

**EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Új szempontok az endocrin orbitopathia  
differenciáldiagnosztikájában és kezelésében**

**Dr. Erdei Annamária**

**Témavezető: Prof. Dr. Nagy Endre**



**DEBRECENI EGYETEM**

**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2018.**

## Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke .....	4
2. Bevezetés .....	5
3. Irodalmi áttekintés .....	5
3.1. Az endocrin orbitopathia előfordulási gyakorisága.....	5
3.2. Az endocrin orbitopathia patomechanizmusa.....	6
3.2.1 Mechanikai tényezők.....	7
3.2.2 Az orbita fibroblastok szerepe.....	8
3.2.3 Az autoimmunitás molekuláris mechanizmusai.....	9
3.3. Az endocrin orbitopathia tünetei és lefolyása.....	10
3.3.1. Az endocrin orbitopathia tünetei .....	10
3.3.2 Az EOP súlyossága.....	11
3.3.4 Az EOP lefolyása .....	13
3. 4. Az endocrin orbitopathia diagnosztikája .....	14
3. 5. Az endocrin orbitopathia kezelése.....	17
3.5.1. Az endocrin orbitopathia konzervatív kezelése.....	17
3.5.2. Az elmúlt évtizedek terápiás próbálkozásai .....	19
3.5.3. Biológiai terápiák .....	21
3.5.3.1 Anti-TNF alpha antitest (influximab) és solubilis TNF alpha receptor dimér (etanercept).....	21
3.5.3.2 IGF-1 receptor antitest.....	21
3.5.3.3 Anti-CD20 kezelés .....	21
4. Célkitűzések .....	23
5. Betegek és módszerek .....	23
5.1. Betegek .....	23
5.2. A vizsgálat menete.....	25
5.3. Módszerek .....	26
5.3.1 Laboratóriumi vizsgálatok.....	26
5.3.2 Képalkotó vizsgálatok .....	26
5.3.2.1 Orbita MR.....	26
5.3.2.2 SPECT .....	27
5.4. Statisztikai módszerek .....	27
6. Eredmények.....	27
6.1. Az endocrin orbitopathia és az orbita-érintettségel járó IgG4 betegség elkülönítése .....	27

6.2. Az anti-CD20 kezelés hatása: B sejt depléción	17
6.3. Az anti-CD20 kezelés hatása az endocrin orbitopathia aktivitására és lefolyására	31
6.4. A TSH receptor ellenes antitest szintek és a pajzsmirigy hormonszintek változása anti-CD20 kezelés után	34
7. Megbeszélés	36
8. Összefoglalás	42
9. Summary	43
10. Hivatkozások	44
12. Tárgyszavak	60
13. Keywords	60
14. Köszönetnyilvánítás	61

## 1. Rövidítések jegyzéke

EOP - endocrin orbitopathia

GO – Graves' orbitopathy - Graves' orbitopathia

TAO – thyroid associated orbitopathy - thyreoidea-asszociált orbitopathia

GB - Graves-Basedow kór

EUGOGO - European Group on Graves' Orbitopathy

TSH - thyreoidea stimuláló hormon

GAG - glukozeaminoglikán

TGF- $\beta$  - transforming growth factor béta

TRAb - TSH receptor ellenes antitest

PPAR- $\gamma$  - peroxiszóma-proliferátor-aktivált receptor- $\gamma$

CAS - clinical activity score – klinikai aktivitási score

MRI - Magnetic Resonance Imaging

SPECT - single photon emission computed tomography

DTPA -  $^{99m}\text{Tc}$ -diethylenetriamine-pentaacetic-acid

PDGF – platelet derived growth factor – vérlemezke eredetű növekedési faktor

MALT - mucosa-asszociált lymphoid szövet

## **2. Bevezetés**

Az endocrin orbitopathia (EOP) - szinonímák: Graves' orbitopathy/Graves' orbitopathia (GO); thyroid associated orbitopathy/thyreoidea-asszociált orbitopathia (TAO) - autoimmun kórkép, a Graves-Basedow kór (GB) leggyakoribb extrathyreoidális szövődménye. Az EOP az orbiták leggyakoribb gyulladással megbetegedése. Az esetek döntő részében pajzsmirigy túlműködéshez társultan, annak típusos tüneteivel egyidőben alakul ki. Az endocrin orbitopathia az esetek 10 %-ban normál pajzsmirigy működés mellett jelentkezik és pajzsmirigy működészavar csak később, egy-két éven belül követi. Szintén 10% eséllyel fordított sorrendben, a pajzsmirigy betegség tüneteinek jelentkezése után - akár évekkel később - alakul ki az EOP. Az endocrin orbitopathia – hasonlóan a Graves-Basedow kórhoz – gyakoribb nőkben, de a férfiakra súlyosabb forma jellemző (Weetman, 2000; Brent, 2008; Bartalena és mtsa, 2009). Az EOP pathomechanizmusának egyes részletei tisztázottak, de a kórkép pathogenesisének egésze lényegében ismeretlen. Bár a típusos szemtünetek alapján a betegség diagnosztikája könnyűnek tűnhet, a folyamat súlyosságának és az immunológiai aktivitásának meghatározása multidiszciplináris szemléletet igényel. Az EOP kezelése - elsősorban a súlyos, hagyományos kezelésre nem vagy alig reagáló betegek esetében - a mai napig nem megoldott.

## **3. Irodalmi áttekintés**

### **3.1. Az endocrin orbitopathia előfordulási gyakorisága**

Az EOP gyakoriságáról hosszú ideig nem voltak pontos adatok, és a Graves-Basedow kór miatt kezelt betegeknél a betegség kialakulásának esélyét széles határok között adták meg. A közelmúltban több tanulmány is napvilágot látott, mely az EOP prevalenciájáról és incidenciájáról ad információt.

Egy svéd vizsgálat során a Graves-Basedow kór talaján kialakult hyperthyreosis incidenciáját 210 új eset/1 millió fő/év-ben határozták meg, a nő-férfi arány 3.9:1 és az életkori csúcs 40 és 60 év között volt. Az EOP incidenciáját ugyanez a munkacsoport 42.2 eset/1 millió fő/évben adta meg, ami a GB hyperthyreosis miatt kezelt betegek 20.1 %-át jelentette (Abraham-Nordling és mtsai, 2011).

Dániában a közepsúlyos, súlyos és nagyon súlyos endocrin orbitopathia incidenciáját 16.1 eset/1 millió fő/évrnek találták. A hasonló súlyosságú EOP-s esetek prevalenciája a Graves-Basedow miatt kezelt betegpopulációban 4.9% volt (Laurberg és mtsai, 2012).

Egy olasz munkacsoport az EOP prevalenciáját a GB betegek között 6.1 %-nak adta meg (Tanda és mtsai, 2013). A European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2017-ben közölt adatai alapján az EOP prevalenciája Európában 8.97-15.48 eset/10 000 fő, ebből az enyhe esetek aránya 5.83-11.03 eset/10 000 fő, a közepesen súlyos-súlyos esetek száma 2.96-4.45/10 000 fő, míg a látást veszélyeztető esetek szerencsére nagyon ritkák (0.18 eset/10 000 fő). Ugyanez a tanulmány a speciális formák közül az euthyreoid vagy hypothyreosisos betegeknél kialakuló EOP prevalenciáját 0.02-1.1 eset/10 000 fő-nek adja meg, míg az aszimmetrikus EOP esetek száma 0.5-1.5/10 000 fő (Perros és mtsai, 2017). A PREGO (Presentation of Graves' Orbitopathy) vizsgálatban 2012-ben 4 hónapos periódus alatt az EOP kezelésével kiemelten foglalkozó EUGOGO centrumokba újonnan kerülő EOP-s betegek (n=269 fő) adatait összehasonlították egy 2000-ben történt hasonló vizsgálat (n=152 fő) adataival. A demográfiai jellemzőkben nem volt különbség, a dohányzók aránya is hasonló volt (40 % körüli mindkét évben). Az enyhe és inaktív esetek viszont nagyobb arányban fordultak elő 2012-ben (enyhe 60.5% vs 41.2 %,  $p<0.01$ ; inaktív 63.2% vs 39.9%,  $p<0.01$ ). A szentünetek és az EOP diagnózisa között eltelt idő, valamint a diagnózis felállítása és a betegek EUGOGO centrumokba való irányítása közötti időszak 2012-ben szignifikánsan rövidebb volt 2000 adataihoz képest (Prummel és mtsai, 2003; Perros és mtsai, 2015).

### **3.2. Az endocrin orbitopathia patomechanizmusa**

Mind a Graves-Basedow kór, mind az endocrin orbitopathia esetében a folyamat autoimmun jellege nyilvánvaló, de az EOP patomechanizmusának számos részlete, különösen az orbita autoimmunitást elindító folyamat, azonban teljesen a mai napig nem tisztázott. Az EOP kialakulásában és lefolyásában szerepe van: az orbitában ható mechanikai tényezőknek, az autoimmunitásnak, az orbita kötőszövetnek (melyen belül az orbita fibroblastok kiemelt jelentőségűek), és az aktuális hormonszinteknek (thyreoidea stimuláló hormon - TSH és a perifériás pajzsmirigy hormonszintek). Ezek a betegségben különböző mértékben, de mindig egyszerre jelen vannak (Bahn, 2003). Önálló patogenetikai szerepüket alátámasztja, hogy bármelyikük terápiás befolyásolása kedvezően hat a betegség lefolyására, ugyanakkor kölcsönhatásuk kezeletlen állapotban progressziót okoz (Erdei és mtsai, 2016-2).

Jól ismert, hogy a dohányzás a legfőbb exogén rizikófaktor az endocrin orbitopathia vonatkozásában. A dohányzók között hétszer gyakrabban alakul ki EOP és ez a kockázat arányosan nő a naponta elszívott cigaretták számával. Munkacsoportunk megfigyelése szerint dohányzók között az EOP súlyosabb formában jelentkezik (Szucs-Farkas és mtsai, 2005), és az immunszuppresszív kezelés is kevésbé hatásos a nem dohányzókhoz viszonyítva. A dohányzás autoimmun betegségekre kifejtett hasonló negatív hatását más kórképeknél is megfigyelték; a dohányzás a T sejt aktivációt nem specifikus módon szupprimálja, emellett csökkenti a natural killer T sejtek számát és károsítja a humorális és sejt-mediált immunitást is. A dohányzás és az EOP kialakulása, súlyossága között igazolt szoros összefüggés további feltételezett tényezői a cigarettafüstben található toxinok direkt hatása vasoconstrictio, hypoxia és az oxigén eredetű szabadgyökök generációja útján, valamint a dohányzás kapcsán kialakuló „hőtrauma”, mely az orrüregből és a sinus ethmoidalis-ból kiindulva az orbita vékony mediális falán át fejt ki hatását (Prummel és mtsa, 1993; Cawood és mtsai, 2007).

### **3.2.1 Mechanikai tényezők**

Az EOP számos klinikai tünete magyarázható a megnövekedett intraorbitalis szövetvolumen mechanikai hatásával. A proptosis – mint a legjellegzetesebb tünet – úgy alakul ki, hogy az orbita csontos falú tölcsérsként gátat szab az intraorbitalis szövetek terjeszkedésének. A kötőszövet, majd később a zsírszövet felszaporodása, a külső szemizmok megvastagodása az orbitafal csontos keretein belül az intraorbitalis nyomás növekedéséhez vezet, amely kompressziós traumát okoz ezeken a lágyszöveteken. A szemgolyó protrúziója tehermentesíti az orbita szöveteit, így „természetes orbita dekompressziós” folyamatként fogható fel. A dekompresszió mértéke függ az orbita előrefelé irányuló motilitási képességétől, amelyet a szemmozgató izmok és inak állapota, valamint az orbitát előlről határoló kötőszövetes septum (retinaculum orbitae) rugalmassága határoz meg (Bahn, 2003).

A külső szemizmok diszfunkciója a betegség korai stádiumában az izmok oedemás megvastagodásából adódik. Leggyakrabban a musculus rectus inferior érintett (Nagy EV és mtsai, 2000). Elektronmikroszkópos vizsgálattal az izomrostok között szemcsés anyag felhalmozódása figyelhető meg, amely kollagénből és glukozaaminoglikánokból (GAG) áll, utóbbiban a hialuronsav dominál (Kroll és mtsa, 1966; Smith és mtsai, 1989). Ez a mátrix a polianionos töltése és extrém nagy ozmotikus nyomása révén kifejezetten hidrofil, saját tömegének többszörösét meg tudja kötni víz formájában (Balazs és mtsai, 1951, Hargittai és mtsa, 2008). A folyamat végső következményeként az izmok oedemássá válnak, és eredeti

átmérőjük többszörösére vastagodnak. A betegség későbbi fázisában az izmok fibrotikussá es atrofíássá válnak, a krónikus gyulladás és az izomrostok kompressziójának eredményeként.

A chemosis és a periorbitalis oedema a kompressziós eredetű csökkent vénás- és nyirokkeringés következménye.

Aktív endokrin orbitopathiában a szemmozgató izmokban és a musculus levator palpebrae superiorisban, valamint a könnymirigyben és az orbita zsírszövetében fokális es diffúz mononuklearis sejtes infiltráció alakul ki (Prabhakar és mtsai, 2003). Ezek a sejtek elsődlegesen CD4+ sejtek, de kisebb számban CD8+ sejtek, B-lymphocyták, plazmasejtek és macrophagok is jelen vannak. A betegség korai fázisában a T1 helper sejtek dominálnak, és számos citokint termelnek (interleukin-2, interferon- $\gamma$ , tumornekrozis faktor). Hosszabb betegség fennállás esetén a T2 helper sejtek lesznek meghatározóak, melyek interleukin-4-et, interleukin-5-öt es interleukin-10-et termelnek, és fokozzák az autoantitest termelést. Az orbitában lévő macrophagok, fibroblastok es adipocyták által szekretált egyéb gyulladásos mediátorok az interleukin-1, interleukin-6, interleukin-16 és a transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) (Khoo és mtsai, 2008; Nishimoto és mtsa, 2006). Utóbbi a hyaluronan termelés fontos regulátora (Galgóczi és mtsai, 2016).

### **3.2.2 Az orbita fibroblastok szerepe**

Egyre több adat támasztja alá, hogy az endokrin orbitopathia kialakulásában az orbitában lévő fibroblastok kulcsszerepet játszanak, és azok szabályos működése az autoimmun folyamat következtében károsodik. A koncepció, miszerint egyes fibroblast fehérjek autoantigének lehetnek EOP-ban, abból a megfigyelésből származik, hogy T-sejt-proliferációt figyeltek meg *in vitro* autolog orbita fibroblast fehérjék hatására. A fibroblastok különböző citokinek jelenlétében nagyobb mennyiségű hialuronsavat szekretálnak, és az orbita fibroblastok egy csoportja képes preadipocytá-adipocytá útvonalon differenciálódni, és egyidejűleg TSH-receptort expresszálni. Ezek a cellularis változások az intraorbitalis kötőszöveti alapállomány, a fibroblastok és adipocyták felszaporodásához és a külső szemizmok megvastagodásához vezetnek (Mengistu és mtsai, 1994; Otto és mtsai, 1996; Starkey és mtsai, 2003). Az orbitalis zsírszövet egy különleges zsírraktár, amely védi es kipárnázza a szemgolyót, valamint az extraocularis szemizmokat. Az orbitában lévő zsírszövet is fokozza a gyulladásos reakciókat, a fibroblastok által különböző ingerekre adott gyulladásos válaszreakció mértéke azonban ennél sokkal nagyobb. Az orbita fibroblastjai

nagy mennyiségű proinflammatorikus citokint, interleukin-1-et, valamint interferon- $\gamma$ -t es leukoregulin hatására prosztaglandin E2-t termelnek.

Az orbita fibroblastok felszíni markerei két csoportot képeznek. A Thy-1-(CD90) pozitív fibroblast populációra jellemző a citokin indukált prosztaglandin E21-, interleukin-8- és hialuronsav termelés, valamint TGF- $\beta$  hatására ezek a fibroblastok myofibroblastokká alakulnak át. Míg az extraocularis izmokban szinte az összes fibroblast Thy-1-pozitív, addig az orbita zsírszövetben lévő fibroblastoknak csak kb. 50%-a expresszálja a Thy-1 antigént, a szervezet többi szövetében pedig nincsenek Thy-1-pozitív fibroblastok. Csak a Thy-1-negatív fibroblastok képesek preadipocytából érett zsírsejteké differenciálódni. Az orbitán belül a Thy-1-markerrel rendelkező és nem rendelkező fibroblastok aránya, valamint a TGF- $\beta$ -expozíció mértéke meghatározó az EOP kifejlődésében; meghatározza, hogy az izom vagy a zsírszövet felszaporodása, megnagyobbodása kifejezettebb-e, és hogy milyen mértékű fibrosis alakul ki (Lu és mtsai, 2008; Smith és mtsai, 2002).

### **3.2.3 Az autoimmunitás molekuláris mechanizmusai**

Évtizedek óta feltételezzük, hogy EOP-ban az autoimmun folyamat egyik kulcsszereplője a TSH-receptor. A TSH-receptor klónozásával lehetővé vált a receptor expressziójának közvetlen vizsgálata extrathyreoidális szöveteken, és több munkacsoport számolt be nagy mennyiségben kimutatható TSH-receptor mRNS-ről és fehérjéről orbita fibroblast tenyészetben és az orbitában lévő zsírszövetben (Heufelder és mtsai, 1993; Mengistu és mtsai, 1994). EOP-ban szenvedő betegekben az orbitában a TSH-receptor-expresszió fokozott, és a betegség aktivitása esetén ez még kifejezettebb. Ezek az eredmények, az EOP-ban szenvedő betegekben észlelhető emelkedett TSH-receptor-ellenes autoantitest (TRAb) szinttel együtt, támogatják azt a koncepciót, miszerint a TSH-receptor az elsődleges autoantigén és a pathogenetikai kapcsolat alapja a pajzsmirigy és az orbita autoimmunitás között.

Az adipogenesishez szükség van a növekedés leállításához és a transzkripció regulátorok indukációjához, beleértve a peroxiszoma-proliferator-aktivált receptor- $\gamma$ -t (PPAR- $\gamma$ ). Ismert, hogy EOP esetén az orbitában aktív adipogenesis zajlik; az ezzel kapcsolatos kutatások kimutatták – többek között – a PPAR- $\gamma$ -t, az interleukin-6-ot, az adiponektint és a leptint kódoló adipogen gének up-regulációját. A PPAR- $\gamma$ -agonisták az adipogenesis mellett stimulálják a TSH-receptor expresszióját orbita prae adipocytá tenyészetben. A ciklooxygenáz-2 enzim hatására az aktivált T-sejtek proadipogen prosztaglandint termelnek, amely

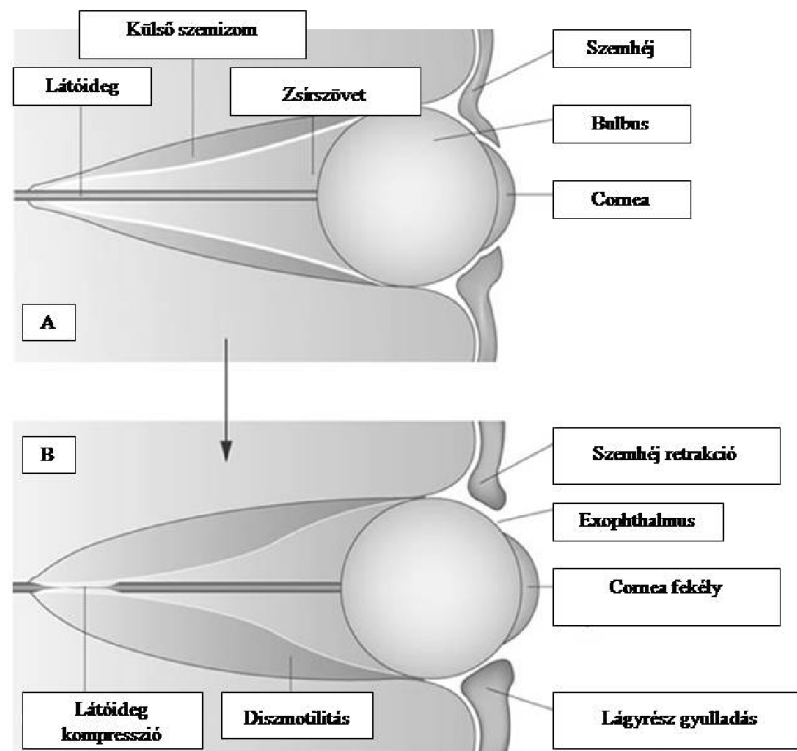
természetes PPAR- $\gamma$ -ligandként stimulálja az adipogenezist az orbita fibroblastjaiban (Valyasevi és mtsai, 2002). A TSH kísérleti körülmények között, egér embrionális őssejtben egyéb adipogen faktorok nélkül képes fokozni az adipogenezist, ennek alapján feltételezhető, hogy a TSH-receptor aktiválása akár új zsírszövetek képződését indíthatja el (Lu és mtsai, 2008). Az EOP betegek orbita fibroblastjainak egy része a mesenchymalis őssejtekkel azonos markereket hordoz (Kozdon és mtsai, 2015). Az inzulinszerű növekedési faktor-1 receptor (IGF-1R) szintén fontos autoantigén lehet az endokrin orbitopathiában. Az EOP-ban szenvedő betegek orbita fibroblastjai nagyobb mértékben expresszálják IGF-1R-t, mint az egészséges orbitából származó fibroblastok. GD betegek szérumából származó IgG-frakcióban olyan autoantitesteket mutattak ki, amelyek az interleukin-16 és a RANTES termelését fokozzák. Ez a hatás gátolható volt az IGF-1R-t blokkoló specifikus monoklonális autoantitesttel. Funkcionális kapcsolatot valószínűsítettek a TSH-receptor és az IGF-1R között, mivel az IGF-1R-t gátló monoklonális antitest a TSH-közvetített szignálút vonalat is blokkolta (Smith, 2003).

Az orbita fibroblastok aktív résztvevői az autoimmun folyamatnak EOP-ban, felszínükön CD40 markert expresszálva, amely számos egyéb sejt felszínén is megtalálható (macrophagok, lymphocyták, thyreocyták). A CD4+ T-sejtek CD40 ligandot expresszálva közvetlenül képesek aktiválni a fibroblastokat. Ennek eredményeként a fibroblastok proliferálnak, interleukin-1-et és interleukin-6-ot termelnek. Az interleukin-1 és az aktivált T-sejtek által termelt interferon- $\gamma$  stimulálja a fibroblastok hialuronsav- és prostaglandin E2 termelését, valamint fokozza a fibroblastokon az adheziós molekulák expresszióját, amelyek az immunsejtekkel való közvetlen interakciót segítik (Grewal és mtsai, 1996). Az autoimmun folyamattal szemben hat az interleukin-6, amelyet az aktivált T-sejtek, macrophagok, fibroblastok és adipocyták is termelnek; csökkenti az interleukin-1 hatásait, emellett serkenti a B-sejtek differenciálódását. Ebben az irányban hat a TGF- $\beta$ , a TNF $\alpha$  és az interferon- $\gamma$  is: egyaránt gátolják az adipogenezist és a TSH-receptor expressziót. A TGF- $\beta$  szerepe többszörös: a fibroblastok is termelik, és így autokrin módon hatva fokozza a fibroblastok hialuronsavsintézisét és a Thy-1-pozitív fibroblastok myofibroblasttá alakulását (Bahn, 2003).

### **3.3. Az endocrin orbitopathia tünetei és lefolyása**

#### **3.3.1. Az endocrin orbitopathia tünetei**

Az EOP az orbita anatómiai struktúrái közül gyakorlatilag mindet érintheti (1. ábra) (Perros és mtsa, 2009). A „legismertebb” tünet az exophthalmus (más néven: proptosis, protrusio bulbi), mely a retrobulbaris térben felszaporodó kötőszövet, oedema miatt jön létre és következménye szemhéj retrakció, szemhéj-zárási képtelenség, súlyos esetben – látást veszélyeztető - cornea fekély, valamint nervus opticus kompresszió lehet, utóbbi során a kialakuló magas orbita-nyomás súlyosan károsíthatja a látóideget. A conjunctiva és a sclera érintettsége conjunctivitis, conjunctivalis chemosis és episcleritis formájában jelentkezhet. A szemmozgató izmok károsodott működése, valamint a megvastagodott és a protrusio miatt megnyúlt külső szemmozgató izmok mechanikusan is kettőslátást okozhatnak (Bartalena és mtsa, 2009).



1. ábra Az endocrin orbitopathia által érintett orbita-komponensek.

A: az orbita anatómiai struktúrái; B: az EOP által okozott változások, tünetek.

Forrás: Perros P, Krassas GE. Graves orbitopathy: a perspective. Nature Reviews Endocrinology. 2009; 5, 312–318.

### 3.3.2 Az EOP súlyossága

1969-ben Werner és munkatársai létrehoztak egy kritériumrendszert (úgynevezett NO SPECS), mely az EOP súlyosságát adja meg (Werner, 1969), majd ezt a beosztást 1977-ben

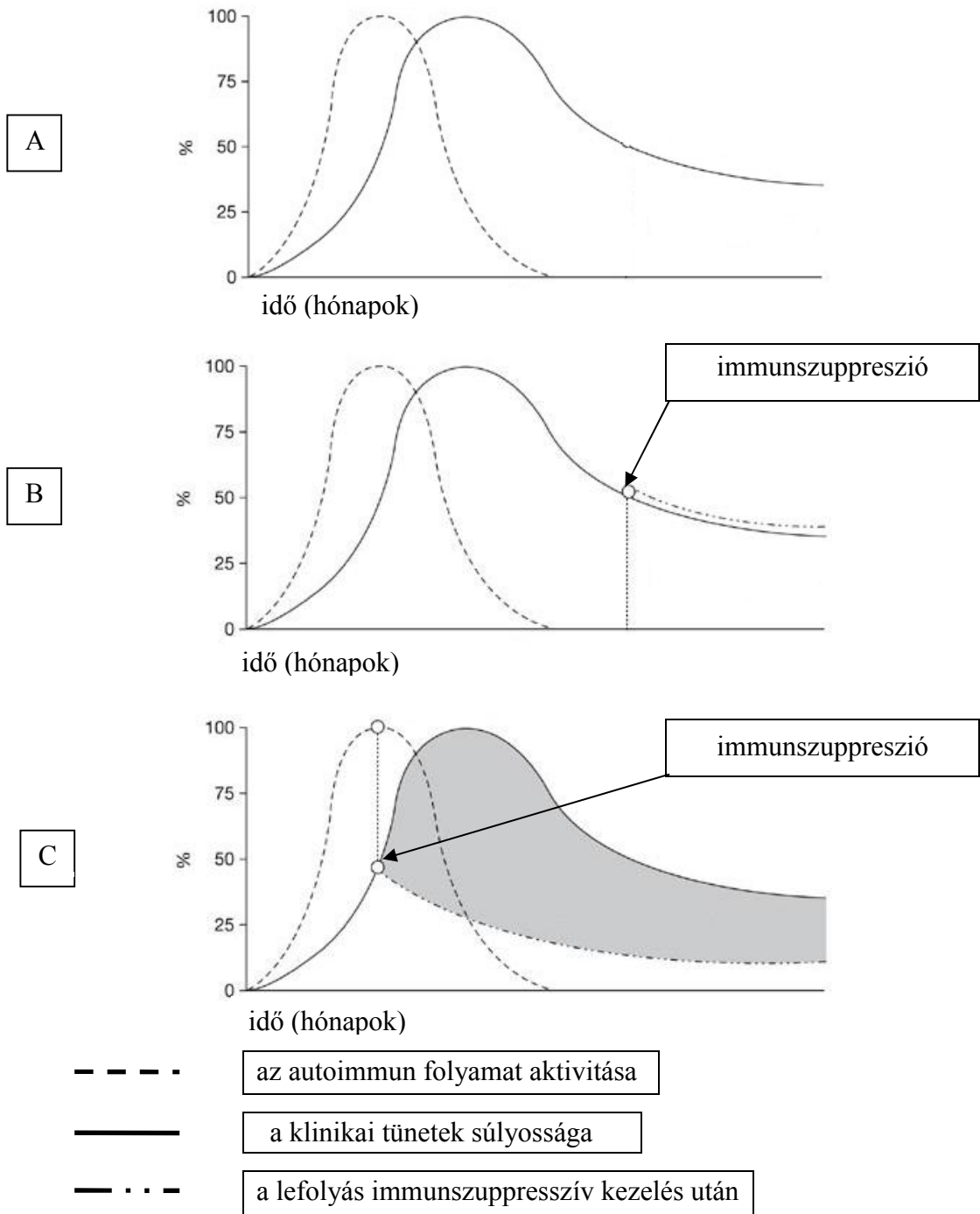
módosították (Werner, 1977). Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság jelenleg is ezt ajánlja az EOP súlyosságának megadásakor.

Az EUGOGO kritériumrendszere - melyet intézményünk is használ - az EOP-ban szenvedő betegek három súlyossági csoportját különbözteti meg (Bartalena, 2016). Az alcsoportok kialakításánál a betegek életminőségét is figyelembe vették (1. táblázat).

<p><b>Enyhe EOP</b></p>	<p>A betegek életvitelét az EOP kismértékben befolyásolja; nem igényelnek immunszuppresszív vagy sebészi kezelést.</p> <p>Az alábbi tünetek közül egy vagy több jellemző:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mm-nél kisebb felső szemhéj retrakció</li> <li>• enyhe szemhéj és/vagy kötőhártya érintettség</li> <li>• az exophthalmos legfeljebb 3 mm-rel haladja meg a rassznak és nemnek megfelelő átlagértéket</li> <li>• enyhe, átmeneti kettőslátás vagy a kettőslátás hiánya</li> <li>• a szemfelszíni érintettség lokális készítményekkel (műkönyv, szemcsepp, szemgél) uralható</li> </ul>
<p><b>Közepesen súlyos és súlyos EOP</b></p>	<p>A betegek életminőségét az EOP jelentősen befolyásolja; a szükséges kezelés (aktív esetben immunszuppresszió, inaktív esetben sebészi intervenció) kockázata vállalható.</p> <p>Az alábbi tünetek közül kettő vagy több jellemző:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 mm-nél nagyobb felső szemhéj retrakció</li> <li>• közepes vagy súlyos szemhéj és/vagy kötőhártya érintettség</li> <li>• az exophthalmos legalább 3 mm-rel meghaladja a rassznak és nemnek megfelelő átlagértéket</li> <li>• átmeneti vagy tartós kettőslátás</li> </ul>
<p><b>Nagyon súlyos (látásvesztéssel fenyegető) EOP</b></p>	<p>A betegeknél nervus opticus kompresszió vagy cornea fekély áll fenn.</p>

1. táblázat Az EUGOGO kritériumrendszere az EOP súlyosságáról

### 3.3.4 Az EOP lefolyása



2. ábra Az endocrin orbitopathia lefolyása kezelés nélkül és immunszuppresszív terápiával. A: Az EOP természetes lefolyása (az úgynevezett Rundle-görbe), B: Inaktív stádiumban adott immunszuppresszív kezelés hatástalan, C: Aktív stádiumban adott immunszuppresszív kezelés hatása.

Az EOP kezdetén az orbita kötőszövetének autoimmun gyulladása még látványos klinikai tünetek nélkül zajlik. A klinikai kép fokozatosan egyre súlyosabbá válik és a betegség kezdetétől számított 6-24 hónapban éri el a maximumát, ilyenkor azonban a betegség immunológiai aktivitása, az orbitában zajló autoimmun folyamat már csökkenő mértékű.

Kezelés nélkül egy 1-3 évig tartó plató fázis következik, mely során az autoimmun folyamat és a klinikai tünetek fokozatosan csökkennek, az autoimmun aktivitás megszűnik és a betegség fibrotizáló szakaszba megy át (2. ábra A).

A lefolyás során a szakaszok elkülönítése döntő fontosságú, mert az inaktív szakaszban adott immunszuppresszió hatástalan (2. ábra B), viszont időben, az immunológiai aktivitás csúcán, a legsúlyosabb klinikai tünetek megjelenése előtti immunszuppressziós kezelés meg tudja változtatni a betegség természetes lefolyását (2. ábra C). (Rundle, 1945; Hales, 1960)

### **3. 4. Az endocrin orbitopathia diagnosztikája**

Az endocrin orbitopathiája gyanúja esetén részletes szemészeti (visusvizsgálat, réslámpás vizsgálat, ophthalmoscopy, szemnyomásmérés, Hertel érték meghatározás, diplopia esetén Hess függöny) és endokrinológiai vizsgálat szükséges. Az endokrinológiai vizsgálat során a szemtünetek rögzítése mellett, természetesen megtörténik a pajzsmirigy fizikális vizsgálata, valamint laborvizsgálat a pajzsmirigy hormon szintek és antitestek meghatározására.

Mivel az előző fejezetben részletezett okok miatt az EOP hatékony immunszuppresszív kezelése csak a betegség immunológiailag aktív szakaszában lehetséges, ezért a kezelés megkezdése előtt a betegség immunológiai aktivitását mindenképpen vizsgálni kell. A beteg panaszai és a klinikai tünetek azonban nem mindig tükrözik a folyamat aktivitását, ezért az aktivitást vagy inaktivitást objektív vizsgáló eljárással is meg kell ítélni. Ehhez a részletes szemészeti vizsgálat részeként meghatározott CAS (clinical activity score) értéket (Mourits és mtsai, 1997, 2. táblázat), a TSH receptor ellenes antitest (TRAb) szintet, az orbita MRI-vel (Magnetic Resonance Imaging, magyarul: mágnesesrezonancia-képzés) a külső szemizmokban mért T2 relaxációs időket és a munkacsoportunk által világviszonylatban elsőként leírt és alkalmazott, orbita <sup>99m</sup>Tc-diethylenetriamine-pentaacetic-acid single photon emission computed tomography (DTPA-SPECT) vizsgálatlal meghatározott felvett aktivitás értékeket alkalmazzuk. (Galuska és mtsai, 2005; Ujhelyi és mtsai, 2009).

<b>Fájdalom</b>	1. Fájdalom, nyomó érzés a szem mögött az utóbbi 4 hétben
	2. Tekintéskor fellépő fájdalom az utóbbi 4 hétben
<b>Vörösség</b>	3. A szemhéjak vörössége
	4. A conjunctiva diffúz vörössége, legalább 1 kvadránst érintve
<b>Duzzanat</b>	5. A szemhéjak duzzanata
	6. Chemosis
	7. Duzzadt caruncula
	8. A proptosis növekedése (>2mm-mel) 1-3 hónapos periódus alatt
<b>Megromlott funkció</b>	9. A szemmozgások bármely irányba történt > 5 fokos beszűkülése az utóbbi 1-3 hónap alatt
	10. A visus > 1 vonallal történő csökkenése a Snellen táblán (stenoplyukat használva) 1-3 hónapos periódus alatt

2. táblázat A Clinical Activity Score meghatározása. Négy klasszikus gyulladós jel szemészeti tünete alapján meghatározott pontrendszer. Orbitánként vizsgáljuk, hogy a 10 tünetből hány van jelen. Ha a CAS érték 4 vagy annál nagyobb, immunológiailag aktív betegségre utal (Mourits és mtsai, 1997 nyomán)

Bár az endocrin orbitopathia a leggyakoribb exophthalmust okozó kórkép, és a diagnózis általában már a beteg inspekciója alapján valószínűsíthető, van néhány kórkép, mely EOP-t utánozhat (Erdei és mtsai, 2016-1).

Az EOP után a második leggyakoribb orbita infiltrációval járó betegségcsoportot az orbita lymphoproliferatív kórkepei képezik, melyek az orbita malignus elváltozásai közül a leggyakoribbak. A lymphomák körülbelül 1 %-ában van ocularis érintettség és az extranodalis lymphomák 8 %-a érinti a szemet. A szövettani típusok közül a MALT (mucosa-asszociált lymphoid szövet) lymphoma, follicular lymphoma, diffúz nagy B-sejtes lymphoma, plasmacytoma, köpenysejtes lymphoma és a hajas sejtes leukemia fordul elő. Idős életkor és férfi dominancia jellemző. A diagnózis felállításához képalkotó módszerek (orbita CT és/vagy MR) és szövettani vizsgálat szükséges. (Eckhardt és mtsai, 2013; Vali Khojeini és mtsai, 2013)

A harmadik leggyakrabban előforduló, orbitát érintő betegség az úgynevezett idiopathiás inflammatórikus orbitopathia vagy más néven pseudotumor orbitae, melyet először 1905-ben írt le Birch-Hirschfeld (Birch-Hirschfeld, 1905). Tünettana az endocrin orbitopathiához hasonló, de pajzsmirigy betegség fennállása nem igazolható. A betegség etiológiája pontosan nem ismert, különböző infektív ágensek (Streptococcus pharyngitis, felsőlégúti vírusinfekció, Borrelia burgdorferi) és autoimmun betegségek (rheumathoid arthritis, systemás lupus erythematosus, Crohn betegség) merültek fel, mint kiváltó tényezők.

A diagnózis felállításában képalkotó vizsgálatok segíthetnek (CT, MR), de a szövettani vizsgálat elvégzése minden esetben indokolt, elsősorban malignitás kizárása érdekében. (Grove és mtsai, 2013; Pakdaman és mtsai, 2014)

Az IgG4 asszociált betegség egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerülő kórkép, melyet változatos szervi manifesztáció, fizikális és képalkotó vizsgálatokkal térfoglalásnak imponáló megjelenés jellemez. Leginkább az exocrin mirigyek érintettek, így a szem esetében a könnymirigyek, de az orbita minden anatómiai struktúrája involvált lehet (Erdei és mtsai, 2018). A diagnózis felállításában a jellegzetes klinikai tünetek mellett az emelkedett IgG4 szint segít. Emellett szövettani vizsgálat is minden esetben elengedhetetlen, mely az érintett szervben IgG4 pozitív plazmasejt infiltrációt mutat (Peter és mtsai, 2012; Inaba és mtsai, 2013). Az első választandó terápia az orális kortikoszteroid, melyre általában gyors és látványos javulás észlelhető, míg súlyosabb esetekben biológiai kezelésre (pl. anti-CD20 antitest terápia) lehet szükség (Glass és mtsa, 2015; Berta és mtsai, 2015).

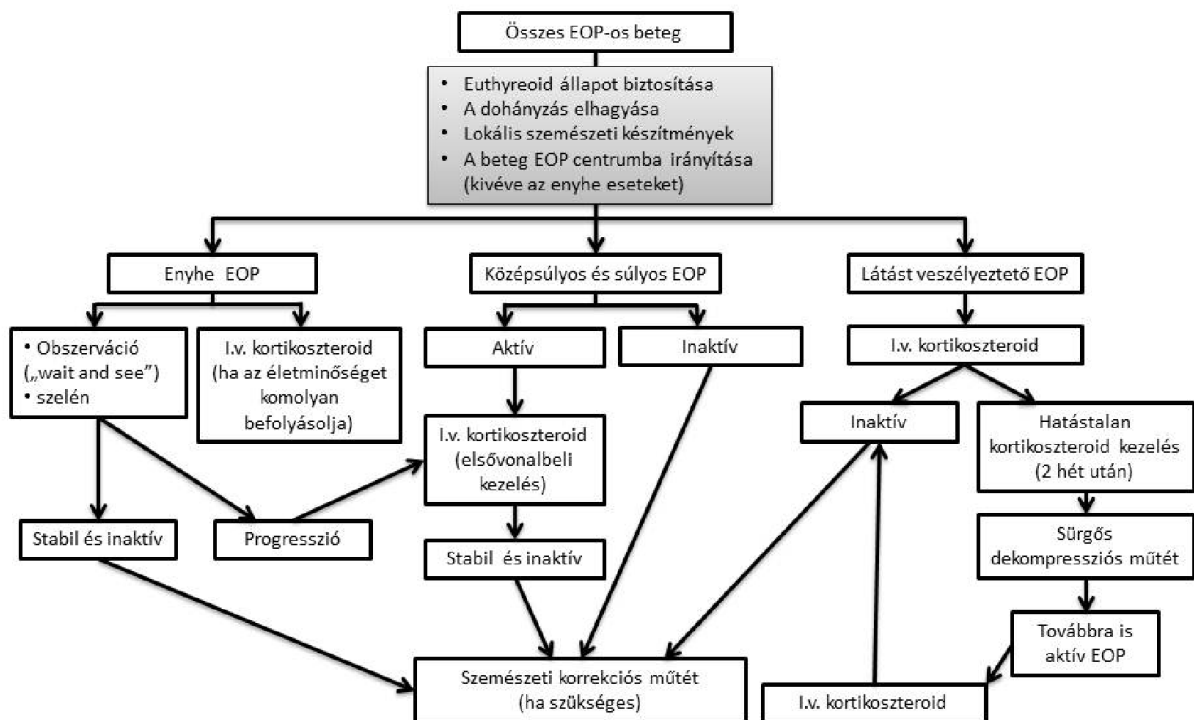
A fentiek mellett egyéb betegségek is járhatnak exophthalmussal és utánozhatnak endocrin orbitopathiát. Az orbita egyéb (nem lymphoproliferatív) benignus és malignus tumorai szerencsére rendkívül ritkák, általában sebészi kezelést igényelnek (Belfquih és mtsai, 2012; Eldesouky és mtsai, 2015; Koch és mtsai, 2015; Ruchi és mtsai, 2015). A Cushing szindrómás betegek 30-45%-ban is észlelhető exophthalmus, mely a retroorbitalis zsír felszaporodása következtében jön létre. A jelenség pontos oka nem ismert, de felmerül fokozott glükokortikoid receptor denzitás, a lipolysis zavara és fokozott lipoprotein lipáz aktivitás is (Morgan és mtsa, 1958; Guigni és mtsai, 2013). Extrém obesitásban is jelen lehet proptosis, valószínűleg a Cushing szindrómához hasonló okokból.

A myasthenia gravis a Graves-Basedow kórhoz hasonlóan autoimmun betegség, melynek fő tünete az izomgyengeség. Amennyiben a betegség izoláltan a szemizmokra lokalizálódik, ocularis myasthenia gravisról beszélünk, melynek tünete a ptosis mellett diplopia lehet. A diagnózis felállítása immunszerológiai és provokációs tesztekkel történik. Azon túl, hogy az ocularis myasthenia gravis tünetei endocrin orbitopathiát utánozhatnak, a két betegség társulása is előfordulhat. Epidemiológiai tanulmányok alapján a myasthenia gravisban szenvedő betegek 5-10 %-ánál autoimmun pajzsmirigy betegség kialakulásával is számolni kell. Az autoimmun pajzsmirigy betegség esetén 0.2 % a myasthenia gravis társulásának esélye. Az autoimmun betegségekhez ocularis myasthenia gyakrabban társul, mint a generalizált forma. A hyperthyreosis fokozza az ocularis myasthenia tüneteit, ezért is fontos a két betegség együttes előfordulása esetén a folyamatos euthyreoid állapot biztosítása (Marinó és mtsai, 1997; Evoli és mtsai, 2015).

### 3. 5. Az endocrin orbitopathia kezelése

#### 3.5.1. Az endocrin orbitopathia konzervatív kezelése

Az EUGOGO 2008-ban fogalmazott meg ajánlást az endocrin orbitopathia kezelésével kapcsolatban (Bartalena és mtsai, 2008). 2016-ban a 2008-as ajánlást aktualizálva, a megelőző évek publikációt alapul véve, fogalmazta meg az EUGOGO a jelenleg is érvényben lévő terápiás irányelveket (Bartalena, 2016). Az EOP kezelési stratégiáját a 3. ábra mutatja be. A steroidra nem reagáló esetekre vonatkozó ajánlást a Megbeszélés fejezetben tárgyalom részletesen.



3. ábra Az endocrin orbitopathia kezelési stratégiája az EUGOGO 2016-os ajánlása szerint.

Forrás: Bartalena et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016; 5(1):9-26.

Az endocrin orbitopathia kezelése során – a középsúlyos és súlyos eseteknél kiemelten – nagy jelentősége van, hogy a betegeket az endocrin orbitopathia kezelésére specializálódott centrumokban a belgyógyász-endokrinológus, a szemész illetve szükség esetén a

sugarterápiás szakember és a pajzsmirigy sebész együttműködve kezelje (Bartalena, 2016). Álláspontunk szerint a nukleáris medicina szakorvos is a team tagja (Galuska és mtsai, 2018). Első lépésben minden EOP-ban szenvedő beteg figyelmét fel kell hívni – amennyiben dohányzik – a dohányzás elhagyásának fontosságára. Az elszívott cigaretták számával nő az EOP kialakulásának esélye, a dohányzóknál az endocrin orbitopathia súlyosabb formában fejlődik ki, valamint az alkalmazott kezelésre kevésbé reagálnak, mint a nem dohányzók (Prummel és mtsai, 1993; Wiersinga, 2003, Szucs-Farkas és mtsai, 2005).

A pajzsmirigy funkció zavar, mind a hyper- mind a hypothyreosis, fokozza az EOP súlyosságát, ezért fontos az euthyreoid állapot biztosítása. A thyreostaticus kezelés és a pajzsmirigy műtét egyaránt választható kezelési alternatíva a pajzsmirigy túlműködés megszüntetése céljából. A pajzsmirigy műtéti eltávolítása (near total thyreoidectomy) irodalmi adatok (Elsayed és mtsai, 2009; Bhargava és mtsai, 2017) és saját (nem közölt) megfigyelésünk szerint gyakran önmagában is jelentős javulást eredményez, viszont egy olasz munkacsoport közleménye alapján a műtét az EOP természetes lefolyását nem befolyásolja (Marracchi és mtsai, 1999) és az EUGOGO 2016-os kezelési irányelve is ezt az állásfoglalást tartalmazza. A radiojód kezelés a betegek körülbelül harmadánál a már fennálló szemtünetek rosszabbodását okozza illetve a rizikócsoportokban új keletű EOP-ot indukálhat, ezért már meglévő EOP esetén a radiojód kezelés ellenjavallt, és a veszélyeztetett csoportok (dohányzók, magas TRAb szinttel rendelkezők) preventív céllal a radiojód kezelés után 1-3 hónapig orális kortikoszteroidokkal kezelendők (Bartalena, 2012; Lazarus és mtsai, 2010).

Lokális szemészeti készítmények (műkönyvek, szemcseppek, szemzselék) a cornea védelmére vagy az emelkedett szemnyomás csökkentésére az EOP minden súlyossági stádiumában a kezelés részeként képezik (Bartalena, 2016).

Enyhe orbitopathia esetén a beteg követése mellett a szelén pozitív hatása vált bizonyítottá, ez különbség a 2008-as ajánláshoz képest (Bartalena, 2016). A szelénnek, nyomelemként, esszenciális szerepe van a szelenocystein szintézisében. A szelenocystein számos szelenoprotein alkotórésze, melyek antioxidáns hatású enzimekként működnek. A szelén fontos szerepet játszik az immunrendszer normál működésében is. Egy 2011-ben megjelent randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált vizsgálat (n=159) eredményei alapján napi 200 µg szelén enyhe EOP-ban kedvező hatású a szemtünetek időbeni alakulása és a betegek életminősége szempontjából is. Hat hónapos kezelés után további 6 hónap követési idő alatt a szelénrel kezelt betegeknél szignifikánsan javult az életminőség, az szemek állapota nagyobb arányban javult a placebo és a pentoxifyllinnel kezelt csoportokhoz

képest. A CAS mindegyik csoportban csökkent, de a szelénnel kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb volt a változás. (Marcocci és mtsai, 2011)

Enyhe, de a beteg életminőségét jelentősen befolyásoló EOP, valamint középsúlyos és súlyos, immunológiai aktív orbitopathia esetén immunszuppresszív terápia szükséges. Elsővonalbeli kezelés az intravénás kortikoszteroid; a középsúlyos és súlyos eseteknél ajánlott kezelési séma pulzatis, intravénás methylprednisolone adását jelenti, 4.5 g kumulatív dózisban (6 hétig hetente egy alkalommal 500 mg, majd 6 hétig hetente egy alkalommal 250 mg), majd orálisan folytatva a dózis fokozatosan csökkentendő. A steroid mellékhatások (májenzim emelkedés, fokozott cardiovascularis morbiditás, pszichiátriai eltérések) számának redukálása és a fulmináns májelégtelenség veszélye miatt, az összdózis az évi 8 g methylprednisolont nem haladhatja meg (Bartalena, 2016). Hypertoniás és/vagy diabetes mellitusban szenvedő beteg esetén az alapbetegségek szoros kontrollja szükséges.

A kortikoszteroid kezelés nem megfelelő hatékonysága, illetve esetleges kontraindikáció fennállása esetén retrobulbaris irradiáció jön szóba, ami orbitánként 20 Gy kumulatív sugárdózist jelent 10 részletben adva két hét leforgása alatt (Mourits és mtsai, 2000; Gorman és mtsai, 2001). Az irradiáció kortikoszteroiddal kombinálva még hatásosabb (Marcocci és mtsai, 1991).

Súlyos, látást veszélyeztető orbitopathia, nervus opticus kompresszió esetén nagydózisú intravénás kortikoszteroid adása szükséges, ha azonban 2 héten belül nincs javulás, sürgős sebészi orbita dekompreszió elvégzése mérlegelendő, leggyakrabban az orbita laterális csontos falának elvételével (Bartalena, 2016).

Az immunológiailag inaktív szakban megmaradó kettőslátás szemizom korrekciós műtétet, a felső szemhéj retractionja Müller izom átmetszést, kozmetikailag zavaró vagy folyamatos cornea expozícióval járó exophthalmus elektív decompressziós műtétet tehet szükségessé.

### **3.5.2. Az elmúlt évtizedek terápiás próbálkozásai**

A kortikoszteroid hatékonyságát alapul véve egyéb immunszuppresszív szerekkel is történtek – kis esetszámú – vizsgálatok.

A cycloprin A több vizsgálat adatai alapján is hatásosnak bizonyult, ennek alkalmazása viszont valószínűleg mellékhatás profilja és keskeny terápiás szélessége miatt nem vált elterjedtté. A 2016-os EUGOGO ajánlás tartalmazza a terápia refrakter esetek

kezelési alternatívájaként orális kortikoszteroiddal kombinálva (Kahaly és mtsai, 1986; Prummel és mtsai, 1989; Leövey és mtsai, 1992-1993).

A somatostatin analógok alkalmazásának lehetősége az 1990-es években vetődött fel, mivel octreotid scintigrafia segítségével sikerült somatostatin receptorokat láthatóvá tenni a szemüreg komponensein. Ezek főleg az orbitát infiltráló lymphocytákon vannak, de a fibroblastokon, adipocytákon is kimutathatók. Az octreoscan pozitívitas jól korrelál a szemtünetek súlyosságával és aktivitásával. Az irodalmi adatok ennek ellenére ellentmondóak a kezelés hatékonyságát illetően. (Chang és mtsai, 1992; Dickinson és mtsai, 2004)

Intravénás immunglobulin kezeléssel jó klinikai eredmény érhető el olyan autoimmun betegségekben, melyeket humoralis mechanizmusok idéznek elő. Az EOP-pal kapcsolatosan az irodalomban kedvező eredményeket és hatástalanságot is közöltek (Seppel és mtsai, 1996; Kahaly és mtsai, 1996). Az utóbbi két kezelési mód az ellentmondásos adatok mellett kifejezetten magas ára miatt nem vált a terápiás protokoll részévé.

A pentoxyphyllin egy nem specifikus foszfodiészteráz gátló, mely gyulladásgátló és immunmoduláns hatással is bír. Balázs és munkacsoportja hazai vizsgálatban kedvező hatást észlelt az alkalmazása mellett EOP-ban (Balázs és mtsai, 1997).

2016-ban egy német munkacsoport a mycophenolate alkalmazásáról számolt be EOP-ban, mely eredetileg transzplantált betegeknél használt immunszuppresszív gyógyszer (Riedl és mtsai, 2016). Egy friss tanulmányban a methylprednisolont mycophenolatelal kombinálva hatékonyabbnak találták, mint a methylprednisolont magában aktív, középsúlyos és súlyos EOP-ban (Kahaly és mtsai, 2018).

Egy 2014-ben megjelent közleményben a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (platelet derived growth factor – PDGF) az EOP pathogenezisében betöltött kulcsszerepét kiemelve egy új terápiás targetre hívták fel a figyelmet (Virakul és mtsai, 2014). Az utóbbi években vált ismertté, hogy a PDGF különböző izoformái (PDGF-AA, PDGF-AB és PDGF-BB) EOP-os betegek orbita szövetében nagy mennyiségben vannak jelen és fokozzák a proliferációt, a hyaluron és cytokin termelést. A PDGF-AB és a PDGF-BB emellett fokozza az orbita felszínén a TSH receptor expresszióját (Virakul és mtsai, 2014). A fentiek alapján a tirozin kináz inhibitorok a PDGF jelátviteli útvonal gátlásán keresztül hatékony terápiás lehetőséget jelenthetnek az EOP kezelésében (Virakul és mtsai, 2014; Salvi és mtsai, 2015-1). Több tirozin kináz gátló hatását vizsgálva a dasatinib gátolta a legkifejezettebben a PDGF jelátviteli utat EOP betegekből származó orbita fibroblastokban. Mivel a dasatinib a hatását kis dózisban is kifejtette, alkalmazása esetén az imatinib mesylate-hoz és nilotinibhez képest kevesebb mellékhatásra lehet számítani (Virakul és mtsai, 2014).

### **3.5.3. Biológiai terápiák**

A biológiai terápiák az utóbbi években az onkológiában és az autoimmun betegségek kezelésében is egyre inkább az előtérbe kerülnek. A közelmúltban endocrin orbitopathiában is történtek próbálkozások biológiai terápia alkalmazására (Erdei és mtsai, 2014-1).

#### **3.5.3.1 Anti-TNF alpha antitest (infliximab) és solubilis TNF alpha receptor dimér (etanercept)**

Az endocrin orbitopathia pathomechanizmusa alapján terápiás lehetőségként merül fel a tumor necrosis factor (TNF-alpha) hatásának blokkolása. Az irodalomban egyelőre kevés adat áll ezzel kapcsolatban rendelkezésre. Durrani és munkatársai 2005-ben egy súlyos endocrin orbitopathiában szenvedő betegnél - akinél látást veszélyező állapot alakult ki - alkalmaztak sikerrel anti-TNF alpha antitestet (Durrani és mtsai, 2005). Később 2007-ben Komorowsky és munkatársai szintén egy eset kapcsán számoltak be kedvező eredményről (Komorowski és mtsai, 2007).

2005-ben Parideans és munkatársai kis esetszámú vizsgálatban (n=10) enyhe-középsúlyos endocrin orbitopathiában 12 hetes kezelés alatt a TNF alpha receptor dimért találták hatékonynak. Az átlagos követési idő 18 hónap volt, 2 esetben relapsus alakult ki (Parideans és mtsai, 2005).

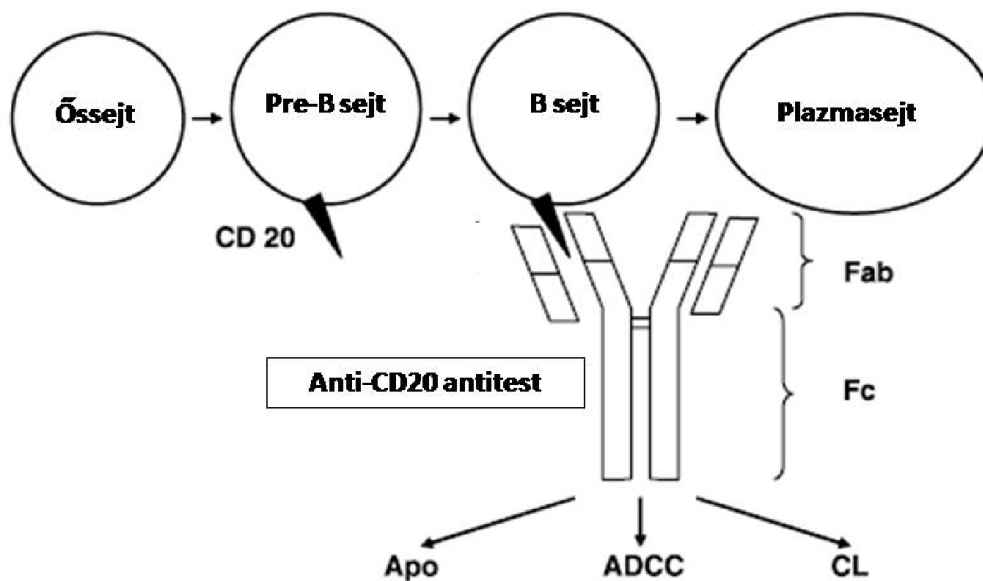
#### **3.5.3.2 IGF-1 receptor antitest**

Az IGF-1 receptor pathogenezisben betöltött szerepét feltételezve (Smith és mtsai, 2012), a teprotumumab is kipróbálásra került és egy 2017-es tanulmányban kedvező hatásáról számoltak be az endocrin orbitopathia kezelésében (Smith és mtsai, 2017).

#### **3.5.3.3 Anti-CD20 kezelés**

Az anti-CD20 antitest (rituximab) terápiát eredetileg B sejtes lymphomák kezelésére fejlesztették ki, de az elmúlt években több autoimmun betegség (rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus, vasculitisek, thrombocytopeniák) esetén is sikerrel alkalmazták (Maloney és mtsai, 1996; Frampton és mtsai, 2007)). A CD20 antigén a pre-B és a B sejtek membránjában elhelyezkedő molekula, szerepe van a B sejt aktiváció szabályozásában. Az anti-CD20 monoklonális antitest a Fab alegységével kötődik a CD20

antigénhez, majd a molekulák keresztkötésével fokozza a glikoprotein foszforilációját, elindítva a B sejt károsító folyamatokat. Az anti-CD20 antitest hatását apoptózis indukció, complement-mediált lysis és antitest-dependens celluláris cytotoxicitás révén fejt ki ((Pescivitz, 2006, 4. ábra). Mások az anti-CD20 antitest kezelés hatásosságát az autoreaktív T sejtek eltávolításával magyarázzák (Datta, 2009).



4. ábra Az anti-CD20 antitest hatásmechanizmusa. Apo: apoptózis; ADCC: antitest-dependens celluláris cytotoxicitás; CL: complement-mediált lysis.

Az anti-CD20 antitest alkalmazásáról endocrin orbitopathiában az első esetismertetések 2006-ban jelentek meg. Salvi és munkatársai, valamint El Fassi és munkatársai is egyértelműen kedvező határról számoltak be súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló endocrin orbitopathiában egy, illetve két beteg esetén (Salvi és mtsai, 2006; El Fassi és mtsai, 2006). El Fassi munkatársaival a Graves kóros hyperthyreosis vonatkozásában is kedvező hatást észlelt. A következő évben mindkét munkacsoport újabb közleménnyel jelentkezett az anti-CD20 kezelérről endocrin orbitopathiában és Graves kórbán, melyben már nagyobb betegszám (n=9 és n=10) esetén számoltak be tapasztalataikról (El Fassi és mtsai, 2007; Salvi és mtsai, 2007). El Fassi és munkacsoportja 2009-ben megerősítette, hogy az anti-CD20 kezelés a hyperthyreosis kezelésében is hatékony, valamint a methimazolhoz hasonlóan csökkenti a TSH receptor ellenes antitest szintet (El Fassi, 2009). Az ezt követő években több

munkacsoport is megerősítette az anti-CD20 kezelés kedvező hatását endocrin orbitopathiában (Heemstra és mtsai, 2008; Chong és mtsai, 2010; Mitchell és mtsai, 2013). Az általánosan alkalmazott infúziós adagolás mellett egy esetben intraorbitalis anti-CD20 injekció sikeres alkalmazásáról is beszámoltak (Savino és mtsai, 2013).

#### **4. Célkitűzések**

1. Differenciál-diganosztikai algoritmus kidolgozása az endocrin orbitopathia és az orbita-érintettséggel járó IgG4 betegség elkülönítésére
2. Az anti-CD20 antitest kezelés rövidtávú hatékonyságának vizsgálata súlyos, hagyományos kezelésekre nem reagáló endocrin orbitopathiában
3. Az anti-CD20 antitest kezelés hosszútávú hatásosságának vizsgálata öt éves követés során súlyos, hagyományos kezelésekre nem reagáló endocrin orbitopathiában
4. Az anti-CD20 antitest kezelés hatásosságának vizsgálata a Graves-Basedow kóros betegekben a pajzsmirigy-ellenes autoimmun folyamatra és a hyperthyreosisra
5. Az anti-CD20 antitest kezelés korai és késői mellékhatás-profiljának vizsgálata

#### **5. Betegek és módszerek**

##### **5.1. Betegek**

A súlyos, hagyományos kezelésre nem reagáló endocrin orbitopathia kezelésébe a protokollunknak megfelelően öt beteget (négy nő, egy férfi) vontunk be. Az anti-CD20 kezelésben részesülő betegek átlagéletkora  $47.8 \pm 12.2$  év volt. A vizsgálat megkezdésekor három beteg thyreostaticus kezelés alatt állt, míg ketten thyreoidectomia utáni thyroxin substitutióban részesültek. A betegek a vizsgálatban való részvételbe írásban beleegyeztek. A saját kezdeményezésű (gyógyszergyártó által nem támogatott) vizsgálatot az Intézményi Kutatás-Értékelési Bizottság engedélyezte. A vizsgálatot EudraCT 2006-006099-39 nyilvántartási számon regisztráltuk az European Medicines Agency adatbázisában (European Clinical Trials Database).

Betegek		1.	2.	3.	4.	5.
életkor (év)		50	52	31	42	64
nem		nő	nő	nő	nő	férfi
dohányzás		nem *	igen	igen	igen	igen
- tartama (év)		10	10	5	15	33
- cigaretta/nap		2	5	10	20	10
gyógyszeres kezelés (pajzsmirigyre ható)		MMI 5 mg, LT4 50 µg	PTU 50 mg	LT4 100 µg	LT4 100 µg	MMI 10 mg, LT4 125 µg
korábbi steroid kezelés		igen	igen	igen	igen	igen
orbíta irradiáció		igen	igen	nem	nem	nem
sTSH (mU/l)		0,367	0,41	0,25	0,03	0,119
fT4 (pmol/l)		29,4	13,8	18,4	27,2	18,8
fT3 (pmol/l)		8	4,83	5,3	5,6	5,7
TRAK (U/l)		6,2	9	13	7,3	6,8
CAS (Clinical Activity Score)	jobb szem	6	6	5	5	9
	bal szem	6	7	5	6	10
DTPA felvett aktivitás	jobb szem	25,3	16,3	15,6	13,5	12,4
	bal szem	24,3	15,3	14,5	13,9	14,1
T2 relaxációs idő**		108	107,5	103,4	124,2	144,1

### 3. táblázat. A betegek klinikai adatai

Referencia tartományok: TSH: 0.3–4.2 mIU/l, fT4: 12–22 pmol/l, fT3: 2.4–6.3 pmol/l, TRAb:<1 IU/l, DTPA felvett aktivitás ≤ 8.0 MBq/cm<sup>3</sup>, T2 relaxációs idő ≤ 80 ms. MMI: methimazole, PTU: propylthiouracyl, L-T4: L-thyroxin

\*korábban dohányzott; \*\*a legkifejezettebben érintett szemizomban mért érték



A kezelés előtt, majd 1, 3, 6 és 12 hónap múlva vizsgáltuk a pajzsmirigy hormon szinteket, a TSH receptor ellenes antitest szintet, valamint a CD20 pozitív sejtek számát. Ezt követően a betegek klinikai állapotától függően - de legalább évente egyszer - pajzsmirigy funkció és TRAb meghatározást végeztünk. Minden kontroll alkalmával szemészeti vizsgálat is történt, a CAS érték számításával. Az anti-CD20 terápia elkezdése előtt két héten belül orbita SPECT és orbita MR történt, majd ezeket a vizsgálatokat 3 és 12 hónap elteltével ismételtük (5. ábra). Az MR során meghatározott T2 relaxációs idő változását a két orbita esetén külön elemeztük, mindkét oldalon kiválasztva a kiindulásnál legnagyobb aktivitást (leghosszabb T2 relaxációs idő) mutató külső szemizmot. Az átlagos követési idő 67 (58-81) hónap volt.

### **5.3. Módszerek**

#### **5.3.1 Laboratóriumi vizsgálatok**

A vizsgálatok a klinikai gyakorlatban alkalmazott, validált automatákkal történtek. A szérumban TSH, fT4-, fT3 szinteket kemilumineszcens immunoassay-vel határoztuk meg (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). A TSH receptor ellenes antitest szint mérés I-125-tel jelzett kompetitív radio-receptor assay-vel történt (BRAHMS TRAK Human RIA, Hennigsdorf, Germany). A CD20+ sejtek számának meghatározása anti-CD20 FITC-konjugált monoklonális egér anti-humán reagenssel történt (BD Biosciences, Erembodegem-Aalst, Belgium).

#### **5.3.2 Képképző vizsgálatok**

##### **5.3.2.1 Orbita MR**

Az orbita MR vizsgálata hagyományos 1.5 T MR készülékkel történt (GE Excite, General Electric, Milwaukee, WI). Egymást követően STIR, T1 és T2 súlyozott coronalis, valamint sagittalis és axialis natív T1 súlyozott fast spin echo felvételek is készültek. Minden sorozat 3 mm-es szeletvastagságot alkalmazott. Az axialis és sagittalis síkokat a nervus opticus lefutásával párhuzamosra állítottuk be. Ezt követően multisection-multiecho T2 súlyozott szekvenciák készültek a coronalis síkban 4 mm-es szeletvastagsággal (TR=2020 ms, TE 12-180 ms, 14 echot alkalmazva). A külső szemizmok kontrakciójából adódó pontatlanság kiküszöbölése céljából, a betegeket megkértük, hogy a szemét finoman csukja be és természetes helyzetben tartsa. A T2 relaxációs térképet pixelenként egy lineáris, speciális

monoexponenciális algoritmussal számítottuk. A szemizmok T2 relaxációs idejét a T2 relaxációs térképeken mértük ROI kijelölésével.

### 5.3.2.2 SPECT

Az orbita SPECT vizsgálat során a betegek 7 MBq/kg  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-t (dietilén-triamin pentaacetic acid, PromptCarry, Szeged, Hungary) kaptak intravénásan. A leképezés 20 perc múlva történt egy Nucline X-ring 4 fejes SPECT készülékkel (Mediso, Hungary). A felvételek „step and shoot” módon készültek. A SPECT képek filterezett visszavetítése után rekonstruált 3D metszetek készültek a koponya és a retrobulbaris tér régiójáról a coronalis, sagittalis és axialis síkban. Az orbiták DTPA felvételének kiszámításához „region of interest” (ROI) területeket rajzoltunk be az axialis metszeten, mindkét orbita régiójában. A DTPA felvétel az adott ROI esetében a beadott összdózis meghatározott hányada. Az anti-CD20 kezelés előtti és utáni DTPA aktivitás felvételi értékeket hasonlítottuk össze minden beteg esetében.

## 5.4. Statisztikai módszerek

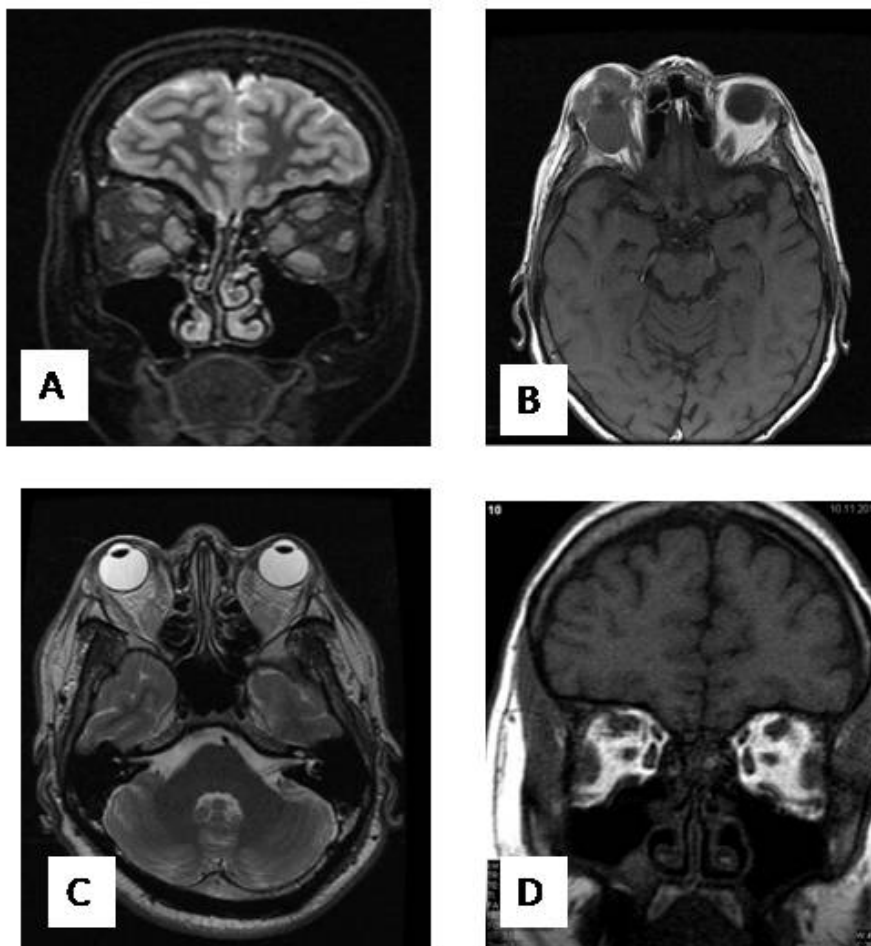
A statisztikai értékelés során SAS for Windows 8.2 (Cary Inc, SAS Institute Inc, USA) programcsomagot használtunk. A vizsgált változók leírására az átlag $\pm$ szórás (SD) értéket adtuk meg. A TSH receptor ellenes antitest szint, a CAS érték és a DTPA során meghatározott felvett aktivitás értékek változásának elemzéséhez varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk (*post-hoc* Scheffe és Newman-Keuls tesztek). A kezelés előtti és utáni T2 relaxációs idők összehasonlítására párosított t-próbát használtunk. Az eltéréseket  $p < 0.05$  esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## 6. Eredmények

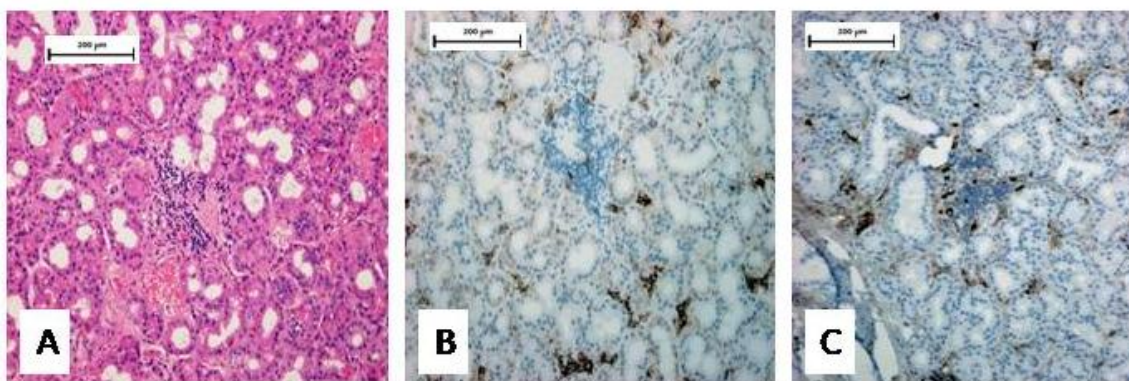
### 6.1. Az endocrin orbitopathia és az orbita-érintettséggel járó IgG4 betegség elkülönítése

Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikájában az orbita lymphoproliferatív kórképei, az úgynevezett idiopathikus inflammatórikus orbitopathia és az IgG4 orbitopathia a legfontosabbak (Erdei és mtsai, 2016; Erdei és mtsai, 2018). A pontos diagnózis felállításához - a képalkotó vizsgálatok közül - az orbita MR szerepe emelendő ki (6. ábra), emellett nem

egyértelmű esetekben szövettani vizsgálat végzése is indokolt (7. ábra). Célkitűzésünknek megfelelően az endocrin orbitopathia és az IgG4 orbitopathia elkülönítése céljából differenciáldiagnosztikai algoritmust dolgoztunk ki, melyet az 4. táblázatban mutatok be.



6. ábra Endocrin orbitopathiát utánzó betegségek orbita MR jellegzetességei (saját beteganyagunk). A: Aktív EOP orbita MR képe – a musculus rectus medialis és inferior mindkét orbitában jelentősen megvastagodott, a többi szemmozgató izom érintettsége kisebb mértékű; B: Ocularis lymphoma orbita MR képe – jobb orbita területi térfoglalás látható; C: Idiopathiás inflammatorikus orbitopathia orbita MR képe – kifejezett protrusio észlelhető, a musculus rectus medialis és laterális izmok is vaskosabbak, az orbita csúcsban mindkét oldalon gyulladós terület látszik; D: IgG4 orbitopathia orbita MR képe – a musculus rectus laterálisok mindkét oldalon megvastagodottak



7. ábra IgG4 orbitopathiában szenvedő beteg könnymirigyéből vett minta szövettani képei (saját beteganyag). A: Haematoxylin-eosin festés – jellegzetes lymphoplasmacytás beszűrődés a kép középső részén; B: CD138 immunhisztokémia – a plasmasejtek barna színűek; C: IgG4 immunhisztokémia – az IgG4 pozitív plasmasejtek barna színűek.

	<b>Endocrin orbitopathia</b>	<b>IgG4 orbitopathia</b>
<b>Életkor</b>	Fiatalabb életkor (30-40 év)	Idősebbéletkor (70 év körül)
<b>Nem</b>	Női dominancia	Férfi dominancia
<b>Diagnózis alapja (a tipikus szemtünetek mellett)</b>	TRAb pozitivitás	Emelkedett IgG4 szint, szövettani vizsgálat
<b>IgG4 szint</b>	Lehet mérsékelten magasabb	Rendszerint jelentősen emelkedett
<b>Könnymirigyek</b>	Érintettségük nem jellemző	Mindig érintettek
<b>Külső szemizmok érintettsége</b>	M. rectus medialis és inferior a legkifejezettebben érintett	M. rectus lateralis érintettsége jellegzetes
<b>Kezelés (elsővonabeli)</b>	Kortikosteroid (nagy dózisok)	Kortikosteroid (kisebb dózisokra gyors javulás)
<b>Kezelés (steroid refrakter esetben)</b>	Orbita irradiáció; Anti-CD20 terápia	Anti-CD20 terápia
<b>Egyéb szervi manifesztáció</b>	Pajzsmirigy; pretibialis kötőszövet	Számos szerv érintett lehet (nyálmirigyek, hasnyálmirigy, nyirokcsomók, tüdő, pajzsmirigy, bőr, vese)
<b>Malignus betegség társulása</b>	Nem jellemző	A lymphomák gyakoribbak

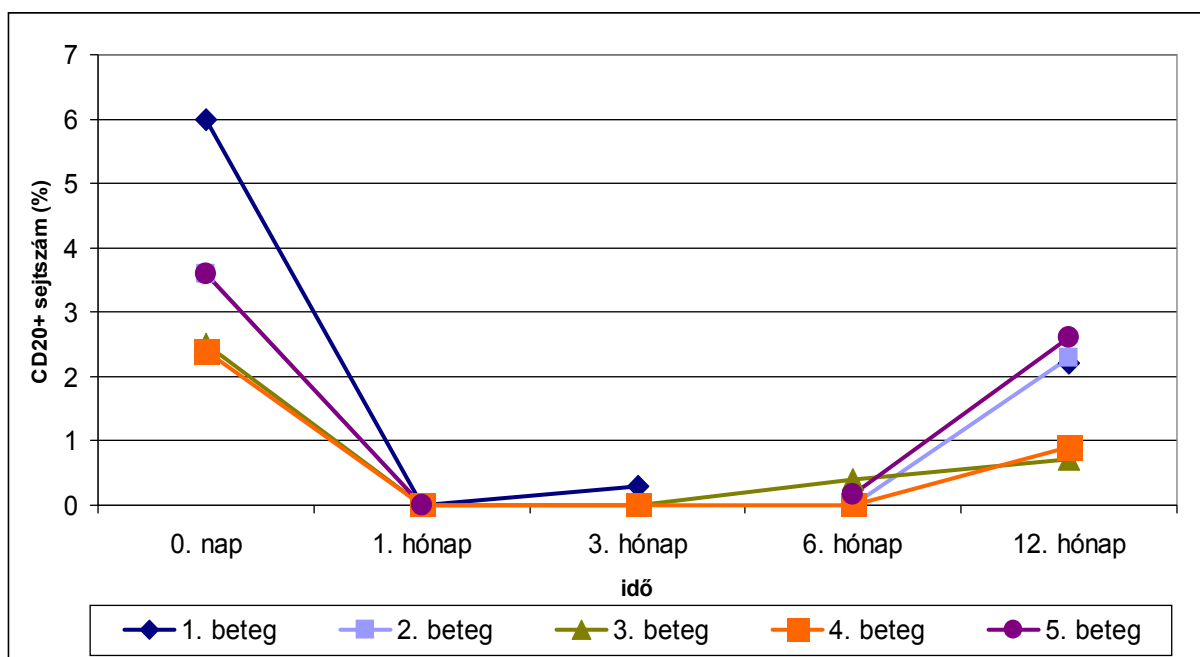
4. táblázat Az endocrin orbitopathia és IgG4 orbitopathia jellemzői; a két betegség elkülönítő diagnosztikájának szempontjai

## 6.2. Az anti-CD20 kezelés hatása: B sejt depléció

Magyarországon először – Európában elsők között – alkalmaztunk anti-CD20 antitest kezelést súlyos, terápia refrakter EOP-ban (Erdei és mtsai, 2014-2).

Az anti-CD20 kezelést a fentebb részletezett protokoll szerint mind az öt beteg megkapta. A terápiát jól tolerálták. Egy betegnél észleltünk az egyik infúziós kezelés során átmeneti bőrpírt, de egyéb komolyabb mellékhatás nem jelentkezett a hosszútávú követés során sem.

A CD20+ lymphocyták aránya a vizsgálat kezdetén  $3.62 \pm 1.45\%$  volt. A CD20+ sejtek számának monitorozása alapján azt találtuk, hogy a kezelés a várt hatását kifejtette: minden betegnél B sejt depléció következett be, a CD20+ sejtek száma az infúziók után nullára csökkent. A CD20+ sejtek száma fél év elteltével kezdett emelkedni (a 6. hónapban  $0.19 \pm 0.2\%$ ), de egyik betegben sem érte el a vizsgálat előtti értéket ( $1.74 \pm 0.87\%$ ) az első év végére (8. ábra).



8. ábra Az CD20+ lymphocyták számának változása anti-CD20 kezelés után

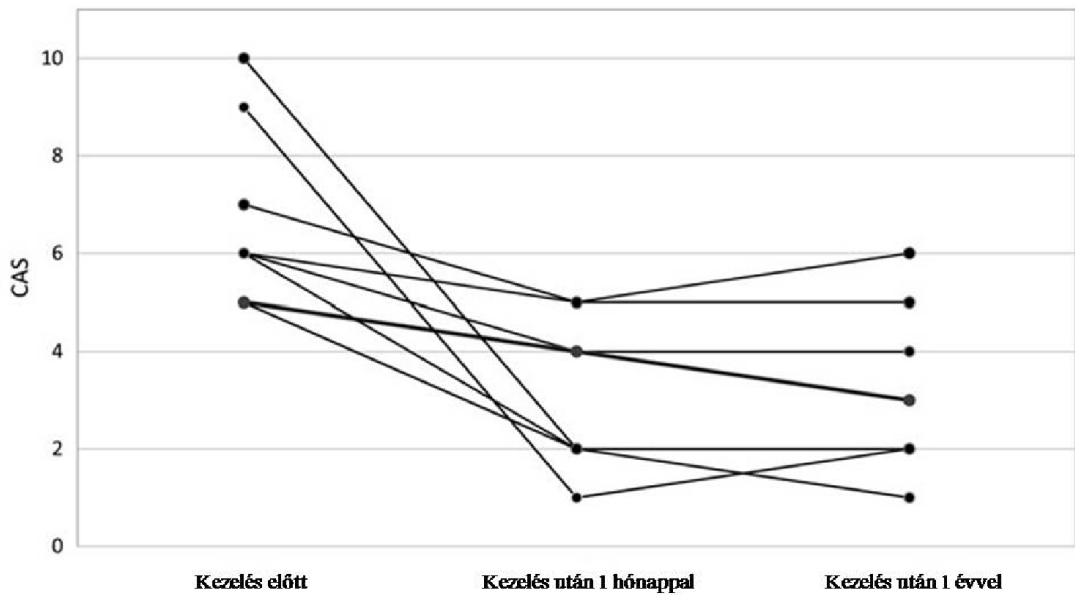
### 6.3. Az anti-CD20 kezelés hatása az endocrin orbitopathia aktivitására és lefolyására

Az EOP tünetei, klinikai aktivitása minden beteg esetén jelentősen csökkent már az első hónap végére (9. ábra), és a megfigyelési idő alatt ez a kedvező változás tartós volt, recidíva nem alakult ki.



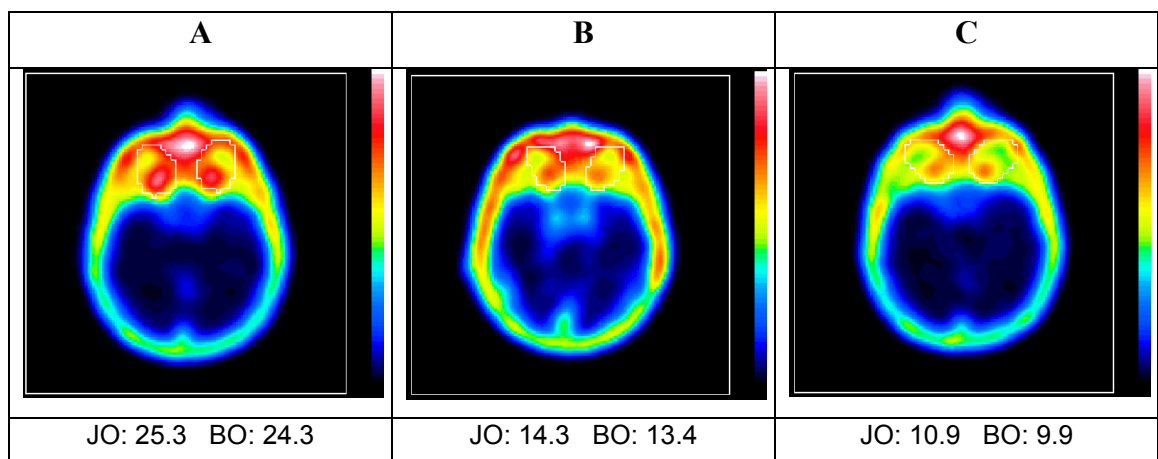
9. ábra A 3. beteg állapota a kezelés előtt, 3 hónap múlva és 12 hónap múlva (a beteg hozzájárulásával).

Az átlagos CAS érték  $6.5 \pm 1.72$  volt a kezelés előtt, és egy hónap alatt  $3.4 \pm 1.58$ -ra csökkent, majd gyakorlatilag változatlan maradt (12 hónapnál  $3.2 \pm 1.75$  volt,  $p < 0.05$ ). A további követés 67 (58-81) hónap alatt sem történt szignifikáns CAS érték változás (10. ábra).



10. ábra A CAS érték változása a 10 orbitában (5 beteg) az anti-CD20 terápia után

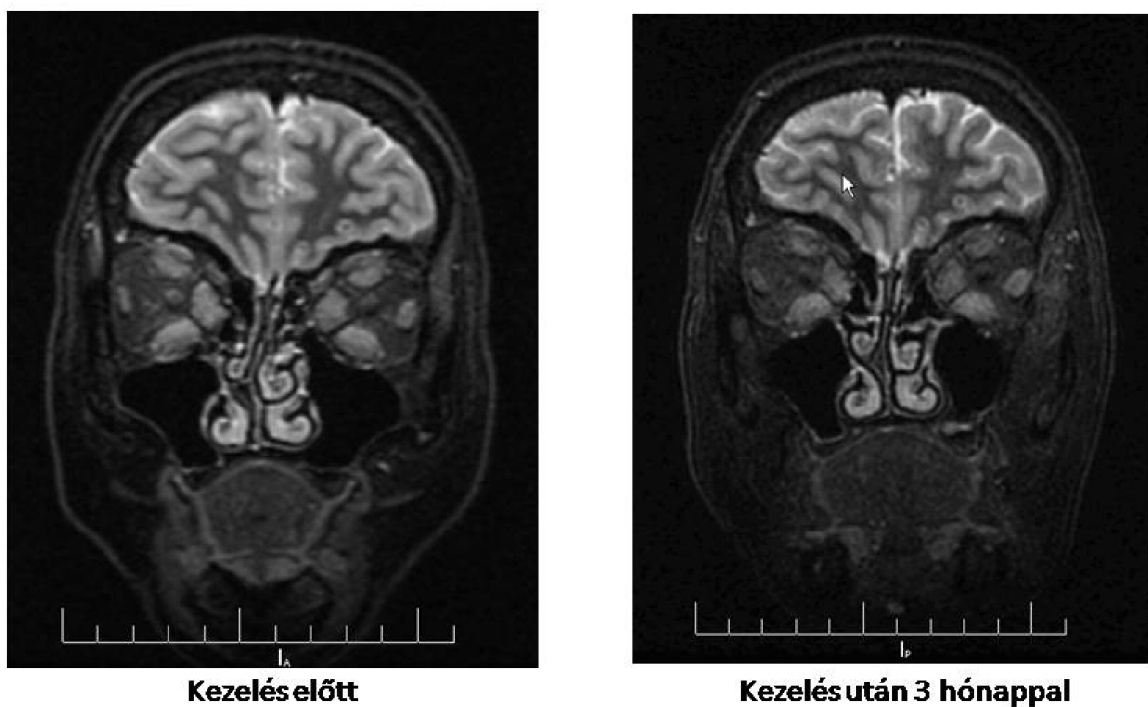
Az átlagos aktivitás felvétel orbita SPECT során  $16.52 \pm 4.51$  MBq/cm<sup>3</sup> volt az anti-CD20 terápia előtt, majd a 3 hónapos kontrollnál  $13.30 \pm 2.06$  MBq/cm<sup>3</sup> volt, mely további szignifikáns csökkenést ( $11.97 \pm 2.36$  MBq/cm<sup>3</sup>) mutatott a 12 hónapos kontrollig (ANOVA,  $p < 0.002$ ). (11. ábra).



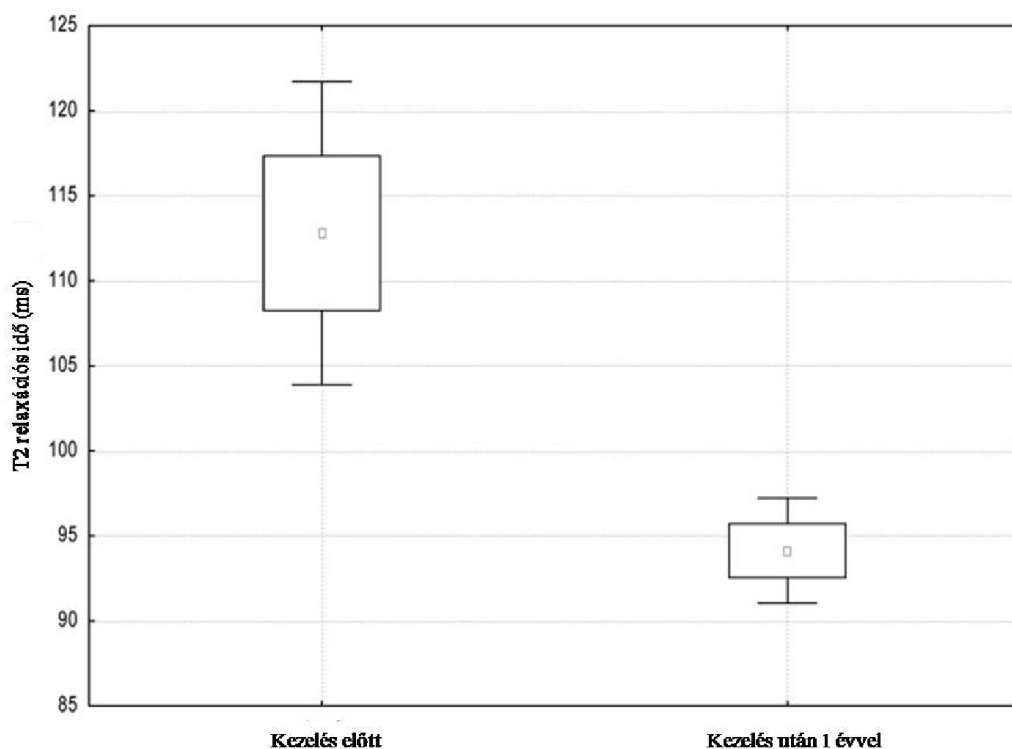
11. ábra Orbita SPECT képek, a felvett aktivitás értékek változása az 1. betegnél.

A: kezelés előtt; B: anti-CD20 terápia után 3 hónappal; C: anti-CD20 terápia után 12 hónappal. JO: jobb orbita; BO: bal orbita. A felvett aktivitás értékek MBq/cm<sup>3</sup>-ben vannak megadva (referencia tartomány:  $< 8$  MBq/cm<sup>3</sup>)

Az orbita MR-rel meghatározott átlag T2 relaxációs idő (n=40 külső szemizomban mérve) a kezelés előtt  $96.91 \pm 17.61$  ms volt, mely az egy éves kontrollra  $84.29 \pm 9.41$  ms-ra csökkent (t-test,  $p < 0.001$ ). Minden orbitában kiválasztottuk legsúlyosabban érintett külső szemmozgató izmot (n=10 izom) és ezeket külön is vizsgáltuk. A T2 relaxációs idő átlaga ezekben az izmokban  $112.80 \pm 14.38$  ms volt az anti-CD20 terápia előtt, ami 12 hónap elteltével  $83.99 \pm 12.66$  ms-ra csökkent ( $p < 0.01$ ) (12. és 13. ábra).



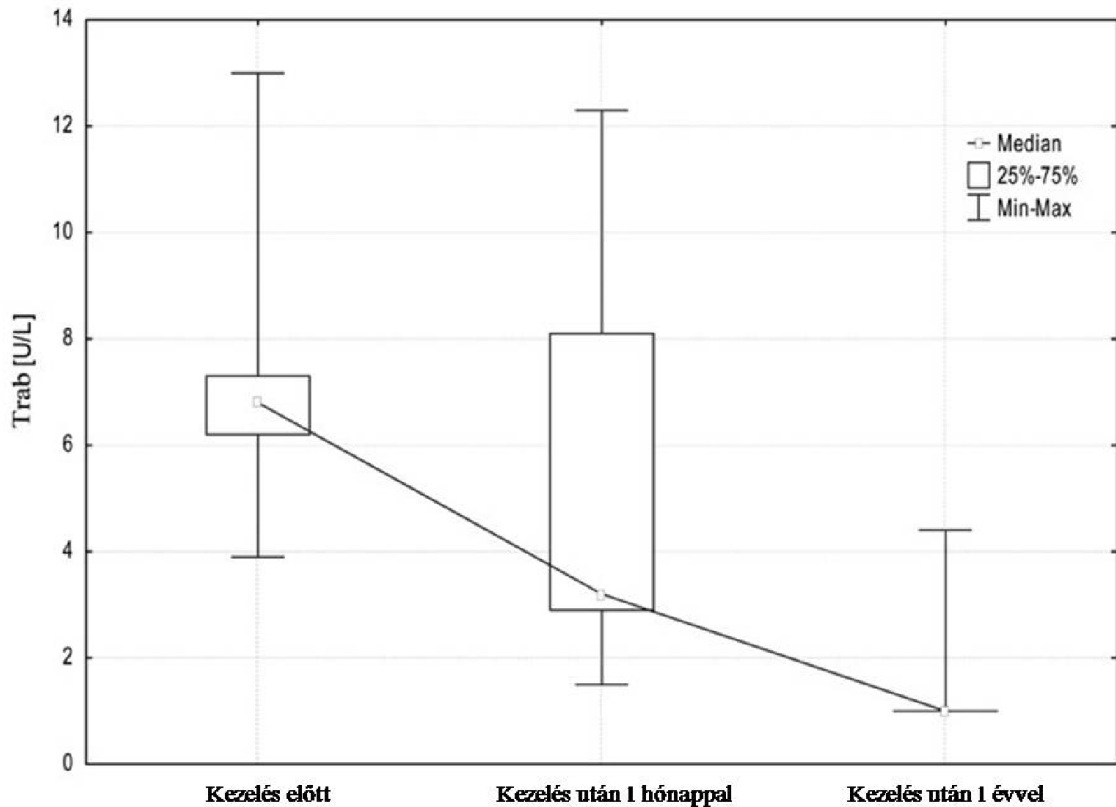
12. ábra Coronalis síkú MR felvétel az 1. beteg orbitájáról a kezelés előtt és három hónappal múlva. A musculus rectus superior, rectus inferior és a rectus medialisok oedémája egyaránt csökkenést mutat. A musculus rectus laterális EOP-ra jellegzetes relatív megkíméltsége látszik.



**13. ábra** A T2 relaxációs idő változása a legsúlyosabban érintett külső szemizmok (n=10) esetén az anti-CD20 kezelés hatására.

#### **6.4. A TSH receptor ellenes antitest szintek és a pajzsmirigy hormonszintek változása anti-CD20 kezelés után**

Anti-CD20 kezelés után a kezdeti emelkedett TRAb szint ( $7.44 \pm 3.36$  U/l) csökkenését figyeltük meg. Az első hónapnál a TRAb érték  $5.6 \pm 4.5$  U/l, majd az első év végén  $1.68 \pm 1.52$  U/l volt (14. ábra). A kiindulási és a 12 hónap elteltével mért értékek közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt (Scheffe teszt;  $p < 0.004$ ). A TRAb és az endocrín orbitopathia aktivitási paraméterei (CAS, felvett aktivitás érték, T2 relaxációs idő) között korrelációt nem találtunk.



14. ábra A TRAb szintek változása anti-CD20 kezelés után 1 és 12 hónappal

Az anti-CD20 kezelést megelőzően a betegek euthreoidok vagy enyhén hyperthyreosisosak voltak; egy beteg propylthiouracyl terápia, kettő kombinált methimazol és thyroxin kezelés mellett, a két thyreoidectomián átesett beteg pedig thyroxin szubsztitúcióval. A három thyreostaticummal kezelt betegnél a gyógyszer a kezelés után fél éven belül ( $2.6 \pm 2.1$  hónap) elhagyható volt. A pajzsmirigy hormon szintek alakulását a 4. táblázatban tüntettük fel.

	anti-CD 20 kezelés előtt	12 hónappal a kezelés után
sTSH (mU/l)	$0.24 \pm 0.16$	$0.81 \pm 0.91$
fT4 (pmol/l)	$21.52 \pm 6.54$	$21.10 \pm 6.16$
fT3 (pmol/l)	$5.88 \pm 1.24$	$5.04 \pm 0.99$

5. táblázat A betegek pajzsmirigy funkciója az anti-CD20 kezelés előtt és 12 hónap múlva.

Referencia tartományok: TSH: 0.3–4.2 mIU/l, fT4: 12–22 pmol/l, fT3: 2.4–6.3 pmol/l

Négy beteg a 67 (58-81) hónap követés során végig euthyreoid maradt. Egy betegnél három év elteltével TRAb pozitívítás és a hyperthyreosis relapsusa alakult ki.

## 7. Megbeszélés

Az endocrin orbitopathia a leggyakoribb orbita infiltrációval járó betegség. „Típusos” anamnesis esetén endokrinológiai és részletes szemészeti vizsgálat, a pajzsmirigy hormon és antitestszintek meghatározása, valamint képalkotó vizsgálatok (orbita MR, orbita SPECT) elvégzése szükséges a diagnózis felállításához. Amennyiben EOP-hoz hasonló tünetek észlelése esetén pajzsmirigy hormon eltérés kizárható és a TSH receptor ellenes antitest szint is negatív, egyéb kórokat kell keresni. Ugyanez a helyzet, ha szemtünet észlelhető, de a pajzsmirigy túlműködést nem Graves-Basedow kór okozza. Az EOP után a második leggyakoribb orbita infiltrációval járó betegségcsoportot az orbita lymphoproliferatív kórkepei képezik, melyek az orbita malignus elváltozásai közül a leggyakoribbak. A lymphomák körülbelül 1 %-ában van ocularis érintettség és az extranodalis lymphomák 8 %-a érinti a szemet. Idős életkor és férfi dominancia jellemző. (Eckhardt és mtsai, 2013; Vali Khojeini és mtsai, 2013) A harmadik leggyakrabban előforduló, orbitát érintő betegség az úgynevezett idiopathiás inflammatorikus orbitopathia vagy más néven pseudotumor orbitae, melyet először 1905-ben írt le Birch-Hirschfeld (Birch-Hirschfeld, 1905). Tünettana az endocrin orbitopathiához hasonló, de pajzsmirigy betegség fennállása nem igazolható (Grove és mtsai, 2013; Pakdaman és mtsai, 2014). Az IgG4 asszociált betegség egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerülő kórkép, melyet változatos szervi manifesztáció, fizikális és képalkotó vizsgálatokkal térfoglalásnak imponáló megjelenés jellemez. Leginkább az exocrin mirigyek érintettek, így a szem esetében a könnymirigyek, de az orbita minden anatómiai struktúrája involvált lehet (Erdei és mtsai, 2018).

Az orbita egyéb (nem lymphoproliferatív) benignus és malignus tumorai rendkívül ritkák, általában sebészi kezelést igényelnek (Belfquih és mtsai, 2012; Eldesouky és mtsai, 2015; Koch és mtsai, 2015; Ruchi és mtsai, 2015). A Cushing szindrómás betegek 30-45%-ában is észlelhető exophthalmus, mely a retroorbitalis zsír felszaporodása következtében jön létre (Morgan és mtsa, 1958; Guigni és mtsai, 2013). Extrém obesitásban is jelen lehet proptosis, valószínűleg a Cushing syndromához hasonló okokból. A myasthenia gravis autoimmun betegség, melynek fő tünete az izomgyengeség. Amennyiben a betegség izoláltan a szemizmokra lokalizálódik, ocularis myasthenia gravisról beszélünk, melynek tünete a

ptosis mellett diplopia lehet. Azon túl, hogy az ocularis myasthenia gravis tünetei endocrin orbitopathiát utánozhatnak, a két betegség társulása is előfordulhat. Epidemiológiai tanulmányok alapján a myasthenia gravisban szenvedő betegek 5-10 %-ánál autoimmun pajzsmirigy betegség kialakulásával is számolni kell. Az autoimmun pajzsmirigy betegség esetén 0.2 % a myasthenia gravis társulásának esélye. Az autoimmun betegségekhez ocularis myasthenia gyakrabban társul, mint a generalizált forma. A hyperthyreosis fokozza az ocularis myasthenia tüneteit, ezért is fontos a két betegség együttes előfordulása esetén a folyamatos euthyreoid állapot biztosítása. (Marinó és mtsai, 1997; Evoli és mtsai, 2015)

Az endocrin orbitopathia differenciáldiagnosztikájában az orbita lymphoproliferatív kórképei, az úgynevezett idiopathikus inflammatórikus orbitopathia és az az IgG4 orbitopathia a legfontosabbak (Erdei és mtsai, 2016; Erdei és mtsai, 2018). A pontos diagnózis felállításához - a képalkotó vizsgálatok közül - az orbita MR szerepe emelendő ki, emellett a nem egyértelmű esetekben szövettani vizsgálat végzése is indokolt.

Az IgG4 asszociált betegség az utóbbi években került az érdeklődés középpontjába. Egyes szerzők szerint a korábban „idiopathiásnak tartott” inflammatórikus orbitopathia tulajdonképpen IgG4 orbitopathiának felel meg (Wallace és mtsai, 2011; Berry-Brincat és mtsai, 2012).

Az IgG4 betegség prevalenciája nem ismert pontosan, valószínűleg aluldiagnosztizált kórkép. A legtöbb közölt eset és a témában megjelent cikk Japánból származik. Az IgG4 betegség általában több szervet is érint egyszerre, tipikus az orbita, a könnymirigyek, a nyálmirigyek, a tüdő, a pancreas, az epeutak és a retroperitoneális tér érintettsége. A szemek érintettsége esetén legjellemzőbb a betegség manifesztációja a könnymirigyekben és a külső szemizmokban, valamint időnként az infra- és supraorbitalis idegek megvastagodása is észlelhető. Egy japán vizsgálat az IgG4 orbitopathia incidenciáját 21.6%-nak találta az orbita lymphoproliferatív betegségein (n=1014 beteg) belül (Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease, 2013).

A diagnózis - a jellemző tünetek fennállása esetén - az emelkedett IgG4 szinten és a szövettani vizsgálaton alapszik (Umehara és mtsai, 2012). A szövettani vizsgálat elengedhetetlen, mivel az IgG4 szint nem minden betegnél magas, valamint más kórképek (sarcoidosis, allergiás kórképek) is emelhetik a szintjét (Carruthers és mtsai, 2015). Az érintett szerv szövettani vizsgálat során lymphoplasmacytás infiltráció, IgG4 pozitív plasmasejtek jelenléte (szervenként változó, általában 30-50 IgG4 plasma sejt/ nagy nagyítású látóterenként), változó mértékű fibrosis és obliteratív phlebitis figyelhető meg (Deshpande és mtsai, 2012). A könnymirigy vizsgálata esetén nagy nagyítású látóterenként 10 IgG4 pozitív

plasmasejt jelenléte elégséges a diagnózishoz (14. ábra). A fibrosis és az obliteratív phlebitis ritkábban fordul elő a szemben, mint más szervekben.

Az IgG4 betegség társulása Hashimoto és Riedel thyreoidtissel jól ismert az irodalmi adatok alapján (Watanabe és mtsai, 2013; Raes és mtsai, 2015), a korábban Riedel thyreoiditisnek nevezett entitás az új nomenklátúra szerint IgG4 thyreoiditis. Egy japán vizsgálatban a GB miatt kezelt (n=109 fő) betegeknél 6.4 %-ban emelkedett IgG4 szint volt mérhető. Ez a csoport azt tapasztalta, hogy az emelkedett IgG4 szinttel rendelkező betegek életkora magasabb volt és jobban reagáltak a thyreostaticus kezelésre és nagyobb arányban alakult ki hypothyreosis (Takeshima és mtsai, 2014). Egy a közelmúltban megjelent közlemény adatai szerint az újonnan diagnosztizált GB betegeknél az IgG4 szint magasabb az egészségesekhez viszonyítva, valamint ugyanez igaz társuló orbitopathia esetén az EOP nélküli GB betegekhöz képest (Yu és mtsai, 2017).

Mind az IgG4 orbitopathia, mind a Graves orbitopathia elsőként választandó kezelése a kortikoszteroid, de az IgG4 orbitopathia esetén az alkalmazott dózisok jóval kisebbek és tipikus esetben a kezelésre adott válasz sokkal gyorsabb (Inaba és mtsai, 2013). Az EOP-hoz hasonlóan az IgG4 orbitopathia terápia refrakter eseteiben is jelentek meg közlések az anti-CD20 kedvező hatásáról (Berta és mtsai, 2015), amely készítményt – mint ahogy korábban részleteztem - eredetileg B sejtes lymphomák kezelésére alkalmazták és az ocularis érintettséget mutató lymphoproliferatív kórképek kezelési sémájának is részét képezi. IgG4 betegségben a lymphomák előfordulási gyakorisága magasabb (Inaba és mtsai, 2013). A orbitát érintő, különböző infiltratív betegségek hasonló tünetei és hasonló kezelési lehetőségei felvetik a részben közös pathomechanizmus lehetőségét.

A hagyományos kezelésre nem reagáló, progresszív EOP terápiája napjainkban is komoly kihívást jelent. Vizsgálatunkban az anti-CD20 terápia kedvező hatását bizonyítottuk súlyos, terápia-refrakter, immunológiailag aktív orbitopathia miatt kezelt betegek esetén (Erdei és mtsai, 2014-2). A betegség aktivitását jelző paraméterek (CAS, DTPA SPECT felvett aktivitás érték) a kezelést követően rapidan csökkentek és a betegek klinikai tünetei is drámaian javultak. Az EOP vonatkozásában a kedvező hatás tartósnak bizonyult, a 67 (58-81) hónap követési idő alatt nem változott.

A kezdetben emelkedett TRAb szint a 12. hónap végére mutatott szignifikáns csökkenést. Az orbitopathia javulása már a TRAb szint csökkenése előtt bekövetkezett, ami arra utal, hogy az anti-CD20 kezelés kedvező hatását nem a TRAb szint csökkentésén keresztül fejtí ki.

A pajzsmirigy működés 6 hónapon belül normalizálódott azokban a betegekben is, akik az anti-CD20 kezelés megkezdése előtt még igényeltek thyreostaticus kezelést, így - mivel a TRAb érték is csökkent - ez elhagyhatóvá vált. Közülük a követési idő alatt egy betegnél alakult ki recidív hyperthyreosis, három évvel a vizsgálat megkezdése után. Ez az arány hasonló a hyperthyreosis hagyományos gyógyszeres kezelése (methimazol vagy propylthiouracyl) után észlelt relapsus aránnyal.

Kis esetszámú, külföldi vizsgálatok – eredményeinkhez hasonlóan - súlyos EOP-ban az anti-CD20 kedvező hatását igazolták (El Fassi és mtsai, 2007; Salvi és mtsai, 2007). Betegeink anti-CD20 kezelése 2006 és 2009 között zajlott, majd az ötéves követés eredményeit is magában foglaló közleményünk 2014-ben jelent meg. Az első randomizált vizsgálatok eredményeit 2015-ben közölték. Salvi munkacsoportja randomizált, kettős vak study keretében, középsúlyos és súlyos EOP-ban szenvedő betegeknél (n=32) anti-CD20 antitest vagy intravénás methylprednisolont alkalmazott és egyértelműen az anti-CD20 antitest kedvezőbb hatását igazolták (Salvi és mtsai, 2015-2). Ezzel szemben egy szintén 2015-ben megjelent amerikai közleményben arról számoltak be, hogy randomizált, placebo kontrollált vizsgálat során az anti-CD20 terápiát hatástalannak találták az általuk vizsgált betegcsoportban, és a korábbi közlésekhez képest a mellékhatások is nagyobb arányban jelentkeztek (Stan és mtsai, 2015). A két vizsgálat ellentétes eredményének magyarázata az lehet – és ez a közlemények részletes leírásaiból egyértelműnek tűnik – hogy az amerikai munkacsoport betegei kevésbé súlyosak voltak, és a folyamat kevésbé aktív volt. A kevésbé súlyos EOP mellett szól, hogy a 13 anti-CD20 terápiát kapó beteg közül összesen 4, a 12 placeboval kezelt beteg közül 6 igényelt a vizsgálatot megelőzően kortikoszteroid kezelést. A betegség aktivitását egyetlen paraméterrel, a CAS értékkel támasztották alá, mely jelentős részben a beteg szubjektív tünetei alapján kalkulált érték. A mi vizsgálatunkban három különböző aktivitási paraméter egyidejű pozitívítása volt a bevonási kritérium, mely szigorúbb, mint bármely korábbi vizsgálatban. A betegség immunológiai inaktivitása súlyos klinikai eltérések esetén is lehetséges (Rundle görbe, 2. ábra, A), és magyarázhatja az amerikai munkacsoport eredményét.

Az anti-CD20 kezelés hatása a TRAb szintre és a pajzsmirigy túlműködésre az eddigi tanulmányok alapján méginkább ellentmondásos. Az általunk alkalmazott nagy dózisé anti-CD20 kezelés összehasonlítva a többség által alkalmazott kisebb dózissal szignifikánsan csökkentette a TRAb szinteket és a hagyományos thyreostaticus kezeléshez hasonlóan hatékony volt a hyperthyreosis kezelésére is. Mivel az anti-CD20 terápia ára a thyreostaticus kezelés költségéhez képest jelentősen magasabb, természetesen ennek rutinszerű, mindennapi

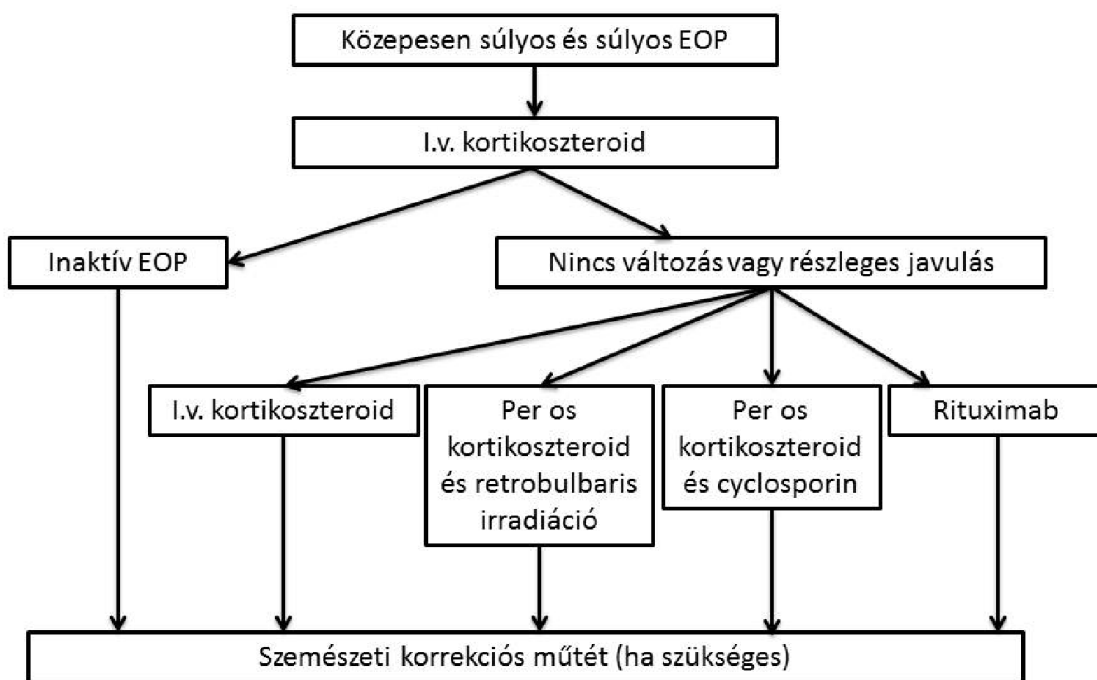
alkalmazása a Graves-Basedow kór talaján kialakult hyperthyreosis megszüntetésére egyelőre nem jön szóba. Véleményünk szerint az anti-CD20 általunk alkalmazott nagyobb dózisa (a lymphoma protokoll szerint  $375 \text{ mg/m}^2$  rituximab intravénásan, hetente egy alkalommal, négy egymást követő héten) szükséges a TRAb szint szignifikáns csökkentéséhez. Ezt támasztja alá, hogy a velünk azonos protokollt alkalmazó munkacsoport is hasonló eredményről számolt be (El Fassi és mtsai, 2009). Azok a kutatócsoportok, akik két alkalommal, két hét különbséggel  $1000 \text{ mg}$  rituximabot alkalmaztak, nem észleltek változást a TRAb szintben (Salvi és mtsai, 2007; Mitchell és mtsai, 2013). A CAS értékek és a TRAb szint között – hozzánk hasonlóan – a többi munkacsoport sem mutatott ki korrelációt. Ennek alapján feltételezzük, hogy az anti-CD20 kezelés nem a TRAb szint változásán keresztül hat. Erre utal az is, hogy az anti-CD20 EOP-ra kifejtett kedvező hatásáról számoltak be egészen alacsony dózisok alkalmazásakor, illetve intraorbitalis használat mellett is (Savino és mtsai, 2013).

Vizsgálatunknak természetesen vannak korlátai. Az egyik a kis esetszám, melynek magyarázatát az adja, hogy az endokrinológiai gondozás fejlődésével, ezáltal az EOP korai felismerésével, a terápia rezisztens, súlyos esetek egyre ritkábbak lettek (Perros és mtsai, 2015) és így 19 hónapba telt öt, a beválasztási kritériumoknak mindenben megfelelő beteget találni. A kis esetszám ellenére, mindhárom EOP aktivitást jelző paraméter (CAS, DTPA SPECT aktivitás, T2 relaxációs idő) csökkenése statisztikailag szignifikáns volt. A másik kérdés az, hogy a betegeknél észlelhető javulás valóban az anti-CD20 terápia következménye volt-e vagy a korábbi nagy dózisú vagy esetleg a premedikációként adott kortikosteroid kezelés késői-elhúzódó hatása, illetve a megelőző retrobulbaris irradiációval vagy a két betegnél elvégzett thyreoidectomiával kapcsolatos. Az is felmerülhet, hogy esetleg a betegség természetes lefolyásából adódó javulásról van szó. Az a tény azonban, hogy az addig, hagyományos kezelésre egyáltalán nem javuló EOP-ban szenvedő betegeknél az anti-CD20 infúziós kezelések után egy hónapon belül jelentős klinikai javulás következett be, és az öt éves követés alatt relapsus nem alakult ki, amellel szól, hogy az anti-CD20 terápia eredményezte a kedvező változásokat.

A betegek kezelése során egy esetben észleltünk enyhe mellékhatást (erythemát) az első infúzió beadása során, mely miatt az infúziót átmenetileg fel kellett függeszteni. Az erythema tüneti kezelésre gyorsan megszűnt. Irodalmi adatok alapján enyhe, az infúzióval kapcsolatos mellékhatások viszonylag gyakoriak; El Fassi és munkatársai mellékhatásként ízületi és gasztrointesztinális mellékhatásokat írtak le. Bahn és munkatársai az említetteken kívül súlyosabb mellékhatásokat is észleltek: infekciókat (bronchitis, conjunctivitis), vasculitist, fokozott könnyezést tapasztaltak, valamint két betegnél dekompressziós műtétet is

igénylő opticus neuropathiát is leírtak, mint mellékhatás. Véleményünk szerint utóbbi valószínűleg inkább az alapbetegség progressziójának következménye lehetett. Shawn és munkatársai rituximabbal kezelt, más típusú autoimmun betegeknél a kezeléssel összefüggő mortalitási rátát 2.4 %-nak találták; a betegek 75 %-a infekció miatt hunyt el.

Eredményeink alapján megállapítható, hogy az anti-CD20 terápiának helye van a hagyományos kezelésre nem reagáló endocrin orbitopathiában szenvedő betegek terápiájában. Ezt támasztja alá, hogy az eredményeink közzlése után 2 évvel, 2016-ban megjelent, jelenleg is érvényben lévő EUGOGO ajánlás közepsúlyos és súlyos, aktív EOP-ban a kortikoszteroidra refrakter esetek második vonalbeli kezelési opciói között a rituximabot (anti-CD20 antitest) is tartalmazza (15. ábra).



15. ábra EUGOGO ajánlás közepesen súlyos és súlyos endocrin orbitopathia kezelésére vonatkozóan.

Forrás: Bartalena et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J. 2016;5(1):9-26.

## 8. Összefoglalás

Az endokrin orbitopathia (EOP) autoimmun kórkép, a Graves-Basedow (GB) kór leggyakoribb extrathyreoidális szövődménye. A súlyos, terápia refrakter EOP kezelése a mai napig nem megoldott. Vizsgálatunk során hagyományos kezelésre nem reagáló, súlyos, aktív EOP-ban szenvedő betegek anti-CD20 antitest kezelésével szerzett tapasztalatainkat összegeztük. Az orbitában zajló autoimmun folyamat aktivitását – a megelőzően nagy dózisú steroid és/vagy retrobulbaris irradiációban részesülő betegeknél - három vizsgálattal (CAS, orbita DTPA SPECT, orbita MRI) egyidejűleg igazoltuk. A betegek összesen négy alkalommal, hetente egyszer kaptak anti-CD20 infúziót (alkalmanként  $375 \text{ mg/m}^2$  dózisban). Az átlagos követési idő 67 (58-81) hónap volt. Az EOP tünetei, klinikai aktivitása jelentősen csökkent már az első hónap végére, és a követési idő alatt ez a kedvező változás tartós volt. Az átlagos CAS érték  $6.5 \pm 1.72$  volt a kezelés előtt és  $3.4 \pm 1.58$ -ra csökkent az egy hónapos kontrollig, majd változatlan maradt (12 hónapnál  $3.2 \pm 1.75$  volt,  $p < 0.05$ ). Az átlagos radifarmakon felvétel orbita DTPA SPECT során  $16.52 \pm 4.51 \text{ MBq/cm}^3$  volt az anti-CD20 terápia előtt, majd a 3 hónapos kontrollnál  $13.30 \pm 2.06 \text{ MBq/cm}^3$  volt és további szignifikáns csökkenést ( $11.97 \pm 2.36 \text{ MBq/cm}^3$ ) mutatott a 12 hónapos kontrollig (ANOVA,  $p < 0.002$ ). Az orbita MR-rel meghatározott átlag T2 relaxációs idő ( $n=40$  izom) a kezelés előtt  $96.91 \pm 17.61$  ms volt és az egy éves kontrollra  $84.29 \pm 9.41$  ms-ra csökkent (t-test,  $p < 0.001$ ). A T2 relaxációs idő átlaga a legsúlyosabban érintett szemizmokban ( $n=10$ )  $112.80 \pm 14.38$  ms volt az anti-CD20 terápia előtt, ami 12 hónap elteltével  $83.99 \pm 12.66$  ms-ra csökkent ( $p < 0.01$ ). Az anti-CD20 kezelés után a kezdeti emelkedett TRAb szint ( $7.44 \pm 3.36 \text{ U/l}$ ) csökkenését figyeltük meg. Az első hónapnál a TRAb érték  $5.6 \pm 4.5 \text{ U/l}$ , majd az első év végén  $1.68 \pm 1.52 \text{ U/l}$  volt. A kiindulási és a 12 hónap elteltével mért értékek közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt (Scheffe teszt;  $p < 0.004$ ). A TRAb és az endocrin orbitopathia aktivitási paraméterei között korrelációt nem találtunk. Súlyos mellékhatást nem észleltünk. Eredményeink alapján az anti-CD20 antitest terápia súlyos, aktív EOP megfelelő, hatásos másodvonalbeli kezelési opciója.

## 9. Summary

Graves' orbitopathy (GO) is an autoimmune disorder, the most frequent extrathyroidal manifestation of Graves' disease. Treatment of conventional therapy-refractor GO remains a therapeutic challenge. The aim of this investigations was to study the effectiveness of anti-CD20 antibody therapy in severe Graves' orbitopathy (GO) resistant to glucocorticoids. The protocol required that there was no improvement of orbital status after a recent course of intravenous glucocorticoids. Activity of GO was confirmed by three independent techniques: clinical activity score (CAS), <sup>99m</sup>Tc-labeled diethylene triamine pentaacetic acid single photon emission computed tomography (<sup>99m</sup>Tc DTPA SPECT) and magnetic resonance imaging. Rituximab (anti-CD20 antibody) was given as weekly infusions of 375 mg/m<sup>2</sup> body surface area for four weeks. The mean follow-up period was 67 (range 58–81) months. Improvement of GO has been observed in all patients: CAS before therapy was 6.5 ± 1.7 and decreased to 3.4 ± 1.6 by one month (p<0.05) and remained unchanged (3.2 ± 1.7) at 12 months. No further CAS change, in either direction, was detected during the yearly follow-up visits. The mean DTPA uptake before therapy was 16.52 ± 4.51 MBq/ cm<sup>3</sup> and decreased to 11.97 ± 2.36 MBq/cm<sup>3</sup> at one year (p<0.002). The mean of T2 relaxation times before and one year after therapy were 96.91 ± 17.61 ms and 84.29 ± 9.41 ms, respectively (p<0.001). The mean serum TSH receptor antibody (TRAb) levels before therapy, at one month and one year control visits were 7.4 ± 3.4 U/L, 5.6 ± 4.5 U/L and 1.7 ± 1.5 U/L, respectively (p<0.004). No correlation between changes of TRAb and activity parameters has been found. Anti-CD20 treatment seems to have a beneficial effect for the clinical course of GO, and this effect is stable for five years. Anti-CD20 antibody is a valuable option in second line therapy of severe, active GO.

## 10. Hivatkozások

- Abraham-Nordling M, Bystrom K, Topping O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, Nyström HF, Jansson S, Jörneskog G, Karlsson FA, Nyström E, Ohrling H, Orn T, Hallengren B, Wallin G: Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 899–905
- Bahn RS. Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5):1939-46.
- Balazs C, Kiss E, Vamos A, Molnar I, Farid NR. Beneficial effect of pentoxifyllin on thyroid associated ophthalmopathy (TAO): a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82, 1999-2002
- Balazs EA, Hogberg B, Laurent TC. The biological activity of hyaluron sulfuric acid. *Acta Physiol Scand.* 1951; 23(2-3):168-78.
- Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(3):273-85. doi: 10.1530/EJE-07-0666.
- Bartalena L, Tanda ML. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy. *New Eng J Med.* 2009; 360(10), 994-1001.
- Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(3):371-9. doi: 10.1016/j.beem.2011.09.004. Review.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016; 5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.

- Belfquih H, El Mostarchid B, Oukabli M, Akhaddar A, Boucetta M. Benign chondroid syringoma of the orbit: a rare cause of exophthalmos. *Head & Face Medicine*, 2012; 8(1), 8.
- Berry-Brincat A, Rose GE. Idiopathic orbital inflammation: a new dimension with the discovery of immunoglobulin G4-related disease. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2012; 23(5), 415–9.
- Berta AI, Agaimy A, Braun JM et al. Bilateral Orbital IgG4-Related Disease with Systemic and Corneal Involvement Showing an Excellent Response to Steroid and Rituximab Therapy: Report of a Case with 11 Years Follow-Up. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*, 2015; 34(5), 299–301.
- Bhargav PRK, Sabaretnam M, Kumar SC, Zwalitha S, Devi NV. Regression of Ophthalmopathic Exophthalmos in Graves' Disease After Total Thyroidectomy: a Prospective Study of a Surgical Series. *Indian J Surg*. 2017; 79(6):521-526. doi: 10.1007/s12262-016-1516-8.
- Birch-Hirschfeld A. Zur diagnostic and pathologic der orbital tumoren. *Ber Dtsch Ophthalmol Ges*. 1905; 32:127–35.
- Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358, 2594-605.
- Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(1):14.
- Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'Shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:59–64.
- Chang TC, Yao Wc, Chang CC. Octreotid and urinary glucosaminoglycan in Graves' disease. *Br Med J*. 1992, 304, 1444
- Chong KK, Khanna D, Afifiyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2010; 117(1), 133-139.
- Datta SK. Anti-CD20 antibody is an efficient therapeutic tool for the selective removal of autoreactive T cells. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009; 5(2), 80-82.

- Deshpande AU, Zen V, Chan Y et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25(9):1181.
- Dickinson AJ, Vaidya B, Miller M, Coulthard A, Perros P, Baister E, Andrews CD, Hesse L, Heverhagen JT, Heufelder AE, Kendall-Taylor P. Double-blind, placebo controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (12), 5910-5915
- Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit.* 2005; 24(2), 117-9.
- Eckardt AM, Lemound J, Rana M et al. Orbital lymphoma: diagnostic approach and treatment outcome. *World Journal of Surgical Oncology*, 2013; 11(1), 73.
- Eldesouky MA, Elbakary MA. Clinical and imaging characteristics of orbital metastatic lesions among Egyptian patients. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 2015; 9, 1683-7.
- El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC et al. Treatment-resistant severe, active Graves' ophthalmopathy successfully treated with B lymphocyte depletion. *Thyroid*, 2006; 16(7), 709-10.
- El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, et al.. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5), 1769-72.
- El Fassi D, Banga JP, Gilbert JA, et al. Treatment of Graves' disease with rituximab specifically reduces the production of thyroid stimulating autoantibodies. *Clin Immunol.* 2009; 130(3), 252-8.
- Elsayed YA, Abdul-Latif AM, Abu-Alhuda MF, Halim HA. Effect of near-total thyroidectomy on thyroid orbitopathy due to toxic goiter. *World J Surg.* 2009; 33(4):758-66. doi: 10.1007/s00268-008-9910-4.
- Erdei A, Gazdag A, Bodor M, Berta E, Katkó M, Ujhelyi B, Steiber Z, Györy F, Urbancsek H, Barna S, Galuska L, Nagy VE. [Novel treatment opportunities in Graves' orbitopathy]. *Orv Hetil.* 2014 Aug 17;155(33):1295-300. doi: 10.1556/OH.2014.29963. Review. Hungarian.

- Erdei A, Paragh G, Kovacs P, Karanyi Z, Berenyi E, Galuska L, Lenkey A, Szabados L, Gyory F, Ujhelyi B, Berta A, Boda J, Berta E, Bodor M, Gazdag A, Nagy EV. Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: A five-year follow-up study. *Autoimmunity*. 2014 Dec;47(8):548-55. doi: 10.3109/08916934.2014.939266.
- Erdei A, Steiber Z, Gazdag A, Bodor M, Berta E, Szász R, Szántó A, Ujhelyi B, Barna S, Berényi E, Nagy VE. [Differential diagnosis of Graves' orbitopathy]. *Orv Hetil*. 2016; 21;157(8):310-5. doi: 10.1556/650.2016.30381. Review. Hungarian.
- Erdei A, Gazdag A, Katkó M, Bodor M, Sira L, Boda J, Juhász M, Leövey A, Nagy VE. Az endocrin orbitopathia patogenezise – amit tudunk és amit feltételezünk. *Magyar Belorv Arch*. 2016; 69, 93-97
- Erdei A, Steiber Z, Molnar C, Berenyi E, Nagy EV. Exophthalmos in a young woman with no Graves' disease - a case report of IgG4-related orbitopathy. *BMC Ophthalmol*. 2018 Jan 12;18(1):5. doi: 10.1186/s12886-018-0672-y.
- Evoli A, Caliandro P, Iorio R, Alboini PE, Damato V, LaTorre G, Provenzano C, Marino M, Lauriola L, Scuderi F, Bartoccioni E. Poly-autoimmunity in patients with myasthenia gravis: A single-center experience. *Autoimmunity*, 2015; 48(6), 412–7.
- Frampton JE, Scott LJ. Rituximab: in rheumatoid arthritis. *BioDrugs*. 2007; 21(5):333-41: discussion 342. Review.
- Galgoczi E, Jeney F, Gazdag A, Erdei A, Katko M, Nagy DM, Ujhelyi B, Steiber Z, Gyory F, Berta E, Nagy EV. Cell density-dependent stimulation of PAI-1 and hyaluronan synthesis by TGF- $\beta$  in orbital fibroblasts. *J Endocrinol*. 2016; 229(2):187-96. doi: 10.1530/JOE-15-0524.
- Galuska L, Leovey A, Szucs-Farkas Z et al. Imaging of disease activity in Graves' orbitopathy with different methods: comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide single photon emission tomography, magnetic resonance imaging and clinical activity scores. *Nucl Med Commu*. 2005;26(5), 407-14.
- Galuska L, Barna S, Varga J, Garai I, Nagy EV. The role of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA retrobulbar SPECT in staging and follow-up of Graves' orbitopathy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2018 Jan 10. doi: 10.5603/NMR.a2018.0005. [Epub ahead of print] PMID: 29319139

- Giugni AS, Mani S, Kannan S, Hatipoglu B. Exophthalmos: A Forgotten Clinical Sign of Cushing's Syndrome. *Case Reports in Endocrinology*, 2013; 205208. <http://doi.org/10.1155/2013/205208>
- Glass LRD, Freitag SK. Management of orbital IgG4-related disease. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2015; 26(6), 491–7.
- Gorman CA, Garrity JA, Fatourech V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes
- GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB: A prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1523–1534.
- Grewal IS, Flavell RA. The role of CD40 ligand in costimulation and T-cell activation. *Immunol Rev.* 1996; 153:85–106.
- Grove AS, Weber AL. Orbital pseudotumor--historical origin and modern relevance. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery.* 2013; 29(5):341-6. doi: 10.1097/IOP.0b013e31828dea74.
- Hales IB, Rundle FF. Ocular changes in Graves' disease. A long-term follow-up study. *Q J Med.* 1960;29:113-26.
- Hargittai I, Hargittai M. Molecular structure of hyaluronan: an introduction. *Struct Chem.* 2008; 19:697-717.
- Heemstra K, Toes R, Sepers J, et al. Rituximab in relapsing Graves' disease, a phase II study. *Eur J Endocrinol.* 2008, 159(5), 609-15
- Heufelder AE, Dutton CM, Sarkar G, Donovan KA, Bahn RS. Detection of TSH receptor RNA in cultured fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial dermopathy. *Thyroid.* 1993; 3:297–300.
- Inaba H, Hayakawa T, Miyamoto W et al. IgG4-related Ocular Adnexal Disease Mimicking Thyroid-associated Orbitopathy. *Internal Medicine*, 2013; 52(22), 2545–2551
- Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease. A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 2013; 57(6):573-9.

- Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schwikert B, Meuer S, Muller W, Dennebaum R, Beyer J. Ciclosporin and prednisone vs. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European Journal of Clinical Investigation*. 1986;16:415–422.
- Kahaly G, Plitz S, Muller W et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolon in Graves' opthalmopathy. *Clin Exp Immunol*. 1996; 106, 197-202
- Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, et al., on behalf of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Combined mycophenolate with intravenous methylprednisolone therapy versus intravenous methylprednisolone alone in active and moderate-to-severe Graves' orbitopathy: MINGO—a randomized, observer-masked, multicenter trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. (2018 doi : pending)
- Khoo TK, Coenen MJ, Schiefer AR, Kumar S, Bahn RS. Evidence for enhanced Thy-1 (CD90) expression in orbital fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 2008; 18:1291–6.
- Koch KR, Matthaei M, Grau SJ, Blau T, Bölke E, Schlichting O, Cursiefen C, Heindl LM. Benign orbital angiomatous tumors with intracranial extension. *European Journal of Medical Research*, 2015; 20, 63.
- Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A, et al. Monoclonal anti-TNFalpha antibody (infliximab) in the treatment of patient with thyroid associated ophthalmopathy. *Klin Oczna*. 2007; 109(10-12), 457-60.
- Kozdon K., Fitchett C, Rose ER, Ezra DG, Bailly M. Mesenchymal stem cell-like properties of orbital fibroblasts in Graves' orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(10):5743-50.
- Kroll AJ, Kuwabara T. Dysthyroid ocular myopathy: anatomy, histology, and electron microscopy. *Arch Ophthalmol*. 1966; 76:244–7.
- Laurberg P, Berman DC, BulowPedersen I, Andersen S, Carle A: Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' in a Danish population before after iodine fortification of salt. *J ClinEndocrinolMetab* 2012; 97: 2325–2332.
- Lazarus JH, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas G, Wiersinga WM; EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy). Glucocorticoid administration for Graves' hyperthyroidism treated by radioiodine. A questionnaire survey among

- members of the European Thyroid Association. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(6):409-13. doi: 10.3275/6794.
- Leövey A, Bakó G, Szabó J et al. Combined cyclosporin-A and methylprednisolone treatment of Graves' orbitopathy. *Acta Med Hung* 1992-1993; 49(3-4), 179-185
  - Lu M, Lin RY. TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells. *J Endocrinol*. 2008; 196:159–69.
  - Maloney DG, Smith B, Apfelbaum FR. The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody (mAb) therapy includes direct antiproliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) cell lines. *Blood*. 1996; 88 (Suppl 1), 637.
  - Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A: Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 853–860.
  - Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Micilli P, Iaconi P, Bartolomei MP, Nardi M, Pinchera A, Bartalena L. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:503-508.
  - Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Sivelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011; 364(20),1920-31.
  - Marinó M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, Braverman LE, Rossi B, Muratorio A, Mariotti S. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82(2), 438–443.
  - Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV, et al. TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. *J Endocrinol Invest*. 1994; 17:437–41.
  - Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol*. 2013; 79, 437-442.

- Morgan DC, Mason AS. Exophthalmos in Cushing's syndrome. *British Medical Journal*, 1958; 2(5094), 481–3.
- Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 1997;47, 9–14
- Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB: Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505–1509.
- Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A et al. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:591-597.
- Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2:619–26. Erratum, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:691.
- Otto EA, Ochs K, Hansen C, Wall JR, Kahaly GJ. Orbital tissue-derived T lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:3045–50.
- Pakdaman M., Sepahdari AR, Elkhamary SM. Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis. *World Journal of Radiology*, 2014; 6(4)
- Parideans D, Bosch WA et al. The effect of etanercept on Graves ophtalmopathy: a pilot study. *Eye*. 2005; 19 (12), 1286-1289.
- Perros P, Krassas GE. Graves orbitopathy: a perspective. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009; 5, 312–318.
- Perros P, Zarkovic M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, Boschi A, Bournaud C, Brix TH, Covelli D, Ciric S, Daumerie C, Eckstein A, Fichter N, Fuhrer D, Hegedus L, Kahaly GJ, Konuk O, Lareida J, Lazarus J, Leo M, Mathiopoulou L, Menconi F, Morris D, Okosieme O, Orgiazzi J, Pitz S, Salvi M, Vardanian-Vartin C, Wiersinga W, Bernard M, Clarke L, Curro N, Dayan C, Dickinson J, Knezevic M, Lane C, Marcocci C, Marino M, Moller L, Nardi M, Neoh C, Pearce S, von Arx G, Toruner FB: PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 1531–1535.

- Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, Salvi M, Lazarus JH, Eckstein A, Pitz S, Boboridis K, Anagnostis P, Ayvaz G, Boschi A, Brix TH, Currò N, Konuk O, Marinò M, Mitchell AL, Stankovic B, Törüner FB, von Arx G, Zarković M, Wiersinga WM. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1.
- Pescivitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am Journal of Transpl.*, 2006, 6, 859-86
- Peter NM, Khooshabeh R, Soilleux EJ. IgG4 orbitopathy: unravelling a multisystem diagnostic challenge. *Eye*, 2012; 26(8), 1150–1151.
- Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003; 24:802–35.
- Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L, Wiersinga WM. Prednison and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1989; 321 (20), 1353-1359
- Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA.* 1993; 269:479–82.
- Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, Perros P, Neoh C, Dickinson AJ, Lazarus JH, Lane CM, Heufelder AE, Kahaly GJ, Pitz S, Orgiazzi J, Hullo A, Pinchera A, Marcocci C, Sartini MS, Rocchi R, Nardi M, Krassas GE, Halkias A. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):491-5.
- Raes, PW, Habashi A, El Rassi et al. Overlapping Morphologic and Immunohistochemical Features of Hashimoto Thyroiditis and IgG4-Related Thyroid Disease. *Endocrine Pathology*, 2015; 26(2), 170–7.
- Riedl M, Kuhn A, Krämer I, Kolbe E, Kahaly GJ. Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39(6):687-94. doi: 10.1007/s40618-016-0441-9.
- Ruchi SK, Sonal BP and Swapna SS. Orbital Chondroma: A rare mesenchymal tumor of orbit. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2015, 63(6), 551–4.

- Rundle FF, Wilson CW Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci.* 1945; 5(3-4):177-94.
- Salvi M, Vannucchi G, Campi I et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(4), 511-7.
- Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al.. Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol.* 2007, 156(1), 33-40.
- Salvi M, Campi I. Medical Treatment of Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2015; 47(10):779-788.
- Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S, Beck-Peccoz P. Efficacy of Bcell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(2):422-31. doi: 10.1210/jc.2014-3014.
- Savino G, Balia L, Colucci D, et al. Intraorbital injection of rituximab: a new approach for active thyroid-associated orbitopathy, a prospective case series *Minerva Endocrinol.* 2013; 38 (2), 173-9
- Seppel T, Schlaghecke R, Becker A et al. Highdose intravenous therapy with immunoglobulins in autoimmune endocrine ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol.* 1996; 14 (15), 109-114
- Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev.* 1989; 10:366–91.
- Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, et al. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:385–92.
- Smith TJ. The putative role of fibroblasts in the pathogenesis of Graves' disease: evidence for the involvement of the insulin-like growth factor-1 receptor in fibroblast activation. *Autoimmunity.* 2003; 36:409–15.

- Smith TJ, Hegedüs L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(3):291-302. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.002.
- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA, Gigantelli JW, Couch SM, Shriver EM, Hayek BR, Hink EM, Woodward RM, Gabriel K, Magni G, Douglas RS. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017; 4;376(18):1748-1761. doi: 10.1056/NEJMoa1614949.
- Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(2):432-41. doi: 10.1210/jc.2014-2572.
- Starkey KJ, Janezic A, Jones G, Jordan N, Baker G, Ludgate M. Adipose thyrotrophin receptor expression is elevated in Graves' and thyroid eye diseases ex vivo and indicates adipogenesis in progress in vivo. *J Mol Endocrinol.* 2003; 30:369–80.
- Szucs-Farkas Z, Toth J, Kollar J, Galuska L, Burman KD, Boda J, Leovey A, Varga J, Ujhelyi B, Szabo J, Berta A, Nagy EV. Volume changes in intra- and extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: Effect of smoking. *Thyroid.* 2005; 15:146-151
- Ujhelyi B, Erdei A, Galuska L, et al. Retrobulbar <sup>99m</sup>Tc-diethyltriamine-pentaacetic-acid uptake may predict the effectiveness of immunosuppressive therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid.* 2009;19, 375-380
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod Rheumatol.* 2012; 22(1):21–30.
- Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y et al. Elevated serumimmunoglobulin G4 levels in patients with Graves' disease and their clinical implications. *Thyroid* 2014; 24(4):736-43.
- Vali Khojeini E, Durham BH, Chen M. Mantle cell lymphoma and involvement of the orbit and ocular adnexa. *Case Reports in Pathology,* 2013; 581856.. doi: 10.1155/2013/581856.
- Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Stimulation of adipogenesis, peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), and thyrotropin receptor by

- PPAR $\gamma$  agonist in human orbital preadipocyte fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2352–8.
- Viracul S, van Steensel L, Dalm VASH, Paridens D, van Hagen PM, Dik AH. Platelet Derived Growth Factor: A Key Factor in Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy and Potential Target for Treatment. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 217-226.
  - Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA et al. IgG4-related systemic disease as a cause of “idiopathic” orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Survey of Ophthalmology*, 2011; 57(1), 26–33.
  - Watanabe T, Maruyama M, Ito T et al. Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis. *Scand J Rheumatol.* 2013; 42(4):325-30
  - Weetman AP. Graves' disease. *N Eng J of Med.* 2000; 343, 1236-1248.
  - Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol.* 1969; 68(4):646-8.
  - Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. *Am J Ophthalmol.* 1977; 83(5):725-7.
  - Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 79:145-151.
  - Yu SH, Kang JG, Kim CS et al. Clinical implications of immunoglobulin G4 to Graves Ophthalmopathy. *Thyroid.* 2017; 27:9.

## 11. Kenézy Élettudományi Könyvtár által hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI  
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**  
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400  
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/17/2018.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Erdei Annamária  
Neptun kód: FH1MT0  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Erdei, A., Steiber, Z., Molnár, C., Berényi, E., Nagy, E. V.: Exophthalmos in a young woman with no Graves' disease: a case report of IgG4-related orbitopathy.  
BMC Ophthalmol. 18 (1), 1-6, 2018.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12886-018-0672-y>  
IF: 1.586 (2016)
2. Erdei, A., Paragh, G., Kovács, P., Karányi, Z., Berényi, E., Galuska, L., Lenkey, Á., Szabados, L., Győry, F., Ujhelyi, B., Berta, A., Boda, J., Berta, E., Bodor, M., Gazdag, A., Nagy, E. V.:  
Rapid response to and long-term effectiveness of anti-CD20 antibody in conventional therapy resistant Graves' orbitopathy: a five-year follow-up study.  
Autoimmunity. 47 (8), 548-555, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08916934.2014.939266>  
IF: 2.714





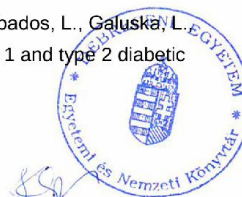
**További közlemények**

3. Frenzl, I., Katkó, M., Galgóczi, E., Boda, J., Zsíros, N., Némethi, Z., Bereczky, Z., Hudák, R., Kappelmayer, J., Erdei, A., Turchányi, B., Nagy, E. V.: Plasminogen Activator Inhibitor Type 1: a Possible Novel Biomarker of Late Pituitary Dysfunction after Mild Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma*. 34 (23), 3238-3244, 2017.  
IF: 5.19 (2016)
4. Erdei, A., Steiber, Z., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Szász, R., Szántó, A., Ujhelyi, B., Barna, S., Berényi, E., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia differenciáldiagnosztikája. *Orvosi Hetilap*. 157 (8), 310-315, 2016.  
IF: 0.349
5. Erdei, A., Gazdag, A., Katkó, M., Bodor, M., Sira, L., Boda, J., Juhász, M., Leővey, A., Nagy, E. V.: Az endokrin orbitopathia patogenezise - amit tudunk és amit feltételezünk. *Magyar Belorv. Arch.* 69, 93-97, 2016.
6. Galgóczi, E., Jeney, F., Gazdag, A., Erdei, A., Katkó, M., M. Nagy, D., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Berta, E., Nagy, E. V.: Cell density dependent stimulation of PAI-1 and hyaluronan synthesis by TGF- $\beta$  in orbital fibroblasts. *J. Endocrinol.* 229 (2), 187-196, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-15-0524>  
IF: 4.706
7. Gazdag, A., Nagy, E. V., Erdei, A., Bodor, M., Berta, E., Szabó, Z., Jenei, Z.: Aortic stiffness and left ventricular function in patients with differentiated thyroid cancer. *J. Endocrinol. Invest.* 38 (2), 133-142, 2015.  
IF: 1.994
8. Páll, A., Becs, G., Erdei, A., Sira, L., Czifra, Á., Barna, S., Kovács, P., Páll, D., Pfliegler, G., Paragh, G., Szabó, Z.: Pseudopheochromocytoma induced by anxiolytic withdrawal. *Eur. J. Med. Res.* 19 (1), 2014.  
IF: 1.495
9. Erdei, A., Gazdag, A., Bodor, M., Berta, E., Katkó, M., Ujhelyi, B., Steiber, Z., Győry, F., Urbancsek, H., Barna, S., Galuska, L., Nagy, E. V.: Új lehetőségek az endokrin orbitopathia kezelésében. *Orvosi Hetilap*. 155 (33), 1295-1300, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29963>
10. Erdei, A., Paragh, G., Gazdag, A., Bodor, M., Boda, J., Nagy, E. V.: Gyógyszer-indukált hyperthyreosisok. *Metabolizmus*. 11 (5), 340-342, 2013.





11. Ujhelyi, B., Gogolák, P., Gazdag, A., Erdei, A., Balázs, E., Rajnavölgyi, É., Berta, A., Nagy, E. V.:  
A könny citokintartalmának változása Graves-Basedow kórban és endokrin orbitopathiában.  
Magyar Belorv. Arch. 65, 298-303, 2012.
12. Berta, E., Erdei, A., Cseke, B., Gazdag, A., Paragh, G., Balla, J., Polgár, P., Nagy, E. V., Bodor, M.:  
Evaluation of the metabolic changes during hemodialysis by signal averaged ECG.  
Pharmazie. 67 (5), 380-383, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2012.1692>  
IF: 0.962
13. Ujhelyi, B., Gogolák, P., Erdei, A., Nagy, V., Balázs, E., Rajnavölgyi, É., Berta, A., Nagy, E. V.:  
Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composition: a study of Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and seven cytokines.  
Thyroid. 22 (4), 407-414, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2011-0248>  
IF: 3.544
14. Sámson, L., Czégény, I., Mezősi, E., Erdei, A., Bodor, M., Cseke, B., Burman, K. D., Nagy, E. V.:  
Addition of chlorine during water purification reduces iodine content of drinking water and contributes to iodine deficiency.  
J. Endocrinol. Invest. 35 (1), 21-24, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3275/7759>  
IF: 1.566
15. Ujhelyi, B., Erdei, A., Szabados, L., Balázs, E., Karányi, Z., Galuska, L., Nagy, E. V., Berta, A.:  
DTPA SPECT vizsgálat szerepe az endocrin orbitopathia immunológiai aktivitásának megítélésében.  
Szemészetf. 147, 116-120, 2010.
16. Berta, E., Sámson, L., Lenkey, Á., Erdei, A., Cseke, B., Jenei, K., Major, T., Jakab, A., Jenei, Z., Paragh, G., Nagy, E. V., Bodor, M.:  
Evaluation of the thyroid function of healthy pregnant women by five different hormone assays.  
Pharmazie. 65 (6), 436-439, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2010.0030R>  
IF: 0.869
17. Káplár, M., Paragh, G., Erdei, A., Csongrádi, É., Varga, É., Garai, I., Szabados, L., Galuska, L., Varga, J.:  
Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients.  
J. Nucl. Med. 50 (12), 1993-1998, 2009.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.109.066068>  
IF: 6.424





18. Ujhelyi, B., Erdei, A., Galuska, L., Varga, J., Szabados, L., Balázs, E., Bodor, M., Cseke, B., Karányi, Z., Leővey, A., Mezősi, E., Burman, K. D., Berta, A., Nagy, E. V.: Retrobulbar <sup>99m</sup>Tc-diethylenetriamine-pentaacetic-acid uptake may predict the effectiveness of immunosuppressive therapy in Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*. 19 (4), 375-380, 2009.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0298>  
IF: 2.602
19. Paragh, G., Seres, I., Harangi, M., Erdei, A., Audikovszky, M., Debreczeni, L., Kovácsay, A., Illyés, L., Pados, G.: Ciprofibrate increases paraoxonase activity in patients with metabolic syndrome. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61 (6), 694-701, 2006.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02565.x>  
IF: 2.718
20. Bodor, M., Erdei, A., Balla, J., Berta, E., Paragh, G., Polgár, P., Nagy, E. V.: Krónikus hemodialízis programban lévő betegek jelátlagolt EKG-vizsgálata. *É-K. Magyarorsz. Orv. Szle.* 6 (1-2), 26-31, 2006.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 36,719**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):**

4,3

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.03.12.



## **12. Tárgyszavak**

Graves-Basedow kór, endocrin orbitopathia, anti-CD20 terápia, Clinical Activity Score, orbita SPECT, orbita MR, IgG4 orbitopathia

## **13. Keywords**

Graves' disease, Graves' orbitopathy, anti-CD20 therapy, Clinical Activity Score, orbita SPECT, orbita MR, IgG4 orbitopathy

## **14. Köszönetnyilvánítás**

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Nagy Endre professzor úrnak, hogy támogatta és irányította tudományos munkámat, valamint megismertette az endokrinológia szépségét.

Köszönöm Paragh György professzor úrnak és Kakuk György professzor úrnak, hogy lehetővé tették számomra a munkavégzést az általuk vezetett Belgyógyászati Klinikán.

Köszönet illeti Dr. Ujhelyi Bernadett és Dr. Steiber Zita szemész kollégákat a szemészeti vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségért, valamint a napi gyógyító és a tudományos munka során végzett hatékony együttműködésért.

Köszönöm Galuska László professzor úrnak, Dr. Garai Ildikónak és Dr. Barna Sándornak az orbita SPECT vizsgálatok kivitelezését és kiértékelését.

Köszönöm minden társszerző munkáját, az Endokrinológia Tanszék és a Belgyógyászati Intézet A Épület Kutatólaboratórium munkatársainak segítségét.

Hálával tartozom családomnak, türelmükért és támogatásukért.

## **Függelék**

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

A munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal - NKFIH (K105733 és K116419), valamint a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának "Bridging Fund" programja támogatta.

Készült a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 „A magyar gazdaság versenyképességének növelése a lakosság egészségi állapotát javító népegészségügyi intervenciók célcsoportjainak és tartalmának azonosítása révén” című projekt támogatásával.