 72	Dohányzók n = 27	
Életkor (év), átlag (SD)	25,7 (5,7)	22,7 (6,0)	$p = 0,027$
Vizeletjód-ürítés (µg/g kreatinin), medián (alsó-felső kvartilis)	60,6 (35,9–125,4)	48,4 (31,7–69,2)	ns
Jódozott só fogyasztása (%)	58	25	$p = 0,0054$
Jódtartalmú táplálékkiegészítő fogyasztása (%)	59	33	$p = 0,0275$
Alapfokú vagy alacsonyabb végzettségűek aránya (%)	48	88	$p = 0,0008$
Korábbi vetélés (%)	18	22	ns
Golyvagyorosság (%)	11	11	ns
Göbgyakorosság (%)	10	19	ns

ns = nem szignifikáns



3. ábra. Az anyatej jódkoncentrációja (µg/l) a szoptató nők jódpótlásának módjától függően

A csoport = nincs jódpótlás, 156,7 (92,3-227,1);
 B csoport = jódpótlás csak jódozott sóval, 213,0 (133,6-260,8);
 C + D csoport = jódpótlás jódtartalmú táplálékkiegészítővel
 (jódozott só használatával vagy anélkül), 235,5 (207,7-303,8).
 Az értékeket medián (alsó-felső kvartilis; az ábrán 25%-75%) µg jód/l
 formában adtuk meg



4. ábra. A dohányzó és a nem dohányzó szoptató nők anyatejének jódkoncentrációja

A nem dohányzók anyatejének jódtartalma: 202,7 (119,4-280,2),
 a dohányzóké: 149,5 (92,3-210,8).
 Az értékeket medián (alsó-felső kvartilis; az ábrán 25%-75%) µg jód/l
 formában adtuk meg

jódtartalma nem elegendő a lakosság jódigényének fedezéséhez. Munkacsoportunk igazolta, hogy az ivóvíz tisztításakor alkalmazott klórozás is tovább csökkentette annak jódkoncentrációját.¹⁶ A nemzetközi szervezetek (WHO, ICCIDD) besorolása szerint iskoláskorú gyermekek vizeletjód-ürítése alapján hazánkban a jód-

hiány enyhe mértékű, viszont kevés vizsgálat történt terhes és szoptató nők körében. Egy korábbi felmérés során egy megfelelő jódelátottságúnak tartott kelet-magyarországi régióban (Debrecen és környéke) a terhes nők körében a vártnál nagyobb mértékű jódhányt és golyvagyorakoriságot találtunk.¹³ Jelen vizsgálatot egy mérsékelt jódhiányos területen fekvő kisváros terhes populációján végeztük, és a vizeletjód-ürítés medián értéke alapján enyhe, közepes mértékű jódhány igazolódott.

Terhesség alatt a megfelelő jódelátottságot a 150 µg/g kreatinin feletti vizeletjód ürítés jelzi,² mely kritériumnak a vizsgálati csoport 15%-a felelt meg. Az eredmény népegészségügyi jelentőségét mutatja, hogy számos vizsgálat talált összefüggést a terhesség alatti enyhe vagy közepes anyai jódhány és a gyermekek kognitív fejlődésének zavara között.^{2, 11} Feltételezhető, hogy a hazai jódelátottság mellett a terhesség során vannak időszakok, amikor a magzat számára nem biztosított a megfelelő mennyiségű jód az optimális fejlődéshez.

A nők jelentős része iskolázottságuktól függetlenül hallott már a terhesség alatti jódelátottság fontosságáról; leggyakrabban a védőnőtől, nőgyógyásztól vagy háziorvosuktól és a médiából. A jóddal kapcsolatos tájékozottság ellenére csak a nők fele használt jódozott konyhasót, és ugyanilyen arányban szedtek jódtartalmú táplálékkiegészítőt. A jódpótlás mértéke alapján képzett csoportokat vizsgálva a kiegészítő jódbevitelt nem alkalmazókhöz képest a csak jódozott sót fogyasztók jódürítése nem emelkedett szignifikánsan. Ez megegyezik a korábbi tapasztalatokkal.¹³ Előfordulhat, hogy a különbség a jódozott konyhasó használatával kapcsolatban felmerülő jelentős egyéni eltérések miatt nem mutatható ki, de valószínűleg a jódozott konyhasó rendszeres fogyasztása sem elegendő a terhesség során megnövekedett jódigény fedezéséhez. A jódtartalmú táplálékkiegészítő fogyasztás sem növelte szignifikánsan a jódürítést, csak abban a csoportban, ahol mellette jódozott sót is használtak. Ehhez az eredményhez hozzájárulhat az, hogy a táplálékkiegészítők szedésének részleteivel kapcsolatos kérdések nem szerepeltek a kérdőíven, és nem ismerjük ezeknek a készítményeknek a farmakokinetikai jellemzőit. Feltételezhető az is, hogy a korábban is jódozott sót fogyasztók jódraktára a teherbe eséskor már részlegesen feltöltött, szervezetük felkészültebb a megnövekvő jódigény kielégítésére.

A terhesség és szoptatás alatti dohányzás jódelátottságot befolyásoló hatását is vizsgáltuk. Hazánkban a dohányzás prevalenciája a női lakosság körében 31,7%.¹⁸ A vizsgálatban szereplő nők 27%-a a terhesség alatt sem hagyta abba a dohányzást az orvosi-védőnői tanács ellenére. A dohányzás az általános egészségmagatartás indikátora is, a dohányzó nők körében mind a jódozott só, mind a jódtartalmú multivitaminok fogyasztása szignifikánsan alacsonyabb volt. A terhesség és szoptatás alatti dohányzás a fiatalabb és alacsonyabb

nyabb iskolai végzettségű nőkre jellemző, ezért fontos, hogy az orvosi-védőnői felvilágosító tevékenység során ez a társadalmi réteg kiemelt figyelmet kapjon.

A dohányzók szervezetében a nátrium-jodid szimporter (NIS) kompetitív inhibitora,¹⁹ tiocianát halmozódik fel.⁴ A NIS a jód aktív transzportját végző membránfehérje, amely jelen van a pajzsmirigy, a gyomor-bél rendszer, a placenta és a laktáló emlő sejtjein, így szerepe van a jód bélből történő felszívódásában, a pajzsmirigy jódfelvételében, valamint a magzat és az anyatejjel táplált csecsemő felé történő jódranszportban.⁷ A vizeletben megjelenő kreatininre standardizált jódkoncentráció nem különbözött szignifikánsan a dohányzó és nem dohányzó csoportok között sem terhesség, sem szoptatás alatt. A dohányzó és a nem dohányzó szoptató nők anyatejének jódkoncentrációja között viszont szignifikáns különbséget találtunk. Ez összhangban van Laurberg és mtsai megfigyelésével,¹² amelyet enyhén és közepesen jódhiányos területen élő szoptató nők vizsgálatával kaptak. Az a tény, hogy a dohányzó és nem dohányzó anyák vizeletjód-ürítése nem tért el egymástól, de a dohányzók anyatejének jódtartalma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem dohányzóké, jelzi, hogy a dohányfüstben lévő cianidból származó tiocianát gátolja a NIS működését. Ez azt eredményezi, hogy a bélből felszívódó jód dohányzóknál mind a pajzsmirigysejtek, mind a laktáló emlő elégtelen NIS aktivitása miatt jelentős részben a vizeletbe kerül, ezzel – a vizeletjód-ürítésre alapozott – megfelelő jódel látottság látszatát keltve. Valójában ezek a szoptató nők a pajzsmirigy és a tejelválasztás szintjén is jódhiányosak.

Méréseink alapján a vizelet kreatininre standardizált jódtartalma és az anyatej jódkoncentrációja nem dohányzó szoptató anyák esetén pozitívan korrelál. Ez a megfelelő jódel látottságú populációkra jellemző.⁵ Ezzel szemben a dohányzók körében nem találtunk összefüggést a két paraméter között, ami szintén a dohányzás jódanycserére gyakorolt kedvezőtlen hatását mutatja.

Az átlagos tejelválasztást és a csecsemők napi átlagos tejfogyasztását figyelembe véve a 115 µg/l jódkoncentrációjú anyatej biztosíthatja egy csecsemő napi jódigényét. Ennek alapján a vizsgálati csoportban az anyák 75%-a tudta biztosítani gyermeke napi optimális jódbevitelét anyatejes táplálással. Ez megfelel egy 2006-ban végzett országos felmérés eredményének.¹⁰ A kiegészítő jódbevitel mértéke szoptató nőknél nem nyilvánult meg a vizeletjód-ürítés szignifikáns emelkedésében, viszont a naponta legalább 150 µg jódot táplálékkiegészítő formájában fogyasztók anyateje minden esetben meghaladta a 115 µg/l értéket, és szignifikánsan nagyobb mennyiségű jódot tartalmazott a jódpótlást nem alkalmazókhoz képest. A jódozott konyhasó fogyasztása önmagában nem emelte szignifikánsan az anyatej jódkoncentrációját.

Az elégtelen jódel látottságú országokban, ahol nincs univerzális sójódozás, vagy a jódozott só fo-

gyasztása a háztartások kevesebb mint 90%-ára jellemző, az anyák és a gyermekek jódhiánnyal szembeni védelmének érdekében fontos a jódpótlás.²¹ Elsődleges cél a hatékony sójódozási program bevezetése, és a jód szerepének hangsúlyozása már a közoktatás keretein belül, de emellett a terhes és szoptató nők, valamint a kisgyermekek további jódpótlásra szorulnának. A nemzokorú nők esetén napi 150 µg jód bevitelre lenne szükség, hogy már a terhesség kezdetekor megfelelő jódraktárral rendelkezzenek. A terhesség és a szoptatás alatt napi 250 µg jódra kellene kiegészíteni az anyák étrendjének jódtartalmát, és amennyiben ez nem történik meg, vagy ha a csecsemőt nem anyatejjel táplálják az első 6 hónapban, akkor a csecsemőnek is 90 µg jód pótlására lenne szüksége. A magyar szakmai társaságok (Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság, Magyar Nőgyógyász Társaság) ajánlásában is szerepel a terhesség és szoptatás alatti kiegészítő jódpótlás szükségessége, emellett fontos lenne a népesség aktuális jódel látottságának rendszeres ellenőrzése annak érdekében, hogy további lépéseket tehesünk a jódhiány felszámolásáért. A terhesség és szoptatás alatti dohányzás is jelentősen veszélyezteti a jódel látottság szempontjából legérzékenyebb, fejlődő magzatokat és csecsemőket, így a megfelelő jódpótlás mellett a dohányzás elhagyásának fontosságát is hangsúlyoznunk kell.

Köszönetnyilvánítás: A vizsgálatot a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg. A szerzők köszönik a területi védőnőknek (vezető védőnő: Vanczerné Németh Mária) a kérdőíves felmérésben és a mintagyűjtésben, valamint a DEOEC Laboratóriumi Medicina Intézetnek a kreatininmeghatározásában nyújtott segítségét.

Irodalom

1. **Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB:** Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012; **142**: 744-750.
2. **Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP:** Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013; **382**: 331-337.
3. **Benowitz NL:** Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996; **18**: 188-204.
4. **Butts WC, Kuehneman M, Widdowson GM:** Automated method for determining serum thiocyanate, to distinguish smokers from nonsmokers. *Clin Chem* 1974; **20**: 1344-1348.
5. **Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG:** Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey (2001–2002). *Thyroid* 2005; **15**: 692-699.
6. **Delange F:** Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004; **2**: 1-12.

7. **De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N:** Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000; **80**: 1083-1105.
8. **Farkas I, Sajgó M:** A lakosság 80%-ának jódeállottsága elégtelen. Van lehetőség a jódepótlásra. *Táplálkozás, Allergia, Diéta* 2001; **6**: 34-42.
9. **Fukayama H, Nasu M, Murakami S, Sugawara M:** Examination of antithyroid effects of smoking products in cultured thyroid follicles: only thiocyanate is a potent antithyroid agent. *Acta Endocrinol* 1992; **127**: 520-525.
10. **Griff T, Czákó K, Lugasi A, Martos É:** A magyarországi anyatejminták jódtartalma – Reprezentatív felmérés 2006. *Orvosi Hetilap* 2009; **150**: 1407-1411.
11. **Hynes KL, Otahal P, Hay I, Burgess JR:** Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-year follow-up of the gestational iodine cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1954-1962.
12. **Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Fuglsang E:** Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 181-187.
13. **Mezosi E, Molnar I, Jakab A, Balogh E, Karanyi Z, Pakozdy Z, Nagy P, Gyory F, Szabo J, Bajnok L, Leovey A, Kakuk G, Nagy EV:** Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. *Eur J Endocrinol* 2000; **143**: 479-483.
14. **Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F:** Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: U25-U37.
15. **Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E:** Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr* 1999; **53**: 401-407.
16. **Samson L, Czegeny I, Mezosi E, Erdei A, Bodor M, Cseke B, Burman KD, Nagy EV:** Addition of chlorine during water purification reduces iodine content of drinking water and contributes to iodine deficiency. *J Endocrinol Invest* 2012; **35**: 21-24.
17. **Semba RD, Delange F:** Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutr Rev* 1986; **59**: 269-278.
18. **Tombor I, Paksi B, Urbán R, Kun B, Arnold P, Rózsa S, Demetrovics Zs:** A dohányzás elterjedtsége a magyar felnőtt lakosság körében. *Népegészségügy* 2010; **88**: 131-137.
19. **Tonacchera M, Pinchera A, Dimida A, Ferrarini E, Agretti P, Vitti P, Santini F, Crump K, Gibbs J:** Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid* 2004; **14**: 1012-1019.
20. **World Health Organization, United Nations Children's Fund & International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders:** Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2007.
21. **World Health Organization:** WHO technical consultation on iodine deficiency in pregnant and lactating women and children under 2 years. WHO HQ Geneva, 24-26 January 2005.

Levelezési cím: Dr. Sámson László
 Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Belgyógyászati Intézet, Endokrinológia Tanszék
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 E-mail: drsamson@pr.hu

A LEPTIN HATÁSA AZ ENERGIALEADÁS FŐBB KOMPONENSEIRE ELHÍZÁSBAN

Dr. Répásy Judit, Dr. Bokor Szilvia, Dr. Erhardt Éva, Dr. Molnár Dénes

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A leptin az adipocyták által termelt hormon, ami az étvágyat és a szervezet energia-egyensúlyát szabályozza, fontos szerepe van az energiafelvétel és -leadás egyensúlyának fenntartásában. A leptin a szervezetben sokféle hatását különböző receptorokon fejt ki. A leptinreceptor gén Gln223Arg polimorfizmusa a legtöbbet vizsgált polimorfizmus, amit összefüggésbe hoztak az energialeadással. A szerzők saját vizsgálati eredményekkel elhízott gyermekekben mutatják be e genotípus hatását elhízott gyermekekben az energialeadás különböző komponenseire, úgymint a nyugalmi anyagcsere, táplálékfelvétel előtti és utáni légzési hányados, valamint a táplálékindukált termogenezis. Összesen 486 gyermek (elhízott, $n = 355$) vizsgálata történt. Az elhízott gyermekek egy részében a táplálékindukált termogenezis mérése is megtörtént ($n = 121$). A Gln223Gln-t hordozó elhízott gyermekekben szignifikánsan alacsonyabb táplálékfelvétel előtti és azt követő légzési hányados volt mérhető ($p = 0,0055$ vs. $p = 0,0002$, korra, nemre és zsírmasszára korrigálva) a másik két csoporttal összehasonlítva. Eredményeik alapján a leptinreceptor gén Gln223Arg polimorfizmusa nem befolyásolja a nyugalmi anyagcserét és a táplálékindukált termogenezist elhízott gyermekekben. A jelentősen alacsonyabb táplálékfelvétel előtti és azt követő légzési hányados a Gln223Gln-t hordozó csoportban azt jelezheti, hogy ezekben a gyermekekben a zsíroxidáció az étkezés előtt és azt követően nagyobb, ami fontos szempont lehet az elhízottak diétájának megtervezésében.

Kulcsszavak: leptinreceptor, gyermekkori elhízás, polimorfizmus, energialeadás, táplálékindukált termogenezis, légzési hányados

Répásy J, Bokor Sz, Erhardt É, Molnár D: EFFECT OF LEPTIN ON THE MAIN COMPONENTS OF ENERGY EXPENDITURE IN OBESITY

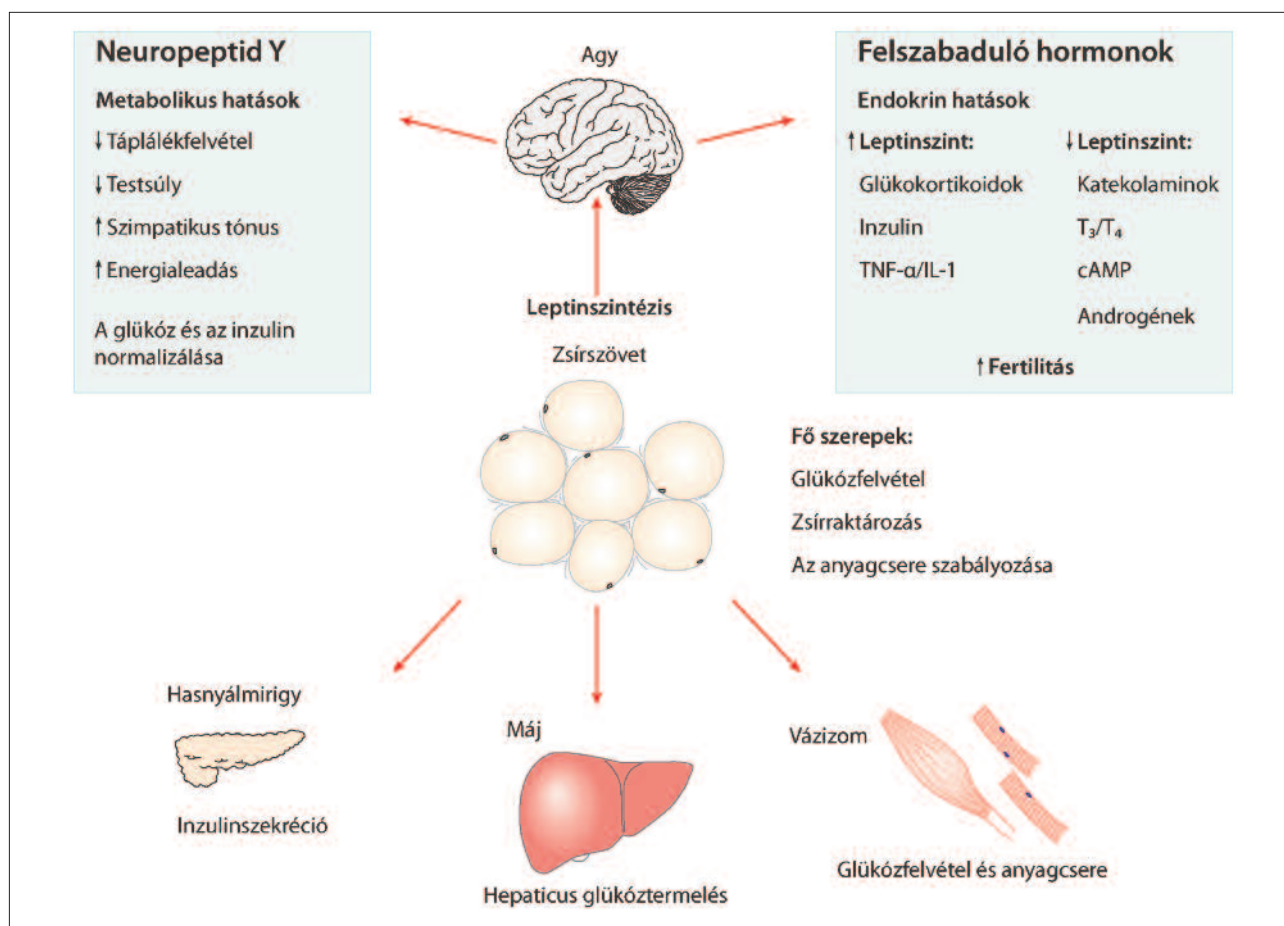
SUMMARY: Leptin is an adipocyte-secreted hormone that regulates appetite and energy-balance of the body. It has an important role in the regulation of energy intake and energy expenditure (EE). Leptin has multiple functions in the body which make through various receptors. Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor (LEPR) gene is one of the most frequent examined polymorphisms of this gene and has been suggested to be associated with energy expenditure. The authors show the effects of this variant on some indicators of EE such as resting metabolic rate (RMR), postabsorptive and postprandial respiratory quotient (RQ), food-induced thermogenesis (FIT) in obese children. Altogether 486 children (obese, $n=355$) were investigated. FIT was measured in a subsample of obese children ($n=121$). Gln223Gln carrier obese children showed a significantly lower postabsorptive and postprandial RQ ($p= 0.0055$ vs. $p= 0.0002$, adjusted for age, gender and lean body mass) compared to the other two groups. Gln223Arg polymorphism of the LEPR gene does not influence the RMR and FIT in obese children. Although the significantly lower postabsorptive and postprandial RQ in the Gln223Gln carrier group indicates that the fat oxidation of these children maybe increased before and subsequent to food consumption which can be an important viewpoint in the planning of the diet in obese children.

Keywords: leptin-receptor, childhood obesity, polymorphism, energy expenditure, thermogenesis, respiratory quotient

Magy Belorv Arch 2013; 66: 263–268.

Az elhízás kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. A test zsírtartalmának fokozódása a zsírsejtek számának és nagyságának növekedéséből, illetve ezek kombinációjából adódik. A zsírsejtek által tárolt zsírmennyiség az energia-

felvétel és -leadás függvénye, az energia-egyensúly megbomlása elhízáshoz vezet. A zsírszövetben adipokinek termelődnek, amelyek közül a legrégebben ismert polipeptid hormon a leptin, ami azonban más szövetekben, mint az ovariumokban, a placentában, a gyo-



1. ábra. A leptin hatása a hypothalamusra és a perifériás szervekre (hasnyálmirigy, máj és vázizom)¹¹

IL-1: interleukin-1; T3: trijód

morban, a vázizomban, a hypophysisben és a májban is kifejeződik. A leptinnek a szervezetben sokféle funkciója van, amit különböző receptorokon keresztül fejt ki, ezek centrálisan és a periférián is megtalálhatók (1. ábra). Az éhségérzet és a táplálékbevitel szabályozása komplex folyamat, amiben számos faktor vesz részt.¹⁹ A leptin kulcsszerepet játszik az energiefelvétel és az energialeadás (energy expenditure, EE) szabályozásában, magába foglalva az étvágy csökkentését és az anyagcsere növelését.²³

A napi energialeadás legfőbb összetevői a nyugalmi anyagcsere (resting metabolic rate, RMR), a fizikai aktivitás (physical activity, PA) és a táplálékindukált termogenezis (food-induced thermogenesis, FIT).¹⁷ Az RMR és FIT meglehetősen állandó, egyénre szabott, valamint egyéb tényezők mellett (kor, nem, genetika) döntően a zsírmassza (lean body mass, LBM) által meghatározott termogenezis formák.²³ Az EE az egyes szubsztátok (szénhidrátok, lipidek, fehérjék és alkohol) elégetéséből származó hőtermelésnek tekinthető. Ezen folyamatban bekövetkező szén-dioxid-termelés és oxigénfelhasználás hányadosából kalkulálható légzési hányados (respiratory quotient, RQ)

az EE számításainál használják, amely tájékoztatást ad a szénhidrát- és a zsíroxidáció arányáról.¹⁵

A leptinreceptor (LEPR) egy transzmembrán fehérje, a citokinreceptor család tagja, a hypothalamus ventromedialis magjában helyezkedik el (ismertebb nevén jóllakottság központ). Ezen receptor génje az 1-es kromoszóma rövid karján helyezkedik el, és fontos szerepet játszik a központi energiahomeosztázis szabályozásában.⁵ A LEPR génnek számos genetikai variációja ismert. Wauters és munkatársai voltak az elsők, akik a LEPR gén polimorfizmusok és az EE közötti kapcsolatokat vizsgálták.²³

A LEPR gén legtöbbet vizsgált polimorfizmusa a Gln223Arg polimorfizmus. Ez a variáns a leptinnek a plazmában a receptor oldható formájához kisebb kötési kapacitást eredményez, amely a kóros receptorműködéssel magyarázható.⁵ Korábbi vizsgálatokban megállapították, hogy ez a polimorfizmus összefüggésbe hozható a nagyobb testtömegindexszel (body mass index, BMI)^{2,7} és zsírtömeggel,¹⁸ a csökkent glükóztoleranciával és dyslipidaemiával,³ az alacsony 24 órás EE-vel,²⁰ és az alacsony intenzitású edzések során észlelt alacsony RQ-val.⁹

Tekintettel arra, hogy eddig csak felnőttekben vizsgálták a LEPR gén Gln223Arg polimorfizmus és az EE összetevői közötti kapcsolatot,^{9, 20} saját vizsgálatunk célja e polimorfizmus és az EE legfőbb összetevői [RMR, FIT, táplálékfelvétel előtti (posztabszorptív) és utáni (posztprandiális) RQ] közötti kapcsolat felmérése volt elhízott gyermekekben.

Betegek és módszerek

Összesen 355 elhízott [fiú: 195, lány: 160, életkor: 13,0 (2,7) év, átlag (SD)] és 131 normális testsúlyú kontroll gyermek [fiú: 67, lány: 64, életkor: 11,8 (2,4) év, átlag (SD)] vizsgálata történt. A kövér gyermekek a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika Anyagcsere-gondozójának rendelésén megjelentek közül kerültek ki. Valamennyi gyermeknél egyszerű elhízást lehetett észlelni, egyéb krónikus endokrin vagy anyagcsere-betegségük nem volt. Cole és munkatársai által kidolgozott standard alapján tekintettük a gyermekeket elhízottnak.⁴ A kontroll gyermekekben a polimorfizmus allélgyakoriságának meghatározása történt, ők nem vettek részt a teljes vizsgálatban.

A gyermekek és szüleik előzetesen részletes felvilágosítást kaptak, és beleegyezésüket követően történtek a vizsgálatok. Minden résztvevő névtelen maradt az egész felmérés ideje alatt.

Az antropometriai méréseket ugyanaz a vizsgáló személy végezte. A testmagasság és testsúly meghatározása standardizált műszerek segítségével történt, és a BMI-t a testsúly (kg) és a testmagasság (m²) hányadosából számítottuk ki. A testzsír (body fat, BF) becslését az öt bőrredő méréseiből Parizkova és Roth egyenlete alapján végeztük.¹⁶ A plazma glükózkoncentrációjának meghatározása glükózoxidáz módszerrel történt. A plazma inzulin- és leptinkoncentrációinak mérésére a kereskedelemben kapható radioimmuno-assay készleteket használtuk. A HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) kiszámítása ismert egyenlet alapján történt.¹⁰

Az anyagcsereméréseket indirekt kaloriméterrel végeztük (Deltatrac Metabolic Monitor).¹² 12 órás éhezést követően minden elhízott gyermekben az RMR-t és a táplálékfelvételt megelőző (posztabszorptív) RQ-t

határoztuk meg, 45 percig tartó méréssel. A FIT meghatározásában az elhízott gyermekek egy alcsoportja vett részt [n = 121, fiú: 66, életkor: 13,5 (2,2) év, átlag (SD)]. E gyermekekben a napi, nyugalomban elhasznált energiamennyiség 30%-ának megfelelő energiatartalmú, tetszőleges ízesítésű folyékony tesztáplálék elfogyasztását követően (Ensure Plus ital, makrotápanyag- és energiatartalom/100 ml: 16,7% fehérje, 53,8% szénhidrát, 29,5% zsír, energia: 150 kcal), az étkezés utáni (posztprandiális) RQ-t és anyagcserét követtük 3 órán át. A mérések hőmérsékletkontrollált szobában (25–28 °C), kényelmes ágyon fekvéssel, nyugalmi helyzetben történtek. Az RMR-t kcal/24 órában fejeztük ki. A FIT-et a táplálékfelvételt követő 3 órás átlagos EE és RMR különbségéből számítottuk, és az elfogyasztott tesztáplálék energiatartalmának, valamint az RMR-nek a százalékában fejeztük ki.

DNS-t perifériás vérből (lymphocytá) standard módszerekkel izoláltuk.¹³ A LEPR gén Gln223Arg polimorfizmust Gotoda és munkatársai szerint határoztuk meg, polimeráz láncreakciót követő restrikciós enzim emésztéssel.⁸

A statisztikai analízist SAS szoftver segítségével végeztük (Institute Inc., Cary, NC, USA, verzió: 9.1). Az általános lineáris modellt használtuk minden vizsgált paraméter átlagértékének genotípusok közötti összehasonlítására. A korrekcióra használt változók: életkor, nem, BF, LBM. Ahol szükséges volt, többszörös összehasonlításokat végeztünk. Statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha a p-érték alacsonyabb volt, mint 0,05.

Eredmények

Az elhízott és kontroll gyermekek leptinszintje szignifikánsan különbözött egymástól [elhízott vs. kontroll, leptin (ng/ml): 26,3 (13,3) vs. 8,5 (8,2), p < 0,0001, átlag (SD)].

Nem volt szignifikáns különbség az allélfrekvenciákban a LEPR Gln223Arg polimorfizmust hordozó és nem hordozó csoport között (p = 0,1301; recesszív modell OR = 1,49, 95% CI = 0,94–2,36; domináns modell OR = 1,12, 95% CI = 0,69–1,83) (1. táblázat).

A 2. táblázat a vizsgált, elhízott gyermekek fő kli-

1. táblázat. A LEPR gén Gln223Arg polimorfizmus genotípuseloszlása és allélfrekvenciája

	Genotípusfrekvencia (%)		Gln223Gln	Allélfrekvencia (%)	
	Arg223Arg	Gln223Arg		Arg	Gln
Elhízott	80 (22,5)	163 (45,9)	112 (31,6)	223 (42,4)	303 (57,6)
Kontroll	27 (20,6)	73 (55,7)	31 (23,6)	137 (48,1)	127 (51,9)

p = 0,1301 az elhízott és a kontroll csoport között

2. táblázat. A vizsgált elhízott gyermekek fő klinikai adatai a LEPR gén Gln223Arg polimorfizmus szerinti felosztásban

	Elhízott gyermekek (n = 355)			p	p dom
	Gln223Gln (n = 112)	Gln223Arg (n = 163)	Arg223Arg (n = 80)		
Fiúk/Lányok	58/54	91/72	46/34		
Életkor (év)	13,2 (2,6)	13,0 (2,8)	12,8 (2,8)		
Testsúly (kg)	83,8 (21,8)	79,8 (20,4)	79,2 (21,3)	NS	NS
Testmagasság (cm)	160,2 (13,3)	160,1 (12,9)	160,5 (15,5)	NS	NS
BMI (kg/m ²)	32,2 (5,0)	30,6 (4,6)	30,2 (4,4)	0,013	0,004
Derék-csípő hányados	0,86 (0,07)	0,86 (0,07)	0,86 (0,06)	NS	NS
Testzsír (%) [*]	43,6 (3,0)	42,3 (3,5)	41,8 (3,8)	0,002	0,0008
Leptin (ng/ml)#	28,0 (13,3)	24,8 (13,1)	26,8 (13,8)	NS	NS
Éhgyomri plazmavércukor (mmol/l)	4,7 (0,7)	4,7 (0,7)	4,7 (0,9)	NS	NS
Éhgyomri plazmainzulin (mU/ml)#	31,5 (17)	32,2 (23)	28,8 (18)	NS	NS
HOMA-IR	3,4 (1,5)	3,4 (1,5)	3,1 (1,5)	NS	NS
RMR (kcal/24h) #	1826 (334)	1792 (311)	1770 (310)	NS	NS
Posztabszorptív RQ	0,79 (0,07)	0,81 (0,06)	0,81 (0,07)	0,035	0,011

A p-értékek nemre és életkorra korrigáltak, kivéve a leptin-, RMR- és RQ-értékeket, melyek nemre, életkorra és testzsírra korrigált értékek. Az adatok átlagok (SD)
 BMI: testtömegindex; RMR: nyugalmi anyagcsere; RQ: légzési hányados; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance

^{*} Parizkova és Roth egyenlete alapján 5 börréből kalkulált érték

Logaritmizált, p dom = Gln223Gln vs Arg223Arg + Gln223Arg

nikai adatait mutatja a LEPR gén Gln223Arg polimorfizmus hordozása alapján. Az elhízott csoportban a Gln223Gln hordozóknál szignifikánsan nagyobb BMI-t, BF-et és kisebb posztabszorptív RQ-t lehetett kimutatni, összehasonlítva a polimorfizmust nem hordozókkal. Nem volt szignifikáns különbség a három csoport között a plazma éhgyomri glükóz- és inzulinszintjeiben, valamint a HOMA-IR-ben. A kontroll gyermekek paramétereiben szignifikáns különbség nem volt a három csoport között (az adatokat nem tüntettük fel).

A FIT mérésben részt vevő elhízott gyermekek alcsoportjának [n = 121, BMI (kg/m²): 31,9 (5,1), átlag (SD)] életkorában, BMI-, BF-értékeiben, valamint az egyéb antropometriai adatokban nem találtunk különbséget a teljes elhízott populációhoz képest (az adatokat nem tüntettük fel). A Gln223Gln hordozókban szignifikánsan alacsonyabb posztabszorptív és posztprandiális RQ-t lehetett mérni [0,78 (0,04) vs. 0,79 (0,05), p = 0,0055 vs. p = 0,0002, átlag (SD); életkorra, nemre és LBM-re korrigált adatok], összehasonlítva a nem hordozókkal. Nem volt szignifikáns eltérés a FIT és RMR között a hordozó és nem hordozó elhízott gyermekek körében (3. táblázat).

Megbeszélés

A LEPR gén Gln223Arg polimorfizmus hatásának vizsgálata történt elhízott gyermekekben, az EE legfőbb összetevőire (RMR, posztabszorptív és posztprandiális RQ, FIT) táplálékfelvételt megelőzően és azt követően. Nem volt szignifikáns különbség a LEPR

gén Gln223Arg polimorfizmus allélfrekvenciáiban az elhízott és kontroll gyermekek között. Az irodalomban különböző allélfrekvenciákról számoltak be eltérő népességekben.^{1,6} Eredményeink a Ben Ali és munkatársai által leírtakkal egyeznek meg.

A jelen vizsgálatban Gln223Gln hordozó elhízott gyermekekben szignifikánsan magasabb volt a BMI és BF, mint a többi csoportban. Az eredmények összhangban vannak Furusawa és munkatársai vizsgálatával, miszerint a Gln223Gln hordozó felnőttek testtömege és BMI-je szignifikánsan nagyobb volt összehasonlítva a nem hordozókéval.⁷ Néhány felnőtt tanulmány foglalkozik a LEPR gén Gln223Arg polimorfizmus és az EE közötti összefüggésekkel.^{9,20,23} Wauters és munkatársai nem találtak összefüggést az RMR, az RQ és a glükózindukált termogenezis, valamint három különböző LEPR gén polimorfizmus között.

Irodalmi áttekintés alapján ez az első klinikai vizsgálat, ami a FIT és a LEPR gén polimorfizmus kapcsolatát vizsgálja nagyszámú elhízott gyermekekben. A Gln223Gln hordozó elhízott gyermekekben szignifikánsan alacsonyabb táplálékfelvételt megelőző és azt követő RQ volt kimutatható, összehasonlítva a nem hordozókkal. Nem volt szignifikáns különbség a FIT- és RMR-értékekben a polimorfizmust hordozók és nem hordozók között. A Québec Family tanulmány felnőtteknél azt találta, hogy a nyugalmi RQ és a Gln223Arg polimorfizmus között nincs kapcsolat, de a Gln223Gln hordozókban alacsonyabb RQ-t észleltek alacsony intenzitású edzést követően.⁹ A Pima indiánok vizsgálatában nem figyeltek meg összefüggést a

3. táblázat. A FIT mérésben részt vevő elhízott gyermekek alcsoportjainak metabolikus adatai

	Gln223Gln (n = 28)	Gln223Arg (n = 62)	Arg223Arg (n = 31)	p §	p dom §	p §§	p dom §§
Posztabszorptív RQ	0,78 (0,04)	0,81 (0,06)	0,81 (0,04)	NS	0,005	NS	0,0055
RMR (kcal/24 h)	1901 (360)	1939 (323)	1934 (326)	NS	NS	NS	NS
Posztprandiális RQ	0,79 (0,05)	0,82 (0,04)	0,82 (0,04)	NS	0,0002	NS	0,0002
FIT (% energiafelvétel)*	4,5 (2,3)	4,8 (2,0)	4,5 (2,8)	NS	NS	NS	NS
FIT (% RMR)**	10,8 (5,5)	11,6 (4,9)	10,7 (6,7)	NS	NS	NS	NS

§ életkorra és nemre korrigált

§§ életkorra, nemre és zsírtmentes testtömegre korrigált

RMR: alapanyagcsere; RQ: légzési hányados; FIT: táplálékindukált termogenezis

*FIT = (átlagos táplálékfelvételt követő energialeadás - RMR) / (a napi energiafelvétel 30%-a) × 100

**FIT = (átlagos táplálékfelvételt követő energialeadás - RMR) / RMR × 100

Az adatok átlagok (SD), p dom = Gln223Gln vs. Arg223Arg + Gln223Arg

Gln223Arg polimorfizmus és az RMR között, de az Arg223Arg hordozóknál szignifikánsan magasabb RQ-t észleltek egy futópádon 4,5 km/ó sebességgel történő sétálás közben.²⁰

Ismert tény, hogy a magasabb szérumleptinszint fordított kapcsolatot mutatott az RQ-val és az RMR-rel, ami a leptinrezisztencia egyik jele lehet. Elhízottakban ez a kapcsolat a magasabb zsírbevitellel magyarázható,¹⁵ és a leptin zsíroxidációt serkentő hatását jelezheti.²²

A leptin a perifériás szövetekben is hat, a zsírsejtekben indukálja a lipolízist a szabad zsírsavak kibocsátásának fokozása nélkül, és növeli a zsíroxidációt. A LEPR gén Gln223Arg polimorfizmusa a leptinnek a plazmában a receptor oldható formájához kisebb kötési kapacitását eredményezi, amely a kóros receptorműködéssel magyarázható, és leptinrezisztenciához vezet.⁵ Jelen vizsgálatban a Gln223Gln hordozó elhízott gyermekekben szignifikánsan alacsonyabb posztabszorptív és posztprandiális RQ-t lehetett mérni, ami utalhat a leptin hatásával szembeni rezisztenciára.

Az alacsonyabb posztprandiális RQ egy másik lehetséges magyarázatát Ukkola és munkatársai közölték. Azt találták, hogy a Gln223Gln hordozókban az orális glükóztolerancia teszt (OGTT) során inzulinrezisztencia volt kimutatható.²¹ Munkacsoportunk korábbi vizsgálatai szerint a FIT a gyermekkori elhízás korai fázisában csökkent, viszont a későbbi fázisában, amikor a hyperinsulinaemia kifejlődik, emelkedett mértékű. Mindez az inzulin fontos szerepét tükrözi a FIT-ben.¹⁴ Vizsgálatunkban nem volt szignifikáns különbség az éhgyomri plazmainzulin- és a HOMA-IR-értékekben, és OGTT nem történt.

Összefoglalva, az alacsonyabb posztprandiális RQ a Gln223Gln hordozó elhízott gyermekekben fokozott zsíroxidációt és -forgalmat jelenthet. Ez a Gln223Gln

hordozókban az inzulinrezisztenciát felerősítheti. Az eredmények alátámasztják azt a hipotézist, hogy a LEPR gén Gln223Arg polimorfizmusa befolyásolhatja a zsír oxidációját elhízott gyermekekben, ami fontos szempont lehet ezen gyermekek diétája szempontjából, bár további vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

- 1 Ben Ali S, Kallel A, Sediri Y, Ftouhi B, Feki M, Slimene H: LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. Arch Med Res 2009; **40**: 186-190.
- 2 Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Perusse L, Chagnon M: Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. J Clin Endocrinol Metab 2000; **85**: 29-34.
- 3 Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF: Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. Eur J Endocrinol 2004; **150**: 725-729.
- 4 Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ (Clinical research ed) 2000; **320**: 1240-1243.
- 5 de Luis DA, Perez Castrillon JL, Duenas A: Leptin and obesity. Minerva Med 2009; **100**: 229-236.
- 6 Duarte SF, Francischetti EA, Genelhu-Abreu V, Barroso SG, Braga JU, Cabello PH: p.Q223R leptin receptor polymorphism associated with obesity in Brazilian multiethnic subjects. Am J Hum Biol 2006; **18**: 448-453.
- 7 Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M: The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. Hum Genet 2010; **127**: 287-294.
- 8 Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, Imrie H, Evans AL, Strosberg AD: Leptin receptor gene variation and obesity: lack

- of association in a white British male population. *Hum Mol Genet* 1997; **6**: 869-876.
- 9 **Loos RJ, Rankinen T, Chagnon Y, Tremblay A, Perusse L, Bouchard C**: Polymorphisms in the leptin and leptin receptor genes in relation to resting metabolic rate and respiratory quotient in the Quebec Family Study. *Int J Obes (Lond)* 2006; **30**: 183-190.
 - 10 **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC**: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412-419.
 - 11 **Meier U, Gressner AM**: Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; **50**: 1511-25.
 - 12 **Merilainen PT**: Metabolic monitor. *Int J Clin Monit Comput* 1987; **4**: 167-177.
 - 13 **Miller SA, Dykes DD, Polesky HF**: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; **16**: 1215.
 - 14 **Molnar D, Varga P, Rubecz I, Hamar A, Mestyan J**: Food-induced thermogenesis in obese children. *Eur J Pediatr* 1985; **144**: 27-31.
 - 15 **Niskanen L, Haffner S, Karhunen LJ, Turpeinen AK, Miettinen H, Uusitupa MI**: Serum leptin in relation to resting energy expenditure and fuel metabolism in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; **21**: 309-313.
 - 16 **Parizkova J, Roth Z**: The assessment of depot fat in children from skinfold thickness measurements by Holtain (Tanner-Whitehouse) caliper. *Hum Biol* 1972; **44**: 613-620.
 - 17 **Pinheiro Volp AC, Esteves de Oliveira FC, Duarte Moreira Alves R, Esteves EA, Bressan J**: Energy expenditure: components and evaluation methods. *Nutr Hosp* 2011; **26**: 430-440.
 - 18 **Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AI**: A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet* 2001; **108**: 233-236.
 - 19 **Soliman AT, Yasin M, Kassem A**: Leptin in pediatrics: a hormone from adipocyte that wheels several functions in children. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; **16 (Suppl 3)**: S577-587.
 - 20 **Stefan N, Vozarova B, Del Parigi A, Ossowski V, Thompson DB, Hanson RL**: The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26**: 1629-1632.
 - 21 **Ukkola O, Tremblay A, Despres JP, Chagnon YC, Campfield LA, Bouchard C**: Leptin receptor Gln223Arg variant is associated with a cluster of metabolic abnormalities in response to long-term overfeeding. *J Intern Med* 2000; **248**: 435-439.
 - 22 **Verdich C, Toubro S, Buemann B, Holst JJ, Bulow J, Simonsen L**: Leptin levels are associated with fat oxidation and dietary-induced weight loss in obesity. *Obes Res* 2001; **9**: 452-461.
 - 23 **Wauters M, Considine RV, Chagnon M, Mertens I, Rankinen T, Bouchard C**: Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women. *Obes Res* 2002; **10**: 394-400.

Levelezési cím: Dr. Répásy Judit
 PTE-KK Gyermekgyógyászati Klinika
 7623 Pécs, József Attila utca 7.
 Telefon: +36 72/535-900; +3620/4185708, Fax: +36 72/535-971
 E-mail: repasy.judit@pte.hu

A BIOLÓGIAILAG HASZNOSÍTHATÓ TESZTOSZTERONSZINTEK TANULMÁNYOZÁSA FELNŐTTEKBEN: KAPCSOLAT A 25(OH)D-VITAMIN-SZINTEKKEL

Dr. Nagy Rita,⁽¹⁾ Dr. Sámson Zoltán,⁽¹⁾ Tancsics Emánuela,⁽²⁾ Ferenczy Mónika,⁽⁴⁾ Dr. Lőcsei Zoltán,⁽¹⁾
Dr. Kálmán Bernadette,⁽³⁾ Dr. Toldy Erzsébet^(2, 5)

Egyetemi Oktató Kórház, Szombathely

(1) Általános Belgyógyászati Osztály

(2) Központi Laboratórium

(3) Kutatási és Oktatási Központ

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar

(4) Ápolás és Betegellátás Intézet, Ápolástudományi Tanszéki Csoport

(5) Diagnosztikai Intézet, Gyakorlati Diagnosztikai Tanszéki Csoport, Szombathelyi Képzési Központ

ÖSSZEFOGLALÁS: Az összes tesztoszteron 97%-a szexhormont kötő globulinhoz és albuminhoz kötve kering, csak 0,5–3%-a a szabad frakció. Az albuminhoz kötött és a szabad tesztoszteron együtt képezi a biológiailag hasznosítható frakciót. A vizsgálat célja az volt, hogy tanulmányozzák az összes és a kalkulált biológiailag hasznos tesztoszteronszintek klinikai értékét, valamint a különböző tesztoszteron- és 25(OH)D-vitamin-frakciók közötti összefüggéseket. 111 egészséges (75 nő, 36 férfi), valamint 126 hyperandrogenismus gyanújával jelentkező nőt vizsgáltak. Mérték a tesztoszteron-, szexhormonkötő globulin, albumin, valamint az 54 idősebb egészséges önkéntesben (30 férfi és 24 nő) a D-vitamin-kötő protein és a 25(OH)D-szinteket. A klinikai szenzitivitás 13–19%-kal nőtt, változatlan specifitás mellett a származtatott tesztoszteronfrakciók és a saját határérték figyelembevételével. Az összes 25(OH)D szint alapján szuboptimális D-vitamin-ellátottság 65%-ban, míg a biológiailag hasznosuló 25(OH)D-értékek szerint 44%-ban fordult elő. A férfiaknak mindkét frakció szerint jobbnak bizonyult a D-vitamin-ellátottsága a nőkhez képest [összes 25(OH)D: 43% vs. 25%; biológiailag hasznosuló 25(OH)D: 73 vs. 33%; $p < 0,01$]. Nőkben a tesztoszteronfrakciók magasabbak optimális D-vitamin-ellátottság esetén. Csak nőkben igazolódott szignifikáns pozitív összefüggés ($r = 0,45$; $p < 0,01$) az egyes tesztoszteron- és 25(OH)D-vitamin-frakciók között. A saját referenciatartományok és a számított szabad frakciók figyelembevételével jelentősen növelhető a diagnosztikus biztonság. Eredményeik szerint az idősebb egészséges nők tesztoszteron- és 25(OH)D-szintje között szignifikáns összefüggés van, míg a férfiak esetében ez csak tendenciában mutatkozik.

Kulcsszavak: tesztoszteron, SHBG, albumin, 25(OH)D-vitamin, DBP, biológiailag hasznosítható hormonszintek

Nagy R, Sámson Z, Tancsics E, Ferenczy M, Lőcsei Z, Kálmán B, Toldy E: A STUDY OF THE BIOLOGICAL ACTIVE TESTOSTERONE FRACTIONS IN ADULTS: CORRELATION WITH 25(OH)D VITAMIN FRACTIONS

SUMMARY: The 97% of total testosterone is bound to sex hormone binding globulin and to albumin and only 0,5–3% of it circulates as free testosterone. The fraction bound to albumin is part of the biologically active testosterone fraction. The aim of the study was to investigate the clinical usefulness of different testosterone indexes and their association between total 25(OH)D vitamin and biologically active 25(OH)D vitamin. 237 adults were examined, 111 healthy controls, (75 women, 36 men) and 126 women with the clinical suspicion of hyperandrogenism. In all case testosterone, sexual hormone binding globulin, albumin and in 54 case of older healthy volunteers (24 women, 30 men) D vitamin binding protein, 25(OH)D were measured and bio-fractions were calculated. Clinical sensitivity increased by 13–19% with unchanged specificity using calculated testosterone fractions and our own reference ranges. The authors found suboptimal D vitamin levels in 65%, based on total 25(OH)D and in 44% based on bioavailable 25(OH)D. Men had better state of D vitamin supply as women [total 25(OH)D: 43% vs. 25%; bioavailable 25(OH)D: 73 vs. 33%; $p < 0,01$]. Mostly in women was observed that by optimal D vitamin supply the testosterone fractions levels are higher. There was only at women significant correlation between testosterone fractions and D vitamin ($r = +0,45$, $p < 0,01$). Diagnostic safety could be incre-

used by using own reference ranges and calculated testosterone fractions. The results suggest, that there is a significant correlation between testosterone fractions and 25(OH)D levels in older healthy women, while in men it is shown as tendency.

Keywords: testosterone, SHBG, albumin, 25(OH)D-vitamin, DBP, biologically active levels

Magy Belorv Arch 2013; 66: 269–279.

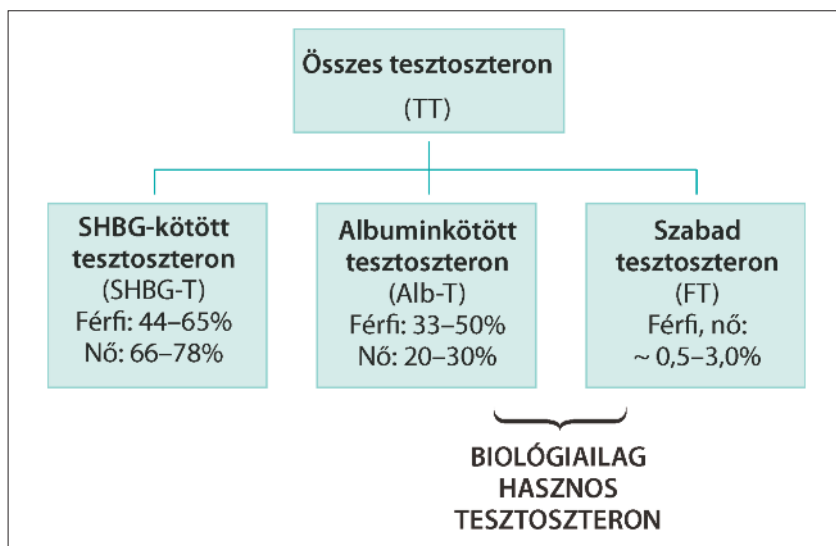
A tesztoszteron (T) az androgén hatású vegyületek közül a legnagyobb mennyiségben keletkező és legfontosabb biológiai hatású hormon.⁶ A T elsődlegesen férfi nemi hormon, de nőkben is szintetizálódik, kb. 20-szor kisebb mennyiségben, mint férfiakban.^{14, 24}

A T férfiakban elsősorban a here Leydig-sejtjeiben, míg nőkben az ovarialis thecasejtekben, valamint mindkét nemben kisebb mennyiségben a mellékvesekéregben termelődik. A T szekréciója a hypothalamus-hypophysis-gonád tengely szabályozása alatt áll.⁴ Nőkben a keringő T 25%-ban a mellékvese zona fasciculatájában az adrenokortikotrop hormon (ACTH) szabályozásával és 25%-ban az ovarium stromájában (LH hatásra) keletkezik, míg a maradék 50%-ban a keringésben lévő androsztendionból származik.^{5, 14} A zsírszövetben előforduló aromatáz enzim (CYP19) a T-t és androsztendiont ösztadiollá és ösztroonná konvertálja. A nőkben keletkezett dihidrotesztoszteron (DHT) főként a periférián keringő T konverziójának eredménye, de kis mennyiségben közvetlenül az adrenalis zona fasciculata is elválasztja.²⁴ A tesztoszterontermelés mennyisége egészséges nőkben: 0,1–0,4 mg/nap.⁵

A tesztoszteronszint jelentős napszakos ingadozást mutat mindkét nemben. Szintje a kora reggeli órákban a legmagasabb, ám ez a ritmus az életkor növekedtével tompul, nőkben a posztmenopauzában meg is szűnik.^{24, 25, 12} Egy tanulmány 17 hónapos időszakot vizsgálva évszakos változást is megfigyelt a szérum T-koncent-

rációjának változásában, a legmagasabb szinteket június-júliusban, a legalacsonyabbat a téli és kora tavaszi időszakban mérték.

A keringésben jelen lévő összes tesztoszteron (TT) jelentős része (közel 97%) specifikusan a szexhormont kötő globulinhoz (SHBG) és aspecifikus módon albuminhoz kapcsolódva kering. Csak a maradék (0,5–3%) képezi a szabad tesztoszteron (FT) frakciót. Mivel az SHBG nagyobb affinitással képes megkötni a nemi hormonokat, mint az albumin, így az ehhez kapcsolódó hormonok nem tudják kifejteni biológiai aktivitásukat. A T közel 1000-szer nagyobb affinitással kötődik az SHBG-hez, mint albuminhoz, ugyanakkor az utóbbi koncentrációja fiziológiás körülmények között jóval nagyobb (1000-szer), így a kötőkapacitás hasonló lesz.²⁴ A tesztoszteronfrakciók megoszlását a plazmában a 1. ábra mutatja. Férfiakban a keringő TT-nek 44–65%-a SHBG-hez, 33–55%-a albuminhoz kötődik, míg nők esetében 66–78%-át köti az SHBG és 20–30%-át az albumin.⁹ A tesztoszteron esetében a biológiailag aktív frakciót azonban nemcsak a szabadon keringő T adja, hanem az albuminhoz kötött is, mivel az utóbbiról a gyengébb affinitás miatt a kapillárisokban disszociálni képes. Ezért a szövetekben nemcsak a szabad frakció, hanem az albuminhoz kötött is hatást fejt ki, így a biológiailag hasznosítható tesztoszteront (BioT) a szabad (FT) és az albuminhoz kötött (AlbT) együtt teszi ki.²⁴



1. ábra. A keringő tesztoszteronfrakciók

Az SHBG elektroforetikus mobilitása alapján a β -globulin frakcióhoz tartozik. Az SHBG monomerek erős kölcsönhatást képesek kialakítani ($K_d = 10^{-12}$ M).^{2, 22} Nagy affinitással kötik a DHT-t ($K_d = 10^{-10}$ M) és a T-t, kisebb affinitással pedig az ösztadiolt.²⁴ Emelkedett SHBG-szintek észlelhetők májcirrhosisban és pajzsmirigy-túlműködésben szenvedő betegekben. Megemelkedik az SHBG ösztrogénhatás alatt (orális fogamzásgátlók, terhesség), valamint epilepszia elleni gyógyszerek szedésekor is.²⁴ Csökkent SHBG-szintek fordulnak elő hypothyreosisban, elhízásban, polycystás ovarium szindrómában (PCOS), acromegáliában, továbbá emelkedett androgénszintek mellett: hirsutismusban, alopeciában, acnéban.^{8, 9} A szállító fehérje szintjében bekövetkező változás hatással van a szervezet biológiailag hasznos T-ellátottságára. Az emelkedett SHBG-koncentráció csökkenti a biológiailag hasznos T-szintet anélkül, hogy bármiféle változás lenne megfigyelhető a mért TT-szintben.¹⁴

A klinikai gyakorlatban a szérum-T-szint mérésének javallata nők esetén a különböző hyperandrogenizmussal járó kórkepek: PCOS, hirsutismus, alopecia, acne, infertilitás, androgéntermelő tumor (petefészekdaganat, mellékvese-daganat) mellékvese-hyperplasia (congenitalis adrenal hyperplasia, CAH).^{23, 24} Férfiak esetében főként a tesztoszteron csökkent termelődésének gyanúja esetén kerül sor T-meghatározásra, pl. primer vagy szekunder hypogonadismusban,³ infertilitásnál, ritkább indikáció a T-t termelő tumor, illetve androgénrezisztencia esete.^{24, 25}

Mindezen megbetegedések igazolásában a laboratóriumi lelet csak akkor segíthet, ha a mért tesztoszteronszintek mellett megbízható döntéshozatali határértékek figyelembevételével mérlegeljük mindazon klinikai állapotokat, amelyekben a hormonkötő fehérjék szintje (SHBG, Alb) a fiziológiástól eltér. Ilyen esetekben a keringő TT ismerete nem ad felvilágosítást a szervezet valós tesztoszteronellátottságáról, így hasznosabbnak ígérkezik a mért TT és SHBG hányadosának %-os értékét, azaz a szabad tesztoszteron indexet (FTI), vagy a számított BioT és FT értékét figyelembe venni a klinikai gyakorlatban.¹⁴ Mindezek értékeléséhez elengedhetetlen a megbízható referenciatartományok ismerete. A klinikai kémiai gyakorlatban a reagenst gyártók kitleírásaiban meghatározott döntéshozatali határértékeket alkalmazzuk a leggyakrabban. A gyártók azonban figyelmeztetnek arra, hogy az általuk megadott döntéshozatali határértékek csak viszonylagosak, így azt javasolják, hogy „minden laboratóriumnak ajánlott a saját referenciatartományát meghatározni”. Ezt a javaslatot a valóságban nem könnyű, sőt sokszor lehetetlen kivitelezni. Ennek a költségvonzatán túl határt szab az is, hogy az egészséges népesség kiválogatása rendkívül nehéz, főként akkor, ha endokrin paraméterből szándékozunk saját referenciaértékeket meghatározni (nem, életkor, diurnális ritmus, biológiai variabilitás stb.).^{7, 19}

A tesztoszteronhoz hasonlóan a D-vitamin és annak

metabolitjai is specifikus (DBP) és aspecifikus (pl. albumin) fehérjefrakciókhoz kötve keringenek. A különbség a két szteroid között, hogy míg a tesztoszteronnak és az azt specifikusan kötő SHBG-nek a koncentrációaránya férfiakban pl. az életkortól függően 1 : 3, addig a DBP koncentrációja közel 20-szor nagyobb az összes keringő D-vitamin-anyagszere-termék koncentrációjához képest. A DBP biológiai féleletideje 1,2 nap, szemben az átlagosan 20 napos féleletidővel rendelkező 25(OH)D-vel. Kevés olyan közlemény jelent meg,^{15, 16, 17} amely a T és a D-vitamin-ellátottság közötti kapcsolattal foglalkozik. Célkitűzésünk ezért az volt, hogy egészségesek körében keressünk összefüggést a tesztoszteron egyes frakciói és a 25(OH)D-vitamin-szintek között. Ezen túl adatokat kívántunk nyerni arra nézve, hogy javítható-e a diagnosztikus pontosság, ha a TT helyett a különböző megközelítésű, biológiailag hasznosítható T-frakciókat vesszük figyelembe az egészséges önkéntesek mintáiban mért eredményekből nyert saját referenciatartományok felállításával, összehasonlítva a reagenst gyártó által megadott határértékekkel. Ennek tanulmányozásához a saját gyakorlatunkban előforduló, hyperandrogenizmussal járó kórkepekben szenvedő nők eredményeit elemeztük.

Anyag és módszer

Vizsgált esetek

Vizsgálatainkat összesen 237 felnőttben végeztük el. Közülük 111 egészséges (75 nő, 36 férfi) és 126 olyan nőbeteg volt, akik a hyperandrogenismus gyanúját felvető tünettel, panasszal jelentkezett az endokrin vagy nőgyógyászati szakrendelésen.

Egészséges nők és férfiak

Vizsgálataink során összesen 111 egészséges, aktív életvitelű (közülük 40 kedvtelésből teniszező, 71 rendszeres vradó) önkéntes személyt vizsgáltunk. A tesztoszteron kivet gyártó cég által megadott életkor-kategóriák alapján a nemek belüli két-két csoportot állítottunk fel: a nők 16–49 éves csoportjába 38 ($30,3 \pm 9,8$ év) antikoncipienst nem szedő és 13 orális antikoncipienst szedő ($26,3 \pm 7,1$ év), míg a 49 évesnél idősebb nők csoportjába 24 ($72,5 \pm 12,5$ év) személy került. A férfiak közül a 20–49 életév közötti csoportba 6 egyén ($40,2 \pm 8,0$ év), a 49 évesnél idősebb csoportba 30 egyén ($56 \pm 8,8$ év) került.

A 111 egészséges felnőtt mintájából összesen 54 esetben tudtuk (mindegyike >49 éves; 24 nő; $72,5 \pm 12,5$ év és 30 férfi $65,6 \pm 8,8$ év) a T- és a 25(OH)D-vitamin-[25(OH)D-] frakciók közötti összefüggéseket elemezni.

Hyperandrogenismus gyanúja miatt vizsgált fiatal nők

Kórházunk nőgyógyászati és endokrinológiai szakrendelésén megjelent olyan nőbetegek adatait gyűjtöttük

ki Központi Laboratóriumunk információs rendszeréből (PSM/LIS-Roche), akiknél 2010 szeptemberétől 2012 októberéig tesztoszteron-, SHBG-, valamint albuminmeghatározásra került sor. Összesen 126 nő esetében (életkoruk: $26,7 \pm 7,1$; min.: 15,0 max.: 46,0 év) jutottunk olyan klinikai adathoz, amely alapján hyperandrogenismus gyanúja merült fel. Ezeket az egyéneket a következő négy alcsoportba soroltuk:

- menstruációs zavart (raromenorrhoea, sec. amenorrhoea, anovuláció, dysmenorrhoea) panaszoló 45 beteg ($28 \pm 7,4$ év);
- hirsutismus, alopecia, acne tünetekkel jelentkező 37 nőbeteg ($25,5 \pm 7,1$ év);
- 16 infertilitás panasszal jelentkező nő ($31,7 \pm 5,8$ év);
- 28 olyan beteg, akinél ultrahangvizsgálattal polycystás ovarium szindróma (PCOS) igazolódott ($22,8 \pm 4,7$ év).

Ezekhez az esetekhez kontrollként szolgált 29 egészséges, életkorban illesztett önkéntes véradó nő mintája, akiket az 1. pontban taglalt egészséges önkéntesek csoportjából válogattunk ki. Ezenkívül 13 olyan egészséges véradó értékeit is elemeztük, akik orális antikoncipienst szedtek.

A klinikai megbízhatóság vizsgálatakor a szenzitivitási adatok számolásához csak a hirsutismus, alopecia, acne tünetes és a polycystás ovarium szindrómában szenvedő, még nem kezelt eseteket vettük figyelembe, így ők a „hyperandrogenismus valószínű” csoportot ($n = 65$) képezték.

Mind a 237 vizsgálati mintából meghatároztuk a TT-, az SHBG-, valamint az albuminszinteket. A mintavétel natív vacutaineres csőben, reggel 8 és 10 óra között történt. A mintákat a vérvételtől számított 2 órán belül hűtött körülmények között centrifugáltuk 10 percig (3000/perc fordulatszámon), ezt követően az albumin- és a TT-meghatározás még aznap megtörtént. Az SHBG meghatározásához a szérumokat -20°C -on tároltuk. A mintákat 5 héten belül feldolgoztuk. A totál-25(OH)D-vitamin [T25(OH)D], valamint a D-vitamin-kötő protein (DBP) meghatározását a minták 8 hétig történő fagyasztásos (-20°C -on) tárolása előzte meg.

Laboratóriumi módszerek

A TT mérés kompetitív elvű, elektro-kemilumineszcens immunoassay-vel (ECLIA), teljesen automatizált módon történt (Elecsys 2010 immunológiai analízator, Roche). A módszer mérési tartománya: 0,09–52,00 nmol/l, funkcionális szenzitivitása 20%-ot meg nem haladó variációs koefficiens (VK) mellett 0,42 nmol/l ($0,12\text{ ng/ml}$). Inter-assay precizitása a 2–46 nmol/l-es mérési tartományban <5%.

Az SHBG-t elektro-kemiluminometrikus (ECLMA, Cobas e411, kalibráció: 95/560 nemzetközi referencia standard; Roche) automatizált módszerrel mértük. Mérés tartomány: 0,4–200 nmol/l, inter-assay VK <6%.²⁰

Az albumin meghatározását MODULAR klinikai kémiai analízatoron, kolorimetriás módszerrel végeztük (Roche, precizitása <2%).

A szabad tesztoszteron index (FTI) kiszámítása a következő egyenlet alapján történt: $\text{FTI} (\%) = \text{TT} (\text{nmol/l}) / \text{SHBG} (\text{nmol/l}) \times 100$. A további tesztoszteronfrakciókat (BioT, FT) és ezek százalékos értékeit (BioT%, FT%) a beteg mintájában mért TT-, SHBG- és albumineredményeket felhasználva, az irodalomban meghatározott matematikai modell alapján számoltuk ki.²⁶

A T25(OH)D-szinteket protein binding assay-vel, mérési tartománya: 7,50–175 nmol/l, funkcionális szenzitivitása <20%-os variációs koefficiensnél 10 nmol/l, inter-assay VK <10% a 15–170 nmol/l mérési tartományban (Roche, Cobas e411), a DBP-t turbidimetriás elven – (Dako), mérési tartománya: 25–495 mg/l; inter-assay precizitása <14%, –, teljesen automatizált módon (MODULAR, Roche) mértük.

A T25(OH)D-, az albumin- és a DBP-szintek ismeretében a szabad [F25(OH)D], valamint a biológiailag hasznosítható [Bio25(OH)D] frakciókat az irodalomban közölt matematikai modellel számoltuk ki.¹⁸

Az eredmények értékelése, statisztikai módszerek

A D-vitamin-ellátottság szerinti beosztást a hazai²¹ és az európai¹⁰ konszenzus által megadott T25(OH)D-szintek határértékei alapján – optimális: >75 nmol/l; elégtelen: 50–75 nmol/l; hiányos: <50 nmol/l – végeztük. Az F25(OH)D (>13,4 pmol/l) és a Bio25(OH)D (>6,4 nmol/l) esetében a D-vitamin-ellátottság optimális döntéshozatali határértékét olyan 64 egészséges véradó (átlagéletkoruk $40,9 \pm 15,7$ év) értékeiből a 2,5 percentilnél állapítottuk meg, akiknek >75 nmol/l volt a T25(OH)D szintje.

A kontroll csoport saját referenciatartományának megállapítása során a gyártó tesztoszteron kit leírásában, 5–95%-os konfidenciaintervallumnál megadott értékeket fogadtuk el (lásd később a 3., 4. és 5. táblázatban), és ennek megfelelően saját határértékeinket is 5–95%-os percentilnél adtuk meg.

A nyert adatok normalitásvizsgálatát Kolmogorov–Smirnov-tesztel végeztük, $p > 0,10$ értéket vettük normális eloszlásnak. A normális eloszlást mutató paramétereknél az átlag $\pm$ standard deviációt (SD), a nem normális, illetve kisebb elemszám esetében a mediánt (M) és az interkvartilis értéktartományt {alsó és felső kvartilisekhez tartozó mediánértékeket [M (Q25 Q75)]} is megadtuk. Ezenkívül a normális eloszlás esetében F-próbát, kis esetszám, illetve nem normális eloszlás esetén nem parametrikus Kruskal–Wallis (KW-) ANOVA-t és KW medián tesztet alkalmaztunk. A Pearson-féle korrelációs analízist a kiugró értékek (± 3 SD-n kívüli) kizárását követően végeztük el. Az elemzésekhez Statistica for Windows programcsomagot (Microsoft, Version 7. USA) használtunk.

Eredmények

A vizsgált paraméterek elemzése

Az egészségesek körében a nemek két korosztályában mért eredményeit az 1. táblázat összegzi. A nők esetében nem találtunk szignifikáns eltérést a két korosztály között, míg a férfiak mintáiban mért albumin-, FTI-, BioT%-értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az idősebbekben.

A hyperandrogenismus gyanújával jelentkező és az életkorban illesztett egészséges (antikoncepcienst szedő és nem szedő) nők értékeit a 2. táblázat összegzi. A legmagasabb albuminszinteket az antikoncepcienst szedő kontrollban találtunk, de csak az antikoncepcienst nem szedő és az infertilitás panasszal jelentkező nők értékeitől tért el szignifikánsan a páronkénti összehasonlítás során. A varianciaanalízis [ANOVA, F(5;162) = 2,09; p = 0,07] nem volt szignifikáns. Az SHBG-szint a vártak megfelelően az antikoncepcienst szedőkben volt a legmagasabb, mind az 5 csoporttól szignifikáns eltérés igazolódott (ANOVA, F = 14,5; p < 0,001). A legalacsonyabb SHBG-értékeket a hirsutismus, alopecia, acne csoportban kaptuk, amely szignifikánsan eltért még az antikoncepcienst nem szedő kontrolltól és a menstruációs zavarral küszködő csoporttól is.

Mind a négy tesztoszteronfrakció (TT, FTI, BioT, FT) a legmagasabb a hirsutismus, alopecia, acne panasszal jelentkező, valamint a PCO csoportban volt. A TT is szignifikánsan eltért PCO-ban a menstruációs zavarral rendelkező csoporttól is. A legmagasabb TT-szintek ($2,12 \pm 0,82$ nmol/l) a PCO csoportban voltak, míg az FTI a hirsutismus, alopecia, acne csoportban ($7,5 \pm 5,1\%$) volt a legmagasabb, és szignifikánsan eltért a PCO csoport kivételével a többi 4 csoporttól.

Szinte alig volt különbség az FT és BioT szintek között a PCO és a hirsutismus, alopecia, acne csoport között, mindkét csoportban szignifikánsan a legmagasabb értékeket kaptuk, amely eltért mind a négy másik csoporttól (ANOVA: BioT: F(5;162) = 17,1, FT: F(5;162) = 16,3; mindkettő p < 0,001).

Míg az BioT% és az FT% tekintetében a PCO csoport csak a két kontroll csoporttól tért el, addig a hirsutismus, alopecia, acne betegek %-os értékei a PCO csoportot kivéve mindegyik csoporttól szignifikánsan különbözött.

A saját és a gyártó által megadott döntéshozatali határértékek összevetése

Az általunk kapott eredményeket és a gyártó által megadott referenciaértékeket a 3., 4. és 5. táblázat összegzi. A férfiak 20–49 éves korosztályában a csekély esetszám (n = 6) miatt eredményeket nem számolhattunk. Az SHBG esetében az általunk mért határértékek magasabbak minden esetben, és ez különösen markáns a >49 éves nők esetében (+80%-kal) a gyártó által megadott értékekhez képest. Ugyanakkor a férfiak és a fiatal nők esetében a saját értékeink csak 11–20%-kal magasabbak a gyártó adataihoz viszonyítva (3. táblázat).

A TT esetében az 5 percentilhez tartozó %-os eltérést a nők esetében nem tekinthetjük értékelhetőnek, mivel a cég által megadott cut off érték alatta van a módszer funkcionális szenzitivitásának. Hasonló a helyzet az FTI esetében is. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a nőkben mért alacsony T-szint jelentősége csekély.^{5, 13} A felső határértékek tekintetében a kétféle referenciaérték között a nők esetében alig (0–14%) volt különbség, viszont a férfiaknál +22%-os ez az

1. táblázat. Az egészséges felnőttekben mért értékek nem és korcsoport szerinti csoportosításban

Korcsoport	Albumin g/l	SHBG nmol/l	TT nmol/l	FTI %	BioT nmol/l	FT nmol/l	BioT% %	FT% %
16–49 éves nő n = 38	47,4 ± 3,9	66,6 ± 32,6	1,0 ± 0,4	1,9 ± 1,1	0,32 ± 0,15	0,012 ± 0,006	30,8 ± 8,9	1,20 ± 0,36
>49 éves nő n = 24	47,5 ± 4,4	71,9 ± 39,1	0, ± 0,4	1,7 ± 1,1	0,30 ± 0,17	0,011 ± 0,006	29,9 ± 10,0	1,15 ± 0,35
20–49 éves férfi n = 6	51,3 ± 2,8 50,5 (50,0 53,0)	42,2 ± 26,9 36,5 (28,0 44,6)	18,1 ± 12,0 12,6 (10,5 24,2)	43,7 ± 10,4 40,5 (36,0 55,3)	7,92 ± 3,19 6,07 (5,74 11,86)	0,28 ± 0,10 0,23 (0,21 0,39)	49,5 ± 12,6 51,1 (41,9 54,0)	1,79 ± 0,48 1,77 (1,61 1,99)
>49 éves férfi n = 30	46,1 ± 2,9***	52,7 ± 18,7	15,6 ± 6,4	30,6 ± 9,1*	5,69 ± 1,69**	0,23 ± 0,08	38,7 ± 9,1	1,54 ± 0,35

SHBG: szexhormont kötő globulin; FTI%: számított tesztoszteron index; TT: összes tesztoszteron; BioT: biológiailag hasznos tesztoszteron; FT: szabad tesztoszteron.

A 20–49 éves férfiaknál az alacsony esetszám miatt a medián és az interkvartilis értékeket is megadtuk.

Szignifikáns eltérés a férfiak esetében a két korosztály között *p < 0,05; **p < 0,005; ***p < 0,001

2. táblázat. Eltérések a biomarker szintek között a hyperandrogenizmussal járó kórképekben

Csoportok	N	Albumin g/l	SHBG nmol/l	TT nmol/l	FTI %	BioT nmol/l	FT nmol/l	BioT% %	FT% %
Kontroll (antikoncipienst nem szed)	29	46,4 ±3,7	61 ±28	1,1 ±0,4	2,0 ±1,1	0,33 ±0,16	0,01 ±0,01	32,0 ±9,1	1,3 ±0,4
Kontroll (antikoncipienst szed)	13	48,8 ±4,7 K*	144 ±49***	0,8 ±0,4	0,62 ±0,4	0,14 ±0,09	0,01 ±0,003	16,9 ±5,4***	0,6 ±0,2***
Menstruációs zavar	45	47,2 ±3,5	62 ±46	1,6 ±0,7 K, A***, I**	4,22 ±4,4 K*, A**	0,59 ±0,40 K**, A***	0,02 ±0,02 K**, A***	36,1 ±14,7	1,4 ±0,6
Infertilitás	16	44,8 ±3,8 M*, A**	57 ±44	1,1 ±0,6 M**	2,78 ±2,4	0,39 ±0,28 A*	0,02 ±0,01 A*	35,7 ±12,1	1,5 ±0,5
Hirsutismus, alopecia, acne	37	47,3 ±3,4 I*	41 ±39 M*, K*, A***	1,8 ±0,6 K, A, I***	7,50 ±5,1 K, A, M, I, ***	0,87 ±0,39 K, A, M, I***	0,03 ±0,02 K, A, M, I***	47,2 ±16,0 K, M***, I**	1,8 ±0,6 K, A, M***, I*
PCOS	28	47,2 ±3,2 I*	46 ±30 A***	2,1 ±0,8 K, A, M, I***	6,35 ±4,3 K, A***, M*, I**	0,87 ±0,43 K, A, M, I***	0,03 ±0,02 K, A, I, ***, M**	41,8 ±14,0 K, A**	1,6 ±0,5 K*, A***

TT: összes tesztoszteron; Alb: albumin; SHBG: szexhormont kötő globulin; FTI: szabad tesztoszteron index; BioT: biológiailag hasznos tesztoszteron;

FT: szabad tesztoszteron

Adatok: matematikai átlagérték ± standard deviáció

Szignifikáns eltérés K: az antikoncipienst nem szedő kontrolltól; A: az antikoncipienst szedő kontrolltól; I: az infertilitásban szenvedőktől; M: a menstruációs zavarban szenvedőktől. A betűjel nélküli csillagok az összes többi csoporttól való szignifikáns eltérést mutatják.

Szignifikanciaszintek: * p <0,05; ** p <0,005; *** p <0,001

3. táblázat. Az SHBG gyártó által megadott és az adatainkból megállapított (saját) referenciatartományai

Nem	Korosztály év	N	Gyártó által megadott		N	Saját		Eltérés a gyártó által megadott értéktől Percentil ±%	
			Medián nmol/l	Percentil 5.-95.		Medián nmol/l	Percentil 5.-95.		
Férfi	20-49	136	34	17-56	6	-	-	-	-
> 49	78	41	19-76	30	51	21-87	+11	+15	
Nő	20-49	89	64	25-122	38	64	28-146	+12	+20
> 49	71	57	17-125	24	60	31-131	+82	+5	

eltérés. Az FTI esetében a férfiakban több mint 20%-kal alacsonyabb döntéshozatali határértékeket kaptunk. A fiatalabb nők felső cut off értékét szintén 32%-kal alacsonyabbnak mértük a gyártó által megadott értékhez képest (4. táblázat).

A BioT- és az FT-szintek a férfiak esetében 10–

16%-kal adódtak alacsonyabbnak, míg a nőkben jelentősen magasabbak (11–22%) a saját értékeink a kit leírásban megadott koncentrációkhoz képest. Hasonló tendencia figyelhető meg a keringő FT és FT %-os értékeiben is (5. táblázat).

4. táblázat. A gyártó által definiált és a saját referenciatartományok a TT és FTI esetében

Totál Tesztoszteron (TT)									
Gyártó által megadott					Saját			Eltérés a gyártó által megadott értéktől	
Korosztály év	N	Percentil	Medián	5.-95.	N	Percentil	Medián	5.-95.	Percentil
			nmol/l				nmol/l		±%
Férfi 20-49	136	18,6	8,6-29,0	6	-	-	-	-	-
> 49	78	16,5	6,7-25,7	14,6	7,4-31,3	+10	+22		
Nő 20-49	89	0,9	0,3-1,7	38	1,1	0,4-1,7	-	+0	
> 49	71	0,6	0,1-1,4	0,9	0,3-1,6	-	+14		

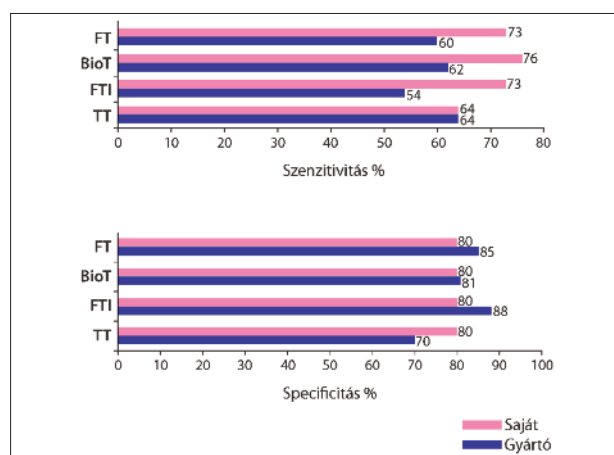
Szabad tesztoszteron Index (FTI)									
Gyártó által megadott					Saját			Eltérés a gyártó által megadott értéktől	
Korosztály	N	Percentil	Medián	5.-95.	N	Percentil	Medián	5.-95.	Percentil
			%				%		±%
Férfi 20-49	136	57,2	35,0-92,6	6	-	-	-	-	-
> 49	78	38,2	24,3-72,1	29,0	18,5-51,2	-24	-29		
Nő 20-49	89	1,5	0,3-5,6	38	1,6	0,6-3,8	-	-32	
> 49	71	1,15	0,2-3,6	1,6	0,3-3,8	-	+6		

A klinikai validitás vizsgálata a kétféle döntéshozatali határérték alapján

A kétféle döntéshozatali határértéket figyelembe véve a „hyperandrogenismus valószínű” csoportban mind az FTI-, a BioT- és az FT-frakciókban a saját cut off értéket alkalmazva jobb eredményt kaptunk a betegek valós klinikai besorolásához, mint a gyártó általi cut off használatakor. A tesztoszteronfrakciók szenzitivitását és specifitását a kétféle cut off érték figyelembevételével a 2. ábra szemlélteti. A szenzitivitások tekintetében a TT-t kivéve mindegyik származtatott tesztoszteronfrakció alkalmazásával növekszik a szenzitivitás, és az értékek tovább javulnak, ha a saját döntéshozatali határértéket vesszük figyelembe. A specifikitások a saját cut off használatával a BioT, FT és FTI esetében csökkentek 1-8%-kal, míg a TT specifitása 10%-kal nőtt.

Összefüggés a 25(OH)D-vitamin- és a tesztoszteronfrakciók között

A 45 évnél idősebb 54 egyénből szuboptimális D-vitamin-ellátottsága volt 65%-nak (n = 35) a T25(OH)D-



2. ábra. Klinikai szenzitivitás és specifitás a gyártó által megadott és a saját döntéshozatali határértékek figyelembevételével

TT: összes tesztoszteron; FTI: szabad tesztoszteron index; BioT: biológiai hasznosítható tesztoszteron; FT: szabad tesztoszteron

szintek alapján. Ha a Bio25(OH)D-szinteket vettük figyelembe, akkor 21%-kal csökkent a hiányos, illetve

5. táblázat. A gyártó által definiált és a saját referenciatartományok a biológiailag hasznosítható és szabad tesztoszteron szintek tekintetében

Biológiailag hasznosítható tesztoszteron koncentrációk (BioT) és százalékok (BioT%)												Eltérés a gyártó által megadott medián értéktől		
Életkor (év)	N	Gyártó által megadott				N	Saját				±%			
		Percentil		Percentil			Percentil		Percentil					
		Medián	5.-95.	Medián	5.-95.		Medián	5.-95.	Medián	5.-95.	BioT	BioT%		
			BioT (nmol/l)		BioT%			BioT (nmol/l)		BioT%				
Férfi	20-49	136	9,1	4,4-14,3	50	35-66	6	-	-	-	-	-	-	-
	> 49	78	6,6	3,6-11,0	42	28-61	30	5,6	3,3-9,6	38	27-60	-16	-10	
Nő	20-49	89	0,25	0,1-0,8	26	15-48	38	0,3	0,1-0,6	30	15-47	+22	+15	
	> 49	71	0,17	0,03-0,43	28	15-55	24	0,31	0,1-0,6	30,0	16-47	+82	+7	

Szabad tesztoszteron (FT)												Eltérés a gyártó által megadott medián értéktől		
Életkor (év)	N	Gyártó által megadott				N	Saját				±%			
		Percentil		Percentil			Percentil		Percentil					
		Medián	5.-95.	Medián	5.-95.		Medián	5.-95.	Medián	5.-95.	FT	FT%		
			FT (nmol/l)		FT%			FT (nmol/l)		FT%				
Férfi	20-49	136	0,379	0,198-0,619	2,1	1,5-2,9	6	-	-	-	-	-	-	-
	> 49	78	0,304	0,163-0,473	1,9	1,2-2,6	30	0,223	0,13-0,42	1,5	1,0-2,2	-26	-21	
Nő	20-49	89	0,011	0,003-0,033	1,2	0,7-2,2	38	0,010	0,004-0,024	1,1	0,6-2,0	-9	-8	
	> 49	71	0,008	0,001-0,020	1,3	0,7-2,6	24	0,011	0,002-0,023	1,2	0,6-1,7	+38	-8	

elégtelen ellátottságú esetek (n = 24) száma. A férfiakban (n = 30) jobb D-vitamin-ellátottság igazolódott, mint a nőkben: T25(OH)D szerint 43% vs. 25%; Bio25(OH)D szerint 73 vs. 33% optimális vitamin-ellátottságú; p < 0,01.

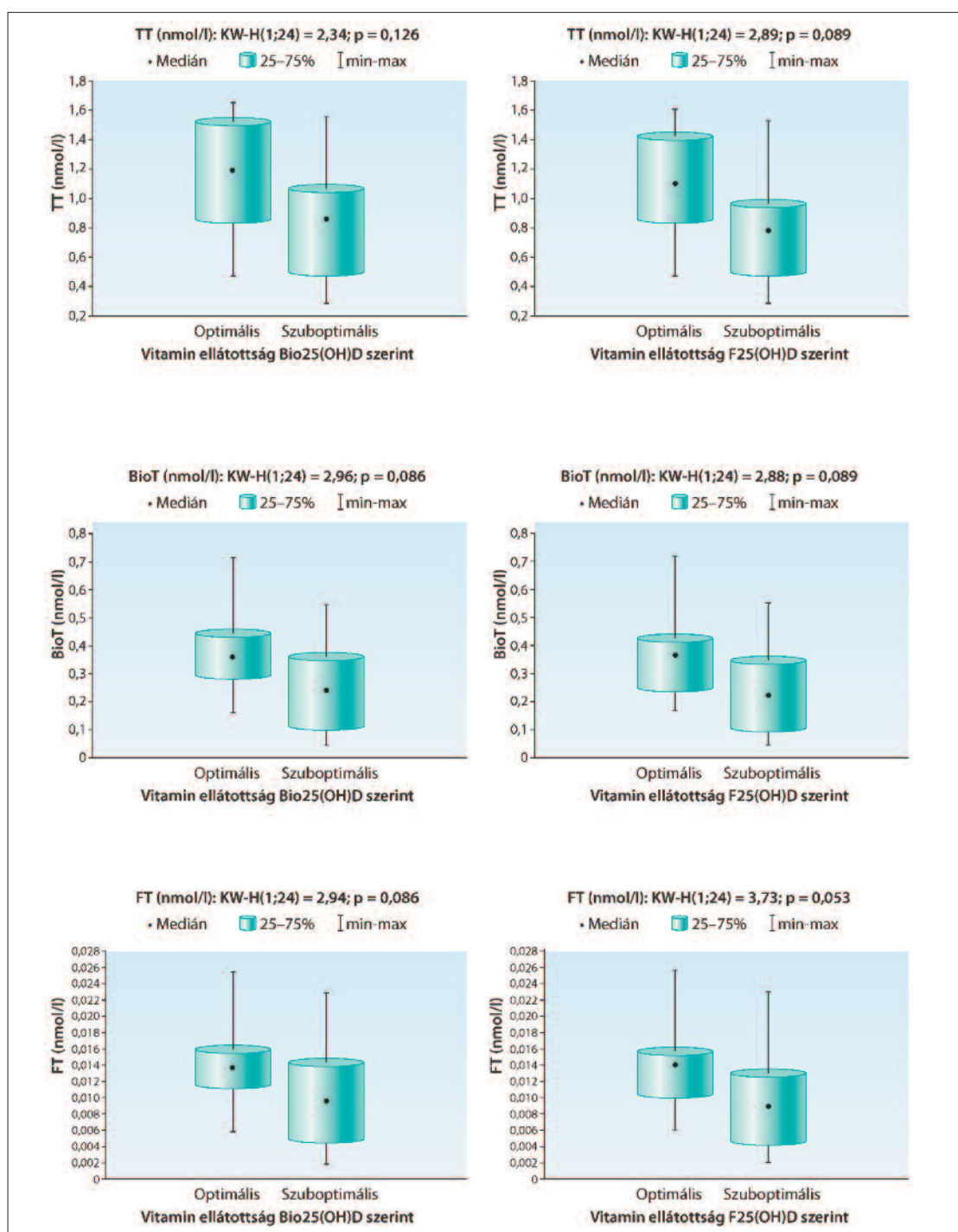
Amikor megvizsgáltuk a különböző tesztoszteron-frakciókat a D-vitamin-ellátottság szerinti csoportosításban, akkor mindkét nemben tendenciózusan megfigyelhető volt, hogy az egyes tesztoszteronfrakciók magasabbak voltak optimális D-vitamin-ellátottság esetén. Ez a jelenség nők esetében matematikailag is közel szignifikánsnak bizonyult, de csak akkor, ha a D-vitamin-ellátottság alapjául az F25(OH)D- vagy a Bio25(OH)D-szinteket vettük figyelembe a két csoport (optimális vagy szuboptimális D-vitamin-ellátottság) felállításához (3. ábra). Férfiak esetében a hasonló elemzések során csak tendenciájában igazolódott ez a megfigyelés, messze elmaradva a szignifikancia határától (p > 0,1).

A *korrelációs elemzések* során is csak a nők esetében kaptunk közepes, de szignifikáns egyenes össze-

függést az egyes tesztoszteron- és a 25(OH)D-vitamin-frakciók között (6. táblázat).

Megbeszélés, következtetés

A tesztoszteronreceptorok a sejt citoplazmájában kötik meg hormon ligandjukat, és azzal együtt transzlokálódnak a magba, ahol a génexpressziót szabályozó hatásukat kifejtik. A szabad hormon hipotézis értelmében a biológiailag aktív frakció csak a szabad frakció lehet, amely képes átjutni a sejt membránján a citoplazmába. Az FT mérése a rutin klinikai kémiai diagnosztikában nem megoldott. A biológiailag hasznosítható tesztoszteronfrakció az FT és az albuminhoz kötött frakciókból tevődik össze,²⁴ ezért hasznosabbnak mutatkozik a rutin diagnosztikában a számolt FTI, FT vagy a BioT figyelembevétele. Mivel a TT és az abból származtatott szabad frakciók döntéshozatali határértéke alapvetően függ az alkalmazott módszertől (kalibrálás, antitest minősége, jelölés, szenzitivitás), ezért egyik célunk volt a saját referenciatartomány felállítá-



3. ábra. Összefüggés a D-vitamin-ellátottság és a tesztoszteronfrakciók között idősebb egészséges nők esetében

TT: összes tesztoszteron; BioT: biológiailag hasznosítható tesztoszteron; FT: szabad tesztoszteron

sa, és összehasonlítása a gyártó által megadott cut off értékekkel. Fiatal nők körében a TT és FT felső cut off értékeiben nem volt lényeges eltérés, viszont az FTI esetében a saját értékeink jóval alacsonyabbnak, míg a BioT-szintek magasabbnak bizonyultak a gyártó által megadotthoz képest. Ezek az eltérések több okkal is

magyarázhatók: 1. a kalkulált frakciók több módszer (SHBG, albumin) analitikai bizonytalanságát is magukba foglalják, 2. a mintaszámunk a döntéshozatali határértékekhez az IFCC követelménynek nem megfelelő, hisz az előírt 100 esetszámnak csak közel harmadát tette ki.¹¹ Ennek ellenére a klinikai validitás

6. táblázat. Összefüggés a tesztoszteron és a D-vitamin egyes frakciói között az idősebb (>49 éves) nők csoportjában

	25(OH)D (nmol/l)	Bio25(OH)D (nmol/l)	F25(OH)D (pmol/l)
TT (nmol/l)	r = 0,42 p = 0,041 n = 24	r = 0,50 p = 0,017 n = 22	r = 0,50 p = 0,015 n = 23
FTI	r = 0,40 p = 0,050 n = 24	–	–
BioT (nmol/l)	r = 0,45 p = 0,029 n = 24	r = 0,43 p = 0,043 n = 22	r = 0,42 p = 0,044 n = 23
FT (nmol/l)	r = 0,41 p = 0,05 n = 24	–	–

Jelmagyarázat: TT: összes tesztoszteron; FTI: szabad tesztoszteron index; BioT: biológiailag hasznosítható tesztoszteron; FT: szabad tesztoszteron; 25(OH)D: 25-hidroxi-D-vitamin; Bio25(OH)D: biológiailag hasznosítható 25-hidroxi-D-vitamin; F25(OH)D: szabad 25-hidroxi-D-vitamin; n: esetszám

próbájakor az általunk meghatározott cut off értékek használatával a szenzitivitások 13–19%-kal jobbnak bizonyultak, mint a gyártó által megadott, nagyobb esetszámon megállapított határértékek esetében. Ezek az eredmények azt látszanak igazolni, hogy a helyi népességre megadott referenciatartományok értékesebbek, még akkor is, ha statisztikailag az esetszám kevésnek ítéltető.

Saját adataink azt erősítik meg, hogy a T-frakciók közül a BioT értéke támogatja legjobban a hyperandrogenizmussal együtt járó körképek diagnosztikáját, 80%-os specificitás mellett. Az FTI szenzitivitási értéke csak 3%-kal maradt el a BioT szenzitivitási értékétől – azonos specificitás mellett –, így a klinikai gyakorlatban, ha ez nagyobb esetszámon is igazolódik, elegendőnek látszik az FTI-értékre hagyatkoznunk, de csakis a saját cut off érték ismeretében.

A tesztoszteronszint és a D-vitamin-ellátottság közötti összefüggést vizsgálva a kevés adatból nyert eredményeink felvetik, hogy a T és a 25(OH)D között tendenciózan fennáll pozitív korreláció, de ez a korreláció csak a >49 éves korosztályon belüli nők esetében igazolódott, akik többségének D-vitamin-ellátottsága nem megfelelőnek bizonyult. Mindegyik 25(OH)D-frakcióval csak a BioT és TT mutatott szignifikáns pozitív összefüggést. Egészséges nőkre vonatkozó D-vitamin és tesztoszteron adatot a közleményünk megírásának idejéig nem találtunk. PCOS-ban szenvedő fiatal nők esetében azonban Pal és mtsai¹⁶ beszámoltak arról, hogy a betegeknek adott D-vitamin csökkentette az androsztendion- és a TT-szinteket.

Pilz és társai¹⁷ 31 D-vitamin-pótlásban részesülő és

23 D-vitamint nem szedő egészséges férfit vizsgált egy évig. Egy év eltelte után a csak D-vitaminnal szubsztituált csoportban tapasztaltak szignifikáns emelkedést a TT-, BioT- és FT-szintekben. A szerzők ezt azzal magyarázzák, hogy a megfelelő 25(OH)D-szint növeli férfiakban a tesztoszterontermelést. Egy másik tanulmány 1362 férfi esetében igazolta a plazma 25(OH)D- és a TT-, FT-szintek közötti pozitív összefüggést.¹⁵

Összefoglaló megjegyzések

Minden laboratóriumnak javasolt a saját, módszerspecifikus referenciatartományát meghatározni, mert ezzel a diagnosztikus pontosság növelhető. A saját referenciatartomány alkalmazásakor FTI és BioT esetén közel 20%-os szenzitivitásnövekedést tapasztaltunk a TT-hez képest. Az FTI és a BioT klinikai értékében nincs számottevő különbség, így az FTI elegendő.

Egészséges felnőttek 43%-ának optimális a D-vitamin-ellátottsága a 25(OH)D-vitamin-szintek alapján, míg a Bio25(OH)D-értékek szerint 65%-uk jó vitamin-ellátottságúnak bizonyult.

Idősebb egészséges nőkben a tesztoszteron- és a D-vitamin-frakciók között fennálló szignifikáns összefüggés feltételezi, hogy a 25(OH)D és az anabolikus hatású T közötti kapcsolat az egészség jellemző markere is lehet ebben a korcsoportban.

Tanulmányunk hátrányaként a kis esetszám mellett megjegyezhető, hogy a hyperandrogenismus csoportok nem tekinthetők homogénnek, köztük átfedések lehetségesek, valamint nem volt ismert minden egyénben a pajzsmirigyműködés, az ösztrogénszint, valamint a testtömegindex, amelyek a mért értékeket befolyásolhatták.

Irodalom

1. **Andersson AM, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek:** Variation in levels of serum Inhibin B, Testosterone, Estradiol, Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Sex Hormone-Binding Globulin in monthly samples from healthy men during a 17-Month period: Possible effects of seasons. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 932-937.
2. **Avvakumov GV, Grishkovskaya I, Muller YA, Hammond GL:** Resolution of the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimer. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; **276**: 37: 34453-34457.
3. **Bhasin S, Glenn R, Cunningham, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM:** Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 2536-2559.
4. **Bulun SE, Adashi EZ:** The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th Edition, E. Saunders Comp, Philadelphia, 2002, 587-664.
5. **Burger HG:** Androgen production in women. *Fertility and Sterility* 2003; **77**: 3-5.

6. **Corradi Gy, Szathmári M:** A szérum és nyál tesztoszteron szintje erectilis dysfunctióban. Orvosi Hetilap 1998; **135:** 2021-2024.
7. **Fraser CG:** Inherent biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med 2004; **42:** 758-764.
8. **Goodman NF:** American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders, Hyperandrogenic Disorders Task Force. Endocrine Practice 2001; **7:** 120-134.
9. **Haymond S, Gronowski AM:** Reproductive related disorders. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th Edition, E Saunders Comp, Missouri, 2005; 2097-2152.
10. **Holick FM, Binkey NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Mrad MH, Weaver CM:** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab 2011; **96:** 1911-1930.
11. **Ichihara K, Boyd JC:** An appraisal of statistical procedure used in derivation of reference intervals. IFCC document. Clin Chem Lab Med 2010; **48:** 1537-1551.
12. **deLacerda L, Kowarski A, Johanson AJ, Athanasiou R, Migeon CJ:** Integrated concentration and circadian variation of plasma testosterone in normal men. J Clin Endocrinol Metab 1973; **37:** 366-71.
13. **Mahmoud MS, Diamond MP, Balon R:** Androgen therapy for low female libido. Reproduction Medicina 2006; **4:** 52-59.
14. **Manal K, Kindi A, Essry FSA, Essry FSA, Mula-Abed WAS:** Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected hyperandrogenism. Oman Medical Journal 2012; **27:** 471-474.
15. **Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E:** Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. Clin Endocrinol 2012; **77:** 106-112.
16. **Pal L, Berry A, Coraluzzi L, Kustan E, Danton C, Shaw J, Taylor H:** Therapeutic implications of vitamin D and calcium in overweight women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2012; **28:** 965-968.
17. **Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A:** Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. Hormone and Metabolic Research 2011; **43:** 223-225.
18. **Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, Wenger J, Karnumanchi SA, Thadhani R, Bhan I:** Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship; J Bone Miner Res 2011; **26:** 1509-1516.
19. **Solberg HE:** Establishment and use of reference values. In Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE: Tietz Textbook of Clin Chem and Mol, 4th Edition, E. Saunders Comp, Missouri, 2006; 426-448.
20. SHBG kit leírás, Cobas, Roche, REF 03052001 190; 2010-08, V 9
21. **Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Zs, Demeter J, Horvath HCs, Bittner N, Várbiro Sz, Lakatos P:** Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében; Orvosi Hetilap 2012; **153:** 5-26.
22. **Thaler M, Müller C, Schlichtiger A, Gründler K, Moore M, Lupp PB:** Steroid binding properties of the 2nd WHO International Standard for sex hormone-binding globulin. Clin Chem Lab Med 2011; **49:** 869-872.
23. Testosterone II. kit leírás, Cobas, Roche REF 05200067 190; 2010-07, V 4
24. **Toldy E, Lőcsei Z, Kovács LG:** A tesztoszteron-szintek mérése és ellenőrzése: törekvések a biológiailag aktív frakció meghatározására. Magyar Belorvosi Archivum. 2008; **61:** 161-168.
25. **Toldy E, Lőcsei Z:** Bevezetés a gyakorlati endokrinológiába: Endokrin és anyagcsere-vizsgálatok laboratóriumi leleteinek értékelése. In: Leővey András, Nagy V. Endre, Paragh György, Rácz Károly: Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2011; 50-56.
26. **Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM:** Critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone. J Clin Endocrinol Metab 1999; **84:** 3666-3672.

Levelezési cím: Dr. Nagy Rita
 Markusovszky Egyetemi Oktatókórház
 9700 Szombathely, Markusovszky u. 5.
 E-mail: kbnrita@gmail.com

OSTEOGENESIS IMPERFECTA RUTIN GENETIKAI DIAGNOSZTIKÁJA ÚJ GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁSI (NGS) TECHNOLÓGIÁVAL

Árvai Kristóf,^(1, 2) Dr. Kósa János,^(1, 2) Dr. Horváth Péter,⁽¹⁾ Dr. Balla Bernadett,⁽²⁾ Dr. Tobiás Bálint,⁽¹⁾ Dr. Takács István,⁽¹⁾ Dr. Nagy Zsolt,⁽¹⁾ Dr. Lakatos Péter⁽²⁾

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

(2) PentaCore Laboratórium, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az osteogenesis imperfecta multigénis öröklődésű genetikai betegség, amelynek diagnosztikája a hagyományos eljárásokkal időigényes és drága. A vizsgálat célja az volt, hogy a COL1A1, COL1A2, LEPRE-1, CRTAP gének teljes kódoló szakaszának egyidejű vizsgálatával gyors, biztos diagnózis legyen adható a betegeknek. A vérmintákból kinyert genomi DNS-nek a vizsgálat szempontjából érdekes szakaszait Haloplex-eljárás segítségével dúsították. A dúsított DNS-t emulziós PCR segítségével sokszorozították, majd IonTorrent PGM készüléken szekvenálták. A kapott variáns listát minden esetben Sanger-szekvenálással erősítették meg, hogy kiszűrjék a tévesen pozitív találatokat. Összesen 18 különböző variánst azonosítottak a vizsgált génekben: hat-hat darabot a COL1A1 és COL1A2 génekben, négyet a CRTAP-ban és kettőt a LEPRE-1-ben. A leírt patogén mutációk közül kettő nem szerepelt a nemzetközi adatbázisokban. A szerzők az ismertetett módszer segítségével gyors, biztos diagnózist tudtak adni a vizsgálatban részt vevő betegeknek.

Kulcsszavak: osteogenesis imperfecta, új generációs szekvenálás, molekuláris gyorsdiagnosztika

Árvai K, Kósa J, Horváth P, Balla B, Tobiás B, Takács I, Nagy Zs, Lakatos P: ROUTINE DIAGNOSIS OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA UTILIZING NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)

SUMMARY: Osteogenesis imperfecta is a multigenic inheritable disease with a wide variety of genotypes. Traditional diagnosis of the disease is time consuming and expensive. The aim of the authors was to develop a fast and cost effective method using NGS technology. They tested the whole coding sequences of the following genes: COL1A1, COL1A2, LEPRE-1, CRTAP. Blood derived genomic DNA was enriched with the Haloplex technology. Enriched templates were amplified by emulsion PCR. The samples were sequenced on an IonTorrent PGM benchtop sequencer. All the called variants were confirmed by Sanger sequencing. The authors found 18 variants, 6-6 in COL1A1 and COL1A2, 4 in CRTAP and 2 in LEPRE-1. Two of the identified variants were not recorded in publicly available databases. The described method gave fast and accurate diagnosis to our patients. The potential is further emphasized by the description of two new pathogenic variants.

Keywords: osteogenesis imperfecta next-generation sequencing rapid molecular diagnosis

Magy Belorv Arch 2013; 66: 280–284.

Az osteogenesis imperfecta ritka öröklődő betegség, amely elsősorban a csontrendszer működészavarát okozza.² A betegség a tünetek széles skálájával jelentkezhet, ilyenek a szemfehéreje kékes elszíneződése, hallásvesztés, a fogképződés zavara és a csonttörések gyakori előfordulása.

Az osteogenesis imperfecta a kötőszövetek fő alkotóelemeinek, a kollagéneknek, azon belül is az I-es típusú kollagének a betegsége. Az I-es típusú kollagén sok helyen fordul elő a szervezetben, így a bőrben, a zsigerek falában, az erekben és természetesen a csontban is.⁷ A csont két részre különíthető el: a csontsejtek által előállított szerves állományra, amelyet

elsősorban kollagén alkot, valamint a szervetlen állományra, ami az ebbe beépülő kalciumsókat jelenti.¹⁵ A két tényező aránya nagyon fontos: akármelyik irányba is tolódik el ez az arány, az a szerepét betölteni képtelen csontot hoz létre. A mineralizáció hiánya rachitis esetén hajlékony, deformált csontokat okoz.¹¹ Az osteogenesis imperfecta a másik véglet: a nem megfelelő szerves állomány rigid, törékeny csontrendszert alakít ki.²

Az I-es típusú kollagén három fehérjeszál által alkotott spirális szerkezet, amit két alfa-1, valamint egy alfa-2 szál épít fel. Az alfa-1-et a COL1A1, az alfa-2-t a COL1A2 gén kódolja. Ezek a gének nagyméretű-

ek, a COL1A1 51, a COL1A2 52 darab kódoló szekvenciát tartalmaz.^{4, 10} A klasszikus elgondolás szerint a betegség e két gén dominánsan öröklődő betegségét jelenti, azonban ma már tudjuk, hogy ez nem így van. Eredetileg a betegséget négy kategóriába sorolták (Silence-osztályozás), azonban a IV. kategóriáról kiderült, hogy több altípusra bontható, amelyek között nemcsak recesszív öröklésment fordul elő, hanem az is, hogy a betegséget a COL1A1/2-n kívüli mutáció okozza.^{5, 6, 14} Ezek a mutációk a kollagének háromdimenziós szerkezetének kialakításában (foldingjában) szerepet játszó fehérjéket érinthetik (CRTAP, LEPRE-1).^{1, 3}

Vizsgálatunk során azt a célt tűztük ki, hogy az osteogenesis imperfecta hátterében megbúvó gének gyors, nagy biztonságu, költséghatékony vizsgálati módszerét dolgozzuk ki. A patogenezisben szerepet játszó gének nagy mérete és sokasága miatt a hagyományos Sanger-szekvenálás nagyon időigényes és drága eljárás. Ezért választásunk az NGS technológiára, azon belül is a félvezető-szekvenálásra esett. Öt betegben vizsgáltuk a fent említett négy gén teljes kódoló szakaszát a Life Technologies IonTorrent PGM készülékén.

Anyagok és módszerek

Minták és DNS-izolálás

Öt beteget választottunk ki a vizsgálathoz (I. táblázat). A DNS-kivonás 200 µl perifériás vérből történt Reliaprep Blood gDNA Miniprep System (Promega, Fitchburg, WI, USA) kit felhasználásával. Röviden: a vérmintákat proteináz-K emésztésnek vetettük alá Cell Lysis Buffer jelenlétében. 10 perc 56 °C-os inkubációt követően a DNS-t felkötöttük a ReliaPrep™ oszlopokra. Három mosási lépést követően 50 µl nukleázmentes vízbe eluáltuk az izolált DNS-t. A DNS koncentrációját fluoreszcens módszerrel, Qubit dsDNA HS Assay Kit (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) felhasználásával határoztuk meg.

Szekvenáló próbák tervezése

A genetikai vizsgálat célpontjainak kiválasztása irodalmi adatok, illetve az NIH Genetic Home Reference (<http://ghr.nlm.nih.gov/>) adatbázisának felhasználásával történt. Az egyedi Haloplex capture assay tervezése a SureDesign (Agilent, Waldbronn, Germany) szoftver segítségével történt. Az alábbi gének Refseq kódoló exonjait céloztuk meg a hibridizációs próbákkal, ± 10 bp: COL1A1 (100%), COL1A2 (99,05%), CRTAP (100%), LEPRE1 (100%), a teljes lefedettség 99,76% volt. Összesen 2036 amplikont terveztünk a 15,25 kb méretű cél régiókra, a dizájn teljes mérete pedig 45,63 kb volt.

Könyvtár készítése

A szekvenciák elfogására HaloPlex Target Enrichment System Kit, ION (Agilent, Waldbronn, Germany) használtunk fel, a gyártó ajánlása szerint. Röviden: az első lépésben 225 ng (5 ng/µl) gDNS-mintát megemésztettünk nyolc különböző restrikciós enzimkeveréssel, amelyek egyenként kétféle enzimet tartalmaztak, ezzel létrehoztunk egy gDNS fragmentekből álló könyvtárat. Az emésztés 30 percig tartott, 37 °C-on. A következő lépésben az egyedileg tervezett Haloplex-próbákat hibridizáltuk a gDNS-fragmensekhez. A Haloplex-próbákat oly módon terveztük, hogy csak a cél régiókat tartalmazó fragmensekhez kötődjenek, méghozzá úgy, hogy a próba-DNS-fragmens hibridek cirkularizálódjanak. A hibridizáció során beépülnek az Ion Torrent szekvenáló motívumok és az IonXpress vonalkód-szekvenciák is. A hibridizáció három órán át tartott 54 °C-on, egy 10 perces 95 °C-os denaturációs lépést követően. A harmadik lépésben a cirkularizált DNS-fragmens-Haloplex próba biotintartalmú hibrideket mágneses streptavidin gyöngyökhöz kötöttük. 15 perces szobahőmérsékletű inkubációt követően 10 percen át 46 °C-on mostuk a gyöngyöket. Ezt követően eltávolítottuk a mosóoldatot és egy ligálási reakcióban

1. táblázat. A vizsgált betegek klinikai adatai

	Nem	Kor (év)	Törések száma	Z-score	Patogén variáns	Kórelőzmény	Kék sclera	Hallásvesztés
Beteg 1	F	9	2	-3	c.391C>T	Apa OI-s	+	-
Beteg 2	F	41	10	-	c.391C>T	Apai nagyanya OI-s	-	+
Beteg 3	N	19	5	-4,6	Nem találtunk patogén variánst	-	-	-
Beteg 4	N	2	2	-	c.189C>A	Az anya sclerája kék, de nincsenek törések az anamnézisben	-	-
Beteg 5	N	1	3	BMD = 0,17 g/cm ² *	c.811G>T	Az anyának 7 törése volt	+	+

* BMD: Az ötös számú betegnél nem állt rendelkezésre a z-score, ezért a csontdensitás értékét tüntettük fel.

zártuk a még nem teljesen cirkularizált hibrideket (10 perc, 55 °C). Ezt követően eluáltuk a DNS hibrideket a gyöngyök felszínéről 50 mM NaOH oldat segítségével. Az utolsó lépésben PCR-amplifikációt végeztünk a specifikusan kihalszott DNS-fragmensekből, az alábbi keveréket alkalmazva: 10 µl 5X Herculanase II Reaction Buffer, 0,4 µl dNTPs (100 mM), 1 µl HaloPlex ION Primer 1 (25 µM), 1 µl HaloPlex ION Primer 2 (25 µM), 0,5 µl 2 M ecetsav, 1 µl Herculanase II Fusion DNA Polymerase, 16,1 µl ultra tiszta víz. A PCR-program a következő volt: 2 perc denaturálás 98 °C-on, utána 21 ciklus 98 °C 30 s, 60 °C 30 s és 72 °C 1 perc egy végső 10 perces elongációval 72 °C-on. Az amplifikált DNS-könyvtár tisztítására AMPure XP gyöngyöket használtunk fel (Beckman Coulter). A DNS könyvtár koncentrációját fluoreszcens módszerrel, Qubit dsDNA HS Assay Kit (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) felhasználásával határoztuk meg.

Ion Torrent szekvenálás

A Haloplex könyvtárakat 26 pM koncentrációra hígítottuk fel, majd pedig automatizált emulziós PCR-nek vetettük alá Ion One Touch (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) készülék segítségével, amelynek eredményeként hozzákötöttük könyvtárunkat az Ion Sphere Particles (ISPs) szekvenálógyöngyök felszínéhez és fel is szaporítottuk azokat. A DNS-t nem tartalmazó gyöngyöket egy dúsító lépésben eltávolítottuk a rendszerből a szintén automatizált Ion One Touch ES készülék segítségével (Life Technologies). Az így elkészített ISP gyöngyöket Ion 316 chipbe töltöttük, és leolvastuk a DNS-szekvenciákat Ion PGM 200 Sequencing kit (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) felhasználásával.

Validációs Sanger-szekvenálás

A PCR primerek tervezéséhez a Primer3Plus (<http://primer3plus.com/>) szoftvert használtuk. A PCR reakciókat Roche FastStart TaqMan Probe Master (Roche, Basel, Switzerland) kit segítségével végeztük, az alábbi program szerint: 95 °C 10 perc, 40 ciklus 95 °C 30 s, 60 °C 30 s, 72 °C 45 s és egy végső elongációs lépés: 72 °C 5 perc. A PCR-termékeket enzimatikusan tisztítottuk meg a szekvenálás előtt ExoSAP IT (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA) kitél alkalmazva. A Sanger-szekvenálás BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kittel történt (Life Technologies) ABI 3130 készüléken (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA).

Adatelemzés

Az Ion Torrent szekvenálás során keletkező adatokat a platformhoz illeszkedő Torrent Suite v3.2.1 szoftverrel értékeltük. Első lépésben a detektált jeleket nukleotidokká fordítottuk át, levágtuk a primer és szekvenáló

adapterszakaszokat, illetve eltávolítottuk az alacsony minőségű leolvasásokat. A referenciagenomhoz (hg19) való illesztést a TMAP (<https://github.com/iontorrent/TMAP>) algoritmussal végeztük el, az attól való eltéréseket pedig a GATK (<http://www.broadinstitute.org/gatk/>) algoritmusra épülő variantCaller szoftvert alkalmaztuk. A talált variánsok osztályozását a dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) és a LOVD (<http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>) adatbázisaiban található információk segítségével végeztük el. A variánsok hatásainak megállapítására felhasználtuk az Ingenuity Variant Analysis Pipeline (Ingenuity Systems Inc. Redwood City, CA, USA) szoftvert is. A talált klinikai jelentőségű variánsokat minden esetben Sanger-szekvenálással is megerősítettük. A Sanger-szekvenálás eredményeit ABI Sequence Scanner 1.0 (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) programmal értékeltük.

Eredmények

A szekvenáló fűvezető chippek szekvenáló gyöngyökkel való feltöltése 64–87%-os volt (átlag: 77,66%). Átlagosan 436 086 darab leolvasás esett a célzott régiókra, mintánként. Az átlagos egyszeres lefedettség 98,65% volt, átlagosan 99,03% leolvasási pontosság mellett. A szekvenálás során átlagosan 779-szeres lefedettséget értünk el (118,1769). A vizsgált betegekben 18 különböző variánszt azonosítottunk (2. táblázat). Hat variánszt találtunk a COL1A1 génben, hatot a COL1A2 génben, négyet a CRTAP génben és kettőt a LEPRE1 génben.

Két új, klinikailag jelentős variánszt azonosítottunk, egyik a COL1A1 génben a 189. citozin nukleotid cseréje adeninre (c.189C>A), amely egy korai stop kodont okoz a fehérje szerkezetében. A másik új variánszt a COL1A2 génben találtuk, ahol a 811. guanin cserélődik ki timinre (c.811G>T), ebben a pozícióban már leírtak patogén mutációt, de a G>T szubsztitúció eddig nem volt ismert. Ez a pontmutáció a 271. glicin aminosav cseréjét okozza ciszteinre.

A megerősítő Sanger-szekvenálások mindegyike pozitív volt, nem fordult elő téves pozitív minta az újgenerációs szekvenálás során.

Megbeszélés

Kutatócsoportunk célja a vizsgálat során az volt, hogy bemutassuk az NGS-technológiában rejlő potenciált, amelyet a mindennapi betegellátásban is mozgósíthatunk.¹³

Az általunk használt IonTorrent PGM-szekvenátor az úgynevezett fűvezető szekvenátorok családjába tartozik.⁸ Működési elve: a DNS-szál szintézise során az elongáció fázisában a beépülő nukleotid és a DNS-szál közötti reakció egyik végtermékeként H-ion szabadul fel. A felszabaduló H-ion megváltoztatja az oldat pH-ját, ami mérhető változást okoz. Ezt egy ionérzékeny tranzistor segítségével elektromos jellé alakíthatjuk

2. táblázat. Azonosított génvariánsok a vizsgált mintákban

Gén ID	dbSNP	Kódoló variáns	Fehérje hatás	Variáns típus	MAF*
COL1A1	-	c.189C>A*	p.C63*stop	patogén	-
COL1A1	-	del652_653	p.Gly218*?	patogén	-
COL1A1	-	c.391C>T	p.(Arg131*)	patogén	-
COL1A1	-	c.391C>T	p.(Arg131*)	patogén	-
COL1A1	rs17857117	c.4313C>G	p.Pro1438Arg	misszenz nem patogén	-
COL1A1	rs2734272	c.2298T>C	p.Thr766=	szinonim variáns	A=0.001/1
COL1A2	-	c.811G>T*	p.Gly271Cys	patogén	-
COL1A2	rs1800222	c.246T>C	p.Asp82=	szinonim variáns	C=0.312/682
COL1A2	rs1800248	c.3135C>T	p.Gly1045=	szinonim variáns	T=0.089/195
COL1A2	rs412777	c.1446A>C	p.Pro482=	szinonim variáns	C=0.343/750
COL1A2	rs42519	c.937-3C>T	hasító hely	intronikus	C=0.145/317
COL1A2	rs42524	c.1645C>G	p.Pro549Ala	misszenz, nem patogén	C=0.147/321
CRTAP	rs1135127	c.1032T>G	p.Thr344=	szinonim variáns	G=0.281/614
CRTAP	rs1135128	c.1044G>A	p.Ser348=	szinonim variáns	A=0.281/614
CRTAP	rs11558338	c.213G>A	p.Leu71=	szinonim variáns	A=0.260/568
CRTAP	rs4076086	c.534C>T	p.Asp178=	szinonim variáns	T=0.300/656
LEPRE1	homopolimer				
LEPRE1	rs3738496	c.2129T>A	p.Phe710Tyr	Közönséges misszenz variáns	T=0.141/308

*MAF (Minor Allele Frequency): a második leggyakoribb allél előfordulási gyakorisága, például a C=0.312/682 azt jelenti, hogy a ritkább allél a C nukleotid és a vizsgált 682 mintának 31,2%-ában volt megtalálható ez az allél

(Ion Sensitive Field Electricity Transistor – ISFET).¹² Ha elektromos jelet érzékelünk, biztosak lehetünk a nukleotid beépülésében. Azt, hogy milyen nukleotid épül be, úgy tudhatjuk meg, hogy az ISFET-et tartalmazó mikrochipet egyszerre csak egyféle nukleotiddal árasztjuk el. Elektromos jelet azon a tranzisztoron mérhetünk, amelyben az adott nukleotid beépül, majd a chipet átmoszuk, és újabb nukleotiddal árasztjuk el. Így egymás mellett rengeteg DNS-szál szekvenálását végezhetjük el egyidejűleg.^{8,9}

Ennek a módszernek is van azonban hátulütője. Amennyiben homopolimer régió szekvenálása történik, akkor egy ciklus során több nukleotid is beépül. Ez egy nagyobb feszültségű jelet indukál a tranzisztoron, azonban a szekvenátor szoftvere a hat nukleotidot meghaladó homopolimer régiókban pontatlanná válik, ami téves eredményeket okozhat.

Az osteogenesis imperfecta kiváló példa arra, hogy az NGS-technológiát milyen esetekben vethetjük be a klinikai gyakorlatban. Azon betegségek esetében, ahol egyszerre több gén kiterjedt szakaszait kell vizsgálnunk, kiváló, gyors alternatívát nyújt. Az eljárásban rejlő potenciált alátámasztja, hogy ilyen kisméretű mintában is képesek voltunk új variánsokat felfedezni, amelyeket a hotspot régiók Sanger-szekvenálásával nem biztos, hogy megtaláltunk volna.

Összegezve elmondhatjuk, hogy az általunk kidolgozott új technológiával megbízhatóan azonosíthatjuk

az összes osteogenesis imperfecta altípust. A módszer gyorsabb és költséghatékonyabb, mint a hagyományos Sanger-szekvenálás.

Irodalom

- Baldrige D, Schwarze U, Morello R, Lenington J, Bertin TK:** CRTAP and LEPRE1 mutations in recessive osteogenesis imperfecta. *Human Mutation* 2008; **29**: 1435-1442.
- Byers PH:** Osteogenesis imperfecta: Perspectives and opportunities. *Current Opinion in Pediatrics* 2000; **12**: 603-609.
- Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA:** Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nature Genetics* 2007; **39**: 359-365.
- Forlino A, Marini JC:** Osteogenesis Imperfecta: Prospects for molecular therapeutics. *Molecular Genetics and Metabolism* 2000; **71**: 225-232.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R:** Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000; **15**: 1650-1658.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ:** Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002; **17**: 30-38.
- Jepsen KJ, Goldstein SA, Kuhn JL, Schaffler MB, Bonadio J:** Type-I collagen mutation compromises the post-yield beha-

- rior of Mov13 long bone. Journal of Orthopaedic Research 1996; **14**: 493-499.
8. **Margulies M, Egholm M, Altman WE, Attiya S, Bader JS:** Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. Nature 2005; **437**: 376-380.
 9. **Metzker ML:** APPLICATIONS OF NEXT-GENERATION SEQUENCING Sequencing technologies - the next generation. Nature Reviews Genetics 2010; **11**: 31-46.
 10. Misof K, Landis WJ, Klaushofer K, Fratzl P: Collagen from the osteogenesis imperfecta mouse model (oim) shows reduced resistance against tensile stress. Journal of Clinical Investigation 1997; **100**: 40-45.
 11. **Pettifor JM:** Nutritional rickets: pathogenesis and prevention. Pediatric endocrinology reviews: PER 2013; **10 Suppl 2**: 347-353.
 12. **Rothberg JM, Hinz W, Rearick TM, Schultz J, Mileski W:** An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. Nature 2011; **475**: 348-352.
 13. **Schuster SC:** Next-generation sequencing transforms today's biology. Nature Methods 2008; **5**: 16-18.
 14. **Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM:** Osteogenesis imperfecta type VII: An autosomal recessive form of brittle bone disease. Bone 2002; **31**: 12-18.
 15. **Zaidi M:** Skeletal remodeling in health and disease. Nature Medicine 2007; **13**: 791-801.

Levelezési cím: Árvai Kristóf
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A
 E-mail: kristof.arvai@gmail.com

A HYPERPARATHYREOSIS 2 GÉN ÚJ MUTÁCIÓI LÁTSZÓLAG SPORADIKUS ELŐFORDULÁSÚ HYPERPARATHYREOSIS-ÁLLKAPOCSTUMOR SZINDRÓMÁBAN

Dr. Nyíró Gábor,⁽¹⁾ Dr. Patócs Attila,^(1, 2) Dr. Tihanyi Mariann,⁽³⁾ Dr. Hartwig Mariann,⁽³⁾ Dr. Tőke Judit,⁽⁴⁾
Dr. Szücs Nikolette,⁽⁴⁾ Dr. Jakab Zsuzsa,⁽⁴⁾ Dr. Bakó Barnabás,⁽⁵⁾ Dr. Rácz Károly,^(1, 4) Dr. Tóth Miklós,⁽⁴⁾

(1) MTA-SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport

(2) MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport

(3) Zala Megyei Kórház, Klinikai Genetikai Osztály

(4) Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika

(5) Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, II. Belgyógyászati Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: A primer hyperparathyreosis az egyik leggyakoribb endokrin betegség, amelynek hátterében genetikai okok is igazolhatók. Számos monogénes endokrin tumorszindróma, mint a multiplex endokrin neoplasia egyes és kettes típus részjelensége, amely szindrómákban a mutációt hordozók 100, illetve 20–30%-ában alakulhat ki. Az örökletes mellékpajzsmirigy-daganat egyik ritka formája állkapocstumorral társul. A körkép szintén autoszomális domináns öröklődésű, a betegség kialakulásáért a hyperparathyreosis 2 gén csírasejtes mutációi felelősek. Eltérően a fenti szindrómáktól, a hyperparathyreosis-állkapocstumor szindrómában a mellékpajzsmirigy-daganat gyakran cisztás és/vagy malignus. Az esetek mintegy 20%-ában az alsó és/vagy felső állkapocscsontokban többgócú kötőszöveti daganat jelentkezik. A szerzők munkájukban bemutatják az első olyan hazai betegeket, akikben molekuláris genetikai vizsgálatokkal igazolták a hyperparathyreosis 2 gén csírasejtes mutációit. A klinikai kép alapján feltételezeten négy beteg vizsgálatára került sor, akik közül két esetben azonosították a fehérje csomósodásával járó genetikai eltéréseket. A fenotípus összefoglalása és a genetikai vizsgálat bevezetése tovább bővíti azoknak a monogénes endokrin kórképeknek a számát, amelyek genetikai vizsgálatára hazánkban is lehetőség van.

Kulcsszavak: hyperparathyreosis-állkapocstumor szindróma, hyperparathyreosis 2 gén, mutációanalízis

Nyíró G, Patócs A, Dr. Tihanyi Mariann(3), Dr. Hartwig M, Tőke J, Szücs N, Jakab Zs, Bakó B, Rácz K, Tóth M: NOVEL PATHOGENIC MUTATIONS OF THE HYPERPARATHYROIDISM 2 GENE IN SEEMINGLY SPORADIC CASES WITH HYPERPARATHYROIDISM-JAW TUMOR SYNDROME

SUMMARY: Primary hyperparathyroidism is a common endocrine disorder with strong genetic background. A small fraction of primary hyperparathyroidism might occur in association with rare hereditary endocrine tumor syndromes including multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2 where the penetrance of primary hyperparathyroidism is 100% and 20–30% respectively. One rare form of the hyperparathyroidism associates with jaw tumors (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome). The syndrome also shows an autosomal dominant inheritance and the pathogenetic event occurs in the Hyperparathyroidism 2 gene. In these cases, unlike to multiple endocrine neoplasia syndromes the parathyroid tumors are frequently cystic and/or malignant. In 20% of patients, multifocal fibro-osseous tumors develop in the lower and/or upper jawbone. The authors present the first Hungarian cases with Hyperparathyroidism 2 gene mutations demonstrated by molecular genetic analysis. In total 4 cases suspected with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome have been studied. Disease causing mutations of the Hyperparathyroidism 2 gene resulting in truncated proteins were identified in two patients. The summarization of the mutations-related phenotypes and the introduction of the mutation analysis of the Hyperparathyroidism 2 gene increase the number of genetic disorders whose genetic testing is now available in Hungary.

Keywords: hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, Hyperparathyroidism 2 gene, mutation analysis

Magy Belorv Arch 2013; 66: 285–291.

A CDC73/HRPT2 gén (a C1orf28, HPTJT, HPT-JT, HYX) a humán genom egyes kromoszómáján, az 1q32 lokuszon helyezkedik el.^{1, 5, 6, 17, 18} A HRPT2 a CDC73 élesztő gén humán homológja, a géntermék egy konzervált tumorsuppresszor funkciójú fehérje.^{21, 23} A gén 131 kb-nyi szakaszon helyezkedik el, és egyetlen fehérjét, a parafibromint kódol.^{1, 20} Ez a fehérje 531 aminosavból áll, a szervezet összes sejtje expresszálja. A LEO1, a PAF1 és a CTR9 fehérjék humán homológjaival együtt az ún. PAF fehérjekomplexet alkotja, ami az RNS-polimeráz II nagy alegységével és a hiszton metil-transzferáz komplexszel társul.¹⁵ A mutáns parafibromin formák csökkent asszociációs képességet mutatnak, ami a fenti fehérjekomplexek felbomlásához/módosulásához vezet.²³

HRPT2 génnek több mint 3500 variánsa ismert, a betegségek okozó mutációk száma 100 felett van, amelyeket mind ez idáig cisztás mellékpajzsmirigy-adenomában¹² és a hyperparathyreosis-állkapocstumorban^{1, 13} szenvedő betegekben igazoltak.^{4, 20} A CDC73/HRPT2 gén mutációi által okozott betegségek autoszomális domináns módon öröklődnek. Az egyik legizgalmasabb kórkép, amit a HRPT2 gén mutációi okoznak, az ún. hyperparathyreosis-állkapocstumor szindróma (HPT-JT).^{1, 3, 8} Ezekben az esetekben a mellékpajzsmirigy-tumor 90%-ban jóindulatú, de 15%-ukban mellékpajzsmirigy-carcinoma is előfordulhat (PC).^{2, 13} A gén bázisrendjét érintő mutációk mellett a géndózist érintő mutációk, exon szintű kópiaszám-változások és a fehérje expressziójának tényleges szintje is befolyásolhatja betegség fenotípusát, a tumorok kialakulását, progresszióját.

Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Genetika Laboratóriumában primer hyperparathyreosisban (PHPT) szenvedő betegek retrospektív vizsgálatára került sor.¹⁹ A családi halmozódást mutató esetek genetikai vizsgálata során eddig rutinszerűen a MEN1 és MEN2 szindrómát okozó *menin* és *RET* protoonkogént kódoló gének mutációinak vizsgálata mellett lehetőség volt a kalciumszenzor kódoló gén (CaSR) mutációinak vizsgálatára is. Ezekben a szindrómákban a PHPT jóindulatú, carcinoma előfordulás extrém ritka. A II. Belgyógyászati Klinikán diagnosztizált közel 200 primer hyperparathyreosisban szenvedő beteg közül a mellékpajzsmirigy-daganat malignus volta, ill. állkapocscsonttumoral való társulása miatt 4 esetben vetettük fel a HPT-JT szindróma lehetőségét.^{4, 7, 9, 10, 11, 14, 19, 22} A CDC73/HRPT2 gén genetikai analízisét ezen négy betegnél végeztük el.

A beteg: A beteget 20 éves korában maxillatumor miatt operálták, a szövettani vizsgálat során fibrosus dysplasiát véleményeztek. 33 éves korában hypertonia jelentkezett. 34 éves korában a pajzsmirigy bal lebenyében 45 mm-es inhomogén hideg göböt találtak. A

szövettani vizsgálat a pajzsmirigybe ágyazott mellékpajzsmirigy-carcinómát igazolt. A beteg 39 éves korában súlyos hypercalcaemia alakult ki, a szérumban jelentősen emelkedett PTH-szintet igazoltak (450, ill. 553 pg/ml). A mellkasi CT disszeminált pulmonalis áttéteket mutatott, a tüdőbiopszia immunhisztokémiai vizsgálatával is megerősítetten metasztatikus mellékpajzsmirigy-daganatot igazolt. A beteg családi anamnézisében állkapocstumor, ill. hyperparathyreosis nem fordult elő.

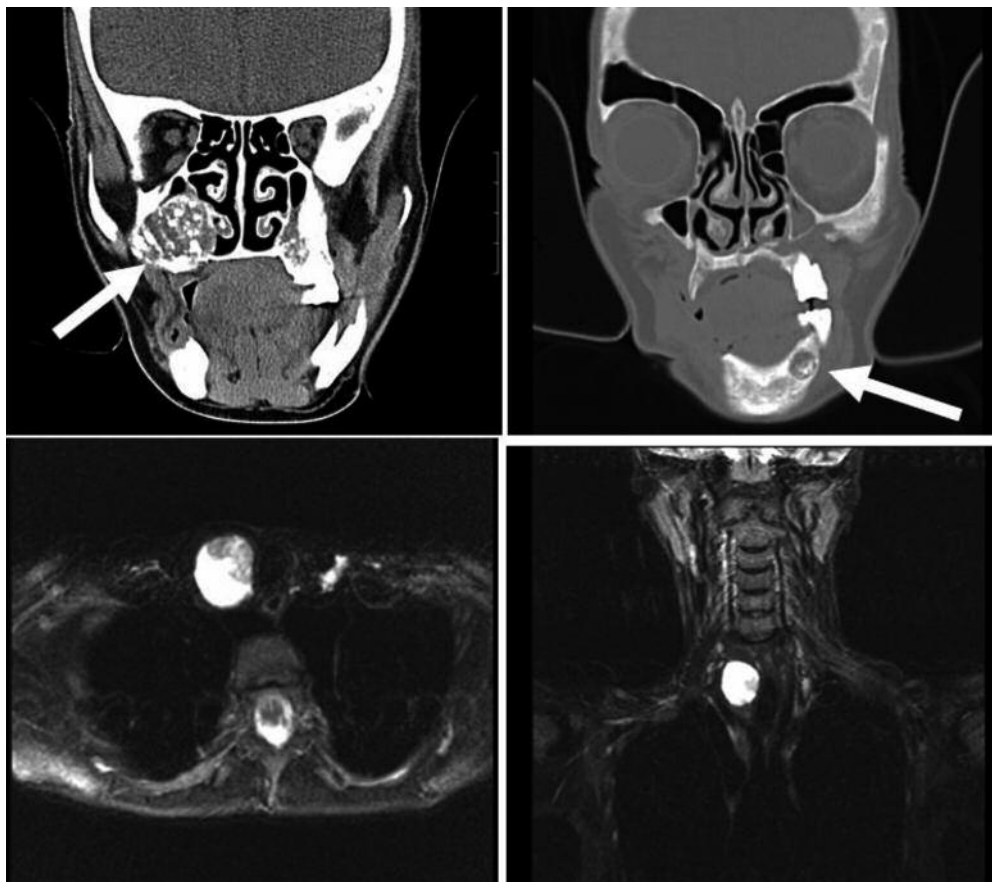
B beteg: A beteg 52 éves korában mandibulatumor miatt reszekció és pótlás történt, a szövettani vizsgálat osteoclastomát igazolt. Ízületi panaszok miatt elkezdett kivizsgálás osteoporosist és primer hyperparathyreosist igazolt. A jobb alsó pozícióban lévő mellékpajzsmirigy-adenoma eltávolításra került, a szövettani vizsgálat mellékpajzsmirigy-adenomát igazolt.

C beteg: A beteg gyermekkorától asthma bronchialeban szenved, serdülőkorában állandó vérzészavar és később multiplex submucosus myoma jelentkezett. 23 éves korában a bal maxillában daganatot találtak, aminek szövettani vizsgálata nem osszifikáló fibromát igazolt. A két évvel később a mandibula bal oldalán kialakult daganatot a szövettani vizsgálat fibrosus dysplasiának véleményezte (1. ábra). A beteg 33 éves korában a humerus proximalis részének törését szenvedte, 38 éves korában vesekövesség kapcsán primer PHPT-t igazoltak. A műtét során egy 4 cm-es cisztikus mellékpajzsmirigy-adenomát távolítottak el. A struma miatt reszekált pajzsmirigy állományában egy kisebb, szintén cisztikus mellékpajzsmirigy-adenomát igazolt a patológiai vizsgálat. A műtétet követően a PHPT gyógyult.

D beteg: A 30 éves nőbeteg egy éve már észlelt beszűkült vesefunkciója 2013 nyarára IV. stádiumú vesebetegséggé fejlődött. Először a nefrológiai gondozás során kért kalcium- és PTH-meghatározás súlyos primer hyperparathyreosist (se-Ca >4,0 mmol/l, PTH: 760 pg/ml) igazolt. Nyaki ultrahangvizsgálat során a bal alsó mellékpajzsmirigynek megfelelően hypervascularizált, a pajzsmirigyet infiltráló daganatot találtunk (2. ábra). A mellékpajzsmirigy és a pajzsmirigy bal lebenye eltávolításra került, a műtét alatt a PTH-szint jelentősen csökkent. A szövettani vizsgálat mellékpajzsmirigy-carcinómát igazolt.

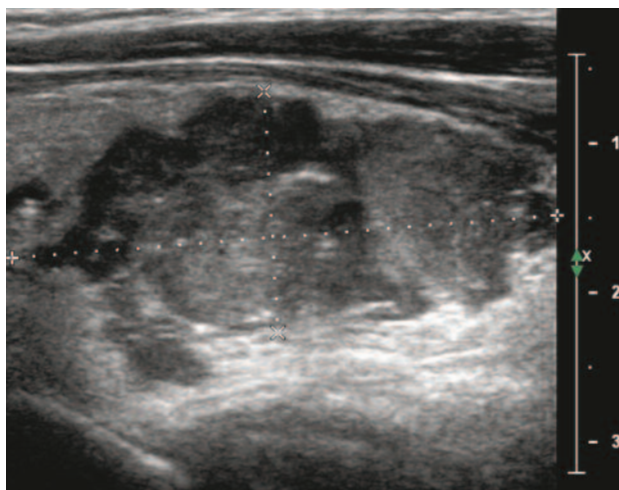
A CDC73/HRPT2 gén mutációanalízise

A molekuláris genetikai vizsgálatokhoz a betegektől vett perifériás vérből genomi DNS izolálását (QIAamp DNA Blood Mini Kit, QIAGEN N.V., Venlo, Hollandia; DNA Isolation Kit for Mammalian Blood, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Svájc) követően a HRPT2 gént polimeráz láncreakcióval (PCR) amplifikáltuk. A HRPT2 gén amplifikációjához felhasznált primerek adatait az 1. táblázat tartalmazza. Az oligonukleotid primereket a gén kódoló szakaszaira, exonjaira terveztük a PRIMER3 online szoftvercsomag



1. ábra. Primer hyperparathyreosis-álcapocstumor szindrómás beteg felvételei

Felső sor: arckoponya CT-felvételei. Bal kép: a jobb sinus maxillarisban elhelyezkedő daganat. Jobb kép: a mandibula bal szárában elhelyezkedő daganat (fehér nyílal jelezve). Alsó sor: nyaki MRI-vizsgálat. T2 súlyozással a részben cisztikus daganat kifejezetten jelintenzív



2. ábra. A pajzsmirigy UH-vizsgálata

A pajzsmirigy bal lebenyének alsó pólusa alatt-mögött egy 35 × 25 × 20 mm-es echoszegény, egyenetlen kontúrú, inhomogén szolid képlet látszik, amely benyomul a pajzsmirigy állományába, benne apró meszes góccok figyelhetők meg

segítségével. A PCR mix 10 mikroliter 2× Immomixet (Bioline, London, Egyesült Királyság), a megfelelő 10 pmol primert (forward és reverse) és szükség szerint ddH₂O-t és 50 ng gDNS-templátot tartalmazott. Az amplifikációhoz használt program 10 perc kezdeti denaturáció/aktiváció 95 °C-on, majd 35 ciklusban, 95 °C-on denaturáció 45 másodpercig, 60 °C-on anel-láció 45 másodpercig és 72 °C-on 1 perces, és egy végső 72 °C-on 10 perces extenzióból állt. A PCR-ter-mékeket agarózgél-elektroforézissel ellenőriztük, majd enzimatikusan (exonukleáz I-et és shrimp alkalikus foszfatázt tartalmazó enzimkeverékben) tisztítottuk. A tisztított PCR-termékeket Sanger-féle dideoxi láncter-minációs módszerrel szekvenáltuk, forward és reverz irányból, BigDye Terminator v.3.1 (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) kittel, a gyártó utasításai szerint. A DNS-szekvenciákat összevetettük a *CDC73/HRPT2* gén referenciaszekvenciáival: ENSG00000134371, átíródo transzkriptum ENST00000367435, a konszen-zuskódoló szekvencia CCDS 1382.1, míg a fehérje ENSP00000356405 azonosítóval szerepel az ENSEMBL adatbázisban.

1. táblázat. A HRPT2 gén vizsgálatához használt primerek szekvenciája

Exon	Forward primer szekvenciák	Reverz primer szekvenciák	Hossz (bp)	AT (°C)
1	GAGGACGGCTGTTAGTGCT	CCCCTTCTTCTTACCCTA	451	60
2	TAAATGAATCCAGCCTGAAG	AGGCCAGACCTGTCTCT	251	60
3	AAAGTGCTGGGATTCTAGG	TGGACAAAAATGAAGGTAGG	600	60
4/5	AACATGTTTTGACAGAGCTG	CTCCTCAGGTTACTGCAATC	451	60
6	GGCCTAAGACACTGATACC	CGAACTTAAGAGCAAAGAGG	351	60
7	GAATGCCTGCTGTGAAAA	TGTGAAGGAGCTGTGCATT	502	60
8	CTCTGGATCAATATCTAGTAGTGG	GTCTTCAACGTTACTACACTGC	348	60
9	ATGGTCATGCTACTGCACTC	CCAACCTTACCCTTAAACA	251	60
10	CAGAGATAGTCTTAACCAGCTTC	CTTCAACATGTGCTACTCCAT	384	60
11	AACATGTTTCAGTGGAGTAACC	TGCACTGTTACGATCTTTTG	251	60
12/13	TGGTTAACTGAAACTGCAGA	GTATCTCAATATCCTACGTACAGG	713	60
14	ATCTTCCATTTTCATCACG	CCCCATCTCTTAAAAAGCAA	321	60
15	TGCTTAAGGGATTATAGTAGC	ACATCATATGCGCAGAACT	281	60
16	GGCGTGATAAACCTGAAT	GAAAGAAGGGAATTAGGGAA	401	60
17	GAGGAGTGTTATTCTAGCTTATTC	GATCAATCTGTGACCTTCTTCA	301	60

bp: bázispár; AT: annealing temperature (az amplifikáció során alkalmazott hőmérséklet, amelyet a primerek olvadáspontja határoz meg)

Eredmények

Az A betegben a gén 14. exonjában egy heterozigóta formában megjelenő két bázispáros (CA) inszerció igazolódott (c.1298insCA). A mutáció ettől a pozíciótól kezdődően a leolvasási keret eltolódását eredményezi, a normálisan 531 aminosavból álló fehérjelánc a 443. tagnál végződik (3. ábra, A panel).

A B és D esetekben a genetikai vizsgálat nem igazolt eltérést, a betegekben származó szekvenciák a referenciaszekvenciákkal megegyeztek.

A C esetben a HRPT2 gén első exonjában egy heterozigóta formában megjelenő guanin-timin nukleotid-szubstitúciót találtunk (c.85G>T). Ez az érintett kodon szekvenciáját GAG (Glu)-ról TAG-re (stop kodon) módosítja, ami a polipeptidlánc rövidülését, ezáltal annak funkcióvesztését jelenti (3. ábra B panel).

Emellett, ugyanebben a betegben a 7. exonban megjelenő heterozigóta guanin/citozin nukleotid-szubstitúció (c.576G>C) igazolódott, ami fehérje szinten a 192. pozícióban lizin/aszparaginsav aminosavcserét okoz. Az aminosavcsere jelentőségének becslésére szolgáló polyphen2 algoritmussal 0,004-es értéket kaptunk. Ez szintén arra utal, hogy ez a lizin/aszparaginsav aminosavcsere nem okoz jelentősebb változást a fehérje térszerkezetében.

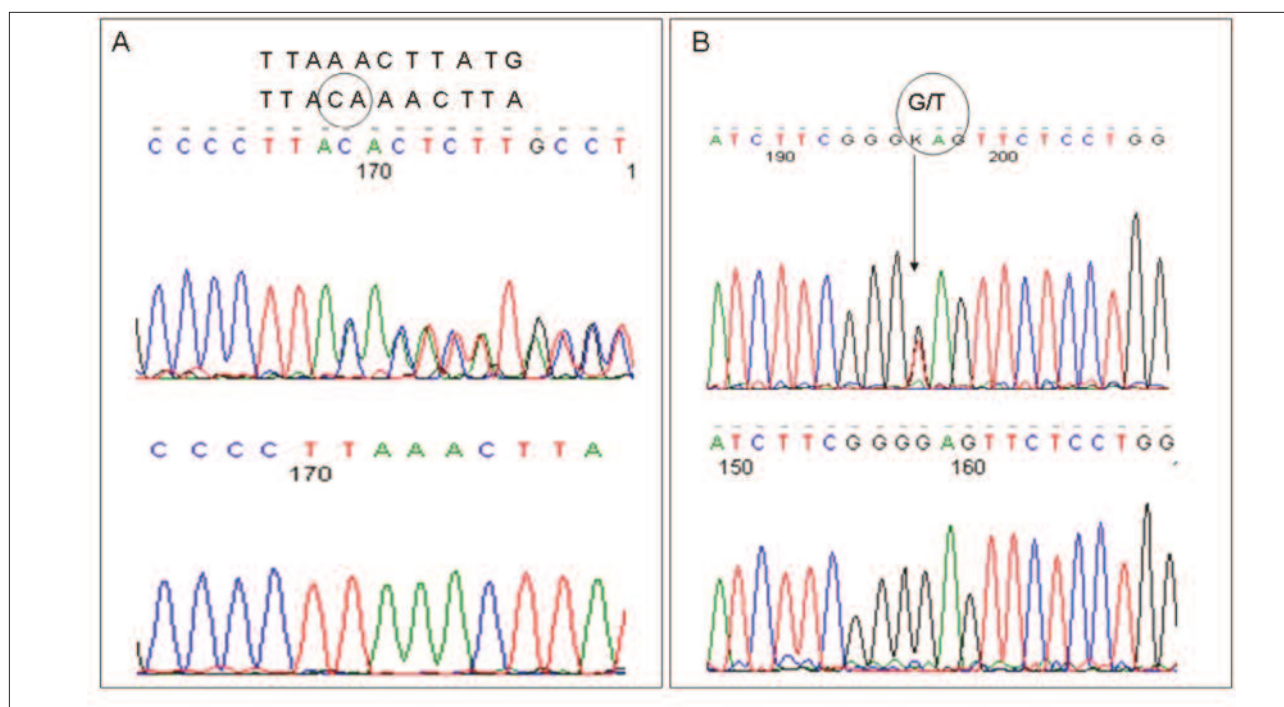
Megbeszélés

A Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján a klinikai kép és a társuló betegségek alapján eddig négy betegnél vetettük fel a HPT-JT alapos gyanúját. Közülük két betegnél sikerült igazolni a *CDC73*/

HRPT2 génben betegségkókozó mutációt (2. táblázat). Mindkét igazolt génhiba funkcióvesztést eredményez, így a fehérje tumorszuppresszor funkciója kiesik, ami magyarázza a többszörös daganatok kialakulását. Az azonosított mutációk új, az irodalomban mind ez ideig nem ismertetett patogén génhibák.

Mindkét genetikailag pozitív esetben a daganatok társulása alapján valószínűsítettük a hyperparathyreosis-állkapocstumor szindróma klinikai diagnózisát, és ezt végül a genetikai vizsgálat is alátámasztotta. A két másik vizsgált és genetikailag negatívnak bizonyult eset azt példázza, hogy a genetikai vizsgálat negatív eredménye alkalmanként segíthet eloszlatni egy örökölődő betegség feltételezett diagnózisát. A B betegben osteoclastoma volt az állkapocstumor, ami nem tipikus megjelenése a HPT-JT szindrómának. Mind ez ideig osteoclastoma hátterében egyértelmű genetikai okot nem sikerült kimutatni, bár *TP53* mutációkhoz társult formájáról már született közlések.¹⁶ Ebben a betegben a viszonylag idősebb életkor is a monogén szindróma ellen szól.

A D jelzésű fiatal nőbetegnek a malignus mellékpajzsmirigy-daganat és a beteg fiatal életkora vetette fel a genetikai eredet lehetőségét. A malignus mellékpajzsmirigy-daganatok jelentős hányadában sikerült a *HRPT2* gén szomatikus mutációját kimutatni, de felmerül a gén heterozigóta deléciójának lehetősége is, aminek kimutatását az általunk használt vizsgálati módszer nem teszi lehetővé. Fontos kiemelni, hogy a *HRPT2* funkcióvesztés igazolására a *HRPT2* fehérje elleni antitesttel végzendő immunhisztokémiai vizsgálat nagy érzékenységgel kimutatná a fehérje hiányát, amit genetikai okok eredményeznek. Ugyanakkor a



3. ábra. Patogén HPRT2 gén mutációk hazai HPRT-JT szindrómás betegekben.

A panel: Az A betegben igazolt géndefektus, ami az olvasási keret eltolódását eredményezi; B panel: a C betegben igazolt stop kodon mutációt eredményező géndefektus elektrokromatográfiás képe

2. táblázat. A vizsgálatban részt vevő négy beteg legfontosabb klinikai és genetikai vizsgálati eredményeinek összefoglaló táblázata

Eset	Nem	Életkor	Primer tumor (diagnóziskor az életkor)	Egyéb tumor	PHPT	JT	Recidíva/ Áttét	Egyéb	HPRT2 gémutáció	Családi előfordulás
A	nő	44	maxilla fibrosus dysplasia (20), mellékpajzsmirigy- carcinoma (34)	kétoldali veseciszta, myoma uteri	+	+	mellék- pajzsmirigy- carcinoma áttéte tüdőben	terhességi hypertonia, hypertonia, vesekövesség, cholelithiasis, splenomegalia osteoporosis	c.1298insCA	PHPT, JT nem ismert
B	nő	57	mandibula- osteoclastoma (52), mellékpajzsmirigy- adenoma (???)	-	+	+	n.a.	osteoporosis	-	n.a.
C	nő	46	maxilla nem osszifikáló fibroma (23), mandibula fibrosus dysplasia (23), kettős mellékpajzsmirigy- adenoma (38)	myomatosis uteri (20)	+	+	visszatérő állcsonti daganat	gyermekkortól asthma bronchiale, méhnyakpolypus, vesekövesség háti kyphosis, IV. stádiumú vesebetegség	c.85G>T Glu28Stop	anya súlyos asthmás, daganat nem ismert
D	nő	30	mellékpajzsmirigy- carcinoma (30)	-	+	-	n.a.		-	hypertonia

malignus mellékpajzsmirigy-daganatok csak mintegy 50–90%-áért felelős HRPT2 génhiba. Ebben a betegben a PHPT kialakulásának hátterében felmerült a MEN1 szindróma lehetősége is, amit – a nem részletezett – klinikai vizsgálatok, valamint a *menin* génvizsgálat eredménye alapján elvetettünk.

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy mindkét esetben, ahol a CDC73/HRPT2 génben talált mutációk felelősek a szindróma kialakulásáért, a családokban a domináns öröklődés miatt az egyenes ági rokonok genetikai vizsgálata és genetikai tanácsadása szükséges. A genetikailag pozitív esetekben klinikai, biokémiai és képalkotó vizsgálatokkal a daganatok kialakulása korai fázisban megállapítható, és a megfelelő kezeléssel a morbiditás csökkenthető. Azokban az esetekben, ahol a klinikai diagnózis alátámasztja a genetikai eredetet, különösen a malignus mellékpajzsmirigy-daganatos betegekben, fontos a CDC73/HRPT2 gén nagy delécióinak vizsgálata, esetleg a promóter régiójának mutációanalízise, valamint a parafibromin fehérje tényleges szöveti expressziójának elemzése,²⁰ ami a genetikailag pozitív esetek mintegy 90%-ában mutat hiányzó vagy csökkent fehérjeexpressziót.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki Krauszné Vaczula Mária molekuláris biológiai és genetikai szakasszisztensnek a vérminták kezeléséért és a DNS-izolálás elvégzéséért, szívélyes segítőkészségéért. A szerzők köszönetüket fejezik ki a Nemzeti Fejlesztési Alapnak (KTIA-AIK-2012-01-0010) és az Országos Tudományos Kutatási Alapnak (PD100648) a munkához nyújtott támogatásért.

Irodalom

1. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, Simonds WF, Gillanders EM, Kennedy AM, Chen JD, Agarwal SK, Sood R, Jones MP, Moses TY, Haven C, Petillo D, Leotlela PD, Harding B, Cameron D, Pannett AA, Höög A, Heath H 3rd, James-Newton LA, Robinson B, Zarbo RJ, Cavaco BM, Wassif W, Perrier ND, Rosen IB, Kristoffersson U, Turnpenny PD, Farnebo LO, Besser GM, Jackson CE, Morreau H, Trent JM, Thakker RV, Marx SJ, Teh BT, Larsson C, Hobbs MR: HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genet* 2002; **32**: 676-680.
2. Dinnen JS, Greenwood RH, Jones JH, Walker DA, Williams ED: Parathyroid carcinoma in familial hyperparathyroidism. *J Clin Path* 1977; **30**: 966-975.
3. Fujikawa M, Okamura K, Sato K, Mizokami T, Tamaki K, Yanagida T, Fujishima M: Familial isolated hyperparathyroidism due to multiple adenomas associated with ossifying jaw fibroma and multiple uterine adenomyomatous polyps. *Europ J Endocr* 1998; **138**: 557-561.
4. Haven CJ, Wong FK, van Dam EWCM, van der Luijt R, van Asperen C, Jansen J, Rosenberg C, de Wit M, Roijers J, Hoppener J, Lips CJ, Larsson C, Teh BT, Morreau H: A genotypic and histopathological study of a large Dutch kindred with hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Clin Endocr Metab* 2000; **85**: 1449-1454.
5. Hobbs MR, Pole AR, Pidwirny GN, Rosen IB, Zarbo RJ, Coon H, Heath H III, Leppert M, Jackson CE: Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the HRPT2 locus is within a 0.7-cM region on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 1999; **64**: 518-525.
6. Hobbs MR, Rosen IB, Jackson CE: Revised 14.7-cM locus for the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome gene, HRPT2. *Am J Hum Genet* 2002; **70**: 1376-1377.
7. Inoue H, Miki H, Oshimo K, Tanaka K, Monden Y, Yamamoto A, Kagawa S, Sano N, Hayashi E, Nagayama M, Hayashi Y: Familial hyperparathyroidism associated with jaw fibroma: case report and literature review. *Clin Endocr* 1995; **43**: 225-229.
8. Jackson CE: Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis. *Ann Intern Med* 1958; **49**: 829-836.
9. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, Talpos GB, Wilson SD, Taggart RT, Mallette LE: Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery* 1990; **108**: 1006-1013.
10. Kakinuma A, Morimoto I, Nakano Y, Fujimoto R, Ishida O, Okada Y, Inokuchi N, Fujihara T, Eto S: Familial primary hyperparathyroidism complicated with Wilms' tumor. *Intern Med* 1994; **33**: 123-126.
11. Kennett S, Pollick H: Jaw lesions in familial hyperparathyroidism. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1971; **31**: 502-510.
12. Mallette LE, Malini S, Rappaport MP, Kirkland JL: Familial cystic parathyroid adenomatosis. *Ann Intern Med* 1987; **107**: 54-60.
13. Pidwirny GN, Szabo J, Hobbs M, Heath H, Jackson CE: Followup of two hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome families reported in 1971 and 1981 reveals that they are related and that parathyroid cancer is a part of the syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; **57**: 75.
14. Rosen IB, Palmer JA: Fibroosseous tumors of the facial skeleton in association with primary hyperparathyroidism: an endocrine syndrome or coincidence? *Am J Surg* 1981; **142**: 494-498.
15. Rozenblatt-Rosen O, Hughes CM, Nannepaga SJ, Shanmugam KS, Copeland TD, Guszczynski T, Resau JH, Meyerson M: The parafibromin tumor suppressor protein is part of a human Paf1 complex. *Mol. Cell. Biol.* 2005; **25**: 612-620.
16. Saito T, Mitomi H, Izumi H, Suchara Y, Okubo T, Torigoe T, Takagi T, Kaneko K, Sato K, Matsumoto T, Yao T: A case of secondary malignant giant-cell tumor of bone with p53 mutation after long-term follow-up. *Hum Pathol* 2011; **42**: 727-733.
17. Szabo J, Heath B, Hill VM, Jackson CE, Zarbo RJ, Mallette LE, Chew SL, Besser GM, Thakker RV, Huff V, Leppert MF, Heath H III: Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet* 1995; **56**: 944-950.
18. Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, Sundelin B, Cardinal J, Axelson R, Yap A, Epstein M, Heath H III, Cameron D, Larsson C: Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild

- type allele in renal hamartomas. *J Clin Endocr Metab* 1996; **81**: 4204-4211.
19. **Tóth M, Tőke J, Horányi J, Stenczer B, Patócs A, Balogh K, Jakab ZS, Szűcs N, Gergics P, Varga I, Rácz K, Tulassay ZS:** A sporadikus és familiáris primer hyperparathyreosis klinikai és laboratóriumi jellemzői. *Magy Belorv Arch* 2007; **60**: 154-159.
20. **Wang O, Wang C, Nie M, Cui Q, Guan H, Jiang Y, Li M, Xia W, Meng X, Xing X:** Novel HRPT2/CDC73 gene mutations and loss of expression of parafibromin in Chinese patients with clinically sporadic parathyroid carcinomas. *PLoS One*. 2012; **7**: e45567
21. **Wang PF, Tan MH, Zhang C, Morreau H, Teh BT:** HRPT2, a tumor suppressor gene for hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Horm Metab Res*. 2005; **37**: 380-383.
22. **Warnakulasuriya S, Markwell BD, Williams DM:** Familial hyperparathyroidism associated with cementifying fibromas of the jaws in two siblings. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1985; **59**: 269-274.
23. **Yart A, Gstaiger M, Wirbelauer C, Pecnik M, Anastasiou D, Hess D, Krek W:** The HRPT2 tumor suppressor gene product parafibromin associates with human PAF1 and RNA polymerase II. *Mol Cell Biol* 2005; **25**: 5052-5060.

Levelezési cím: Dr. Patócs Attila
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Endokrinológiai Genetika Laboratórium
MTA-SE „Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport
1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
E-mail:

CLEIDOCRANIALIS DYSPLASIA ÉS SHOX GÉN DEFEKTUS EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA. ESETISMERTETÉS

Dr. Csákváry Violetta,⁽¹⁾ Dr. Oroszlán György,⁽¹⁾ Dr. Szabó László,⁽¹⁾ Dr. Patócs Attila,⁽²⁾ Dr. Erhardt Éva⁽³⁾

(1) Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Genetika Laboratórium

(3) Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A cleidocranialis dysplasia autoszomális domináns módon öröklődő, ritka kórkép, azonban az esetek 40%-ában spontán, de novo mutáció fordul elő. A kórképet kulcsfontos hipoplazia, a koponyavarratok késői csontosodása, fogfejlődési zavar, gerincferdülés, a csípőcsontot érintő csontosodás késése és alacsony növekedés jellemzi. A szerzők által ismertetett esetben az extrém mértékű alacsony növekedés hátterében e ritka kórkép mellett a gyermekkori alacsony növekedés leggyakoribb genetikai eltérését, a SHOX gén 1-es és 4-es exonok közötti régiójának heterozigóta delécióját is igazolták.

Kulcsszavak: nanosomia, cleidocranialis dysplasia, SHOX gén defektus

Csákváry V, Oroszlán Gy, Szabó L, Patócs A, Dr. Erhardt É: CLEIDOCRANIAL DYSPLASIA ASSOCIATED WITH SHOX GENE MUTATION A CASE REPORT

SUMMARY: Cleidocranial dysplasia is a rare disorder with autosomal dominant inheritance, though 40% cases occur spontaneously with no apparent genetic case. The syndrome consists of hypoplastic clavicle, delayed closure of the cranial sutures, tooth anomalies, scoliosis, delayed pelvic bone formation and severe short stature. In addition to the diagnoses of this rare disorder in the case presented by the authors the most common genetic cause of pediatric short stature, the heterozygous deletion involving the region between exon 1 and exon 4 of the SHOX gene was detected.

Keywords: short stature, cleidocranial dysplasia, SHOX gene mutation

Magy Belorv Arch 2013; 66: 292–296.

Történeti áttekintés

A kulcsfontosok öröklődő rendellenességét elsőként Martin írta le 1765-ben. 1871-ben Scheuthauer hívta fel a figyelmet arra, hogy a kulcsfontos veleszületett rendellenessége gyakran társul a koponya csontosodási zavarával. A szindróma vezető tüneteit 1898-ban Marie és Sinton foglalta össze.^{22, 23} A kórképet első leíróik után Scheuthauer–Marie–Sinton-szindrómaként is hívják.

A magyar szakirodalomban 1963-ban Oszetzký,²⁰ 1965-ben Luzsa és mtsai¹⁴ domináns öröklődést mutató családról, míg Barton,² valamint Madácsy¹⁵ és munkacsoportja a kórkép sporadikus előfordulásáról számoltak be. Rubecz és mtsai hypophosphatasias betegen írták le a kórképet.²² 1975-ben Ruppert cleidocranialis dysplasia típusos esetét ismertette, a család férfi tagjainál észlelt fogfejlődési és a sella turcica észlelt rendellenességekkel.²³

A cleidocranialis dysplasia (CCD) ritka kórkép,

autoszomális domináns módon öröklődik, de az esetek 40%-ában spontán mutáció fordul elő. Génje a 6p21 régióban található RUNX2 (runt-related transzkripciós faktor) gén. A kórkép incidenciája 1:1 000 000.³ Férfiakat és nőket azonos arányban érint.

A kórképet kulcsfontos-hipoplazia, a koponyavarratok késői csontosodása, fogfejlődési zavar, gerincferdülés, a csípőcsontot érintő csontosodás késése és alacsony növekedés jellemzi, általában normális intelligenciával.^{17, 23, 25}

Esetismertetés

P. E. III. terhességből, 38. gestációs hétre, 3120 gramm súllyal (50 pc), 46 cm testhosszal (<3 pc), 8-9 Apgar-értékkel, spontán jött világra. Az anyánál ezen terhessége alatt inzulinkezelésre szoruló gestációs diabetes alakult ki. Negatív perinatalis anamnézist követően pszichomotoros és mentális fejlődése későbbiekben is korának megfelelő volt. A nagykutacs 2 éves korban történő záródása, illetve a késői fogzás, a hároméves korban mindössze 4 tejfog jelenléte

már kisdedkorban a csontosodás zavarára hívta fel a figyelmet. A fogváltás extrém elhúzódó jellegét mutatja, hogy még 10 éves korban is a fogak többsége tejfog volt és a későbbiekben is spontán mindössze nyolc maradó fog tört át.

A jelenleg 17 és fél éves leányt gyermekendokrinológiai gondozásunkon 2001 óta vizsgáljuk nanosomia miatt. Családi kórelőzményéből kiemelendő, hogy az anya 162 cm, míg az apa 167 cm magas. Az anya a szülést követően is inzulinnal kezelt cukorbeteg. A családban kóros alacsonynövés, csontosodási zavar nem ismert. Az alacsonynövés hátterében növekedési hormon hiány, felszívódási zavar, cystás fibrosis, valamint a morfológiai kép alapján felmerülő Turner-szindróma a normális női karyotypus ismeretében nem igazolódott. Latens hypothyreosis miatt levothyroxin pótlásban (50 µg) 2012 óta részesül, a kórkép autoimmun eredetét sem biokémiai, sem a pajzsmirigy ultrahangvizsgálata nem támasztotta alá.

A leány testmagassága jelenleg 141 cm (<3 pc; -4,3 SD), test-súlya 40,8 kg (<3 pc; -2 SD), BMI: 20,8 kg/m², serdülése Tanner szerinti V. stádium, ciklusa szabályos. Közepes tanuló. Csontkor felvételen TW2: epiphysisfugák záródtak, felnőttkori állapot. A morfológiai vizsgálat során az extrémén alacsony (1. ábra) leánynál



1. ábra. A növekedés nagyfokú elmaradása (17 és fél éves életkor)



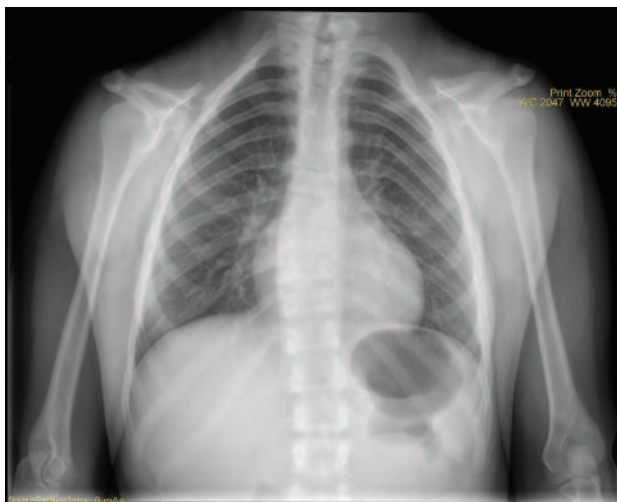
2. ábra. Rendellenesen addukálható vállak

a kiugró homlokcsont, a besüppedt orrgyök, a gótikus szájpád, a felső-alsó fogíveken rögzített fogszabályzó készülék, a felső fogíven 10, az alsó fogíven 11 már előtört, ép maradó fog látható. Hipermobilis, rendellenesen addukálható vállak (2. ábra), pectus excavatum, elálló scapula, scoliosis, mérsékelt cubitus valgus, kicsi kezek és lábak, mindkét láb II. és III. ujján körömhypoplasia, X-láb, míg belső szervi statusából hangos ismert szívzöreje (VSD) emelkedő ki.

A fizikális vizsgálatnál észlelt csontrendszeri elváltozások miatt kiterjesztett radiológiai vizsgálatokat végeztünk. Teleröntgen felvételen (Hasund-skála, cephalometriai mérés) mandibularis prognathia, míg az orthopantomogram felvételen fogívszűkülethez adódó fogtorlódás, nehezített fogelőtörés, impakciós-retenciós helyzetek radiológiai képe látható (3. ábra). A csaknem 18 éves leánynál a még mindig perzisztáló tejfogak a fogváltás extrém elhúzódó jelle-



3. ábra. Fogívszűkülethez adódó fogtorlódás, nehezített fogelőtörés, impakciós-retenciós helyzet az orthopantomogramon



4. ábra. Vállöv-, mellkasfelvétel: kétoldali claviculahány

gére utal. A mellkas-, vállövfelvételen kétoldali claviculahypoplasia (4. ábra), míg a medence radiológiai vizsgálatánál kétoldali os pubis hypoplasia, a symphysis teljes hiánya (5. ábra) igazolódott.

A klinikai tünetek alapján felvetődött cleidocranialis dysplasiát a radiológiai elváltozások is alátámasztották, az alacsonynövés hátterében ezt a kórképet feltételeztük.



5. ábra. Medencefelvétel: kétoldali os pubis hypoplasia, a symphysis teljes hiánya

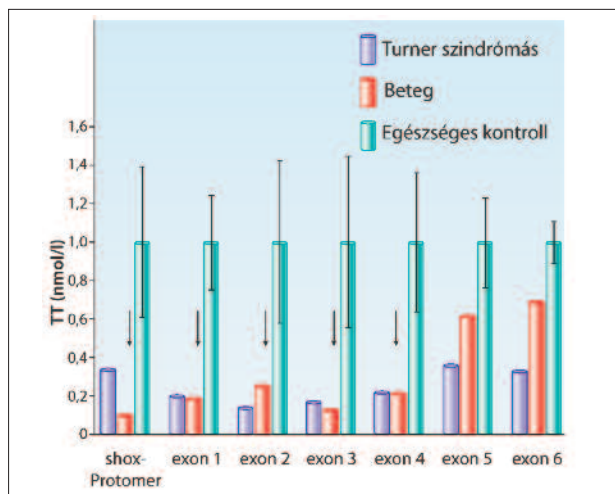
A laboratóriumi és oszteodenzitometriai vizsgálatok eredményei (2013)

A laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérést nem igazoltak. A szérumszám kalciumkoncentrációja 2,15 mmol/l (2,1–2,55), a szérumszám foszfátszintje 1,04 mmol/l (0,81–

1,45), a szérumszám magnéziumszintje 1,16 mmol/l (0,66–0,95), alkalikus foszfatáz aktivitása 118 U/l (<448), intakt parathormon koncentráció 29,8 pg/ml (15,0–65,0), a szérumszám 25(OH)D3-vitamin-szint 81,4 nmol/l (75,0–). Levothyroxin pótlás mellett a szérumszám thyreostimuláló hormon szint 3,27 mIU/l (0,38–4,9).

Az L2 csigolyán DEXA módszerrel (Lunar Prodigy) normális csontsűrűséget mértünk, Z-score: –0,8.

Lehetőségünk nyílt a SHOX gén vizsgálatára is (SE II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Genetika). Multiplex ligációs próba amplifikáció (MLPA) vizsgálattal a SHOX gén 1-es és 4-es exonok közötti régiójának heterozigóta deléciója igazolódott (6. ábra).



6. ábra. A SHOX gén mennyiségének multiplex ligációs próba amplifikációs (MLPA) vizsgálata

Az ábrán jól látható, hogy a SHOX gén promóter és az 1-es és 4-es exonok közötti szakasza fele annyi mennyiségben található a betegben, mint a kontroll egyénekben. Ennek a génszakasznak a jelenléte megegyezik a Turner-szindrómásokban mért értékkel, ami alátámasztja ennek a régióknak a heterozigóta hiányát. A SHOX gén 5-ös és 6-os exonjának mennyisége nem tér el a kontrollokban mért értéktől, és meghaladja a Turner-szindrómásokban találtat.

Ezek alapján a vizsgált beteg a SHOX gén promóter régiójától a 4. exonig terjedő szakaszára hemizigóta

Megbeszélés

A cleidocranialis dysplasia ritka betegség, irodalmi adatok szerint incidenciája 1 : 1 000 000. Autoszómális dominánsan öröklődő betegség, amely az egész csontvázrendszer érintettségével jár, de az esetek 40%-ában a kórkép spontán mutáció következménye.^{3, 12, 30} A betegség kialakulásáért a 6-os kromoszóma rövid karján (6p21) lévő kilenc exonból álló RUNX2 gén inaktíváló mutációi, leggyakrabban deléció, inszerció felelősek.^{11, 16, 31} A gén egy transzkripciósfaktort kódol,

amely fehérje a prekursor sejtek osteoblast irányú differenciálódásában játszik szerepet, és a desmalis és enchondralis csontosodásban egyaránt nélkülözhetetlen.²⁶ A kórkép a férfiakat és a nőket azonos arányban érinti. A csontrendszeri elváltozások sokszínűek. A kórképet kulcscsonthiány, a koponyavarratok késői csontosodása, fogfejlődési zavar, gerincferdülés, a csípőcsontot érintő csontosodási zavar, alacsonynövés, hallászavar és normális szellemi fejlődés jellemzi. A diagnózis a típusos klinikai és radiológiai eltéréseken alapul.²⁹ Hazánkban a napi gyakorlat számára még nem hozzáférhető a kórkép molekuláris genetikai hátterének, a RUNX2 gén inaktíváló mutációjának vizsgálata. A kétoldali kulcscsonthiány gyakoribb az egyoldalinál, a mellkas deformáltságát a kimagasló acromion, a mobilis lapockák okozzák. A koponyavarratok késői csontosodása miatt a bitemporalis átmérő, a fejkörfogát általában megnagyobbodott. A frontális és temporális régió előemelkedik, széles orrgyök, a maxillahypoplasia miatt relatív prognathia alakul ki.^{13, 23} A koponyán a sella turcica deformitásai, a varratokban csontszigetek láthatók. A fogakon észlelhető rendellenességek jól tükrözik a késleltetett csontfejlődést, felnőttkorban is számos perzisztáló tejfog mutatható ki, a maradó fogak spontán áttörése késik, a retineált fogak között számfeletti fogak jelennek meg, amelyek a maradó fogak spontán áttörését akadályozzák, a fogzománctdefektus és a carieses fogak folyamatos szájsebészeti és fogszabályozási ellenőrzést és beavatkozást tesznek szükségessé.^{1, 9, 18} A csigolyafejlődési zavarok között kyphosis, lordosis, scoliosis, bikonvex csigolyák, spina bifida occulta egyaránt előfordulhat.^{8, 27} A csípőtányér csontosodása is késik, coxa valgus, coxa vara deformitás, csípőízületi luxatio társulhat. A rövid csöves csontokon a metacarpusok járulékos epiphysisei, a phalanx csontok hypoplasiaja látható. A csontok ásványianyag-tartalma kisebb.²⁸ Extrém fokú alacsonynövés, hallászavar, gyakori felső légúti hurut, arcüreggyulladás kíséri a kórképet.²⁴

Leánybetegünkben a klinikai tünetek – extrém alacsony termet és típusos arcdysmorphia, elálló scapula, rendellenesen addukálható vállak, scoliosis, kicsiny kezek és lábak és a radiológiai eltérések, felnőttkori, az epiphysifugák záródását mutató csontkorfelvétel mellett még perzisztáló tejfogak jelenléte, számos impaktált maradó fog, kétoldali kulcscsonthiány, a csípőtányér csontosodási zavar, kétoldali coxa vara – a cleidocranialis dysplasia diagnózisát alátámasztották. A típusos csontrendszeri elváltozások ellenére betegünkben a csontanyagcsere biokémiai jellemzői és a csontsűrűségérték normális volt.

A gyermekkori alacsonynövés leggyakoribb (1 : 5000 újszülött) genetikai oka a SHOX (Short Stature Homeobox Containing) gén defektusa.^{4, 6, 19, 21} A gén a humán genomban az X- és az Y-kromoszómák homológ régiójában helyezkedik el, terméke, a SHOX fehérje egy transzkripciósfaktor, amely a legnagyobb mennyiségben a chondrocytáiban expresszálódik.¹⁰ A

gén heterozigóta eltérését az idiopathiás alacsonynövés 2–15%-ában, míg Leri–Weil-féle dyschondrosteosis szindrómában (a radius veleszületett rövidsége miatt az ulna dorsalis diszlokációja, úgynevezett Madelung-deformitás alakul ki) 50–90%-ban, Turner-szindrómában csaknem 100%-ban lehet kimutatni.^{5, 7}

Esetünkben az alacsonynövés genetikai hátterének további vizsgálata miatt került sor a SHOX gén molekuláris genetikai vizsgálatára, amely multiplex ligációs próba amplifikáció (MLPA) vizsgálattal a SHOX gén 1-es és 4-es exonok közötti régiójának heterozigóta delécióját igazolta (6. ábra).

Az alacsonynövés hátterében morfológiai és radiológiai eltérésekkel igazoltuk a cleidocranialis dysplasiát, a kórkép hátterében molekuláris genetikai vizsgálat (RUNX2 gén meghatározás) nem történt. Betegünk alacsonynövésében a SHOX gén heterozigóta eltérése szintén szerepet játszik. A Leri–Weil-dyschondrosteosis morfológiai és radiológiai, a Turner-szindrómát molekuláris genetikai vizsgálattal egyértelműen kizártuk. Esetünkben az extrém alacsonynövés hátterében két egymástól független kórkép is szerepet játszik. A szakirodalmat tanulmányozva cleidocranialis dysplasia és SHOX gén defektus együttes előfordulásáról ez idáig nem számoltak be. Későbbiekben a cleidocranialis dysplasia molekuláris genetikai vizsgálatának elvégzését is tervezzük.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket szeretnénk kifejezni gondozottunk szüleinek készséges közreműködésükért. Dr. Fülöp Adrien, dr. Tovtin Mihály radiológus és dr. Róthy Ákos szájsebész kollégákat a radiológiai felvételek elemzésében nyújtott segítségükért illeti köszönet.

Irodalom

1. Balaton G, Tarján I, Balaton P, Barabási Z, Gyulai Gál Sz, Nagy K, Vajó Z: Orthodontiai és szájsebészeti terápia cleidocranialis dysplasia esetében. Fogorvosi Szemle 2007; **100**: 17-22.
2. Barton A: A dysostosis cleidocranialisról. Magyar Traum Orthop 1968; **11**: 225-231.
3. Bhat MA, Laway BA, Mantoo S, Chodry K, Kotwal S, Mir SA: Cleidocranial dysplasia: A rare cause of disproportionate severe short stature. Oman Med J 2012; **5**: 408-410.
4. Binder G: Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr 2011; **75**: 81-89.
5. Bunyan DJ, Baker KR, Harvey JF, Thomas NS: Diagnostic screening identifies a wide range of mutations involving the SHOX gene, including a common 47.5 kb deletion 160 kb downstream with a variable phenotype effect. Am J Genet A 2013; **161**: 1329-1338.
6. Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, Oostdijk W, Kant SG, Binder G, Ranke MB, Wit JM, Losekoot M: IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). Horm Res Paediatr 2012; **77**: 250-260.

7. **Censani M, Anyane-Yeboah K, Wapper R, Spiegel E, Guzman E, Oberfield SE:** Rare inheritance of Ieri-Weil syndrome due to crossover of short stature Homeobox gene (SHOX) deletions between X and Y chromosomes: a case report. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013 Jun doi:10.1186/1687-9856-2013-11
8. **Cohen MM JR:** Biology of RUNX2 and cleidocranial dysplasia. *J Craniofac Surg* 2013; **24**: 130-133.
9. **D'Alessandro G, Tagariello T, Piana G:** Craniofacial changes and treatment of the stomatognathic system in subjects with cleidocranial dysplasia. *Eur J Paediatr Dent* 2010; **11**: 39-43.
10. **Decker E, Durand C, Bender S, Rödelberger C, Glaser A, Hecht J, Schneider KU, Rappold G:** FGFR3 is a target of the homeobox transcription factor SHOX in limb development. *Hum Mol Genet* 2011; **20**: 1524-1535.
11. **Hermanns P, Lee B:** Transcriptional dysregulation in skeletal malformation syndromes. *Am J Med Genet* 2011; **106**: 258-271.
12. **Karagüzel G, Aktürk FA, Okur E, Gümele HR, Gedik Y, Okten A:** Cleidocranial dysplasia: a case report. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2010; **2**: 134-136.
13. **Kolokitha OE, Ioannidou I:** A 13-year-old Caucasian boy with cleidocranial dysplasia: a case report. *BMC Res Notes* 2013 Jan 5; doi: 10.1186/1756-0500-6-6.
14. **Luzsa Gy, Poór F, Szalontai T:** A vállöv fejlődési rendellenességei. *Orvosi Hetilap* 1969; **106**: 697-702.
15. **Madácsy L:** Gyermekkori dysostosis cleido-cranialis. *Orvosi Hetilap* 1969; **110**: 778-780.
16. **Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Itoh Y, Tokita Y, Ishiguro N:** A novel in-frame deletion of the RUNX2 gene causes a classic form of cleidocranial dysplasia. *J Bone Miner Metab* 2013 Apr doi: 10.1007/s00774-013-0456-7.
17. **Morava E, Kárteszi J, Weisenbach J, Caliebe A, Mundlos S, Méhes K:** Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2002; **161**: 619-622.
18. **Noh K, Kwon KR, Ahn H, Paek J, Pae A:** Prosthetic rehabilitation of a cleidocranial dysplasia patient with vertical maxillofacial deficiency: a clinical report. *J Prosthodont* 2013; May, doi: 10.1111/jopr.12056.
19. **Oliveira CS, Alves C:** The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome. *Endocrinol Nutr* 2011; **58**: 433-442.
20. **Osztetzky T:** Dysostosis cleido-cranialis, különös tekintettel stomatológiai vonatkozásaira. *Fogorvosi Szemle* 1963; **56**: 361-368.
21. **Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU:** New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; **9 Suppl**: 733-738.
22. **Rubecz I, Weisenbach J, Ruppert F, Knoch V:** Dysostosis cleidocranialis előfordulása hypophosphatasias betegben. *Orvosi Hetilap* 1972; **113**: 1483-1486.
23. **Ruppert F, Weisenbach J, Bozzay L, Horváth M:** Dysplasia cleidocranialis. *Gyermekegyógyászat* 1975; **26**: 524-529.
24. **Scherer A, Engelbrecht V, Nawatny J, Messing-Jünger M, Reifenberger G, Mödder U:** MRI of the cerebellopontine angle in patients with cleidocranial dysostosis. *Rofo* 2001; **173**: 315-318.
25. **Shen Z, Zou CC, Yang RW, Zhao ZY:** Cleidocranial dysplasia: report of 3 cases and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 2009; **48**: 194-198.
26. **Taniguchi N, Caramés B, Hsu E, Cherqui S, Kawakami Y, Lotz M:** Expression patterns and function of chromatin protein HMGB2 during mesenchymal stem cell differentiation. *J Biol Chem* 2011; **286**: 41489-41498.
27. **Triqui M, Ayadi K, Elhassan MO, Zribi M, Chabchoub I, Keskes H:** Cleidocranial dysplasia: report of 2 cases and literature review. *Arch Pediatr* 2011; **18**: 672-677.
28. **Vaughan T, Pasco JA, Kotowitz MA, Nicholson GC, Morrison NA:** Alleles of RUNX2/CBFA1 gene are associated with differences in bone mineral density and risk of fracture. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 1527-1534.
29. **Vij R, Batra P, Vij H:** Cleidocranial dysplasia: complete clinical, radiological and histological profiles. *BMJ Case Rep* 2013 Mar doi: 10.1136/bcr-2013-009015.
30. **Wang GX, Ma LX, Xu WE, Song FL, Sun RP:** Clinical and image features, and identification of pathogenic gene mutation of two cleidocranial dysplasia families. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010; **11**: 834-838.
31. **Zhang CY, Zheng SG, Wang YX, Zhu Jx, Zhu X, Zhao YM, Ge LH:** Novel RUNX2 mutations in Chinese individuals with cleidocranial dysplasia. *J Dent Res* 2009; **88**: 861-866.

Levelezési cím: Dr. Csákváry Violetta
 Markusovszky Egyetem Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály
 9700 Szombathely, Markusovszky u. 5.
 E-mail: csakvary.violetta@markusovszky.hu

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonsága



Ára: 7800 Ft
Terjedelem: 384 oldal
Méret: 202 x 285 mm

Keresse könyveinket a honlapunkon

www.medicina-kiado.hu

valamint **márkaboltjainkban**

1091 Budapest, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786

1091 Budapest, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596

1088 Budapest, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855

7624 Pécs, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720

6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

A könyv tartalmából

Általános rész

A központi idegrendszer funkcionális anatómiája.
Alapvető neurológiai propedeutika az intenzív osztályon
A központi idegrendszer vérellátása, az agy metabolizmusa
és az agyi ischaemiás károsodás
Az intracranialis compartment és az intracranialis nyomás
Perioperatív neuroprotekción
A neuroanestézia gyógyszerterapeúti
Az antikonvulzív szerek
Monitorozás a neuroanestéziában és a neurointenzív ellátásban
A képfalkódó eljárások szerepe a neuroanestéziában,
a neurointenzív ellátásban
A neurointenzív ellátásban alkalmazott súlyossági pontrendszerek

Neuroanestézia

Preoperatív vizsgálat és előkészítés
Antibiotikum-profilaxis az idegsebészetben
Hematológiai és hemostazeológiai zavarok és neuroanestézia
Transzfúziós trigger, vértranszfúzió és vértakarékos eljárások
alkalmazásának elvei az idegsebészeti anesztéziában
Neurológiai betegségben szenvedő betegek anesztéziológiai
előkészítésének szempontjai
Fektetési módok az idegsebészetben
Szupratentoriális beavatkozások anesztéziája
Anesztézia intracranialis vascularis laesiók műtéteihez.
Az agyi aneurysmák ellátásának anesztéziológiai
Hátsó skálában végzett beavatkozások anesztéziája
Anesztézia epilepszia-sebészeti beavatkozásokhoz és éber
kraniotómiához
Hypophysisműtétek anesztéziája és perioperatív ellátása
Liquorkeringési zavarok peri- és intraoperatív ellátása
Sztereotaktikus beavatkozások érzéstelenítése
Craniocerebrális sérülést szenvedett betegek anesztéziája
Gerincsebészeti műtétek anesztéziája
Légútbiztosítás gerincsérült betegeken
Érzéstelenítés a carotisok műtéti és intervenciós radiológiai
beavatkozásai során
Érzéstelenítés diagnosztikus és intervenciós neuroradiológiához
Egynapos idegsebészeti beavatkozások anesztéziája
Csecsemők és gyermekek idegsebészeti anesztéziája
Anesztéziológiai szempontok neurotraumát szenvedett gyermekek
ellátása során
Idegsebészeti betegek posztoperatív ellátása (PACU)
Fájdalomcsillapítás

Neurointenzív ellátás

Akut craniocerebrális traumát szenvedett betegek és gerincvelő-
sérültek helyszíni ellátása, transzportja és intenzív terápiaja
Intenzív ellátást igénylő ischaemiás cerebrovascularis laesiók
Intenzív ellátás spontán intracranialis vérzések esetén
A subarachnoidális vérzés intenzív ellátása
Intenzív ellátást igénylő neuroinfekciók
Intracranialis nyomásfokozódás okai és kezelésének lehetőségei.
Neurogén tüdőödéma
Status epilepticus az intenzív osztályon
Guillen-Barré-szindróma, myasteniás krízis
Parkinsonos krízis intenzív ellátása
Malignus neuroleptikus szindróma
Gyermekek és csecsemők neurointenzív ellátása
Tudatzavarok
Folyadék- és elektrolitháztartási zavarok és kezelésük neurointenzív
betegekben
Endokrinológiai eltérések és kezelésük a neurointenzív ellátás során
Nem központi idegrendszeri infekciók a neurointenzív osztályon
A mesterséges lélegeztetés indikációi és formái a neurointenzív
ellátásban
A vércukorkontroll a neurointenzív ellátásban
„Critical illness” neuromuszkuláris szindróma
Táplálás a neurointenzív osztályon
A neurointenzív beteg kórházak közötti és intrahospitalis transzportja
Agyhalál és donorkondicionálás
Neurorehabilitáció

