

Válasz Dr. Gereben Balázs bírálatára

Nagyon köszönöm Tisztelt Bírálónak, hogy elvállalta az MTA doktora címre benyújtott dolgozatom értékelését, köszönöm fontos megjegyzéseit és a tudományos munkák lényegét érintő kérdéseit, melyekre a következőket tudom válaszolni:

1. Milyen T4 dózisok kerültek alkalmazásra a hyperthyreosis értekezésben bemutatott block-replace terápiája során az euthyreosis biztosítására és vannak-e adatok az e terápia során kialakuló fT₃/fT₄ arányok alakulásáról T4-et nem, csak tireosztatikumot kapó kontrollcsoporttal való összevetésben? Ez segíthetne annak mérlegelésében, hogy a hyperthyreosis recidívájának csökkenésében lehet-e szerepe az exogén T4 D2-mediált T3 képződést visszafogó hatásának.

A block-replace kezelésben részesülő betegek 25 és 125 µg közötti L-thyroxin dózist kaptak, az átlag 71 µg volt.

Az irodalom 30 éve vizsgálja a block-replace kezelés létjogosultságát; a prospektív, randomizált vizsgálatok mellett számos meta-analízis is megjelent ebben a kérdésben. 2010-ben Abraham P és mtsai 12 randomizált vizsgálatot elemezve nem találtak szignifikáns különbséget a dózistitrálás és a kombinált kezelés hosszú távú relapszusra kifejtett hatásában, a mellékhatások azonban egyértelműen gyakrabban fordultak elő a nagyobb tireosztatikus dózist kapó block-replace csoportban (*Abraham és mtsai Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003420.*). Néhány közleményben szerepel ugyan adat az fT₃ és fT₄ szintek alakulásáról, de nem vizsgálták sem az arányt, sem a két csoport közötti különbséget. Ezt követően évekig nem is volt napirenden ez a kérdés. 2015-ben egy retrospektív vizsgálatra reagálva Hegedűs L. munkacsoportjának tollából jelent meg egy levél, hogy talán mégsem kéne teljesen mellőzni a block-replace kezelést (*Bonnema SJ, és mtsai Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(3):435-6.*).

2020-ban egy kínai munkacsoport 20 vizsgálatot összegzett és 3242 beteg adatait elemezve egyértelműen jobbnak találta a block-replace terápiás protokollt: RR: 0.64; 95% CI, 0.52 to 0.78. A konklúzióban mégsem mertek állást foglalni a jelenlegi terápiás gyakorlat ellen (*Shi H és mtsai. Clin Ther. 2020 S0149-2918(20)30061-8*). Ebben bizonyára szerepe volt annak is, hogy a metaanalízisben a retrospektív kohorsz vizsgálatokat is figyelembe vették.

Az elmúlt évek kísérleti eredményeinek tükrében ez az örökzöld probléma is új megvilágításba kerül és a D2 aktivitás szabályozásának ismeretében jogosan merül fel az exogén T₄ szerepe a T₃ képződés gátlásában. Az ugyan jól ismert, hogy a betegség diagnózisakor az emelkedett fT₃/fT₄ arány rossz prognosztikai faktor a későbbi relapszus vonatkozásában, a terápia során

bekövetkező változásokra azonban kevesebb figyelem jutott. Egy 1986-ban közölt, kis esetszámú japán munka az össz T₃ és T₄ szinteket vizsgálva már felhívta a figyelmet arra, hogy a terápia során magasan maradó T₃/T₄ arány a későbbi relapszus rizikófaktora és egyben korrelál a pajzsmirigy méretével is (*Takamatsu J és mtsai J Clin Endocrinol Metab. 1986;62:980-983*). Egy szintén Japánból származó vizsgálat már a szabad hormonszintek arányát értékelte szintén alacsony esetszám mellett. Ők azt találták, hogy bár sem induláskor, sem a terápia befejezésekor nem volt különbség az euthyreoid és a relabáló csoport között az fT₃/fT₄ arány vonatkozásában, a terápia során a később visszaeső betegek fT₃/fT₄ aránya magasabb volt (*Tajiri J és mtsai Endocrinol Japon 1991, 38:683-687*). A közleményben csak dózisztitrálást alkalmaztak és a terápia ideje a mai ajánlásnál jóval rövidebb volt. A kérdés objektív megítélését tovább nehezíti az a gyakorló klinikusok számára egyértelmű tény, hogy a terápiára rosszul reagáló betegek csoportja általában szorosan átfed a rossz compliance-ű betegekkel. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a kezelt betegeknél csak TSH meghatározás történik, így az adatok retrospektív elemzése is nehézkes. Az elméleti megfontolások természetesen azt vetítik előre, hogy a block-replace kezelés esetén alacsonyabb az fT₃/fT₄ arány.

2. A ^{99m}TC-MIBI szcintigráfiát illetően kérdezem, hogy meglátása szerint vannak-e olyan esetek, ahol e módszer molekuláris genetikai vizsgálatokkal történő kombinációja segíthetné a műtéti indikáció felállítását?

A molekuláris genetikai diagnosztika rendkívül gyorsan fejlődik és ma már számos genetikai panel elérhető a rutin diagnosztikában is, szélesebb körű alkalmazásuknak elsősorban áruk szab határt. Egy közelmúltban megjelent közlemény összehasonlította 3 molekuláris panel diagnosztikai értékét a bizonytalan citológiai leletű göbök vizsgálatában (Afirma Thyroid FNA Analysis, RosettaGX Reveal, InterpaceThyGenX/ThyraMIR3) és azt találta, hogy amíg a malignitás vonatkozásában magas érzékenységű (80-100%) és magas NPV-jű (90-100%) vizsgálatokról van szó, addig a fajlagosság (10-64%) és a PPV (21-44%) alacsony. Ha a kérdést úgy tesszük fel, hogy milyen arányban mutatják ki a neopláziákat (jó- és rosszindulatú neopláziák együtt), akkor a PPV magas (76-89%), az NPV alacsony (20-33%), az érzékenység elfogadható (50-93%), a fajlagosság pedig széles határok között változik (11-67%) (*Partyka KL és mtsai Diagn Cytopathol. 2019;47(9):853-862*). Ha megnézzük a ^{99m}TC-MIBI szcintigráfia diagnosztikus teljesítményét, pontosan ugyanez a probléma: a DTC vonatkozásában magas érzékenység és NPV, de alacsonyabb fajlagosság és PPV, míg a neopláziák kimutatására magas fajlagosság és PPV, de alacsonyabb érzékenység és NPV. Ez

alapján a ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfia a malignitás vonatkozásában rule-out tesztként használható. A kérdés természetesen az, hogy minden neopláziát műtéti indikációnak tekintünk-e, függetlenül attól, hogy jó- vagy rosszindulatú. Ha igen, akkor mind az izotóp, mind a molekuláris genetika jól használható a műtéti indikáció felállításánál.

Rendelkezünk adatokkal adott génmutációk diagnosztikai értékéről is. Egy nagy adatbázist elemző tanulmány különösen hasznosnak találta a BRAF mutáció vizsgálatát, ennek pozitivitása 100%-ban malignitást jelentett, míg a RAS mutációk felismerése kevésbé volt használható a malignitás előre jelzésére (*HRAS* = 70.7%, *NRAS* = 63.4%, and *KRAS* = 33% malignitási arány) (*Cohen DS és mtsai Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Sep;161(3):419-423*). A BRAF mutáció kimutatása tehát a papillaris carcinoma vonatkozásában egy rendkívül magas fajlagosságú rule-in teszt. Ebből a szempontból azonban fontos megjegyezni, hogy a papillaris carcinomák citológiai diagnosztikája molekuláris genetika nélkül sem jelent olyan nagy kihívást, mint a follicularis neopláziáké. Egy tanulmányban direkt módon is összehasonlították a ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfia és a molekuláris genetikai vizsgálatok diagnosztikai hasznát; csak a follicularis neoplázia citológiai leletű göböket vizsgálták, a molekuláris genetika az ismert „driver” mutációk és a gyakori transzlokációk analizisét jelentette, a MIBI szcintigráfia értékelésénél pedig kimosódást is mértek. A genetikai vizsgálatok szenzitivitása 25%, specificitása 94%, diagnosztikus pontossága 80% volt, míg a szemikvantitatív módon értékelt MIBI szcintigráfiáé meglepően jó, szenzitivitás 100%, specificitás 96%, pontosság 98%. A szerzők az izotóp vizsgálatot egyértelműen jobbnak értékelték a benignus és malignus göbök elkülönítésében (*Giovanella L és mtsai Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43(6):1018-26*).

A jelen gyakorlatban a ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfia indikációja szorosan összefügg a citológiai vizsgálat eredményével – a bizonytalan dignitású göbök, elsősorban a follicularis neopláziák esetén jön szóba. A follicularis carcinomák esetében jelenleg nem rendelkezünk a BRAF-hoz hasonló diagnosztikus értékű rule-in teszttel, ezirányban további vizsgálatok szükségesek. A molekuláris genetika diagnosztikus nehézségei a follicularis neopláziák esetében összefüggenek azzal is, hogy a „driver” mutációk már az adenomákban megjelennek.

3. *A pajzsmirigyhormon háztartás „non-thyroidal illness” során bekövetkező változásait összefoglaló rész (69. oldal) említi, hogy ebben az állapotban a csökkenő keringő T3 szintek kialakulásának egyik tényezője az 1-es típusú deiodáz enzim (D1) általi T4-T3 aktiváció csökkenés. Ezzel kapcsolatban megjegyzem, hogy a D1 enzim alacsony T4 affinitása (azaz magas, a D2-énél közel három nagyságrenddel nagyobb T4Km-je) miatt D1-mediált érdemi T3*

képződés csak hyperthyreosisban van (a propylthiouracil hatása hyperthyreosis betegekben részben pont a D1 aktivitás gátlásán alapul, mivel egyedül a D1 enzim érzékeny propylthiouracil-ra a deiodázok közül). Így a „non-thyroidal illness” csökkenő szubsztrát szintjei mellett a D1 enzim T3 generáló hatása nem számottevő. Viszont a D1-nek a legjobb szubsztrátja az rT3: a D1 génkiütött egér rT3 szintjei emelkedettek, míg T3 és TSH szintjei nem térnek el a normálistól (Schneider és mtsai. 3Endocrinology 2006). Ezért a szóban forgó kórkép során a csökkenő D1 aktivitásnak a növekvő rT3 szint kialakulásában van érdemi szerepe, míg a csökkenő keringő T3 szint kialakításában az értekezésben említett, a lokális hypothalamikus D2 aktivitásnövekedés kiváltotta centrális eredetű hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely szupresszió, ill. a perifériás D3 aktivitás növekedés játszik szerepet.

Köszönöm szépen, hogy felhívta figyelmemet a helytelen fogalmazásra és összefoglalta a pajzsmirigy hormonszintek „non-thyroidal illness”-ben bekövetkező változásainak pontos mechanizmusait.

4. A poszttraumás hypophysiselégtelenség során a 90. oldalon hivatkozott irodalmi adatok a szekunder hypothyreozis jelentkezését 5%-nak találták. A jelölt által vizsgált súlyos agysérülések esetén a pajzsmirigy tengely érintettsége lényegesen magasabb, 22% volt (30. táblázat). E különbség oka a betegcsoportok nagyságában keresendő, vagy inkább abban, hogy az irodalmi forrásokból származó adatok betegcsoportjai számottevően heterogénebbek voltak a jelölt által tanulmányozott és körültekintően jellemzett súlyos agysérültek csoportjánál?

A súlyos agysérültek között valamennyi hormonhiány gyakrabban fordult elő, mint a meta-analízisekben összegzett heterogén betegpopulációban, ahol az enyhe és közepesen súlyos agysérültek is jelentős számban reprezentálva voltak. A centrális hypothyreosis vonatkozásában azonban említést kell tenni a diagnosztika problémáiról is. A bazális hormonszinteken alapuló definíció bizonyosan nem elég érzékeny – ez akkor válik nyilvánvalóvá, amikor például elindul a növekedési hormonpótlás és a betegek kb. harmadának az fT₄ értéke a kórosan alacsony tartományba csökken, a többi hormonhiány tehát a centrális hypothyreosist „maszkírozza”. További tényező lehet az egyes tanulmányokban alkalmazott fT₄ módszerek különbözősége és a hormonális elégtelenségek dinamikus jellege.

5. Mai tudásunk alapján nem világos, hogy mire vezethetők vissza a poszttraumás hypophysiselégtelenség során az egyes tengelyzavarok egymáshoz viszonyított előfordulásában fennálló jelentős eltérések (pl. a GH tengely egyértelműen leggyakoribb érintettsége). Véleménye szerint egyes anatómiai/élettani okok (pl. egyes tengelyrendszerek trauma kiváltotta

sérülékenységeinek különbözősége ill. eltérő regenerációs képessége) mellett szerepet játszhat ebben a különböző tengelyérintettségű betegcsoportok esetlegesen eltérő együttműködési készsége is, ami befolyásolhatná egyes tengelyzavarok diagnosztizálhatóságának gyakoriságát?

A diagnózis szempontjából a legnagyobb problémát a rutinszerű szűrővizsgálatok hiánya jelenti ebben a nagyon sérülékeny betegcsoportban. Saját központunk adatai valószínűleg jól tükrözik a magyar valóságot: 413 súlyos koponyasérültből csak 86 élte túl a balesetet. Közülük egy sem került tünetek alapján az endokrin szakrendelésre, mindenkit az Idegsebészeti Klinika küldött hozzánk saját követéses vizsgálatuk részeként. Kérdés természetesen, hogy kinek a feladata lenne a betegek követése. Bízunk abban, hogy a jövőben a neurorehabilitáció lehetőségei tovább javulnak hazánkban. A hypothalamus-hypophysis rendszer működészavarának mechanizmusa bizonyosan komplex és még csak részben ismert, az egyének eltérő regenerációs képessége is fontos tényező lehet a tartós hormonhiányok kialakulásában. További zavaró tényező az izolált hormonhiányok jelenléte, amikor nem a szokásos sorrendben esnek ki a hormonok. Abban a kérdésben, hogy vajon különbözik-e a betegek együttműködési készsége a hormonhiányok típusának függvényében, nehéz állást foglalni. A súlyos kognitív, fizikai és pszichológiai deficittel élők együttműködése valóban rosszabb lehet, de éppen ők azok, akik a leginkább rászorulnak a hormonpótlásra és érzik a kezelés jótékony hatását, sokan közülük nagyon gondos gyógyszereszedők.

Végezetül még egyszer nagyon köszönöm az értekezés gondos, előre mutató bírálatát és a nyilvános vitára bocsátás engedélyezését, kérem a válaszok elfogadását.

2020. április 16.

Mezősi Emese