

# A Wilson-kór klinikai formáinak, diagnosztikájának és kezelésének vizsgálata Magyarországon

Doktori tézisek

**dr. Németh Dániel**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szalay Ferenc, PhD, DSc

Hivatalos bírálók: Dr. Mihály Emese, PhD  
Dr. Taller András, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Arató András, PhD, DSc  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Hagymási Krisztina, PhD  
Dr. Hamvas József, PhD

Budapest  
2020

## **BEVEZETÉS**

Bár S.A.K. Wilson már 1912-ben leírta a később róla elnevezett kórképet, még ma is számos kérdés tisztázatlan a Wilson-kórral kapcsolatban.

Az igen változatos tünetek miatt a diagnosztika sok esetben jelent kihívást, amiben nagy előrelépés az újgenerációs szekvenálás bevezetése. Ezzel a módszerrel nemzetközi viszonylatban is elsőként értünk el eredményeket. Több beteg esetében a kétséges diagnózist ezzel a módszerrel lehetett megerősíteni.

Nem tisztázott, hogy milyen faktorok befolyásolják a klinikai kép kialakulását. A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján regisztrált 231 Wilson-kóros beteg adatainak feldolgozásával megvizsgáltuk a környezeti tényezők és a genetikai faktorok lehetséges szerepét is. Megvizsgáltuk a PRNP (prion-related protein) gén előfordulását. Érdekesség, hogy a vizsgált betegek között egymást követő generációkban is előfordult a betegség.

Feldolgoztuk a kezelés lehetőségeit és a gyógyszerhűség szerepét a betegség kezelésében. Bár a betegek többsége gyógyszeres kezeléssel egyensúlyban van, számos esetben volt szükség májátültetésre. A kezdeti évek nehézségeit követően a hazai transzplantációs eredmények is egyre jobbak, amihez részben hozzájárul Magyarországnak az Eurotransplant szervezethez történt csatlakozása is.

Több beteg esetében is előfordult, hogy a compliance nem volt megfelelő, ami miatt a beteg meghalt, vagy májátültetésre volt szükség. Sajnos ezeknek a betegeknek a gyógyszerhűsége a későbbiekben sem volt mindig kielégítő.

## **CÉLKITŰZÉS**

A korábban Klinikánkon létrehozott adatbázis áttekintésével és kiegészítésével végeztem a nemzetközi szempontból is nagyszámú beteg adatainak feldolgozását. Az epidemiológiai megfigyeléseken túl vizsgáltam a klinikai formák megjelenésének arányát és egy új génmutáció szerepét is. Az adatbázisba bekerültek a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán és a Péterfy Sándor utcai Kórház és Rendelőintézet Intenzív

Osztályán megfordult betegek adatai is. A teljes ATP7B gén szekvenálása a PentaCore Laboratóriummal együttműködésben történt.

A vizsgálat során az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. A betegek epidemiológiai jellemzőinek elemzése:
  - a. Mennyiben felelnek meg a magyarországi jellemzők a nemzetközi irodalomban található eredményeknek?
  - b. Milyen a magyar Wilson-kóros betegek klinikai formák szerinti megoszlása? Van-e különbség a heveny májelégtelen betegek és a többi beteg között? Milyen gyakran fordulnak elő hematológiai eltérések? Milyen gyakoriak a hepatobiliáris malignitások WD betegeknél?
  
2. A betegség genetikai hátterének vizsgálata:
  - a. Milyen az ATP7B gén mutációinak magyarországi előfordulása? Előfordulhat-e WD genetikai háttér nélkül?
  - b. Alkalmazható-e az újgenerációs szekvenálás a gyakorlatban? Van-e ennek klinikai jelentősége?
  - c. Van-e szerepe a PRNP-gén mutációinak a Wilson-kór klinikai formájának kialakulásában?
  - d. Milyen egyéb tényezők befolyásolhatják a klinikai kép kialakulását?
  
3. A betegség kezelési lehetőségeinek felmérése:
  - a. Hány beteg esett át májátültetésen Magyarországon Wilson-kór miatt? Mi volt az oka a májátültetésnek? Milyen volt a hosszútávú kimenetel?
  - b. Mennyiben befolyásolja a gyógyszerhűség a kezelés eredményességét, a betegség kimenetelét?

## **MÓDSZEREK**

A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján 1999 óta regisztrált 231 Wilson-kóros beteg adatait elemeztem. Áttekintettem az orvosi kartonokban és a MedSol rendszerben rendelkezésre álló adatokat.

Az egyébként ritka betegség nagyszámú előfordulása a klinikán annak köszönhető, hogy mint e betegség tekintetében kiemelt hepatológiai centrumba, az egész országból érkeznek betegek, illetve azok, akikben felmerült a Wilson-kór lehetősége.

A vizsgálatba csak azok a betegek kerültek be, akiknek a Wilson-kórja bizonyított volt. A diagnózis minden esetben a nemzetközi, lipcei pontrendszeren alapult, a betegek pontszáma minden esetben legalább 4 volt. A heveny májelégtelenség kórisméje a King's College kritériumrendszer alapján került felállításra.

Megvizsgáltam a MedSol rendszerben a Belgyógyászati és Onkológiai Klinikán E8300 BNO-kóddal ellátott betegek elektronikus dokumentációját, valamint a járóbeteg kártyákban fellelhető zárójelentéseket, leleteket és egyéb dokumentumokat. A májátültetésen átesett betegek esetén a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán készült kórlapokat is feldolgoztam. Két heveny májelégtelen beteg a Péterfy Sándor utcai Kórház és Rendelőintézetben került ellátásra, az ő ott készült dokumentációjukat is megvizsgáltam. Mivel nem minden beteg esetében állt rendelkezésre minden vizsgált paraméter, ez magyarázza az egyes paraméterek vizsgálatánál az eltérő betegszámokat.

## **EREDMÉNYEK**

### **Epidemiológiai adatok**

A vizsgált 231 beteg közül 126 (55%) férfi és 105 (45%) nő volt, ami megfelel az autoszomális recesszív öröklésmenet esetén várt megoszlásnak. Míg az első tünetek jelentkezésekor a betegek átlagéletkora  $20,90 \pm 10,9$  év volt, a diagnózis átlagosan  $23,26 \pm 11,25$  éves korban született meg. A diagnózis felállításáig néhány esetben több, mint 10 év telt el. Figyelemreméltó, hogy négy család esetében egymást követő generációkban is kialakult a betegség. Három beteg korábban elhunyt testvéreinél is valószínűsíthető a Wilson-kór.

## Klinikai formák

A Wilson-kór tünetei igen változatosak. Májbetegség a betegek mintegy háromnegyedében (73,7%) alakult ki, míg neurológiai tünetek a betegek felében (50,2%) jelentkeztek. 17 tünetmentes esetben (7,8%) családvizsgálat keretében került sor a kórisme felismerésére. A májbetegség az esetek többségében krónikus hepatitiszt okozott, de 22 beteg esetében (9,5%) heveny májelégtelenség alakult ki.

A heveny májelégtelen betegek többsége nő volt (N/F=18/4), életkoruk nem különbözött az összes beteg átlagéletkorától (18,4±4,5 év vs. 20,90±10,9 év, p=0,27). A 22 betegből 8 elhunyt, mielőtt májátültetésre kerülhetett volna sor, 10 beteg esett át transzplantáción, míg négy beteg konzervatív kezelés mellett egyensúlyba került. Egy beteg MARS kezelés mellett került remisszióba.

A heveny májelégtelen betegek között a deRitis-hányados magasabb volt az összes betegben számítottnál (2,26 vs 0,90, p<0,05), míg az ALP alacsonyabbnak bizonyult (74 IU/l vs 317 IU/l, p<0,05). A specifikusnak tartott ALP/bilirubin arány 0,13 volt a heveny májelégtelen, míg 15,8 az összes beteg esetében (p<0,05).

Néhány beteg esetében interkurrens infekció, antibiotikus kezelés illetve rézgalic merült fel a heveny májelégtelenség kialakulásának a hátterében.

A Coombs-negatív hemolízis ismert tünete a Wilson-kórnak, a vizsgált betegek közül 36-ban alakult ki (15,6%), többségében nőbetegekben (N/F=25/11). A hemolízis kialakulásában felmerült a szabadréz koncentrációjának emelkedése is, az általunk vizsgált betegek esetében ezt nem sikerült igazolnunk.

Irodalmi adatok alapján a hepatocelluláris karcinóma ritkábban fordul elő Wilson-kóros betegekben, mint egyéb eredetű cirrózis esetén. Betegeink között két hepatocelluláris karcinóma és egy kolangiokarcinóma alakult ki. Az egyik hepatocelluláris karcinómás beteg esetében felmerült a gyógyszerhűség hiánya is, mint esetleges kiváltó tényező.

## **A halálokok megoszlása**

A vizsgált betegek közül 46 hunyt el, 24 krónikus májbetegség dekompenzációja miatt. Három beteg esetében a gyógyszerhűség hiánya is egyértelmű szerepet játszott ennek kialakulásában, de nagy valószínűséggel ez a szám a valóságban jóval magasabb. A második leggyakoribb ok a heveny májelégtelenség volt (12/46). Három beteg halálának hátterében onkológiai betegség szerepel; mindhárom betegben hepatobiliáris malignóma alakult ki; két hepatocelluláris karcinóma és egy kolangiokarcinóma (1. fent). Két beteg halálában a Wilson-kór okozta előrehaladott neurológiai tünetek, a mozgászavar és a másodlagos Parkinson-szindróma játszhatott szerepet. Egy beteg halálához baleset, etilén-glikol-mérgezés vezetett.

## **A betegek genetikai megoszlása**

A vizsgált 231 betegből összesen 146-ban (63,2%) volt detektálható a leggyakoribb, H1069Q mutáció, 60 betegben (26%) homozigóta, 86 betegben (37,2%) heterozigóta formában. 10 betegben (4,3%) fordult elő K844K-fs mutáció, egy esetben homozigóta, kilenc esetben heterozigóta formában. Összesen 39 különböző mutáció volt kimutatható betegeinkben. A H1069Q mutáció előfordulása nem befolyásolta a klinikai forma kialakulását. A többi mutáció esetében a kis esetszám miatt nem volt lehetőség érdemi vizsgálatra.

A betegek mintegy egyharmadában a polimeráz láncreakció nem vezetett eredményre, az ő esetükben az újgenerációs szekvenálás alkalmazása jelenthet megoldást. Hat, H1069Q mutációra negatív vagy heterozigóta beteg esetében végeztük el a teljes ATP7B gén szekvenálását IonTorrent készülék segítségével. Minden beteg compound heterozigótának bizonyult, emellett egy korábban nem ismert mutációt (A1270I) első alkalommal detektáltunk. Emellett egy korábban ismeretlen jelentőségüként leírt mutáció (variant of unknown significance – VUS), az A1063V, esetében felvetettük annak betegséget okozó voltát is.

A betegséget esetlegesen befolyásoló genetikai tényezők közül újgenerációs szekvenálással megvizsgáltuk a PRNP (prion-related protein) gén lehetséges szerepét is, azonban egy beteg esetében sem tudtunk eltérést kimutatni.

## A Wilson-kóros betegek kezelése

A vizsgált betegek többsége kelátképző kezelésben részesült, 152 beteg kapott D-penicillamin, míg nyolc beteg trientin kezelést. A D-penicillamin kezelés leggyakoribb mellékhatása trombocitopénia volt (4 beteg esetében), egy esetben leukopéniával együtt alakult ki. Két betegben jelentkezett penicillin-allergia, míg egy-egy betegben proteinuria, hematuria és myasthenia volt észlelhető. A D-penicillamin kezelés elhagyását követően a mellékhatások regrediáltak. A trientinnel kezelt betegekben mellékhatást nem észleltünk.

Cinksó kezelést összesen 44 beteg szedett, közülük 15 beteg elsőként választott terápiaként kapta azt. A Mikszáth Gyógyszertárral közösen megvizsgáltuk egy új, magisztrálisan készített, elhúzódó felszívódású cink-acetát-dihidrát tartalmú tablettá hatékonyágát. Összesen 17 beteget állítottunk át erre a készítményre. 10 beteg esetében a D-penicillin kezelés mellékhatása (trombocitopénia, romló vesefunkció, a kelátképző kezelés mellett progrediáló alapbetegség illetve a gyógyszerhűség hiánya) miatt volt szükség a váltásra. Hat beteg esetében első kezelésként választottuk a cink-acetátot; 5 beteg a kelátképző kezelés engedélyezéséig kapta, egy tünetmentes beteget tartósan erre a kezelésre állítottunk be.

A kezelés alatt a Wilson-kór végig egyensúlyban volt, a D-penicillamin mellett kialakult mellékhatások mindegyike mérséklődött, habár a trombocitopénia két beteg esetében nem normalizálódott. (Említésre érdemes, hogy ezek a betegek mindketten kompenzált cirrózisban szenvedtek.)

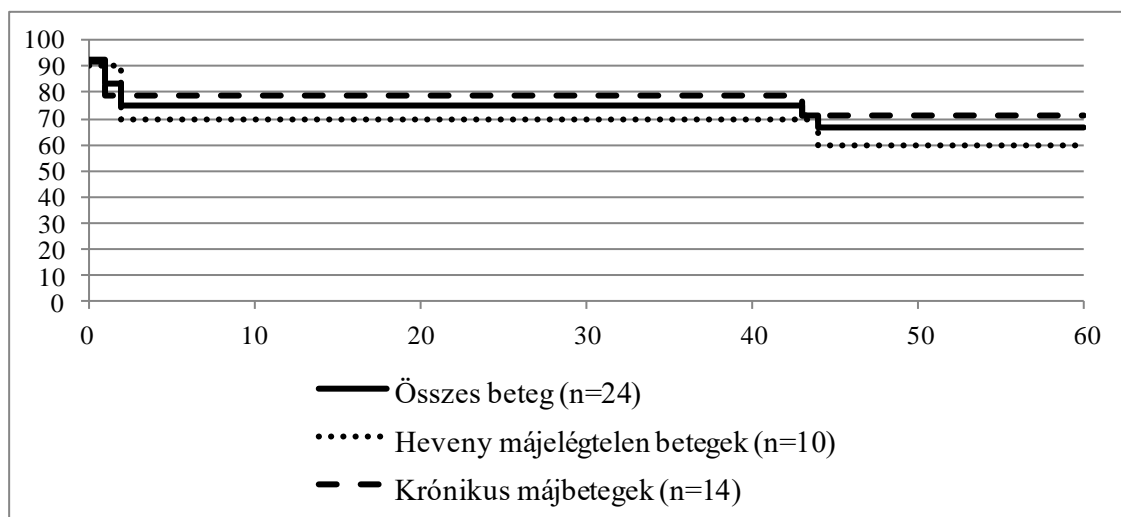
Mellékhatásként két beteg esetében észleltünk hasi panaszokat, egy beteg bizonytalan diszkomfortról, egy beteg émelygésről panaszkodott. A panaszok mindkét esetben megszűntek, amennyiben a betegek kevés étellel vették be a tablettát.

Megvizsgáltuk a Magyarországon májátültetésen átesett betegek adatait is. A vizsgált 231 beteg közül 24 (10,4%) esett át májátültetésen, ami a májátültetések 2,9%-a (24/853 a vizsgálat idején); ez megfelel az irodalomból is ismert adatoknak. Az átlagéletkor  $26 \pm 12$  év volt, és enyhe női dominancia (F/M=13/11) volt látható. A transzplantációk közel fele heveny májelégtelenség (10 beteg) miatt, nagyobbik része (15 beteg) idült

májbetegség miatt történt. Retranszplantációra egy esetben volt szükség. A heveny májelégtelen betegek 12 évvel fiatalabbak voltak a krónikus májbetegeknél, emellett női dominancia volt észlelhető közöttük (heveny májelégtelenség esetén F/M=7/3, míg idült májbetegeknél F/M=6/9). Három heveny májelégtelen beteg az Eurotransplant segítségével esett át a májátültetésen.

A transzplantáción átesett 24 beteg közül nyolcat veszítettünk el (4 heveny májelégtelen és 4 idült májbeteget). A heveny májelégtelen betegek közül hárman heveny légzési distressz szindróma és disszeminált intravaszkuláris koaguláció következtében, egy beteg pedig krónikus rejekció miatt elvégzett retranszplantációt követően, szepszisben hunyt el. A krónikus májbetegek közül ketten szepszisben haltak meg, egy beteg szívelégtelenségben, míg egy beteg esetében a gyógyszerhűség hiánya következtében kialakult krónikus rejekció volt a halálok. A betegek többsége (6/8) a műtétet követő első két hónapban, még a kórházban hunyt el, és mindössze két beteget veszítettünk el 43 illetve 44 hónappal a műtétet követően.

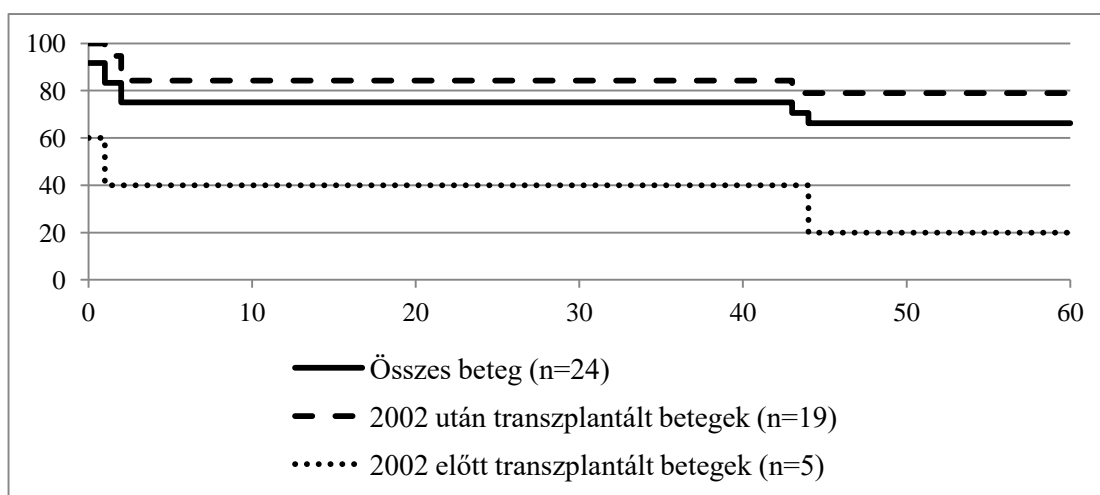
Az összes transzplantált beteg öt éves túlélése 66% volt. Az, hogy a májátültetésre heveny májelégtelenség miatt vagy idült májbetegség miatt került sor, nem befolyásolta a kimenetelt: akut májelégtelenség esetén az öt éves túlélés 60%, míg krónikus betegek esetében ez 71% volt (log-rank teszt,  $p=0,93$ ; 1. ábra).



1. ábra. A májátültetésen átesett betegek túlélése Kaplan-Meier görbén ábrázolva. A heveny májelégtelenség és a krónikus májelégtelen betegek között nem volt különbség.



Ahhoz, hogy megvizsgáljuk azt, hogy a kezdeti nehézségek mennyiben befolyásolták a túlélést, külön vizsgáltuk a 2002 után transzplantált betegek adatait; ebben az esetben az ötéves túlélés 79%-nak bizonyult, szemben a korábban transzplantált betegek esetén talált 20%-kal. Annak háttérében, hogy a két csoport között nem volt szignifikáns különbség (log-rank teszt,  $p=0,093$ ), részben a kis esetszám is állhat. A betegek transzplantáció időpontja szerinti túlélését a 2. ábra mutatja.



2. ábra. A májátültetésen átesett betegek túlélése a transzplantáció időpontja alapján. A 2002 előtt transzplantált betegek ötéves túlélése 20%, a 2002 után transzplantáltaké 79% volt.

## KÖVETKEZTETÉSEK

A Wilson-kór a rézanyagcsere örökletes betegsége, ami, mint láthattuk, igen változatos formákban jelentkezhet, a májbetegségtől az ideggyógyászati eltéréseken át az endokrin zavarokig. A diagnosztika sok esetben a mai napig kihívást jelent, amiben segítségünkre lehet az új genetikai módszerek, például az újgenerációs szekvenálás bevezetése.

Adataink megerősítik, hogy nincs összefüggés az ATP7B génmutáció milyensége és a klinikai kép között. A prion-related protein (PRNP) gén mutációinak nincs szerepe a Wilson-kór megjelenési formáiban.

Mivel autoszomális recesszív úton öröklődő betegségről van szó, nem lehet eléggé hangsúlyozni a rokonok (elsősorban a testvérek) vizsgálatának jelentőségét. Számos családban észleltük, hogy három testvér is érintett volt, sőt egymást követő generációk esetében is igazolódott Wilson-kór. Adataink alapján felhívjuk a figyelmet a családi anamnézis gondos felvételére.

Az elhunyt betegek többsége ma is májbetegség miatt hal meg, ami döntően a későn felismert eseteknek és a gyógyszerhűség hiányának a következménye. Ez utóbbi érthető, amennyiben figyelembe vesszük a betegség pszichés tüneteit és azt, hogy (bár egyre idősebb életkorban is kerülnek felismerésre betegek) az esetek jelentős többségében kamaszkorban jelentkezik a kórkép. Tapasztalatom is megerősíti az orvos-beteg kapcsolat jelentőségét. Különösen problémás lehet a tünetmentes és az egyensúlyba került betegek meggyőzése a gyógyszeresedés fontosságáról.

A heveny májelégtelen és a dekompenzált betegek esetében májátültetésre van szükség. A kezdeti évek nehézségeit követően a magyar eredmények is javuló tendenciát mutatnak, amiben a betegek megfelelő kiválasztása és a műtét megfelelő időzítése éppúgy szerepet játszhat, mint Magyarország csatlakozása az Eurotransplant szervezethez.

Vizsgálati eredményeim rámutatnak a korai diagnózis, a megfelelő kezelés, a gondozás, a jó orvos-beteg kapcsolat fontosságára is.

## **SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE**

**Az értekezéshez kapcsolódó közlemények listája:**

### **Dolgozatok**

1. **Németh D**, Folhoffer A, László SzB, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Fazakas J, Gerlei Zs, Máthé Z, Szalay F. (2019) Májátültetés Wilson-kóros betegekben. Orv Hetil, 160(51): 2021-2025. **IF: 0,564\***

2. **Nemeth D**, Folhoffer A, Smuk G, Kajtar B, Tornoczky T, Szalay F. (2017) Cholangiocarcinoma in Wilson's Disease – a Case Report. *J Gastrointest Liver Dis*, 26(3): 305-308. **IF: 1,964**

3. **Németh D\***, Árvai K\*, Horváth P, Kósa JP, Tobiás B, Balla B, Folhoffer A, Krolopp A, Lakatos P, Szalay F. (2016) Clinical use of next-generation sequencing in the diagnosis of Wilson's disease. *Gastroenterol Res Pract*, 4548039. doi: 10.1155/2016/4548039. **IF: 1,863**

### **Citálható absztraktok**

1. **Németh D**, Krolopp A, Folhoffer A, Szalay F. (2019) Siblings of the Hungarian Wilson's Disease Patients. *CEU-JGH*, 5(S1): 137-138.

2. **Birinyi P**, Németh D, Szalay F. (2018) Cinkkezelés Wilson-kórban: a gyógyszerformulálás szerepe. *Magy Belorv Arch*, 71(6): 370-371.

3. **Németh D**, Folhoffer A, Krolopp A, Szalay F. (2017) The Importance of Compliance in the Treatment of Wilson's Disease. *CEU-JGH*, 3(S1): 113.

4. Birinyi P, **Németh D**, Szalay F. (2016) Cink kezelés Wilson kórban: A gyógyszerformulálás szerepe. *CEU-JGH*, 2(1): 76.

5. **Németh D**, Folhoffer A, László Sz, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Fazakas J, Gerlei Z, Máthé Z, Szathmári M, Szalay F. (2016) Májátültetés magyar Wilson-kóros betegekben, 1998-2015. *Magy Belorv Arch*, 69(Klnsz): 73-74.

6. **Németh D**, Folhoffer A, László S, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Fazakas J, Gerlei Z, Máthé Z, Szalay F. (2016) Liver transplantation in Hungarian Wilson's disease patients, 1998-2015. *J Hepatol*, 64(2): 298.

7. **Németh D**, Folhoffer A, László S, Krolopp A, Kóbori L, Görög D, Fazakas J, Máthé Z, Gerlei Z, Szalay F. (2016) Liver Transplantation in Hungarian Wilson's Disease Patients. *CEU-JGH*, 2(1): 107.

8. László S, **Németh D**, Krolopp A, Folhoffer A, Szalay F. (2015) Late diagnosis of Wilson's disease more than 10 years after the initial neuropsychiatric symptoms in two cases. *Z Gastroenterol*, 53(5): A28.

9. **Németh D**, Kósa JP, Árvai K, Horváth P, Tobiás B, Balla B, Folhoffer A, Krolopp A, Lakatos PA, Szalay F. (2015) Next-generation sequencing for the diagnosis of Wilson's disease. *J Hepatol*, 62 (S2): 816.

10. **Németh D**, Folhoffer A, Krolopp A, László S, Gerlei Z, Szalay F. (2015) Different clinical presentation of Wilson's disease in identical twins. *Z Gastroenterol*, 53: 476-477.
11. **Németh D**, Folhoffer A, Smuk G, Tornóczki T, Pajor L, Szalay F. (2014) Cholangiocarcinoma in Wilson disease. *Z Gastroenterol*, 52(5): A48.
12. **Németh D**, Folhoffer A, Krolopp A, Kósa J, Árvai K, Horváth P, Lakatos P, Gerlei Z, Kóbori L, Görög D, Szathmári M, Szalay F. (2014) New mutation of ATP7B gene detected by Ion Torrent in a Wilson disease patient with acute on chronic liver failure, transplanted via Eurotransplant. *Z Gastroenterol*, 52(5): A47.
13. **Németh D**, Kósa J, Árvai K, Horváth P, Tobiás B, Balla B, Folhoffer A, Krolopp A, Lakatos P, Szalay F. (2014) Az új generációs genetikai vizsgálatok szerepe a Wilson-kór diagnosztikájában két eset bemutatásán keresztül. *Magy Belorv Arch*, 67(Suppl): 56.
14. **Németh D**, Folhoffer A, Horváth E, Schuller J, Tamási P, Kóbori L, Fazakas J, Nemes B, Gerlei Z, Görög D, Fehérvári I, Langer R, Szathmári M, Szalay F. (2013) Acute liver failure in Hungarian Wilson disease patients. *Z Gastroenterol*, 51: A48.
15. **Németh D**, Fábíán M. (2012) Akut májelégtelenség Wilson-kórban. *Orvosképzés*, 87(S1): 149.
16. **Németh D**, Tamási P, Gasztonyi B, Szabó G, Kósa J, Lakatos P, Szalay F, Szathmári M. (2012) Klinikai gyógyulás MARS- és kelátképző kezelést követően Wilson-kór által okozott heveny májelégtelenség esetében. *Magy Belorv Arch*, 65(6): 378-379.
17. **Németh D**, Folhoffer A, Horváth E, Schuller J, Kóbori L, Fazakas J, Nemes B, Gerlei Z, Görög D, Fehérvári I, Langer R, Szathmári M, Szalay F. (2012) Akut májelégtelenség magyarországi Wilson-kóros betegekben. *Magy Belorv Arch*, 65(6): 377-378.

#### **Az értekezéshez közvetve kapcsolódó közlemények listája:**

#### **Dolgozatok**

1. Horváth E, Balla B, Kósa JP, Lakatos PA, Lazáry Á, **Németh D**, Jozilan H, Somorác Á, Korompay A, Gyöngyösi B, Borka K, Kiss A, Kupcsulik P, Schaff Zs,

Szalay F. (2016) A D-vitamin metabolizmusa humán hepatocellularis carcinomában és az azt körülvevő tumormentes májszövetben. *Orv Hetil*, 157(48): 1910-1918. **IF: 0,349**

### **Citálható absztraktok**

1. Folhoffer A, Tárkányi I, Körösmezey G, Gaál-Weisinger J, Rakonczai A, **Németh D**, Csernus B, Kaposi Novák P, Szalay F, Demeter J. (2019) Hepatitis C vírus pozitív betegek B-sejtes lymphomájának előfordulása és kezelése – egy HCV pozitív marginális zóna lymphomában szenvedő beteg esete kapcsán. *CEU-JGH*, 5(S1): 101.
2. Folhoffer A, Mersich T, Sándor Z, Krolopp A, **Németh D**, Szalay F. (2018) Biliary Hamartoma and Retroperitoneal Haemangioendothelioma. A Case of Rare Benign Focal Lesions with Differential Diagnostic Challenge. *CEU-JGH*, 4(S1): 98.
3. Folhoffer A, Mersich T, Sándor Z, Krolopp A, **Németh D**, Szalay F. (2018) Biliaris hamartoma és retroperitonealis haemangioendothelioma: ritka jóindulatú gócos eltérések differenciáldiagnosztikai kihívást jelentő esete. *Magy Belorv Arch*, 71(6): 374.
4. Folhoffer A, **Németh D**, Krolopp A, Lakatos A, Faludi M, Cseprekál O, Ledó N, Studinger P, Pethő Á, Tislér A, Kevei P, Szalay F. (2017) Hepatitis C Virus Infection in Hemodialysis Patients at Dialysis Centre of Semmelweis University. *CEU-JGH*, 3(S1): 88.
5. Folhoffer A, **Németh D**, Krolopp A, Pusztai Á, Szalay F. (2016) Treatment of chronic Hepatitis C in a patient with genetically proven acut intermittent porphyria. *CEU-JGH*, 2(1): 85.
6. László S, Folhoffer A, **Németh D**, Krolopp A, Szalay F. (2016) Hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein thrombosis after successful HCV eradication. Report on two cases. *CEU-JGH*, 2(1): 99.
7. László Sz, Folhoffer A, **Németh D**, Krolopp A, Szalay F. (2016) Hepatocellularis carcinoma megjelenése HCV-infekció sikeres kezelését követő tartósan vírusmentes állapotban. *Magy Belorv Arch*, 69(Klnsz): 66-67.
8. Jozilan HNA, Horvath P, Kosa JP, Lakatos P, **Nemeth D**, Wolfling J, Kovács D, Bodnar B, Matyus P, Horvath E, Kovalszky I, Szalay F. (2015) Increased anti-tumor effect of vitamin D after CYP24A1 inhibition on HCC cell lines. *J Hepatol*, 62(2): 429.
9. Horváth E, Balla B, Kósa J, Lakatos P, Lazáry Á, **Németh D**, Jozilan H, Somorác Á, Korompay A, Gyöngyösi B, Borka K, Kiss A, Kupcsulik P, Schaff Z, Szalay F. (2013)

Study of vitamin D metabolism and signaling in human hepatocellular carcinoma and surrounding liver tissues. *Z Gastroenterol*, 51(5): A24.

10. Horvath E, Balla B, Kosa J, Lakatos P, Lazary A, **Németh D**, Jozilan H, Somoracz A, Korompay A, Gyoengyoesi B, Borka K, Kiss A, Kupcsulik P, Schaff Z, Szalay F. (2013) Altered Gene Expression of Vitamin D Key Players and VDR in Human Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 58(1): 1240.

11. Fábíán M, **Németh D**. (2012) CYP24A1 és CYP27B1 mRNS expresszió humán hepatocelluláris carcinomában. *Orvosképzés*, 87(S1): 151.

12. **Németh D**, Tessényi I, Schaff Zs, Jozilan H, Szalay F, Szathmári M. (2012) Gyógyszer által okozott súlyos fokú cholestasissal kísért májlaesio. Két gyógyult beteg esete. *Magy Belorv. Arch*, 65(6): 378.

13. Fábíán M, **Németh D**. (2011) Krónikus C és B hepatitises betegek földrajzi megoszlása Magyarországon. *Orvosképzés*, 86(S1): 111.

14. Horváth E, Lakatos P, Balla B, Kósa PJ, Kovalszky I, Pesti V, **Németh D**, Hasan J, Korompay A, Somorác Á, Schaff Zs, Kupcsulik P, Szalay F. (2011) Increased CYP24A1 mRNA expression after 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> treatment of hepatocellular carcinoma cell lines in vitro and also in human liver cancer. *Z Gastroenterol*, 49: 644.

15. **Németh D**, Pesti V. (2011) A D-vitamin metabolizmusban szerepet játszó gének expresszióváltozása különböző hepatocellularis carcinoma sejtvonalakon in vitro. *Orvosképzés*, 86(S1): 107.

16. Pesti V, **Németh D**. (2011) D-vitamin adását követő CYP24A1 mRNS expresszió fokozódás kinetikája hepatocellularis carcinoma sejteken in vitro. *Orvosképzés*, 86(S1): 110.

17. Horváth E, Pesti V, **Németh D**, Fábíán M, Kupcsulik P, Schaff Z, Kiss A, Szalay F. (2010) Környezeti tényezők szerepe hepatocelluláris carcinoma kialakulásában, 163 magyarországi beteg adatai alapján. *Magy Belorv Arch*, 63(S2): 63-64.

18. Horváth E, Pesti V, **Németh D**, Takács M, Szalay F. (2010) Akut E-hepatitis alkoholos májcirrhosisos betegben. Élelmiszerrel közvetített fertőzés esete. *Magy Belorv Arch*, 63(S2): 63.

19. **Németh D**, Pesti V. (2010) Környezeti tényezők szerepe a hepatocelluláris carcinoma kialakulásában. *Orvosképzés*, 85(S3): 258.