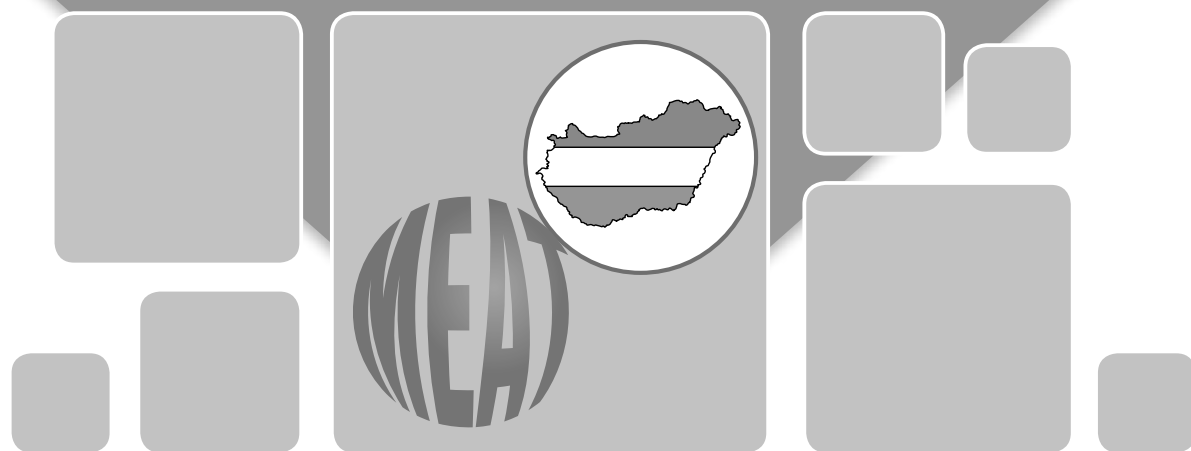




**MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI
ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG
XXIV. KONGRESSZUSA**

SZOLNOK, 2012. MÁJUS 17-19.

**ELŐADÁS ÉS POSZTER
ABSZTRAKTOK**

SZABAD ELŐADÁSOK

2012. május 17.

A HAZAI ENDOKRIN SEBÉSZET A SZÁMOK TÜKRÉBEN

Horányi J.¹, Szlávik R.¹

¹Semmelweis Egyetem I.sz. Sebészeti Klinika, Budapest

Magyarországon nincs átfogó tudományos igényű adatgyűjtés a gyógyító munkáról, ugyanakkor az OEP teljesítményfinanszírozás céljából gyűjtött adatai hozzáférhetők: korábban a GYÓGYINFOK, 2004. óta az ESKI közvetítésével. Ezen számokat befolyásolhatják a jelentő intézmények finanszírozási szempontjai, de a tendenciák megítélésére így is alkalmasak. Először 12 éve Gyöngyösön a pajzsmirigyműtétek néhány adatát mutattam be. 2008-ban Egerben a pajzsmirigy mellett a mellékpajzsmirigy és mellékvese műtéteivel és a hozzájuk tartozó diagnosztikával kapcsolatos statisztikákat is ismertettem. 4 év elteltével ismét áttekintettük az endokrin műtéteket és az ezekhez kapcsolható speciális vizsgálatokat.

A pajzsmirigy diagnosztikában a korszerűsödésre utal az ultrahang vezérlés nélküli cytologia fokozatos háttérbe szorulása. A szcintigráfiaák száma 6 év alatt 20%-kal csökkent. A műtétek típusai között terjednek a világszerte javasolt radikálisabb, az ismételt műtét elkerülését vezető szempontként kezelő megoldások. A pajzsmirigy malignus daganatainak gyakorisága érdemben nem változik, ezt jól mutatja a tumorok miatti jódizotóp kezelések számának stagnálása.

Sajnos a hosszú ideje ismert probléma, hogy hazánkban a műtéttel gyógyítható endokrin kórképek közül a primer hyperparathyreosis és a mellékvese tumorok jelentős része nem kerül felismerésre, továbbra is változatlanul fennáll. A PHPT felismerésében elsődleges Se Ca meghatározások számának stagnálása ezzel összefügg. Elemeztük ezen kívül néhány további laborvizsgálat gyakoriságának alakulását is. A mellékvese daganatok mintegy fele továbbra is incidentaloma, ugyanakkor terjed a laparoszkópos műtéti megoldásuk, a benignus elváltozásoknál arányuk már eléri a 80%-ot.

A HOSSZÚ-HATÁSÚ GH-KÉSZÍTMÉNYEKRŐL

Péter F.¹, Muzsnai Á.¹

¹Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Budai Gyermekkorháza, Budapest

Sokéves kezelés jó együttműködés (compliance; adherence) és folytonosság (persistence=P) esetén lehet eredményes. 2006-os amerikai felmérés adata: GH kezelt gyermekek P-rate-je 11 hó végén 67%, felnőtteké 54%! A kezelték 23 %-a az 1. év, 78%-a 5 év végéig „lemorzsolódott”. Európai tanulmány szerint a GH kezelés szuboptimális eredménye 40 %-ban adherence-zavar (A-Z) miatti. Az A-Z egyik oka GH kezelés esetén a naponkénti injekciózás. Csökkentését célozzák a GH beadás egyéb módozatainak (tűnélküli fecskendő, orrspray, inhalálás, gél stb) kutatása és a hosszú-hatású (long-acting, sustained-release) GH készítmények kifejlesztése is. Szerzők nátrium hialuronidát és lecitin matrixba kötött mikro-szemcsékben lévő GH-szuszpenzióval szerzett farmakokinetikai-, dinamikai és kezelési eredményeket ismertetnek. Bemutatják a vér GH, IGF-I és IGFBP-3 szint hét nap alatti alakulását különböző adagok (0,2; 0,5 és 0,7 mg/kg) adása után, valamint az első éves kezelési eredményeiket (magasság, növekedési ütem, csontkor) összevetve a naponkénti adásával és a 0,5 mg/kg/hét adag 3 éves terápiás hatékonyságát. Ismertetik a szer kedvező mellékhatás-profilját és befejezett, illetve folyamatban lévő tanul-

mányok alapján néhány tartós-hatású GH készítmény eltérő technológiai megoldását. Bizonyítottak tekintik, hogy a közeli jövőben a compliance jelentős javulása érhető el heti egy GH adással, jó hatékonysággal, mellékhatás-kockázat növekedése nélkül.

JAVASLAT A POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMA EGYSÉGES SZEMLÉLETE, DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE ÉRDEKÉBEN

Petrányi Gy.¹

¹Iloaszté Járóbetegellátó Központ, Limasszol, Ciprus

Bevezetés: A nők mintegy 10%-ában az egész életen át ható policisztás ovárium szindróma (PCOS) egységes megközelítése nélkül sok beteg nem kerül felismerésre, és a diagnosztizált betegek sem kapnak megfelelő ellátást a szindróma okozta aktuális vagy csak később kifejlődő káros következményeire, mindezek megelőzésére.

Módszerek: A szerző számos beteg kezelésével nyert, hazai fórumokon is ismertetett tapasztalata és mások kezelési kudarcai alapján javasolja a minden beteg számára alkalmazható, és szükség esetén más kezelési formákkal kiegészíthető kezelést. Bármely, a PCOS-ben előforduló tünet esetén a szindróma lehetőségét mérlegelve, más betegségek kizárása vagy kontrollálása ellenére fennálló panaszok estén a beteg aktuális panaszaitól független hármasszámú alapkezelést célszerű indítani, ami az alacsony glikémiás indexű (túlsúlyosakon egyben hipokalorikus) étrend, a testi aktivitás fokozása és metformin tabletta szedésének együtteséből áll, a betegség hátterében meghúzódó inzulin rezisztencia visszaszorítása érdekében. Amennyiben ez a szindróma bármely tünete nem kellően eredményes, beleértve a fertilitást is, a fennálló problémának megfelelő módszerrel kell az alapkezelést kiegészíteni.

Megbeszélés: A beteg csak egyes panaszaira-tüneteire irányuló kezelés a PCOS alapfolyamata és a többi panaszra gyakran hatástalan, és nem előzi meg a későbbi szövődmények kifejlődését sem. A javasolt egységes szemléletű megközelítésnek általában nincs ellenjavallata vagy az egészségre káros mellékhatása, olcsó, és a betegek döntő többségében időkorlát nélkül alkalmazható mindaddig, amíg effektívebb, gyorsabb, valamint a bizonyítékon alapuló orvoslás szempontjainak minden tekintetben megfelelő kezelési módszerhez nem jutunk.

HYPOPHYSIS ADENOMÁS BETEGEK GONDOZÁSÁVAL SZERZETT TAPASZTALATAINK

Nemes O.¹, Csiszár A.¹, Rucz K.¹, Bajnok L.¹, Bódis B.¹, Gulyás E.¹, Tarjányi Z.¹, Nagy Z.², Dóczi T.³, Mezősi E.¹

¹PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs, ²PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs, ³PTE KK Idegsebészeti Klinika, Pécs

Bevezetés: A hypophysis adenomák becsült prevalenciája 16,7%. A szerzők tanulmányukat 224 beteg (113 nő és 111 férfi) adatainak feldolgozásával készítették, akik 1972 és 2011 között a PTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztályán hypophysis adenoma miatt kezelésben részesültek.

Kitűzött célok: Kutatásuk célja az alkalmazott kezelési módszerek és a gondozás során fellépő szövődmények elemzése volt.

Módszerek: Megvizsgálták a betegek kor/nem szerinti eloszlását, az adenomák méretét és a különböző szövettani típusok gyakoriságát. Tanulmányozták a gyógyszeres, sebészi és irradiációs kezeléseket, valamint a szövődmények kialakulásának gyakoriságát

Eredmények: Az adenomák hormontermelés szerinti vizsgálata az irodalmi adatokkal összehasonlítva 15% helyett 33%-ban hormonálisan inaktív, 66% helyett 28%-ban prolactin termelő adenomákat mutatott. A prolactinomák 47 %-a microadenoma volt, a nem funkcionáló tumorkok a macroadenomák 33%-át adták. A növekedési hormont, prolactint és adrenocorticotrop hormont termelő hypophysis adenomás betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a diagnózis idején, mint a plurihormonális, vagy hormonálisan inaktív tumorban szenvedő társaik. A betegek 32.5%-a nem igényelt műtéti terápiát, ezen adenomák 60%-a prolactinoma, 34%-a hormonálisan nem funkcionáló tumor volt. Előbbiek a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően primér gyógyszeres kezelésben részesültek. Az összes operált beteg 69%-ában bizonyult a műtét kuratívnak, 31%-nál vált indokolttá egynél több sebészeti beavatkozás. A transsphenoidalis és transcranialis műtéti megoldások aránya 68% v. 18 %. Az operált betegek 14.5%-a, többségében hormonálisan inaktív adenomás beteg részesült radioterápiában is. 224 vizsgált betegünk közül 115 esetben fejlődött ki különböző mértékű hypophysis elégtelenség a gondozás ideje alatt. Az agyalapi mirigy csökkent működésének hátterében leggyakrabban nem funkcionáló daganattípus állt, valamint ennél a szövettani típusnál többször alakult ki súlyos, több tengelyt is érintő hypophysis elégtelenség.

RENDSZERBIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK A FEJLŐDÉSI ÚTVONALAK ÉRINTETTSÉGÉT VETIK FEL SPORADIKUS HYPOPHYSIS ADENOMÁK KIALAKULÁSÁNAK HÁTTÉRÉBEN

Butz H.¹, Szabó P.M.¹, Likó I.¹, Igaz P.¹, Korbonits M.¹, Czirják S.¹, Rácz K.¹, Patócs A.¹

¹MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés. Bár a klinikailag nem funkcionáló hypophysis adenomák (NFA) a leggyakoribb intrakraniális daganatok, kialakulásuk molekuláris biológiai háttere mégis tisztázatlan.

Célkitűzés: rendszerbiológiai módszerek alkalmazásával potenciális pathogenetikai tényezők azonosítása.

Betegek és módszerek: Útvonal- és hálózatanalízist végeztünk a nyilvánosan elérhető adatbázisokból összegyűjtött 191 NFA és 33 ép hypophysis szövet komparatív genomhibridizációs, microarray, fehérje array adataival kiegészítve a saját, új generációs mikroRNS szekvenálással nyert adatokkal. Eredményeinket 42 adenoma és 10 ép szöveten validáltuk 48 gén valós-idejű PCR vizsgálatával.

Eredmények: Az útvonalanalízis az AHR útvonal csökkent működését azonosította, az AHR által regulált miR-ek pedig célgénjeiken keresztül a fejlődéstani jelátviteli folyamatok csökkent működéséhez vezetnek. Ezt alátámasztja a legszignifikánsabb gének segítségével elvégzett hálózatanalízis eredménye is, amely szintén a fejlődési útvonalak (WNT, Notch, Hedgehog, TGF- β) érintettségét azonosította ezekben a daganatokban.

Megbeszélés és konklúzió: A familiáris daganatok kialakulásában szerepet játszó, tumor szuppresszor AIP-AHR útvonal a sporadikus NFA kialakulásában is szerepet játszik, és alulműködése potenciális pathogenetikai faktor. A fejlődésben kulcsfontosságú jelátviteli utak érintettsége arra utalhat, hogy ezek a többnyire jóindulatú, lassú növekedésű daganatok inkább

a fejlődésben visszamaradt sejtekből alakulhatnak ki, ami magyarázhatja e tumorok benignus viselkedését és alacsony proliferációs rátáját.

A PROLACTIN ÉS A MACROPROLACTIN SZINTEK ELEMZÉSE AZ EGÉSZSÉGES POPULÁCIÓBAN

Lócsei Z.¹, Horváth D.¹, Virágh É.¹, Kovács L. G.^{2,3}, Toldy E.^{2,4}

¹Vas Megyei Markusovszky Kórház Általános Belgyógyászati Osztály, Szombathely, ²PTE ETK Diagnosztikai Intézet, Pécs, ³PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs, ⁴Vas Megyei Markusovszky Kórház Központi Laboratórium, Szombathely

A prolactin (PRL) mérések korszerűbbé válásával a zavaró macroprolactin (bbPRL) molekulák jelenlétét egyre kevésbé érzékelő módszerek terjedtek el. Ezért a macroprolactint szűrő módszerek használatának jelentősége egyre csökken. Ennek ellenére nem nélkülözhetők még a klinikai gyakorlatban. A PRL szintek értékelése azért sem könnyű, mert nem ismerjük a bbPRL eliminálását követő monomer PRL (mPRL) szintek pontos felső határértékét. **Cél, anyag és módszer:** a tanulmány célja volt, hogy 178 egészséges emberben (életkor $41,3 \pm 17,8$ év; 110 nő: közülük 42-en orális antikoncepciót (AC) szedtek és 68 férfi) megvizsgáljuk a PRL szinteket mPRL cutoff érték megállapítása érdekében, Roche Cobas ECLMA és PEG precipitációs módszer segítségével. **Eredmények:** A natív mintákból mért PRL szintekben szignifikáns ($p < 0,05$) különbség volt a férfiak és a nők értékei között (257 ± 190 vs. 294 ± 190 mU/l), ellentétben a mPRL szintekkel (248 ± 188 vs. 249 ± 156 mU/l). A PRL visszanyerési % szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb volt a nők esetében ($86 \pm 12\%$ vs. férfiak: $98 \pm 9\%$), kivéve az AC-t szedő nőket. Összesen 24 esetben (15 férfi és 9 nő; közülük 3 AC-t szedett) mértünk enyhén emelkedett PRL szintet (615 ± 284 mU/l), amelyek közül csak egy esetben normalizálódott a mPRL szint a 97,5-es percentilisnél megadott saját határértékek figyelembe vételével (férfi: 289 nő: 395 mU/l vs. gyártó által megadott: 324 és 496 mU/l). A nők esetében az életkor és a PRL% között pozitív, szignifikáns ($p < 0,001$) korrelációt ($r = 0,4$) kaptunk. **Következtetések:** egészséges nőkben a bbPRL frakció átlagosan 10 %-al magasabb a férfiakhoz képest, szintjét az AC szedése nem befolyásolja, és az életkor előrehaladtával csökken az értéke.

NEFROGÉN DIABETES INSIPIDUST OKOZÓ V₂ VAZOPRESSZIN RECEPTOR MUTÁCIÓ VIZSGÁLATA

Erdélyi L.¹, Balla A.¹, Tóth M.², Patócs A.², Hunyady L.¹

¹Semmelweis Egyetem Élettani Intézet, ²ÁOK II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A V₂ vazopresszin receptor (V₂R) funkcióvesztő mutációi nefrogén diabetes insipidushoz (NDI) vezetnek. A mutáns receptorok működése megmenthető olyan ligandokkal, amelyek elegendő mennyiségű V₂R plazmamembrán elhelyezkedését eredményezik, a cAMP szignál generálásához megfelelő konformációban. Genetikai analízissel egy eddig nem karakterizált mutációt azonosítottunk. A betegnek megfelelő személyre szabott terápia kialakításához a mutáns V₂R tulajdonságainak meghatározására volt szükség.

Kitűzött célok: Genetikai analízissel egy eddig nem karakterizált mutációt azonosítottunk. A betegnek megfelelő személyre szabott terápia kialakításához a mutáns V₂R tulajdonságainak meghatározására volt szükség.

Módszerek: A valós idejű cAMP mérések kivitelezéséhez nagy érzékenységű BRET (biolumineszcencia rezonancia energiatranszfer) szondát készítettünk. A receptorok β -arresztin kötését luciferáz jelölt β -arresztin és mVenus jelölt V_2R segítségével BRET technika alkalmazásával vizsgáltuk. A sejtfelszíni expressziót és a lokalizációt fluoreszcensen jelölt receptorok konfokális mikroszkópos vizsgálatával mutattuk ki.

Eredmények: A beteg tüneteinek okaként a V_2R 7. transzmembrán doménjában elhelyezkedő N321K mutációt azonosítottuk. A cAMP szintézis mérésekor az N321K- V_2R emelkedett EC_{50} értéket mutat arginin-vazopresszin (AVP) stimulus hatására, azonban nem mérhető jel desmopresszin adásakor. Az N321K- V_2R detektálhatatlan β -arresztin kötése felvetette a csökkent internalizáció lehetőségét, amelyet BRET módszerrel igazoltunk.

Értékelés: Az N321K- V_2R sejtfelszíni expressziója és a funkcionális vizsgálatok szerint amíg nagy dózisu AVP megmentheti a receptor funkciót, a klinikailag használatos desmopresszin eredménytelen. A megváltozott internalizáció alapja a β -arresztin kötés hiánya lehet. TAMOP(4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001)

PROLINSZERŰ, NEM FEHÉRJEEREDETŰ AMINOSAVAK PEPTIDKÉMIAI ALKALMAZÁSA, VAZOPRESSZIN ANALÓGOK ELŐÁLLÍTÁSA, ENDOCRINOLÓGIAI VIZSGÁLATA

Tóth J.¹, Molnár A.², Varga Cs.², László A. F.², Baláspiri L.³

¹Kecskeméti Megyei Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Kecskemét, ²SZTE TTIK Élettani, Informatikai és Idegtudományi Tanszék, Szeged, ³SZTE ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet, Szeged

A vazopresszin az egyik legrégebben ismert és jól tanulmányozott neuroendocrin peptid. DuVigneaud és munkatársai 1958-ban állították elő elsőként peptidkémiai módszerekkel. Ezt követően nagyszámú, az eredeti, természetes eredetű aminosavakat (különböző helyzetekben) nem természetes (szintetikus) eredetű aminosavakkal helyettesített analógokat állítottak elő, elsősorban Merrifield szilárdfázisú peptidszintézis módszerével. A kutatások folyamatosan vezettek specifikus vazopresszin agonista és antagonist analógok előállításához. Előállításukban és endokrinológia hatásaik vizsgálatában nagy szerepet vállaltak svájci (Switzer, Rudinger), amerikai (Manning) és magyar (SZOTE Endokrin Osztálya valamint az Orvosi Vegytani Intézet László A. Ferenc és Baláspiri Lajos által vezetett) kutatócsoportok^{1,2}. Ezen hazai kutatók valószínűsítették meg először a kísérletes orvostudomány és a peptidkémia együttműködését, valamint ők alkalmazták elsőként nem fehérjeeredetű aminosavakat biológiailag aktív peptidanalógok előállításához és a biológiai vizsgálataikat is végrehajtották. Ezen kutatások keretében szerkezet-hatás vizsgálatok végzése céljából állítottunk elő hat, a vazopresszin 7-es helyzetében L- és D-pipecolinsavval és L-, valamint D- β -homoprolinnal helyettesített vazopresszin analógokat. Ezek szintéziseiről, modern analitikai ellenőrzéseikről és endokrinológiai vizsgálataik eredményeiről számolunk be.

1. Manning M, Baláspiri L, Moehring J, Halder J & Sawyer W.H.(1976)
J. Med. Chem. **19**, 842-845

2. László A.F, Csáti S, Baláspiri L, & Manning M. Acta Endocrinologia (1984)
106, 52-55

POSZTER VIZIT 1.

1. ENDOKRIN MIMIKRI, AVAGY, NEM MINDEN AZ, AMINEK LÁTSZIK

Tóth G.¹, Pintér K.², Pintér Zs.², Tombácz A.³, Fazekas P.⁴, Szabados L.⁵, Patócs A.⁶, Horányi J.⁷, Járay B.⁸, Tóth-Várady G.⁹

¹Szt. Lázár Megyei Kórház Endokrinológiai szakrendelés, Salgótarján, ²Szt. Lázár Megyei Kórház Radiológiai Osztály, Salgótarján, ³Szt. Lázár Megyei Kórház Izotópdiaosztikai Osztály, Salgótarján, ⁴Markhot Ferenc Kórház, Radiológiai Osztály, Eger, ⁵DEOEC, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen, ⁶Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ⁷Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinika, Budapest, ⁸Semmelweis Egyetem II. sz. Pathológiai Intézet, Budapest, ⁹Neumann János Középiskola és Kollégium, Eger

A szerzők egy ritka lokalizációjú, retroperitoneális glomus tumor esetét mutatják be, mely CT és MR felvételeken paragangliómára jellemző képet mutat.

79 éves, ismert hypertóniás férfibetegnek pár éve jelentkeztek panaszai. Obstipacio során haspuffadás mellett kifejezett tenziókiugrások léptek fel. Részletes belgyógyászati kivizsgálások, ismételt vérnyomás beállítások sikertelenek voltak. Tekintettel a hasi nyomásfokozódással párhuzamosan kialakuló vérnyomáskiugrásokra, a negatív hasi UH alapján felmerült esetleges intraabdominális paraganglióma lehetősége. A hasi CT, majd MR vizsgálat a vártnak megfelelően a paragangliómára jellemző tipusos helyen egy másfél cm-es jellegzetes CT és MR képet mutató elváltozást írt le. Ezt követő kivizsgálás során, viszont a vizelet katekolaminok, a kromogranin A, a I-131 MIBG szcintigráfia, a SPECT CT, a genetikai vizsgálatok és az octreoscan negatív eredményt adtak. Ennek ellenére, tekintettel a beteg panaszára műtetre került sor. A szövettani feldolgozás során a szervezet, azon belül a bőr thermoregulációjáért felelős glomus apparatus benignus daganatát találták. Ezen glomus testek a bőr dermis rétegében helyezkednek el és felelősek a hőháztartás és a másodlagos perifériás vérnyomás szabályozásáért. Irodalmi ritkaság hogy a szervezet más tájékán, pl. mediastinálisan, vagy intraabdominálisan jelen legyenek. Az ismert szakirodalmi adatok alapján az intrapulmonálisan és intraabdominálisan megjelenő glomus tumorok a pheochromocytómára, paragangliómára jellegzetes CT és MR képet mutatnak.

A szerzők a daganat ritka lokalizációjára valamint a paragangliómával megegyező megjelenési formájára szeretnék felhívni a figyelmet.

2. HYALINIZÁLÓ TRABECULARIS TUMOR – KÉT ESET KAPCSÁN

Nagy Zs.¹, Rucz K.², Molnár K.³, Kalmár K.⁴, Horváth Ö.⁴, Karádi O.⁵, Kálmán E.⁶

¹PTE KK II. sz. Belgyógyászati Klinika és NC, ²I. sz. Belgyógyászati Klinika, ³Radiológiai Klinika, ⁴Sebészeti Klinika, ⁵Onkoterápiás Intézet, ⁶Pathológiai Intézet, Pécs

Bevezetés: A hyalinizáló trabecularis daganat ritkán előforduló pajzsmirigy tumor. A pajzsmirigy vékonytű biopszia citológiai értékelésénél a papillaris pajzsmirigy carcinómától és medullaris pajzsmirigy történő elkülönítése jelent gondot. A daganat általában jól körülhatárolt, tokját ritkán töri át, ér invázió és áttétek megjelenése nem jellemző. Neuroendokrin daganatként a műtétet követően radioablatios kezelés nem jön szóba, thyreoglobulin és calcitonin termelés hiánya miatt a betegek posztoperatív követése során elsősorban képalkotó vizsgálatokra kell támaszkodnunk.

Eredmények: A közelmúltban két thyreoidectomisált betegünkél a szövettani vizsgálat hyalinizáló trabecularis daganatot igazolt. 42 éves nőbetegünkél egy 13 mm-es, 70 éve férfi-betegünkél egy 23 mm-es, sokkal rendelkező pajzsmirigy göb cytológiai vizsgálatát követően, malignitás gyanúja miatt került sor kétoldali thyreoidectomiára.

Értékelés: Ritka daganat típusról van szó, eseteink kapcsán szeretnénk felhívni a figyelmet a diagnosztikai és differenciál diagnosztikai nehézségekre.

3. METASTATICUS FOLLICULARIS CARCINOMA KEZELÉSE SORAFENIBBEL – ESETISMERTETÉS

Mezősi E.¹, Horváth Ö. P.², Weninger Cs.³, Schmidt E.⁴, Szabó Zs.⁴, Zámbo K.⁴

¹PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, ²Sebészeti Klinika, ³Radiológiai Klinika, ⁴Nukleáris Medicina Intézet, Pécs

A 70 éves nőbeteg anamnézisében 2009.09.29-én a jobb oldali pajzsmirigy lebenyből kiinduló, a nyaki erekkel összekapaszkodó tumor palliatív műtété szerepel, a vena jugularis interna resectiojával. A légcsővel összekapaszkodó daganatrészt nem sikerült maradéktalanul eltávolítani. A végleges szövettan follicularis carcinoma, számos tumoros nyirokcsomóval. 2009. november 9-én bal oldali total thyroidectomy történt. 2009. decemberben 3700 MBq radioizotópot kapott, thyroglobulin (Tg) >5000 ng/ml, a kezelés utáni egésztest izotópvizsgálat a maradék tumor és egy mediastinális nyirokcsomó jelentős izotóp dúsítását mutatta, két gócú tüdő térfoglalást és a májban metastasis gyanúját írta le. 2010. januárban a nyakra és a felső mediastinumra 50 Gy külső sugárkezelést kapott. 2010. áprilisban, 2010. októberben és 2011. áprilisban ismételt radiojód kezelések következtek, a tüdőben számos új góc jelent meg, Tg értéke mérhetetlenül magas maradt. 2011. szeptemberben GYEMSZI engedély birtokában off-label sorafenib kezelés indult, a cég által adományozott gyógyszerrel, 2x200 mg, majd 2x400 mg dózisban. 2011. novemberben Tg 2768 ng/ml, 2012. januárban 1828 ng/ml volt, CT-n a nyaki tumor térfogata 40%-kal csökkent, a tüdő térfoglalások változatlanok voltak. A beteg a kezelést jól tolerálta.

A sorafenib ígéretes új terápiás lehetőség lehet metastaticus differenciált pajzsmirigy rákban.

4. FIBROGENESIS IMPERFECTA OSSIUM – ESETBEMUTATÁS

Bakos B.¹, Lukács Á.¹, Lakatos P.¹, Takács I.¹

¹Semmelweis Egyetem, Budapest

A fibrogenesis imperfecta ossium (FIO) egy feltételezhetően szerzett, progresszív csontanyagcsere betegség, melynek etiológiája és patogenezise mindeztáig ismeretlen. A kórképet először 1950-ben írták le, és azóta a világon kevesebb, mint 20 esetet tartanak számon. Lefolyása során a normális lamelláris csontszerkezet helyét fokozatosan kevésbé teherbíró, fénymikroszkóposan fonatos morfológiájú, kollagénben szegény szövet veszi át. Az érintett területeken polarizációs mikroszkóppal kimutatható a kettős törés megszűnése, elektronmikroszkópos vizsgálattal pedig a mineralizáció zavara, illetve a kollagénrostok rendezetlensége és elvékonyodása. A kórt a csontok teherbíró-képességének radikális csökkenése, atípusos patológiás törések, és nehezen csillapítható csontfájdalmak jellemzik. Az érintett csontok száma idővel nő, eddig egyedül a koponyában nem figyeltek meg elváltozást.

Jelen munkánkban egy 60 éves férfi kórtörténetét ismertetjük, aki 1997. óta küzd állandó csontfájdalommal, és aki az elmúlt 15 évben majdnem minden csontjában szenvedett spontán törést. A klinikai jelek, laboratóriumi, radiológiai és szövettani eredmények kezdetben Paget kór gyanúját vetették fel, ám a beteg állapota a biszfoszfonát kezelésre gyorsuló ütemben romlott. A vérképben látható monoklonális gammopátia, melyhez egészséges csontvelői kép társult, végül felvetette a FIO lehetőségét. Az eddig leírt esetek jelentős hányadában már megfigyeltek monoklonális gamma globulin szaporulatot, melyet egyesek a betegség kialakulásával is összefüggésbe hoznak. A transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálat megerősítette betegünkénél a kórkép fennállását.

5. ÖSSZKORTIZOL SZINT MÉRÉS LC-ESI TOF TÖMEGSPEKTROMETRIÁVAL HUMÁN SZÉRUMBAN

Tarjányi Z.^{1,2}, Montskó G.¹, Mezősi E.², Kovács L. G.¹

¹PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs, ²PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

A kortizol alacsony molekulásúlyú (362 Dalton) lipofil szteroid, melyet a mellékvesekéreg koleszterolból szintetizál a hipofízis által termelt ACTH hatására. A vérben a kortizol 95%-a kötőfehérjéhez (CBG, albumin) kapcsolódik. A biológiai hatásért (vércukorszint emelés, gyulladás-csökkentő és immunszuppresszív hatás) a kis mennyiségben szabadon keringő frakció felelős.

A kortizol szint mérésre használt immunoassay módszerek (RIA, ECLIA) egyik hátránya, a terápiás céllal nagy dózisban alkalmazott szteroidokkal (prednizolon, prednizon) való keresztreaktivitás, mely tömegspektrometriával kiküszöbölhető. Másrésről a rutindiagnosztikában jelenleg kizárólag a vér összkortizol szint meghatározására van lehetőség. Ezzel szemben a tömegspektrometria megfelelő mintaelőkészítést követően lehetővé teszi a szabad frakció mérését is.

Célunk egy költséghatékony módszer kifejlesztése a vér össz- illetve szabad kortizol, valamint a nyál kortizol mennyiségének meghatározására, amely megbízhatóan alkalmazható a diagnosztikában és a terápia követésére egyaránt.

Az összkortizol méréshez belső standardként deutériummal jelölt (9,12,12-D3) kortizolt használtunk. A mintaelőkészítés acetonitriles fehérjeprecipitációval történt. A méréseket LC-ESI TOF tömegspektrometriával végeztük. A módszer kimutatási határa (LOD) 3 fmol, kvantifikálhatósági határa (LLOQ) 10 fmol. A linearitási tartományt 0,4 nmol/l és 104,6 μ mol/l között állapítottuk meg. Méréseink során az inter-assay variancia 6,3%, az intra-assay variancia 3,1% volt átlagosan. Referenciamódszerként a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében alkalmazott RIA alapú kortizol meghatározás szolgált, melytől maximum $\pm 8,9\%$, átlagosan $\pm 3\%$ eltérést kaptunk.

A jövőben a vér szabad kortizol, valamint a nyál kortizol szintek tömegspektrometriás meghatározását tervezzük a megfelelő mintaelőkészítési eljárások alkalmazásával.

6. HYPOPHYSISBE ÁTTÉTET ADÓ VILÁGOSSEJTES VESERÁK (ESETISMERTETÉS)Bakó B.¹, Solymosi T.², Demeter B.³, Kovács J.⁴, Orosz P.¹¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, II. Belgyógyászat, ²Onkológia, ³Idegsebészet, ⁴Patológia, Miskolc

Egy 70 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetjük, aki 2008 februárjában világossejtes veserák miatt bal oldali nephrectomián esett át. 2011 januárjában fülzúgás, fejfájás, zavartság miatt került kórházba. Koponya CT történt, ami intrasellarisan egy 14x23x17 mm-es terimét írt le, ami a chisma opticumot is komprimálta. Hypophysis daganat gyanúja miatt elvégzett hormonvizsgálatok hypophysis hypofunctiot mutattak, egyedül a prolactin szint volt enyhén emelkedett. Hormonpótlást követően transsphenoidal behatolásból opus történt. A műtét során nyert anyag szövettani vizsgálata a kórelőzményben szereplő világossejtes veserák metastasisát mutatta a hypophysisben. A meglepő szövettani eredmény birtokában részletes onkológiai kivizsgálás történt, az elvégzett vizsgálatok a veserák lokális recidívájára nem utaltak, de más irányú metastasisra sem derült fény. Műtét után a beteg teljes koponya besugárzásban részesült (20x1,8 Gy – 2011. március). Az irradiáció után egy hónappal elvégzett koponya MR vizsgálat során a sellában reziduális tumor mutatkozott. Idegsebészeti konzílium újabb műtéti beavatkozást nem javasolt, emiatt a beteg multi-tirozinkináz gátló kezelést (sunitinib) kapott. A terápia effektívnek bizonyult, a 2011 októberében megismételt koponya MR vizsgálat a reziduális tumor méretének 50 %-os regresszióját mutatta. Esetünkkel arra szeretnénk a figyelmet felhívni, hogy a világossejtes veserák távoli áttéteiben multi-kináz gátló készítmény jó terápiás effektussal alkalmazható.

7. GIST ÉS HYPOPHYSIS ADENOMA EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA, VÉLETLEN EGYBEESÉS, VAGY GENETIKAI ÖSSZEFÜGGÉS?Barta György¹, Tóth Miklós², Czirják Sándor³, Csomor Judit⁴, Sápi Zoltán⁴, Vadász János¹¹III. Belgyógyászat - Endokrinológia, Hetényi Géza Kórház Szolnok, ²II. sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem Budapest, ³Országos Idegtudományi Intézet, Budapest, ⁴I. sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem Budapest

Bevezetés: A sella táji tumorok leggyakoribb képviselője a hypophysis adenoma (HA). Populációs vizsgálatok alapján prevalenciája 94/100000. A gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) ritkán előforduló, a gyomor, vagy a belek falából kiinduló mesenchymalis daganat. Prevalenciájára pontos adat nem áll rendelkezésre, az USA-ban kb. 3/100000-re tehető. A GIST mellett gyakran eltérő hisztogenezisű epiteliális daganatot fedeznek fel, így ismert a hypophysis tumorok gyakoribb előfordulása is, de csak néhány alkalommal közöltek olyan esetet, ahol a HA lymphomával társult, annak intravascularis nagy B-sejtes formájával való (IVL) társulása még nem került leírásra.

Beteganyag: 3 esetben észleltük HA és GIST együttes előfordulását. Statisztikai adatok alapján azonban nagyobb esetszám feltételezhető, mely felveti esetleges genetikai összefüggések lehetőségét. Egyik betegünknel hirtelen látótér kiesést okozó suprasellarisan is terjedő térfoglaló folyamat műtéti eltávolításakor a szövettan chromophob sejtes HA mellett, nagy B-sejtes IVL-t igazolt. A kórtörténet rövid, és sikertelen volt, bár a kezelést végző endokrinológus és haematológus team bízott a kedvező kimenetelben. A megfelelően szubsztituált betegben komplett haematológiai remisszió nem volt elérhető. A három eset észlelése alapján felmerült HA és GIST közötti összefüggés, ennek tisztázására genetikai vizsgálatokat végeztünk, de a feltételezett kapcsolatot nem sikerült bizonyítani.

Eredmények, megbeszélés: Az irodalomban eddig nem közöltek HA-ban észlelt IVL-t, korábban csak a hypopituitarizmus okaként mutattak ki kapcsolatot. Eseteink, valamint irodalmi közlések alapján mégis összefüggés feltételezhető a GIST és HA között, elsősorban MEN1 szindróma esetén. A *MEN1* gén polimorfizmus kimutatható a GIST tumorok DNS-ében is, azt sugallva, hogy a két tumor típus között genetikai kapcsolat lehetséges. Ennek bizonyítása nagyobb eset-számot és további vizsgálatokat igényel, emiatt tervezzük más centrumokkal együtt a hasonló esetek feldolgozását.

8. HYPOPHYSIS MACROADENOMA

Mészáros Judit, Gaál Zsolt

Jósa András Oktatókórház, IV. Belgyógyászat, Nyíregyháza

Esetismertetés: 34 éves férfitbeteg 2011 január óta ismert kórtörténete.

Egy éves fejfájásos panaszok, acromegaloid jegyek, neurológiai statusban jobb oldali hemiparesis.

Koponya CT: sellából kiinduló 6x5x4,5 cm-es tumor, hormonális status: hyperprolactinaemia, magas GH szintek.

Therapia: 2x opus-részleges tumorresectio, fractionált irradiatio, bromocriptin és octreotid bevezetése, postoperatív hypophysis insufficiencia kezelése: desmopressin, hydrocortisone, levothyroxin.

MR követés: jelenleg 20x25 mm-es tumortömeg, jelentős regresszio.

Második ciklus octreotid és 10 mg bromocriptin mellett GH <0,1 ug/ml, prolactin és IGF1 szint normalizálódott.

9. ACTH TERMELŐ NEUROENDOKRIN TUMOR A PANCREASBAN – ESETISMERTETÉS

Mitache A.¹, Kelemen D.², Kövér E.³, Molnár K.⁴, Szabó Zs.⁵, Mezősi E.¹

¹PTE KK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, ²Sebészeti Klinika, ³Onkoterápiás Intézet, ⁴Radiológiai Klinika, ⁵Nukleáris Medicina Intézet, Pécs

Az 56 éves nőbeteg vizsgálatai hypertonia, alsó végtagi oedema és végtagzsibbadás miatt kezdődtek, a laborokban jelentős hypokalaemiát észleltek. 2011.09.16-án elvégzett hasi CT vizsgálat többgócú, retroperitonealis lymphadenomegaliát és a pancreas farok régióban elhelyezkedő térfoglalást mutatott. UH-vezérelt biopsia low grade neuroendokrin tumort igazolt. 2011. októberben került az I. sz. Belgyógyászati Klinikára, ahol jelentősen emelkedett ACTH és cortisol értéket találtunk, chromogranin A normális volt. Sandostatin, spironolacton és metopyron kezelés indult. 2011. 10.15-én intenzív osztályos kezelést igényelt septikus shock, neutropenia miatt. Hemokulturából és centralis véna kanülből *E. coli* tenyésztett ki. Állapota rendeződött. Egész test octreotid scintigraphián a pancreas körül inhomogén izotop dúsulás volt látható, gyakori nekrotikus területek, nyirokcsomó konglomeratum kíséretében. 2011.10.27-én bal oldali pancreas resectió történt splenectomiával, a paraaorticus nyirokcsomó konglomeratum megkisebbitésével, profilaktikus cholecystectomiával. A műtét után az ACTH és cortisol érték csökkent, de nem normalizálódott. Szövetten: pancreas neuroendokrin

carcinoma (Gr III. p T3 pN1), tömeges ér és perineuralis invazió, R2 resectio. Onkoteam döntés alapján 2011.12.09-én Cisplatin-Etoposid kemoterápia indult. A 2. ciklust a hasfali seb váladékozása, súlyos pancytopenia miatt halasztották, majd Carboplatin-Etoposid kezelésre tértek át, melyből mostanáig 3 ciklust kapott meg. A kemoterápia mellett folytattuk a Sandostatin LAR kezelést. A 2. ciklus után az ACTH jelentősen csökkent, a cortisol normális tartományban volt. A beteg általános állapota jelenleg kielégítő.

A gyorsan progrediáló, alacsonyan differenciált pancreas neuroendocrin carcinoma által okozott ectopiás Cushing szindróma klinikai képe tünetszegény lehet, a súlyos hypokalaemia és oedema érdemel kiemelés. A betegség terápiája jelenleg megoldatlan.

10. NEUROENDOKRIN THYMUS CARCINOMA MEN 1 SZINDRÓMÁBAN - ESETISMERTETÉS

Sepp K.¹, Valkusz Zs.¹, Csajbók É.¹, Magony S.¹, Tiszlavicz L.², Séllei Á.³, Kiss I.³, Vörös E.³, Wittmann T.¹

¹SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika, ²Pathológiai Intézet, Szeged, ³Euromedic Diagnostics Szeged Kft.

Bevezetés: a multiplex endokrin neoplasma (MEN) szindrómákban a különböző endokrin szervek daganatai jellegzetes társulás szerint, többnyire családon belüli halmozódással fordulnak elő. A MEN 1 szindrómában a jellemző mellékpajzsmirigy adenoma vagy hyperplasia, enteropancreaticus neuroendokrin tumor (NET) és adenohypophysis daganat társulása mellett ritkábban egyéb szervek (mellékvesekéreg, egyéb lokalizációjú NET) daganata is megjelenhet.

Esetismertetés: 38 éves férfibeteg anamnesisében recidiváló vesekövesség szerepelt. Fejfájás kapcsán indult kivizsgálás során csontanyagcsere-zavar gyanúja merült fel, laboratóriumi vizsgálatok primer hyperparathyreosist igazoltak. Lokalizációs vizsgálatok bal oldalon írtak le hyperfunctionáló mellékpajzsmirigyét, amelynek sikeres műtéti kezelése történt. Képalkotó vizsgálatok (mellkasi és hasi CT, somatostatin receptor scintigraphia, sella MR, endosonographia) hypophysis microadenomat, kétoldali mellékvesekéreg hyperplasiát, pancreas területén neuroendokrin tumort, mediastinalis térfoglaló folyamatot véleményeztek. Utóbbi miatt opus történt, szövettan jól differenciált neuroendokrin carcinomat véleményezett, somatostatin analog (SSA) terápia indult. Alkalmazott terápiánk mellett chromogranin A értéke tartósan a normal tartományban van. Genetikai vizsgálat MEN 1 szindrómát okozó génmutációt azonosított.

Megbeszélés: esetünkben a MEN 1 szindróma major összetevői mellett (parathyreoidea adenoma, enteropancreaticus neuroendokrin tumor, prolactinoma) minor komponensként thymus neuroendokrin carcinoma és kétoldali mellékvesekéreg hyperplasia igazolódott. SSA kezeléssel tartós klinikai és biokémiai javulást értünk el.

11. NEM MIND ARANY, AMI FÉNYLIK

Erdei A.¹, Gazdag A.¹, Berta E.¹, Zsíros N.¹, Cseke B.¹, Bodor M.¹, Boda J.¹, Nagy V. E.¹

¹DEOEC Belgyógyászati Intézet, I. sz. Belklinika, Endokrinológia Tanszék, Debrecen

A 48 éves, ischaemias szívbeteg férfi hyperthyreosis típusos tüneteivel jelentkezett klinikánkon. A fizikális vizsgálat során észlelt exophthalmus és a beteg által panaszolt kettőslátás alapján

Graves-Basedow kór és társuló endokrin orbitopathia volt a feltételezett diagnózis. A blikk-diagnózis alapján elvégzett laborvizsgálatok igazolták a hyperthyreosist, de a TRAb és a Tc scan nem támasztotta alá a Graves-Basedow kórt. Bal oldali toxikus adenomára derült fény a pajzsmirigy túlműködés hátterében. A diplopia pedig a korábban nem diagnosztizált myasthenia gravis tünete volt.

A beteg hyperthyreosisa miatt – figyelembe véve súlyos koszorúérbetegségét is – radiojód kezelésben részesült, ami az először feltételezett endokrin orbitopathia esetén nem jött volna szóba. A radiojód kezelés után 4 éve euthyreoid. A myasthenia gravis miatt neurológiai ellenőrzés és kezelés alatt áll.

12. A DE QUERVAIN-THYREOIDITIS KEZELÉSÉNEK TANULSÁGAI – PRÓBAVIZSGÁLATUNK EREDMÉNYEI

Kovács G.L.¹, Szabolcsi Á.², Kovács L.¹, Hubina E.¹, Görömbey Z.¹, Szabolcs I.¹, Dénes J.¹, Góth M.¹
¹MH-Honvédkórház II. Belgyógyászati Osztály Endokrinológiai Részleg, Budapest, ²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar

Bevezetés: A de Quervain thyreoiditis (dQT) ritka betegség, amelyet vírusfertőzésre vezetnek vissza. A betegség diagnózisának felállítása, a kórkép szezonális ingadozása, a betegség optimális kezelése, esetleges szövődményei nem pontosan ismertek.

Betegek és Módszerek: Endokrin Ambulanciánkon 2010 jan.- 2012 jan között felfedezésre került dQT betegek adatait elemeztük a betegség jelentkezése, kezelés melletti szövődmények, HLA B35 előfordulása szempontjából. A vizsgált időintervallumban 9 beteget diagnosztizáltunk: 5 férfit (átlag 40,5év) és 4 nőt (átlag 44év).

Eredmények: Szezonális ingadozást nem találtunk: december-január n=2, február-május n=2, június-november n= 5. A nők mindegyike június-novemberben, a férfiak 5/4 esetben december-május időszakban betegedett meg. A kiindulási átlagos TSH 0,034 µIU/ml; fT4 46,412 pmol/l; fT3 11,383 pmol/l; CRP 80,81 mg/l; süllyedés 67 mm/h volt. A kezelés befejezését követő fél-1 évvel ellenőrizve a betegek mindegyike euthyreoiddá vált (TSH 2,466 µIU/ml, nők:2,26 µIU/ml, férfiak 2,63 µIU/ml).

Mindegyik beteget methylprednisolonnal kezeltük és csak egy esetben észleltünk szövődményt (kórházi kezelés magasabb vércukorszint miatt).

A methylprednisolon induló dózisa: 7 betegnél 2x16mg/nap, további 2 betegnél 2x4mg/nap az alábbiak szerint:

1. beteg: 4 hétig összesen 420mg; 2. beteg 9 hétig összesen 600mg; 3. beteg 5 hétig összesen 240mg; 4. beteg 4 hétig összesen 420mg. 5. beteg 2 hétig összesen 84mg; 6. beteg 7 hétig összesen 532mg; 7. beteg 5 hétig összesen 476 mg; 8. beteg 5 hétig összesen 434mg;. 9. beteg 5 hétig összesen 448mg. A HLA-B35 pozitívnak bizonyult 6 betegnél (nők: 2 pozitív és 2 negatív; férfiak 4 pozitív és 1 negatív). A kis esetszám miatt összehasonlító statisztikát nem végeztünk.

Következtetés: A betegforgalmunkat figyelembevéve a dQT előfordulása ritka, érdemi szezonális ingadozást nem észleltünk. A methylprednisolon kezelés biztonságos, minden esetben teljes gyógyulást eredményezett. A HLA B35 meghatározása a bizonytalan esetekben segíthet a diagnózis felállításában. Vizsgálatunk hosszútávú folytatását tervezzük. (OTKA 68660)

13. RITKA ELŐFORDULÁSÚ MELLÉKVESE ADENOMA ESETESzabó A.¹, Bakó B.¹, Minik K.², Hajnal-Papp R.², Sikorszki L.³, Orosz P.¹¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, II. Belgyógyászat, ²Patológia, ³Általános Sebészet, Miskolc

A szerzők hypokalemiával, enyhe fokú cortisol emelkedéssel, hypertóniával járó ritka előfordulású mellékvese adenomás esetüket ismertetik. Az 52 éves nőbeteg kórelőzményében 4 éve ismert hypertonia szerepel. 2011-ben epekő miatt tervezett opus előtt tensiobeállítás céljából kezelték belgyógyászati osztályon. Observatioja során jelentős hypokalaemiát találtak, emellett novum diabetes mellitusra is fény derült. Hasi CT a jobb vese fölött 94x43x56 mm-es inhomogén, meszesedést tartalmazó terimét írt le, malignitás gyanúja merült fel. A klinikum és a hasi CT eredmény alapján Conn syndroma lehetőségét vetették fel. Az elvégzett hormonvizsgálatok azonban hyperaldosteronismusra nem utaltak, catecholamin metabolitok norm. tartományban voltak, se. cortisol értékei konzekvensen enyhe fokú emelkedést mutattak. A tumor mérete, valamint malignitás lehetősége miatt jobb oldali adrenalectomia történt. A műtét után hasmenés, illetve hypotonia lépett fel, a korábbi hypokalaemia után hyperkalaemia, emellett hypoglykaemia jelentkezett. A klinikai kép mellékvese elégtelenségnek felelt meg, emiatt a beteg belgyógyászati osztályra került áthelyezésre. További glucocorticoid, illetve mineralocorticoid pótlás mellett a beteg tensioja stabilizálódott, hyperkalaemiája rendeződött, szénhidrát háztartása diéta mellett egyensúlyban tarthatóvá vált. Az eltávolított tumor szövettani vizsgálata oxyphyl sejtes adenomát (kissejtes variáns) igazolt, melynek mellékvesében való előfordulása igen ritka, az irodalomban közölt esetek általában jóindulatúak és hormonálisan inaktívak.

14. NYÚLTVELŐI NEUROVASCULARIS KOMPRESSZIÓ, MINT A SECUNDER HYPERTONIA EGYIK RITKA OKA - ESETISMERTETÉSNádas J.¹, Czirják S.², Igaz P.⁴, Vörös E.³, Jermendy Gy.¹, Rácz K.⁴, Tóth M.⁴¹Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest, ²Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest, ³SZTE ÁOK, Radiológiai Klinika, Szeged, ⁴Semmelweis Egyetem II. sz Belgyógyászati Klinika, Budapest

A secunder hypertóniák okának kiderítése sokszor nehéz feladat. A nyúltvelő bal ventrolateralis részének kompressziója a terápia rezisztens hypertonia okaként ritkán diagnosztizált, műtéttel sikeresen kezelhető eltérés.

K.J. 20 éves fiatalember kivizsgálása 1,5 hónapja észlelt vérnyomás kiugrások alapján felmerülő secunder hypertonia gyanúja miatt kezdődött. A részletes kivizsgálás során a hypertonia renovascularis (negatív hasi UH, hasi CT, a. renalis Doppler és dinamikus vesescintigraphia), primer kardiális (negatív echocardiographia, EKG, Holter) eredete kizárható volt. A hypertonia hátterében endokrin mechanizmust sem sikerült igazolni (ismételten normális vizelet catecholamin, chromogranin A szint, megtartott diurnális ritmusú, jól szupprimálható kortizol, normál tartományban lévő renin/aldoszteron, TSH, ACTH és androgénszintek). A carotis UH, a koponya CT és MR vizsgálat eltérést nem jelzett.

A négyyszeresen kombinált antihypertensív terápia ellenére a betegnél egyre gyakrabban jelentkeztek tenziókiugrással járó rosszullétek.

A klinikai kép alapján, az egyéb lehetséges okok kizárása után a hypertonia hátterében neurovascularis kompresszió gyanúja merült fel. Ismételt koponya MR vizsgálatra került sor, mely bal oldalon a nyúltvelő a. vertebralis okozta kompresszióját igazolta a n. vagus kilépési zónájában. Ismételten jelentkező hypertoniás kríziseket követően műtétet javasoltunk, melynek során a bal a. vertebralis és az agytörzs közé izomgraftot helyeztünk.

A műtét után az antihypertensív gyógyszereket csökkenteni lehetett, vérnyomáskiugrás miatti hospitalizációra azóta nem került sor. A diagnózis előtt rövid ideig fennálló hypertonia, a célszervkárosodások hiánya kedvező körülmények, de irodalmi adatok alapján hosszútávon fennmaradó kedvező hatás csak az esetek harmadában várható.

15. TESTMAGASSÁG NÖVEKEDÉSE 23 ÉVES KORBAN, MÁJÁTÜLTETÉS UTÁN VON GIERKE KÓROS BETEGNÉL

Szili B., Bakos B., Kósa J., Nagy Zs., Lakatos P., Takács I.

Semmelweis Egyetem – I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A von Gierke kór (I-es típusú glycogenosis) egy ritka, autoszomális recesszív örök-lődésű anyagcsere betegség. Jellemzője a glukóz-6-foszfátáz enzim defektusa, melynek következtében a glikogénből a szervezet nem tud glukózt előállítani. A betegség tünete emiatt a hypoglycaemia, emelkedett vérsírok, hyperuricaemia, hepatomegalia, májelégtelenség, neutropénia és acidózis. A gyakran kialakuló növekedési elmaradás hátterében a krónikusan alacsony inzulinszint, csökkent IGF-1, a tartós acidózis, a kalóriahiány és a malabszorpció együttese felelős.

Esetismertetés: M.G. 1987-ben született férfi. Már születése után röviddel észlelhető volt növekedéssel elmaradása, alacsony vércukorértékei, hepatomegalia, hyperlipidaemia, anaemia, rekuráló felső légúti hurutok. 14 éves korától visszatérő köszvényes rohamai vannak. 18 éves korában vált ismertté hypothyreosisa és nyitott epiphysis fugái. 20 éves korában végzett genetikai vizsgálattal igazolták az I-es típusú glycogenosis „b” típusát. 20 éves korában igazolódott súlyos osteoporosisa is. Az alapbetegség következményeként hypogonadotrop hypogonadismus alakult ki.

23 éves korában májátültetés történt. Ezt követően szénhidrát anyagcseréje rendeződött. A transzplantáció után, 23 éves korában gyors magasságnövekedés indult meg (12 cm két év alatt!), és az jelenleg is tart. Adekvát D-vitamin és kalcium szupplementáció mellett csontanyagcseréje is javult.

Megbeszélés: A 20. életév utáni testmagasság növekedés rendkívül ritka. Korábbi közlemények csak néhány cm-es magasságnövekedésről számoltak be glycogenosis miatt májtranszplantált betegeknél. A testmagasság ilyen késői és nagymértékű növekedése a világon egyedülálló. A növekedés fenntartása, a kalcium-anyagcsere optimalizálása valódi kihívást jelent a gondozó orvosok számára.

16. JAVÍTHAT-E A NÖVEKEDÉSI HORMONNAL KEZELT PÁCIENSEK EGYÜTTMŰKÖDÉSÉN TECHNIKAI SEGÍTSÉG?

Muzsnai Ágota, Péter Ferenc

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

Bevezetés: Az utóbbi időben egyre több szó esik a növekedési hormonnal (GH) kezelt betegek együttműködésének (compliance) és a terápia eredményességének kapcsolatáról. Fontos a betegek felelős bevonása a terápia indításakor, de éppoly fontos az optimális eredmény eléréséhez annak megtartása a sokéves kezelés ideje alatt. A szerzők vizsgálatukban arra keresik a választ, hogy milyen a GH-val kezelt hazai páciensek együttműködése? Van-e szükség az adherens magatartás megszerzéséhez, fenntartásához a beteg számára is egyértelmű visszajelzésre? Menyiben segíti az orvost ezen törekvésében egy naplót helyettesítő technikai eszköz?

Anyag és módszer: A minicomputerrel vezérelt növekedési hormonadagoló eszközt (EP) is alkalmazó endokrinológusok körében kérdőíves módszerrel történt a felmérés. 14 kérdés foglalkozott a kezelt páciensek együttműködésével, 2 kérdés a potenciális használóra fókuszált. További 5 a kezelés indítására, 3-3 az eszköz betanítására és használatára vonatkozott.

Megbeszélés: Compliance-gond jelen van a hazai betegek körében is csaknem 20 %-ban, amely probléma ugyanazon betegnél gyakran ismétlődik. A verbális együttműködés jobb, de nem objektívizálható. Az EP betanítása kb. 30%-kal több időt vesz igénybe, mint a hagyományos tollak, 1%-ban bizonyult túlságosan bonyolultnak. A visszakerdezhető naplófunkció minden esetben szempont az EP választásakor.

Következtetés: Szükséges a növekedési hormonnal kezelt hazai páciensek együttműködését javítani, ebben segítségére van a minicomputerrel vezérelt EP eszköz visszakerdezhető naplója mind a betegnek, mind a kezelőorvosnak.

SZABAD ELŐADÁSOK

2012. május 18.

JÓDIZOTÓP KEZELÉS HOSSZÚ-TÁVÚ HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA

Bakos B.¹, Takács I.¹, Nagy Zs.¹, Kósa P. J.¹, Balla B.¹, Tóbiás B.¹, Halászlaki Cs.¹, Szili B.¹, Lakatos P.¹

¹Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: Jelen előadásunkban a Semmelweis Egyetem I. sz. Belklinikán 1999 óta a benignus hyperthyreosisok kezelésében alkalmazott új típusú szemikvantitatív jódizotóp kezelési protokoll eredményeit ismertetjük, emellett egy a kezelés kimenetelét előrejelző új prognosztikai faktort mutatunk be.

Betegek: Retrospektív vizsgálatunk 326, 1999. január 1. és 2010. december 31. között klinikánkon kezelt beteg adatait összegzi. A súlyozott átlagos követési idő 5.7 (1.0-11.7) év. A betegek 64 százaléka Basedow kórban, míg a maradék 36 százalék uni- vagy multinoduláris toxikus golyvában szenvedett.

Módszer: A betegek pajzsmirigystátuszának kontrollja a kezelés után 1, 3, 6 és 12 hónappal, később pedig évenként történt. A funkció megítéléséhez a tünetek és panaszok értékelése mellett a TSH, FT3, és FT4 szinteket vettük alapul.

Eredmények: Basedow kórban a recidíva arány a kezelés után 5% volt, és öt év elteltével is változatlan maradt. Toxikus adenomák esetében az egy éves 6% -os recidíva arány öt év alatt 7%-ra emelkedett. 5 év után a Plummer kóros betegek 70%-a euthyreotikus volt, míg a Basedow-kóros betegek 78%-a hypothyreotikussá vált, és csak 17%-uk maradt euthyreotikus. Kimutattunk egy, az irodalomban korábban még nem közölt összefüggést a TSH szint terápiaát követő korai normalizálódásának elmaradása és a Basedow kór recidívájának valószínűsége közt.

Megbeszélés: Eredményeink nemzetközi összehasonlításban is jónak számíthatnak, így alátámasztják a klinikánkon alkalmazott izotópkezelési metódus létjogosultságát.

A SPECT-CT VIZSGÁLATOK KLINIKAI JELENTŐSÉGE DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOS BETEGEK NAGY DÓZISÚ RADIOJÓD TERÁPIÁJÁT KÖVETŐEN

Rucz K.¹, Bajnok L.¹, Bódis B.¹, Weninger Cs.², Schmidt E.³, Szabó Zs.³, Szekeres S.³, Zámbo K.³, Mezősi E.¹

¹PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika, ²Radiológiai Klinika, ³Nukleáris Medicina Intézet, Pécs

Bevezetés: A differenciált pajzsmirigy rákok (DTC) nagy dózisú radiojód kezelése a remnant ablatio és az ismert áttétek kezelése mellett alkalmas az addig ismeretlen áttétek felderítésére is. Erre korábban a posztterápiás egész test vizsgálat és planáris felvételek szolgáltak.

Betegek és módszer: 2007. július 01-től lehetőségünk nyílt a posztterápiás vizsgálatok során SPECT-CT végzésére. 2012.03.15-ig 188 betegnél 260 vizsgálat történt. Férfi:nő arány = 47:141, 151 betegnél egy vizsgálat volt, a többiek több, maximum hat kezelésen estek át. Minden betegnél egész test felvétel (5 cm/min), planáris (100K) és SPECT-CT felvétel (SPECT: két detektor, 50 sec/frame, 64 frame; CT: low dose, 16 szeletes spirál CT, 120 KeV, 50 mAs) készült a nyak és a

mellkas, szükség esetén egyéb testrész területéről, 6 nappal a terápiás dózis (1100-3700 MBq) per os bevitelét követően.

Eredmények: 122 esetben (47%) csak a maradék pajzsmirigy szövetnek megfelelően volt izotópdúsulás. 16 vizsgálat (6%) során izotóp felvétel nem igazolódott és a CT sem mutatott kórosat (ismételten kezelt betegek). 96 vizsgálat (37%) során izotóp felvevő áttétre derült fény, amelyhez CT morfológiai eltérés is kapcsolódott. 22 esetben (8%) a kórosnak ítélt izotóp felvételt nem kísérte CT eltérés. 21 vizsgálat (8%) során derült fény izotópot nem halmozó áttétre. 79 vizsgálat nyirokcsomó, 41 tüdő, 19 csont és 12 egyéb lokalizációjú áttétet mutatott. 23 vizsgálat során olyan szokatlan, aspecifikus izotóp halmozás ábrázolódott az egész test felvételen, amelynek magyarázatát a CT vizsgálat adta: nyakon hagyott idegentest, gluteális haematoma, fertőzött seb a végtagon, vesecysta, hiányzó fognak megfelelő halmozás, testfelszínen, hajon szétkent izotóp. 19 esetben történt műtét a vizsgálat során azonosított nyirokcsomó áttétek eltávolítására, ezek nagyobb része korai, gamma-szonda vezérelt beavatkozás volt.

Következtetések: A SPECT-CT vizsgálat végzése jelentősen javítja a posztterápiás scan diagnosztikai értékét, lehetővé teszi a metastasisok pontos lokalizálását, a műtermékek elkülönítését, segít a terápiás terv kialakításában, a korai műtét indikációjának felállításában.

AZ AORTAFAL MEREVSÉG (STIFFNESS) VÁLTOZÁSA DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK MIATT GONDOZOTT BETEGEKBEN, HYPOTHYREOSISBAN ÉS SZUBKLINIKUS HYPERTHYREOSISBAN

Gazdag A.¹, Jenei Z.¹, Boda J.¹, Bodor M.¹, Cseke B.¹, Erdei A.¹, Zsíros N.¹, Nagy V. E.¹

¹DEOEC, Belgyógyászati Intézet, I. sz. Belklinika, Endokrinológia Tanszék, Debrecen

Bevezetés: Az aortafal merevségének (stiffness) meghatározása a kardiovaszkuláris rizikó becslésére szolgáló vizsgálómódszer. Vizsgálatunkban az aorta stiffness-t, a szív bal kamra szisztolés- és diasztolés funkcióját határoztuk meg differenciált pajzsmirigy karcinóma (DTC) miatt műtéten átesett betegekben szubklinikus hyperthyreosisban (SH) és iatrogén hypothyreosisban (HO).

Betegek, módszerek: 24 differenciált pajzsmirigyrák (DTC) miatt thyreoidectomián átesett nőbeteg vett részt a vizsgálatban (átlag életkor 42.4 ± 8.1 év). SH-ban ($sTSH 0.24 \pm 0.11$ mU/L) és HO-ban ($sTSH 89.82 \pm 29.36$ mU/L) biokémiai (thyreoglobulin, pajzsmirigy funkció, lipid szintek, homocystein, C-reaktív protein, fibrinogén, von Willebrandt faktor aktivitás) és szívultrahangos vizsgálat történt. A kapott eredményeket egészséges kontroll csoport eredményeivel vetettük össze.

Eredmények: Az aorta stiffness szignifikánsan nőtt mind HO-ban (6.04 ± 2.88), mind SH-ban (9.27 ± 4.81) a kontroll csoporthoz képest (3.92 ± 1.84). Nem volt szignifikáns különbség a bal kamra funkció között a három csoportban. A diasztolés funkciót jelző E'/A' érték egészségesek eredményéhez képest (1.34 ± 1.02) szignifikánsan alacsonyabb volt HO-ban (1.13 ± 0.98), és ez utóbbihoz képest is rosszabb eredményt kaptunk SH-ban (1.0 ± 0.14). A stiffness pozitív korrelációt mutatott a von Willebrandt faktor ($r=0,61$), fibrinogén ($r=0,51$) és fT4 ($r=0,65$) szintjével.

Összefoglalás: Az élethosszig tartó, szupresszív adagban alkalmazott thyroxin pótlás kedvezőtlenül hat a szív – és érrendszerre. Ezért a DTC miatt gondozott betegek esetében egyedileg kell meghatározni a TSH szupresszió mértékét, figyelembe véve a tumor recidíva kockázatát és a kardiovaszkuláris rizikót is, különösen társbetegségek esetén.

GENETIKAI ELTÉRÉSEK PAJZSMIRIGY DAGANATOS MAGYAR BETEGEKBEN

Tóbiás B.¹, Balla B.¹, Kósa J.¹, Bölöny E.¹, Takács I.¹, Horváth H.¹, Nagy Z.¹, Horváth E.¹, Speer G.¹, Horányi J.², Járay B.³, Székely E.³, Istók R.³, Székely T.³, Lakatos P.¹

¹Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinika, Budapest, ³Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: Az utóbbi években a felderített pajzsmirigyrákos megbetegedések száma drámaian megemelkedett. A korai diagnózist lehetővé tevő, illetve a betegség prognózisát befolyásoló paraméterek, elsősorban genetikai eltérések keresése napjainkban előtérben áll.

Kitűzött célok: A vizsgált genetikai eltérések ismerten befolyásolják a daganatok dignitását, illetve a kórfolyamat kimenetelét. Jelen munkánkban 4 szomatikus génmutáció (BRAF, HRAS, NRAS, KRAS) és 4 génátrendeződés (RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8ex7/PPARGgamma, PAX8ex9/PPARGgamma) jelenlétét elemeztük összesen 246 műtéti pajzsmirigy szövetmintában, amelyből 125 tumoros volt, 121 pedig a daganat által nem érintett területről származott.

Módszerek: A génmutációk elemzését fluoreszcens jelölésen alapuló melting pont módszerrel végeztük Light Cycler készülékkel. A génátrendeződéseket specifikus TaqMan-próba alapú valós idejű PCR technikával vizsgáltuk.

Eredmények: A szövettanilag papillaris carcinomának (PTC) megfelelő mintákban (106 minta) 40 BRAF, 1 NRAS, 1 HRAS és 1 KRAS mutációt (összes PTC-s minta 39,6%-ában fordult elő mutáció), 1 RET/PTC3, 5 RET/PTC1 génátrendeződést találtunk (összes sikeresen izolált RNS 10,2%-ában fordult elő génátrendeződés). Follicularis carcinomában (FTC) (12 minta) 2 BRAF, 3 NRAS, 1 HRAS mutációt találtunk (összesen 50%-ban voltak jelen mutációk a FTC-s mintákban). Az egyéb (anaplasticus, follic. adenoma) tumortípusokban (7 minta) 1 NRAS mutációt sikerült azonosítani.

Értékelés: Magyarországon elsőként munkacsoportunk vizsgálta ekkora mintaszámban a különböző pajzsmirigy tumorokban fellelhető szomatikus mutációk és génátrendeződések arányát. Az általunk talált mutáció-gyakorisági adatok a BRAF gén tekintetében hasonlatosak az eddig közölt nemzetközi irodalmi adatokhoz. Ugyanakkor, a RAS és RET/PTC eltérés előfordulása ritkább volt anyagunkban, mint az az irodalom alapján várható lett volna. PAX8/PPARGgamma génátrendeződést nem találtunk, noha az eddigi közlések szerint ez a follicularis carcinomák egyharmadában van jelen.

A CYP24A1 GÉN KIFEJEZŐDÉSÉNEK FOKOZÓDÁSA HUMÁN PAPILLÁRIS PAJZSMIRIGYTUMOR SZÖVETBEN

Balla B.¹, Kósa J.¹, Tóbiás B.¹, Takács I.¹, Nagy Zs.¹, Horányi J.², Járay B.³, Székely E.³, Halászlaki Cs.⁴, Lakatos P.¹

¹Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinika, Budapest, ³Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet, Budapest, ⁴Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Szent Margit Telephely, IV. sz. Belgyógyászati Osztály, Budapest

Bevezetés: Az aktív 1,25-(OH)₂D₃-vitamin (1,25-D₃) sejtproliferációt gátló, valamint apoptosist indukáló hatása napjainkban már számos különböző daganat típus esetén igazolt. Korábban kimutatták a 1,25-D₃ semlegesítését végző 24-hidroxiláz enzim (CYP24A1) megemelkedett expresszióját immortalizált pajzsmirigytumor sejtvonalakban *in vitro* kalcitriol kezelést kö-

vetően. Munkánk célja a CYP24A1, továbbá az aktivációban szerepet játszó 1-alfa-hidroxiáz (CYP27B1) gének kifejeződésének vizsgálata humán pajzsmirigy carcinomákban.

Anyagok és módszerek: A vizsgált 52 szövetminta párból (papillaris tumor és ép szövet ugyan-abból a betegből) RNS-t nyertünk ki Roche High Pure Total RNS izoláló rendszer segítségével. Reverz transzkripciót követően az egyes mintákban ABI 7500 kvantitatív valós-idejű PCR rendszeren Taqman alapú előre tervezett génexpressziós kitek felhasználásával határoztuk meg a kiválasztott gének kifejeződésének mértékét.

Eredmények: A CYP24A1 gén szignifikánsan fokozott transzkripció aktivitását mutattuk ki valamennyi papillaris carcinomában összehasonlítva ugyanattól a betegtől származó ép kontroll pajzsmirigy szövettel. Az expresszió fokozódása esetenként elérte a 300-szoros mértéket. A CYP27A1 gén átíródásában nem azonosítottunk markáns változást az neoplasticus és normál állapotok között.

Következtetések: A humán pajzsmirigyekben megfigyelt megnövekedett CYP24A1 génkifejeződés eredményein alapulva nagyobb dózisú D3-vitamin használata és/vagy CYP24A1 enzim gátlók fejlesztése, illetve 24-hidroxiáz-rezisztens D-vitamin analógok alkalmazása új megközelítést nyithat egy hatékony anti-tumor terápiás stratégia kidolgozására rosszindulatú differenciált pajzsmirigy daganatok esetén.

PAJZSMIRIGYELLENES AUTOANTITEST POZITÍV INFERTILIS/VETÉLŐ NŐK PERIFÉRIÁS LYMPHOCYTÁINAK VIZSGÁLATA

Mikó É.¹, Szereday L.¹, Bogár B.¹, Meggyes M.¹, Barakonyi A.¹, Várnagy Á.², Bódis J.², Szekeres-Barthó J.¹, Mezősi E.³

¹PTE KK, Orvosi Mikrobiológia és Immunitástani Intézet, ²Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, ³I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Régóta ismert tény, hogy a szérumban megjelenő pajzsmirigyellenes autoantitestek (anti-TPO, anti-TG) és a női infertilitás/korai vetélés között szoros összefüggés mutatható ki. Érdekes az a megfigyelés, hogy a betegek pajzsmirigyhormon terápiája a reprodukciós képességet is javítja, még euthyreoid állapotban is.

Ugyanakkor nagyon kevés irodalmi adattal rendelkezünk ezen betegcsoport immunstátuszát illetően, pedig egyéb igazolható elváltozás hiányában valószínűsíthető, hogy az infertilitás/vetélés hátterében patológiás anyai immuntolerancia mechanizmusok állnak.

Jelen munka során pajzsmirigyellenes antitest pozitív infertilis nők (N=20) perifériás lymphocytáinak fenotípusos és funkcionális vizsgálatát végeztük el, flow cytometriás analízissel. Eredményeinket egészséges donorok (N=20) értékeivel hasonlítottuk össze.

Előzetes eredményeink arra engednek következtetni, hogy az egészséges donorok és az autoantitest pozitív nők perifériás lymphocytáinak fenotípusa nagymértékű különbséget mutat mind a szubpopulációk, mind pl. a felszíni receptorexpressziót illetően. Ugyanakkor a lymphocyták thyroxin kezelése nem járt a citokin termelés változásával.

Mindezekből arra következtethetünk, hogy a szérumban megjelenő pajzsmirigyellenes autoantitestek mögött komplex immunológiai elváltozások állnak, mely többek között negatívan befolyásolhatják a terhesség létrejöttét/sikeres kimenetelét.

A kutatás az OTKA 77717, 34039/KA-OTKA/11-14 és a 34039/KA-OTKA/11-19 pályázat támogatásával valósult meg.

KÖNNYMINTÁK CITOKIN ÉS PAI-1 TARTALMÁNAK VIZSGÁLATA ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN

Ujhelyi B.¹, Gogolák P.², Erdei A.³, Zsíros N.³, Boda J.³, Bodor M.³, Rajnavölgyi É.², Berta A.¹, Nagy V. E.³

¹DEOEC Szemklinika, ²Immunológiai Intézet, ³I. sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Tan-szék, Debrecen

Bevezetés: Az endokrin orbitopathia (EOP) autoimmun megbetegedés, melyben a könnyfilm összetétele megváltozik. Célkitűzésünk a könny citokin és PAI-1 tartalmának vizsgálata volt.

Betegek és módszer: Huszonhét EOP beteg 54 szeméből (21 nő, 6 férfi, kor 43.4 ± 15.2 év), 9 szemetület nélküli Graves-Basedow kóros (GB) beteg 18 szeméből (8 nő, 1 férfi, kor 46.8 ± 11.7 év), kontrollcsoportként 12 egészséges alany 24 szeméből (7 nő, 5 férfi, kor 38.6 ± 13.8 év) gyűjtöttünk könnymintát. Minden beteg részletes szemészeti vizsgálaton esett át, Clinical Activity Score (CAS) meghatározással. A könnyminták TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-17A, IL-13, RANTES és PAI-1 tartalmának meghatározása multiplex bead array technikával történt. A koncentrációkból és mintavételi időből meghatároztuk a markerek könnybe való szekréciós rátáját (release).

Eredmények: Az IL-1 β , IL-6, IL-13, IL-17A, IL-18, TNF- α és RANTES release értéke szignifikánsan magasabbnak bizonyult az EOP csoportban a kontrollcsoporthoz viszonyítva. EOP és GB, valamint GB és kontroll csoportok között nem találtunk szignifikáns eltérést citokin release vonatkozásában. Az EOP csoportban pozitív korrelációt találtunk az IL-6 és a CAS ($r=0.27$, $p<0.05$), valamint PAI-1 release és a CAS ($r=0.24$, $p<0.05$) között. PAI-1 vonatkozásában a release érték a GB csoportban a kontrollhoz képest szignifikánsan magasabbnak, az EOP csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

Megbeszélés: Endokrin orbitopathiában a könnyfilm citokin és PAI-1 összetétele megváltozik. A citokinek megjelenése a könnyben feltételezhetően az autoimmun folyamat következménye. Az emelkedett IL-6 release az immunológiai aktivitásra utaló jel lehet.

ENYHE ENDOKRIN ORBITOPATHIÁBAN SZENVEDŐ NŐKBEN A KLINIKAI AKTIVITÁS PONTSZÁMOK JAVULNAK ADJUVÁNS SZELÉNPÓTLÁS MELLETT

Molnár J.¹, Balázs Cs.²

¹Molza Medical Kft., Budapest, ²Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

Bevezetés: A szelén esszenciális nyomelem. Néhány munkacsoport évek óta szelénpótlást javasol autoimmun thyreoiditisben szenvedő betegeknek emelkedett anti-TPO-értékek esetén. A közelmúltban európai ajánlást tettek közzé, mely szerint szelén adása enyhe endokrin orbitopathiában is ajánlott.

Betegek: A vizsgálatban 11 nő (életkor: 31-79 év) vett részt, akikben Graves-Basedow-kór tálján kialakult enyhe orbitopathiát észleltünk.

Módszer: A betegek jelentkezésekor és a szelénpótlás megkezdése után 1-6 hónappal rögzítettük az orbita státuszát mind az ATA, mind a klinikai aktivitás pontszám (CAS) szerint. Meg-

határoztuk a TSH, fT4, fT3, TSH-R elleni antitest, anti-TPO és anti-TG értékeket. Minden beteg pajzsmirigyhormon és antitest eredményeinek, valamint orbita-státuszának megfelelő kezelés mellett adjuváns kezelésként 100, ill. 200 µg szelént kapott. A szelénpótlás megkezdése előtt és 1-6 hónap múlva meghatároztuk a szérumszelén koncentrációt.

Eredmények: Az ATA score eredmények 10 beteg esetében javultak, egy nőnél egyelőre nem tapasztaltunk változást. A klinikai aktivitás pontszámok mind a 11 betegnél javuló tendenciát mutattak. A szelénpótlás megkezdése előtt a betegek átlagos szérumszelén koncentrációja $75,08 \pm 11,55 \mu\text{g/l}$ volt, majd 1-6 hónappal később $84,21 \pm 6,76 \mu\text{g/l}$ ($p < 0,05$).

Megbeszélés: Hazánkban először adtunk adjuváns szelénpótlást 11 endokrin orbitopathiában szenvedő nőnek. Az eredmények biztatóak, a jelenleg gondozott betegek szelénpótlását az európai ajánlásnak megfelelően folytatjuk.

SZÉRUM SZELÉNKONCENTRÁCIÓK VÁRANDÓS NŐKBEN, GRAVES-BASEDOW-KÓRBAN SZENVEDŐ ÉS EGÉSZSÉGES NŐKBEN: SZÜKSÉGES-E SZELÉNPÓTLÁS?

Garamvölgyi Zoltán¹, Molnár Jeannette², Balázs Csaba³, Adányi Nóra⁴, Rigó János Jr.¹

¹Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Molza Medical Kft., Budapest, ³Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

⁴Központi Élelmiszerkutató Intézet, Budapest

Bevezetés: A szelén esszenciális nyomelem, melynek jelentősége autoimmun thyreoiditisben és enyhe endokrin orbitopathiában egyre inkább kerül előtérbe. Ajánlott napi bevitele nőkben 55 µg, férfiakban 70 µg, terhességben 60 µg. Közismert, hogy Magyarországon a szelénellátottság szuboptimális.

Betegek: A vizsgálatban 97 várandós és 33 egészséges kontroll nő vett részt, valamint 11 nő, akikben enyhe endokrin orbitopathiát észleltünk. A terhes nők vérvétele a második trimeszterben történt.

Módszer: A szérumszelén koncentrációt hidrid generációs atomabszorpciós spektrometriával határoztuk meg.

Eredmények: Várandós nőkben szignifikánsan alacsonyabb szérumszelénkoncentrációkat mértünk ($46,77 \pm 12,04 \mu\text{g/l}$) mint nem terhes nőkben ($77,19 \pm 12,88 \mu\text{g/l}$). A Graves-Basedow-kórban szenvedő és egészséges nők szelénszintje nem különbözött. A szelénkoncentrációk terhes nőkben 22,95 és 77,90 µg/l között ingadoztak, a medián szelénszint 44,70 µg/l volt. Nem terhes nőkben 45,80 és 107,43 µg/l közöttiek voltak a szérumszelénkoncentrációk (medián: 74,67 µg/l).

Megbeszélés: Mérési eredményeink szerint általános szelénpótlás nem szükséges. A várandós nőkben mért szelénkoncentrációk alacsonyabbak, mint a nemzetközi irodalomban közölt értékek. Szelénpótlás mérlegelendő 40 µg/l alatti szelénszint esetén, 100 µg/l feletti szelénkoncentráció esetén pedig szelénpótlás csak válogatott esetekben tűnik indokoltnak.

POSZTER VIZIT 2.

17. XANTHOMATOSUS HYPOPHYSITIS

Csajbók É.¹, Magony S.¹, Sepp K.¹, Valkusz Zs.¹, Barzó P.², Tiszlavicz L.³

¹SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika, ²Idegsebészeti Klinika, ³Pathológiai Intézet, Szeged

Bevezetés: A xanthomatosus hypophysitis a primer hypophysitisek legritkább fajtája. Jellemzője a hypophysis elülső lebenyében kevert gyulladásos sejtes beszűrődése, melyet habos histiocyták, plazmasejtek és kis érett lymphocyták alkotnak. A szakirodalomban is igen kevés eset került ismertetésre.

Betegünk: Egy 23 éves férfi esetét ismertetjük.

Módszer, eredmények, megbeszélés: Betegünknek 2009-től erős, **cluster jellegű fejfájásai** jelentkeztek. 2011. áprilisban hirtelen polyuria-polydipsia jelentkezett. **Diabetes insipidus** igazoltunk, a hypophysis elülső lebeny funkciók normálisnak bizonyultak: TSH:1,3 mIU/l (norm.:0,27-4,2 mIU/l), FSH:2,4 IU/l (norm.:1,5-12,4 IU/l), LH:3,7 IU/l (norm.:1,5-8,6 IU/l), PRL:197 mIU/l (norm.:86-324 mIU/l), ACTH:7,78 pm/l (norm.:1,6-13,9 pm/l), reggel 8 órakor cortisol:444 nm/l (norm.:171-536 nm/l). ddAVP kezelésre diuresise normalizálódott. A sella MRI a hypophysisben egy 14x10x17 mm-es, karéjózott szélű, inhomogén kontrasztanyag halmozást mutató képletet látott, a neurohypophysis hyperintens signaljának kiesése mellett. 2011. 06.15-n transsphenoidal behatolásból a térfoglaló folyamat eltávolításra került. Szövettan **xanthomatosus hypophysitis** igazolt. A beteg a perioperatív időszakban rövid ideig glükocorticoidot kapott, majd az elhagytuk. A postoperatív hypophysis elülső lebeny funkció felmérése nem mutatott eltérést: cortisol 08 h: 404nm/l, ACTH:6,49pm/l, FSH:3,1mIU/l, LH:4,2mIU/L. ddAVP adására továbbra is szükség volt. Két hónappal a glükocorticoid kezelés felfüggesztése után ismét erős, cluster típusú fejfájás jelentkezett. Alacsony cortisol érték (08 h.:96 nm/l) igazolódott csökkent ft4- (10.5 pm/l) és tesztoszteron- (3,44 nm/l, norm.: 9,9-28 nm/l), normál FSH- (3,3mIU/L) és LH- (2,8mIU/L), ACTH- (3,38pm/l), TSH-(1,32mIU/l) mellett. LHRH terhelésre FSH:2,8-5,1mIU/l, LH:2,9-13,8 mIU/l lett. A kontroll sella MRI a korábban tumorként leírt képletet nem azonosította, a hypophysisben egy, suprasellarisan is-, csaknem a chiasmaig terjedő, inhomogén halmozást igazolt. Glükocorticoid pótlást kezdtünk, hatására a beteg fejfájása megszűnt. Levothyroxin - és tesztoszteron kezelést indítottunk, spermium-fagyasztás történt. A továbbiakban a beteg fájdalma megszűnt. Sella MRI az elváltozás lényegi progresszióját nem igazolta.

Összefoglalás: A **xanthomatosus hypophysitis** klinikai lefolyása betegünknel a szakirodalomban szereplő esetekéhez hasonló volt **panhypopituitarismushoz** vezetett.

18. D VITAMIN ELLÁTOTTSÁG EGÉSZSÉGES FELNŐTTEK KÖRÉBEN

Horváth D.¹, Virágh É.¹, Toldy E.^{2,3}, Kovács L. G.^{2,4}, Lőcsei Z.¹

¹Vas Megyei Markusovszky Kórház, Általános Belgyógyászati Osztály, ²Központi Laboratórium, Szombathely, ³PTE ETK, Diagnosztikai Intézet, Pécs, ⁴PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

Tanulmányunkkal a Vas megyei véradókban, illetve idősebb egészséges önkéntes felnőttekben kívántuk felmérni a D vitamin ellátottságot.

Anyag és módszer: 178 krónikus betegségben nem szenvedő, aktív életvitelű egyén (átlagéletkoruk $41,3 \pm 17,8$ év; 68 férfi, 110 nő, közülük 41-en antikoncipienst (AC) szedtek) szérumból határoztuk meg a 25(OH)D vitamin és PTHi (ECLIA, CPBA, Cobas, Roche) szinteket. A mintavétel július és október között történt. Az AC-t nem szedőket (N=137) két korcsoportba osztottuk: <40 év (nő: 36; férfi: 25), valamint >40 év (nő: 33; férfi: 43). Az AC szedő nőkhez kontrollként használtuk a fiatal nők, azonos estszámú, életkorban illeszthető csoportját.

Eredmények: Az azonos korcsoportba tartozó férfiak és nők között a 25(OH)D vitamin szintekben nem találtunk szignifikáns különbséget. Összességében a D-vitamin hiány illetve, elégtelen esetek az idősebbek 52 %-ában, a fiatalok 41 %-ában ($p < 0,05$) fordult elő. A fiatalabbak 25(OH)D szintjei szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabbak voltak az idősebbekhez képest ($83,8 \pm 24,7$ vs $74,1 \pm 29,2$ nmol/l). Ezzel egybehangzóan a >40 évesek PTHi szintjei szignifikánsan magasabbak voltak a <40 éves korúakhoz képest ($35,3 \pm 14,7$ vs. $23,6 \pm 8,1$ pg/ml; $p < 0,0001$). A fiatal (29 ± 7 év) nők körében az AC-ét szedők 25OHD szintje szignifikánsan magasabb volt (102 ± 23 vs. $86,4 \pm 23,4$ nmol/l; $p < 0,01$), míg a PTHi szintjük között nem volt különbség. A D-vitamin hiány, illetve elégtelenség az AC csoportban szignifikánsan ($p < 0,05$) ritkább (12%), mint az AC-ét nem szedőkben (32%). A 25(OH)D vitamin és a PTHi között szignifikáns negatív korreláció csak az AC csoportban ($r = -0,34$; $p < 0,05$) és a >40 éves nők ($r = -0,62$; $p < 0,0001$) között igazolódott.

Következtetések: a megynkben is észlelt D-vitamin hiány felhívja a figyelmet a D-vitamin szubsztitúció szükségességére. Az AC-t szedők esetében a rendkívül jónak ítélt vitamin ellátottság mellett észlelt negatív korreláció a 25OHD és PTHi között felveti, hogy a D-vitamin kötőfehérje koncentrációjának növekedése következményeként mért magas D-vitamin szintek tévútra vezethetnek.

19. FERTILIS KORBAN LÉVŐ NŐK NÉHÁNY, CSONTANYAGCSERÉT ÉRINTŐ BETEGSÉGÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Csupor E.¹, Ács T. B.^{2,3}, Ács O.⁴, Ferencz V.⁵, Mészáros Sz.⁵, Tóth E.⁶, Horváth Cs.⁵

¹Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat, Budapest, ²Semmelweis Egyetem Doktori Iskola, ³Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, ⁴Semmelweis Egyetem, ÁOK, ⁵Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ⁶Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály, Kistarcsa

Bevezetés: A polycystas ovarium szindróma (PCOS), a laktázelégtelenség, a vesekövesség, a pajzsmirigybetegek- népbetegségek. Munkánk célja volt megvizsgálni, hogy vajon a fertilis korú nőknél, mely betegség fennállta befolyásolja leginkább kórosan a csontanyagcsere paramétereit, a csont ásványianyag tartalmát, és a csonttörések előfordulását.

Anyag és módszer. Betegek: Összesen 92 fertilis korú nőt ($32,6 \pm 5,2$ év) vizsgáltunk, 4x 23 fős (laktázelégtelen, PCOS, veseköves, kezelt hypothyreosisos) betegcsoportot létrehozva.

Módszer: A csont ásványianyag tartalmát DEXA) módszerrel mértük, a rutin laboratóriumi paramétereket, a csont-markereket (PTH, β -CrossLaps, 25-OH D3, OC)- immunkémiai módszerrel vizsgáltuk. A csonttörések előfordulását rögzítettük, a kapott adatok statisztikai feldolgozása számítógépes program (ANOVA, Post-Hoc Test Bonferroni) segítségével történt.

Eredmények: A csoportok eredményeit ($p < 0,05$) összehasonlítva : a csont ásványianyag tartalom a veseköves nőknél a combnyakon volt a legalacsonyabb ($Z_{sc} : -2,3 \pm 0,59$), minden be-

tegcsoportban a csonttörések előfordulása magas volt (40,8%), a se 25-OH D3vitamin szint (27,8-36,4±6,4nmol/l) alacsony volt, de statisztikai különbség nélkül.

Megbeszélés: A fertilis korban a népbetegségek időben történő felkutatása, kezelése (megfelelő dózsisú D-vitamin pótlás) az osteológiai prevenció, törés prevenció részévé kell, hogy váljon.

20. A RÖVID TÁVÚ QT-VARIABILITÁS VIZSGÁLATA POLYCYSTÁS OVARIUM SZINDRÓMÁBAN

Takács Róbert¹, Orosz Andrea², Csajbók Éva¹, Magony Sándor¹, Nemes Attila³, Baczkó István², Várkonyi Tamás¹, Valkusz Zsuzsanna¹, Kempler Péter⁴, Wittmann Tibor¹, Papp Gyula^{2,5}, Varró András^{2,5}, Lengyel Csaba¹

¹SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged, ²SZTE Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged, ³SZTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged, ⁴Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ⁵MTA-SZTE Keringésfarmakológiai Kutatócsoport, Szeged

Bevezetés: A szívizom polycystás ovarium szindrómában (PCOS) fellépő repolarizációs eltéréseiről ezidáig kevés és ellentmondásos adat látott napvilágot. Vizsgálatunk célja annak tanulmányozása volt, miként változnak az EKG kamrai repolarizációt jellemző paraméterei PCOS-ban.

Betegek és módszerek: A vizsgálatban 25 PCOS beteg és 25 egészséges kontroll vett részt. Az EKG jeleket számítógépes rendszer segítségével regisztráltuk és off-line módon elemeztük. A kamrai repolarizáció jellemzésére a QT-, valamint a Bazett, Fridericia és Hodges szerint korrigált QT-szakaszt (QTc-b, QTc-f, QTc-h), a QT diszperziót (QTd), és a QT-szakasz időbeli variabilitását (QTV) határoztuk meg.

Eredmények: PCOS-ban mind a QT-szakasz, mind a korrigált QTc-intervallumok rövidebbnek bizonyultak a kontrollhoz képest. A QTd a két csoportban nem különbözött egymástól, míg a QTV PCOS-ban megemelkedett.

Következtetés: PCOS-ban a QT-szakasz homogén megrövidülése figyelhető meg, ami nem okoz érdemi változást a QTd értékében. A repolarizációs idő változásának hátterében a PCOS-ra jellemző magasabb tesztoszteron szint állhat. A betegekben a QT-intervallum rövid időtartamú időbeli variabilitása megnövekedett, ami a repolarizációs rezerv beszűkülésére utalhat.

21. TESTÖSSZETÉTEL, CSONT BIOMARKEREK ÉS NEMI HORMONOK HATÁSA A CSONTANYAGCSERÉRE GYERMEKKORBAN

Csákváry V.¹, Erhardt É.², Vargha P.³, Oroszlán Gy.^{1,4}, Bödecs T.⁵, Török D.⁶, Toldy E.^{7,8}, Kovács L.G.^{8,9}

¹Vas Megyei Markusovszky Kórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, Szombathely, ²PTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs, ³SE Kardiológiai Központ, Budapest, ⁴NYME SEK, Egészségfejlesztési Intézet, ⁵PTE ETK, Szombathelyi Képzési Központ, Egészségügyi Gondozás és Prevenció Alapszak, Pécs, ⁶SE II.sz. Gyermekklinika, Budapest, ⁷Vas Megyei Markusovszky Kórház, Központi Laboratórium, Szombathely, ⁸PTE Diagnosztikai Intézet, Pécs, ⁹PTE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

Bevezetés: Csonttömeg és testösszetétel, csont turnover markerek és nemi hormonok kapcsolatát elemeztük egészséges, a pubertas különböző stádiumaiban (Tanner) lévő gyermekekben.

Betegek és módszer: 237 7 és 16 év közötti gyermek vizsgálatát végeztük (56% leány). Csont ásványianyag-tartalom és sűrűség (teljes test és L1-L4), teljes zsír (fat mass =FM), teljes zsírmassza (lean body mass=LM) és ún. végtagi csonttömeg nélküli zsírmassza (appendicular lean body mass=APLBM) történtek kettős energiájú röntgen abszorpciometria segítségével. Testösszetétel mérésekből FMI, LMI, APLMI indexszámolása történt (kg/m²). Szérum csontmarkerek [(β-crosslaps, osteocalcin, alkalikus foszfatáz, 1-es típusú teljes prokollagén amino-terminális propeptid (P1NP)] parathormon, ösztadiol és tesztoszteron méréseket végeztünk. A változók közötti kapcsolat értékelése többszörös regressziós analízissel történt.

Eredmények: Prepubertásban (Tanner I) mindkét nemben a csont biomarkerek, LMI, APLMI és a csonttömeg között szignifikáns kapcsolat volt ($p < 0.05$). Pubertás idején (Tanner II-IV) lévő lányokban a csont turnover markerek és csonttömeg paraméterek között erős negatív korreláció igazolódott ($p < 0.001$). Prepubertásban lévő fiúkban a csonttömeg meghatározó tényezői az APLMI, csont turnover markerek, míg lányokban az ösztadiol, FMI, APLMI volt. Kamaszkodó fiúkban az LMI, nemi hormonok, lányokban az APLMI, FMI, tesztoszteron szerepét igazoltuk (minden esetben $p < 0.05$). A csontmarkerek mindkét nemben negatív hatást gyakoroltak a csonttömegre ($p < 0.05$).

Megbeszélés: A csontfejlődést befolyásoló tényezők hatása összetett, nemek között és a pubertás alatt egyaránt változik. Pre-pubertásban és kamaszkorban egyaránt bizonyítottuk az APLMI és LMI meghatározó szerepét mindkét nemben.

22. MIKRO-RNS VIZSGÁLATOK EGY ÚJ MÓDSZERREL PAPILLÁRIS PAJZSMIRIGY KARCINÓMÁBAN

Gazdag A.¹, Tarkó E.², Pocsay R.³, Puskás L.⁴, Győry F.⁵, Pocsay G.¹

¹Pándy Kálmán Megyei Kórház I.sz. Belgyógyászati Osztály, Gyula, ²Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, II. sz. Belgyógyászati Osztály, Miskolc, ³Pándy Kálmán Megyei Kórház Infektológiai Osztály, Gyula, ⁴MTA Szegedi Biológiai Központ, Funkcionális Genomikai Laboratórium, Szeged, ⁵DEOEC, Sebészeti Intézet, Debrecen

A papilláris pajzsmirigy karcinóma (PPK) megfelelő terápia mellett igen kedvező kórlefordulású betegség. Mintegy 5-10%-ban azonban agresszív formává alakul (dedifferenciálódik). Ennek oka kevésbé ismert. Egyéb tényezők mellett feltehetően a molekuláris genetikai faktoroknak lehet fontos szerepük. E vonatkozásban a mikroRNS-eket még kevésbé elemezték.

Vizsgálatunk során egy új, az eddigieknél pontosabb módszert próbáltunk ki 9 PPK-s beteg paraffinos blockján. Nanostring digitális mikroRNS expresszió mérési technikát alkalmaztunk, mellyel megbízható kópia számot lehet meghatározni. Az eredmények közül kiemelendő a mir-494 kifejeződésének fokozódása a PPK mintákon. Ugyancsak fokozott mikroRNS szintet azonosítottunk a mir-146b és a mir-221 molekuláknál a kontrollhoz viszonyítva. Ha megfigyeléseink nagyobb betegszám mellett is igazolódnak, hozzájárulhatnak a kórkép jobb megismeréséhez és terápiájához.

23. KÖNNYFEHÉRJÉK ÉS CITOKINEK VIZSGÁLATA ENDOKRIN OPHTHALMOPATHIÁBAN

Meiszterics Zs.¹, Ludány A.¹, Kőszegi T.¹, Mezősi E.², Kovács L.G.¹

¹PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet, ²I. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Bevezetés: Egészséges egyének könnymintái a szérumnál nagyobb részarányban tartalmaznak citokineket. A Basedow-Graves betegséghez társuló endokrin ophthalmopathia (EOP) kialakulásában az emelkedett szérum citokin szinteknek, valamint az intra- és periorbitális szövetek citokinekre adott válaszában szerepet tulajdonítanak. Jelen munkánkban EOP betegek könnymintáinak vizsgálatáról számolunk be. A citokinek közül IL-6, IL-8, TNF-alfa, valamint egy lypocalin típusú könnyfehérje; az orosomucoid analízisét mutatjuk be.

Módszerek: Könnymintáinkat 26 EOP betegtől és 20 autoimmun és pajzsmirigy betegség-től mentes kontroll személytől nyertük (Schirmer-teszt). Nők/férfiak: 4:1. Életkor: átlag 45 év (25-71). A könnyek fehérje tartalmát Bradford szerint mértük, melyet SDS-PAGE követett ezüst intenzifikálással (1,8 mikrogram/sáv). Az orosomucoidot Western-blot technikával és ECL-lel vizsgáltuk. A citokin szintek vizsgálata a könnyminták direkt mérésével, automatizált kemilumineszcens immuntechnikával történt.

Eredmények: A TNF-alfa és az IL-6 szignifikánsan emelkedett EOP betegek könnymintáiban. A beteg és a kontroll adatokat összevetve; TNF-alfa: 513+/-57,1 és 217+/-27,7 pg/mg, IL-6: 39+/-6,0 és 12+/-1,2 pg/mg (Átlag +/-SEM; p<0,01). Az IL-8 és orosomucoid szintek különbségei nem voltak szignifikánsak.

Következtetések: A TNF-alfa és az IL-6 szint szignifikánsan emelkedettnek bizonyult EOP-ban szenvedő betegek könnymintáiban. A könny citokinek vizsgálata a diagnosztikában új lehetőséget teremthet.

A kutatás az OTKA 78480 és a TÁMOP-4.2.1.B-10/2/KONV-2010-0002, a Dél-dunántúli régió egyetemi versenyképességének fejlesztése, SROP-4.2.1.B-10/2/KONV-2010-0002, Developing the South-Transdanubian Regional University Competitiveness pályázat támogatásával valósult meg.

24. A KORTIZOL ANTIOXIDÁNS HATÁSA

Marcell I.¹, Stark J.¹, Nagy-Répás P.¹, Ádler I.¹, Rácz K.¹, Békési G.¹

¹Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Háttér: Számos közlemény foglalkozik a szabadgyök termelésben jelentős myeloperoxidáz enzim (MPO) aktivitásának jelentőségével, például a kardiovaszkuláris rizikó oki tényezőjeként is. Szintén leírt és ismert a kortizol antioxidáns tulajdonsága, melyet mi ezen vizsgálatunkban mind in vitro mind in vivo körülmények között vizsgáltunk arra is törekedve, hogy a kortizol fenti hatása és az MPO aktivitás közötti esetleges összefüggést feltárjuk.

Módszereink: Az első szakaszban humán vérmintákból izoláltunk neutrophil granulocyta-t, majd ezeket inkubálva kortizollal illetve kortizollal és a MPO inhibitoraival (4-amino benzoésav hidrazid; indometacin) szuperoxid anion meghatározást végeztünk fotometriás módszer segítségével.

A második fázisban magas lipid tartalmú étrenden tartott patkányokat kezeltünk 4 héten át kortizollal, majd ezt követően az állatok vérmintáiból kemiluminometriás eljárással teljes szabadgyök kötő kapacitást (TSC) határoztunk meg.

Eredmények: A kortizollal inkubált sejtek szignifikánsan alacsonyabb szuperoxid termelést mutattak a kontroll mintákhoz képest, amely hatás a MPO inhibitor hatására lényegében megszűnt. Az in vivo modellben a kortizollal kezelt egyedek magasabb TSC értékeket mutattak, tehát gyökfogó kapacitásuk megnőtt a kontroll állatokhoz képest.

Mivel több kutatócsoport nehézségeket fogalmazott meg a MPO meghatározása kapcsán, a fenti vizsgálatainkkal párhuzamosan elvégzett tömegspektrometriás és ELISA módszerekkel kapcsolatos tapasztalatainkat is ismertetjük.

Konklúzió: A fenti eredmények tükrében úgy tűnik, hogy a kortizol képes csökkenteni a neutrophil granulocyták szabadgyök termelését, valamint in vivo állatmodellben fokozni a gyökfogó kapacitást, és ezen hatások kapcsolatban állnak a MPO aktivitásával. Modellünkben a MPO gátlása a szabadgyök szint emelkedéséhez vezetett, ami az enzim szerepével kapcsolatos általánosabb nézettel bizonyos mértékben szemben áll.

25. A GLÜKOKORTIKOID RECEPTOR(GR) B IZOFORMA GÉN TRANSZKRIPCIÓBAN BETÖLTÖTT SZEREPE

Ács T.B.¹, Likó I.², Feldman K.¹, Szabó P.M.¹, Butz H.¹, Rácz K.¹, Patócs A.^{1,3,4}

¹Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²Richter Gedeon Rt., Budapest,

³MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, Budapest, ⁴Semmelweis Egyetem Központi Izotóplaboratórium, Budapest

Bevezetés: A glükokortikoidok hatásukat a glükokortikoid receptorok (GR) közvetítik. Transzkripcióra gyakorolt hatása a GR α izoformának van. A GR β ligandot kötésre nem alkalmas, feltehetően domináns negatív hatása van az aktív GR α működésére, expressziója összefügghet a glükokortikoid rezisztencia kialakulásával.

Célkitűzés: Egy in vitro sejtmodell kidolgozása a GR β -hoz kapcsolt transzkripciós szabályzás vizsgálatára.

Módszerek: Caco-2 bélhám sejtvonalat használva, klónozással létrehoztunk egy a GR β -t stabil expresszáló sejtvonalat (Caco-2GR β). A GR β fokozott expresszóját RT-PCR-rel és Western blottal igazoltuk. A Caco-2 és Caco-2GR β sejtvonalak génexpressziós profilját Agilent 44k microarray-el vizsgáltuk alaphelyzetben és 8 órás dexamethason (DEX, 100nmol) kezelést követően.

Eredmények: A GR β mennyisége a Caco-2GR β sejtvonaltban 60%-a volt a GR α -hoz viszonyítva, míg az alap sejtvonaltban csak 0.1%. 1048 (811 fokozott- és 237 alulexpresszált) mRNS transzkript különbözött a Caco2GR β -ban a Caco-2-höz képest. Caco-2 sejtben a DEX 132 gén expresszióját befolyásolta (85 nőtt, 47 csökkent). A 85-ből 48 míg a 47-ből 8 gén expressziója tért el szignifikánsan a Caco-2GR β -ban is. Gene set enrichment analysis (GSEA) alapján a gátlott gének promóterében E2F1 transzkripciós faktor, míg a felül expresszáldó gének esetében androgén receptor (AR) és GR konszezus hely van.

Következtetés: Caco-2 sejtekben, akár csak a Hela sejtekben a GR β domináns negatív hatást gyakorolhat a GR α által mediált génexpresszóra modelleként szolgálhat a szteroid rezisztencia

vizsgálatára gyulladásos bélbetegségekben. A GR β izoforma heterodimért képezhet az E2F1 és/vagy az AR-al.

26. A HSD11B1 GÉN POLIMORFIZMUSAINAK SZEREPE MELLÉKVESE INCIDENTALÓMÁS NŐKBEN

Nagy Zs.¹, Feldman K.¹, Tóth M.¹, Gláz E.¹, Rácz K.¹, Patócs A.²

¹Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Célkitűzések: A HSD11B1 gént érintő polimorfizmusok allél gyakoriságának és a polimorfizmusok összefüggéseinek vizsgálata a betegek klinikai, hormonlaboratóriumi és csontsűrűség értékekkel (BMD) véletlenszerűen felfedezett, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenómás betegekben.

Módszerek: A HSD11B1 gént érintő rs4844880 és rs12086634-es polimorfizmusok allél gyakoriságát 71 hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenómás betegben vizsgáltuk. A perifériás vérből izolált DNS mintákból a gén polimorfizmusokat valós idejű (real time) PCR-el mutattuk ki. A betegek klinikai, laboratóriumi és genetikai adatai közötti összefüggéseket ANOVA teszttel vizsgáltuk.

Eredmények: Mind az rs4844880 mind pedig az rs12086634 polimorfizmus szignifikáns összefüggést mutatott a csontdenzitás adatokkal. Az rs4844880 a lumbális csigolya BMD, T-score értékekkel, az rs12086634 polimorfizmus mind a lumbális csigolya BMD, Z-score és T-score mind pedig a femur nyak Z-score és T-score értékekkel asszociált. A polimorfizmust hordozókban jobb csontdenzitás paramétereket igazoltunk. A hormonlaboratóriumi paraméterekkel összefüggést nem mutattunk ki.

Következtetések: Az rs4844880 és rs12086634 mutáns allélok csökkentik az osteoporózis rizikóját hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenómás betegekben. A polimorfizmusok védőhatásukat valószínűleg a 11 β -HSD1 aktivitásának csökkentésén keresztül fejtik ki.

27. A MITOTÁN GÉNEXPRESSZIÓS HATÁSAI AZ NCI-H295R SEJTVONALON

Zsippai A.¹, Szabó D.R.¹, Tömböl Z.¹, Szabó P.M.², Éder K.³, Patócs A.², Tóth S.³, Falus A.³, Rácz K.¹, Igaz P.¹

¹Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest, ³Semmelweis Egyetem ÁOK Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A mellékvesekéreg-carcinoma kezelésében széleskörűen alkalmazzák az adrenolitikus hatású mitotánt. E szer hatásmechanizmusa kevésbé ismert, és eddig génexpressziós hatásait nem vizsgálták.

Anyagok és módszerek: A mitotán hormonelválasztást gátló, de sejtéletképességet még nem befolyásoló koncentrációjának kiválasztására az NCI-H295R mellékvesekéreg-carcinoma sejtvonalon MTT festést, flow citometriai vizsgálatot és hormonkoncentráció méréseket végeztünk. A 48 és 72 óráig kezelt tenyészetekből teljes RNS-t izoláltunk, majd ezt Agilent microarray platformon vizsgáltuk. A szignifikánsan eltérő expressziót mutató mRNS-eket kvantitatív valós idejű polimeráz láncreakcióval validáltuk.

Eredmények: A hormonválasztás és sejtelképességi vizsgálatok alapján a mitotán 5×10^{-6} M-os koncentrációját választottuk ki. A microarray vizsgálat során 117 szignifikánsan eltérő kifejeződésű gént találtunk. Három csökkent kifejeződésű, a szteroidhormon bioszintézisben szereplő gént: a 3-béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 1-es és 2-es típusát, a 21-hidroxilázt, valamint a három legnagyobb mértékben felülexpresszált gént (aldehid dehidrogenáz 1L2, GDF15 (growth differentiation factor 15) és serpin peptidáz gátló (SERPINE2)) validáltunk.

Megbeszélés: A mitotán hormonválasztást gátló hatásait a mellékvesekéregben részben mRNS szinten fejt ki, és a génexpressziós eltérések a mitotán adrenolitikus hatásában is szerepet játszhatnak.

28. $C_{17,20}$ -LIÁZ ENZIM GÁTLÁSA ÚJ 17 β -OXAZOLINIL ANDROSZTÉN SZÁRMAZÉKOKKAL

Szabó N.¹, Ondré D.², Bajnai Gy.¹, Szécsi M.¹, Wölfling J.², Schneider Gy.², Julesz J.¹

¹SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged, ²SZTE Szerves Kémiai Tanszék, Szeged

Bevezetés: A 17 α -hidroxiláz- $C_{17,20}$ -liáz (P450_{17 α}) a szteroidhormon bioszintézis egyik kulcsenzimje. Aktivitásának gátlása mind a mellékvesék, mind a herék androgén szintézisét blokkolja, ami hatásos terápiája a - az esetek többségében androgén dependens - prosztatata karcinomának.

Módszer: Az újonnan szintetizált aril szubsztituált 17 β -oxazolinil 4-én-3-oxo szteroid származékok $C_{17,20}$ -liáz gátló hatását in vitro radiosubsztrát inkubációs módszerrel, a 17-hidroxiprogesteron – androszt-4-én-3,17-dion átalakulás mérésével vizsgáltuk. Az enzimforrás patkány here teljes homogenizátuma volt.

Eredmények: A vizsgált 7 vegyület közül a 3-klór-fenil és a 4-bróm-fenil szubsztituált oxazolin származék bizonyult a leghatékonyabb $C_{17,20}$ -liáz inhibitornak. IC₅₀ értékeik sorrendben 4,8, illetve 5,0 μ M, ami megközelíti a referencia inhibitor ketokonazol hatékonyságát (IC₅₀=0,35 μ M). A 4-nitro-fenil, valamint a 2-klór-fenil származék közepes gátló hatást mutatott (IC₅₀=7,7 és 14 μ M). A többi tesztvegyület csak kis mértékben, vagy egyáltalán nem gátolta a $C_{17,20}$ -liáz aktivitást az általunk alkalmazott kísérleti körülmények között.

Következtetés: Az újonnan szintetizált 17 β -oxazolinil 4-én-3-oxo szteroid származékok molekulaszervezete és $C_{17,20}$ -liáz gátló hatása között megfigyelt összefüggések, és azok összevetése a MEAT 2010. évi kongresszusán ismertetett, az 5-én-3-hidroxi analógokra vonatkozó eredményeinkkel értékes adatokat szolgáltatnak az antiandrogén hatást enzim szinten kifejtő új gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésében.

29. PAJZSMIRIGYHORMON TRANSPORT ÉS METABOLIZMUS AZ EMINENTIA MEDIANA AXON TERMINÁLISAIBAN: A HIPOTALAMIKUS HIPOFIZEOTRÓF NEUROSZEKRETOROS RENDSZER ÚJ TÍPUSÚ SZABÁLYOZÁSA

Mohácsik P.¹, Kalló I.^{1,2}, Vida B.¹, Zeöld A.¹, Bardóczy Zs.¹, Zavacki A. M.³, Farkas E.¹, Kádár A.¹, Hrabovszky E.¹, Arrojo e Drigo R.⁴, Dong L.⁴, Barna L.⁵, Palkovits M.⁶, Borsay B.A.⁷, Herczeg L.⁷, Lechan R. M.⁸, Bianco A. C.⁴, Liposits Zs.^{1,2}, Fekete Cs.^{1,8}, Gereben B.^{1,4}

¹MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Endokrin Neurobiológia Laboratórium, Budapest, ²Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Idegtudományi Kar, Budapest,

³Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Boston, USA, ⁴University of Miami Miller School of Medicine,

Division of Endocrinology, Miami, USA, ⁵MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Nikon Mikroszkóp Központ, Budapest, ⁶Semmelweis Egyetem Humán Agyminta Bank, Budapest, ⁷Debreceni Egyetem Törvényszéki Orvostani Intézet, Debrecen, ⁸Tupper Research Institute, Department of Medicine, Boston, USA

A hipotalamikus neuroszekretoros neuronok alapvető szerepet játszanak a metabolizmus, stressz, a szaporodás és növekedés szabályozásában. E sejtek fontos célpontjai a hipotalamikusan T3 jelátvitelnek. A neuronokban aktuálisan rendelkezésre álló, aktív pajzsmirigy hormon szintjét, a membrán transzportot végző monokarboxilát transzporter-8 (MCT8), és az inaktiválásért felelős 3-as típusú dehidrogénáz enzim (D3) alakítja. A patkány *eminencia mediana* (EM) külső zónájában végződő parvocelluláris hipofizeotróf neuronok axon varikozitásaiban jelentős D3 immunreaktivitást figyeltünk meg, ami humán minták megfelelő régiójában is jelen volt. A D3 enzimet elektronmikroszkópiával dense core vezikulákban azonosítottuk és N-STORM szuperrezolúciós mikroszkópiával megmutattuk, hogy a D3 enzim aktív centruma a vezikulák külső felületén található. Az axonális D3 enzim működőképes, mivel az enzim aktivitáshoz elengedhetetlen D3 homodimerizációt mutattunk ki Bimolekuláris Fluoreszcencia-Komplementációval GT1-7 sejtek nyúlványaiban, és T3-indulálható D3 aktivitást mutattunk ki patkány EM-ben.

D3-al kolokalizáló axon varikozitások aránya változó a különböző neuroszekretoros rendszerek esetében. GnRH, CRH, GHRH neuronok axon terminálisai 60-70%-ban, a TRH neuronok viszont csak 25%-ban tartalmaztak D3-at, míg a szomatosztatin tartalmú neuronok terminálisaiiban gyakorlatilag nem láttunk immunjelet. Hármass immunfluoreszcencia jelöléssel bizonyítottuk, hogy az MCT8 megtalálható a D3-at is tartalmazó, különböző hipofizeotróf rendszerek neuronjainak axon terminálisán, tehát ezáltal megoldott a T3 lokális felvétele.

A hipofiziotróf axonok D3 és MCT8-függő, rendszerspecifikus T3-szabályozása az endokrin hipotalamusz működésének új alapmechanizmusát jelentheti patkányban és emberben.

30. SZORONGÁS-DEPRESSZIÓ-SZERŰ MAGATARTÁS ÉS A KAPCSOLÓDÓ AGYTERÜLETEK C-FOS AKTIVÁCIÓJA VAZOPRESSZIN HIÁNYOS NŐSTÉNY BRATTLEBORO PATKÁNYOKBAN

Kovács K.¹, Fodor A.¹, Klausz B.¹, Pintér O.¹, Daviu N.², Rabasa C.², Rotllant D.², Balázsfi D.¹, Nadal R.², Zelena D.¹

¹MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Budapest, ²Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona; Barcelona, Spanyolország

Bevezetés: A vazopresszin szerepe bizonyított a stressz okoztapszichiátriai zavarokban, különösen a szorongásban és a depresszióban. Bár ezek a zavarok gyakoribbak a nőknél, de a legtöbb preklinikai vizsgálatot mégis férfiakon végezték.

Kitűzött célok: Vizsgálataink célja, hogy bebizonyítsuk a vazopresszin szerepét a szorongás és a depresszió-szerű változások fejlődése során nőkben és egyidejűleg a magatartás kialakulásában szerepet játszó agyterületek aktivációját is megvizsgáljuk.

Módszerek: Vizsgálatunkban három genotípusú szexuálisan naiv nőstényeket, azaz homozigóta, vazopresszin hiányos (di/di) Brattleboro patkányokat heterozigóta (di/+) és vad típusú (+/+) állatokkal hasonlítottunk össze. A szorongás tesztelésére emelt keresztpalló, a hedónia vizsgálatára cukorpreferencia, a depresszió-szerű tünetek feltérképezéséhez pedig a kénysze-

res úszás tesztet (FST) használtuk. A neuronok aktivációját mind nyugalomban, mind 60 perccel egy 15 perces FST után c-fos marker segítségével kielemeztük.

Eredmények: Vizsgálataink során a di/di nőstények több időt töltöttek az EPM nyílt karjában, több cukros-vizet ittak és kevesebb időt lebegtek, mint akár heterozigóta, akár +/+társaik. Mindez arra utal, hogy a vazopresszin hiánya a nőstényekben is egykevésbé szorongó-depressziós fenotípust eredményezett. Mivel a depresszió stressz-tengellyel való kapcsolata közismert, ezért elsősorban a stressz szabályozásban fontos nucleus paraventricularis magot vizsgáltuk, de sor került az érzelmek szempontjából fontos limbikus területek feltérképezésére is.

Értékelés: Általánosságban elmondható, hogy nyugalomban di/di állatokban magasabb aktivitási értékeket detektáltunk, de stressz (FST) hatására az aktiváció kisebb mértékű volt, mint a di/+, vagy +/+ állatokban. Eredményeink igazolták, hogy nemcsak a hímekben, hanem a depresszió szempontjából sokkal veszélyeztetettebb nőstényekben is, a vazopresszin fontosnak tekinthető a szorongás-depresszió-szerű magatartási változások létrejöttében. A folyamatban a stressz-tengely és az érzelmek kialakulásában releváns agyterületek megváltozott aktivációja játszhat szerepet.

31. A VAZOPRESSZIN CENTRÁLIS TÁMADÁSPONTTAL BEFOLYÁSOLJA A SZORONGÁS-DEPRESSZIÓ-SZERŰ MAGATARTÁS KIALAKULÁSÁT PATKÁNYOKBAN

Balázsfi D.¹, Klausz B.¹, Pintér O.¹, Kovács K.¹, Fodor A.¹, Engelmann M.², Zelena D.¹

¹MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Budapest, ²Institution für Biochemie und Zellbiologie (K.L., M.E.), Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Németország

Bevezetés: A vazopresszin (AVP) hatással van a stressz-tengely működésére, így stressz indukálta szorongás és depresszió kialakulásában is nagy szerepet játszik. Valóban, korábbi vizsgálataink igazolták, hogy az AVP hiányos Brattleboro patkányok kevésbé mutatnak szorongásra és depresszióra jellemző magatartásformákat.

Kitűzött célok: Egyik célunk az AVP érzelmi zavarokban játszott szerepének további igazolása. Továbbá, mivel az AVP-hiány következtében kialakuló diabetes insipidus befolyásolhatja a magatartást, az AVP központi idegrendszerre gyakorolt hatását is kívántuk bizonyítani.

Módszerek: AVP hiányos(di/di) hím Brattleboro patkányok egy részét egy V2, AVP receptor agonista (DDAVP) adásával kezeltük bőr alá ültetett ozmotikus minipumpa segítségével a perifériás AVP-hiány pótlására. Kontrollként vad genotípusú (+/+) patkányokat alkalmaztunk. A szorongást megemelt keresztpalló (EPM), üveggolyó-elrejtési (MB) és védekező-kikerülő (DW) teszt segítségével elemeztük, illetve az anhedóniát a cukorpreferencia alapján vizsgáltuk. A depresszióra utaló jeleket, pedig kényszeres úszás (FS) tesztet detektáltuk. Vizsgáltuk az idegsejtek aktivitását is a laterális szeptumban c-Fos immunhisztokémia segítségével.

Eredmények: Míg a di/di patkányok több időt töltöttek a nyílt karban az EPM során, és a nyílt térben a DW esetén, addig kevesebb időt töltöttek az üveggolyók elásásával és kevesebb lebegő magatartást mutattak a kényszeres úszás teszt során, illetve több cukros vizet fogyasztottak. A DDAVP kezelés normalizálta a folyadékfelvételt. Ugyanakkor a kezelt állatok magatartása megegyezett a di/di patkányokéval, és jelentősen különbözött a legtöbb tesztben a

+/- állatokétól. A c-fos elemzése egyértelmű eredményt nem hozott, így további vizsgálatok szükségesek.

Értékelés: Az eredmények megerősítették az AVP fontos szerepét az érzelmi zavarok kialakulásában, illetve igazolták, hogy a szorongó-depressziós viselkedés létrejöttét a vazopresszin központi idegrendszerre gyakorolt hatása befolyásolja.

32. ÉHEZÉS HATÁSÁRA KIALAKULÓ VÁLTOZÁSOK A PVN TRH-IDEGSEJTJEINEK A-MSH-T ÉS AGRP-T TARTALMAZÓ BEIDEGZÉSÉBEN

Kádár A.¹, Gereben B.¹, Lechan R. M.², Fekete Cs.^{1,2}

¹MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Budapest, ²Tufts Medical Center, Boston, USA

Bevezetés: A nucleus arcuatus POMC sejtjei fontos szerepet töltenek be a táplálkozást követő jóllakottságérzet kialakulásában. Ezek az anorexigén neuronok beidegzik a PVN pajzsmirigyműködést szabályozó hipofizeotróf TRH idegsejtjeit. A POMC sejtek 2 órával az éhezést követő táplálkozás megkezdése után aktiválódnak, viszont a pajzsmirigyműködést szabályozó hipofizeotróf TRH-idegsejtek csak 24 óra elteltével.

Célkitűzés: Vizsgáltuk, hogy a TRH-idegsejtek újraetetését követő késleltetett aktivációját az arcuato-paraventriculáris pálya szinaptikus átrendeződése okozza-e.

Anyagok és módszerek: TRH/Cre-Z/EG kettős transzgén egerekben hármass-jelöléses immunfluoreszcenciával vizsgáltuk a TRH-idegsejtek felszínén lévő α -MSH- és AGRP-IR axonvarikozitások számának változását 48 órás éhezés után, illetve 2 és 24 óra újraetetését követően.

Eredmények: Az éhezés hatására a kontroll állatban tapasztalható képest szignifikánsan nőtt a TRH-idegsejteken megfigyelhető AGRP-IR varikozitások száma, és lecsökkent az α -MSH-IR varikozitások száma. Így a TRH-idegsejtek felszínén megfigyelhető AGRP- és α -MSH-boutonok aránya éhezésben kétszeresére nőtt. Két óra újratáplálást követően nem volt megfigyelhető szignifikáns változás a hipofizeotróf TRH-idegsejtek AGRP- és α -MSH-IR beidegzésében az éhező állatokhoz képest. Azonban 24 óra táplálkozás teljes mértékben visszafordította a hipofizeotróf TRH idegsejtek beidegzésének éhezés során bekövetkező változását.

Megbeszélés: Mivel az AGRP endogén antagonistája a POMC fehérjéből származó melanokortin peptideknek, eredményeink alátámasztják, hogy a TRH-idegsejtek késleltetett aktivációjáért újratáplálás során a szinaptikus bemenetek átrendeződése felelős.

33. AZ ALVÁSMEGVONÁS HATÁSA A HYPOTHALAMUS VAZOPRESSZIN TARTALMÁRA PATKÁNYBAN

Gardi J.¹, Földesi I.¹, Magony S.¹, Nyári T.², Valkusz Zs.¹, Julesz J.¹, Krueger J.M.³

¹SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai Osztály, ²Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged, ³WWAMI Medical Education Program, Sleep and Performance Research Center, Washington State University, Spokane, WA, USA

Bevezetés: Irodalmi adatok szerint az arginin-vazopresszin (AVP) hatással van az alvás-ébredési aktivitásra, valamint koncentrációja napszaki ritmust mutat mind a plazmában, mind a hypothalamusban. Kísérleteink célja az volt, hogy megvizsgáljuk, az alvási periódus eltolása hatással van-e a hypothalamus AVP-szintjére.

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

Eredmények: Négyórás alvásmegvonás nem okozott változást a hypothalamus AVP tartalmában. A nyolcórás megvonás végére azonban szignifikáns csökkenés következett be. Egy, valamint két óra alvás után is jelentősen alacsonyabb volt az AVP-szint, mint azokban az állatokban, amelyek esetében nem történt alvásmegvonás.

Következtetés: Eredményeink megerősítik, hogy az AVP részt vesz az alvás homeosztatikus szabályozásában.

SZABAD ELŐADÁSOK

2012. május 19.

KÉTFÉLE PARATHORMON INTAKT MÓDSZERREL MÉRT HORMONÉRTÉKEK ELEMZÉSE EGÉSZSÉGESEKBN ÉS KÜLÖNBÖZŐ KLINIKAI ÁLLAPOTOKBANToldy E.^{1,2}, Lőcsei Z.³, Horváth D.³, Virágh É.³, Kovács L. G.^{2,4}¹PTE ETK, Diagnosztikai Intézet, Pécs, ²Vas Megyei Markusovszky Kórház, Központi Laboratórium, ³Általános Belgyógyászati Osztály, Szombathely, ⁴PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

Hazánkban is elterjedőben vannak az új 1-84 intakt PTH-t mérő immunometrikus módszerek (BioPTHi) amelyek, szemben az eddig alkalmazott módszerekkel (PTHi), nem mérik a peptid 7-84-es fragmensét. Jelenleg mindkét módszert alkalmazzák, így fontos ismernünk a két módszer közötti korreláción túl az új döntési határértékeket is az eltérő klinikai állapotokban. A tanulmány ezt a **célt** kívánta szolgálni. **Anyag és módszer:** 260 esetben (108 férfi, 152 nő, átlag-életkoruk: 57 ± 20) végeztek PTHi és BioPTHi, valamint 25(OH)D vitamin (ECLMA, PBA, Cobas, Roche) meghatározásokat. A vizsgáltak között voltak az egészséges kontrollok (N=115), a művese kezelt (N=80) és a mindennapi gyakorlatot tükrözően az általános belgyógyászati osztályon kezelt esetek közülük cirrhosis 17, nephrosis 8, malabszorpciós szindróma 10, és idült veseelégtelenség 30 eset volt. **Eredmények:** a két PTH módszer között mindhárom csoportban magasan szignifikáns pozitív korrelációt ($r=0,91-0,99$) kaptak, holott a hormon átlagértékek között (PTHi: $96,6 \pm 122,6$ vs. BioPTHi: $62,2 \pm 73,9$ pg/ml) magasan szignifikáns ($p < 0,0001$) volt a különbség. A D vitamin mérés figyelembevételével az eltérő D vitamin ellátottságú alcsoportokban is szignifikáns különbséget (PTHi: 72 optimális: $25,2 \pm 9,6$; 30 elégtelen: $33,2 \pm 12,4$; 13 hiányos: $50,3 \pm 9,6$ pg/ml vs. BioPTHi: optimális: $16,6 \pm 8,6$; elégtelen: $21,7 \pm 10,2$, hiányos: $37,5 \pm 10,2$) mutatott a két módszer. A művese kezelt esetekben a D-vitamin hiányos betegek (N=65) PTH értékei csak a BioPTHi eredmények tekintetében mutatott szignifikáns eltérést az optimális vitamin ellátottságú (N=7) betegek értékeitől. A belgyógyászati betegek mindegyike hiányos vagy elégtelen D vitamin ellátottságú volt, esetükben a két PTHi módszer között kóroktól függetlenül szintén jelentős volt az eltérés a PTH szintek között (PTHi: $64,2 \pm 45,8$ vs. BioPTHi: $44,2 \pm 29,3$ pg/ml). **Következtetések:** a két módszerrel mért PTH szintek között, úgy a kontroll, mind a betegek esetében jelentős az eltérés. Ennek ellenére módszer-specifikus cutoff érték ismeretében összehasonlítva a két módszert, csak a dializált betegek esetében tapasztaltunk jobb biológiai korrelációt a BioPTHi tekintetében.

A PRIMER HYPERPARATHYREOSIS KLINIKAI MEGJELENÉSI FORMÁI - KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A CARDIOVASCULARIS HATÁSRAE. Pálfi¹, B. Bakos¹, B. Szili¹, J. Kósa¹, P. Lakatos¹, I. Takács¹¹Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A primer hyperparathyreosis (pHPT) és a cardiovascularis (CV) kockázat közötti kapcsolat jól ismert, azonban kevés irodalmi adat áll rendelkezésre arról, hogy a kórkép műtéti gyógyítását követően fennmarad-e a nagyobb kockázat.

Vizsgálati anyag és módszer: Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2005 és 2009 között pHPT miatt kezelt 86 nőn és 19 férfin végeztük (átlag életkor: 66,7

23-87 év). A betegség főbb tüneteinek felmérése mellett 88 betegnél a CV státuszra vonatkozó adatokat, 40 betegnél a CV státuszban bekövetkező változást vizsgáltuk a mellékpajzsmirigy eltávolítást követő 3-5 évben. Az adatokat részben az elektronikus adatbázisból, részben telefonos követéssel gyűjtöttük. Eredményeinket a korban és nemben illesztett magyar lakossági adatokkal hasonlítottuk össze.

Eredmények: A vizsgált időszakban a vizsgált betegcsoportban a vesekő 24,8%, osteoporosis 61,9%, csonttörés 5,7%, gastrointestinalis fekély 4,8%-ban fordult elő. A 88 fős betegcsoportban a CV rizikófaktorok közül a magas vérnyomás (HT) 48, a hyperlipidaemia 12, a cardiovascularis betegségek közül az ischaemiás szívbetegség (ISZB) 15, a szívelégtelenség 5 és szívritmuszavar 9 esetben fordult elő. A lakossági adatokkal összehasonlítva a vizsgálati csoportban gyakoribb volt a HT és az ISZB előfordulása ($p < 0,1$). A műtétet követő 3-5 évben 26 betegnél történt változás a CV statusban. A magas vérnyomás mérséklődött 8, fokozódott 11 betegnél. CV esemény 7 ízben jelentkezett, 2 esetben stroke, 2 szívinfarktus, 3 cardialis decompensatio alakult ki.

Következtetések: A pHPT-ban fokozódó CV kockázat a műtéti kezelést követően nem csökkent. Műtét után a betegek ilyen irányú kontrollja indokolt.

METABOLIKUS CSONTBETEGSÉGEK - METASZTATIKUS CSONTBETEGSÉG ÁLPOZITÍV SZCINTIGRÁFIÁS EREDMÉNYEIVEL

Kender Zoltán¹, Dabasi Gabriella², Jakab Zsuzsa¹, Szabó Emese¹, Bernád Irén¹, Szücs Nikolett¹, Igaz Péter¹, Rácz Károly¹, Tóth Miklós¹

¹Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

Bevezetés: a Technécium-99m metilén diszfoszfónát (Tc-99m MDP) csontszcintigráfia a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott diagnosztikus eljárás a csontmetasztázisok kimutatására. Nagyon érzékeny diagnosztikus módszer, azonban alacsony specifitású, hiszen elsősorban a fokozott oszteoblaszt aktivitást jelzi.

Anyag és módszer: a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján 1993-2012 között kivizsgált azon betegek kórtörténetét dolgozzuk fel, akiknél a végső diagnózis nem-daganatos metabolikus csontbetegség volt, a kivizsgálás során azonban disszeminált metasztatikus csontbetegség vagy annak alapos gyanúja merült fel.

Eredmények: 278 csontszcintigráfias vizsgálatból 7 olyan esetet találtunk, ahol a klinikai kép és az izotóp-vizsgálat alapján disszeminált csontmetasztázis alapos gyanúja fogalmazódott meg, a kórlefolyás azonban kizárta az áttétes csontbetegség gyanúját és a végső klinikai diagnózisként metabolikus csontbetegséget diagnosztizáltunk. A betegek átlagéletkora 49 ± 16 év volt. A klinikai diagnózisok között a következő metabolikus csontbetegségek fordultak elő: súlyos D-hipovitaminosis, osteopoikilosis, terhességi osteopathia, oncogen osteomalacia, 1 α -hidroxiláz defektus, hepatikus Cushing-szindróma.

Megbeszélés: bemutatott betegeink kórtörténete arra hívja a figyelmet, hogy a metasztatikus csontbetegséget jelző képalkotó vizsgálati eredmények egy részében a vizsgálat ál-pozitív. Ezekben a betegekben a metabolikus csontbetegségek széles köre merül fel differenciál-diagnosztikai lehetőségként.

D HORMON ÉS CYP24A1 GÁTLÁS A COLORECTALIS DAGANATOK KEZELÉSÉBEN

Kósa P. J.¹, Horváth P.¹, Wölfling J.², Balla B.¹, Kovács D.², Mátyus P.³, Horváth E.¹, Speer G.¹, Takács I.¹, Nagy Zs.¹, Lakatos P.¹

¹Semmelweis Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²SZTE Szerves Kémiai Tanszék, Szeged, ³Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézet, Budapest,

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

A HSD11B1 GÉN POLIMORFIZMUSAINAK CSONT METABOLIZMUSRA GYAKOROLT HATÁSA OSZTEOPORÓZISBAN SZENVEDŐ NŐKBEN

Feldman K.¹, Szappanos Á.¹, Nagy Zs.¹, Lakatos P.², Tóth M.¹, Rácz K.¹, Patócs A.³

¹Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika, ²I. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest,

³MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A 11béta-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz-1-es (11 β -HSD1) enzim a kortizon (E)-kortizol (F) átalakulásért felelős. A 11 β -HSD1-et kódoló gén, a *HSD11B1* variánsai szerepet játszanak az enzimaktivitás szabályozásában.

Munkánk során összefüggéseket kerestünk a *HSD11B1* gén polimorfizmusai (SNP) és az oszteoporózissal járó állapotokhoz társuló laboratóriumi és klinikai eltérések között.

Módszerek: A *HSD11B1* gént és promoterének 28 kb. szakaszát in silico módszerekkel (Hapmap, NCBI) elemeztük. Molekuláris biológiai módszerekkel vizsgáltunk tizenkét *HSD11B1* gén polimorfizmust. Az rs4844880-as SNP allélgyakoriságát 140 oszteoporózissal diagnosztizált nőbetegben, és 250 személyből álló hazai egészséges női kontroll csoportban határoztuk meg. Expressziós vektorokat készítettünk, amelyek tartalmazzák a vad és a mutáns rs4844880 allélt, amelyek segítségével tanulmányoztuk a *HSD11B1* gén promóterének luciferáz aktivitását HeLa sejtekben.

Eredmények: az rs4844880-as SNP összefüggést mutatott a kedvezőbb csontsűrűséggel. A mutáns allélt tartalmazó vektor luciferáz aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt a vad allélt tartalmazó vektorhoz képest.

Következtetések: A *HSD11B1* gén polimorfizmusai közül az rs4844880 a géntranszkripciót gátló hatása révén szövet specifikus módon módosíthatja a glükokortikoidok csontszövetre gyakorolt hatását.

A *HSD11B1* POLIMORFIZMUSAINAK SZEREPE POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMÁBAN

Grolmusz V.K.¹, Ács O.D.¹, Szabó I.¹, Reismann P.¹, Patócs A.¹, Rácz K.¹

¹Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A *HSD11B1* gén a 11- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzim 1-es típusát (11 β -HSD1) kódolja. Irodalmi adatok alapján a 11 β -HSD1 fokozott működése összefüggésbe hozható elhízással, inzulin rezisztenciával és metabolikus szindrómával. Munkánk során összefüggéseket kerestünk a *HSD11B1* gén polimorfizmusai (SNP) és a policisztás ovárium szindróma (PCOS) megléte ill. klinikai paraméterei között.

Módszerek: Antropometriai és laboratóriumi paramétereket vizsgáltunk 59 fertilis korú, PCOS-ben szenvedő nőből álló betegcsoporton és egy ehhez korban illesztett 67 fős egészséges kontroll csoporton. A *HSD11B1* gén SNP-it *in silico* módszerekkel elemeztük. Molekuláris biológiai vizsgálatokhoz kilenc SNP-t választottunk ki, amelyeket polimeráz láncreakciót (PCR) követő restrikciós endonukleáz emésztéssel és real-time PCR allél diszkriminációs assay-vel azonosítottuk. A statisztikai analízis során Student-f. T-próbát, Fischer- és χ^2 -tesztet használtunk.

Eredmények: Az rs760951, az rs4844880 és az rs3753519 SNP-k ritkábban fordultak elő a betegcsoportban a kontrollokhoz képest. A kontrollok között az rs760951 és az rs4844880 SNP-k hordozói magasabb szérumszinttel bírtak, a polimorfizmusokat nem hordozó alanyokhoz képest, ugyanakkor a szérumszint glükóz és a HOMA értékekben nem volt szignifikáns különbség.

Diszkusszió: Az rs760951, az rs4844880 és az rs3753519 potenciálisan genetikai védő faktorok lehetnek a PCOS kialakulása ellen. Ennek hátterében a szénhidrát háztartásra gyakorolt kedvező hatásuk állhat.

GÉNEXPRESSZIÓS VÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATA 9-CISZ-RETINSAV KEZELÉS HATÁSÁRA NCI-H295R MELLÉKVESEKÉREG CARCINOMA SEJTVONALON

Szabó D.R.¹, Szabó P.M.², Zsippai A.¹, Éder K.³, Patócs A.², Falus A.³, Rácz K.¹, Igaz P.¹

¹Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika, Budapest, ²MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest, ³Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A mellékvesekéreg-carcinoma ritka, rossz prognózisú daganat. Korábbi metaanalízisünk során a retinsavjelátviteli útvonal csökkent expresszióját észleltük a mellékvesekéreg-carcinómában. Jelenleg a 9-cisz-retinsav hatását vizsgáltuk a NCI-H295R mellékvesekéreg-carcinoma sejtek életképességére, hormontermelésére és mRNS expressziójára.

Anyagok és módszerek: Különböző 9-cisz-retinsav kezelési időket és koncentrációkat használtunk az optimális kezelési idő és koncentráció kiválasztására. A mintákból izolált RNS-ből Agilent 4x44K microarray lemezen a teljes genom kifejeződését vizsgáltuk. Microarray eredmények statisztikai és útvonalelemzését GeneSpring és Ingenuity Pathway Analysis szoftverrel végeztük, majd az eredményeket qRT-PCR-el ellenőriztük.

Eredmények: 9-cisz-retinsav kezelés csökkentette a sejtek viabilitását és a kortizol termelését. Vizsgálataink alapján a 24 órás kezelési időt és három hatékony ($2,5 \times 10^{-5} \text{M}$, $5 \times 10^{-5} \text{M}$, $7,5 \times 10^{-5} \text{M}$) 9-cisz-retinsav koncentrációt választottunk. A microarray eredmények útvonalelemzése során négy fő molekuláris útvonalat sikerült azonosítanunk: 1. sejtciklus károsodása, 2. retinsav jelátvitel, 3. szteroidhormon termelés 4. immunválasz változásai.

Összefoglalás: A 9-cisz-retinsav kezelés csökkenti a NCI-H295R sejtek proliferációját és hormontermelését valamint lényeges génexpressziós változásokat okoz. Eredményeink felvetik a 9-cisz-retinsav terápia lehetőségét a mellékvesekéreg-carcinoma kezelésében.

PHEOCHROMOCYTOMÁK ÉS NEUROBLASZTOMÁK FUNKCIONÁLIS GENOMIKAI VIZSGÁLATA

Szabó P.M.¹, Pintér M.¹, Szabó D.R.¹, Zsippai A.¹, Patócs A.¹, Falus A.¹, Rácz K.¹, Igaz P.¹

¹MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A pheochromocytomák és a neuroblasztomák a leggyakoribb velőléc eredetű daganatok. Az elmúlt évtizedben több funkcionális genomikai tanulmányban vizsgálták e tumороk patomechanizmusát.

Módszer: Munkánk során 1784 neuroblasztoma és 351 pheochromocytoma minta adatait gyűjtöttük össze, hogy meghatározzuk hasonlóságait és különbségeit az elérhető mRNS, mikroRNS expressziós és citogenetikai vizsgálatok alapján. Az elemzéshez komplex bioinformatikai elemzéseket alkalmaztunk.

Eredmények: Másdaganatokkal összevetve a pheochromocytomákban és neuroblasztomákban a noradrenerg sejtek érésében szerepet játszó gének fokozott expresszióját észleltük. A két daganat génexpressziós hasonlóságai alapján feltételezzük, hogy anti-apoptotikus stratégiák azonosak. A különbségek elemzésekor a Stathmin-1 jelátvitel fokozódását észleltük neuroblasztomákban. A rossz prognózisú neuroblasztomákban az idegsejtek közötti sejt-sejt kapcsolatok génjeinek expressziós csökkenését észleltük a jobb prognózisú esetekhez képest. A hipoxia- és Ras- asszociált pheochromocytomák összevetése alapján feltételezzük, hogy a RET fehérje fő ko-faktorának tekintett SHC1 molekula aktiválásában az IGF1 jelátvitel fokozódása fontos szerepet játszhat a Ras- asszociált esetekben. A VHL és MEN2A asszociált pheochromocytomák között a VEGF és a HIF1 α jelátvitel eltéréseit észleltük.

Megbeszélés: Az általunk felderített útvonalak elemzése hozzájárulhat e daganatok patomechanizmusának jobb megértéséhez, új diagnosztikai és terápiás célpontok azonosításához.

SZTEROID 21-HIDROXILÁZT KÓDOLÓ GÉN POLIMORFIZMUSAINAK HATÁSA A SZTEROID HORMON SZINTEKRE VÉLETLENSZERŰEN FELFEDEZETT MELLÉKVESE ADENOMÁS BETEGEKBEN

Doleschall M.¹, Szabó J.¹, Bánlaki Zs.¹, Szilágyi Á.¹, Gláz E.², Prohászka Z.¹, Rácz K.², Füst Gy.¹, Patócs A.²

¹Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika, ²II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Bevezetés: A szteroid 21-hidroxiláz gén (*CYP21A2*) kizárólag a mellékvese kéregben fejeződik ki, a kortizol és az aldoszteron bioszintézisében vesz részt. A génnek nem csak mutációi ismertek, hanem számos, az egészséges egyénekben gyakori polimorfizmusa is. Véletlenszerűen felfedezett mellékvese adenómás (incidentalomás) betegek hormon profiljait és *CYP21A2* polimorfizmusait vizsgáltuk, hogy feltárjuk a genotípus-fenotípus (haplotípus-hormon) összefüggéseket.

Anyag és módszer: Vizsgálatunk 133 genetikailag független, mellékvese incidentalomás beteg széleskörű hormon profiljára terjed ki, amelyek többek között tartalmazták az aldoszteron, kortizol hormon szinteket ACTH-stimuláció után. A *CYP21A2* kettes intronját szekvenáltuk, és feltárt polimorfizmusokból haplotípusokat állítottunk össze.

Eredmények: A *CYP21A2* kettes intronjának haplotípusai, amelyek jellemzik a teljes hosszúságú haplotípusokat, Hardy-Weinberg egyensúlyban voltak, illetve összetételük genetikailag nem tért el az egészséges populációtól. A haplotípusokból filogenetikai fát építettünk fel, a hormon szintek eltérését a filogenetikai fa által meghatározott csoportok mentén teszteltük. A haplotípusok két, a filogenetika fán jól elkülönülő csoportot képeztek, a két haplotípus homozigóta genotípusai között szignifikáns eltérés volt az ACTH stimulált kortizol (28,2%, $p=0,0115$) és aldoszteron (62,9%, $p=0,0054$) szintekben.

Megbeszélés: A feltárt összefüggések valószínűleg az egészséges emberekre is érvényesek, ami arra utalhat, hogy a funkcionálisan különböző *CYP21A2* haplotípusok különféle komplex öröklődésmentű betegségek védő vagy hajlamosító tényezői lehetnek.