

A GLUKOKORTIKOID RECEPTOR ÉRZÉKENYSÉGÉT NÖVELŐ GÉN POLIMORFIZMUS, ILLETVE A GLUKOKORTIKOID TÚLTERMELÉS VIZSGÁLATA GYERMEKKORBAN

Doktori tézisek

Dr. Luczay Andrea

Semmelweis Egyetem
Klinikai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Rácz Károly, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Bencsik Zsuzsa főorvos, PhD.
Dr. Vásárhelyi Barna tudományos főmunkatárs, PhD.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kovalszky Ilona egyetemi tanár,
az MTA doktora
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács László, főorvos, PhD.
Dr. Takács László, egyetemi adjunktus, PhD.

Budapest
2007.

BEVEZETÉS

Közel 60 évvel ezelőtt 1950-ben ítelték oda a Nobel-díjat három amerikai kutatónak (PS Hench, EC Kendall illetve T Reichstein, 1957) a mellékvesekéreg hormonok alapvető biológiai hatásainak felfedezéséért. Azóta a természetes és a szintetikus szteroidok az orvosi gyakorlat alapvető terápiás eszközeivé váltak. Széleskörű alkalmazásuk - a betegek életkorát, az indikációs területeket, az alkalmazott dózis mértékét és kinetikáját tekintve egyaránt - különösen szükségessé teszi, hogy pontos információink legyenek a különböző módokon megnövekedett glukokortikoid hatások várható fiziológiás és patológiás következményeiről felnőttekben és gyermekekben egyaránt. Kutatásunkba ezért olyan gyermek betegcsoportokat igyekeztünk bevonni, akiknél a fokozott glukokortikoidhatás egymástól igen eltérő mechanizmussal és kinetikával alakult ki, és ezáltal a hatásmegnövekedés mértékét és kinetikáját tekintve gyakorlatilag a teljes spektrumot felölelik.

A glukokortikoid receptor (GR) gén N363S polimorfizmusa kis mértékű, de igen tartós érzékenység növekedéshez vezet már az embrionális élet kezdetétől. Jól ismert a glukokortikoidok egyedfejlődésben betöltött kulcsszerepe, ezért két betegcsoporton: congenitalis adrenalis hyperplasiában szenvedőkön, és túlsúlyos gyermekekben megvizsgáltuk a polimorfizmus hordozás következményeit.

A gyermekkori elhízás napjainkban egyre növekvő jelentőségű probléma. A glukokortikoidok szerepe felvethető mind az elhízás oki tényezői között, mind a szövödmények kialakulását befolyásoló faktorként. Felnőtt egyéneknél kimutatták, hogy a GR N363S polimorfizmust hordozók testtömeg indexe nagyobb, mint a nem-hordozóké. Ezért elhízott gyermekek reprezentatív csoportjában megvizsgáltuk a GR gén N363S polimorfizmus hordozás gyakoriságát, és összehasonlítottuk a hordozók már gyermekkorban jelentkező szövödményeit a nem-hordozókéval. A receptorérzékenység-növekedéstől alapvetően eltérő jellegű fokozott glukokortikoidhatás figyelhető meg hormontúltermeléssel járó mellékvese tumorok és hyperplasiák esetén. Az egyre fokozódó, nagy mértékű hormontúltermelés drámai élettani következményeit vizsgáltuk két gyermekkorban igen ritka kórkép, a pancreascarcinoma által termelt ectopiás ACTH és CRH valamint a primer pigmentált nodularis adrenalis betegség okozta Cushing-szindróma kapcsán.

CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ.

- 1) Milyen gyakorisággal fordul elő a kisfokban fokozott glukokortikoid érzékenységhez vezető N363S polimorfizmus hordozás a CAH 21-OH hiányban szenvedő betegek körében?
- 2) Milyen az N363S polimorfizmus hordozás megoszlása a betegség alcsoportjaiban?
- 3) Van-e különbség a betegek fenotípusában az azonos genotípus csoportba sorolt N363S polimorfizmus hordozók és nem-hordozók között?
- 4) Lehet-e különbséget kimutatni az N363S polimorfizmus hordozók és nem-hordozók között a diagnózis felállításának körülményeiben, a kórlefolyásban, az antropometriai adatokban, vagy a gyógyszeradagokban?
- 5) Milyen gyakorisággal fordul elő az N363S polimorfizmus hordozás túlsúlyos gyermekekben?
- 6) Van-e különbség az antropometriai jellemzőkben és az anyagcsere alapvető paramétereiben az N363S polimorfizmust hordozó és nem-hordozó túlsúlyos gyermekek között?
- 7) Milyen klinikai tünetek és kórlefolyás jellemzi gyermekekben a hirtelen kialakult (ectopiás CRH-ACTH termelés okozta) és a hosszú ideje fennálló (primer pigmentált nodularis mellékvesekéreg betegség okozta) fokozott glukokortikoid hatást?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A glukokortikoidok iránti érzékenységet növelő glukokortikoid receptor gén N363S polimorfizmus vizsgálata congenitalis adrenalis hyperplasia 21-hidroxiláz hiányban szenvedő betegekben

A vizsgálatba 200 congenitalis adrenalis hyperplasia 21-hidroxiláz hiányban (CAH 21-OHD) szenvedő beteget vontam be. A diagnózis felállítása a jellegzetes klinikai tünetek és hormonszintek alapján történt. A diagnózist minden esetben CYP21 gén vizsgálattal erősítettük meg. A betegek között 72 fiú (46 sóvesztő [SW], 16 egyszerű virilizáló [SV], 10 nem klasszikus [NC]-CAH) és 128 lány (66 SW, 39 SV, 23 NC-CAH) volt. A fenotípus elemzéshez a polimorfizmust hordozó betegekhez 20, a polimorfizmust nem hordozó beteget választottam oly módon, hogy a két csoport nemben és a mutáció súlyosságát kifejező CYP21 allél osztályokban egymáshoz illeszkedjék. A mutációk súlyosságát a maradék enzimaktivitás alapján Weddel és munkatársai munkája nyomán határoztam meg.

A betegek kórtörténetét a rendelkezésre álló dokumentációból, retrospektív módon elemeztem. A testmagasságmérés Harpenter-féle stadiométerrel, a testsúlymérés kalibrált mechanikai mérleggel történt. Az antropometriai adatokat a magyar nemzeti standardhez hasonlítottam. A csontkor meghatározás Tanner-Whitehouse módszerrel (TW2, 20 csontból) történt.

A CYP21 genotípusának meghatározása allélspecifikus PCR-rel történt.

A vérfoltból és szérumból történő 17OHP meghatározás radioimmunoassay (RIA) módszerrel történt.

A glukokortikoidok iránti érzékenységet növelő glukokortikoid receptor gén N363S polimorfizmus vizsgálata elhízott gyermekekben

A vizsgálatba random módon 100 gyermeket (51 leány, 49 fiú; életkoruk a vizsgálatba bevonáskor 3,8-18,1 év között (medián: 12,7 év)) vontam be, akiket elhízás miatt vizsgáltunk.

Az N363S polimorfizmus hordozás meghatározása után a hordozók és a nem-hordozók antropometriai adatait és metabolikus jellemzőit a rendelkezésre álló orvosi dokumentáció alapján hasonlítottam össze.

Az N363S polimorfizmus vizsgálatát mindkét betegcsoportban restrikciós fragment hossz polimorfizmus (RFLP) módszerrel végeztük.

A szérum ionok, máj- vese-, pajzsmirigyfunkció, triglicerid, koleszterin, vércukor, inzulin szint meghatározás Hitachi-912 laboratóriumi automatával történt. Az OGTT tesztet a WHO előírása szerint végeztük és értékeltük. A glukokortikoid túltermelés kizárására szűrővizsgálatként „overnight” dexametazon próba és a 24 órás vizeletből szabad kortizolszint meghatározás történt. A szérum és vizelet szabad (nem konjugált) kortizol tartalmát „competitive protein binding” (CPG) módszerrel határoztuk meg. A 24 órás vényomásmonitorizálást ABPM-04 típusú készülékkel, a felkar körfogatához- hosszához előírás szerint illesztett mandzsettával végeztük. A testmagasságot Harpenter-féle stadiométerrel, a testsúlyt hitelesített mechanikus mérleggel mértük.

Az allélfrekvenciák és a non-parametrikus adatok összehasonlításánál Fischer exact tesztet használtam. A polimorfizmust hordozók (együtt és nemek szerint) és nem hordozók (együtt és nemek szerint) adatait ANOVA tesztel, Bonferoni post-tesztel hasonlítottam össze.

A statisztikai elemzést Statistica 6.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK. USA) szoftverrel végeztem.

A glukokortikoid túltermelés vizsgálata Cushing-szindrómás betegekben

Primer pigmentált nodularis adrenokortikális betegség

A 12 éves leányt hipertónia, deréktáji fájdalom, járási nehezítettség háttérében álló thoracalis IX csigolya ék alakú törése és oszteoporózis miatt Cushing-szindróma gyanújával küldték klinikánkra.

A beteg kivizsgálásánál használt laboratóriumi vizsgálatok (ionok, máj-vesefunkció) Hitachi-912 automatával történtek. A szérum- és vizelet kortizol meghatározást a korábban leírtak szerint végeztük. Az ABPM vizsgálat ABPM-04-es monitorral történt.

Az tartós kis adagú dexametazon próba két napon át 4 x 0,5 mg dexametazonnal, a tartós nagy adagú próba 72 órán át 4 x 2 mg dexametazonnal történt.

A szövettani diagnózis felállításához hematoxilin-eosinnal festett metszeteket használtak.

Ectopiás CRH/ACTH termelő pancreas sejtes karcinoma

A 9,5 éves kislány deréktáji panaszok miatt megkezdett kivizsgálás során észlelt kifejezett hipertónia és a bal oldali mellékvesetájékról kiinduló 10 x 20 centiméteres daganat miatt küldték klinikánkra.

A rutin laboratóriumi vizsgálatok a korábban ismertetett módszerekkel történtek.

A szövettani diagnózishoz a metszeteket hematoxylin-eozin és PAS módszerrel festették. Az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz egér monoklonális és nyúl poliklonális antitesteket használtak. Az elektronmikroszkópos feldolgozáshoz a szövetmintát 2,5 %-os glutár aldehiddel és osmium tetroxiddal fixálták. A daganat ACTH tartalmát immunchemiluminescens módszerrel határozták meg.

EREDMÉNYEK

A glukokortikoidok iránti érzékenységet növelő glukokortikoid receptor gén N363S polimorfizmus vizsgálata congenitalis adrenalis hyperplasia 21-hidroxiláz hiányban szenvedő betegekben

A vizsgálatba bevont 200 beteg között 12 beteg hordozta az N363S polimorfizmust heterozigota formában (6 fiú, 6 lány, 6%). A 12 N363S hordozó beteg alcsoportok besorolása a következő volt: 8 sóvesztő és 4 egyszerű virilizáló, míg polimorfizmust hordozó nem klasszikus forma nem fordult elő. Az egész betegpopulációt tekintve a nem-klasszikus CAH csoportba besorolt betegek gyakorisága 17% (33/200), míg a klasszikus alcsoportba soroltaké 83 % volt.

Az N363S polimorfizmust hordozók fenotípusának elemzésekor három beteg fenotípusa eltért a CYP21 gén mutációja alapján várható fenotípustól.

Az N636S polimorfizmus hordozás gyakoriságában a klasszikus és nem-klasszikus CAH betegek között talált különbség (7,2% vs. 0) alapján feltételezhető, hogy a polimorfizmus hordozás befolyásolhatja a betegség súlyosságát.

A CAH genotípus alapján azonos súlyosságú alcsoportba sorolt N363S polimorfizmust hordozó és a nem hordozó betegek közötti legfontosabb különbség az volt, hogy az N363S polimorfizmust hordozó leányok külső nemi szerveinek virilizáltsága enyhébb fokú volt, mint a polimorfizmust nem hordozóké. A diagnózis felállításakor a betegek életkorában nem volt különbség a polimorfizmust hordozók és a nem hordozók között. A hordozók között az életkor medián 2 hónap volt (1 nap – 10 év), ugyanez a nem hordozók között 1 hónap (2 nap – 5,5 év) volt. A diagnózis felállításakor mind a hordozók, mind a nem hordozók szérum 17-OHP szintje kóros tartományban volt (366 ± 283 ng/ml vs 822 ± 727 ng/ml, $P=0,09$). A sóvesztők aránya a hordozó (8/12) és a nem hordozó csoportban (15/20) csaknem azonos volt ($P=0,46$).

A hordozók és a nem hordozók testmagasságában, testsúlyában, a növekedés ütemében, a csontkor változásban nem volt szignifikáns különbség. Nem tudtam különbséget kimutatni az elégséges vagy elégtelen szuppresszió gyakoriságában, a gyógyszeres kezelés eredményességének ellenőrzésére szolgáló hormonszintekben (17-OHP, androszténdion, DHEAS), és az alkalmazott glukokortikoid adagokban az N363S polimorfizmust hordozók és nem hordozók között.

A glukokortikoid kezelésben részesülő CAH betegek gyakran túlsúlyosak. Az általunk vizsgált N363S polimorfizmust hordozó és nem hordozó CAH betegek körében is előfordult jelentős elhízás (testtömeg index [BMI] - a nemnek és kornak megfelelő - 97 percentilis felett). Ennek gyakoriságában azonban nem volt különbség a polimorfizmust hordozók (4/12) és nem hordozók (6/20) között. A hordozók között átlagosan későbbi életkorban jelentkezett túlsúly, mint a nem hordozó csoportban (életkor medián: 7 év vs 3,5 év).

A glukokortikoidok iránti érzékenységet növelő glukokortikoid receptor gén N363S polimorfizmus vizsgálata elhízott gyermekekben

A vizsgálatba bevont 100 elhízott gyermek közül 9 (5 leány, 4 fiú) bizonyult N363S polimorfizmus hordozónak.

A polimorfizmust hordozó és nem hordozó gyermekek között nem találtam különbséget az alacsony születési súly (≤ 2500 g) előfordulásának gyakoriságában (1/6 vs 5/81 $P=0,35$).

Betegeink között a polimorfizmust hordozóknál minden esetben, a polimorfizmust nem hordozóknál 72 esetben voltak adatok a családtagok testsúlyáról. A polimorfizmust hordozóknál 9/9 esetben, a nem hordozók esetében pedig 72/79 esetben fordult elő a családi anamnézisben elhízás, illetve a metabolikus szindróma valamely tünete (hipertónia, 2-es típusú diabetes mellitus), vagy kardiovaszkuláris megbetegedés. Szignifikáns eltérés a két csoport között nem volt.

Az általam vizsgált betegek közül 5 polimorfizmust hordozó és 64 nem hordozó gyermeknél tudták a szülők megjelölni azt az életkort, amikor gyermeküknél a túlsúlyosság megjelent. A polimorfizmust hordozók közül 2/5, a nem-hordozók közül 24/64 esetben (nem szignifikáns különbség) születés óta fennálló túlsúlyról volt szó, így esetükben gyors súlygyarapodásról nem beszélhetünk. Az elhízás megjelenésének időpontjában az átlagos életkor a polimorfizmust hordozóknál 4 év (0-7 év), a nem hordozóknál 3 év (0-13 év) volt ($P=0,88$, nem szignifikáns).

A polimorfizmust hordozók közül 2/9, a nem-hordozók közül 17/91 testmagassága volt az életkornak és nemnek megfelelő 97 percentilis felett ($P=0,67$, nem szignifikáns).

Eredményeim szerint az életkorra és nemre vonatkoztatott testmagasság SD, a testsúly SD, a hosszúság SD, a testtömeg index SD között nem volt szignifikáns különbség.

Az N363S polimorfizmust hordozók és nem hordozók körében a kifejezett túlsúllyal bírók (BMI>95 percentilis) voltak többségben.

A polimorfizmust hordozó és nem hordozó elhízott gyermekek szénhidrát anyagcsere paraméterei nem bizonyultak szignifikánsan különbözőnek, azonban az alábbi tendenciákat figyeltem meg: hiperinzulinémia egyenlő arányban fordult elő a polimorfizmust hordozókban és a nem hordozókban, emelkedett HOMA index nagyobb arányban fordult elő a polimorfizmust hordozó fiúkban, és a polimorfizmust hordozó fiúk felében a szénhidrátanyagcsere károsodását jelző IGT igazolódott. Hasonló tendenciát leányokban nem észleltem.

A szérumban triglicerid, koleszterin és húgysavszintben nem volt szignifikáns különbség a polimorfizmust hordozók és a nem hordozók között.

A 24 órás vérnyomásmonitorizálás során rögzített vérnyomásértékekből számolt átlagos szisztolés és diasztolés értékek a polimorfizmust hordozókban és a nem hordozókban hasonlóak voltak. Nem volt szignifikáns különbség a későbbi hipertónia szempontjából fontos

kockázati tényezőnek tartott diurnális indexben sem, ami az éjszakai vérnyomáscsökkenés százalékos arányát fejezi ki.

A hipertrigliceridémia, hiperurikémia, valamint hipertónia a polimorfizmust hordozókban kisebb gyakorisággal vagy nem fordult elő, a kis esetszám miatt azonban a különbség nem bizonyult szignifikánsnak

A glukokortikoid túltermelés vizsgálata Cushing-szindrómás betegekben

Primer pigmentált nodularis adrenokortikális betegség

A beteg felvételi státuszából kiemelendő: alacsony termete (tm: 136,5 cm, 3 pc alatt, - 2,5 SD), a test centrális részére lokalizálódó elhízása (ts: 55,1 kg, hosszúsúly 97 pc felett, BMI: 29,6 kg/m²) és kifejezett holdvilágarca. Hasán széles, bemélyült livid striák, a nyakon hátul zsírpúp volt észlelhető.

A klinikai felvételt követően elvégzett laboratóriumi vizsgálatok leukocitózist (fvs: 15,8 G/l), poliglobuliát (Hgb: 163 g/l), hipokalémiát (szérum K:2,4 mmol/l), hiperglikémiát (étkezés után vércukor: 10,2 mmol/l), glukozúriát mutattak ki. A szérum kortizol szint diurnális ritmus nélkül magas volt, amelyhez szupprimált plazma ACTH szint társult. A 24 órás vizelet szabad kortizol ürítés is extrém magas volt. A megnövekedett kortizol szint sem tartós kisadag, sem tartós nagyadag dexametazonnal nem volt szupprimálható. Mindezek mellékvesekéreg eredetű autonom kortizoltúltermelést bizonyítottak. A hasi CT vizsgálat bal oldali mellékvesekéreg hiperplázia lehetőségét vetette fel.

Műtéti előkészítést követően laparoszkópos bal oldali adrenalectomia történt. A szövettani vizsgálat a hematoxin-eozinnal festett metszeteken a mellékvesekéreg többszörös nodularis kiszélesedését találta, amelyet adrenocorticalis nodularis hiperplasiának véleményezett és a sejtek citoplazmájában talált finoman granulált barnás színű pigment alapján a primer pigmentált nodularis adrenocorticalis betegség diagnózisát állították fel. Az első műtét után 8 hónappal kezdetben csak periódikusan, majd folyamatosan újra hiperkorticismus laboratóriumi (megnövekedett vizelet kortizol ürítés) és klinikai jelei alakultak ki (súlyosbodó hipertónia, hipokalémia). 1 évvel az első műtét után jobb oldali

adrenalektómia történt és a mellékvese szövettani vizsgálata a korábbi diagnózist erősítette meg. A második műtétet követően kortizol- és mineralokortikoid pótlás mellett a beteg állapota egyensúlyban van, állandósult hipertóniája folyamatos vérnyomást csökkentő kezelést igényel.

Ectopiás CRH/ACTH termelő pancreas sejtes karcinoma

A gyermek felvételi státuszából kiemelendő: közepesen fejlett (tm: 135,5 cm, 25-50 pc), és táplált (ts: 28,9 kg, 25 - 50 pc), holdvilágarc, feltűnően vékony végtagok, elődomborodó has és kifejezetten hipotóniás izomzat észlelhető. Laboratóriumi leleteiből hipokalémia (szérum kálium: 3,0 mmol/l) és kifejezett hiperglikémia (vércukor: 12,9- 15,2 mmol/l) emelendő ki.

Képalkotó vizsgálatokkal (ultrahang, CT) kiterjedt 16x10x8 cm-es retroperitonealis tumor ábrázolódott, amely a rekesztől a kismedencéig terjedt és feltételezetten a bal mellékveséből indult ki.

A tumormarker vizsgálatok kifejezetten megnövekedett szérum AFP (alfa-fötóprotein) szint mellett (7664 IU/ml, normális: 7,7 alatt) normális NSE (neuron specifikus enoláz) , CEA, CA 19-9, CA 72-4 és β HCG szintet mutattak ki.

A hormonvizsgálatok megnövekedett plazma ACTH szintet (08:00 órakor 303,6 pg/ml, normális 20-70), valamint magas szérum kortizol (08:00 órakor 44,1 μ g/dl, normális 8-25) és vizelet kortizol szintet (24 órás vizelet kortizol ürítés 990 μ g/g kreatinin, normális 50-200) igazoltak. A hipofízis MRI normális volt. Mindezek ectopiás ACTH túltermelés gyanúját vetették fel.

Exploratív laparotómia a pancreasból kiinduló daganatot valószínűsített, azonban a daganat inoperábilisnak bizonyult és a műtétkor mindössze szövettani vizsgálatra mintavétel történt. A szövettani vizsgálat CRH/ACTH termelő pancreas karcinomát véleményezett.

9 kemoterápiás blokkot követően a paraaortikus régió külső sugárkezelésére (30 Gray) került sor. A kezelés hatására a tumor jelentősen megkisebbedett, de az erekkel mutatott szoros kapcsolat miatt továbbra is inoperábilis maradt.

A kezelés megkezdése után a betegben a hiperkorticismus okozta tünetek gyorsan megszűntek. A javuló klinikai állapottal összhangban a plazma ACTH szint csökkent, majd normálissá vált . A kezelésre normálissá váló szérum AFP szint a kezelés befejezése után 3 hónappal ismét növekedett és a tüdőben egy korábban nem észlelt góc jelent meg. Fél évvel

később a beteg tumor progresszióban elhunyt. ACTH, illetve kortizol túltermelésre utaló tünetet vagy laboratóriumi eltérést a későbbiekben nem lehetett kimutatni.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. CAH 21-OHD-ban szenvedő betegek körében a GR gén N363S polimorfizmus gyakoriságát 6%-nak találtam. Ez a gyakoriság nem különbözik szignifikánsan a hazai egészséges populációban korábban közölt 7,8 %-os gyakoriságtól.
2. A GR gén N363S polimorfizmust hordozó CAH 21-OHD betegek között nem találtam NC-CAH beteget, szemben az egész vizsgált populációban kimutatott 17%-os gyakorisággal. Ennek alapján feltételezhető, hogy a polimorfizmus hordozás enyhíti a NC-CAH betegek hiperandrogén tüneteit.
3. A GR gén N363S polimorfizmust hordozó egyszerű virilizáló leánybetegek kevésbé virilizáltak külső genitáliákkal születnek, ami kisebb fokú korai intrauterin androgénhatást bizonyít.
4. CAH 21-OHD-ban szenvedő betegekben a diagnózis felállításának időpontja és körülményei, valamint a gondozás során észlelt hormoneredmények, a hordozók és nem hordozók antropometriai adatai, és a megfelelő adrenális szuppresszió eléréséhez szükséges kortizol adagokban nem volt különbség a GR gén N363S polimorfizmust hordozók és nem hordozók között. A hidrokortizon szubsztitúciós kezelés következményének tartott elhízás a GR gén N363S polimorfizmust hordozókban és nem hordozókban egyforma gyakorisággal fordult elő, de a hordozókban későbbi életkorban jelent meg és a serdülés alatt progresszívebbnek bizonyult.
5. Elhízott gyermekek körében a GR gén N363S polimorfizmus 9%-os gyakorisággal fordult elő. Ez a gyakoriság nem különbözött szignifikánsan a hazai egészséges populációban korábban leírt 7,8 %-os gyakoriságtól.
6. A GR gén N363S polimorfizmust hordozó és nem hordozó elhízott gyermekek nem- és életkorbeli megoszlásban nem találtam különbséget és a gyermekek antropometriai paraméterei is hasonlóak voltak. A GR gén N363S polimorfizmust hordozó fiúkban nagyobb arányban fordult elő manifeszt cukoranyagcserezavar (IGT), mint a nem hordozó fiúkban, bár a különbség a két csoport között nem volt szignifikáns. A polimorfizmust hordozó elhízott gyermekekben a hipertrigliceridémia, hiperurikémia

és hipertónia ritkábban fordult elő, mint a polimorfizmust nem hordozókban, bár a különbség a két csoport között nem volt szignifikáns.

7. Gyermekekben a rövid ideje fennálló nagyfokú glukokortikoid túltermelést a típusos holdvilág arc és vékony végtagok mellett normális testmagasság és testsúly, reverzibilis hiperglikémia és hipertónia jellemzi. Ezzel szemben a tartósan fennálló glukokortikoid túlsúly alacsony testmagasságot, túlsúlyt, jelentős balkamra hipertrófiát és súlyos oszteoporózist okoz. Utóbbi esetben a hiperglikémia reverzibilis volt, de a súlyos hipertónia állandósult és a kortizol túlsúly megszűnte után is vérnyomáscsökkentő kezelést igényelt.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájában megjelent angol nyelvű közlemények

1. **Luczay A**, Török D, Ferenczi A, Majnik J, Sólyom J, Fekete Gy (2006) Potential advantage of N363S glucocorticoid receptor polymorphism in 21-hydroxylase deficiency Eur J Endo, 154 : 859-864 **IF: 3,072**
2. Illyés G, **Luczay A**, Benyó G, Kálmán A, Borka K, Köves K, Rác K, Tulassay T, Schaff Z (2007) Cushing's syndrome in a child with pancreatic acinar cell carcinoma. Endocr Pathol 18:95-102 **IF*:1,50**

Az értekezés témájában megjelent magyar nyelvű közlemények

1. **Luczay A.**, Ferenczi A., Török D., Majnik J., Sólyom J., Fekete Gy (2006)
A GR gén N363S polymorfizmusának vizsgálata congenitalis adrenalis hyperplasia, 21-hidroxiláz defektus formájában szenvedő betegekben. Gyermekgyógyászat, 4:421-428
2. Majnik J., Patócs A., Balogh K., **Luczay A.**, Török D., Szabó V., Borgulya G., Gergics P., Szappanos Á., Bertalan R., Belema B., Tőke J., Sereg M., Nagy ZZ., Sólyom J., Tóth M., Gláz E., Rác K., Németh J., Fekete Gy., Tulassay Zs. (2006) A glukokortikoid receptor variánsainak klinikai jelentősége. Orv Hetil. 147:2107-2115

Az értekezés témájában nemzetközi kongresszuson megjelent prezentációk absztraktjai

1. **Luczay A**, Illés Gy, Kálmán A, Rényi I, Rácz K, Sólyom J, Fekete (2004) Cushing's syndrome due to corticotropin-releasing hormone secreting pancreatoblastoma in a ten years old child. *Horm Res* 62(S2);94,
2. **Luczay A**, Török D, Ferenczi A, Battelino T, Majnik J, Sallai Á, Gács Zs, Sólyom J (2005) The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor modifies the phenotype of congenital adrenal hyperplasia. A pilot study. *Horm Res* 64 (S1);336
3. **Luczay A**, Török D, Ferenczi A, Majnik J, Battelino T, Sallai Á, Gács Zs, Sólyom J, Fekete Gy (2004) The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor: potential contribution to phenotype of CAH – case report
Slov Ped 11(3)92
4. **Luczay A**, Török D, Ferenczi A, Halász Z, Hosszú É, Sallai Á, Sólyom J, Fekete Gy (2005) The N363S polymorphism of the glucocorticoid receptor in obese children
Diabet. Metab. Endocrin. Vyziva 8 (S2) 16,

Az értekezés témájától független közlemények

1. **Luczay A**, Vásárhelyi B, Dobos M, Holics K, Újhelyi R, Tulassay T (1997) Altered erythrocyte sodium-lithium counter transport and Na^+ / K^+ -ATP-ase activity in cystic fibrosis *Acta Pediatr* 86;245-7 **IF:0,81**
2. Tulassay T, Dobos M, **Luczay A**, Stubnya G, Reusz G.S., Vásárhelyi B, Sallay P, Szabó A (1999) Sodium-lithium countertransport in children with nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol* 13; 510-13 **IF:1,159**
3. **Luczay A.**, Vásárhelyi B., Madácsy L., Pánczél P, Tulassay T (2001) Szigetsejt-citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben *Orv Hetilap* 39;2145-2147
4. **Luczay A** (2003) A növekedési hormon kezelés lehetőségei juvenilis rheumatoid arthritisben (irodalmi áttekintés) *Gyermekgyógyászat*, 4;472-476
5. **Luczay A**, Sólyom J (2006) Alacsony SGA (small for gestational age) gyermekek növekedési hormon kezeléséről *Gyermekgyógyászat*, 6:721-724

6. **Luczay A**, Sólyom J, Hiort O, Szabó E, Dobos M, Jenővári Z. Fekete Gy (2006) Inkomplett androgén inszenzitivitás szindróma Orv Hetil. 147:1805-1807.
7. Pánczél P, Külkey O, **Luczay A**, Bornemisza B, Illyés G, Halmos T, Baranyi É, Blatniczky L, Mészáros J, Kerényi Zs, Gerő L, Tamás Gy, Hosszúfalusi N, Horváth L, Madácsy L, Romics L(1999) Hasnyálmirigy-szigetsejt elleni antitestek a klinikai gyakorlatban Orv Hetil. 140:2695-2701
8. Krikovszky D, **Luczay A**, Körner A, Madácsy L (2000) Gyermekkori diabeteses ketoacidózis Orv Hetil 141:173-177
9. Pánczél P, Hosszúfalusi N, Bornemisza B, Horváth L, Jánoskúti L, Füst G, Rajczy K, Vataj Á, Prohászka Y, Madácsy L, **Luczay A**, Blatniczky L, Halmos T, Körner A, Szilvási I, Romics L(2001) A lassan kialakuló felnőttkori autoimmun diabetes (LADA): az 1-es típusú cukorbetegség spektrumának része. Orv Hetil. 142 :2571-2578
10. Cserbák A, **Luczay A**, Szabó M, Machay T (2006) Neurogén respirációs distress Gyermekgyógyászat 2;136-140,

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm **Fekete György professzor úrnak** a II. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, hogy lehetővé tette számomra a disszertáció megírását és munkámat mindvégig támogatta.

Köszönöm témavezetőmnek, **Rácz Károly professzor úrnak**, hogy egyéni fokozatszerzőként doktori iskolájába befogadott, és a doktori eljárás és a disszertációírás rögzös útján mindenben segítségemre volt.

Köszönöm **Sólyom János professzor úrnak** a II. Gyermekgyógyászati Klinika endokrin munkacsoportja előző vezetőjének, hogy bevezetett az endokrinológia rejtelseibe, és az általa évtizedek alatt összegyűjtött CAH-os beteganyagot rendelkezésemre bocsátotta.

Köszönöm **dr. Török Dórának**, hogy a vizsgálatok megtervezésétől, az angol nyelvű publikációk elkészítésén keresztül, a disszertáció megírásáig ötleteivel, tapasztalatával mindvégig on-line segítségemre volt.

A CYP21 gén vizsgálatáért **Garami Miklós egyetemi docens urat**, az N363S polimorfizmus vizsgálatáért **Szontághné Ferenczi Annát** és a II. Gyermekgyógyászati Klinika Molekuláris Genetika laborjában dolgozókat illeti köszönet.

A szövettani minták feldolgozását **Illyés György docens úrnak** és **Hargitai Beáta adjunktus asszonynak** köszönöm.

Köszönöm a II. Gyermekklinika Endokrin munkacsoportjában dolgozó orvoskollégáknak (**Halász Zitának, Hosszú Évának, Sallai Ágnesnek**), az egykori endokrin laboratórium munkatársainak, az ambulancia és az osztály valamennyi dolgozójának, hogy a mindennapos segítségükkel hozzájárultak munkámhoz.

Köszönöm a II. Gyermekklinika valamennyi dolgozójának támogatását.

Köszönöm szüleimnek és férjemnek türelmüket és a nehézségeken átsegítő szeretetüket.