

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLÉ

94. ÉVFOLYAM • 2018. • 1. SZÁM



3. ábra
Jellegzetes
kollodium-bébi
fenotípus.
Az újszülöttet feszes
membrán veszi körül,
amely a száj
és a szemhéjak
kifelé fordulását
eredményezi



4.a és b ábra

Rendkívül súlyos lamelláris ichthyosis csecsemőben. Testszerte nagy elemű, barnás színű, vastag, rombusz alakú pikkelyek láthatóak



6.a és b ábra

Diffúz cutan mastocytosis. A gyermek bőre infiltrált, számos, feszes falú hólyag látható

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.
Akut bőrgyógyászati kórképek újszülöttkorban

Neonatalis bőrelváltozások

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátvás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Sárdy Miklós dr.
Holló Péter dr.	Schneider Imre dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Török László dr.
Husz Sándor dr.	Vasas Lívía dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

94. évf. 2018. 1. szám

Csoma Zsanett Renáta dr.:

Előszó: A bőrgyógyászat neonatológiai aspektusai 3

Majorovics Éva dr.:

Élet az újszülött osztályokon 4

Ábrahám Rita dr., Kemény Lajos dr., Csoma Zsanett Renáta dr.:

Újszülöttkori bőrelváltozások: veszélyes vagy ártalmatlan? Kövessük, gondozzuk, kezeljük? 7

Meszes Angéla dr., Kemény Lajos dr., Csoma Zsanett Renáta dr.:

Újszülöttkori sebek, újszülöttkori hegek 14

Dalmády Szandra dr., Rózsa Tamás dr., Csoma Zsanett Renáta dr.:

Kongenitális és perinatális vírusfertőzések és következményeik 23

Terhes Gabriella dr.:

Kongenitális és perinatális vírusfertőzések korszerű mikrobiológiai diagnosztikája 31

Csoma Zsanett Renáta dr.:

Akut bőrgyógyászati kórképek újszülöttkorban 36

Nagy Nikoletta dr., Medvecz Márta dr., Széll Márta dr.:

Genodermatosisek korszerű diagnosztikája 45

Csoma Zsanett Renáta dr., Franczia Péter dr., Kemény Lajos dr., Nagy Nikoletta dr.:

Szerzett cinkhiány esete koraszülöttnél 49

Majorovics Éva dr.:

Újszülöttkori farmakológia: láz- és fájdalomcsillapítás, infekció kezelés 54

Könyvismertetés 63

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	M. Sárdy MD
P. Holló MD	I. Schneider MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Török MD
S. Husz MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 94. N° 1. 2018.

<i>Zsanett Renáta Csoma:</i> Recommendation: Neonatal aspects of dermatology	3
<i>Éva Majorovics:</i> Life in the Neonatal Units	4
<i>Rita Ábrahám, Lajos Kemény, Zsanett Renáta Csoma:</i> To fear or not to fear – Management strategies of neonatal skin conditions	7
<i>Angéla Meszes, Lajos Kemény, Zsanett Renáta Csoma:</i> Neonatal wounds, neonatal scars	14
<i>Szandra Dalmády, Tamás Rózsa, Zsanett Renáta Csoma:</i> Congenital and perinatal viral infections and their consequences	23
<i>Gabriella Terhes:</i> Modern laboratory diagnostics of congenital and perinatal viral infections	31
<i>Zsanett Renáta Csoma:</i> Acute dermatological disorders in newborn infants	36
<i>Nikoletta Nagy, Márta Medvecz, Márta Széll:</i> Up-to-date diagnostics of genodermatoses	45
<i>Zsanett Renáta Csoma, Péter Francia, Lajos Kemény, Nikoletta Nagy:</i> Acquired zinc-deficiency in a premature neonate	49
<i>Éva Majorovics:</i> Newborn pharmacology: fever and pain management, systemic treatment of infections	54
Book review	63

Előszó

A bőrgyógyászat neonatológiai aspektusai

Recommendation

Neonatal aspects of dermatology

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged

A neonatológia mára az orvostudomány önálló, igen dinamikus fejlődő ágazatává vált; az újszülöttkorban jelentkező bőrgyógyászati tünetek is speciális figyelmet kapnak a dermatológiában. A születést követő első, négy hetes időszak alatt következik be a méhen kívüli élethez történő, folyamatos és fokozatos aktív adaptáció. Az újszülöttkorban előforduló bőrgyógyászati jelenségek, betegségek meglehetősen széles skálán mozognak. Az érett, egészséges újszülöttek jelentős hányadánál figyelhetünk meg átmeneti, benignus, speciális bőrgyógyászati kezelést nem igénylő ún. „születési jegyeket”. Sajnálatos módon azonban Magyarországon, éppúgy, mint a világ számos országában, az újszülöttek jelentős hányada hosszabb-rövidebb ideig intenzív ellátást igényel élete első időszakában. A koraszülött intenzív ellátás során nem csak a tüdő, az agy és egyéb belső szervek fejletlensége jelent problémát, hanem a bőr éretlenségének is számos klinikai következménye van. A súlyos, szisztémás fertőzések, a folyadék-elektrolit háztartás egyensúlyának felborulása, a termoreguláció zavarai mind-mind fontos meghatározói az újszülöttkori morbiditásnak és mortalitásnak; ezen problémák jelentős része a bőr anatómiai és élettani éretlenségével áll szoros összefüggésben. A koraszülöttekben lényegesen gyakrabban előforduló belgyógyászati betegségek, fejlődési rendellenességek, az immunrendszer éretlensége,

a nélkülözhetetlen és életmentő diagnosztikus és terápiás beavatkozásokat követően kialakuló iatrogén ártalmak tovább komplikálják a klinikai képet, változatos bőrgyógyászati manifesztációkkal kísérve. A súlyos elszarusodási zavarokkal, illetve a hólyagképződéssel járó genodermatózisok kezelése ugyancsak speciális jártasságot igényel, ezen kórképek esetében rendkívül fontos hangsúlyozni a prénatális diagnosztika jelentőségét. Számos örökletes és egyéb kongenitális bőrgyógyászati betegség hosszú távú, akár egész életen át tartó gondozást igényel.

A lapszám elsődleges célkitűzése az, hogy átfogó képet adjon az újszülöttkori bőrgyógyászati jelenségekről és betegségekről, s egyben betekintést nyújtson az újszülöttkoraszülött ellátás sokszor nehéz és küzdelmes mindennapjaiba is.

Devecseri Gábor, magyar író, költő, műfordító, a Nyugat egyik kiemelkedő alakjának szép és meghatározó soraival ajánlom szíves figyelmükbe szerzőtársaimmal a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2018. évi első lapszámát:

„Meggzülöttünk hirtelen

egyikünk se kérte.

Kérve kérünk, szép jelen:

meg ne büntess érte.”

Csoma Zsanett Renáta

Élet az Újszülött Osztályokon

Life in the Neonatal Units

MAJOROVICS ÉVA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A neonatológia az orvostudománynak az újszülöttekkel foglalkozó speciális szakterülete. Terhességi kor alapján koraszülötteket, érett és túlhordott újszülötteket lehet megkülönböztetni. Az alacsony születési súlyú koraszülöttek és súlyos állapotú újszülöttek ápolása a Neonatális Intenzív Centrumokban történik, amelyek hazánkban évente csaknem 7000 beteg ellátását végzik. Megszületést követően az újszülöttek életképességének meghatározásához az Apgar-féle pontrendszert használják, amelyet a teljes státuszfelmérés követ. Ennek célja a rendellenességek és klinikai problémák felismerése, valamint az ellátás megtervezése. Amennyiben szükséges, az újszülöttet intenzív osztályra szállítják, inkubátorba helyezik és a vitális paramétereiket folyamatosan monitorizálják.

Kulcsszavak:

neonatológia – koraszülött – Neonatális Intenzív Centrum – Apgar-féle pontrendszer – újszülött monitorizálás

SUMMARY

Neonatology is the medical specialty caring for newborns. Based on gestational age, newborn infants are categorized as preterm, term and postterm neonates. The Neonatal Intensive Care Units in our country treat nearly 7000 patients yearly, both low birth weight premature infants and severely ill term neonates. After birth, the Apgar scoring system is used to assess the viability of the newborn, followed by a full status check. This examination aims to detect congenital anomalies and other clinical problems, and helps to plan further care. If necessary, the babies are transferred to an intensive care unit, placed in an incubator and their vital parameters are monitored.

Key words:

neonatology – preterm infant – Neonatal Intensive Care Unit – Apgar score – newborn monitoring

A neonatológia az újszülöttek kórtanával foglalkozó, az orvoslás jelenleg is igen dinamikus fejlődő tudományága, mely a gyermekgyógyászat és az intenzív terápia tapasztalatait ötvözve vált külön szakterületté. A neonatális ellátás jelentőségét az adja, hogy a születés körüli időszakban a morbiditás és mortalitás viszonylag magas, ezek csökkentése fontos feladat, hiszen ezen mutatók tükrözik az adott társadalom szociális helyzetét és az egészségügyi ellátás szakmai színvonalát. Bár hazánkban a koraszülöttség aránya nem csökkent (8-8,5%) az elmúlt években, a koraszülöttek és a beteg újszülöttek életben maradási esélyei jelentősen javultak. Ezt bizonyítja az is, hogy a perinatális mortalitás és csecsemőhalálozás az utóbbi években jelentősen javult, a Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján 2016-ban mindössze 3,9‰ volt.

Újszülöttkornak nevezzük szűkebb értelemben a betöltött hetedik, tágabb értelemben a 28. életnapig tartó időszakot.

Az újszülötteket az alábbi csoportokba sorolhatjuk gesztációs koruk alapján (a gesztációs kort az utolsó menstruáció első napjától számítjuk):

- koraszülött (37. gesztációs hét előtt született)
- érett újszülött (37-42. gesztációs hét között született)
- túlhordott újszülött (42. gesztációs hét után született)

Az egészséges és a betegen született újszülöttek, illetve koraszülöttek ellátása - meghatározott személyi és tárgyi feltételek, valamint megfelelő terápiás és diagnosztikai háttér kritériumrendszere alapján – a különböző progresszivitási szintű Neonatális Osztályok feladata. Alapvetően 3 ellátási szintet különböztetünk meg.

Az érett, „rutin” ellátást igénylő újszülöttek ápolása a szülészethez kapcsolódó Újszülött Osztályokon (I. szintű Neonatológiai Osztály) történik - az anya-gyermek kapcsolat erősítése céljából lehetőség szerint „rooming-in” rendszerben. A „rooming-in” szisztéma célja az anya és gyermek

együttlétének folyamatos biztosítása a születés pillanatától, speciális szakemberek támogatása és felügyelete mellett. Az újszülöttek számára ez az elhelyezési forma állandó testközeliséget, gyakori bőr-bőr kontaktust és igény szerinti szoptatási lehetőséget jelent. A „rooming-in” alapvetően kétféle módon történhet. A teljes forma 24 órás, mely során az újszülött és az édesanya megszakítás nélkül együtt van, míg a részleges formában csak bizonyos időt (általában nappal) töltenek együtt. A „bababarát” kórházak Újszülött Osztályai a minimál invazív beavatkozás hívei, így ezekben az egészséges újszülött ellátása mellett csak a szükséges szűrővizsgálatok elvégzése, az icterusos gyermek kékfény kezelése, valamint az anya-baba otthoni ellátásra és szoptatásra való felkészítése történik.

Az alacsony- és extrém alacsony születési súlyú koraszülöttek, valamint a beteg, rendellenességgel született, sebészeti beavatkozást igénylő újszülöttek ápolása Neonatális Intenzív Centrumokban (NIC) történhet. Magyarországon a NIC-hálózatot az 1970-es évek közepén hozták létre, és ezen központoknak köszönhetően (a magas fokú műszaki felszereltség és egyéb tényezők, mint pl. fejlődést támogató gondoskodás, szülő bevonása, kenguru-módszer, anyatejes táplálás) a betegek túlélési aránya jelentősen javult az elmúlt években. Azon 1000 születésszám/év feletti szülészeti osztályok mellett, ahol a szülés a 33. terhességi hét körül vagy után várható, II. szintű Neonatológiai Intenzív Osztály működik. Ezek az osztályok rendelkeznek a respirációs kezelés lehetőségével, de tartós lélegeztetési igény esetén a beteg újszülöttest speciális mentővel magasabb progresszivitási szintű NIC-be kell szállítani.

A legkisebb súlyú koraszülöttek, illetve a kritikus, súlyos állapotú újszülöttek ellátása hazánkban jelenleg 21, III. szintű Neonatális Intenzív Centrumban történik (Magyarországon évente kb. 7000 újszülött ellátását végzik ezekben a központokban). A betegek egy része *in utero* (méhen belüli) transzport keretein belül érkezik, más részét az erre szakosodott mentőszolgálat szállítja másik intézetből. Ezen osztályok feladata a beteg újszülöttek és koraszülöttek tartós gépi lélegeztetése és speciális respirációs eljárások alkalmazása, surfactant (felületaktív anyag) adása súlyos légzészavar

esetén, a műtétet igénylő betegségek ellátása, valamint speciális diagnosztikai és terápiás eljárások kivitelezése.

A születés alapvetően természetes folyamat, amely után az újszülött az esetek jelentős részében nem igényel beavatkozást. A frissen született újszülött ellátásának célja a kardio-respiratórikus adaptáció elősegítése. Ezek közé tartozik a baba megfelelő testhőmérsékletének fenntartása (szárazra törléssel vagy az édesanya mellkasára helyezéssel), szükség esetén a légutak megtisztítása, a légzés és aktivitás ellenőrzése. Az újszülött vitális funkcióinak, életképességének és a reszuscitáció szükségességének megítéléséhez jól alkalmazható az Apgar-féle pontrendszer. Ezt a vizsgálatot a megszületést követő 1. és 5. életpercben kell elvégezni. Az Apgar-féle értékelés a bőr színe, a reflexingerlékenység, az izomtónus, a légzés és a szív működés alapján történik (1. táblázat).

Közvetlenül a szülés után a szülőszobán megtörténik a köldökellátás egyszer használatos kapoccsal (koraszülöttek esetében 1-2 perces késői köldökellátás javasolt), valamint a szemellátás 1%-os erythromycin szemcseppel. Amennyiben az újszülött állapota stabil, elvégezzük az első vizsgálatot. Ez a státuszfelmérés a következőkre terjed ki:

- teljes körű belgyógyászati fizikális vizsgálat
- testméretek és az intrauterin fejlettség meghatározása
- gesztációs kor meghatározása (pl. Dubowitz-féle külső jelek és neurológiai kritériumok figyelembe vételével)
- szülési sérülések és fejlődési rendellenességek detektálása
- egyéb betegségek felismerése

Azok az újszülöttek, akiknek többre van szüksége a „rutin” ellátásnál, valamint a koraszülöttek és a rendellenességgel született újszülöttek a Neonatális Intenzív Osztályokra kerülnek felvételre. Az újszülöttek, de főként a koraszülöttek hőszabályozása kezdetben még nem megfelelő, ezért fontos az állandó, megfelelő hőmérséklet és páratartalom biztosítása, valamint a kihülés vagy túlmelegedés elkerülése. Ezt az állandó hőmérsékletet és páratartalmat a modern inkubátorok biztosítják, amelyben az újszülöttek az osztályos felvételt követően kerülnek elhelyezésre.

Életjelek	Pontszám		
	0	1	2
Szívhang	nincs	<100/min	>100/min
Légzés	nincs	lassú, szabálytalan	szabályos, erőteljes sírás
Izomtónus	tónustalan	végtagok flexióban	erőteljes mozgás
Reflexingerlékenység (orr katéter v. talpinger)	nincs reakció	arcfintor	erőteljes sírás
Bőrszín	diffúz cyanosis szürkés-sápadt bőrszín	végtag cyanosis, törzs rózsaszín	testszerte rózsaszín

1. tábla

Apgar-féle pontrendszer az újszülött életjelei alapján

A babák szoros monitorizálása elengedhetetlen, melynek célja a változások mielőbbi felismerése, valamint ezek alapján a szükséges terápia megkezdése. Alapvető vitális funkciókat vizsgálunk, úgymint pulzus, légzésszám, szaturáció, vérnyomás és testhőmérséklet. Ezen paraméterek mérése - állapottól függően - történhet folyamatosan vagy meghatározott időszakonként (általában 1, 2, 4, 6, 12 vagy 24 óránként), melyet minden esetben rögzíteni kell. Az orvosi-ápolási beavatkozásoknál ugyanakkor célszerű a „minimal handling” elvét követni, ezeket lehetőség szerint minél gyorsabban és minél kevesebb, csak a szükséges alkalommal elvégezni.

Megszületést követően az instabil állapotú betegek esetén a részletes fizikális vizsgálat és a testméretek meghatározása is az intenzív osztályokon történik meg. Fontos az újszülöttek alapos áttekintése, az esetleges veleszületett fejlődési rendellenesség felismerésekor pedig társuló anomáliákat minden esetben érdemes keresni.

Légzésvisszalattal küzdő újszülötteknél invazív/gépi vagy noninvazív légzéstámogatást kell kezdeni. A lélegeztetés hatásosságát a klinikai tünetek mellett vérgáz vizsgálat segítségével lehet ellenőrizni, melyet állapottól függően akár naponta több alkalommal is el tudunk végezni. A vérgázanalízis előnyös, hiszen viszonylag kis mennyiségű vérmintából, egyszerre több, az újszülött további kezelése szempontjából fontos paraméterről (pl. pH, pCO₂- és pO₂-szintek, ionok, haematokrit, laktát) kapunk felvilágosítást.

Amennyiben szükséges, perifériás vagy súlyosabb esetben centrális vénabiztosítás (általában köldökvéna katéter behelyezésével), esetenként artériabiztosítás is történhet. Ezek célja a parenterális folyadékpótlás, a teljes parenterális táplálás és gyógyszeradás, valamint szükség esetén a vérvétel is. Ezt követi a további vizsgálatok megszervezése, a vérvételek és képalkotó vizsgálatok kivitelezése.

Intenzív osztályon kezelt babáknál szinte minden esetben szükséges intravénás folyadékterv készítése, hiszen táplálásuk nem elegendő szájon át, illetve tápláló szondán keresztül. Az újszülöttek folyadékterápiáját a feltételezett folyadékvesztesség pótlása, valamint a szükséges táplálék- és energiaigény bevitele határozza meg. Az újszülöttek nemcsak renálisan és a légutakon keresztül veszítenek folyadékot, hanem különösen

az igen éretlen koraszülöttek bőrön keresztüli insensibilis vízvesztése is jelentős lehet – főként az első élethéten. Ennek csökkentése érdekében ezen koraszülötteket magas páratartalmú (kb. 80-85%) környezetben kell ápolnunk, valamint a napi folyadékbevitel mennyiségét az érett, egészséges újszülötteknél alkalmazott 60 ml/kg/nap folyadékbevitelnél magasabb, 80-90 ml/kg/nap adagban kell megkezdenuk. A folyadékháztartás ellenőrzése vérmintából az elektrolit-szintek (pl. Na⁺, Cl⁻, K⁺) és a sav-bázis háztartás alapján, valamint a testsúly- és vizeletmennyiség rendszeres mérésével történik. A folyadékbevitel másik formája az enterális táplálás, melynél minden esetben az anyatejes táplálást kell előnyben részesíteni újszülötteknél és koraszülötteknél egyaránt.

A Neonatális Intenzív Osztályokon kezelt betegek mindennapi ellátásában összehangolt csapatmunkára van szükség, melynek nemcsak az ellátó orvosok és nővérek, de az utóbbi évek szemléletváltása következtében egyre inkább a szülők is részesei. Fontos a szülőpár részletes felvilágosítása mellett gyermekük ápolásába történő mielőbbi bevonása, valamint a bőr-bőr kontaktus megvalósítása a korai gyermekszülő kapcsolat kialakítása érdekében.

IRODALOM

1. *Stopfkuchen H., Queisser-Luft A., Simbruner G.*: Neonatológia. Gyógyítás és ápolás. Golden Book Kiadó® Kft., Budapest; 1998.
2. *Mihalicza P., Csákány Gy., Szabó M.*: Igen kis súlyú vagy 32. gesztációs hétnél éretlenebb koraszülöttek halálozási mutatói Magyarországon az EuroHOPE kutatás tükrében. Orvosi Hetilap; (2016) 157 (41), 1649-1656.
3. *Papp Z., Görbe É., Hajdú J., Váradi V.*: Perinatológus párbeszéd. Golden Book Kiadó® Kft., Budapest; 2001.
4. *Maródi L.*: Gyermekgyógyászati propedeutika I., Fizikális vizsgálmódszerek. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest; 1999.
5. *Machay T.*: Egészséges újszülöttek ellátása szülőszobán és a gyermekágy ideje alatt (Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium irányelve). Gyermekgyógyászat különszám; (2003) (6), 21-23.
6. *Fox G., Hoque N., Watts T.*: A Neonatológia Oxford Kézikönyve. KADIX Press Kft., Budapest; 2012.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

Újszülöttkori bőrelváltozások: veszélyes vagy ártalmatlan? Kövessük, gondozzuk, kezeljük?

To fear or not to fear – Management strategies of neonatal skin conditions

ÁBRAHÁM RITA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}, CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged¹,
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az újszülöttkorban előforduló bőrgyógyászati manifesztációk, jelenségek igen széles skálán mozognak, szerencsére azonban ezen tünetek döntő többsége fiziológiás, spontán, kezelés nélkül gyorsan regrediáló elváltozás. Fontos megemlíteni, hogy bizonyos újszülöttkori bőrelváltozások szisztémás betegségeket, társuló fejlődési rendellenességeket jelezhetnek, amelyek kivizsgálása és akár élethosszig tartó obszervációja szükséges. Természetesen ebben a korcsoportban is előfordulhatnak súlyos bőrgyógyászati fertőzések, gyulladásos kórképek, autoimmun betegségek, genodermatosisek és anyagcsere betegségek, amelyek változatos, vagy atípusos klinikai képe jelentős kihívás elé állítja mind a neonatológus, mind a bőrgyógyász szakorvost.

Az újszülöttkori bőrgyógyászati kórképek esetén a diagnózis felállítása elsődlegesen a klinikai tünetek alapján történik, így ezek pontos ismerete különösen nagy hangsúlyt kap; a szükségtelen és megterhelő diagnosztikus és terápiás beavatkozások lehetőség szerint kerülendők. Az elemi jelenségek, a bőrléziók jellege, száma, elhelyezkedése, anatómiai régió szerinti megoszlása, a tünetek időbeli lefolyása jelentős támpontot nyújthat a diagnózis felállításában. A közleményben a szerzők összefoglalják az újszülöttkorban leggyakrabban előforduló bőrgyógyászati jelenségeket, segítséget nyújtva a kórképek pontos diagnosztizálásához és elkülönítő kórismézéséhez.

Kulcsszavak:

újszülött – bőrgyógyászati tünetek –
vaszkuláris léziók – pigmentált elváltozások
– papulopustulosus és vesiculosus
dermatosisek – ekcematosus kórképek

SUMMARY

A wide range of dermatologic manifestations and disorders can be observed during the neonatal period. Fortunately, the majority of these skin conditions are physiological and spontaneously regressing lesions requiring no therapy. However, certain neonatal skin manifestations might indicate systemic diseases and associated developmental abnormalities; in these cases further examinations and a long-term, even life-long observation are required. Severe cutaneous infections, inflammatory and autoimmune diseases, genodermatoses and metabolic disorders may also occur in neonates; their various and atypical clinical picture can be challenging for both neonatologists and dermatologists.

In case of neonatal skin conditions, the diagnosis is based mainly on the clinical symptoms, therefore their accurate knowledge is especially important; the unnecessary and demanding diagnostic and therapeutic procedures should be avoided. The types and characteristics of the skin lesions, their number, localisation, distribution and course can help in the differential diagnosis. In the publication, the authors review the most common neonatal skin conditions, the diagnosis and differential diagnosis of these diseases.

Key words:

newborn – skin manifestations
– vascular lesions – pigmented lesions
– papulopustular lesions – vesicular lesions
– eczematous lesions

Rövidítések

ETN = erythema toxicum neonatorum

TNPM = tranziens neonatális pustularis melanosis

Az újszülöttek körében igen gyakran észlelhetünk különböző születési jegyeket, bőrgyógyászati elváltozásokat. Szerencsére ezeknek a bőrgyógyászati tüneteknek a döntő

Levelező szerző: Csoma Zsanett Renáta dr.

e-mail: csoma.zsanett@med.u-szeged.hu

többsége fiziológiás, spontán, kezelés nélkül gyorsan regrediáló elváltozás. Fontos azonban megemlíteni, hogy bizonyos bőrelváltozások szisztémás betegségeket jelezhetnek, illetve súlyos, akár életet veszélyeztető bőrgyógyászati megbetegedések is előfordulhatnak ebben a korcsoportban is. Az újszülöttkori bőrgyógyászati kórképek esetén a diagnózis felállítása elsődlegesen a klinikai tünetek alapján történik, így ezek pontos ismerete különösen nagy hangsúlyt kap; a sürgős és megterhelő diagnosztikus és terápiás beavatkozások lehetőség szerint kerülendők. Közleményünkben áttekintjük az újszülöttkorban leggyakrabban előforduló bőrgyógyászati jelenségeket, segítséget nyújtva a kórképek pontos diagnosztizálásához és elkülönítő kórismézéséhez.

1. Vaszkuláris léziók

1.1. Lazacfolt és tűzfolt

Az újszülöttek körében igen gyakran észlelhetünk különböző vaszkuláris eredetű léziókat. Leggyakrabban a középvonalban, az occipitális régió, a glabella, az orr, a philtrum, illetve szimmetrikusan a felső szemhéjak területén találkozhatunk halvány rózsaszín-vörös színű foltokkal, az ún. lazacfolttal (naevus simplex) (1.a ábra). A dermis felső ré-



1.a ábra

Naevus simplex szimmetrikusan a felső szemhéjak, glabella és philtrum területén



1.b ábra

Kiterjedt, asszimmetrikus tűzfolt az alsó végtagon

szében lévő hajszálerek átmeneti tágulatából eredő foltok jellemzően néhány hónap, illetve egy-két év alatt spontán regrediálnak, ritkán azonban reziduális léziók is előfordulhatnak, főként a hajjal fedett területeken, kozmetikai problémát ezáltal ritkán okoznak. A perzisztáló, kiterjedt elváltozások (naevus simplex complex) ritkán fejlődési rendellenességekkel, malformációkkal társulhatnak (Beckwith–Wiedemann szindróma, Nova-szindróma, macrocephalia-kapilláris malformáció szindróma, naevus simplex odontodysplasiával, Roberts-SC-szindróma), melyek felmerülése esetén további vizsgálatok szükségesek (1–9).

A kezelést, illetve speciális nyomon követést nem igénylő lazacfoltot fontos elkülöníteni a tűzfolttól (naevus flammeus asymmetricus), mely az előbbivel ellentétben valódi kapilláris malformáció (1.b ábra). Általában féloldali, gyakran szegmentális lokalizációt mutat, a léziók a kor előrehaladtával sötétebbé, lilás árnyalatúvá válnak, valamint infiltráltabb, papulosus, nodosus részletek is kialakulhatnak; az elváltozások ezáltal jelentős kozmetológiai problémát okoznak a páciensek számára. A tűzfolt lokalizációját tekintve igen gyakran az arc területén észlelhető, a nervus trigeminus lefutásának megfelelően. Ebben az esetben felmerül a Sturge-Weber-szindróma lehetősége, mely okuláris, illetve cerebrális érintettséggel járhat, különböző neurológiai tüneteket eredményezve. Klinikai gyanú esetén a gyermek szemészeti és neurológiai szakvizsgálata és rendszeres ellenőrzése elengedhetetlen. Az alsó végtagra lokalizálódó naevus flammeus esetén gondolni kell a Klippel-Trenaunay-szindróma fennállására, mely egyéb vaszkuláris malformációkkal, az érintett végtag hypertrophiájával járhat. Természetesen a vaszkuláris malformációval rendelkező betegek gondozása multidiszciplináris megközelítést igényel (1–9).

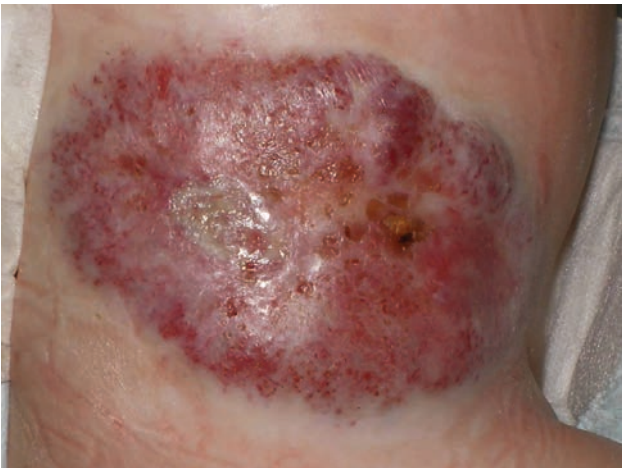
1.2. Kongenitális és infantilis haemangiómák, szindromatikus haemangiómák és egyéb vaszkuláris tumorok

A születést követően gyakran találkozhatunk teleangiectaziás, halvány erythemás vagy bevérezésszerű maculákkal, melyek ún. haemangioma-prekursor lézióknak felelhetnek meg. A haemangiómák – a kapilláris endothel sejtekből származó jóindulatú tumorok – az érett újszülöttek 0,2–2,6%-ánál már a születéskor jelen vannak (kongenitális haemangioma), jellemzően azonban 2–3 hónapos korban jelennek csak meg (infantilís haemangioma) (2.a, b ábra). Ellentétben a vaszkuláris malformációkból eredő érederetű elváltozásokkal, melyek a gyermek növekedésével együtt arányosan nőnek, az infantilis haemangiómákat a kezdeti fázisban gyorsabb proliferáció, növekedés jellemzi. A tumorok a proliferációs stádiumot követően jellemzően spontán, lassú remissziót mutatnak, így nem igényelnek bőrgyógyászati kezelést. A daganatok 10–15%-ánál azonban igen súlyos szövődmények fordulhatnak elő (ulceráció, vérzés, infekció, légzési nehezítettség, a lágyrészek és csontok deformációja, szívelégtelenség), illetve a szem és fül környékén lévő tumorok jelentős nehézségeket okozhatnak az érzékszervek működésében.

A nagyméretű szegmentális haemangiómák előfordulhatnak izoláltan, illetve számos szindróma részeként. A PHACE szindrómát a nagyméretű faciólis szegmentális hae-



2.a ábra
Kis méretű, szuperficiális haemangioma
az újszülött hátán



2.b ábra
Nagy méretű, kifekélyesedő haemangioma
a medenceöv területén

mangioma mellett posterior fossa malformációk, coarctatio aortae és kardiális defektusok, illetve szemészeti rendellenességek jellemzik, míg a LUMBAR, SACRAL és PELVIS szindróma esetén a lumbosacrális, perianális lokalizációjú haemangiómák urogenitális és anorectális malformációkkal, csontdeformitással, spinális dysraphizmussal, gerincvelő-érintettséggel, valamint egyéb cután anomáliákkal társulnak. A Kasabach-Merritt-szindrómát a rapidan növekvő, nagyméretű vaszkuláris tumorok (tufted angioma, kaposiform haemangioendothelioma), thrombocytopenia és consumptiós coagulopathia jellemzi; mortalitási aránya a mai napig igen magas. Ezen utóbbi komplikált, szindromatózus esetek természetesen további kivizsgálásokat, speciális kezelést és szoros nyomon követést igényelnek (1–7, 9–13).

1.3. Fiziológias *cutis marmorata* és *cutis marmorata teleangiectatica congenita*

Az újszülötteknél a bőr érhálózatának éretlenségéből kifolyólag, hideg hatására gyakran alakul ki az ún. *cutis marmorata* jelensége: a kapillárisok és a venulák összehúzódá-

sa jellegzetes livid árnyalatú, márványszerű, retikuláris bőrrajzolatot hoz létre. Melegítés hatására a tünetek hamar eltűnnek, illetve a gyermekek „kinövik”: az érhálózat érésével együtt a jelenség is egyre kevésbé lesz jellemző. A fiziológián jelentkező *cutis marmorata* el kell különíteni a *cutis marmorata teleangiectatica congenita*tól, mely egy ritka, sporadikus, kongenitális vaszkuláris malformáció. Perzisztáló, lilás színű, retikuláris rajzolatot mutató folt formájában jelentkezik, leggyakrabban a végtagok területén. Fokális bőratrophiával, az érintett oldal hypo-, vagy hypertrophiájával, egyéb kapilláris malformációkkal, teleangiectáziával, phlebektáziával, esetenként ulcerációval társulhat, előfordulhat továbbá egyes szindrómák részjelenségeként is (kapilláris malformáció-macrocephalia szindróma, Adams-Oliver-szindróma). Összességében a kórkép jó prognózisú, az esetek jelentős részében a tünetek az idő előrehaladtával halványulnak, regrediálnak. Amennyiben a bőrelváltozásokon kívül egyéb eltérést nem tapasztalunk, a gyermekek kontroll vizsgálata évente javasolt, legalább három éves korig (1–5, 7, 9, 10, 14).

2. Pigmentált bőrelváltozások

A vaszkuláris bőrelváltozások mellett az újszülöttek körében is gyakran találkozhatunk pigmentált léziókkal, kékes-szürkés-barnás-fekete színű maculák, papulák, illetve plakkok formájában. A pontos diagnózis felállításához ezen bőrelváltozások esetén is számos szempontot kell figyelembe vennünk; a léziók száma, lokalizációja, kiterjedése, színe és alakja mellett természetesen fontos az elváltozások dermoszkópós képe is.

2.1. Mongol-folt

A lumbosacrális vagy sacrococcygeális régióban (ritkábban a háton, vállon, lágyékon, alsó végtagokon) gyakran találkozhatunk a nem élesen körülhatárolt, szürkés-kékes-feketes színű, változó kiterjedésű folt formájában megjelenő dermális melanocytosissal (Mongol folt) (3.a ábra). Az embriónális migráció során a dermisben rekedt reziduális melanocyták eredményezik, színe függ a melanocyták számától, melanin tartalmától és elhelyezkedésétől. A foltok jel-



3.a ábra
Mongol folt a gluteális régió területén



3.b ábra
Nagy méretű, szabálytalanul pigmentált
kongenitális naevus a hajás fejbőrön

lemzően néhány év alatt fokozatosan elhalványulnak és eltűnnek, így kezelést és speciális nyomonkövetést nem igényelnek. A Mongol folt ritkán perzisztálhat, főként a multiplex, extrasacrális lokalizációjú, nagyobb méretű, sötét színű léziók esetén. A perzisztáló formák ritkán fejlődési rendellenességekkel (ajakhasadék), vaszkuláris malformációkkal, a phakomatosis pigmentovascularis és a phakomatosis pigmentopigmentalis részjelenségeként egyéb pigmentációs eltérésekkel (tejeskávéfolt, naevus spilus), valamint anyagcserezavarokkal (GM1 gangliosidosis, II-es típusú mucopolysaccharidosis) társulhatnak. Az egyéb pigmentált elváltozások mellett (kék naevus) a Mongol foltot fontos elkülöníteni a gyermekbántalmazásból eredő zúzódásos sérülésektől. Ebben segítséget nyújthat a foltok lokalizációja mellett az, hogy a dermális melanocytosis színe állandó, az idő előrehaladtával, hónapok, évek alatt válik csak halványabbá, illetve tűnik el (1, 2, 4, 6, 7, 10, 15).

2.2. Kongenitális festéksejtes naevus

A perzisztáló pigmentált elváltozások közül fontos megemlíteni a kongenitális melanocyticus naevust, amelynek prevalenciája 0,2-0,7% körül mozog a kaukázusi népcsoportba tartozó újszülöttek körében. Szerencsére a veleszületett festéksejtes anyajegyek döntő többsége kis méretű, lapos, rózsaszínű vagy barna színű macula, papula, illetve plakk formájában jelentkezik, a közepes méretű elváltozások előfordulási gyakorisága alacsonyabb (3.b ábra). A lényegesen ritkább nagy, illetve óriás méretű anyajegyek esetén változatos színű, gyakran sötétbarna, vagy akár fekete, verrucosus plakkokat észlelhetünk, a fokozott szőrnövekedés gyakori. Ezen naevusok, a jelentős kozmetikai probléma és a következményes pszichés teher mellett magukban hordozzák a melanoma malignum kialakulásának fokozott kockázatát is. Kiemelendő továbbá, hogy a nagyméretű, illetve multiplex veleszületett festéksejtes anyajegyek egyes esetekben a neurocutan melanosis részeként észlelhetőek. Az igen ritkán előforduló kongenitális szindrómát a festéksejtes naevusok mellett az agyburkokon jelenlévő melanocytoma burjánzás jellemzi, gyakran különböző neurológiai tüneteket okozva. A nagyméretű, illetve multiplex naevusok esetén az individuális, dermato-onkológiai nyomon követés nélkülözhetetlen. A bőrgyógyászati gondozás során nagy hangsúlyt kell fektetni a

szülők tájékoztatására, felhívni figyelmüket az anyajegyek rendszeres (ön)vizsgálatára és a fényvédelem szabályainak betartása (1–4, 6–8, 10).

3. Neonatális papulo-pustulosus és vesiculobullosus dermatosisok

Az újszülöttkorban előforduló papulo-pustulosus, vesiculobullosus bőrmanifestációk háttérében számos ok állhat, melyek közül elsődlegesen a virális, bakteriális és mycoticus infekciókat szükséges kizárni. Szerencsére alapvetően az elváltozások döntő része ártalmatlan, spontán regressziót mutat, nem igényel nyomon követést [erythema toxicum neonatorum (ETN), tranzien neonatális pustularis melanosis (TNPM), milia, miliaria, acne neonatorum, sebaceous hyperplasia]; bizonyos esetekben azonban a kiterjedt bőrtünetek miatt ezen dermatosisok is riasztóak lehetnek, különösen fontos tehát a szülők tájékoztatása és megnyugtatása az ilyen jellegű bőrtünetek benignus természetére vonatkozóan.

3.1. Papulákkal és pustulákkal járó tranzien neonatális dermatosisok

Az átmeneti, benignus jelenségek közül a leggyakoribb, illetve talán a legismertebb az ETN (4. ábra). A jellegzetes, haragos-vörös udvarral körülvett, néhány milliméteres papulák és pustulák általában lokalizáltan fordulnak elő, ritkábban azonban a testfelszín szinte teljes egészét is érinthetik. A TNPM-t egyes szerzők az ETN variánsának tekintik, néhány különbséget azonban fontos megjegyezni. A TNPM előfordulási gyakorisága magasabb a sötétebb bőrű újszülöttek körében. Az ETN esetén a születést követően 24-48 óra múlva észlelhetjük leggyakrabban a tüneteket, lefolyásuk pedig néhány napon át hullámzó jelleget mutat. A TNPM jellegzetesen három fázisban nyilvánul meg. Első lépésként néhány mm-es szuperficiális, intra- vagy subcornealis vesiculák, vesiculopustulák alakulnak ki, főként az arc, nyak, hát és a lábszárak területén. A második fázisban a pustulák helyén finom elemű, gallérszerű hámlás, majd ezt követően hyperpigmentált maculák jelennek meg. Mind az ETN, mind a TNPM esetén fontos a szülők megnyugtatása a jelenség benignus kimenetelét illetően.



4. ábra
Kiterjedt erythema toxicum neonatorum



5. ábra

Epidermolysis bullosában szenvedő újszülött lábán,
a sebgyógyulást követően kialakult miliumok



6. ábra

Súlyos kongenitális varicella infekció:
generalizált hólyag-és pustulaképződés figyelhető meg

Az érett újszülöttek jelentős részénél figyelhetünk meg sárgás-fehér színű, folliculáris papulákat a sebaceous mirigyekben gazdag területeken, főként az orr területén. A sebaceous mirigyek hyperplasiáját az *in utero* androgén stimuláció eredményezi, a tünetek néhány hét alatt spontán regresszióznak. A milia és miliaria szintén igen gyakori ártalmatlan jelenség az újszülöttek körében. A néhány milliméteres, sárgásfehér színű, keratin tartalmú ciszták, miliumok néhány hét alatt spontán regressziót mutatnak, kiemelendő azonban, hogy a multiplex, perzisztens léziók ritka örökletes bőrbetegségekkel társulhatnak (pl. dystrophiás epidermolysis bullosa) (5. ábra). A miliaria crystallina esetén megfigyelhető apró, kristálytisza bennéű vesiculák kialakulásának hátterében az eccrin verejétkmirigyek kivezető csövének elzáródása áll. A léziók jellemzően már a születést követő első napokban észlelhetők, elsősorban a nyak és a mellkas területére lokalizáltak. Ritkábban, általában a születést követő 10–15. napon, erythemás papulák, papulovesiculák (miliaria rubra), illetve pustulák (miliaria pustulosa) is kialakulhatnak. Kezelése és megelőzése során fontos a környezet hőmérsékletének és páratartalmának csökkentése, a túlmelegítés és okklúzió kerülése; szuperinfekció esetén a léziók lokális bőrgyógyászati kezelése (1–4, 7, 10, 14, 16–19).

3.2. Vesiculákkal és pustulákkal járó újszülöttkori infekciók

A vesiculákkal és pustulákkal járó léziók hátterében bakteriális, virális és mycoticus infekciók is állhatnak. Ezen kórképek esetén az anyai anamnézis pontos felvétele jelentős segítséget nyújthat a diagnózis felállításához a klinikai tünetek, alapos fizikális vizsgálat, labor- illetve mikrobiológiai vizsgálatok mellett.

A gyermekkori vírusos eredetű bőrgyógyászati kórképek jelentős része enyhe lefolyású, jóindulatú, spontán gyógyhajlamú betegség. A kongenitális és a neonatális vírusos infekciók azonban igen súlyos, gyorsan progrediáló, diszszeminált kórformákban is manifesztálódhatnak, akár több szerv és szervrendszer érintettségét és maradandó károsodását eredményezve. A herpes simplex és varicella vírus fertőzések (6. ábra) lokalizált, vagy generalizált bőrtünetekkel járhatnak: papulák, vesiculák, pustulák, ezt köve-

tően pörkképződés, illetve súlyosabb esetekben necroticus, haemorrhagiás léziók egyaránt kialakulhatnak. Az enterovírusok által okozott infekciók incidenciája az újszülöttek körében igen magas. Bár a fertőzés gyakran tünetmentes, bőrtünetek is kísérhetik: maculo-papulosus, vesiculo-papulosus exanthema, bullosus, olykor erozív, ulceratív bőrtünetek formájában. A kongenitális cytomegalovírus és rubeolavírus fertőzéseket is változatos bőrtünetek kísérhetik: maculopapulosus exanthaema, vesiculák, bullák, petechiák, purpurák mellett súlyos esetben az extramedulláris intradermális haematopoesis következményeként erythemás papulák és csomók is megjelenhetnek (ún. „blueberry vagy cranberry muffin-baby”).

A bakteriális infekciók esetén a tünetek kialakulásáért leggyakrabban a Gram-pozitív gennykeltő baktériumok, *Staphylococcus*- és *Streptococcus*-törzsek a felelősek. Ezen bőrbetegségek szerencsére a legtöbb esetben az adekvát kezelés mellett jóindulatúak, enyhe lefolyásúak (bakteriális intertrigo, folliculitis, impetigo). A bullosus impetigo jellegzetes újszülöttkorban: vesiculák, petyhüdt falú felszínes bullák, majd eróziók, hámlás formájában észlelhetjük. A hólyagképződés hátterében a *Staphylococcus aureus* által termelt toxinok állnak, melyek a desmoglein hasítása által a desmosomák között kapcsolatok sérülését eredményezik. A „forrázott bőr” szindróma a bullosus impetigohoz hasonlóan az exfoliatív toxint termelő *Staphylococcus aureus* törzsek által előidézett bőrbetegség. A kezdeti szakaszban generalizált maculosus exanthema, erythroderma formájában jelentkezik, majd petyhüdt falú, sérülékeny hólyagok, illetve kiterjedt denudáció és hámlás jellemzi.

Az impetigo jellemzően enyhe lefolyású, a lokális kezelés általában elegendő, azonban sajnos a bakteriális infekciók esetén is kialakulhatnak súlyosabb, szisztémás antibiotikus terápiát igénylő kórképek (abscessus, omphalitis, cellulitis, fascitis necrotisans, fulmináns purpura).

A vertikális transzmisszió eredményeként kialakuló kongenitális candidiasis előfordulásával relatíve ritkán találkozunk. A fertőzést leggyakrabban a *Candida albicans* okozza, egyre gyakrabban azonban egyéb *Candida* specíesek, így a *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* kiváltó szerepével is számolnunk kell. A klinikai tünetek monomorf erythemás

papulák, papulovesiculák, majd pustulák, vesiculopustulák formájában jelentkeznek születéskor, vagy röviddel a születést követően, gyakran tenyéri-talpi érintettséggel, illetve később körömdystrophiával. A késői szakaszban pörkök, illetve finom elemű hámlás észlelhető az érintett testrészeken. Koraszülöttek, illetve alacsony születési súlyú újszülöttek esetén fokozott kockázat áll fenn a disszeminált szisztémás *Candida* infekció kialakulására, emiatt a helyi kezelés mellett fontos a szisztémás antifungális terápia alkalmazása (1–4, 7, 8, 10, 13, 14, 16–21).

4. Ekzematosisus bőrtünetek

Az ekzematosisus bőrtünetek megjelenése elsődlegesen a későbbi életkorokban jellemző, azonban egyes bőrgyógyászati kórképek már a születést követő néhány hétben manifesztálódhatnak erythemás foltok, plakkok, (sero)papulák, vesiculák formájában. A diagnózis felállítása elsődlegesen szintén a jellemző klinikai tünetek alapján történik. Az ekzematosisus tünetek esetén különösen segítséget nyújthat számunkra a tünetek morfológiája és lokalizációja. A pelenkával fedett területekre lokalizálódó bőrtünetek esetén elsődlegesen a pelenka dermatitis lehetősége merül fel, azonban differenciál diagnosztikai szempontból a histiocytosisok közé tartozó kórképek, illetve metabolikus megbetegedések is szóba jöhetnek; az utóbbiak esetén természetesen további vizsgálatok, illetve kezelések szükségesek.

A hajás fejbőrön, arcon észlelhető erythematosus, hámló felszínű plakkok esetén felmerül mind a seborrhoeás, mind az atópiás dermatitis lehetősége. Elkülönítő kórismézésükben segítségünkre lehet, hogy a seborrhoeás tünetek jellemzően már az újszülöttkorban, míg az atópiás tünetek néhány hónapos korban kezdődnek. A seborrhoeás dermatitis esetén erythemás alapon ülő, zsírosan fénylő, sárgás színű, hámló plakkokat észlelhetünk. Az újszülött-, illetve csecsemőkori atópiás ekcémát kifejezett exsudatív, crustosus bőrtünetek jellemzik. Ezeknek az egyik fő lokalizációja az orca; az orr környéki bőrterület a seborrhoeás dermatitis-szel ellentétben jellemzően megkímélt. Tekintettel arra, hogy az atópiás dermatitis lefolyása hullámzó, relapszusok gyakran előfordulnak, a gyermekek rendszeres nyomonkövetése mellett rendkívül fontos a szülők részletes felvilágosítása, edukációja (1–4, 6–8, 10, 13, 14).

Összefoglalás

Az újszülöttek bőre ritkán makulátlan, bőrükön valamennyi elemi jelenséget felfedezhetjük. Az elemi jelenségek, a bőrléziók jellege, száma, elhelyezkedése, anatómiai régió szerinti megoszlása, a tünetek időbeli lefolyása jelentős támpontot nyújthat az elkülönítő kórismézésben. Szerencsére a bőrtünetek többsége ártalmatlan, speciális kezelést nem igénylő, reverzibilis elváltozás, melyek esetén a helyes diagnózis felállításával elkerülhetjük a szükségtelen és megterhelő diagnosztikus és terápiás beavatkozásokat. Fontos azonban kihangsúlyozni, hogy néhány újszülöttkori bőrelváltozás

hosszú távú nyomon követést és gondozást igényel. Az érederetű elváltozások esetén kiemelendő, hogy míg a naevus simplex nem igényel speciális ellátást, addig a valódi kapilláris malformációk esetén fontos tisztázni az esetlegesen társuló belszeri érintettséget és anomáliákat; a rapid növekedést mutató haemangiómák esetén pedig a rendszeres nyomon követés mellett az adekvát kezelés mielőbbi megkezdése is szükséges. A pigmentált léziók közül kiemelendők a nagyméretű és óriás kongenitális naevusok, melyek a gyermekkori malignus melanomák jelentős rizikófaktorát képezik, ezáltal szoros dermato-onkológiai ellenőrzésük nélkülözhetetlen. Bár az újszülöttkori papulo-pustulosus, vesiculosus kórképek általában benignus természetűek, a háttérükben esetlegesen felmerülő infekciózus betegségeket fontos kizárni. Ma már közel 300 fajta örökletes háttérű, úgynevezett genodermatosis ismert; e betegségek egy része korai, kongenitális bőrelváltozásokkal jár. Az immundeficienciával járó kórképek, illetve metabolikus zavarok szintén korán megjelenő bőrléziókkal járhatnak együtt. Ismeretük, korai felismerésük és adekvát diagnózisuk elengedhetetlen a kezelés, a prognózis és a családtervezés szempontjából egyaránt.

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjában részesül (2015–2018).

A közlemény az „Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra építve” című EFOP-3.6.1-16-2016-00008 azonosítóval rendelkező pályázaton belül a „Multidiszciplináris egészségügyi, egészségnevelési és egészségfejlesztési összefogás az egészséges gyermekvállalásért és az egészséges gyermekek megszületéséért a Dél-Alföldi régióban” alprojekt támogatásával jött létre.

IRODALOM

- Braun-Falco's Dermatology (Eds: Burgdorf W. H. C., Plewig G., Wolff H. H., Landthaler M.) 3rd ed. Heidelberg, Springer Medizin Verlag (2009)
- Dermatology (Eds: Bologna J. L., Jorizzo J. L., Schaffer J. V.) 3rd ed. Saunders (2012)
- Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. (Eds: Paller A. S., Mancini A. J.) 4th ed. Saunders (2011)
- Neonatal and infant dermatology. (Eds: Eichenfield L. F., Frieden I. J., Mathes E. F., Zaenglein A. L.) 3rd ed. Elsevier (2015)
- Juern A. M., Glick Z. R., Drolet B. A., Frieden I. J.: Nevus simplex: A reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* (2010) 63(5), 804-814.
- McLaughlin M. R., O'Connor N. R., Ham P.: Newborn skin: Part II. Birthmarks. *Am Fam Physician.* (2008) 77(1), 56-60.
- Verbov J.: Common skin conditions in the newborn. *Semin Neonatol.* (2000) 5, 303-310.
- Benjamin L. T.: Birthmarks of medical significance in the neonate. *Semin Perinatol.* (2013) 37(1), 16-19.
- Hook K. P.: Cutaneous vascular anomalies in the neonatal period. *Semin Perinatol.* (2013) 37(1), 40-40.
- Csoma Z., Meszes A., Ábrahám R. és mtsai.: Birth marks and neonatal skin disorders. From angel kiss to epidermolysis bullosa. *Orv Hetil.* (2014) 155(13), 500-508.
- Csoma Z. R., Dalmády S., Ábrahám R. és mtsai.: Infantilis haemangioma: klinikai és demográfiai jellemzők, kezelési-gondozási tapasztalatok. *Orv Hetil.* (2017) 158(39), 1535-1544.

12. Léauté-Labrčze C., Harper J. I., Hoeger P. H.: Infantile haemangioma. *Lancet*. (2017) 390, 84-94.
13. Patrizi A., Neri I., Ricci G. és mtsai.: Advances in pharmacotherapeutic management of common skin diseases in neonates and infants. *Expert Opin Pharmacother*. (2017) 18(7), 717-725.
14. O'Connor N. R., McLaughlin M. R., Ham P.: Newborn skin: Part I. Common rashes. *Am Fam Physician*. (2008) 77(1), 47-52.
15. Franceschini D., Dinulos J. G.: Dermal melanocytosis and associated disorders. *Curr Opin Pediatr*. (2015) 27(4):480–485.
16. Ábrahám R., Meszes A., Gyurkovits Z. és mtsai.: Cutaneous lesions and disorders in healthy neonates and their relationships with maternal-neonatal factors: a cross-sectional study. *World J Pediatr*. (2017) 13(6), 571–576.
17. Ghosh S.: Neonatal pustular dermatosis: an overview. *Indian J Dermatol*. (2015) 60(2), 211.
18. Hussain S., Venepally M., Treat J. R.: Vesicles and pustules in the neonate. *Semin Perinatol*. (2013) 37(1), 8-15.
19. Reginatto F. P., de Villa D., Cestari T. F.: Benign skin disease with pustules in the newborn. *An Bras Dermatol*. (2016) 91(2), 124-134.
20. Csoma Z. R.: Újszülöttkori bakteriális bőrfertőzések. *Gyermekorvos Továbbképzés*. (2017) 16(2), 71–76.
21. Ábrahám R., Meszes A., Bakki J. és mtsai.: Kongenitális enterovírus-infekció. *Gyermekgyógyászat*. (2016) 1, 13–15.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

Újszülöttkori sebek, újszülöttkori hegek

Neonatal wounds, neonatal scars

MESZES ANGÉLA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}, CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹
 Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati
 és Allergológiai Klinika, Szeged¹,
 MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

A kora- és újszülöttkorban előforduló sebkezelést igénylő bőrelváltozások és hegek leggyakrabban a különböző in utero, a szülés alatt vagy azt követően bekövetkező iatrogén ártalmak és kongenitális rendellenességek következtében alakulnak ki. A koraszülött és újszülött bőr anatómiai és élet-tani sajátosságai, a koraszülöttekben gyakran fennálló súlyos szisztémás alap és kísérőbetegségek, valamint az ezek kezelése során szükségessé váló diagnosztikus és terápiás beavatkozások jelentősen befolyásolhatják a sebgyógyulás mechanizmusát. Az irodalomban ez idáig kevés adat áll rendelkezésre ezen speciális korcsoportokban alkalmazható sebkezelési módszerekről. A közleményben a szerzők áttekintik kora- és újszülöttkorban leggyakrabban előforduló sebkezelést igénylő elváltozásokat, a kialakulásukhoz vezető hajlamosító tényezőket, az újszülöttkori sebkezelés alapelveit és jellegzetességeit, az ezen korcsoportokban alkalmazható kötszereket, valamint a bőrsérülések megelőzésére vonatkozó nemzetközi ajánlásokat, kiegészítve és összevetve saját tapasztalataikkal.

Kulcsszavak:

**prenatalis sebek – intranatalis sebek
 – iatrogén ártalmak – sebkezelés – foetalis
 sebgyógyulás**

SUMMARY

Wounds and scars in premature and term neonates are caused by congenital dermatologic disorders and by various iatrogenic factors occurring in the prenatal, natal or post-natal period. Wound care in neonates demands special awareness regarding the anatomical and physiological characteristics of their skin. Furthermore, there are numerous other factors that affect wound healing, such as congenital disorders, accompanying conditions and applied diagnostic and therapeutic procedures. International guidelines in neonatal wound care practice are not available, mainly regional recommendations can be found. Therefore skin care and wound management in this special patient group poses an ever greater challenge to practitioners. The authors summarize the available data in comparison with their own experience, as well as the most common wound types and scars developing in neonates, contributing risk factors and wound care for premature and term neonates in details, such as wound cleansing, wound dressings and the prevention of skin injuries.

Key words:

**prenatal injuries – intranatal wounds
 – iatrogenic injuries – wound care – fetal
 wound healing**

Rövidítések

EB – epidermolysis bullosa
 NIC – neonatális intenzív centrum
 TEVV – transzepidermális vízvesztesség

Számos nem várt, ártalmas behatás érheti a magzatot in utero, illetve az újszülöttet a szülés alatt, valamint a szülést követő időszakban is. Az orvostudomány fejlődésének köszönhetően a perinatális mortalitás jelentősen csökkent az

utóbbi évtizedek során; ebben kiemelkedő szerepet játszanak a neonatológiai intenzív ellátás során bevezetésre került diagnosztikus és terápiás innovációk. A prenatalis diagnosztika jelentős segítséget nyújt a súlyos fejlődési rendellenességek, genetikai betegségek megfelelő időben történő felismeréséhez és napjainkban már a magzat életfunkciónak ellenőrzése, szoros észlelése is lehetséges. Természetesen a technológiai vívmányok, a modern diagnosztikus és terápiás beavatkozások alkalmazása kapcsán is számolnunk kell számos szövődmény, iatrogén ártalom jelentkezésével. A mechanobullosus betegségek, a súlyos elszarusodási zavarok bizonyos típusai már

Levelező szerző: Meszes Angéla dr.
 e-mail: meszesangela@gmail.com

újszülöttkorban kiterjedt hámsérüléssel, denudációval járhatnak; a bőrtünetek kezelése, a további sérülések megelőzése igen nagy sebkezelési jártasságot igényel. Az újszülöttek, koraszülöttek bőrének anatómiai és élettani sajátosságai, az epidermális barrier funkció éretlensége, a kültakaró kifejezett sérülékenysége speciális követelményeket támaszt a kezelést végző szakemberekkel szemben.

A közleményben a szerzők áttekintik a kora- és újszülöttkorban leggyakrabban előforduló sebkezelést igénylő elváltozásokat és hegeket, a kialakulásukhoz vezető hajlamosító tényezőket, az újszülöttkori sebkezelés alapelveit és jellegzetességeit, az ezen korcsoportokban alkalmazható kötszereket, valamint a bőrsérülések megelőzésére vonatkozó nemzetközi ajánlásokat, kiegészítve és összevetve saját tapasztalataikkal.

1. Foetalis sebgyógyulás és hegképződés

Az 1970-es évek óta ismert, hogy a korai magzati korban bekövetkező bőrsérülések hegképződés nélkül, nyomtalanul is gyógyulhatnak; ezen jelenség pontos mechanizmusa és oka azonban napjainkig sem tisztázott. Elsősorban a terhesség korai és középső szakaszában kialakuló sebek esetében észlelhető heg nélküli sebgyógyulás, amely leginkább egy speciális regenerációs folyamatnak tekinthető. A foetalis sebgyógyulás folyamatát jóval kisebb mértékű gyulladáshoz képest a magzati sebgyógyulás folyamatával összehasonlítva. A magzati sebekben magasabb a hyaluronsav és kondroitin-szulfát mennyisége, emellett fokozott a fibroblastok kollagén szintézise is (1-3). Egyes feltételezések szerint a magzatvízből felszívódó különféle növekedési faktorok, hyaluronsav és fibronectin is jelentős mértékben felgyorsítja és elősegíti a sebgyógyulás folyamatát (1). A legújabb vizsgálatok a foetalis epidermalis és mesenchymalis őssejtek döntő szerepét vetették fel (4).

2. A kora- és újszülött bőr anatómiai és élettani sajátosságai

Az újszülöttkorban előforduló sebek és hegek leggyakrabban iatrogén ártalmak következtében, illetve különböző kongenitális vagy neonatális bőrgyógyászati kórképek (aplasia cutis congenita, epidermolysis bullosa) részjelenségeként alakulhatnak ki. Emellett a kora- és újszülött bőr anatómiai és élettani sajátosságai, az éretlenségből adódó kifejezett sérülékenység önmagában is hajlamosít sebek kialakulására. A felnőtt, az érett és a koraszülött bőr anatómiai felépítése közötti különbség alapvető fontosságú a klinikai gyakorlatban. A koraszülöttek esetében a bőr, az epidermis, illetve a fizikális barrierért elsősorban felelős stratum corneum is lényegesen vékonyabb az érett újszülöttekéhez képest. Az epidermális barrier funkció éretlenségének számos klinikai következménye van: a hőháztartás nagyfokú labilitá-

sa, a megnövekedett kalória igény, valamint a jelentős transepidermális vízvesztés (TEWL). A csökkent bőr barrier funkció és a nagy testfelszín-testtömeg arány együttesen fokozzák a kezeléseket és az ápolást során felhasznált vegyi anyagok percutan absorpciójának lehetőségét (5-11). Az újszülöttek a bőr és az immunrendszer éretlenségéből adódóan sokkal hajlamosabbak a fertőzésekre: a szeptikus szövődmények lényegesen meghatározói az újszülöttkori morbiditásnak és mortalitásnak (2, 5, 12-16).

A koraszülöttekben megfigyelhető másik lényeges sajátosság a dermoepidermális junction éretlensége: az epidermis és a dermis könnyen elválik egymástól, akár minimális trauma is az epidermis lesodródását eredményezheti. Emellett a termikus vagy mechanikai behatásokat követően jóval kifejezettebb a hólyagképződési hajlam is (10, 13).

3. Újszülöttkori sebek

A iatrogén ártalmak kialakulásának időpontja alapján három csoportot különböztünk el: prenatalis, intranatalis és postnatalis sebek és hegek.

3.1. Iatrogén sebek a terhesség alatt (prenatalis sebek)

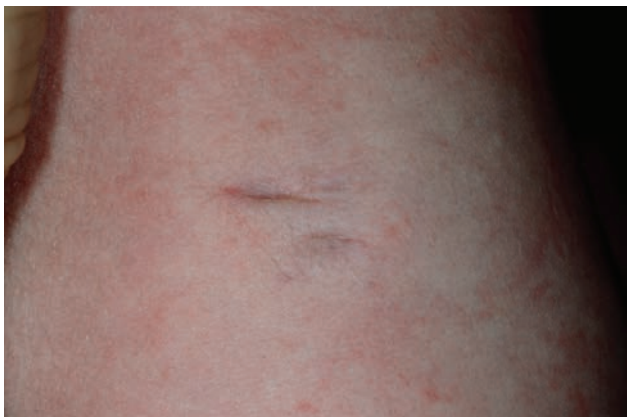
3.1.1. Amniocentesis következtében kialakuló sebek

Az amniocentesis a genetikai betegségek (kromoszóma rendellenességek, anyagcsere betegségek, velőcső záródási rendellenességek) antenatalis diagnosztizálásában jelenleg leggyakrabban alkalmazott technikai eljárás. Habár rutinszerűen a második trimeszterben végzik, az első trimeszter végén is gyakran alkalmazzák a foetalis kariotípus meghatározása és DNS analízis céljából, valamint a harmadik trimeszterben az izoimmunizáció kezelésében és a foetalis érettség megállapításakor. A magzati sérülés kockázata jelentősen csökkent (1%) az ultrahang vezérelt vizsgálatok bevezetése óta, különösen a második trimeszterben, amikor a magzat az amnionzsák kb. 50 százalékát foglalja el; ezzel szemben mind az első és a második trimeszterben kisebb hely áll rendelkezésre a manőver során, és a hirtelen magzati mozgások is okozhatnak sérüléseket.

Az amniocentesis hegek általában 1-5 mm átmérőjű, soliter vagy multiplex behúzódnak a bőrön, amelyek sokszor születéskor nem észlelhetők, csak néhány hét vagy hónap elteltével lesznek láthatóak (1. ábra). A leggyakrabban a végtagok, a fej, a nyak vagy a mellkas bőre érintett. Differenciál diagnosztikai szempontból kongenitális sinus járatoktól, aplasia cutis congenitától, járulékos emlőbimbótól kell elkülöníteni. Ritkábban subcutan festék injekció vagy cutan laceráció is kialakulhat, és az irodalomban egy esetben patella ín disruptio bekövetkeztéről is beszámoltak (17, 18).

3.1.2. Chorion-boholy mintavétel következtében kialakuló sérülések

A chorion-boholy biopszia során leggyakrabban a terhesség 10-12. hetében a méhlepényből vagy annak kezdeményéből, a chorion frontosumból, ultrahang monitorizálás mellett történik a mintavétel. A transcervicalis vagy transabdominalis



1. ábra

Amniocentezis következtében kialakult hosszanti hegek

beavatkozás során mitotikusan aktív sejtek nyerhetők gyors DNS analízis céljából a magzat kromoszóma összetételének meghatározására, elsősorban az egy génhez kötött genetikai rendellenességek diagnosztizálására. Az irodalmi adatok szerint a vizsgálat megnöveli a végtagi és állkapocs rendellenességek kialakulásának valószínűségét, valamint a haemangiómák előfordulási gyakoriságát (21%), különösen, ha 9. terhességi hét előtt végzik a vizsgálatot (18, 19).

3.2. Iatrogén ártalmak a szülés alatt (intranatalis sebek)

3.2.1. A magzat intrauterin monitorizálása során keletkezett sérülések

A magzati szívfrekvencia intrauterin, elektronikus monitorizálása a magzat fejtetejére erősített spirálelektrodával gyakori eljárás a szülészeti gyakorlatban. A foetalis vér savbázis mérése során kis incisiót ejtenek a magzati fejtetőn, és a kibugyanó vércseppet üvegapillárisba szívják. Komplikációk általában ritkán jelentkeznek, leggyakrabban a fejbőrön felszínes laceráció, fekélyek, esetleg scalp tályog vagy lokalizált herpesz fertőzés alakul ki. A monitorizált újszülöttek 0,1-0,5%-ban egyéb kórokozók (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus A, B csoport*) által kiváltott fejbőr abscessusok alakulhatnak ki, amelyek általában a 3-5. életnapon jelentkeznek. A scalp tályogok leggyakrabban csupán a fejbőrt érintik, de ritkábban osteomyelitis, meningitis, agytályog és epileptikus görcsök súlyosbíthatják a képet. A magzati szívfrekvencia és vér savbázis ellenőrzés kapcsán jelentkező elváltozások általában minimális hegeképződéssel és hypopigmentációval gyógyulnak, ritkábban alopecia vagy fokális dermalis hypoplasia is kialakulhat (18, 20).

3.2.2. Caput succedaneum (fejdaganat)

Koponyatartás esetén az újszülött fejbőrében diffúz oedema keletkezhet a szülés alatt azáltal, hogy a méhszáj a fej bőrére nyomódik és vénás pangás alakul ki, amely extravasatiót és subcutan bevezést eredményez. Tekintettel arra, hogy a felgyülemlett folyadék a periosteum felett helyezkedik el, a koponyavarratok határait átlépi és diffúz duzzanat alakul ki a fej bőrén. Leggyakrabban elhúzódó, komplikált szülés során jelentkezik, és jellegzetesen néhány órán belül felszí-

vódik. Ritkán lokális szövetelhalás és alopecia is kísérheti (18, 20).

3.2.3. Cephalhaematoma

Elhúzódó vagy komplikált szülés során sérülhetnek a *v. emissaria* vagy *diploicae* kis erei, amelyek subperiostealis vérzést okozhatnak. Klinikailag ez szinte mindig egyoldali, a parietalis koponyacsontok felett jelentkező duzzanattal jár, amely szigorúan megtartja a koponyavarratok határait. Ritkábban occipitálisan vagy frontálisan is kialakulhat, és az érintett terület felett a bőrön nem jelentkezik kékes elszíneződés. A vákuum asszisztált szülések leggyakoribb szövődménye, amely általában a szülés után néhány nappal válik láthatóvá és néhány hét alatt teljesen felszívódik. Ritkább esetekben a haematómában kalcifikáció alakulhat ki, ennek következtében akár évekig fennálló, csontszerű kiemelkedések maradhatnak vissza. Általában kezelést nem igényel. Néhány esetben fertőzés vagy súlyosabb vérzés esetén anaemia és hyperbilirubinaemia alakulhat ki, amelyek antibiotikus kezelést, transzfúziót vagy fototerápiás kezelést igényelhetnek (18, 20).

3.2.4. A fogós és vákuum asszisztált szülések következményei

A fogós szülések és a császármetszés kapcsán is leggyakrabban lacerációk alakulnak ki a fejbőr, farfekvés esetén a fenék vagy az alsó végtagok területén. Ugyancsak gyakori szövődmény fogós szülések után a különböző lokalizációban előforduló erythema, abrasio, ecchymosis, subcutan bevezés, ritkábban a súlyosabb subcutan zsírnecrosis.

A vákuum extrakció alkalmazása során a haematómák kialakulása a legvalószínűbb, bár az utóbbi időben a puhább szilikon szívókorongok bevezetése jelentősen csökkentette a bevezések kialakulásának kockázatát. Az ún. chinon-jel vagy művi caput succedaneum jellegzetesen a szívókorong feltapadása alatt a fejbőrben keletkező subcutan haematoma, amely közvetlenül a korong eltávolítása után a legkifejezettebb, és ezt követően gyorsan eltűnik. Ezen kívül gyakori a cephalhaematoma és a szívókorong szélei mentén jelentkező kis hólyagok, lacerációk kialakulása (18, 20).

3.2.5. Halo skalpgyűrű

Anularis megjelenésű alopecia a fejtetőn, amely valószínűleg a szülés során bekövetkező lokális bőrsérülés és lágyszövet hypoxia következményeként alakul ki. Leggyakrabban elhúzódó szülések után észlelik, és nem sokkal a szülést követően már látható a kb. 1-4 cm nagyságú, pántszerűen a vertexen átívelő alopeciás folt. Jellegzetesen caput succedaneum is kíséri, és enyhe formában csak átmeneti hajhiányt jelent. Ritkábban heges alopecia képében jelentkezik és plasztikai sebészeti megoldásra van szükség (18).

3.3. Postnatalis iatrogén ártalmak

Magyarországon éppúgy, mint a világ számos országában az újszülöttek jelentős hányada igényel hosszabb-rövidebb ideig intenzív ellátást élete első időszakában. A neonatális intenzív centrumokban (NIC) előforduló sebek jelentős ré-

sze a kora- és újszülött bőr kifejezett sérülékenységből származik, illetve iatrogén ártalmak következtében alakul ki. Bár az utóbbi időben az újabb és újabb terápiás és diagnosztikus technikák bevezetésével jelentősen javult a kora- és újszülöttek túlélési aránya, ezen invazív beavatkozások ugyanakkor szignifikánsan megnövelik a különböző bőrsérülések és fertőzések kialakulásának esélyét (21-23).

Ligi és munkatársainak felmérése szerint a iatrogén ártalmak incidenciája a NIC-ekben 25,6 1000 beteg-napra számítva. Egy másik vizsgálatban Kugelman és munkatársai megállapították, hogy 100 kórházban kezelt újszülöttből 18,8 újszülött szenved el valamilyen iatrogén sérülést a bennfekvés alatt, emellett az incidenciát 2,02/100 beteg-napra, illetve 0,4 iatrogén ártalom/betegre határozták meg (24). Ezen felmérés szerint a iatrogén bőrsérülések és a nosocomiális fertőzések bizonyultak a leggyakoribb komplikációnak. A bőrsérülések általában minor problémák voltak, míg a súlyos szövődeményeket elsősorban a nosocomiális fertőzések és a légzőszervi komplikációk jelentették (22). Saját vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy a NIC-en egy év alatt észlelt bőrgyógyászati elváltozások 75,3 százaléka a bőr éretlenségével összefüggésben kialakult iatrogén elváltozás volt, illetve 39,3 százalékuk igényelt speciális sebkezelési ellátást (25, 26).

A leggyakrabban előforduló sérülések a következők voltak: az éretlen epidermisz tapaszhasználat okozta fosztásos sérülések, extravasációs sérülések, műtéti sebfertőzések, infekció által indukált bőrtünetek, termikus égések, a pelenkával fedett gluteális-genitális régióban kialakult erosív dermatitis, nyomási fekélyek. Az alacsony születési súlyú és gesztációs korú, valamint a hosszabb idejű ápolást, a légzés- és keringéstámogatást, centrális artériás katétert igénylő újszülöttekben, intracranialis és tüdővérzés, bronchopulmonaris dysplasia, perzisztáló ductus arteriosus Botalli előfordulása és mikrobiológiai vizsgálattal igazolt infekció esetén szignifikánsan gyakrabban alakultak ki bőrsérülések (27).

3.3.1. A hám fosztásos sérülése (epidermalis stripping)

A nemzetközi irodalmi adatok szerint a koraszülöttek esetében leggyakrabban előforduló sebfajta, amely a monitorizálásra alkalmazott eszközök, valamint branülök, katéterek és szondák rögzítésére alkalmazott ragtapaszok, kötésrögzítők eltávolítása során keletkező felszínes hámsérülés (2. ábra) (28). Kialakulásához a koraszülött bőr éretlensége és kifejezett sérülékenysége is jelentősen hozzájárul, így nem meglepő, hogy a 27. gesztációs hétnél korábban születettek a leginkább veszélyeztetettek. A prevalenciára vonatkozó adatok kissé ellentmondóak, 8-17% között mozog az előfordulási gyakoriság (15). Leggyakrabban a csukló, a lábfej, a köldökcsomó környékén és a szájzug területén fordulnak elő a korszpecifikus vénabiztosítás és a tubusok rögzítési helyének megfelelően. Megelőzés céljából fontos, hogy minimalizáljuk a bőrrel közvetlenül érintkező adhezív készítmények használatát, illetve ezek megfelelő minőségére is nagy hangsúlyt kell fektetni. Jól alkalmazhatók a semipermeábilis filmkötészetek és a hidrokolloid kötszerek (5, 11, 29). A rögzítő szalagok, tapaszok, kötszerek eltávolítása mindig kíméletesen, horizontális irányban kell történnjen, lehetőség szerint minimum 24 órával a felhelyezést követően. Langyos vízzel át-



2. ábra

Fosztásos hámsérülés, erosio koraszülött lábfején

itatott steril pamut vattával, vagy emolliens készítmények segítségével megkönnyíthető a kötésrögzítők eltávolítása. Az alkohol és a szerves oldószerek használata szigorúan kerülendő, mivel ismert, hogy kémiai égést okozhatnak a bőrön, emellett a felszívódásból származó toxikus mellékhatásokkal is számolni kell (5, 7, 13).

3.3.2. Extravasációs sérülések

Az extravasációs sérülések az intravénásan adott gyógyszerek, leggyakrabban a direkt vasokonstriktor hatással rendelkező inotrop szerek (dopamin, dobutamin, adrenalin), valamint a parenterális táplálásra, folyadékpótlásra használt készítmények (dextróz, kalcium-glukonát, NaCl, aminosavak, lipidek) szövetek közé történő kijutása eredményeként alakulnak ki (3. ábra). Wilkins és Emmerson felmérése szerint az extravasációs sérülések prevalenciája 38/1000 újszülött körülire tehető, és ezen sérülések 70%-a 26. gesztációs hétnél korábban születettek körében alakult ki.

Koraszülöttekben a vénák fala jóval sérülékenyebb, szakadékonyabb, a subcutan zsírréteg is sokkal vékonyabb, így az extravasatio sajnos minden elővigyázatosság ellenére is bekövetkezhet. A legfontosabb feladat a korai felismerés, a vénás branülök helyzetének folyamatos ellenőrzése, ebben



3. ábra

Extravasatio következtében kialakult, mély, élesen körülhatárolt, necroticus pörkkel fedett ulcus

jelentős segítséget nyújthat az áttetsző rögzítő kötések alkalmazása is.

Sajnos nem áll rendelkezésre egységes álláspont a koraszülöttek esetében kialakult extravasatiós sérülések kezelésére vonatkozólag. A megjelent közlemények alapján a különböző terápiás eljárások operatív és nem operatív csoportra oszthatók (30). Számos lehetőség van különböző helyi kezelésekre, illetve a szövetek közé jutó anyag direkt eltávolítására (31). Az observatio önmagában is lehetséges megoldás, amelyet leggyakrabban az egyértelmű bőrsérülést nem okozó esetekben alkalmaznak, vagyis a demarkáció kialakulásáig az érintett terület szoros megfigyelése javasolt (expektáns álláspont). Sokféle lokális készítmény sikeres alkalmazására van adat, például az antiszeptikus hatású ezüst-sulfadiazin tartalmú krémek önmagukban vagy chlorhexidinnel kombinálva, a nitroglicerinnel vagy az enzimatis debridementre alkalmas fibrinolysin és deoxyribonukleáz tartalmú készítmények (30, 31). Egy koreai munkacsoport egy antibakteriális és egy gyógynövény kivonat kombinációban történt sikeres alkalmazásáról számolt be (32). Emellett jól használhatók a különböző filmkötszerek, hidrokolloidok és hidrogél készítmények occlusioban, illetve a hidrogélek steril polietilén zsákban történő felhelyezéséről is jó eredmények állnak rendelkezésre (11, 33). Az operatív megoldások közé tartoznak a szövetek közé jutott anyag eltávolítására használt módszerek, amelyekre fiziológiás sóoldattal történő öblítéssel vagy liposuctioval van lehetőség. Ezen kívül a bőrön steril tűvel végzett szúrásokat követően fiziológiás sóoldattal önmagában vagy hyaluronsavval együtt történő infiltráció alkalmazható az ozmolárisan aktív anyagok esetében (30, 31, 33). Vasokonstriktor anyag extravasatiója esetén a phenolaminnal történő infiltráció is megkísérélhető.

3.3.3. Pelenka dermatitis

A pelenka dermatitis gyakori probléma az újszülött és gyermek populációban egyaránt, annak ellenére, hogy a nagy nedvszívó képességű, egyszer használatos pelenkák bevezetése után jelentősen csökkent az előfordulási gyakorisága. Kialakulásában az occlusio, nedvesség, a széklet és vizelet expozíció, a bőr pH-jának alkalikus irányba történő eltolódása és a székletben lévő proteázok, lipázok aktiválódása vezet a stratum corneum macerálódásához, illetve a patogén baktériumok és gombák penetrációjához. A koraszülöttek esetében a gyakoribb vizelet és széklet inkontinencia kifejezetten súlyosbíthatja a tüneteket, erosiók, akár fekélyek is kialakulhatnak. Megelőzésében nagyon fontos a gyakori pelenka csere, ezzel csökkentve a széklettel-vizelettel való expozíciós időt, emellett a popsi területét alkalmanként szellőztetni kell. Fontos a régió megfelelő, hatékony, ugyanakkor kíméletes tisztítása. A gluteális, genitális régió tisztítására leginkább a langyos csapvíz felel meg, koraszülötteknél a popsi törlőkendők alkalmazása kontraindikált a legtöbb készítmény illatanyag és alkoholtartalma miatt. Tisztítást követően fontos a régió óvatos, kíméletes szárazra törlése, majd megfelelő cink-oxid alapú barrier kenőcs, vagy barrier paszta alkalmazása. Preventív és terápiás céllal önmagában, illetve cink-oxid barrier kenőcsökkel kombinálva is jól alkalmazhatók a liquid barrier film készítmények. Amennyiben ki-

fejezett gyulladáshoz vezető jelek észlelhetők, lokálisan rövid ideig enyhe hatású gyulladáscsökkentő kortikoszteroid készítmények, *Candida* szuperinfekció esetén antimycotikumok, míg bakteriális szuperinfekció esetén mupirocin és bacitracin használata javasolt (5, 7, 11, 13).

3.3.4. Nyomási fekélyek

A nyomási fekélyek létező és gyakori problémát jelentenek, főleg tartósan lélegeztetett, immobilizált újszülöttekben. Kialakulásukban elsősorban a perifériás keringési elégtelenség játszik szerepet. Ugyanakkor jelentősen hozzájárul a koraszülött bőr azon anatómiai jellegzetessége, hogy a dermis kevés elasztikus és kollagén rostot tartalmaz, és a magas víztartalom miatt nagyfokú oedema készség jellemzi, amely fokozza az ischaemiás károsodás veszélyét a tartós nyomásnak kitett területeken (11, 13, 34). Leggyakrabban az occipitális régióra lokalizálódnak, de az orr és a fülek területén is gyakoriak (4. ábra). Az újszülöttek légzés támogatására használt nasalis CPAP készülékek és az endotracheális tubusok rögzítései, maguk a tubusok, katéterek, kanülök és a pulzoximéterek is előidézhettek nyomási sérüléseket. Ezért valamennyi eszköz helyzetének gyakori, naponta többször történő ellenőrzése elengedhetetlen a megelőzésben. Ezen kívül rendkívül fontos az újszülöttek lehetőség szerinti gyakori forgatása, és a speciális újszülöttekre méretezett thermentesítő lég- és gélpárnák, illetve szivacs matracok alkalmazása.

3.3.5. Égési sérülések

A különböző égési sérülések szerencsére ritkán előforduló problémák a NIC-ekben. Leggyakrabban pulzoximéter, UV vagy infravörös fényű melegítő lámpák, különböző elektródák okozta termikus égések, illetve az alkohol tartalmú fertőtlenítőszer használata után jelentkező kémiai égési sérülések tartoznak ide (14, 35, 36). Megelőzésükben a szoros observatio, illetve az alkohol tartalmú fertőtlenítő készítmények kerülése javasolt.

3.3.6. Sebészi sebek, sebfertőzések

A különböző kongenitális fejlődési rendellenességek sebészeti megoldása során jelentkező komplikációk is gyak-



4. ábra

Orrnyílás alatt kialakult nyomási fekély

ran eredményeznek sebeket. Leggyakrabban a műtéti varratok szétválása és a műtéti terület infekciója okoz problémát. A szerzők bemutattak egy meningomyelocele műtétet követően sebfertőzés és varratszétválás következtében kialakult fekély sikeres helyi kezelését (37). Az újszülött bőr éretlenségéből adódóan sokkal hajlamosabb a fertőzésekre, a bőr és seb-fertőzések lényeges meghatározói az újszülöttkori morbiditáshoz és mortalitáshoz.

3.3.7. Tűszúrás nyomok és hegek

Vénás és artériás vérvételek, branül felhelyezések kapcsán az újszülöttek bőrén általában hypopigmentált, gombostűfejnyi nagyságú bőrelváltozások maradnak vissza. Multiplex tűszúrások esetében pedig jellegzetes csillagszerű hegek képződés is kialakulhat. Általában a fejtető, a kézfej, a csukló, a boka, a lábfej és a karok területe érintett. Ritkábban a vérvételek helyén bemélyedések, esetleg meszes csomók, hypertrophiás hegek, akár gangréna is kialakulhat (18).

3.3.8. Artériás katéterek komplikációi

A kora- és újszülöttek akut ellátása kapcsán gyakran van szükség artéria umbilicalis katéter felhelyezésére. Az artéria umbilicalis az arteria iliaca internában folytatódik, amely két terminális ágán, az arteria glutealis inferior és az arteria pudenda internán keresztül a gluteális régió, a perineum, a vulva és a scrotum vérellátását biztosítja. Az artéria umbilicalis katéter felhelyezése kapcsán a rossz pozícionálás vagy a köldök artéria megsértése, perforációja következtében reflexes vasospasmus alakulhat ki, amelyet thrombus képződés kísér, és az artéria ellátási területén ischémias sérülés, haematoma, majd gangréna kialakulását eredményezheti és súlyosabb esetben végtagvesztéssel és szep-tikus shock tünetekkel is komplikálódhat (18).

4. Kongenitális bőrgyógyászati kórképek

A kongenitális vagy neonatális kórképek közül elsősorban az aplasia cutis congenita és az epidermolysis bullosa részjelenségeként alakulhatnak ki különböző sebek.

4.1. Aplasia cutis congenita

Az aplasia cutis congenita a bőrön veleszületetten jelentkező körülírt bőrhíányt jelent. Ritka bőrelváltozás, amelynek hátterében számos különböző teóriát felvetettek, amelyek a genetikai predispozícióon túl, a magzatot *in utero* ért különböző behatásokra vezethetők vissza. Leggyakoribb formája a fejtetőn kialakuló, általában 1 centiméternél kisebb, lyukaszerű bőrhíány, amely általában problémamentesen, spontán gyógyul (5. ábra). Más lokalizációban, nagyobb méretű, esetenként multiplex megjelenése gyakran familiáris eredetű és más szervrendszeri anomáliákkal kombinálódik (18).

4.2. Epidermolysis bullosa

Az epidermolysis bullosa (EB) betegségcsoport ritka, örök-lött kórképek csoportja, amelyben a bőr és ritkábban a nyálkahártyák kifejezett sérülékenysége eredményeként spontán



5. ábra

Multiplex aplasia cutis congenita a hajás fejbőrön

vagy minimális trauma hatására, lokalizált vagy generalizált hólyagképződés látható. Patomechanizmusának alapja az epidermis vagy a dermoepidermalis junctio valamely strukturális komponensének genetikai defektusa. Ma már több mint 20 fajta fenotípusa ismert, a betegség spektruma igen széles, a kifejezetten enyhe, benignus formáktól, a súlyos, már születést követően generalizált bőr- és nyálkahártya érintettséggel és igen magas mortalitási aránnyal járó manifesztaciókig. A hólyagképződés szintjének megfelelően 4 nagy csoportot különítenek el. Az EB simplex csoport esetén a hasadék az epidermis basalis vagy suprabasalis szintjében van és a hólyagok, erosiók hegek nélkül gyógyulnak. Junctionális EB-ben a bazális membrán zóna magasságában, dystrophiás EB-ben a superficialis dermisben észlelhető a szeparáció, ez utóbbi esetek egy részében a hólyagok súlyos, helyenként torzító hegek hátrahagyásával gyógyulnak. A negyedik csoport a Kindler-szindróma, amelyben többszörös hasadékképződés látható. A kórkép kezelésének két támpillére egyrészt a mechanikai behatások, sérülések lehetőség szerinti kerülése, másrészt a már kialakult elváltozások megfelelő helyi, palliatív kezelése. A korszerű hámosító kezelés mellett nagy hangsúlyt kell fektetni a nem-adhezív kötszerek alkalmazására is, hiszen a sérülések kezelése során használt kötszerek eltávolítása további károsodásokat tud előidézni. Nagyon fontos emiatt a szülők megfelelő tájékoztatása, oktatása és a betegek hosszú távú, akár egész életen át tartó követése, gondozása, a komplikációk minél korábbi felismerése és kezelése, az epidermolysis bullosa ellátására specializálódott bőrgyógyászati központokban (38, 39, 40). A szerzők is beszámoltak egy lokalizált EB simplexben szenvedő újszülöttről, akinél rendkívül gyors gyógyulási hajlam mutatkozott a helyi hámosító kezelések hatására (41).

5. Sebkezelés kora- és újszülöttkorban

Alapvetően a felnőtteknél használt sebkezelési gyakorlat nem alkalmazható kora- és újszülöttek esetében. Ez elsősorban a koraszülött és újszülött bőr speciális anatómiai és élettani sajátosságaiából adódik, de az előforduló kongenitális kórképek, szisztémás alap- és kísérőbetegségek is nagymértékben befolyásolhatják a sebgyógyulást (42).

Újszülött és koraszülött sebkezelésre vonatkozó standardizált protokollok, kezelési sémák nem állnak rendelkezésre a nemzetközi irodalomban, leginkább a felnőtt populációban alkalmazott sebkezelési protokollokat veszik alapul. Ez részben megmagyarázható azzal a ténnyel, hogy egy igen speciális betegcsoportról van szó, ahol a multicentrikus, kontrollált, randomizált vizsgálatok elvégzése számos nehézségbe ütközik. Napjainkban, a legtöbb centrumban az újszülöttkori bőrápolás és a sebkezelés sokkal inkább helyi szokásokon, mintsem evidenciákon alapul.

A korszerű sebkezelés elvei viszonylag újak. Az utóbbi évek, évtizedek kutatásainak eredményeképpen a nedves sebkezelési elv terjedt el világszerte, amelynek megfelelő modern kötszerek széles palettája érhető el a piacon. Ezen modern kötszerek számos előnnyel rendelkeznek: minimális a szövethárosító hatásuk, csökkentik a fertőzés veszélyét és a kezelést kísérő fájdalmat, elősegítik a váladék eltávolítását, a szövetregenerációt és a hámosodást. Emellett hosszú távon költséghatékonyak, és jelentősen lecsökkentik a hospitalizáció időtartamát is, amely az újszülöttek esetében elengedhetetlen a megfelelő pszicho-szociális fejlődéshez.

A sebkezelés mindenkoron a seb pontos felmérésével és dokumentálásával kezdődik. Fontos a seb típusának (akut, krónikus) meghatározása és az etiológia rögzítése. Emellett dokumentálni kell a seb lokalizációját, pontos méretét és kiterjedését (szélesség, hosszúság, mélység), a sebalap, a sebkörnyék és a váladékozás minősége (mennyiség, szín, konzisztencia, odor) és az infekció megléte illetve hiánya alapján a seb stádiumának (necroticus, váladékozó, fertőzött, granulálódó, hámosodó) megállapítása is alapvető fontosságú a megfelelő kezeléshez. Bizonyos sebtípusok esetén a stádium beosztás nemzetközi ajánlások alapján javasolt, például a decubitusok esetén a National Pressure Ulcer Advisory Panel-szerinti beosztás használatos.

A seb és a sebkörnyék tisztítása során elsősorban a steril, langyos fiziológiás sóval történő öblítés és lemosás javasolt. A bőr- és sebfertőtlenítő készítményeket, antiszeptikumokat csak az indikáció szigorú szem előtt tartásával lehet alkalmazni. Lokális toxikus hatásuk mellett, a felszívről adódó szisztémás mellékhatások előfordulásával is számolnunk kell, valamint a bőr kiszáradását, irritációját, a barrier funkció további károsodását idézhetik elő. A mindennapi gyakorlatban hazánkban a 10%-os povidone-jód, a Prontosan (polyhexanide) és az Octenisept (0,1% octenidine dihydrochloride + 2,0% phenoxyethanol) oldatok alkalmazása terjedt el leginkább. Fontos és hangsúlyozandó a bőr, illetve a seb fertőtlenítésére használt készítmények alapos eltávolítása a behatási idő letelte után, steril, langyos fiziológiás sóoldattal vagy desztillált vízzel. A povidone-jód lokális használata során leírták a szérum jód szint emelkedését, illetve hypothyreosis, tranzienis hypothyroxinaemia kialakulását újszülöttekben. Az alkoholt, hexachlorophent tartalmazó készítmények, valamint a hidrogén-peroxid használata kerülendő. A bőr fertőtlenítésére 0,5-2%-os chlorhexidine oldat használható a legbiztonságosabban, amely széles spektrumú antiszeptikum, és mind a Gram negatív, mind a Gram pozitív baktériumok ellen hatékony (2, 5, 7, 13, 29, 43-45).

A sebkörnyék védelme újszülöttek esetében is elengedhetetlen, amelyhez különböző hidrofób, cink-oxid tartalmú externák vagy különböző liquid-barrier film kötszerek alkalmazhatók. Ez utóbbiak kiválóan alkalmazhatók preventív, illetve terápiás céllal is a fosztásos hámsérülések vagy pelenka dermatitis esetén, mivel gyors száradást követően szintelen, nem ragadós filmréteget képeznek a bőrön, emellett alkoholt nem tartalmaznak, és a vízpára és nedvesség számára átjárhatóak (11, 46).

A sebgyógyuláshoz elengedhetetlen mechanikai vagy kémiai debridementet, illetve szükség szerint sebészi necrectomiát mindig nagy körültekintéssel és a nagy tapasztalattal végző sebész vagy sebkezelésben jártas bőrgyógyász végezze (42, 47).

A nemzetközi ajánlások szerint kora- és újszülött korban a nem-adhezív és nem-interaktív kötszerek alkalmazása javasolt, mint a hydrogélek, a magas víztartalmú polimer kötszerek, hydrokolloidok, habszivacs kötszerek, hydrofiber kötszerek és a különböző filmkötszerek. Ezek mellett, hogy megfelelően védik a sebet és a sebkörnyéket, könnyen felhelyezhetőek és eltávolíthatók, és több napig, akár 1 hétig is a seben hagyhatóak; a mellékhatások gyakorlatilag minimálisak. Az áttetsző, transzparens kötszerek különösen jól alkalmazhatók, mivel eltávolításuk nélkül is könnyen ellenőrizhető a sebalap, a váladékozás mennyisége vagy a gyulladás, fertőzés jelenléte (14, 42, 47). A felnőtt sebkezelés során széles körben alkalmazott ezüst-sulfadiazin tartalmú krémek, jód vagy ionos ezüst, illetve kalcium tartalmú kötszerek használata kerülendő, különösen a koraszülöttek esetében. A kíméletes kötésrögzítés kiemelt fontosságú, különösen a koraszülöttek esetében, akiknél az adhezív kötszerek eltávolítása kapcsán könnyen hámsérülések alakulhatnak ki. A korábban javasolt szemipermeábilis filmkötszerek önmagukban, illetve kötésrögzítésre is alkalmasak, emellett a különböző vlies öntapadó pólyák is kiválóan alkalmazhatók.

Az infekció kontroll kivitelezéséhez fertőzött sebek esetén a rendszeres sebváladék tenyésztés, és szükség szerint a tenyésztés alapján, célzott szisztémás antibiotikus kezelés adása javasolt, a lokális antibiotikumok alapvetően kerülendők. Továbbá nem lehet eléggé kihangsúlyozni, hogy a kötések kivitelezése minden esetben megfelelő fájdalomcsillapítás mellett történjen.

Összefoglalás

A kora- és újszülötteken észlelhető sebek és hegek döntő hányada az *in utero*, a szülések alatt vagy azt követően elvégzett diagnosztikus illetve terápiás beavatkozások kapcsán bekövetkező iatrogén ártalmak következtében, illetve különböző veleszületett bőrgyógyászati kórképek részeként alakul ki. Ezen kívül a kora- és újszülött bőr anatómiai és életkori sajátosságai, az éretlenségből adódó kifejezett sérülékenység önmagában is hajlamosít sebek kialakulására. *In utero* a különböző genetikai rendellenességek diagnosztizálása céljából elvégzett amniocentesis vagy chorionbiopszia mintavétel járhat maradandó hegképződéssel, míg a komplikált szüléseknél szükségessé váló különböző terhesség befejező

eljárások, fogó vagy vákuum alkalmazása, illetve a császármetés okozhat sebeket. Szülést követően pedig a neonatális intenzív ellátással együtt járó különböző diagnosztikus vagy terápiás eljárások következményeként láthatunk sebeket.

A iatrogén ártalmak nagy része (85%) egy utóbbi felmérés szerint megelőzhető lenne (24), emiatt a prevenció részeként elengedhetetlen a neonatális intenzív kezelés során a különböző bőrgyógyászati kórképek kezelése mellett a megfelelő és rendszeres bőrápolás, amely a bőr integritásának, barrier funkciójának javításával a sérülések gyakoriságának csökkenését eredményezheti. Evidenciákon alapuló ajánlások a kora- és újszülöttkori sebkezelésben sajnos nem elérhetőek. A kötszerek és további kiegészítő készítmények biztonságos használata, valamint egységes ajánlások elkészítése érdekében további kutatások és klinikai vizsgálatok elvégzése szükséges. Véleményünk szerint fontos feladat egy korszerű kora- és újszülött sebkezelési protokoll megalkotása neonatológusok, bőrgyógyászok és sebészek közreműködésével, amely egységesíti az országban működő NIC-ek gondozási, kezelési gyakorlatát. Emellett az újszülöttkori sebkezelésben is elengedhetetlen az interdiszciplináris szemlélet, a neonatológusok, bőrgyógyászok, sebészek és szakápolók együttműködése, valamint az ellátásban dolgozók és a szülők oktatása és képzése.

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjában részesül (2015-2018).

A közlemény az „Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra építve” című EFOP-3.6.1-16-2016-00008 azonosítóval rendelkező pályázaton belül a „Multidiszciplináris egészségügyi, egészségnevelési és egészségfejlesztési összefogás az egészséges gyermekvállalásért és az egészséges gyermekek megszületéséért a Dél-Alföldi régióban” alprojekt támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Leung A., Crombleholme T. M., Keswani S. G.: Fetal wound healing: implications for minimal scar formation. *Curr Opin Pediatr.* (2012) 24 (3), 371-378.
2. Rolfe K. J., Grobelaar A. O.: A review of fetal scarless healing. *ISRN Dermatol.* (2012) 2012:698034.
3. Morrison W. A., Hurley J. V., Ahmad T. S. és mtsai.: Scar formation after skin injury to the human foetus in utero or the premature neonate. *Br J Plast Surg.* (1999) 52 (1), 6-11.
4. Hu M. S., Rennert R. C., McArdle A. és mtsai.: The Role of Stem Cells During Scarless Skin Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. (2014) 3 (4), 304-314.
5. Darmstadt G. L., Dinulos J. G.: Neonatal skin care. *Pediatr Clin North Am.* (2000) 47 (4), 757-782.
6. Afsar F. S.: Physiological skin conditions of preterm and term neonates. *Clin Exp Dermatol.* (2010) 35 (4), 346-350.
7. Afsar F. S.: Skin care for preterm and term neonates. *Clin Exp Dermatol.* (2009) 34 (8), 855-858.
8. Armstrong D. G., Lavery L. A.: Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* (2005) 366 (9498), 1704-1710.
9. Baker S. F., Smith B. J., Donohue P. K. és mtsai.: Skin care management practices for premature infants. *J Perinatol.* (1999) 19 (6 Pt 1), 426-431.
10. Rutter N.: The immature skin. *Eur J Pediatr.* (1996) 155 Suppl 2S18-S20
11. Irving V.: Skin problems in the pre-term infant: avoiding ritualistic practice. *Prof Nurse.* (2001) 17 (1), 63-66.
12. Costa S., De Carolis M. P., Fusco F. P. és mtsai.: Skin ulceration in a preterm infant: a warning sign of a percutaneous long line complication. *Arch Dermatol.* (2011) 147 (4), 512-514.
13. Lund C., Kuller J., Lane A. és mtsai.: Neonatal skin care: the scientific basis for practice. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* (1999) 28 (3), 241-254.
14. Irving V., Bethell E., on behalf on a Neonatal Advisory Group: Neonatal wound care minimising: trauma and pain. *Wounds.* (2006) 2 (1), 33-41.
15. Noonan C., Quigley S., Curley M. A.: Skin integrity in hospitalized infants and children: a prevalence survey. *J Pediatr Nurs.* (2006) 21 (6), 445-453.
16. Lyon V. B.: Approach to procedures in neonates. *Dermatol Ther.* (2005) 18 (2), 117-123.
17. Epley S. L., Hanson J. W., Cruikshank D. P.: Fetal injury with mid-trimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol.* (1979) 53 (1), 77-80.
18. *Neonatal and Infant Dermatology.* (Eds: Eichenfield L.F., Frieden I. J., Zaenglein A. and Mathes E.): 3rd ed. Elsevier (2015)
19. Bauland C. G., Smit J. M., Bartelink L. R. és mtsai.: Hemangioma in the newborn: increased incidence after chorionic villus sampling. *Prenat Diagn.* (2010) 30 (10), 913-917.
20. A szülészet-nőgyógyászat egyetemi tankönyve. (Szerk.: Pál Attila) Medicina Könyvkiadó, Budapest (2014)
21. Sardesai S. R., Kornacka M. K., Walas W. és mtsai.: Iatrogenic skin injury in the neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2011) 24 (2), 197-203.
22. Ligi I., Arnaud F., Jouve E. és mtsai.: Iatrogenic events in admitted neonates: a prospective cohort study. *Lancet.* (2008) 371 (9610), 404-410.
23. Hogeling M., Fardin S. R., Frieden I. J. és mtsai.: Forehead pressure necrosis in neonates following continuous positive airway pressure. *Pediatr Dermatol.* (2012) 29 (1), 45-48.
24. Choi Y. D., Chun S. M., Jin S. A. és mtsai.: Amelanotic acral melanomas: clinicopathological, BRAF mutation, and KIT aberration analyses. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69 (5), 700-707.
25. Csoma Z., Meszes A., Mader K. és mtsai.: Overview of dermatologic disorders of neonates in a central regional intensive care unit in Hungary. *Pediatr Dermatol.* (2015) 32 (2), 201-207.
26. Meszes A., Tólosi Gy., Mader K. és mtsai.: Lesions requiring wound management in a central tertiary neonatal intensive care unit. *World J Pediatr.* (2015) *In press*
27. Csoma Zs., Meszes A., Ábrahám R. és mtsai.: Iatrogenic skin disorders and related factors in newborn infants. *J Perinatol.* (2015) *submitted for publication*
28. Lund C. H., Osborne J. W., Kuller J. és mtsai.: Neonatal skin care: clinical outcomes of the AWHONN/NANN evidence-based clinical practice guideline. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses and the National Association of Neonatal Nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* (2001) 30 (1), 41-51.
29. Rutter N.: Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonatol.* (2000) 5 (4), 281-287.
30. Wu C. E., Hsieh C. H., Chang C. J. és mtsai.: Prognostic factors for Taiwanese patients with cutaneous melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *J Formos Med Assoc.* (2015) 114 (5), 415-421.
31. Reynolds B. C.: Neonatal extravasation injury: Case report. *Infant.* (2007) 3 (6), 230-232.
32. Cho K. Y., Lee S. J., Burm J. S. és mtsai.: Successful combined treatment with total parenteral nutrition fluid extravasation injuries in preterm infants. *J Korean Med Sci.* (2007) 22 (3), 588-594.
33. Wilkins C.E., Emmerson A.J.: Extravasation injuries on regional neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* (2004) 89 (3), F274-F275
34. Hirsch B., Grunbaum M., Wagner F. és mtsai.: A novel A20 (TNFAIP3) antibody (Ber-A20) can be used to detect unmutated A20 by immunohistology. *Histopathology.* (2012) 60 (6B), E19-E27

35. *Rimdeika R., Bagdonas R.*: Major full thickness skin burn injuries in premature neonate twins. *Burns*. (2005) 31 (1), 76-84.
36. *Hardwicke J., Richards H., Jagadeesan J. és mtsai.*: Topical negative pressure for the treatment of neonatal post-sternotomy wound dehiscence. *Ann R Coll Surg Engl*. (2012) 94 (1), e33-e35
37. *Meszes A., Talosi G., Mader K. és mtsai.*: Successful postoperative treatment of a lumbosacral ulcer in a neonate after myelomeningocele. *Case Rep Dermatol*. (2014) 6 (1), 54-58.
38. *Bello Y. M., Falabella A. F., Schachner L. A.* Management of epidermolysis bullosa in infants and children. *Clin Dermatol*. (2003) 21 (4), 278-282.
39. *Intong L. R., Murrell D. F.*: Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. (2012) 30 (1), 70-77.
40. *Fine J. D., Eady R. A., Bauer E. A. és mtsai.*: The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. (2008) 58 (6), 931-950.
41. *Csoma Zs., Meszes A., Kemény L. és mtsai.*: Epidermolysis bullosa simplex diagnosztizálása és kezelése újszülött osztályon. *Gyermekgyógyászat*. (2014) 65 (1), 46-48.
42. *Issues in Neonatal Wound Care: Minimising Trauma and Pain.* Mölnlycke Health Care. 2005. (GENERIC)
43. *Malathi I., Millar M. R., Leeming J. P. és mtsai.*: Skin disinfection in preterm infants. *Arch Dis Child*. (1993) 69 (3 Spec No), 312-316.
44. *Evens K., George J., Angst D. és mtsai.*: Does umbilical cord care in preterm infants influence cord bacterial colonization or detachment? *J Perinatol*. (2004) 24 (2), 100-104.
45. *National Guideline Clearinghouse (NGC).* Neonatal skin care, second edition. Evidence-based clinical practice guideline. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses AWHONN. 2007. Rockville MD, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2007.
46. *Hoath S. B., Narendran V.*: Adhesives and emollients in the preterm infant. *Semin Neonatol*. (2000) 5 (4), 289-296.
47. *Baharestani M. M.*: An overview of neonatal and pediatric wound care knowledge and considerations. *Ostomy Wound Manage*. (2007) 53 (6), 34-6, 38, 40, passim.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685

Kongenitális és perinatális vírusfertőzések és következményeik

Congenital and perinatal viral infections and their consequences

DALMÁDY SZANDRA KATA DR.^{1*}, RÓZSA TAMÁS DR.^{1,2*},
CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati
és Allergológiai Klinika, Szeged¹
Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház és Rendelőintézet, Szolnok²

ÖSSZEFOGLALÁS

Vírusfertőzésekkel igen gyakran találkozhatunk a bőrgyógyászati gyakorlatban. Sok esetben enyhe lefolyású, spon-tán gyógyhajlamos mutató, alapvetően jóindulatú megbete-gedésekről van szó, azonban bizonyos betegcsoportokban az infekció súlyos tüneteket, progresszív, akár atípusos klinikai képet mutathat. Speciális rizikócsoportot jelentenek a vá-randós édesanyák és magzatjaik, újszülöttjeik is. A terhesség alatt akvirált infekciók súlyos magzati szövődeményeket, fejlődési rendellenességeket eredményezhetnek, a születés kör-nyékén, vagy röviddel a születést követően kialakult fertőzések is több szervrendszer működését károsíthatják a vírusok disz-szeminációja révén.

A hatékony védőoltási programoknak, a primer prevenci-ós erőfeszítéseknek és az antivirális terápiáknak köszönhetően az elmúlt évtizedekben jelentősen megváltozott a vírusos fer-tőzések előfordulási gyakorisága és lefolyása, azonban szá-mos vírus ellen továbbra sem rendelkezünk megfelelő, spe-cifikus terápiával. Közleményünkben a bőrgyógyászati és ne-onatológiai aspektusból egyaránt fontos, kongenitális és pe-rinatális vírusfertőzéseket tekintjük át részletesen.

Kulcsszavak:

congenitalis vírusfertőzések – rubeola –
herpes simplex – varicella –
cytomegalovírus – humán parvovírus B19

SUMMARY

Viral infections are very common in dermatology practice. In most cases they are self-limiting and can resolve without any complications, but in some patients, the infections can cause severe symptoms, and show atypical clinical picture. Pregnant women and their fetuses or newborns are a spe-cial risk group, as viral infections acquired during pregnancy can cause severe foetal complications or malformations. Vi-ral infections acquired shortly after birth can also cause se-vere, disseminated, multi-organ diseases.

Due to effective vaccination programs, primary preven-tion and antiviral therapy, the incidence and course of vi-ral infections changed significantly in recent decades, but specific antiviral therapies are still missing in several di-seases. In this paper the authors summarize the most relevant congenital and perinatal viral infections.

Keywords:

congenital viral infections – rubella –
herpes simplex – varicella – cytomegalovirus
– parvovirus B19

Rövidítések

CMV – Cytomegalovírus
CVS – congenitalis varicella szindróma
DNS – deoxiribonukleinsav
HHV-3 – humán herpes vírus 3
HPVB-19 – humán parvovírus B19

HSV-1 – Herpes vírus 1
HSV-2 – Herpes vírus 2
MMR – morbilli mumpsz rubeola elleni védőoltás
PCR – polimeráz lánc reakció
UH – ultrahang
WHO – World Health Organization

Levelező szerző: Dalmády Szandra Kata dr.
e-mail: dalmady.szandra@med.u-szeged.hu

*A megjelölt szerzők a kéziratot megosztott első szerzőként jegyzik

Vírusfertőzésekkel igen gyakran találkozhatunk a bőrgyógyászati gyakorlatban. Sok esetben enyhe lefolyású, spontán gyógyhajlamot mutató, alapvetően jóindulatú megbetegedésekről van szó, azonban bizonyos betegcsoportokban az infekció súlyos tüneteket, progresszív, akár atípusos klinikai képet mutathat. Speciális rizikócsoportot jelentenek a várandós édesanyák és magzatjaik, újszülöttjeik is. A magzat megfertőződhet prenatális (transzplacentáris), perinatalis (vérrel, hüvelyváladék révén) vagy postnatalis (szoptatás során, egyéb módon) úton. A terhesség alatt akvirált infekciók súlyos magzati szövödmé-

nyeket, fejlődési rendellenességeket eredményezhetnek, a születés környékén, vagy röviddel a születést követően kialakult fertőzések is több szervrendszer működését károsíthatják a vírusok disszeminációja révén (1. táblázat) (1, 2).

A hatékony védőoltási programoknak, primer preventív erősítéseknek és az antivirális terápiának köszönhetően az elmúlt évtizedekben jelentősen megváltozott a vírusos fertőzések előfordulási gyakorisága és lefolyása, azonban számos vírus ellen továbbra sem rendelkezünk megfelelő, specifikus terápiával.

	A fertőződés ideje szerint	Leggyakoribb bőrtünetek	Szisztémás manifesztáció	Diagnosztika
Cytomegalovírus	prenatalis, intranatalis és postnatalis	petechia, icterus, purpura, Bluberry muffin baby	hepatosplenomegalia, myocarditis, microcephalia, chorioretinitis, halláskárosodás	Vizelet, nyál tenyésztés, IgM és IgG antitest kimutatás, PCR
Parvovírus B19	prenatalis és intranatalis	tranziens erythematous rash	hepatosplenomegalia, myocarditis, microphthalmia, chorioretinitis, keratitis	IgM és IgG antitest kimutatás, PCR
Rubeola	prenatalis (I. trimeszter)	Bluberry muffin baby, generalizált barnásvörös maculák és papulák, tranziens arci erythema	hepatosplenomegalia, nyitott ductus arteriosus, pulmonaris stenosis, myocarditis, hydrocephalus, chorioretinitis, cataracta, microphthalmia, halláskárosodás	IgM és IgG antitest kimutatás, PCR
Herpes simplex vírus	prenatalis és intranatalis	vesiculák, eróziók	hepatosplenomegalia, myocarditis, hydrocephalus, microcephalia, chorioretinitis, cataracta, halláskárosodás	DIF, szövettani mintavétel, liquor vizsgálat
Varicella zoster vírus	prenatalis és intranatalis	generalizált varicella, hegek, csoportos vesiculák	Foetalis varicella szindróma	IgM és IgG antitest kimutatás, PCR

Forrásanyag alapján: A. D. Irvine, P. H. Hoeger and A. C. Yan. *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*, 2 Volume Set. 3rd Edition ed. (2011)

1. táblázat

Összefoglaló közleményünkben a rubeola, a human parvovírus B19 (HPVB-19), a cytomegalovírus (CMV), a herpes simplex vírus (HSV) és a varicella-zoster vírus (VZV) által okozott, bőrgyógyászati és neonatológiai szempontból egyaránt lényeges magzati és újszülöttkori fertőzések megbetegedéseket tárgyaljuk részletesen.

Rubeola

A rubeola az embriopathiát okozó vírusfertőzések „klaszszikusa”. Agatha Christie 1962-ben megjelent „A kristálytükör meghasad” c. regényében tökéletes leírást ad a kongenitális vírusfertőzés következményeiről. Az izgalmas krimi várandós főhősnője terhessége alatt fertőződik meg a rózsahimlő kórokozójával és a kongenitális rubeola típusos tüneteivel hozza világra beteg gyermekét. A történetet egyes feltételezések szerint Gene Tierney amerikai filmszínésznő megtörtént esete ihlethette.

Az angol nyelvű szakirodalomban „cranberry”, illetve „blueberry muffin-baby-szindróma” néven ismert jelenséget először intrauterin rubeola fertőzés kapcsán írták le: a jellegzetes 2-20 mm-es nagyságú, a bőr felszínéből előemelkedő, erythaemás, később kifejezetten hemorrhagiás papulák és csomók az extramedulláris, intradermális haemopoiesis következményes tünetei; nem specifikus léziók a rubeola fertőzésben. Az újszülöttek közel 60 %-ában petechiák és purpurák, ritkán nem specifikus, generalizált maculopapulosus exanthema, reticularis erythaema, hyperpigmentáció, urticaria is megfigyelhető a bőrön (3).

A rubeola kórokozója a Rubivírusok közé tartozó, egyszálú RNS vírus. Az anya fertőzése elsősorban inhalatív úton történik. A connatalis fertőzés esélye az I. trimeszter során 80-100%, a második trimeszterben 10-20%, majd a harmadik trimesztertől ismét 60% fölé emelkedik (4). A fertőzés főleg cseppfertőzéssel terjed és leginkább a 3-5 éves korosztály a fogékony. A lappangási idő átlagosan 12-14 nap, a bőrtünetek megjelenését enyhe prodróma előzheti meg. A retroauricularis nyirokcsomók duzzanata jellegzetes, ezt követően először az arcon, majd a törzsön és a végtagokon alakul ki maculopapulosus exanthema.

A kongenitális rubeola-szindrómát először 1941-ben Norman Gregg ausztrál szemész írta le. (A terhességük során rubeola fertőzést elszenvedett édesanyák kisbabáinál szokatlan típusú kongenitális cataracta kialakulását észlelte.) Az első trimeszterben történt infekció vezethet a szindróma kialakulásához, mely glaucomával, cataractával, microphthalmiával, chorioretinitissel, szívfejlődési rendellenességekkel, szenzoneurális halláskárosodással, súlyos intrauterin retardációval, valamint központi idegrendszeri szövődeményekkel, microcephaliával, mentális retardációval járhat. A dermalis erythropoiesis bőrtünetei mellett hepatosplenomegalia, icterus, pneumonia, thrombocytopenia is megjelenhet (1).

A fertőzés prevalenciája a védőoltásnak (a vírus elleni vakcina 1969 óta áll rendelkezésre) köszönhetően világszerte drámaian csökkent, és napjainkban már kongenitális rubeola fertőzéssel nem is találkozunk. A WHO adatok alapján a rubeolát 2004-re sikerült az USA-ból, majd 2015-re a teljes amerikai kontinensről eradikálni (5, 6). Magyarországon már évek

óta nem jelentettek rózsahimlő fertőzést, azonban az európai kontinens egyes régióiban ritkán előfordulhat a megbetegedés. Hazánkban 1989 óta alkalmazzák a rubeola elleni vakcinát; a kombinált élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltás - az MMR - a kanyaró és a mumpsz elleni hatóanyaggal együtt 1991 óta kötelezően kerül beadásra (jelenleg M-M-RVAXPRO és a Priorix néven van forgalomban). Megjegyzendő, hogy azon 1978 előtt született nőknek, akiknek a védettsége nem bizonyítható, megfontolandó a terhesség tervezése előtt a védőoltás beadása.

Human parvovírus B19

A HPVB-19 a Parvoviridae családba tartozó egyszálú DNS vírus. A vírust Cossart és munkatársai 1975-ben azonosították (7), míg a vírus erythema infectiosum háttérében álló kóroki szerepét 1983-ban igazolták (8). A fertőzés alapvetően cseppfertőzéssel terjed, de transzmissziója vérrel és transzplacentáris úton is lehetséges. A fertőzés általában a 4-10 év közötti gyermeket érinti (óvodai közösségekben és családokon belül nagy infektivitást mutathat). A terhesség alatti HPVB-19 fertőzés incidenciája 1-2% körül mozog és tavaszi-korai nyári szezonaritást mutat (9). Az összes eset kb. 21%-ában az infekció aszimptomatikusan zajlik, ez az arány a felnőtt nem terhes női populációban 50%, míg a gravidák között a 70%-ot is elérheti (10, 11). A reprodukív korú nők több mint fele a terhessége idejére már átesik a fertőzésen. A terhesség alatti primer fertőzés lehetőségét háromszorosára növeli az óvodai vagy gyermekközösségekben betöltött munkakör, illetve ha a családban 4-10 év közötti, közösségbe járó gyermek él (1, 12).

A HPVB-19 által okozott leggyakoribb manifesztáció gyermekek körében az erythema infectiosum. A fertőzést követően típusosan a perioralis régióban és az orcákon erythema jelentkezik, majd néhány nappal később retikuláris, csipkézett, vagy girált jellegű, craniocaudalis irányban terjedő exanthema figyelhető meg. Ritkábban kevésbé típusos tünetek, kismértékben infiltrált plakkok, vesiculák, viszketés, a buccalis nyálkahártyán és a szájpádon enanthema jelentkezhet. A bőrtüneteket lázzal, gyengeséggel, izom és ízületi fájdalommal, fejfájással járó prodróma előzheti meg (13, 14). Gyermekek esetén a fertőzést követően ritkán, az esetek 10-15%-ában jelentkezik arthritis, míg a felnőtt női populációban az exanthema mellett az ízületi panaszok gyakorisága a 60%-ot is elérheti (8, 15).

Súlyos szövődeményeket okozó fertőzésekre a hematológiai betegek, az immunszupprimáltak és a magzatok esetében lehet számítani. Immunszupprimált egyénekben leggyakrabban aplasticus anaemia, csontvelődepléción, esetleg myocarditis jelentkezhet. Az átvészelt infekciót követően egész életre szóló védettség alakul ki (16).

Az anyai fertőzést követő első három hétben (4. és 20. nap között) zajló viraemia alatt a vírus magzatra történő transzmissziójának esélye 20-35% (17). Az esetek jelentősebb hányadában az infekció tünetmentesen zajlik. Az abortusz esélye az első trimeszterben történt fertőzés esetén 13%, a II.-III. trimeszterben 0,5% (18). A HPVB-19 nagy affinitást mu-

tat az erythropoeticus őssejtekhez és az endothel sejtekhez, mivel a vírus rendelkezik sejt felszíni P vércsoport antigén receptorokkal; emellett apoptózis indukció és direkt toxikus hatás révén foetalis anaemiát és myocarditist idézhet elő (19). A súlyos anaemia, thrombocytopenia és szívelégtelenség akut következménye hydrops foetalis lehet (18). -

A HPV-19 szűrése nem tartozik a terhességvizsgálás rutin szűrővizsgálatai közé. Az anya klinikai tünete, illetve az ultrahangos kép keltheti fel a fertőzés gyanúját. Amennyiben a várandós UH vizsgálata során hydrops-ra utaló eltérés látható (ascites, subcutan oedema, pleurális és pericardialis folyadék, placenta oedema), mindenképpen javasolt a HPV-19 fertőzés kizárása (20). A rizikócsoporthoz tartozó terhesek (pl.: bölcsődei és óvodai dolgozók) immunstátuszának meghatározása megfontolandó.

Terhes nő primer fertőzése esetén jelenleg nem áll rendelkezésre gyógyszeres kezelés. Amennyiben az édesanyánál aktív fertőzés igazolódik, haladéktalanul nőgyógyászati és neonatológiai szakvizsgálat szükséges, a várandósról megfelelő ellátást biztosító centrumba kell irányítani és rendkívül fontos a terhesség folyamatos monitorizálása. A fertőzéstől számított 12. hétig 1-2 hetente szükséges a magzati ultrahang vizsgálat elvégzése, valamint a foetalis anaemia kontrollja. A foetalis anaemiát nagy biztonsággal jelzi az *arteria cerebri media* szisztolés csúcsnyomásának Doppler ultrahangos mérése. A foetalis diagnosztika része a magzatvíz vagy a magzati szérum PCR vizsgálata, a hydrops és az anaemia ellenőrzése. A foetalis IgM antitesttermelés csak a 22. gesztációs héttől indul meg, ezért az antitest meghatározás nem elegendő a diagnózis felállításához. A kezelés leghatékonyabb eszköze a foetalis transzfúzió, amely jelentősen lecsökkenti a súlyos magzati szövődmények kialakulásának esélyét, ez kiegészíthető intravénás immunglobulin adásával. Hydrops foetalis esetén a postnatalis ellátás alapvetően szupportív, a túlélés esélye csekély (1).

A HPV-19 elleni hatékony védőoltás jelenleg nem áll rendelkezésre, bár ilyen irányú kutatások évek óta folynak és a legújabb rekombinációs DNS technikával előállított vakcinák kapcsán szerzett tapasztalatok igen biztatóak. Ezek a védőoltások az üres vírus kapszid (VP1, VP2) antigének elleni immunglobulin termelésen alapulnak (9, 21, 22).

Cytomegalovírus (Human herpes vírus 5)

A duplaszálú DNS vírusok közé tartozó CMV a béta herpeszvírusok családjának tagja. A fertőzés közvetlen kontaktus, vér, vizelet, nasopharyngealis és genitális váladék (szexuális aktus) útján történik. Világszerte a felnőttek 45-100%-a élete során immunizálódik, míg ez az arány a fejlődő országokban 50-80%-ra tehető (23). A CMV a többi herpeszvírushoz hasonlóan rendelkezik azzal a tulajdonsággal, hogy képes a szervezetben megbújva, az immunrendszer elől elrejtőzve látens fertőzést kialakítani. A vírus nem szövet specifikus, mind az epithelialis sejteket, a fehérvérsejteket, a fibroblastokat, a simaizomsejteket, az endothelsejteket és a macrophagokat is képes megfertőzni: ennek megfelelően változatos klinikai tüneteket idézhet elő.

A magzat, az immunszupprimált betegek, a haematológiai betegségben szenvedő páciensek különösen veszélyeztetettek a súlyos szövődmények kialakulása szempontjából. A CMV a leggyakoribb congenitalis vírusinfekciónak tekinthető. Az újszülöttek 1%-a születik congenitalis CMV-fertőzéssel (24, 25). A magzat fertőződhet a terhesség és a szülés alatt (cervicovaginalis váladék útján), illetve a szoptatás során is. Primer fertőzés esetén az várandós anya a legtöbb esetben tünetmentes, de ritkán előfordulhatnak enyhe általános panaszok (hőemelkedés, láz, felső légúti infekcióra utaló tünetek, izomfájdalom, fejfájás). A transzmisszió esélye az első trimeszter során 36%, a második trimeszterben 40%, míg a harmadik trimeszterben 65%-ra tehető, a recidív fertőzés esetében csak 1% (26). Az anya primer CMV fertőzése esetén a magzati mortalitás 5%. Az első trimeszterben súlyos embriopathia, abortusz, intrauterin elhalás, halvaszületés jöhet létre. A manifeszt, tünetes congenitalis CMV fertőzés esélye 10-15%. A tünetek közé elsősorban sárgaság, hepatosplenomegalia, microcephalia, chorioretinitis, petechiák, szenzoros halláskárosodás, mentális és fejlődésbeli retardáció, súlyos végtagi deformitások, „blueberry muffin baby-szindróma”, thrombocytopenia és fogfejlődési zavar tartoznak (27). A congenitalis fertőzés 80-95%-ban aszimptomatikusan zajlik és az újszülött a születéskor tünetmentes. Későbbi idegrendszeri szövődmények ezen esetek 10-15%-ában alakulnak ki és általában az első két-három életév során jelentkeznek (28). Az intra- és postnatalis fertőzés a szülőcsatornán való áthaladás közben, illetve szoptatás útján történhet, és érett újszülöttek esetében aszimptomatikusan zajlik. Súlyos szepszissel, pneumonitissel, thrombocytopeniával és hepatitiszrel járó fertőzések főleg az alacsony születésű súlyú újszülöttek és a koraszülöttek körében fordulnak elő (29). A terhességvizsgálás során a CMV fertőzés szűrése nem tartozik a rutin ellenőrző és szűrővizsgálatok közé.

A 19. század második fele óta folynak próbálkozások a CMV elleni védőoltás kifejlesztésének céljából. Az élő, gyengített vírust tartalmazó vakcinák (AD169, Towne) hatása nem hozta meg a várt eredményt. A vírus számos felszíni glikoproteinnel rendelkezik. A vakcináció célja ezen fehérjék elleni neutralizáló antitestek indukciója lenne, de azok heterogenitása nagymértékben megnehezíti a hatékony védőoltás kifejlesztését.

Herpes simplex vírus (HSV-1, HSV-2)

A herpes simplex vírusok a Herpesviridae családba tartozó kettőszálú DNS-t tartalmazó vírusok. A HSV-1 és a HSV-2 a Herpesviridae családon belül az α -Herpesviridae alcsaládba tartozik, az alcsalád harmadik képviselőjével, a Varicella zoster, vagy human herpesvirus 3-mal együtt. A HSV-1 és 2 human patogén vírus, kizárólag az emberi szervezetet, sejteket képes megfertőzni, majd azokban replikálódni és továbbélni.

A HSV fertőzés az egyik legelterjedtebb vírusfertőzés hazánkban és világszerte egyaránt. A felnőtt lakosság mintegy 80%-a hordozza a HSV-1-t, míg a HSV-2 fertőzés jelenléte körülbelül 20%-ra tehető. A felnőtt lakosságban, a víru-

sok által kiváltott kórképek jól ismertek, könnyen diagnosztizálhatóak. A HSV-1 vírus elsősorban az arc, ajak és ajak környéki területeket, míg a HSV-2, mint az egyik leggyakoribb szexuális úton terjedő betegség, a genitáliákat fertőzi (30). A szexuális szokások változásával párhuzamosan az elmúlt évtizedekben a felnőtt lakosság körében a genitális herpesz fertőzés előfordulási gyakorisága növekedett, emellett egyre gyakrabban láthatjuk a genitális tünetek háttérében a HSV-1 fertőzést is. A primer HSV-1 fertőzés gyermekkorban, míg a HSV-2 elsősorban a reprodukív életkorban jelentkezik leggyakrabban. A fertőzés szempontjából rizikótényezőt jelent a korán megkezdett szexuális élet, a gyakori partnercsere, illetve a bakteriális vaginosis jelenléte (30, 31).

Terhes nők esetében a primer fertőzés igen súlyos formában is jelentkezhet disszeminált bőrtünetekkel, hepatitisszel, encephalitisszel, thrombocytopaeniával, leukopaeniával, illetve coagulopathiával.

Klasszikus esetben a fertőzés primer és recurrens szakaszokra osztható. Primer fertőzés esetén a vírusok nyál, genitális secretum, váladék vagy közvetlen, szoros bőr-bőr kontaktus révén jutnak át a bőrre, nyálkahártya felszínre. A fertőzés helyén replikálódnak, majd az idegek mentén az adott dermatomához tartozó ganglionokba vándorolnak, ahol újabb replikációt követően látens, nyugalmi állapotba kerülnek. Reaktiválódás esetén (recurrens szakasz) a vírusok az érzőidegek mentén a bőrbe vándorolnak és jellegzetes klinikai tüneteket okoznak. A primer fertőzés tünetei igen széles skálán mozoghatnak (tünetmentes fertőzéstől az igen súlyos szisztémás tünetekkel is járó fertőzésig), míg a recurrens fertőzés enyhébb tünetekkel és lefolyással jelentkezik.

Annak ellenére, hogy a jelenlegi adatok szerint a felnőtt lakosság körében növekszik a HSV fertőzés gyakorisága, a terhesség alatt, vagy újszülött korban szerzett fertőzések száma alacsony. Irodalmi adatok szerint a HSV fertőzés előfordulása 1: 3500 terhességre tehető. A kongenitális és neonatalis fertőzések kb. 70-75%-át a HSV-2 felelős (32, 33). 2010 és 2015 között összesen 14257 neonatalis HSV fertőzést jelentettek világszerte, amelyből 9911 esetben HSV-2, míg 4346 esetben HSV-1 vírust izoláltak (34).

A magzat és az újszülött HSV fertőzése kialakulhat intrauterin, peri-, illetve postnatalisan. A fertőzés kimenetelét számos tényező befolyásolja, mint például a gesztációs kor, vagy az anya immunstátusza. A kongenitális fertőzések ritkábban fordulnak elő és az esetek többségében transzplacentáris transzmisszió útján jönnek létre (35). Az *in utero* fertőzések mintegy 5 %-a ascendáló fertőzés következménye, így nemcsak a primer, hanem a recurrens fertőzés is vezethet kongenitális infekcióhoz (36).

Teratogén vírusok révén, a kongenitális fertőzés következményeként kialakulhatnak fejlődési rendellenességek, bekövetkezhet spontán abortusz, halva születés, illetve intrauterin növekedéshibák elmaradás egyaránt. A kongenitális fertőzést túlélt újszülöttek esetében, a szülést követő 48 órában vesiculák és erosiók jelentkezhetnek a fertőzés következtében. Komplikációként előfordul vakság, chorioretinitis, microphthalmia, cataracta, microcephalia, neurológiai tünetek, görcsrohamok és az idegrendszeri károsodás következtében tanulási nehézségek és retardáció maradhat vissza (30, 31).

Perinatális esetben a tünetmentes vagy tünetes anyák, per vias naturales szülés esetén adják át a vírust az újszülöttnak (2). 85%-ban szülés alatt történik a fertőzés a cervicalis és vaginalis léziókból. Amennyiben az anya a harmadik trimeszterben esik át a primer herpesz fertőzésen, az újszülött fertőződésének esélye jóval magasabb. Recurrens fertőzés esetén az esetleges átfertőzés esélye 3% körüli, mivel az anya által termelt antitestek védelmet biztosítanak (37).

A postnatalisan szerzett fertőzések az esetek mintegy 10%-át teszik ki. Az újszülött ebben az esetben családtagokkal, vagy kórházi dolgozókkal való érintkezés során fertőződik (32). A vírusfertőzés mind a neonatalis, mind a postnatalis fertőzés esetében mintegy 50%-ban vezethet perinatális halálhoz.

Neonatalis HSV fertőzés esetén a bőrtünetek akár már a szülést követő 24 órában jelentkezhetnek, de leggyakrabban az első héten, vagy az első tíz napban manifesztálódnak (37). Koponyavégű fekvés esetén a herpeszes vesiculák a törzs bőre mellett az arcon, a fejtetőn, a szájban, a szemeken, míg farfekvés esetén a talpakon, a genitális nyálkahártyán és az anális régióban jelentkeznek. A fertőzött újszülöttek mintegy 70%-ánál figyelhetünk meg bőrtüneteket, amelyek segítik a diagnózis felállítását, azonban a disszeminált és központi idegrendszeri érintettséggel járó formák esetében ritkábban, mintegy 20%-ban állnak csak fenn. Típusos esetben 1-2 mm-es átmérőjű, erythemas papulák, serosus bennéű vesiculák láthatóak, amelyek 2-3 nap elteltével bevérizethetnek, denuálódnak, pörkösödnek. Szuperinfekció esetén impetiginizáció és pustulaképződés is megfigyelhető. Amennyiben az anya a szülés körüli időszakban antivirális terápiában részesült, a terápia miatt az újszülött bőrtünetei enyhébb, vagy atípusos formában jelentkezhetnek, ez pedig az anamnézis ismerete nélkül megnehezítheti a diagnózis felállítását (38).

A bőrre, szemre és szájnyálkahártyára lokalizálódó forma mellett megkülönböztetünk még disszeminált herpes simplex fertőzést és herpesz encephalitist is. A bőrre lokalizált forma, bár enyhébb lefolyású, de progrediálhat, mind disszeminált, mind központi idegrendszert érintő formákba. A disszeminált HSV fertőzés ritkábban fordul elő, az esetek mintegy 25%-ában. Egyes tanulmányok szerint gyakrabban fordul elő éretlen újszülöttekben és koraszülöttekben (39). Gyors progresszió jellemzi; általános tünetként láz, légzési nehézség, apnoe, cyanosis, lethargia, étvágytalanság jelentkezhet. A tünetek átlagosan 21 nappal a szülést követően manifesztálódnak. Bőrtünetek sokszor nincsenek, vagy nem jellegzetesek. Súlyos májkárosodás, szepszis esetén petechiák, purpurák, sepsztikus bőrtünetek lépnek fel. A leggyakrabban érintett szervek a máj, a tüdő és a mellékvese, de nem ritka a pancreas és a csontvelő károsodása sem. Az esetek 60-75%-ában a disszeminált forma a központi idegrendszert is érint (33). Előrehaladott esetben szepszis, sepsztikus shock, thrombocytopaenia, illetve disszeminált intravasculáris coagulopathia és sokszervi elégtelenség jelentkezik.

A herpesz encephalitis a disszeminált kórformához hasonlóan gyors lefolyású, a bőrtünetek általában hiányoznak. A neurológiai tünetek zömmel a szülést követő 11-17 napban jelentkeznek. Általános tünetként gyakran előfordul láz, gyengeség, étvágytalanság, fokális, generalizált görcsroham,

tremor, illetve egyéb neurológiai tünet. A tudatállapot gyorsan romlik (2). A kórkép előrehaladtával haemorrhagias, necrotizáló encephalitis alakul ki, cysta-, üregképződéssel és secunder calcifikációval. A diagnózis felállítása igen nehéz, el kell különíteni más fertőző (kongenitális vagy neonatalis CMV fertőzés), illetve nem fertőző betegségektől (hyalinmembrán betegség, intraventricularis vérzés, hypoxiás encephalopathia). Túlélés esetén epilepszia, mentális retardáció, retinopathia, sükettség, microcephalia, microphthalmia, cysticus encephalopathia maradhat vissza. Mind a disszeminált, mind a központi idegrendszeret érintő forma sajnos az adekvát antivirális terápia ellenére is rossz prognózisú.

A 2017 nyarán megjelent európai terápiás javaslatnak megfelelően a terhesség alatt jelentkező herpes simplex fertőzés kezelését több szempont alapján kell megközelítenünk (40). Az első vagy második trimeszterben szerzett primer HSV fertőzést a tünetek súlyosságától függően per os vagy parenteralis acyclovir terápiával kezeljük. A későbbiekben a terhesség szorosabb követése szükséges. A harmadik trimeszterben akvirált primer fertőzés esetén a gravida nem szülhet per vias naturales, sectiot kell javasolnunk, mivel a vaginalis szülés esetén a magzat fertőződésének rizikója magas. Vaginalis szülés csak abban az esetben engedélyezhető, ha a primer fertőzés a szülés ideje előtt legalább hat héttel korábban zajlott. Akár csak az első, vagy második trimeszterben, az ebben az időszakban szerzett primer fertőzést is kezelni kell, a tünetek súlyosságától függően per os vagy intravenás acyclovirral. Amennyiben primer fertőzés zajlik, a szülés megindult és császármetszés végzésére már nincsen lehetőség, az anyának intrapartum parenteralis, illetve a szülést követően az újszülöttnél is antivirális kezelést kell adnunk.

Recurrens fertőzés esetén a magzat, vagy újszülött fertőződésének esélye alacsonyabb, mivel az anyai antitestek védelmet biztosítanak. A terhesség első két trimeszterében jelentkező recurrens fertőzés esetében az antivirális terápia létjogosultsága nem teljesen tisztázott. Az európai ajánlás alapján sem az epizódikus, sem a folyamatos antivirális kezelés nem ajánlott, bár a súlyos vagy komplikált esetekben szükségessé válhat az acyclovir terápia.

A kései terhességben jelentkező recurrens fertőzés esetén, ha az nem az intrapartum időszakban jelentkezik, illetve a szülést megelőzően nem látható herpeses lézió, az anya szülhet természetes úton. Ha a lézők a szülést megelőző hetekben jelentkeznek, napi 3x400mg acyclovir indítása javasolt.

Az újszülött herpes vírus fertőzésének gyanúja esetén, függetlenül attól, hogy vannak-e tünetek, az újszülöttet parenteralis, antivirális terápiában kell részesíteni (30, 35). A szakirodalmi ajánlások alapján az acyclovir terápiát 2-3 x 20 mg/kg/nap dózisban kell alkalmazni. Bőr-szem-száj forma esetén a kezelést 14 napig, míg disszeminált formánál, vagy herpes encephalitis esetén 21 napig kell alkalmazni.

Varicella-zoster fertőzés

A VZV, vagy más néven human herpesvírus 3 (HHV-3), akárcsak a HSV, a Herpesviridae családba, valamint az α -Herpesviridae alcsaládba tartozó, kettősszájú DNS-t tar-

talmazó vírus. Hasonlóan a herpes vírusokhoz az emberi szervezet az egyetlen vírusingazda. Az igen virulens vírus által kiváltott primer fertőzés a bárányhimlő. A primer fertőzésen a védőoltás bevezetése előtt a gyermekek csaknem 100%-a átesett kisiskolás korra. A vírus cseppfertőzés útján, vagy közvetlen kontaktussal terjed. Kora télen és tavasszal fordul elő leggyakrabban a fertőzés (2). Az inkubációs idő átlagosan 15 nap, míg a típusos bőrtünetek megjelenése előtt prodromaként hőemelkedés, láz, influenzaszerű tünetek jelentkezhetnek. A nyálkahártyán, vagy a felső légutakon bejutva a vírus a regionális nyirokcsomókba jut és ott replikálódik. Az első viraemia a fertőzést követő 2-4 nappal következik be, ezt követően a fertőzött T-lymphocyták szállítják a vírust a májba, a lépbe és az érző ganglionokba. Az újabb replikációt újabb viraemia követi, ennek során alakulnak ki a bőrtünetek is. A bőrtünetek jelentkezése előtt két nappal egészen a laesiók pörkösödéséig a beteg fertőzőképes. A primer infekció lezajlását követően élethosszig tartó immunitás alakul ki a vírussal szemben, de a vírus a gerincvelői dorsalis ganglionokba visszahúzódva latensen tovább él (41). A vírus reaktiváció következménye az övsömör, vagy herpes zoster, melyet leggyakrabban felnőtteken, illetve idős betegeken láthatunk.

Mivel a reprodukív korban lévő nők jelentős része már átesett a primer varicella fertőzésen, így a terhesség alatt jelentkező bárányhimlő incidenciája alacsony, mindössze 0,7:1000 arányban fordul elő (30). Mindezek ellenére azokra az anyákra, akik terhességük alatt esnek át a primer fertőzésen, a vírus kifejezetten veszélyes, és súlyos, akár mind az anya, mind a magzat életét is veszélyeztető kórképeket okozhat.

A gravidáknál zajló primer fertőzés változatos lefolyást mutat. A komplikációmentesen zajló esetekben a gyermekkorban zajló betegségnek megfelelően alakul a kórtörténet. A ritkábban jelentkező prodromalis szakaszt követően az arcon, törzsön majd a végtagokon alakulnak ki erythemas maculák, papulák, majd savós bennékű vesiculák. Mivel a bőrtünetek hullámszerűen, több szakaszban jelentkeznek, egy időben az éppen kialakuló vesiculák, papulák mellett már erosiókat, illetve pörkökkel fedett laesiókat is megfigyelhetünk. A bőrtünetek mellett enathemákat, erosiókat láthatunk a szájnálkahártyán és a gingiván is (32). A betegek viszketésre, égő érzésre panaszkodnak. A bőrtünetek esetében előfordulhat bakteriális szuperinfekció is, valamint a teljes gyógyulást követően hegek maradhatnak vissza. A terhesség alatt kialakult primer fertőzés egyik legsúlyosabb, gyakori szövődménye a varicella pneumonia, amely az esetek 5-20%-ában alakul ki és akár 40%-ban letális kimenetelű lehet (42). A tüdőgyulladás mellett a vírusingazda kapcsán kialakulhat hepatitis, encephalitis, jelentkezhet glomerulonephritis, arthritis, thrombocytopaenia is (33, 43). Az övsömör előfordulása terhességben, az átlag populációhoz képest gyakoribb. Leggyakrabban az utolsó trimeszterben jelentkezik, de az esetek döntő többségében gyakorlatilag szövődménymentesen lezajlik.

A HHV-3 vírus teratogén vírusingént az intrauterin fertőzés esetén fejlődési rendellenességeket okozhat. A transzplacentárisan történő fertőzések többsége aszimptomatikus,

míg az esetek egy részében congenitalis varicella szindróma (CVS), illetve újszülöttkori bárányhimlő alakulhat ki (41). A terhesség alatt létrejövő magzati varicella fertőzésért elsősorban a primeren kialakult vírusfertőzés tehető felelőssé, bár a szakirodalom szerint a varicella szindróma kialakulásában a vírus *in utero* reaktivációja játszik elsősorban szerepet, nem pedig a primer infekció (30, 41). A terhesség alatt jelentkező herpes zoster esetén a magzati fertőződés esélye minimális, mivel nem alakul ki viraemia, illetve az anyai antitestek megakadályozzák a vírus placentán történő átjutását.

A CVS kialakulásának esélye nagyobb, ha a HHV-3 fertőzés a terhesség 20-28. hetében következik be (44). A bőr esetében hypopigmentatio és hegek jelentkezhetnek. Csont- és izomrendszeri eltérések (végtag és izom hypoplasia, malformatio), idegrendszeri (encephalitis, microcephalia, hypoplasia, mentális retardatio, epilepszia, cervicalis, lumbosacralis gerincvelői sérülések, motoros és sensoros defektusok), szemészeti (chorioretinitis, cataracta, microphthalmia, anisocoria, nervus opticus atrophia) manifesztációk, az anorectalis és az urogenitális traktus fejlődési rendellenességei egyaránt kialakulhatnak. A CVS mellett az intrauterin fertőzés vetélést, vagy halva születést is eredményezhet.

A neonatalis varicella fertőzés közvetlen a szülést követő időszakban, vagy a terhesség késői szakaszában alakul ki. Ha az anya a primer fertőzést a szülés előtt 5 napon belül, vagy a szülést követően 2 napon belül kapja el, az újszülött fertőződésének esélye 10-20% (30, 42). A varicella fertőzés tünetei átlagosan 5-10 nappal később jelentkeznek az újszülöttnél. Az infekció változatos lefolyást mutat; a nem komplikált bőrtünetektől a súlyos, szisztémás varicella fertőzésig. Gyakran kialakul *Staphylococcus* szuperinfekció is (32). A mortalitási ráta 30%-ra tehető. Egyes esetekben a neonatalis fertőzés tünetmentesen zajlik és a későbbiekben herpes zoster formájában jelentkezik.

A postnatalis fertőzést az újszülött a szülést követő napokban, hetekben az anyától, esetleg hozzátartozóktól, vagy kórházi dolgozóktól akvirálja cseppfertőzés útján. A tünetek általában a szülést követő 10-28 napban jelentkeznek és enyhe lefolyásúak.

Mivel a primer varicella fertőzés jelentős veszéllyel jár, nemcsak az anya, de a magzat esetében is az egyik legfontosabb feladatunk a fertőzés megelőzése. A primer prevenció, a fiatal nők tájékoztatása elengedhetetlen. A varicella elleni védőoltás élő attenuált vírust tartalmaz, terhesség alatt beadása kontraindikált postexpozíciós terápiaként is, ezért fontos még a terhesség előtt tájékozódni a leendő anya immunstátuszáról. A teljes védettség kialakulásához két védőoltásra van szükség, beadásuk között legalább 6 hétnek kell eltelnie. A páciens a második oltás beadása után három hónapig nem eshet teherbe. Magyarországon a védőoltás 1998 óta elérhető (nem kötelező jelleggel). Jelenleg Magyarországon két készítmény van forgalomban, amelyeket a szakmai ajánlások alapján 9 hónapos kortól adhatunk be.

Amennyiben a gravida fertőzött egyénnel érintkezik, tisztázni kell immunstátuszát. Ha korábban nem kapott védőoltást, és szeronegatív, posztexpozíciós profilaxisban kell részesíteni varicella zoster ellenes immunglobulinnal, ha ez nem el-

érhető, intravénás immunglobulinnal. Az immunglobulin kezelést az expozíciótól számított 96 órán belül kell megadni (41). Posztexpozíciós profilaxis nem szükséges a védőoltást kapott nők esetében.

Másodvonalonban, illetve amennyiben az immunglobulin terápia nem elérhető acyclovirt, vagy valacyclovirt kell adni késői terhességben.

Ha a primer vírusfertőzés a terhesség 20. hete után következik be és a tünetek 24 óránál nem régebben állnak fenn, per os acyclovir terápia indítható. Szisztémás tünetek és szövődőmenyes lefolyás (láz, perzisztáló exanthemák, haemorrhagiás tünetek, pneumonia) esetén parenterális kezelést kell alkalmazni naponta 8 óránként 10-15mg/kg dózisban, 7-10 napig (43, 45).

Az újszülöttek kezelése függ a tünetektől, az expozíció idejétől és a gesztációs kortól. Posztexpozíciós profilaxisként varicella ellenes immunglobulin terápia javasolt, amennyiben az édesanyának tünetei voltak a szülés ideje körül. Természetesen az anyai aktív tünetek alatt az újszülöttet izolálni kell, bár az anyatejes táplálást továbbra is szorgalmazni szükséges a külföldi ajánlások szerint. Súlyos fertőzés esetén acyclovir kezelést kell indítani a tünetek jelentkezését követően, 72 órán belül.

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Boilyai János kutatási ösztöndíjában részesül (2015-2018).

A közlemény az „Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra építve” című EFOP-3.6.1-16-2016-00008 azonosítóval rendelkező pályázaton belül a „Multidiszciplináris egészségügyi, egészségnevelési és egészségfejlesztési összefogás az egészséges gyermekvállalásért és az egészséges gyermekek megszületéséért a Dél-Alföldi régióban” alprojekt támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Neu N., Duchon J., Zachariah P.: TORCH infections. Clin Perinatol (2015) 42(1), 77-103.
2. Irvine A. D., Hoeger P. H., Yan A. C.: Harper's textbook of pediatric dermatology, (2011) 2 volume set.
3. Henry L. Barnett, with the collaboration of Arnold H. Einhorn: Pediatrics (1968) 14th ed. Barnett H.L. New York, Appleton-Century-Crofts,
4. Banatvala J. E., Brown D. W.: Rubella. Lancet (2004) 363(9415), 1127-37.
5. Cossart Y. E., Field A. M., Cant B. és mtsai.: Parvovirus-like particles in human sera. Lancet (1975) 1(7898) 72-3.
6. Anderson M. J., Jones S. E., Fisher-Hoch S. P. és mtsai.: Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? Lancet (1983) 1(8338), 1378.
7. Heegaard E. D., Brown K. E.: Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev (2002) 15(3), 485-505.
8. Rodis J. F.: Parvovirus infection. Clin Obstet Gynecol (1999) 42(1) 107,20; quiz 174-5.
9. Lamont R. F., Sobel J. D., Vaisbuch E. és mtsai.: Parvovirus B19 infection in human pregnancy. BJOG (2011) 118(2), 175-86.
10. Young N. S., Brown K. E.: Parvovirus B19. N Engl J Med (2004) 350(6), 586-97.
11. Katta R.: Parvovirus B19: A review. Dermatol Clin (2002) 20(2), 333-42.

14. *Evans L. M., Grossman M. E., Gregory N.*: Koplik spots and a purpuric eruption associated with parvovirus B19 infection. *J Am Acad Dermatol* (1992) 27(3), 466-7.
15. *Cartter M. L., Farley T. A., Rosengren S. és mtsai.*: Occupational risk factors for infection with parvovirus B19 among pregnant women. *J Infect Dis* (1991) 163(2), 282-5.
16. *Markenson G. R., Yancey M. K.*: Parvovirus B19 infections in pregnancy. *Semin Perinatol* (1998) 22(4), 309-17.
17. *Harger J. H., Adler S. P., Koch W. C. és mtsai.*: Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: Risks and symptoms. *Obstet Gynecol* (1998) 91(3), 413-20.
18. *Enders M., Weidner A., Zoellner I. és mtsai.*: Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: Prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* (2004) 24(7), 513-8.
19. *Brown K. E., Anderson S. M., Young N. S.*: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* (1993) 262(5130), 114-7.
20. *Levy R., Weissman A., Blomberg G. és mtsai.*: Infection by parvovirus B 19 during pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv* (1997) 52(4), 254-9.
21. *Bostic J. R., Brown K. E., Young N. S. és mtsai.*: Quantitative analysis of neutralizing immune responses to human parvovirus B19 using a novel reverse transcriptase-polymerase chain reaction-based assay. *J Infect Dis* (1999) 179(3), 619-26.
22. *Ballou W. R., Reed J. L., Noble W. és mtsai.*: Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. *J Infect Dis* (2003) 187(4), 675-8.
23. *Cannon M. J., Schmid D. S., Hyde T. B.*: Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* (2010) 20(4), 202-13.
24. *Ornoy A., Diav-Citrin O.*: Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* (2006) 21(4), 399-409.
25. *Kenneson A., Cannon M. J.*: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* (2007) 17(4), 253-76.
26. *Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier A. G. és mtsai.*: A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome. *Prenat Diagn* (2013) 33(8), 751-8.
27. *Dollard S. C., Grosse S. D., Ross D. S.*: New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* (2007) 17(5), 355-63.
28. *Cytomegalovirus*. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Britt W. (2011) 7th ed, Philadelphia, Elsevier Saunders.706.
29. *Lombardi G., Garofoli F., Manzoni P. és mtsai.*: Breast milk-acquired cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* (2012) 25, 357-62.
30. *Michelle Silasi, Ingrid Cardenas, Ja-Young Kwon és mtsai.*: Viral infections during pregnancy, *AJRI*, (2015) 73, 199-213.
31. *Elena Anzivino, Daniela Fioriti, Monica Mischietti és mtsai.*: Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention, *Virol. J.* (2009) (6;40), 1-11.
32. *Bernard A. Cohen*: *Pediatric Dermatology* 4th edition, 2013.
33. *Carol J. Baker*: *Red book Atlas of pediatric infectious diseases* 2nd edition, 2013.
34. *Katharine J. Looker, Amalia S. Magaret, Margaret T. May és mtsai.*: First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection, *Lancet Glob. Health* (2017) (5), 300-309.
35. *M. Pichler, A. Staffler, N. Bonometti és mtsai.*: Premature newborns with fatal intrauterine herpes simplex virus-1 infection: first report of twins and review of literature, *JEADV* (2015) 29, 1216-1220.
36. *Gianluca Straface, Alessia Selmin, Vincenzo Zanardo és mtsai.*: Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy, *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2012, 1-6.
37. *Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz és mtsai.*: Neonatal herpes simplex infection, *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine* 7th edition (2008), 940
38. *Rupena Purewal, Lisa Costello, Srikanth Garlapati és mtsai.*: Congenital Herpes Simplex Virus in the Newborn: A diagnostic dilemma, *J Pediatric Infect Dis Soc* (2016) 5;3, 21-23.
39. *David Kotzbauer, Gary Frank, Wei Dong és mtsai.*: Disseminated Herpes Simplex virus infection in Neonates, *Hosp. Pediatr.* (2013) 4;3, 167-171.
40. *Rajul Patel, Oliver J. Kennedy, Emily Clarke és mtsai.*: 2017 European guidelines for the management of genital herpes, *Int. J. STD.AIDS*, (0), 2017, 1-14.
41. *Ki Hoon Ahn, Yun-Jung Park, Soon-Cheol Homg és mtsai.*: Congenital varicella syndrome: A systematic review, *J Obstet Gynaecol.* (2016) 36, 563-566.
42. *G. Benoit, C. Etchemendigaray, H. T. Nguyen-Xuan és mtsai.*: Management of varicella-zoster virus primary infection during pregnancy: A national survey of practice, *J Clin virol.*, (2015) 72, 4-10.
43. *Robert R. Müllegger, Nina S. Häring, Martin Glatz*: Skin infections in pregnancy, *Clin. Dermatol.*, (2016) 34, 368-377.
44. *Rajesh Gupta, Preety Gupta, Shivani Gupta*: Syndromes Associated with Herpes Zoster, *European J. Biotechnol. Biosci.*, Vol. 3 Issue5, 37-39.
45. *Candice K. Smith, Ann M. Arvin*: Varicella in the fetus and newborn, *Semin. Fetal. Neonatal Med.* (2009) 14, 209-2017.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között sem vállal felelősséget.

Kongenitális és perinatális vírusfertőzések korszerű mikrobiológiai diagnosztikája

Modern laboratory diagnostics of congenital and perinatal viral infections

TERHES GABRIELLA DR.

Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A foetális és neonatális mortalitás jelentős része *in utero* vagy perinatális fertőzéseknek tulajdonítható, ugyanakkor ezen fertőzéseknek számos hosszú távú hatása lehet a korai és késői gyermekkorban egyaránt. Korábban a neonatális medicinában gyakran használtuk a "TORCH" betűszót, amely 5 fertőzésre utalt: toxoplazmózis, egyéb (szifilisz), rubeola, cytomegalovírus és herpes simplex vírus. A TORCH fogalom használata mára elavult, ugyanis a kórokozó spektrum változott, részben a vakcinációnak köszönhetően és részben a laboratóriumi diagnosztikai módszerek fejlődésének köszönhetően. Kongenitális vagy perinatális vírusfertőzés esetén főként a cytomegalovírus, a herpes simplex vírus, a parvovírus B19 és az enterovírusok kóroki szerepére kell gondolnunk, és a vírus biológiai tulajdonságainak, valamint a fertőzés sajátosságainak figyelembevételével kell az optimális laboratóriumi módszert megválasztani a diagnózis felállításához.

Kulcsszavak:

kongenitális – perinatális – vírus
– laboratórium – diagnosztika

SUMMARY

Infections acquired *in utero* or during birth are significant causes of foetal and neonatal mortality and may have effect on early and later childhood, as well. Earlier, in neonatal medicine, the acronym "TORCH" was frequently used, which refers five infections, toxoplasmosis, other (syphilis), rubella, cytomegalovirus, and herpes simplex virus. Recently, the use of TORCH is outdated because the spectrum of pathogens has changed mainly due to vaccination, and because the development of laboratory diagnostic methods. In case of congenital and perinatal viral infections, we have to focus on mainly cytomegalovirus, herpes simplex, parvovirus B19, and enterovirus infections, and we have to be aware of the biology of these pathogens, the characteristics of these infections and the adequate methods to set up the diagnosis.

Key words:

congenital – perinatal – virus
– laboratory – diagnostics

Rövidítések

CDC – Centers for Disease Control and Prevention
CMV – Cytomegalovírus
CE – Conformité Européene
DFA – Direct Fluorescent Antibody Staining
DNS – Deoxiribonukleinsav
EDTA – etilén-diamin-tetraecetsav
EIA – Enzim Immunoassay
HSV – Herpes simplex vírus
IVD – In Vitro Diagnostics
PCR – Polimeráz láncreakció
PVB 19 – Parvovírus B19
VZV – Varicella-zoster vírus

A várandósság alatti vírusfertőzések egyik lehetséges következménye a magzat intrauterin fertőződése és károsodása. A károsodás mértékét számos tényező befolyásolhatja: a kórokozó típusa, a terhesség alatt a fertőzés időpontja, a kórokozó-specifikus maternális immunitás megléte vagy hiánya, a foetus immunrendszerének éretlensége (1). A súlyos kimenetelű infekciók megelőzésére világszerte számos törekvés van. Egyes országokban a várandósok körében a leggyakrabban előforduló kongenitális és perinatális fertőzést okozó kórokozók jelenlétének igazolására szűrővizsgálatokat vezettek be, vakcinákat fejlesztettek ki és hoztak forgalomba egyes vírusfertőzések megelőzése érdekében, továbbá számos vizsgálat történt a várandósnál alkalmazott anti-

Levelező szerző: Terhes Gabriella dr.
e-mail: terhesga@gmail.com

virális és antiretrovirális terápia alkalmazhatóságával és annak magzatra gyakorolt hatásával kapcsolatban. A kongenitális és perinatális vírusfertőzések mikrobiológiai diagnosztikájában több fejlesztés közül a legjelentősebb a molekuláris módszerek bevezetése volt. Lehetővé vált a különböző vírusfertőzések, akár néhány órán belüli azonosítása, az érzékenyebb módszerek alkalmazásával bővült a perinatális és postnatális fertőzést okozó kórokozók spektruma, a kvantitatív módszerek széleskörű használatának köszönhetően lehetőség nyílt a víruskópiaszám meghatározására is. Egyes fertőzések esetén lehetővé vált a terápiás nyomon követés és a terápiarezisztens vírustörzsek azonosítása. Mindezen erőfeszítések ellenére a kongenitális és perinatális fertőzések esetén számos új rizikófaktorral kell számolni: 1) egyre több az alacsony születési súlyú újszülött, akiknél az invazív fertőzések gyakoribb előfordulására számíthatunk; 2) szintén problémát okoz a nozokómiai fertőzések számának emelkedése és a multirezisztens kórokozók megjelenése, valamint terjedése (2). A kongenitális és perinatális infekciót okozó vírusok közül a leggyakoribb a CMV (cytomegalovírus), HSV (herpes simplex vírus), PVB 19 (parvovírus B19); a vakcinációnak köszönhetően a VZV (varicella-zoster vírus) és a rubeola fertőzések száma lényegesen csökkent. A jelen közlemény célja azon laboratóriumi módszerek bemutatása, amelyek a leggyakrabban előforduló kongenitális és perinatális vírusfertőzések diagnosztikájában nélkülözhetetlenek.

Kongenitális cytomegalovírus fertőzések laboratóriumi diagnosztikája

A kongenitális CMV fertőzés évente mintegy 60 000 újszülöttet érint az USA-ban és az Európai Unióban, előfordulása földrajzi területenként változik, átlagos előfordulása az élve születések kb. 0,3-0,7%-a. Az előfordulását nagymértékben befolyásolja a CMV szeroprevalencia, amely kb. 40-83% a várandósok körében; ugyanakkor vannak olyan gazdaságilag fejletlen régiók, ahol a szeroprevalencia ezt jelentősen meghaladja (3). Az anyai primer CMV fertőzés esetén az *in utero* transzmisszió esélye 30-35% körül mozog, míg reaktiváció vagy reinfekció esetén az *in utero* transzmisszió gyakorisága mindössze 1,1-1,7% (3). A szeronegatív várandósok kb. 1-4%-a szerokonvertálódik a terhesség alatt, ez általában tünetmentesen zajlik (3).

A fenti adatok alapján felmerülhet a kérdés: vajon miért nincs kötelező CMV szűrés a várandósság alatt? A szűrés vonatkozásában az álláspont nem egységes. Számos országban rendelkezésre áll a várandós populáció szűrése (Ausztria, Belgium, Franciaország, Németország, Izrael, Olaszország, Portugália, Spanyolország, Hollandia), ugyanakkor ezekben az országokban sem egységes a szűrés és központilag nem szabályozott. Sokan támadják a szűrést, mert jelenleg még mindig nincs lehetőség a primer CMV fertőzött várandósok antivirális kezelésére. Problémát okoz az is, hogy a kongenitális fertőzés reinfekció vagy reaktiváció alatt is kialakulhat, amit egyszeri szerológiai szűréssel nem tudunk azonosítani. Egyes vélemények szerint a szűrés megnövelheti az indokolatlan terhességmegszakítások számát (4). Magyar-

országon nincs kötelező CMV szerológiai szűrés, ezért nagyon fontos lenne, hogy kongenitális fertőzés gyanúja esetén vissza tudjunk nyúlni a várandós egyéb szűrésre levett mintájához, hiszen ez segítheti a diagnózist, és szükség lenne a várandósok szérumból történő tárolására vonatkozó szabályozásra is. (Legalább 1 évig a laboratóriumokat kötelezni kellene a fent említett minták megfelelő tárolására).

Kongenitális CMV fertőzés gyanúja esetén CMV szerológiai vizsgálat szükséges a várandósnál. Anti-CMV IgM pozitív és anti-CMV IgG negatív eredmény esetén, kontroll szerológia javasolt a szerokonverzió igazolása céljából. Anti-CMV IgM pozitív és IgG pozitív eredmény esetén anti-CMV IgG aviditási vizsgálat elvégzése kötelező a primer CMV fertőzés igazolása vagy kizárása céljából. Nagyon fontos viszont, hogy az anti-CMV IgG aviditás vizsgálat érzékenysége a 6-18. gesztációs hét között kb. 100%, míg a 21-23. gesztációs héten már csak 60-63% (5). Ha a CMV szerológia alátámasztja a várandósnál a primer CMV fertőzést, a perinatális diagnosztikát -ha ismert a szerokonverzió időpontja, attól számítva a 6-9. héten és a 21-23. gesztációs hét között ajánlott elvégezni, egyéb időpontban a vizsgálatok érzékenysége csökkenhet (5). Magzatvízből végezhető vírusizolálás (nagyobb referencia laboratóriumokban elérhető), valamint molekuláris vizsgálat. A molekuláris vizsgálatok közül a kvantitatív real-time polimeráz-lánreakció (PCR) a leggyakrabban alkalmazott módszer, amellyel a kópiaszám is meghatározható. Számos nemzetközi közlemény foglalkozott azzal, hogy meghatározza azt a kópiaszámot, ahol a magzati fertőzés veszélye magas, illetve azt a kópiaszámot, ahol nagy valószínűséggel tünetekkel kell számolni már újszülött korban. Miután az eredmények az egyes vizsgálatokban jelentősen eltértek, ezért további kutatások szükségesek a küszöbértékek meghatározása vonatkozásában (5). CMV okozta kongenitális fertőzés igazolása a szüléstől számított 2-3 héten belül levett mintákból lehetséges (5). A legérzékenyebb módszer a vizeletből (tartósítószermentes csöbe levett) és vérből (leginkább EDTA koagulált vér) végzett PCR vizsgálat. Nyálból végzett PCR vizsgálat esetén több szerző is felveti a kontamináció veszélyét, különösen azért, mert az édesanya tejjel ürítheti a vírust (6). Lehetőség van ugyanezen mintákból (vizelet, vér, nyál) vírusizolálásra, bár ez általában csak a referencia laboratóriumokban elérhető.

Sajnos sok esetben előfordul, hogy a kongenitális CMV fertőzés gyanúja csak néhány hónapos korban merül fel. Ilyen esetekben nincs lehetőség arra, hogy a kongenitális vagy perinatális infekciót elkülönítsük (a szüléstől számított 2-3 héten belül levett vizeletből végzett PCR alkalmas a kongenitális CMV fertőzés igazolására). Ha a laboratóriumban nincs elérhető minta a szülést követő 2-3 hetet lefedő időszakból, megoldást jelenthet, hogy az újszülöttkori anyagcserebetegségek szűréséhez levett vérmintából, illetve a szűrőpapírból 3 kis korongot elküldenek CMV PCR vizsgálatra. Ilyen esetben a korongokból történik a nukleinsav izolálás és utána kerül sor a real-time PCR vizsgálatra. A pozitív PCR eredmény megerősíti a kongenitális CMV fertőzés diagnózist, ugyanakkor a negatív eredmény esetén nem zárható ki a fertőzés, mert egyes vizsgálatok alapján a módszer érzékenysége 28,3-34,4% (3).

Szerológiai vizsgálat az újszülöttnél alkalmazható, ugyanakkor az anti-CMV IgM negatív eredmény nem zárja ki a kongenitális CMV fertőzés lehetőségét, az anti-CMV IgM pozitivitás kb. a kongenitális fertőzöttek 70%-nál mutatható ki (6). A fent említettek miatt érdemes a szerológiát minden esetben kiegészíteni vizeletből végzett molekuláris vizsgálattal.

Kongenitális és perinatális herpes vírus fertőzés laboratóriumi diagnosztikája

A genitális herpes simplex vírus (HSV-2) fertőzés az egyik leggyakoribb szexuális úton terjedő fertőzés a felnőtt lakosság körében. A nemzetközi vizsgálatok alapján a kórokozó az esetek 75 %-ában a HSV-2, ugyanakkor a szexuális szokások változása miatt a HSV-1 kóroki szerepe emelkedő tendenciát mutat. A neonatális herpes fertőzés kialakulhat az intrauterin, az intrapartum vagy a postpartum periódusban; az esetek 75-80%-a intrapartum fertőzés következtében jön létre (7). A primer genitális herpeszes infekció késői terhességben akár 30-50%-os rizikót jelenthet a neonatális fertőzésre, ezzel szemben kora terhességben ez a rizikó minimális (<1%). Évente az USA-ban kb. 1500 újszülött születik neonatális HSV fertőzéssel (8).

Várandósgalatt a genitális HSV fertőzés kimutatására a genitális lézióból történhet mintavétel vírustranszport médiumba. A vírus kimutatására alkalmazható antigén kimutatás, vírusizolálás és a HSV DNS kimutatására a PCR módszer. A vezikulumból történő vírusizolálás érzékenysége alacsony, különösen rekurrens fertőzés esetén. Hasonlóan, a vírusizolálás sikeressége csökken, ha a mintavétel a már gyógyuló elváltozásból történik. A vírusizolálás alacsony érzékenysége, továbbá a hosszú leletátfordulási idő (2-5 nap tenyésztés) miatt a módszer alkalmazása a rutin diagnosztikában teljesen visszaszorult, helyette a virális nukleinsav kimutatására alkalmazott PCR terjedt el világszerte (8). A legtöbb PCR alapú teszt lehetőséget biztosít a HSV-1 és HSV-2 egyidejű kimutatására, továbbá elérhető a piacon kvantitatív real-time PCR alapú módszer is, amely a terápiás nyomon követést is lehetővé teszi. A kereskedelmi forgalomban kapható tesztek jelentős része CE IVD- (Conformité Européenne -In Vitro Diagnostics) jelölésű, azaz *in vitro* diagnosztikai vizsgálatra alkalmas, vonatkozó követelményeknek és más uniós harmonizációs jogszabályokban rögzített követelményeknek megfelel, amely jelentősen megkönnyíti alkalmazását az akkreditált laboratóriumok számára. A módszer másik előnye, hogy rendkívül gyors, egyes teszteknél a nukleinsav kimutatás és a real-time PCR mindössze 45 percet vesz igénybe, átlagosan a legtöbb helyen alkalmazott tesztnél a nukleinsav izolálás 30-60 perc, míg a real-time PCR 1,5-3 óra. Antigén kimutatásra alkalmas kitek szintén elérhetők a kereskedelmi forgalomban, de a tesztek alkalmazását a genitális herpesz diagnosztikájában nem ajánlja a Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (8). Az elmúlt években számos olyan enzim immunoassay (EIA) került forgalomba, amelyek alkalmasak a szérumból, a plazmából a HSV-1 és HSV-2 specifikus IgG kimutatására. Ezek használata Európa szerte, így hazánkban is elterjedt, ugyanakkor a hazai laboratóriumok

jelentős része továbbra is használ olyan teszteket, amelyek nem teszik lehetővé a típus-specifikus ellenanyagok kimutatását.

Neonatális HSV fertőzés diagnosztikájára és kezelésére vonatkozólag két nemzetközi ajánlás (amerikai és kanadai) érhető el; a kettő közötti módszertani különbség az, hogy az amerikai ajánlás a vírusizolálás és a PCR együttes alkalmazását javasolja, míg a kanadai útmutató a PCR módszert preferálja (8, 9). Az amerikai ajánlás gold standardként kezeli a vírusizolálását, ugyanakkor több irodalmi adat is alátámasztja, hogy a molekuláris módszerek magasabb érzékenysége miatt egyes mintáknál pl.: genitális váladék, nyálkahártya felszínről vett törlés, vitatható a vírusizolálás gold standard jellege. Neonatális HSV fertőzés esetén az amerikai szakmai irányelv szerint az elsődleges módszer a vírusizolálás, amely történhet a hólyagos elváltozásból vett mintából, de elfogadható conjunctiváról, szájüregből, nasopharynxból és rectumból történt („felszíni törlések”) törléssel vett minta. A minták szállítása jégen történik, a vírus infektivitásának megőrzése végett (8). A fenti minták alkalmasak molekuláris vizsgálatokra is, bár az amerikai ajánlás alapján az adatok hiányosak a módszer érzékenységére vonatkozólag (8).

A hólyagos elváltozásból vett kaparékból virális antigén DFA-val (Direct Fluorescent Antibody Staining) vagy EIA módszerrel szintén kimutatható, ugyanakkor a módszer érzékenysége alacsonyabb, mint a vírusizolálásé. Központi idegrendszeri érintettség esetén a liquorból történő PCR módszer az elsődlegesen választandó, de ajánlott az eljárás kiegészítése vírusizolálással a conjunctiva, a szájüreg, a nasopharynx és a rectum területéről történő törlésből. A liquorból végzett PCR érzékenysége 75-100%. A módszer alkalmas terápiás nyomon követésre. Pozitív liquor PCR esetén, ajánlott a kópiaszám monitorozás, az intravénás antivirális kezelés végén ajánlott újabb lumbál punkció. Amennyiben az eredmény még ekkor is pozitív, az antivirális kezelés folytatása javasolt. A tapasztalatok alapján, ha az antivirális terápia befejezése után is pozitív a liquor PCR módszerrel, a fertőzés kimenetele kedvezőtlen. Bár biztatóak a plazmából végzett HSV-1/2 PCR vizsgálatok disszeminált HSV fertőzés esetén, nincs elegendő adat arra vonatkozóan, hogy a PCR-rel történő monitorozás alkalmazható-e terápiás nyomon követésre, illetve arra, hogy döntést hozzunk a terápia hosszára vonatkozólag.

A szerológiai vizsgálat nem alkalmas a neonatális HSV fertőzés laboratóriumi diagnosztikájára az anyai ellenanyagok jelenléte miatt. Az amerikai és kanadai ajánlás szerint, ha a **várandósnál a szüléskor genitális HSV fertőzésre utaló elváltozás látható a genitálián és a kórtörténetben genitális HSV fertőzés szerepelt**, az újszülöttnél a szülést követő 24 órán belül ajánlott mintavételek a következők: törlés a bőr felszínről, nyálkahártyákról (nasopharynx, szájüreg, conjunctiva, rectum), ezekből a mintákból vírusizolálás (amerikai) és PCR (amerikai, kanadai) is beállítható. Továbbá ajánlott vérminta elküldése PCR vizsgálatra. Ha a vizsgálatok eredménye negatív, a mintavételt követő 5 nap elteltével vírusizolálás alkalmazása esetén 6 hetes korig megjelenő tüneteknél az újszülött további vizsgálata javasolt. Ha a törléssel

vett minták és a vérminta is pozitív, HSV PCR javasolt liquorból; ha a liquorból végzett PCR pozitív, ajánlott a fent említettek alapján a kezelés végén újabb lumbál punkció, amely alapján döntés születhet a kezelés befejezéséről vagy folytatásáról.

Ha a **várandósnál a szüléskor genitális HSV fertőzésre utaló elváltozás látható a genitálián és a kórtörténetben genitális HSV fertőzés nem szerepelt**, ajánlott szerológiai vizsgálat az édesanyánál, annak megállapítására, hogy primer HSV fertőzésről van-e szó. Az újszülöttnél a szülést követő 24 óra múlva a bőr- és nyálkahártya felszínéről törléssel vett mintából vírusizolálás és PCR, továbbá vérből is PCR vizsgálat javasolt. A kanadai ajánlás szerint lumbál punkció abban az esetben javasolt, ha a fenti vizsgálatok eredménye pozitív. Ha a törléssel vett minták negatívak és az édesanya szerológiai vizsgálata során rekurrens fertőzés igazolható, az antivirális terápia leállítható. Amennyiben nem érhető el szerológiai vizsgálat, az édesanya esetén a negatív PCR/vírusizolálási eredmény ellenére az antivirális kezelést folytatni kell.

Ha a **várandósnál a szüléskor genitális HSV fertőzésre utaló elváltozás nem látható a genitálián és a kórtörténetben genitális HSV fertőzés szerepelt**, az újszülöttnél nem indokolt antivirális kezelés és a törléssel vett minták PCR vizsgálata sem javasolt. Ebben az esetben nagy hangsúlyt kell fektetni a szülők edukációjára a neonatális HSV fertőzés tüneteiről, ezek gyanúja esetén azonnali antivirális kezelés szükséges és a fent említett mintavételeket el kell végezni.

Kongenitális varicella fertőzés laboratóriumi diagnosztikája

A várandósok mintegy 80-93%-a védett a varicella fertőzéssel szemben. A fogékony várandósok esetén a varicella fertőzés fokozott veszélyt jelent a foetusra és a várandósra egyaránt. Az első és második trimeszterbeli varicella fertőzés esetén a magzati károsodások súlyosabbak (pl.: vetélés, congenitális varicella szindróma), míg a 20-36. gesztációs hét közötti VZV fertőzés általában enyhébb lefolyású az újszülöttnél (5). A várandósnál varicella szerológiai vizsgálat indokolt, ha a klinikai tünetek alapján felmerül a VZV fertőzés gyanúja, vagy ha a várandós környezetében varicella fertőzés volt.

Ha a szerológiai vizsgálat során anti-VZV IgM pozitív eredményt kapunk, (amely lehet primer fertőzés, reaktiváció vagy fals pozitivitás) a diagnózis felállításához második szérum minta vizsgálata kötelező a szerokonverzió vagy négyes VZV specifikus IgG titeremelkedés igazolására. Konfirmációra természetesen a bőrelváltozásokból vett törlés (vírustranszport médiumba) molekuláris módszerrel történő vizsgálata, továbbá referencia laboratóriumban a vírusizolálás is elfogadható. A prenatális diagnosztikai lehetőségek igen korlátozottak, a szerológiai vizsgálat foetalis vérből gyakran ad fals negatív eredményt különösen az első trimeszterbeli VZV fertőzés esetén, ezért nem is alkalmazzuk. A magzatvízből történő PCR vizsgálat érzékenysége megfelelő, ugyanakkor a pozitív eredmény nem szükségszerűen jelez kongenitális varicella szindrómát.

Az újszülöttnél VZV fertőzés igazolására leggyakrabban alkalmazott módszer a vírus specifikus IgM és IgG kimutatás EIA módszerrel. Hólyagbennék, liquor (központ idegrendszeri érintettség esetén) molekuláris módszerekkel pl.: PCR vagy real-time PCR történő vizsgálata szintén széles körben elérhető. Lehetőség van VZV antigén immunfluoreszcens módszerrel történő vizsgálatára akár magzatvízből vagy törléssel vett mintából is. A módszer szenzitivitása 73,6-86%, ugyanakkor az elmúlt időszakban a molekuláris módszerek magasabb érzékenysége miatt inkább ez utóbbi alkalmazása terjedt el (5).

Kongenitális parvovírus B19 fertőzés laboratóriumi diagnosztikája

A várandóság alatti parvovírus B 19 fertőzés alatt a foetus fertőzésének kockázata fokozott, hiszen a fertőzés magas és 6-8 napig tartó viraemiával jár, annak ellenére, hogy a várandós sokszor tünetmentes vagy csak enyhe klinikai tünetek jelentkeznek (5). Parvovírus fertőzés gyanúja esetén a várandósnál parvovírus B19 specifikus IgM és IgG kimutatás javasolt.

Az IgM ellenanyagok röviddel a fertőzést követően (7-14 nap) megjelennek, majd röviddel ezután az IgG is kimutathatóvá válik. Problémát okozhat, hogy az IgM akár 6 hónapig is perzisztálhat, ezen probléma megoldására ma már elérhető kereskedelmi forgalomban IgG aviditás vizsgálat, amely segíthet a friss fertőzés felismerésében. Szintén gondot okozhat, hogy a maternális fertőzés sokszor tünetmentes és amikor a foetusnál a tünetek megfigyelhetők (2-12 héttel a maternális fertőzést követően), a várandósnál az anti-PVB 19 IgM már negatív, míg az anti-PVB 19 IgG pozitív. Ilyen esetekben segíthet a maternális vérből végzett PCR vizsgálat (azonban mindenképpen figyelembe kell venni, hogy a PCR akut fertőzést követően akár 6 hónapig is pozitív maradhat). PCR vizsgálat végezhető magzatvízből és magzati vérből is; a magzatvízből végzett molekuláris vizsgálatokra vonatkozóan több adat áll rendelkezésre. Vírusizolálásra, a PVB 19 tenyésztésére nincsen lehetőség (5).

Kongenitális enterovírus fertőzések laboratóriumi diagnosztikája

Az enterovírusok a korai terhességben transzplacentálisan terjedve vagy ascendáló fertőzés eredményeként fertőzhetik a foetust, míg a késő terhességben leginkább vérel, genitális szekréta közvetítésével a szülés közben jöhet létre a magzat fertőződése. Az enterovírus fertőzések felismerése komoly diagnosztikai kihívást jelent, ugyanis leginkább tünetmentes, klinikai tünetek esetén pedig súlyos bakteriális fertőzést utánozhat. Miután a fertőzés általában több szervet érint, a laboratóriumi diagnosztikához szükséges mintavételek során törekedni kell az érintett területekről történő mintavételre. Sikeres lehet a vírusizolálás és a molekuláris vizsgálat nasopharynxból, torokból, bőrelváltozásokból

történt törlés esetén, illetve székletből, vérből, vizeletből, egyéb szövet és liquor mintából egyaránt. A széklet minta normál széklet tartályban, a liquor és a vizelet minta steril csőben, a nasopharynx, a torok és a bőrelváltozásból vett törlés, szövetminta vírustranszport médiumban szállítható. Vírusizolálás a nagyobb, elsősorban referencia laboratóriumokban érhető el; a laboratóriumnak szükséges tárolnia a mintát, mert bizonyos esetekben szükség lehet a vírustörzs pontos identifikálására is. Szerológiai módszer beállítása felesleges, az anyai ellenanyagok jelenléte miatt, továbbá az enterovírusok számos különböző antigénnel rendelkeznek, amely megnehezíti a szerológiai módszerrel történő azonosítást (10).

IRODALOM

1. *Menson E., Lyall H.*: Clinical presentation of congenital viral infections. *Curr Paediatr* (2005) *15*(2), 163-170.
2. *Klein J. O., Baker C. J., Remington J. S. és mtsai.*: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. (Eds.: Remington J., Klein J., Wilson C.) 6th ed. Elsevier; 2006.
3. *Marsico C., Kimberlin D.*: Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* (2017) *43*(1), 38.
4. *Walker S. P., Palma-Dias R., Wood E. M. és mtsai.*: Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* (2013) *13*, 96.
5. *Mendelson E., Aboudy Y., Smetana Z. és mtsai.*: Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol* (2006) *21*(4), 350-382.
6. *Naing Z. W., Scott G. M., Shand A. és mtsai.*: Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* (2016) *56*(1), 9-18.
7. *Samies N. L., Gowtham S. M.*: The potential role of polymerase chain reaction in diagnosis of neonatal herpes simplex virus infection: is viral culture outdated? *Clin Microbiol Newsl* (2017) *39*, 12.
8. *Kimberlin D. W., Baley J., Committee on Infectious Diseases and Committee on fetus and newborn*: Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics* (2013) *131*(2), e635-e648.
9. *Allen U. D., Robinson J. L., Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee*. Prevention and management of neonatal herpes simplex virus infections. *Paediatr Child Health* (2014) *19*(4), 201-206.
10. *Cherry J. D.*: Enterovirus and parechovirus infections. In *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. (Eds.: Remington J., Klein J., Wilson C.) 6th ed. Elsevier; 2006.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

Akut bőrgyógyászati kórképek újszülöttkorban

Acute dermatological disorders in newborn infants

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az újszülöttkori bőrgyógyászati manifesztációk, tünetek túlnyomó többsége ártalmatlan elváltozás, reverzibilis, spontán regressziót mutat. Természetesen azonban ebben a korcsoportban is előfordulhatnak súlyos, kiterjedt dermatosisok, a kiültakaró jelentős részének érintettségével járó gyulladási kórképek, fertőzőes betegségek, illetve különféle örökletes bőrbetegségek, genodermatosisok. A súlyos, extenzív kongenitális és perinatális bőrgyógyászati kórképek intenzív terápiás ellátást igényelnek. Diagnózisuk és elkülönítő kórismézésük sok esetben bonyolult, összetett, többlépcsős folyamat; a korai, korrekt diagnózis felállításához elengedhetetlen a neonatológus és a bőrgyógyász szakorvos együttgondolkodása és munkája. A neonatológia, az újszülött intenzív ellátás drámai fejlődésének köszönhetően az utóbbi évtizedekben szignifikánsan javult a koraszülöttek, beteg újszülöttek, így a súlyos bőrgyógyászati betegségekben szenvedő újszülöttek túlélési esélye is; ennek ellenére még napjainkban is igen magas néhány dermatosis mortalitási aránya.

Kulcsszavak:

újszülött – erythroderma – intenzív ellátás – genodermatosis

SUMMARY

The vast majority of the neonatal dermatological lesions are physiological, reversible and do not require any specific therapy; however, severe, potentially life-threatening dermatological conditions can also occur in this special age group. Hereditary blistering disorders or hereditary disorders of cornification, various inflammatory, metabolic, immunologic, neoplastic, infiltrative and infectious disorders may be associated with marked clinical picture; these disorders are usually characterized by severe damage of the cutaneous barrier function. In these cases, neonates generally require adequate intensive and supportive treatment and continuous monitoring of the vital parameters in neonatal intensive care units. Diagnosis and differential diagnosis is a complex, multi-step procedure, multidisciplinary team-work of the neonatologists and paediatric dermatologists is crucial for prompt and correct clinical diagnosis. The perfection of neonatal intensive care has resulted in an impressive improvement of the survival of preterm or severely-ill newborn infants, however, some neonatal dermatological disorders have a really high mortality rate.

Key words:

newborn infant – erythroderma – intensive care – genodermatosis

Rövidítések

EB – epidermolyis bullosa

Az élet első, a megszületéstől négy hetes korig terjedő időszak igen speciális periódus; mára már különálló orvostudományi szakterület foglalkozik az újszülöttkor betegségekkel. Dermatológiai aspektusból is különleges ezen életszakasz: a bőr, mint legnagyobb szervünk igen jelentős változásokon megy keresztül a születést követően és kezd el alkalmazkodni a külvilági körülményekhez. Az újszülöttkori bőrgyógyászati manifesztációk, tünetek túlnyomó többsége

ártalmatlan elváltozás, reverzibilis, spontán regressziót mutat. Természetesen azonban ebben a korcsoportban is előfordulhatnak súlyos, kiterjedt dermatosisok, a kiültakaró jelentős részének érintettségével járó gyulladási kórképek, fertőzőes betegségek, illetve különféle örökletes bőrbetegségek, genodermatosisok. A súlyos, extenzív kongenitális és perinatális bőrgyógyászati kórképek intenzív terápiás ellátást igényelnek. Diagnózisuk és elkülönítő kórismézésük sok esetben bonyolult, összetett, többlépcsős folyamat; a minél korábbi, korrekt diagnózis felállításához elengedhetetlen a neonatológus és a bőrgyógyász szakorvos együttgondolkodása és munkája. A neonatológia, az újszülött intenzív el-

Levelező szerző: Csoma Zsanett Renáta dr.
e-mail: csoma.zsanett@med.u-szeged.hu

látás drámai fejlődésének köszönhetően az utóbbi évtizedekben szignifikánsan javult a koraszülöttek, beteg újszülöttek, így a súlyos bőrgyógyászati betegségekben szenvedő újszülöttek túlélési esélye is; ennek ellenére még napjainkban is igen magas néhány dermatosis mortalitási aránya. Közleményünkben a súlyos, akut ellátást igénylő újszülöttkori bőrgyógyászati betegségeket tekintjük át.

1. Neonatális erythrodermák

Definíció szerint az erythroderma a bőrfelszín több, mint 90 %-os érintettségével járó, kiterjedt erythaemával és gyakran hámlással kísért gyulladásos reakció. A kórkép szerencsére viszonylag ritka gyermekkorban, illetve újszülöttkorban, előfordulási gyakorisága nem ismert. Hátterében azonban számos kiváltó ok és kórkép állhat: immunológiai betegségek, anyagcsere betegségek és nutricionális deficienciák, fertőzések, gyógyszer adverz reakciók, genodermatosisek, gyulladásos és infiltratív bőrbetegségek. A neonatális erythroderma potenciálisan életveszélyes kórállapotnak tekintendő (1-8).

1.1. Erythrodermával járó gyulladásos bőrbetegségek

1.1.1. Atópiás dermatitis

A gyermekkorban kialakult erythroderma hátterében leggyakrabban az atópiás ekcéma áll, szerencsére azonban súlyos, generalizált formája igen ritka újszülöttkorban (1. a, b ábra). A bőr erythaemás, hámló, száraz, gyakran exudatív jelenségek (seropapulák, papulovesiculák, pörkök) is megfigyelhetők főleg az orcák és a flexurális régiók területén. A pelenkával fedett bőrfelület és az axillaris régió általában megkímélt. A pozitív családi atópiás anamnézis megerősíti a klinikai diagnózist. A kiterjedt gyulladásos tünetek ellenére az újszülöttek és a csecsemők általános állapota, súlygyarapodása megfelelő (ellentétben az immunológiai és anyagcsere betegségekben szenvedő gyermekekkel). Kezelésében alapvetően lokális gyulladáscsökkentő és emolliens készítmények alkalmazása az elsődleges (2, 4-8).

1.1.2. Seborrhoeás dermatitis

Az infantilis seborrhoeás dermatitis és az atópiás dermatitis tünetei bizonyos esetekben jelentős átfedést mutatnak ebben az életkorban. Jellegzetes a hajas fejbőr érintettsége: általában erythaemás, sárgás, zsíros fényű hámlás jelentkezik; gyakori emellett a nyak, az axillaris régió, valamint a gluteális régió érintettsége (2. ábra). A seborrhoeás ekcémás tünetek néhány hét, hónap alatt regrediálnak, míg az atópiás ekcémás tünetek általában perzisztálnak (2, 4-8).

1.1.3. Psoriasis

A congenitális erythrodermás psoriasis irodalmi ritkaság, mindössze néhány esetiport számol be a kórformáról (az esetek felében pozitív családi anamnézis mutatható ki). Az infantilis psoriasisban megfigyelhetjük a pelenkával fedett terület érintettségét: ennek hátterében a Koebner-jelenség áll (mechanikai és kémiai irritáció, bakteriális és *Candida*-szu-



1.a ábra

Súlyos, generalizált erythrodermával járó atópiás dermatitis



1.b ábra

A hajas fejbőrön is kifejezett hámlás észlelhető; a tünetek jól megkülönböztethetők az infantilis seborrhoeás dermatitisben jellegzetes, sárgás, vaskos, pikkelyes hámlástól



2. ábra

Erythrodermába hajló seborrhoeás dermatitis

perinfekciók). Kezelése és diagnózisa nehéz, újszülöttkorban gyakorlatilag csak neutrális emolliensek és enyhe hatásereőségű kortikoszteroid gyulladáscsökkentő készítmények alkalmazhatóak. A veleszületett kórforma általában klasszikus psoriasisba prediál (4-6, 8).

1.1.4. *Congenitalis pityriasis rubra pilaris*

A kongenitális kórforma autoszómális domináns öröklésmentet mutat. Erythaemás, hámló felszínű plakkok, follikuláris hyperkeratosis jellemzi, illetve erythroderma is kialakulhat (4, 5, 7, 8).

1.2. *Erythrodermával járó infekciók*

1.2.1. *Staphylococcus forrázott bőr szindróma*

A kórkép első leírása 1878-ban *Gottfried Ritter von Rittershain* nevéhez fűződik (innen származik a korábbi elnevezése: *Ritter-kór*). Az exfoliatív toxint termelő *Staphylococcus aureus* törzsek által előidézett bőrbetegség, amely a toxinok haematogén terjedése miatt alakul ki. A toxinok a desmogein-1 proteolysist és subcornealis hasadékképződést eredményeznek. A toxinok kiválasztása a vesén keresztül történik, így érthető, hogy újszülöttekben az éretlen vesefunkció miatt szignifikánsan megnő a fertőzés kialakulásának kockázata.

Leggyakrabban 3-16 napos életkor között manifesztálódik (conjunctivitist, omphalitist, chorioamnionitist követően). Generalizált macularis exanthema, scarlatiniform tünetek, erythroderma jelentkezik, jellegzetes a bőr kifejezett érzékenysége, fájdalom; a gyermekek általános állapota rossz, gyakran lázasak. Ezt követően petyhüdt falú, felszínes, sérülékeny, subcorneális hólyagok, majd kiterjedt denudáció és hámlás megjelenése figyelhető meg. Periorificialisan (szemek, orr, száj környéke) pörkképződés és fissurák láthatók, a gyógyulás átlagosan 10-14 nap alatt következik be. Az antibiotikus kezelés mellett a tünetek gyors javulása várható. Differenciál diagnózisban nehézséget jelenhet elkülöníteni a toxicus epidermális necrolystól: ebben a szövettani vizsgálat jelentős segítséget nyújthat. *Staphylococcus forrázott bőr szindrómában* subcorneális, míg *Lyell-szindrómában* subepidermális hólyagképződés jellemző (1-9).

1.2.2. *Toxicus shock szindróma*

Intrauterin vagy perinatális *Staphylococcus* és *Streptococcus* fertőzés által előidézett kórkép, amelyben láz, hypotensio, diffúz maculosus erythroderma jelentkezik. A tüneteket a tenyerek és a talpak kifejezett lemezes hámlása kíséri, emellett azonban számos szerv és szervrendszer károsodása, dysfunkciója alakulhat ki (5, 7-9).

1.2.3. *Congenitális syphilis*

Amennyiben a kórokozóval történő expozíció a terhesség utolsó szakaszában, vagy a születés környékén következik be, az újszülött bőrén generalizált erythaema és hámlás, bullusos bőrtünetek és erósiók alakulhatnak ki. Hepatomegália, splenomegália, lymphadenopathia, anaemia, thrombocytopaenia is jelentkezhet a fertőzött újszülöttekben (6).

1.2.4. *Congenitális herpes simplex vírus fertőzés*

A kongenitális herpes simplex vírus fertőzés lokalizált, vagy generalizált hólyagképződést, erythaemát, hámlást és pörkképződést is okozhat. A kiterjedt, erythrodermás bőrtünetek disszeminált belszervi érintettséggel is társulhatnak, intravénás acyclovir kezelés szükséges (1, 6, 8).

1.2.5. *Neonatalis varicella*

A tünetek leggyakrabban 5-12 napos korban manifesztálódnak az anyai varicella fertőzés következtében. Generalizált hólyagképződés figyelhető meg, a vesiculák környezete erythaemás. A súlyos, disszeminált fertőzések kialakulásának esélye szignifikánsan megemelkedik az 1000 g alatti születési súlyú koraszülöttekben (pneumonia, hepatitis, meningo-encephalitis) (1, 8).

1.2.6. *Congenitális cutan candidiasis*

A kongenitális cutan candidiasis ascendáló *Candida albicans* fertőzés következménye. A tünetek már rögtön a születést követően észlelhetők, vagy néhány napos korban manifesztálódnak. A placentán és a köldökzsinóron fehér színű maculák, az újszülött bőrén maculopapulosus, vesiculosus vagy pustulosus exanthema, majd erythroderma alakul ki („fehér petytyek a placentán, piros pettyek a babán”). Gyakori a tenyerek és a talpak érintettsége is. A kórkép prognózisa érett újszülöttekben kiváló, spontán gyógyhajlamú, általában elegendő a helyi antimycotikus kezelés alkalmazása. Alacsony súlyú koraszülöttekben (1000 g alatti súly és 27. gestációs hét alatt) azonban jelentősen megemelkedik a disszemináció lehetősége: az invazív fertőzések mortalitása megközelíti a 40 %-ot; ekkor szisztemás antimycoticus kezelés szükséges (1, 2, 4-7, 10).

1.3. *Erythrodermával járó immunológiai betegségek*

1.3.1. *Omenn-szindróma*

Az *Omenn-szindróma* ritka, autoszómális recesszív öröklődésű, a rekombináz-aktiváló gén (RAG1 és RAG2) mutációja által előidézett súlyos kombinált immundeficiencia. Az immunológiai eltérések összetettek: T-sejtes dysregulatio, autoreaktív T-sejtek oligoklonális proliferációja, B-sejtes lymphocytopaenia, az immunglobulin képződés zavara, emelkedett IgE szint, lymphocytosis, eosinophilia, anaemia, hypogammaglobulinaemia jellemzi. A klinikai tünetek már születéskor, vagy röviddel a születést követően manifesztálódnak: generalizált exfoliatív erythroderma, hepatosplenomegália, thymus hypoplasia és lymphadenopathia, alopecia formájában. Súlyos, recidiváló fertőzések és a súlygyarapodás jelentős fokú elmaradása, profúz hasmenés súlyosbítják a kis betegek állapotát. A diagnózis felállításához vérvizsgálat, totál IgE-szint meghatározás, lymphocytá fenotipizálás és molekuláris genetikai vizsgálatok szükségesek. Kezelésében átmenetileg immunszuppresszív kezelés (cyclosporin), majd csontvelő transzplantáció alkalmazandó (2, 4-8).

1.3.2. *Anyai-magzati graft-versus host betegség*

A graft-versus host betegség elsődlegesen súlyos, T-sejtes immundeficienciához társultan alakul ki, de ritkán az anyai

eredetű lymphocyták transzplacentáris átjutása is előidézhetheti immunkompetens újszülöttekben (ezen utóbbi esetben jóval enyhébb tünetek alakulnak ki, általában tranziens macularis exanthaema formájában). Magas láz, morbilliform exanthaema, erythroderma, alopecia, eosinophilia, lymphocytosis, hepatosplenomegália, lymphadenopathia, hasmenés, a súlygyarapodás elmaradása, visszatérő fertőzések jellemzik. A klinikai kép hasonlósága az Omenn-szindrómához, de a bőrtünetek kevésbé ekcematosus jellegűek (4-8).

1.3.3. Súlyos kombinált immundeficiencia (SCID)

A humorális és celluláris immunológiai reakcióban szerepet játszó T- és B-lymphocyták defektusával járó, heterogén, örökletes betegségek csoportja. Akut GVHD, erythroderma, morbilliform exanthaema, seborrhoeás dermatitis-szerű erupciók egyaránt kialakulhatnak az érintett újszülöttekben és csecsemőkben. Krónikus hasmenés, a súlygyarapodás elmaradása, visszatérő bakteriális, virális, gombás (*Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*) fertőzések jellemzik a betegséget (6, 8).

1.3.4. Hypogammaglobulinaemia

Rapidan progrediáló exfoliatív dermatitis, hasmenés, recidiváló fertőzések és lázas állapot, valamint hypogammaglobulinaemia jellemzik a kórképet (6).

1.4. Erythrodermával járó genodermatosisok, ichthyosisek

Az ichthyosisek csoportjába változatos klinikai tünetekkel járó és eltérő súlyosságú elszarusodási zavarok tartoznak. Az örökletes bőrbetegségek egy része már születéskor kiterjedt, súlyos bőrtünetekkel, erythrodermával jár.

1.4.1. Kollodium-bébi

A kollodium-bébi a veleszületett ichthyosisek egy igen ritka fenotípusos formája. Nem klinikai diagnózis, sokkal inkább leíró fogalom, amely többfajta, veleszületett elszarusodási zavarban szenvedő újszülött jellegzetes, születéskor észlelhető klinikai megjelenési formájára utal. Az első esetleírások a XIX. századból származnak; a kollodium-bébi fogalmát először *Hallopeau* és *Watelet* használta 1892-ben. Az újszülöttet feszes, fénylő, sárgás színű, gyakran eltérő vastagságú, pergamenszerű membrán veszi körül, amely lehet lokalizált, inkomplett és teljes is (3. ábra). A membrán feszülése miatt gyakran megfigyelhető a jellegzetes ectropium, eclabium, a nasalis és auricularis porcok hypoplasiája, a fülek deformálódása; emellett a membrán feszülése a végtagok, a kéz- és a lábujjak oedemáját, illetve súlyos esetben akár keringési zavarát is okozhatja. A végtagok és a mellkas mozgástartománya beszűkülhet. Néhány nap, hét múlva a membrán kiszárad, berepedezik, és nagy, lemezes darabokban leválik az újszülöttről. Ezt követően különböző súlyosságú, eltérő prognózisú ichthyosis formák, szindrómák (leggyakrabban az autoszómális recesszív ichthyosisek csoportjába tartozó lamelláris ichthyosis, illetve nonbullous kongenitális ichthyosiform erythroderma, ritkábban autoszómális



3. ábra

Jellegzetes kollodium-bébi fenotípus.

Az újszülöttet feszes membrán veszi körül, amely a száj és a szemhéjak kifelé fordulását eredményezi

domináns lamelláris ichthyosis, autoszómális domináns kongenitális ichthyosiform erythroderma, *Sjögren-Larsson-szindróma*, *Condari-Hünemann-Happle szindróma*, ichthyosis linearis circumflexa, annuláris epidermolyticus erythaema, lorycin keratoderma, trichothiodystrophiával társuló ichthyosis, ectodermális dysplasia szindrómák, neutrális lipid tárolási betegségek, infantilis *Gaucher-kór*, *Hay-Wells-szindróma*) alakulhatnak ki. A születéskor fennálló klinikai tünetek alapján természetesen nem lehet következtetni a kórkép kimenetelére, súlyosságára. Az esetek kb. 5-25%-ában előforduló, úgynevezett önmagától gyógyuló kollodium-bébi igen jó prognózisú kórkép, a spektrum legenyhébb formáját képviseli; a membrán leválását követően ép vagy minimálisan száraz bőr hátrahagyásával gyógyul (3, 8, 11).

1.4.2. Kongenitális nem-bullosus ichthyosiform erythroderma

A kongenitális nem-bullosus ichthyosiform erythroderma autoszómális recesszív öröklődésű dermatosis (TGM1, ALOXE3, ALOX12B, ichthyin, ABCA12); az újszülöttek közel 90 %-a kollodium-bébi-ként látja meg a napvilágot. A membrán leválást követően exfoliatív erythroderma, illetve finom elemű, fehéres-szürkés hámlás alakul ki a betegekben. Ectropium, eclabium, palmoplantaris keratosis, alopecia, onychodystrophia is megfigyelhető már az élet első heteiben hónapjaiban (2-5, 8).

1.4.3. Lamelláris ichthyosis

Születéskor az esetek túlnyomó többségében kollodium-bébi fenotípus jellemző. A membrán leválását követően igen vastag, nagyobb elemű, rombusz alakú, sötét színű pikkelyek figyelhetők meg. Különböző súlyosságú palmoplantaris keratoderma, súlyos ectropium alakul ki (3, 8) (4.a, b ábra).

1.4.4. Bullosus kongenitális ichthyosiform erythroderma

A keratinopathiás ichthyosisekhez tartozó epidermolyticus ichthyosis (régembi nomenklátúra szerinti elnevezése bullosus kongenitális ichthyosiform erythroderma), újszülöttkorban súlyos hólyagképződéssel, denudációval jár, kísér-



4.a és b ábra

Rendkívül súlyos lamelláris ichthyosis csecsemőben. Testszerte nagy elemű, barnás színű, vastag, rombusz alakú pikkelyek láthatóak

heti erythroderma is (5. ábra). A betegség autoszómális domináns öröklésű, a KRT1 és KRT10 gének mutációja eredményezi. Az életkor előrehaladtával a hólyagképződési hajlam és az erythroderma mértéke fokozatosan csök-



5. ábra

Epidermoliticus ichthyosis. Születést követően kiterjedt denudáció észlelhető az újszülött bőrén

ken; három hónapos kortól a hyperkeratosis klinikai tünetei jellegzetesek, eleinte a tünetek főleg a térdek és a könyökök területén figyelhetők meg, ezt követően kiterjedtebbé válnak. Szürkés-barnás színű, téglalap szerű, morzsálékony, verrucosus, hyperkeratotikus, gyakran odorosus plakkok jelennek meg a flexurális redőkben és az intertriginosus területeken (3, 4, 8, 12).

1.4.5. Harlequin ichthyosis

A Harlequin-ichthyosis extrém súlyos elszarusodási zavarral járó klinikai entitás. Az első esetleírás 1750-ből származik: Oliver Hart lelkész említi meg egy újszülött esetét Dél-Karolina államban, aki mindössze 2 napot élt meg. Az újszülöttet merev, rigid vaskos, páncél-szerű membrán veszi körül; igen mély rhagasokkal. A mellkasfal merevsége kifejezett légzési nehezítettséget eredményez. A kórkép letalitása nagyon magas; a túlélő gyermekekben minden esetben súlyos elszarusodási zavar manifesztálódik (3, 8).

1.4.6. Conradi-Hünemann-Happle-szindróma (Chondrodysplasia punctata)

Az EBP gén mutációja által előidézt X-kromoszómához kötött, dominánsan öröklődő kórkép. A Blaschko-vonalakat kísérő ichtyosiform erythroderma kialakulása jellemző, emellett szemészeti (cataracta, glaucoma), csontvázrendszeri (alacsony termet, kyphoscoliosis, aszimmetrikus rhizomelia és chondrodysplasia punctata) és neurológiai (pszichomotoros retardáció) rendellenességek alakulnak ki (4-6).

1.4.7. Trichothiodystrophia

Születéskor gyakran kollodium-bébi fenotípus jellemző, majd a membrán leválását követően erythroderma, változó súlyosságú ichthyosis alakul ki. Gyér és törékeny hajzat, központi idegrendszeri manifesztációk is megfigyelhetők (7, 8).

1.4.8. Netherton-szindróma

A LEKTI (lymphoepithelialis Kazal type inhibitor) fehérjét kódoló SPINK-5 gén defektusa által előidézt, autoszómális recesszív öröklésű genetikai betegség. Újszülöttkorban csak igen ritkán manifesztálódik kollodium-bébi fenotípus formájában. A stratum granulosumban, a stratum corneumban és a folliculusokban a szerin-proteáz fokozott aktivitációja az epidermális barrier funkció súlyos károsodását és perzisztáló gyulladásos reakciót eredményez. Jellegzetes tünetei közé tartozik a generalizált exfoliatív erythroderma, atópia (emelkedett össz IgE szint, asthma bronchiale, allergiás rhinoconjunctivitis, ételallergia) és a trichorhexis invaginata (bambusz-haj). Kisgyermekkorra az erythroderma mérséklődik, jellegzetes bőrmanifesztációja az ichthyosis linearis circumflexa (polycyclicus, serpiginosus, hámló felszínű plakkok). Az első életévekben a súlyos fertőzések, a hypernatraemiás dehidratáció, a hasmenés, a súlygyarapodás jelentős fokú elmaradása miatt a kórkép mortalitása napjainkban is eléri a 30-40 %-ot (2, 4-6, 8).

1.4.9. Sjögren-Larsson-szindróma

Az ALDH3A2 gén mutációja által előidézt, autoszómális recesszív öröklésű súlyos, neurocutan kórkép. Szüle-

téskor az esetek viszonylag kis százalékában kollodium-bébi fenotípus alakul; általában ichthyosiform erythroderma, hámlás, spaszticus diplegia/tetraplegia, psychomotoros retardáció, megkészt beszédfejlődés és mentális retardáció, macula degeneráció jellemzik a szindrómát (4, 7, 8).

1.4.10. Keratitis-ichthyosis-süketség (KID)-szindróma

Születéskor általában diffúz erythroderma képében jelentkeznek a kórkép. Néhány hét alatt kifejezett hámlás, majd folliculáris keratosis jelentkezik, később keratoconjunctivitis és sensoneurális süketség kialakulása jellemző (7).

1.4.11. Dorfman-Chanarin-szindróma

Újszülöttkorban a kongenitális ichthyosiform erythrodermára emlékeztető klinikai kép jellemző. A szindrómához cataracta, myopathia, sensoneurális hallásvesztés, növekedési retardáció társulhat (7).

1.5. Erythrodermával járó anyagcsere betegségek

A veleszületett, örökklődő anyagcsere-betegségekben a külféle tápanyagok lebontásában szerepet játszó enzimek defektusa (hiánya, vagy nem megfelelő működése) következtében a tápanyagok metabolizmusa zavart szenved. Ennek eredményeként bizonyos – nem kívánatos – anyagok felhalmozódnak, míg mások, amelyek a szervezet működése szempontjából fontosak, sokszor nélkülözhetetlenek, nem képződnek. Az örökletes anyagcsere betegségek rendkívül változatos tünetekkel járhatnak, szinte valamennyi szerv, szervrendszer működést befolyásolhatják. Anyagcsere betegség fennállására mindenképpen gondolnunk kell az alábbi tünetek jelentkezése esetén: az újszülött súlygyarapodása nem megfelelő, hasmenés, rekurrens fertőzések, a szomatikus és a mentális fejlődés elmaradása, neurológiai tünetek jelentkezése. Nagyon érdekes tény, hogy számos anyagcsere betegség idézhet elő meglepően hasonlós börtüneteket: a periorificiális lokalizációban megjelenő vesiculobullosus, pustulosus, pörkkel fedett vagy psoriasiform, erythemás plakkok a klasszikus acrodermatitis enteropathica börtüneteihez hasonlítanak, így összefoglalóan a tüneteket acrodermatitis dysmetabolica néven említjük (4-8).

1.5.1. Acrodermatitis enteropathica

A acrodermatitis enteropathica „klasszikus”, veleszületett formájában a cink felszívódás zavarát a főleg a duodenum és a jejunum enterocytában, valamint a vesében expresszálandó SLC39A gén által kódolt Zip4 cink transzporter fehérje genetikai defectusa idézi elő. A börtünetek születést követően rövid időn belül megjelenhetnek és szubsztitúció hiányában igen gyorsan progrediálnak: típusosan a végtagok acralis részén, a nagy ízületek extensor felszínén és periorificiálisan jelentkeznek erythemás, hámló, gyakran psoriasiform, pörkkel fedett, pustulosus, erózió, időnként vesiculobullosus jelenségeket mutató plakkok formájában. Természetesen a bőr, bőrfüggelékek érintettségén kívül számos más szerv, szervrendszer érintettsége is kialakulhat. Photophobia, blepharitis, conjunctivitis, cornea dystrophia, cataracta, anaemia, renyhe sebgyógyulási hajlam, étvágytalanság, hypogeusia, hypos-

mia, hypogonadismus, a súlyos immundeficiencia miatt szekunder infekciók alakulhatnak ki. Krónikus cink hiány esetén a szomatikus és mentális fejlődés zavara, neuropszichiátriai eltérések jönnek létre. A veleszületett forma kezelés nélkül akár rövid idő alatt letális lehet (6-8).

1.5.2. Holocarboxyláz-szintetáz deficiencia (multiplex carboxyláz-deficiencia)

Az enzimdefektus már újszülöttkorban súlyos tünetekkel jár. A periorificiális és az intertriginosus régiókra lokalizálódó dermatitis, alopecia, súlyos metabolicus acidosis, letargia, görcsök, hányás, athetosis, kóma alakulnak ki. A biotin szubsztitúció egész életen át szükséges (1, 2, 4-6).

1.5.3. Esszenciális zsírsav deficiencia

Igen ritka kórkép, néhány évtizeddel ezelőtt a teljes parenterális táplálásban részesülő kisdedeknél fordult elő (az esszenciális zsírsavak pótlása nélkül), emellett a zsírsavak felszívódási és emésztési zavara, cystás fibrosis, súlyos gastroenteritis is előidézheti. Generalizált, diffúz, finom elemű hámlás és mérsékelt fokú erythema alakul ki, hosszú távon alopecia, a súlygyarapodás elmaradása, súlyos fertőzések, anaemia, thrombocytopaenia súlyosbítják a tüneteket (2, 5, 6, 8).

1.5.4. Aminosav anyagcsere betegségek

A klasszikus aminosacidopathiák (jávorfaszirup-betegség), az organikus acidopathiák (propionsav-acidaemia, metilmalonsav-acidaemia), az ureaciklus zavarai (argininosuccinaciduria, citrullinaemia, carbamoyl foszfatáz szintetáz deficiencia) egyaránt jelentkezhetnek hámló, erythemás, acrodermatitis-szerű börtünetek formájában (6, 7).

1.5.5. Cystás fibrosis

Cystás fibrosisban ritkán figyelhetjük meg a börtünetek kialakulását, a korábban már említett acrodermatitis enteropathica-szerű klinikai kép alakul ki. Hypoproteinaemia, anaemia, alacsony szérumszintű cink és esszenciális zsírsav szint jellemző (6, 7).

1.6. Erythrodermával járó toxikus és gyógyszer adverz reakciók

1.6.1. Bórsavmérgezés

Manapság ritka entitás. A babaápolási termékekből (hintőporok és a pelenkával fedett területre alkalmazott barrier kenőcsök, paszták) származó bórsav felszívódása miatt maculopapuláris exanthaema, majd generalizált erythema, oedema és hámlás jelentkezik. A börtüneteken kívül hasmenés, hányás, alopecia, láz és irritabilitás is előfordulhatnak (7, 8).

1.6.2. Toxicus epidermális necrolysis

Gyermekekben igen ritka, kiterjedt keratinocita necrosis-sal járó kórkép, amelynek háttérben általában gyógyszeres, vagy infektív ágens kiváltó szerepe feltételezhető. Maculopapulósus exanthaema, generalizált erythema és hólyagképződés, kiterjedt epidermális necrosis alakul ki. A nyálkahártya felszínén (száj, genitáliák, conjunctiva, bronchopul-

monális és gastrointestinalis mucosa) érintettsége különböző mértékű. A barrier funkció súlyos károsodása következtében a folyadék- és elektrolit háztartás, a termoreguláció egyensúlyának felborulása, illetve a fokozott infekcióhajlam miatt az intenzív osztályos ellátás elengedhetetlen. Differenciál diagnosztikailag a Staphylococcus forrázott bőr szindrómától való elkülönítés lényeges: ez utóbbi lényegesen gyakrabban alakul ki az újszülött populációban. Szöveti képe jellegzetes: subepidermális hólyagképződés, az epidermis necrosisra figyelhető meg (4, 6, 7).

1.6.3. Vörös-ember szindróma

Intravénás vancomycin gyors (<60 perc) beadását követően, ritkábban rifampicin, teicoplanin, ceftriaxone infúzió után tranziens erythaema, súlyosabb esetben anaphylaxia léphet fel nem-specifikus hisztamin felszabadulás következményeként. Prevencióként fontos megemlíteni, hogy a vancomycin beadási sebessége <10 mg/perc legyen (megfelelően hígítva). Terápia: iv H1-receptor blokkoló készítmény, kortikoszteroid, tonogén (2, 4, 5).

2. Kiterjedt hólyagképződéssel járó újszülöttkori bőrbetegségek

2.1. Infekciós bőrbetegségek

2.1.1. Herpes simplex: lsd előző fejezet.

2.1.2. Neonatális varicella

A herpes zoster vírus a terhesség bármely időszakában előidézhethet transzplacentáris fertőzést. A terhesség kimenetelét, az embriopathia, foetopathia mértékét számos tényező befolyásolja; súlyos esetben a változatos szervrendszeri érintettséggel járó, ún. foetalis varicella-szindróma alakul ki. A terminus környékén bekövetkezett anyai fertőzés neonatális varicella kialakulását eredményezi. Az erythemás maculák, papulák, vesiculák jelentkezhetnek lokalizáltan, elsősorban, súlyos esetben azonban generalizált, haemorrhagiás, necroticus jelenségeket mutató bőrtünetek, disszeminált viscerális érintettséggel járó kórforma manifesztálódik. A szisztémás acyclovir kezelés bevezetése előtt a disszeminált neonatális varicella mortalitása 10-30% volt (8).

2.2. Hólyagképződéssel járó genodermatosisok: epidermolysis bullosa (EB)- csoport

Örökletes, változó súlyosságú, hólyagképződéssel járó betegségecsoport. Alapvetően 3 fő típusát különböztetjük meg: EB simplex, junctionális EB és dystrophiás EB. Az EB simplex Dowling-Meara már újszülöttkorban igen kiterjedt hólyagképződéssel jár: gyakran nagy méretű, haemorrhagiás hólyagok alakulnak ki. A Herlitz-típusú junctionális EB, valamint a súlyos, generalizált recesszív dystrophiás EB hasonlóan kiterjedt bullosus tünettel, denudációval, a nyálkahártya felszínének érintettségével is járó genodermatosis: a kórképek letalitása igen magas újszülöttkorban. Sajnos a terápia döntően palliatív, ennek alappillérei a következők: intenzív osztályos ellátás, megfelelő kalorigálás, fájdalomcsilla-



6.a és b ábra

Diffúz cutan mastocytosis. A gyermek bőre infiltrált, számos, feszes falú hólyag látható

pítás, a vitális paraméterek monitorizálása, infekció kontroll, speciális sebkezelés, illetve a további sérülések kialakulásának megelőzése (1, 8).

2.3. Diffúz cutan mastocytosis

Igen ritka, a bőr diffúz mastocytás infiltrációjával járó kórkép. A jellegzetes klinikai tünetek megjelenhetnek már születéskor, vagy röviddel a születést követően. A bőr infiltrált, diffúzan megvastagodott, narancsos színű papulák és plakkok, illetve diffúz erythroderma is megjelenhet. Trauma, akár minimális mechanikai behatás, nyomás hatására generalizált urticariform bőrreakció (Darier-jel) és kiterjedt hólyagképződés figyelhető meg (6.a, b ábra). A mastocytás infiltráció számos szervet érinthet: lép, máj, csontok, gastrointestinalis traktus, nyirokcsomók, és ennek megfelelően flushing, viszketés, hasmenés, hányás, hasi fájdalom, légzési nehezítettség is előfordulhat (4-8).

3. Egyéb, akut bőrgyógyászati kórképek

3.1. Purpura fulminans

A purpura fulminans akut, rapidan progrediáló, kiterjedt

bőrvérzéssel és necrosis, disszeminált intravasculáris koagulációval járó kórkép. A bőrön kezdetben erythaema és oedema észlelhető, ezt követően petechiák, ecchymosisok, infiltrált, szabálytalan alakú, fájdalmas purpuriform plakkok alakulnak ki, majd kiterjedt bullosus tünetek és necrosis jelentkeznek. A consumptió coagulopathia, DIC, többszervi elégtelenség igen gyorsan kialakulhat. Háttérben hereditár protein C és S deficiencia, kongenitális (rubeola, Toxoplasma, CMV) és postnatális fertőzések (enterovírusok, HSV, B csoportú *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*) állhatnak (1, 8).

3.2. Kasabach-Merritt-szindróma

Igen ritka, általában 3 hónapos kor előtt manifesztálódó szindróma. A rapid növekedést mutató vasculáris tumor (tuffed angioma, kaposiform haemangioendothelioma) mellett súlyos thrombocytopaenia, disszeminált intravasculáris koaguláció, vérzéses szövődmények alakulnak ki. A laborvizsgálatok során megnyúlt prothromin és aktivált parciális thromboplastin idő, csökkent fibrinogén szint, emelkedett D-dimer szint, és thrombocytopaenia jellemző. Mortalitása igen magas, terápiája összetett, multidiszciplináris megközelítést igényel (1,8).

3.3. Sclerema neonatorum

A sclerema neonatorum sokkal inkább klinikai jelenség, mintsem különálló diagnózis. Epidemiológiai adatok szerint prevalenciája lényegesen magasabb a fejlődő országokban. Rossz általános állapotú újszülötteknél és koraszülötteknél írták le a kórképet egyéb, súlyos komorbiditásokkal (hypothermia, malnutrició, diarrhoea, dehidráció, hypotensio, shock, necrotizáló enterocolitis, pneumonia, intracranialis vérzés) társulva.

A bőr diffúz megvastagodása általában röviddel a születést követően jelentkezik, a 3-4. életnapon, eleinte az alsó végtagok, majd a gluteális régió, a törzs, és az arc érintettsége is megfigyelhető (a tenyerek, a talpak és a genitális régió megkímélt). A bőr kemény, tömött, hideg tapintatú, szinte páncélszerűen korlátozza a végtagok mozgását, az arc „maszk-szerűvé” válik. A klinikai entitás háttérben a zsírsav anyagcserében szerepet játszó enzimek éretlensége, dysfunkciója áll: a zsírszövetben a telített és telítetlen zsírsavak aránya felborul, emiatt a subcutan zsírszövet konzisztenciája megváltozik, kifejezetten megkeményedik (a viscerális zsírszövet érintettsége relatíve ritkán fordul elő). A folyadék-és elektrolit háztartás, a hőháztartás felborulása, a nem megfelelő kalORIZÁCIÓ, a fehérjehiány, az oxidatív stressz jelentős mértékben fokozzák az enzimszisztéma működési zavarát.

Specifikus terápia nem áll rendelkezésre, az újszülöttek intenzív osztályos ellátást igényelnek, nagyon fontos az alapbetegségek megfelelő kezelése (1, 8).

Diagnózis

Az akut, súlyos, kiterjedt újszülöttkori bőrgyógyászati kórképek, dermatosisok diagnosztizálása és kezelése speciális,

multidiszciplináris szemléletet igényel. A diagnózis felállítása, így az oki terápia alkalmazása sok esetben jelentős kihívást jelent a klinikusok számára (1, 2, 4-8).

A következőkben összefoglaljuk a terápiás algoritmus főbb elemeit:

- Alapos, precíz bőrgyógyászati és gyermekgyógyászati fizikális vizsgálat
- A bőrtünetek, elemi jelenségek pontos leírása, a tünetek anatómiai lokalizációja, megkímélt bőrfelületnek, hám-lás jellege, típusa, körmök, haj állapota, nyálkahártya érintettség
- Anamnézis: tünetek kezdete, súlygyarapodás, táplálási nehezítettség, hasmenés, hányás, láz, visszatérő infekciók, neurológiai tünetek, gyógyszer szedés, transzfúzió
- Családi anamnézis (atópiás dermatitis, psoriasis, genodermatosisok), anyai anamnézis (infekciók, terhesség ideje alatt szedett gyógyszerek)
- Testhőmérséklet
- Laborvizsgálatok: elektrolitok, vérkép, vérgáz analízis, albumin, májfunkció, vesefunkció, C-reaktív protein, procalcitonin
- bőr-, szem-, köldökcsomó-, orr-, garat-, fülvélő, vizelet, széklet, liquor minta tenyésztés, haemokultúra, szerológiai vizsgálatok, egyéb virológiai, bakteriológiai, mycológiai mikrobiológiai vizsgálatok
- totál IgE, kvantitatív immunglobulin meghatározás, T/B-sejt funkcionális/quantitatív assay, flow citometria
- szérum cink szint, vér ammónia szint, biotinidáz és holocarboxyláz assay, szérum aminosav szint, vizelet organikus sav szint, esszenciális zsírsav szint
- trichogram
- bőr fibroblast enzim analízis
- molekuláris genetikai vizsgálatok
- hisztológia, elektronmikroszkópos és immunhisztokémiai vizsgálat
- szükség szerint képalkotó vizsgálatok (RTG, UH, CT, MRI)

Kezelés

Az erythrodermával, kiterjedt gyulladással, bullosus tünetekkel, vagy denudációval járó betegségek az epidermális barrier funkció súlyos fokú károsodást idézik elő, ennek számos nagyon fontos élettani és klinikai következménye van: a bőrön keresztül bekövetkező nagyfokú víz- és energia veszteséget, a folyadék-elektrolit háztartás és a hőháztartás egyensúlyának felborulását és hypernatraemiás dehidratációt, hypoproteinaemiát eredményezhet, illetve igen gyakran súlyos, másodlagos fertőzések komplikálják a klinikai képet. A fent említett bőrgyógyászati kórképek, genodermatosisok, súlyos intrauterin infekciók esetén szignifikánsan megnő az intrauterin retardáció, illetve a koraszülés lehetősége is, ez természetesen tovább komplikálja az újszülöttek ellátását.

Az újszülöttek túlnyomó többsége intenzív osztályos ellátást és masszív szupportív kezelést igényel. Ennek főbb elemei: a vitális paraméterek monitorizálása, a megfelelő fo-

lyadék, elektrolit pótlás, kalORIZÁLÁS és fehérjéPótlás, valamint a szoros infEkciónKONTROLL.

A bőrgyógyászati helyi kezelésben az emolliensek, gyulladáscsökkentő készítmények, hámosító készítmények, lokális dezinficiensok és kötszerek nagy körültekintéssel alkalmazhatóak. A helyi kezelés indikálásának figyelembe kell venni a fokozott transcutan abszorpció mértékét (kortikoszteroidok, salicylsav, tejsav) (1, 3, 5-8).

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjában részesül (2015-2018).

A közlemény az „Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra építve” című EFOP-3.6.1-16-2016-00008 azonosítóval rendelkező pályázaton belül a „Multidiszciplináris egészségügyi, egészségnevelési és egészségfejlesztési összefogás az egészséges gyermekvállalásért és az egészséges gyermekek megszületéséért a Dél-Alföldi régióban” alprojekt támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Ragunatha S., Inamadar A. C.: Neonatal dermatological emergencies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2010) 76 (4), 328-340.
2. Sarkar R., Garg V. K.: Erythroderma in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2010) 76 (4), 341-347.
3. Shwayder T., Akland T.: Neonatal skin barrier: structure, function, and disorders. *Dermatol Ther.* (2005) 18 (2), 87-103.
4. Ott H., Hutten M., Baron J. M. és mtsai.: Neonatal and infantile erythrodermas. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2008) 6 (12), 1070-1085.
5. Hoeger P. H., Harper J. I.: Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the “red baby”. *Arch Dis Child.* (1998) 79 (2), 186-191.
6. Kotrulja L., Murat-Susic S., Husar K.: Differential diagnosis of neonatal and infantile erythroderma. *Acta Dermatovenerol Croat.* (2007) 15 (3), 178-190.
7. Sehgal V. N., Srivastava G.: Erythroderma/generalized exfoliative dermatitis in pediatric practice: an overview. *Int J Dermatol.* (2006) 45 (7), 831-839.
8. Eichenfield L. F., Frieden I. J., Zaenglein A., and Mathes E.: (2015): *Neonatal and Infant Dermatology.* Saunders,
9. Csoma Zs.: Újszülöttkori bakteriális bőrinfekciók. *Gyermekorvos Továbbképzés.* (2017) 16 (2), 71-76.
10. Csoma Zs., Meszes A., Mader K. és mtsai.: Koraszülött generalizált papulopustulosus exanthemája-Kongenitális cutan candidiasis esete. *Gyermekgyógyászat.* (2013) 64 (3), 109
11. Csoma Zs., Tóth-Molnár E., Doró P. és mtsai.: Magától gyógyuló kolloidum bébi. *BVSZ.* (2015) 91 (3), 113-116.
12. Csoma Zs., Mari J., Franczia P. és mtsai.: Epidermolyticus ichtyosis. *BVSZ* (2016) 92 (6), 288-291.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

Genodermatosisek korszerű diagnosztikája

Up-to-date diagnostics of genodermatoses

NAGY NIKOLETTA DR.^{1,2,*}, MEDVE CZ MÁRTA DR.^{3,*}, SZÉLL MÁRTA DR.^{1,2},
Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged¹
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged²
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

Az utóbbi évtizedek intenzív genetikai és genomikai kutatómunkájának köszönhetően a genodermatosisek közé sorolt kórképek genetikai háttere napjainkra nagyrészt tisztázódott. A genodermatosisek túlnyomó többsége monogén, a klasszikus mendeli szabályok szerint öröklődő ún. ritka betegség. Tudományos munkánk egyik célkitűzése az újszülöttkorban előforduló leggyakoribb, illetve klinikailag jelentős genodermatosisek bemutatása, továbbá a genetikai diagnosztikai lehetőségek ismertetésének és a genetikai tanácsadás szerepének hangsúlyozása az érintett családok esetében az egészséges gyermekek születésének elősegítésében. Közleményünk fókuszpontjában az újszülöttkorban előforduló leggyakoribb genodermatosisek közül az ectodermális dysplasia csoport áll.

Kulcsszavak:
újszülöttkor – genodermatosis –
genetikai vizsgálat – genetikai tanácsadás
– ectodermális dysplasia

SUMMARY

Thanks to the intensive genetic and genomic research of the recent decades, the genetic background of several genodermatoses have been largely elucidated. The overwhelming majority of genodermatoses are monogenic diseases and their inheritance follow the classical mendelian rules. Genodermatoses are classified as rare diseases. One of the objectives of our scientific work is to present the most common and clinically significant genodermatoses in the neonatal age and to highlight the role of genetic diagnostics and the role of genetic counseling for the affected families in order to promote the birth of healthy children. This report focuses on the group of ectodermal dysplasias out of the most common genodermatoses occurring in newborns.

Key words:
neonatal – genodermatosis –
genetic testing – genetic counselling
– ectodermal dysplasia

Az Európai Unió országaiban azokat a megbetegedéseket tekintik ún. ritka betegségeknek, amelyek 10.000 emberből ötnél kevesebbet érintenek, a prevalencia 1:2.000 (1-3). A genodermatosisek a ritka betegségek közé tartoznak, ezért diagnosztikájukat, a betegek gondozását referencia hálózatokba szerveződött, multidiszciplinális csoportok végzik. A genodermatosisek számát több százra becsülik. A genodermatosisek főbb csoportjait tekintve megkülönböztetjük az epidermolysis bullosa csoportot, a keratinizációs zavarokat, az abnormális pigmentációval járó betegségeket, a neurokután szindrómákat, a tumor asszociált betegségeket, az ectodermális dysplasiákat, a kötőszöveti betegségeket, a vascularis malformatiókat, az immundeficienciával asszociált betegségeket és egyéb, nem besorolható kórképeket (4-6). A következőkben ebből a klinikailag és genetikailag is heterogén

genodermatosis csoportból az újszülöttkorban előforduló leggyakoribb genodermatosisek közül az ectodermális dysplasiákat tekintjük át (7-8).

Az ectodermális dysplasiák újszülöttkori vonatkozásainak bemutatása

Az ectodermális dysplasia (ED) szindrómák csoportja az embrionális ectodermából fejlődő struktúrák (bőr, haj, köröm, fogak, verejtékmirigyek) örökletes betegségeit foglalják magukban (7-8). Komplex ED szindrómák esetén a fenti tünetekhez nem-ectodermális (pl. mesodermális) eredetű struktúrák örökletes eltérései is társulnak. Az ED szindrómák 163 formáját írták le napjainkig, melyek klinikai tünetei át-

Levelező szerző: Nagy Nikolett dr.

e-mail: nagy.nikoletta@med.u-szeged.hu, nikoletta.nagy@gmail.com

*A megjelölt szerzők a kéziratot megosztott első szerzőként jegyzik

fedést mutatnak (7-8). A diagnózis feltétele legalább két ectodermalis eredetű, a bőrt, ill. a bőrfüggelékeket érintő örökletes defektus társulása egyéb nem-ectodermalis tünettől, vagy ilyen tünet nélkül. Az ED szindrómák öröklődés menete lehet autoszomális, illetve X-hez kötött, domináns vagy recesszív egyaránt, az esetek közel 20%-ában azonban mendeli öröklődés menet nem meghatározható. 75 ED szindróma genetikai háttere tisztázódott napjainkig, melyekért 77 gén és 9 kromoszóma régió felel (7-8). Az ED szindrómák klasszifikációja a nagyfokú klinikai variabilitásra és etiológiai heterogenitásra való tekintettel folyamatosan változik, ennek követése az OMIM, PubMed és ScienceDirect online adatbázisokban javasolt. A szindrómák egy részének besorolása átfedést mutat más genodermatosis csoportokkal; erre egy kiragadott példa, hogy az incontinentia pigmenti a neurocutan szindrómák, a dyskeratosis congenita a bőrdaganatok kialakulásával járó monogénes betegségek, a KID szindróma a szindrómás ichthyosisok, a pachyonychia congenita a köröm, a monilethrix a haj örökletes eltérései között is szerepelnek. Az alábbiakban az újszülöttkorban gyakoribb, klinikailag releváns szindrómákat foglaltuk össze:

A Christ-Siemens-Touraine szindrómát (hypohidroticus ED, XLHED, ED-1, OMIM 305100) a verejték és faggyúmirigyek teljes vagy részleges hiánya (anhidrosis/hypohidrosis), jellegzetes fog- (anodontia/hypodontia) és hajeltérések (hypotrichosis) triászja jellemzi (9). Öröklődés menete XLR, a szindróma hátterében az ectodysplasin A-t kódoló EDA gén (Xq13) mutációja áll. Egyéb hypohidroticus ED szindrómák AD és AR módon is öröklődhetnek. Újszülött kortól jelentkező termoregulációs zavar (fiúsecsemők más okkal nem magyarázható hyperthermiás epizódjai) hívhatja fel rá a figyelmet. A bőr száraz, áttetsző, világos, az atopiás tünetekre való hajlam fokozott. Később a hiányos fogazatban megjelenő conicus első fogak („farkasfogak”), típusos periorbitális hyperpigmentatio és ráncok, ritka, világos, vékonyszálú haj, szemöldök és szempilla, xerostomia, krónikus respiratórikus problémák, sicca szindróma tünetei jellegzetesek. Típusos craniofacialis dysmorphia (domború homlok, benyomott orrgyök, vastag ajkak, prominens áll, kicsi és alacsonyan elhelyezkedő fülek) jellemzik. Értelmi fogyatékossgal is társulhat. Tüneti terápiája mellett már folyamatban vannak klinikai vizsgálatok is az XLHED újszülöttek EDA szubsztitúciójával.

A Clouston szindrómát (hidroticus ED, ED-2, OMIM 129500) diffúz palmoplantaris keratoderma, klinikailag változatos köröm deformitás (dystrophias, hyperconvex vagy lassan növekvő köröm, micronychia, gyakori paronychia), gyér hajzat, szempilla és szemöldök (ritkán komplett alopecia), a nagy ízületek feletti hyperpigmentáció jellemzi. Öröklődés menete AD, a szindróma hátterében az GJB6 (connexin-30) gén (13q12) mutációja áll (10).

A Witkop szindróma (fog és köröm szindróma, ED-3, OMIM 189500) öröklődés menete AD, a szindróma hátterében az MSX1 gén (4p16) mutációja áll. Incidenciája 1-2:10,000. A maradandó fogak részleges vagy teljes hiánya mellett koilonychia, elvékonyodott, lassan növekvő körömlemez vagy anonychia jellemzi. A lábkörmök gyakran súlyosabban érintettek, mint a kézkörmök.

Az ectrodactylia, ectodermalis dysplasia és ajak/szájpadhasadék (EEC1 szindróma; OMIM 129900), a 7q11.2-q21.3 kromoszomális régióhoz kapcsolt, AD öröklődés menetet mutat. Vezető klinikai tünete az ectrodactylia („rákálló deformitás”), más néven hasadt kéz vagy láb, leggyakrabban a centrális sugár ujjainak (II-III. ujjak) uni- vagy bilaterális hiánya (11). A szindróma további tünete az ajak és/vagy szájjadhasadék, szemészeti tünetek (keratitis, ductus lacrimalis deformitásai, epiphora), anodontia, genitourinalis traktus anomáliái, gyér hajzat, köröm rendellenességek, ritkábban vezetési hallásvesztés.

A TP63 gén (más néven TP73L, 3q27) számos izoformát kódol, melyek különféle módon transzaktiválják a P53 gént, apoptosist indukálva. A TP63 gén mutációi felelősek számos korábbi klasszikus ED fenotípusért, úgy mint az ADULT szindróma (OMIM 103285), EEC3 szindróma (ectrodactylia-ED-ajak/szájpadhasadék szindróma-3, OMIM 604292), végtag-mamma szindróma (OMIM 603543), AEC vagy Hay-Wells szindróma (ankyloblepharon-ectodermalis defektus-ajak és szájjadhasadék, OMIM 106260), Rapp-Hodgkin szindróma (OMIM 129400). A molekuláris genetikai (a genotípus-fenotípus korrelációt feltáró) ismeretek birtokában már az AEC/Hay-Wells/Rapp-Hodgkin szindróma ill. ELA (ectrodactylia-ED-ajak/szájpadhasadék és végtag-mamma és ADULT) összevont szindróma megjelölések használatosak (12). A klasszikus fenotípus variációk jellegzetes tünetei: ADULT szindróma (ectrodactylia, kiterjedt szeplősödés, onychodysplasia, könnycsatorna anomália, hypodontia), EEC3 szindróma (ectrodactylia, ajak és szájjadhasadék, cornealis opacitások, genitourinalis traktus anomáliái, hypohidrosis, aspecifikus köröm és fog eltérések), végtag-mamma szindróma (a mamilla és a mammalis mirigyek hypotrophiája vagy hiánya, végtag anomáliák, haj és onychodysplasia, mentális retardáció). Az AEC vagy Hay-Wells szindróma és Rapp-Hodgkin szindróma esetében a klinikai tünetek széles spektrumának variációi jelentkezhetnek: ankyloblepharon /összenőtt szemrés/ és könnycsatorna anomália, craniofacialis dysmorphia /csőryszerű orr/, köröm dystrophia, hypodontia, hypohidrosis, hypospadiasis, ajak és szájjadhasadék, a hajjas fejbőr terápia rezisztens erosiv dermatitise, gyér és drótszerű hajzat vagy alopecia.

A tricho-dento-ossealis szindrómát (OMIM 190320) göndör, nehezen kezelhető haj - ami az életkor előrehaladtával javulást mutat - vékony, törekeny körmök, xerosis, fogászati eltérések (taurodontia: kisméretű fogak nagy pulpakamra mellett, zománc defektusok és színeltérések) jellemzik. A csont röntgenfelvételen fokozott denzitás és dolichocephalia észlelhető. A betegség öröklődés menete AD, hátterében a DLX3 gén (17q21.33) mutációjával.

Az incontinentia pigmenti (familiáris vagy klasszikus incontinentia pigmenti, Bloch-Sulzberger szindróma, IP2) X-hez kötött domináns módon öröklődő, igen ritka, a bőr mellett a központi idegrendszer és a szem érintettségével járó genodermatosis (OMIM 308300) (13). A kórkép hátterében az IKBKG, más néven NEMO (Xq28) gén mutációja áll, ami az érintett sejteket az apoptosis iránt fogékonyra teszi. A tünetes nők fenotípusát a random X-kromoszóma inaktiváció (dózikompenzáció) alakítja, ezért a bőrtünetek jellemzően a Blaschko-vonalakban jelentkeznek. Az érintett fiú magzatok

gyakran elhalnak, az ismertté vált kisszámú férfi beteg esetében mozaicizmus vagy Klinefelter szindróma (XXY) igazolódott.

A szegmentális bőrtünetek jellegzetesen négy, egymást követő szakaszban jelentkeznek. A vesiculáris fázisban újszülött korban szegmentálisan gyulladt, erythemas alapon vesiculák, bullák jelennek meg, melyek hetek, hónapok alatt spontán gyógyulnak. Elsősorban herpeszinfekciótól és hereditær epidermolysis bullosától szükséges elkülöníteni. A verrucosus fázisban elsősorban a végtagokon barna, hyperkeratotikus papulák és csomók alakulnak ki. A folyamat hyperpigmentációval gyógyul (hyperpigmentált fázis), a korábbi bőrtünetek helyén, de azoktól függetlenül is, dominálón a törzsön, kékesszürke, bizarr, örvényszerű rajzolatot mutató, pigmentált csíkok jelennek meg. Fiatal felnőttkorban a hypopigmentált fázis jelként elsősorban a lábakon hypopigmentált csíkok, hegek jelennek meg, a verejtékezés megszűnik ebben a régióban, heges alopecia és köröm dystrophia is kialakulhat. Fogászati tünetek (kúp alakú fogak, hiányos, hézagos fogazat), központi idegrendszeri eltérések (mentális retardáció, spasticus paralysis, epilepsia), és szemészeti manifesztációk (opticus atrophia, uveitis, strabizmus, cataracta, retrolentális pseudoglioma, retinaális vasculáris eltérések) egészítik ki a klinikai képet. A klinikai diagnózis a szövettani és molekuláris genetikai vizsgálatokkal alátámasztható. A betegek multidiszciplinális követése és gondozása szükséges.

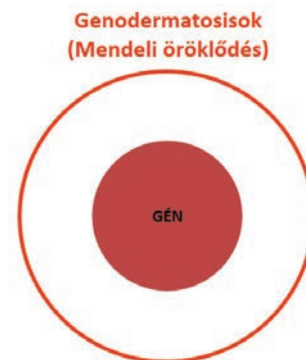
Az incontinentia pigmenti achromians (sporadikus incontinentia pigmenti, hypomelanosus Ito, IP1) nagyon ritka, neurocutan szindróma (OMIM 300337). A kórkép hátterében az Xp11 lókuszt érintő X/autoszóma transzlokációk változatos esetei állnak. Uni- vagy bilaterálisan, megelőző gyulladással vagy vesiculobullosus tünetek nélkül, a perinatális időszakból kezdődően, a Blaschko-vonalak lefutásának megfelelően hypopigmentált foltok, csíkok, változatos, bizarr alakú ívek észlelhetők. Klinikailag az incontinentia pigmenti hyperpigmentált rajzolatának negatív, inverz mintájának tűnik és alopeciával is társulhat. Szemészeti (strabizmus), neurológiai (epilepsia, mentális retardáció) és musculoskeletális (scoliosis, végtaghossz diszcrepancia) tünetek is kísérik.

A focalis dermalis hypoplasia (Goltz szindróma, OMIM 300651) autoszomális domináns öröklődés meneté, dermatológiai, szemészeti, fogászati és csontrendszeri eltérésekkel jellemezhető rendellenesség. A PORCN gén (Xp11.23) mutációja áll a hátterében, a gén terméke a porcupine protein a Wnt szignál útvonalra gyakorolt hatása révén meghatározó szerepet tölt be az embrionális szöveti struktúrák szerveződésében.

Jellemző bőrtünetei többnyire a Blaschko-vonalaknak megfelelően jelentkeznek. Fragmentált, mozaikszerű, guttált atrophias, besüppedő hypo- és hyperpigmentált foltok és csíkok, hypohydrosis, helyenként az elvékonyodott hám és basal membrán következtében a subcutan zsírszövet herniatioja észlelhető. Az arcon erythemas papulák és foltok, a testnyílások környékén és a hajlatokban (ritkábban a szájjüregben és az oesophagusban) papillomatosis, aplasia cutis-szerű léziók, heges alopecia és onychodystrophia egészíti ki a klinikai képet. Karakterisztikus radiológiai jele az osteopathia striata. Craniofacialis dysmorphia, végtag, szív és vesefejlődési rendellenesség, változatos szemészeti eltérések társulhatnak a jellegzetes dermatológiai képhez.

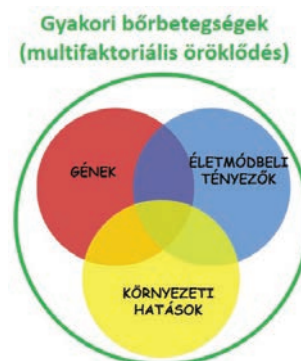
Genetikai vizsgálati lehetőségek, genetikai tanácsadás

A genodermatosisok túlnyomó többsége monogénes, a klasszikus mendeli szabályok szerint öröklődő ún. ritka betegség (1. ábra). Genodermatosis gyanúja esetén a pontos klinikai diagnózis (fenotípus) meghatározásához elengedhetetlen az anamnesztikus adatok részletes dokumentálása. Információt kell szerezni a terhesség, születés körülményeiről, vérrokonság fennállásáról. Fontos annak ismerete is, hogy az első tünetek már születéskor, vagy az első élethónapot követően, esetleg pubertáskor környékén jelentkeztek. A családi és egyéni kórtörténet tekintetében egyéb familiaris és akvirált betegségekre is figyelmet kell fordítani. A családfa megrajzolása az öröklődés menet tisztázásában nyújt fontos segítséget. Fizikális vizsgálatok során a bőr mellett a haj, a köröm, a nyálkahártyafelszínek, esetenként a fogazat, a csontok, a szem és az idegrendszer állapotát is fel kell mérni. Bőrszöveti mintavétel elvégzése előtt javasolt annak speciális technikai részleteiről, a mintát befogadó, feldolgozó diagnosztikai centrumtól információt nyerni. Molekuláris genetikai vizsgálatra a fenotípus klinikai, esetenként szindromatológiai programok segítségével végzett azonosítását követően, a feltételezett kóroki gén (gének) meghatározása után kerül sor, az érintett vagy törvényes képviselőjének genetikai tanácsadást követően adott beleegyező nyilatkozatának birtokában.



1.a ábra

Genetikai és környezeti hajlamossító tényezők genodermatosis esetében



1.b ábra

Genetikai és környezeti hajlamossító tényezők komplex, multifaktoriális bőrbetegségek esetében

Az alkalmazandó genetikai vizsgálatok technológiája széleskörű lehet, a szakirodalomból ismert genotípus-fenotípus korrelációs adatok függvényében: ún. hot-spot mutáció szűrés, teljes gén szekvencia analízis, MLPA, CGH, citogenetikai vizsgálatok, összetett genetikai háttér esetén ún. új-generációs gén szekvenálás (NGS), teljes exom szekvenálás (WES) vagy teljes genom szekvenálás (WGS).

Hazánkban jelenleg a genodermatosisek többségének specifikus, széleskörűen elérhető oki terápiaja (sejt- és génterápia) még nem elérhető, azonban klinikai terápiai vizsgálat több genodermatosisek esetében folyik világszerte (pl. hypohidrotikus ED, epidermolysis bullosa). A genodermatosisek esetében ezért a cutan és extracutan komplikációk megelőzése és kezelése az orvosi munka elsődleges célja (14). Az ED szindrómák által érintett betegek gondozása multidiszciplináris stratégia kialakítását igényli: bőrgyógyászat (xerosis, ekzema, alopecia kezelése), fogászat (orálhigiéniai kezelések, fogpótlások), szemészet (cornea status követése, rendszeres műkönyv használat), társult immundeficiencia esetén belgyógyászati, immunológiai és infektológiai kontroll (preventív vagy terápiai antibiotikum kezelések), anhidrotikus/hypohidrotikus formákban fokozott figyelmet kell fordítani a thermoreguláció egyensúlyára. X-kromoszómához kötött, hypohidrotikus ED (Christ-Siemens-Touraine szindróma) kezelésére a humán immunoglobulin G1 konstans szakasz – humán ectodysplasin-A1 receptor-kötő domén fúziós fehérje adásával folynak új terápiai próbálkozások. Allogén hemopoetikus őssejt transzplantációt immundeficienciával társuló ED szindróma esetében már kis esetszámmal végeztek, azonban a gyakori poszttranszplantációs szövődmények észlelése ennek a terápiai megközelítésnek a széleskörű alkalmazhatóságát behatárolja (15, 16).

A klinikai genetikai tanácsadói munka feladata a betegség természetéről, etiológiájáról és az ismétlődés kockázatáról való információ nyújtása, valamint az életminőséget nagy fokban rontó vagy akár az életet is veszélyeztető genodermatosisek esetén - az érintettek körében - a prevenció lehetőségéről való tájékoztatás. A DNS-alapú prenatális diagnosztika a terhesség korai szakaszában a chorionboholó biopszia vagy a genetikai amniocentézis révén vett, a magzattal genetikailag identikus minta vizsgálatával valósul meg.

Megbeszélés

Az elmúlt 25 évben a genetika területén bekövetkezett robanásszerű technológiai fejlődés eredményeként a genodermatosisek genetikai hátterének feltérképezésében is óriási előrelépések történtek. A jelenlegi ismereteink alapján elmondható, hogy valamennyi genodermatosisek kialakulásának hátterében genetikai tényezők a meghatározóak. A genodermatosisek genetikai hátterére jellemző, hogy egy adott gén egy genetikai mutációja a felelős, mely általában öröklődik a családban. A közleményben részletesen bemutatott ritka, monogénes bőrgyógyászati betegségek közös jellemzője, hogy klinikai és genetikai hátterük komplex ismerete már korán felhívhatja a gyermekbőrgyógyász szakorvos figyelmét az adott betegségre. Fontos hangsúlyozni, hogy sok esetben a

bőrgyógyászati tünetek kialakulása megelőzheti az esetleges belszervi tünetek kialakulását, így az újszülöttkori bőrgyógyászati szakvizsgálat kiemelkedő jelentőségű a betegség diagnosztizálása, az esetleges társuló nem bőrgyógyászati tünetek felderítése és a betegség progressziójának követése szempontjából. A genetikai háttér pontos felderítése révén pedig az érintett családok számára a prenatális diagnosztikai lehetőségek felajánlásával az egészséges utódok születése is elősegíthető. Mindezek tekintetében a kóroki genetikai eltérés feltérképezése szintén óriási jelentőséggel bír az érintett betegek, illetve családok számára.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az „Intelligens élettudományi technológiák, módszertanok, alkalmazások fejlesztése és innovatív folyamatok, szolgáltatások kialakítása a szegedi tudásbázisra építve” című EFOP-3.6.1-16-2016-00008 azonosítóval rendelkező pályázaton belül a „Multidiszciplináris egészségügyi, egészségnevelési és egészségfejlesztési összefogás az egészséges gyermekvállalásért és az egészséges gyermekek megszületéséért a Dél-Alföldi régióban” alprojekt támogatásával jött létre.

IRODALOM

1. Oláh É.: A klinikai genetika alapjai. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 1999.
2. Oláh É.: Klinikai genetika. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2015.
3. Papp Z.: Klinikai genetika. Golden Book Kiadó. Budapest, 1995.
4. Visinoni Á. F. és mtsai.: Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review. Am J Med Genet Part A (2009) 149A, 1980-2002.
5. Török É., Rutkai K.: Gyermekbőrgyógyászat. Medicina könyvkiadó Rt, 3. javított kiadás. Budapest, 1997.
6. Tadini G.: Atlas of Genodermatoses (second edition) CRC Press, 2015.
7. Pagnan N. A. B. és mtsai.: Update on ectodermal dysplasias clinical classification. Am J Med Genet Part A (2013) 164A, 2415-2423.
8. Kárpáti S.: Bőrgyógyászat és Venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2013.
9. Kinyó A. és mtsai.: A newly identified missense mutation of the EDA1 gene in a Hungarian patient with Christ-Siemens-Touraine syndrome. Arch Dermatol Res (2014) 306, 97-100.
10. Avshalumova L. és mtsai.: Overview of skin diseases linked to connexin gene mutations. Int J Dermatol (2014) 53, 192-205.
11. Felipe A. F. és mtsai.: Corneal changes in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip and palate syndrome: case series and literature review. Int Ophthalmol (2012) 32, 475-480.
12. Koch P. és mtsai.: Modeling AEC-New approaches to study rare genetic disorders. Am J Med Genet A (2014) 164A, 2443-2454.
13. Kiss P.: Szindróma Atlasz. Golden Book Kiadó Kft. Budapest, 2000.
14. Cranston A. és mtsai.: Tropomyosin Receptor Antagonism in Cyliodermatosis (TRAC), an early phase trial of a topical tropomyosin kinase inhibitor as a treatment for inherited CYLD defective skin tumours: study protocol for a randomised controlled trial. Trials (2017) 18, 111.
15. Dupuis-Girod S. és mtsai.: Successful allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in a child who had anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. Pediatrics. (2006) 118(1), 205-11.
16. Fish JD. Et és mtsai.: Challenges in the use of allogeneic hematopoietic SCT for ectodermal dysplasia with immune deficiency. Bone Marrow Transplant. (2009) 43(3), 217-21.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2017. 12. 29.

Szerzett cink-hiány esete koraszülöttnben

Acquired zinc-deficiency in a premature neonate

CSOMA ZSANETT RENÁTA DR.¹, FRANCZIA PÉTER DR.^{1,2}, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,3},
NAGY NIKOLETTA DR.^{1,3,4}

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika, Szeged¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika
és Gyermek Egészségügyi Központ, Szeged²

MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged³

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők közleményükben egy extrém koraszülött esetét ismertetik. A gyermek 11 hetes újszülött intenzív osztályos ápolást követően került otthonába. Egy héttel később jelentkeztek bőrtünetei: a fülon, az orron, a homlokon, az orcákon színes gombostűfejnyi, lencsényi barnás-erythaemás erodált felszínű, helyenként mézszárga színű pörkkel fedett foltok, papulák, a kezujjakon, a kézfejekon, a csuklókon, a bokákon, a lábfejekon és a lábujjakon barnás színű foltok, plakkok alakultak ki (1. ábra). Lokális antibiotikus, antiinflammatorikus, hámosító kezelés mellett egy hét alatt a tünetek kifejezetten progrediáltak. Az akrális lokalizációban feszes falú hólyagok jelentek meg, az arcon és a hajas fejbőrön lévő tünetek kiterjedése, az erozió és a pörkképződés mértéke fokozódott (2. ábra). A klinikai tünetek alapján elsődlegesen cink-hiány okozta acrodermatitis enteropathica diagnózisa merült fel, az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok ezt megerősítették. 3 mg/tskg/die dózisban cink-szulfát terápiát indítottak. A szubsztitúciós kezelés beállítását követően a klinikai tünetek igen gyors, drámai javulását észlelték, a csecsemő 10 nap elteltével tünetmentes lett (3. ábra). Az elvégzett genetikai vizsgálat kizárta a SLC39A4 gén defektusát.

Kulcsszavak:

koraszülött – cink-hiány – acrodermatitis –
cink-szubsztitúció

SUMMARY

The extremely premature male infant was born at 27th weeks' gestation, and he was exclusively breast fed. He was emitted home after 11 weeks of neonatal intensive care. There was no diarrhoea or other gastrointestinal disorder, and failure of thrive in the history of the infant. After one week, small brownish-red, eroded macules and papules with honey-yellow-coloured crusts developed on the cheeks, forehead, nose and ears, and also brown macules, plaques, and bullae appeared on his fingers, hands, wrists, ankles, feet, and toes. Despite multiple topical antibacterial and anti-inflammatory treatments with the supposed diagnosis of impetigo, a significant worsening of the clinical symptoms observed. Laboratory testing demonstrated an unusually low serum zinc level, which supported the diagnosis of acquired zinc-deficiency of prematurity. The introduction of supplementation therapy resulted in a rapid and significant improvement of the clinical symptoms within days. Molecular genetic testing did not reveal any mutation in the SLC39A4 gene, so the classic form of acrodermatitis enteropathica could be ruled out.

Key words:

premature neonate – zinc-deficiency –
acrodermatitis – zinc supplementation

Közleményünkben egy extrém koraszülött esetét ismertetjük. A fiúgyermek 27. gesztációs hétre, az édesanya II/2. terhességéből, Apgar 6/8/8 statusszal, 1100 grammal, uterus bicornisból, medencevégű fekvéssel sectio caesareaval született. Szteroid profilaxisban nem részesült. Születést követően spontán légzése nem volt kielégítő, emiatt intubálás, intratracheális sur-

factant kezelés, Neopuffos lélegeztetés történt. Az újszülött az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ Neonatális Intenzív Centrumába került felvételre. A felvételt követően jó spontán légzés miatt extubálás történt, azonban légzéstámogatást (nCPAP és nBiPAP) 40 napig, extra oxigént az inkubátortérben további 5 napig igényelt.

Levelező szerző: Csoma Zsanett Renáta dr.
e-mail: csoma.zsanett@med.u-szeged.hu



1.a ábra

A fülön, az orron, a homlokon, az orcákon és az állon színes gombostűfejnyi, lencsényi barnás-erythaemás erodált felszínű, helyenként mézsárga színű pörkkel fedett foltok és papulák láthatóak



1.b ábra

A csuklókon, kézujjakon és kézfejekken barna színű, elmosódott határú, szabálytalan alakú foltok



1.c ábra

A bokákon és a lábfejekken barna színű foltok, papulák és plakkok

Osztályos ápolásának 4. napján véres székletürítés, epés reziduum, emelkedett gyulladásoz paraméterek jelentkeztek, az elvégzett hasi UH vizsgálat necrotizáló enterocolitis maradványtüneteit írta le, emiatt teljes parenterális táplálás, antibiotikus és inraevénás immunglobulin kezelés indult. Javuló klinikai állapot és normalizálódó gyulladásoz paraméterek mellett enterális táplálása 15 nap elteltével indult újra elementáris tápszerrel, majd saját anyatejjel. Anaemia miatt három alkalommal részesült vörösvértest transzfúzióban.

Szívzörejeének háttérében a kardiológiai szakvizsgálat záródoban lévő ductus arteriosust, hypertrophiás szívizomzatot véleményezett. Szemészeti szakvizsgálat retinopathiát nem igazolt. Az agyi UH vizsgálat, a hallásvizsgálat és az újszülöttkori anyagcsere-szűrővizsgálatok kóros eltérést nem mutattak.

A gyermek 11 hetes újszülött intenzív osztályos ápolást követően került otthonába. Per os vas-és folsavpótlás, hypophosphataemia miatt foszforpótlás, besűrűsödött epe szindróma miatt ursodeoxycholsav, valamint C-, D- és K-vitamin kezelés történt.

Egy héttel később jelentkeztek bőrtünetei: a fülön, az orron, a homlokon, az orcákon színes gombostűfejnyi, lencsényi barnás-erythaemás erodált felszínű, helyenként mézsárga színű pörkkel fedett foltok, papulák, a kézujjakon, a kézfejekken, a csuklókon, a bokákon, a lábfejekken és a lábujjakon barnás színű foltok, plakkok alakultak ki (*1.a, b, c ábra*). Gyermekgyógyászati szakrendeléseken bakteriális infekció, impetigo lehetősége merült fel, azonban a lokális, majd a szisztémás antibiotikus és helyi antiflogisztikus, hámosító kezelése mellett a tünetek kifejezetten progrediáltak. Az akrális lokalizációban feszes falú hólyagok jelentek meg, az arcon és a hajas fejbőrön lévő tünetek kiterjedése, az erozió és a pörkképződés mértéke fokozódott (*2.a, b, c ábra*). Gyermekbőrgyógyászati szakvizsgálat során a klinikai tünetek alapján elsődlegesen cink-hiány okozta acrodermatitis enteropathica diagnóza merült fel, az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok ezt megerősítették (szérum cink szint: 4,8 μmol/l). 3 mg/tskg/die dózisban cink-szulfát terápiát indítottunk. A



2.a ábra

A bőrtünetek kifejezett progressziója észlelhető: az orcákon és az állon konfluáló, erodált felszínű, pörkkel fedett plakkok láthatóak



2. b, c ábra

A kézujjakon, a kézfejekken, a lábujjakon és a lábfejekken hólyagképződés, erosio, lemezes hámlás figyelhető meg

szubsztitúciós kezelés beállítását követően a klinikai tünetek igen gyors, drámai javulását észleltük, a csecsemő 10 nap elteltével tünetmentes lett; kontroll laboratóriumi vizsgálatok során a cink-szint normál tartományba került (14,2 $\mu\text{mol/l}$) (3. a, b, c ábra).

Az SZTE Orvosi Genetikai intézetében genetikai vizsgálat történt acrodermatitis enteropathica irányában. A betegnél genomi DNS-ből végeztük el az acrodermatitis enteropathica háttérben álló gén, az SLC39A4 kódoló szakaszainak és az azokkal határos intronális szakaszok direkt szekvenálását. Az SLC39A4 gén vizsgált szakaszain és az azokkal határos intronális szakaszokon genetikai vizsgálatunk során három misz-szensz polimorfizmust azonosítottunk (rs2281838, rs1871533, rs1871534), mutációnak imponáló genetikai variáns nem igazolódott.

Megbeszélés

Az acrodermatitis enteropathica diagnózist Danbolt és Closs vezette be 1942-ben (1), azonban közel 30 év telt el, amíg a betegség háttérben fennálló cink kóroki szerepe igazoló-



3. a, b, c ábra

A cink pótlást követően teljes gyógyulás észlelhető

dott, a betegség genetikai háttérét pedig 2003-ban sikerült azonosítani. A kórkép igen ritka (prevalencia: 1:500000), autoszomális recesszív öröklésmentet mutat; a cink felszívódás zavarát a főleg a duodenum és a jejunum enterocytában, valamint a vesében expresszáldó SLC39A gén által kódolt Zip4 cink transzporter fehérje genetikai defetusa idézi elő (8q24.3 locus) (2). A cink a szervezet számára nélkülözhetetlen, esszenciális nyomelem, közel 1000 metallo-enzim al-

kotórésze. A szervezetünkben lévő cink mennyisége 2-3 g, ennek mintegy 6%-a található meg a bőrben. A szervezet nem tud nagy mennyiségű cinket raktározni, a raktárak viszonylag gyorsan kimerülnek. A napi cink szükséglet gyermekek számára 2-11 mg, felnőttek számára 8-11 mg. Számos biológiai funkcióval rendelkezik: kardinális szerepet játszik a DNS, az RNS, a fehérje, a szénhidrát és a vitamin anyagcsere szabályozásában, a sejtproliferáció és differenciálódás szabályozásában, a szöveti regeneráció, a sebgyógyulás folyamatában, nélkülözhetetlen az immunrendszer működéséhez, antiinflammatorikus, antioxidáns, membránstabilizáló hatással is rendelkezik (3-9).

Míg a klasszikus, veleszületett cinkhiány szerencsére igen ritka betegség, addig szerzett formája lényegesen gyakrabban fordul elő, egyes felmérések szerint a fejlődő országok lakosságának közel egyharmadát sújtja (a 6 hónapos és 5 éves kor közötti populáció halálozásának hátterében 4,4 %-ban a cink hiány áll). A szerzett cink hiány hátterében állhat a megnövekedett igény (terhesség, szoptatás, koraszülöttek), csökkent bevitel (malnutrició, alkoholizmus, vegetarianizmus, étkezési zavarok, elhúzódo parenterális táplálás), csökkent enterális felszívódással járó betegségek (gyulladásos bélbetegségek, coeliakia, krónikus hasmenés, enterális bypass műtétek, krónikus pancreatitis, cystás fibrosis, gyógyszer indukálta enteropathia), fokozott veszteséggel járó állapotok (fertőzés, égés, generalizált exfoliatív dermatitisek, malignus betegségek, krónikus veseelégtelenség, krónikus májbetegségek, bizonyos gyógyszerek hatása) (7, 10-15).

A terhesség során a cink transzplacentáris aktív transzportjának köszönhetően a magzat keringésében magasabb a cink koncentrációja, mint az anyai keringésben. Egy 32 hetes magzatban a cink összes mennyisége 35 mg, ennek értéke terminus környékén már 65 mg.

A koraszülöttek különösen veszélyeztetettek a cink hiány kialakulása szempontjából. Ebben több tényező játszik szerepet: a raktározott cink mennyisége alacsony (a cink raktárak feltöltődése a terhesség harmadik trimeszterében történik), a cink intesztinális felszívódása csökkent (enterocolitis), a koraszülött és alacsony születési súlyú csecsemők felgyorsult növekedése fokozott cink igényt von maga után. A cinkhiány kialakulása szempontjából jelentős rizikófaktor az elhúzódo parenterális táplálás is. Koraszülöttekben gyakori szövődmény az enterocolitis, ebben a kórállapotban egyrészt csökkent a cink felszívódása, másrészt fokozott a cink veszteség is. Necrotizáló enterocolitisben teljes parenterális táplálás szükséges, ilyenkor nagyon fontos a megfelelő cink szupplementációról gondoskodni. Napi cink igény újszülöttekben 0,6-7,5 $\mu\text{mol/kg/die}$ (16-18).

Akár veleszületett, akár szerzett formáról van szó, a klinikai tünetek igen jellegzetesek: dermatitis, hasmenés, alopecia triász képében jelentkeznek. Veleszületett formában a panaszok már röviddel a születést követően, illetve anyatejes táplálás esetén elválasztás után lépnek fel (az anyatej és a tehéntej cink tartalma megegyező, azonban az anyatejben lévő cink biohasznosulása lényegesen jobb). A bőrtünetek típusosan a végtagok acralis részén, a nagy ízületek extensor felszínén és periorificiálisan (szem, orr, száj, anogenitális régió környéke) jelentkeznek, erythaemás, hámló, gyakran

psoriasiform, pörkkel fedett, putsulosus, erozív, időnként vesiculobullusos jelenségeket mutató plakkok formájában, emellett chelitis angularis, stomatitis, később körömelterések, onycholysis, barázdák, paronychia, onychodystrophia is kialakulhatnak. A haj gyérül, kivilágosodik, elvékonyodik, alopecia alakulhat ki. Természetesen a bőr, bőrfüggelékek érintettségén kívül számos más szerv, szervrendszer érintettség is kialakulhat. Photophobia, blepharitis, conjunctivitis, cornea dystrophia, cataracta, anaemia, renyhe sebgyógyulási hajlam, étvágytalanság, hypogeusia, hyposmia, hypogonadismus, a súlyos immundeficiencia miatt szekunder infekciók alakulhatnak ki. Krónikus cink hiány esetén a szomatikus és mentális fejlődés zavara, neuropszichiátriai eltérések jönnek létre. A veleszületett forma kezelés nélkül akár rövid idő alatt letális lehet (11, 16, 19-21).

A diagnózis felállításában fontos a szérum cink szint meghatározás elvégzése (normál szint felnőttekben: 6,7–18,4 $\mu\text{mol/l}$, újszülöttekben 9,2–13,8 $\mu\text{mol/l}$), az esetek 30 %-ában azonban az érték nem informatív, normál szérum cink szint mellett is manifeszt klinikai tünetek lehetnek jelen. Az esetek jelentős részében az alkalikus foszfatáz (cink-dependens enzim) csökkent szintje is megfigyelhető, illetve a cink szállítását végző albumin szint meghatározás is lényeges. Speciális vizsgálatok, úgy mint a réz-cink szuperoxid dizmutáz, lymphocita-5'-nukleotidáz, vvt metallothionein meghatározása is szóba jöhet a diagnózis felállítása során (7, 11, 16, 19).

A szövettani kép nem specifikus, hasonló az egyéb hiányállapotokban kialakult (pellagra, necrolyticus migrátoros erythema) dermatitisben látottakhoz: hyperkeratosis, parakeratosis, acantholysis, necroticus keratinocyták, intraepidermális hólyagképződés, spongiosis, a papilláris dermis oedemája, perivascularis lymphocytás infiltráció, tágult és kanyargós lefutású kapillárisok figyelhetőek meg (11, 16, 19-21). Differenciál diagnosztikai szempontból seborrhoeás dermatitis, atópiás dermatitis, psoriasis, impetigo, mycotikus infekció, epidermolysis bullosa, pellagra, glucagonoma szindróma, pseudoglucagonoma szindróma, kongenitalis periorificiális és palmoplantaris keratoderma jön szóba elsődlegesen. (16, 20, 21)

A kórkép kezelésében legfontosabb az azonnali cink pótlás biztosítása. A kezelés leggyakrabban cink-szulfát készítmény, ritkábban cink-acetát, cink-gluconát, cink-aminosav kelátok formájában történik. A szubsztitúciós kezelés beállítását követően a klinikai tünetek igen gyors, drámai javulását észlelhetjük, már néhány nap alatt szignifikánsan csökken mind a hasmenés mértéke, mind a bőrtünetek kiterjedése, megelőzve a szérum cink szint normalizálódását. A teljes gyógyulás általában 2-4 hét alatt következik be. A napi dózist individuálisan kell meghatározni, ez általában 1-3 mg/tskg elemi cinket jelent. Veleszületett cink-hiányban a szubsztitúciós kezelést egész életen át kell folytatni, 3-6 havonta szükséges a szérum cink szint ellenőrzése (7, 11, 16, 20, 21).

Érdekeség, hogy a veleszületett és szerzett cink-hiány mellett számos anyagcsere betegségben, így aminosav anyagcsere zavarokban, organikus aciduriákban, az ureaciklus zavarokban, az esszenciális zsírsavszintézis zavarokban, biotinodáz-

deficienciában, esszenciális aminosav és zsírsav, valamint biotin hiánnyal járó állapotokban, phenylketonuriában, Hartnup-betegségben is klinikailag teljesen hasonló, acrodermatitis-szerű tünetek kialakulását észlelhetjük (főleg az elágazó láncú aminosavak veleszületett vagy diétás megszüntetéséből származó hiánya vezet a tünetek kialakulásához) (22–33).

Köszönetnyilvánítás

Dr. Csoma Zsanett Renáta a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjában részesül (2015–2018).

IRODALOM

- Danbolt N., Closs J.: Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venereol.* (1942) 23127-169.
- Schmitt S., Kury S., Giraud M. és mtsai.: An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Hum Mutat.* (2009) 30 (6), 926-933.
- Bibi N. Y., Cohen A. D.: Zinc in skin pathology and care. *J Dermatolog Treat.* (2006) 17 (4), 205-210.
- Brocard A., Dreno B.: Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25 (10), 1146-1152.
- Prasad A. S.: Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* (2008) 14 (5-6), 353-357.
- Bae Y. S., Hill N. D., Bibi Y. és mtsai.: Innovative uses for zinc in dermatology. *Dermatol Clin.* (2010) 28 (3), 587-597.
- Kumar P., Lal N. R., Mondal A. K. és mtsai.: Zinc and skin: a brief summary. *Dermatol Online J.* (2012) 18 (3), 1
- Marklova E.: Microelements and inherited metabolic diseases. *Acta Medica (Hradec Kralove).* (2002) 45 (4), 129-133.
- Prasad A. S.: Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr.* (2009) 28 (3), 257-265.
- Strumia R.: Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol.* (2005) 6 (3), 165-173.
- Gehrig K. A., Dinulos J. G.: Acrodermatitis due to nutritional deficiency. *Curr Opin Pediatr.* (2010) 22 (1), 107-112.
- Crone J., Huber W. D., Eichler I. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption as the presenting sign of cystic fibrosis—case report and review of the literature. *Eur J Pediatr.* (2002) 161 (9), 475-478.
- Kim S. T., Kang J. S., Baek J. W. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica with anorexia nervosa. *J Dermatol.* (2010) 37 (8), 726-729.
- Cunha S. F., Goncalves G. A., Marchini J. S. és mtsai.: Acrodermatitis due to zinc deficiency after combined vertical gastropasty with jejunoileal bypass: case report. *Sao Paulo Med J.* (2012) 130 (5), 330-335.
- Atzori L., Pinna A. L., Mantovani L. és mtsai.: Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department—Cagliari University (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 (11), 1424-1430.
- Neonatal and Infant Dermatology. (Eds: Eichenfield L. F., Frieden I. J., Zaenglein A. and Mathes E.) 3rd ed. Elsevier (2015)
- Terrin G., Berni C. R., Di Chiara M. és mtsai.: Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients.* (2015) 7 (12), 10427-10446.
- Castillo-Duran C., Weisstaub G.: Zinc supplementation and growth of the fetus and low birth weight infant. *J Nutr.* (2003) 133 (5 Suppl 1), 1494S-1497S.
- Thrash B., Patel M., Shah K. R. és mtsai.: Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part II. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68 (2), 211-233.
- Perafan-Riveros C., Franca L. F., Alves A. C. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* (2002) 19 (5), 426-431.
- Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. A Textbook of Skin Disorders of Childhood and Adolescence. (Eds: Paller A. S. and Mancini A. J.) 4th ed. Saunders (2011).
- Tabanlıoglu D., Ersoy-Evans S., Karaduman A.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption in metabolic disorders: acrodermatitis dysmetabolica is proposed as a better term. *Pediatr Dermatol.* (2009) 26 (2), 150-154.
- Pascual J. C., Matarredona J., Mut J.: Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Dermatol.* (2007) 24 (4), 394-396.
- Kim S. K., Hwang J. S., Kang H. Y. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with combined deficiency of zinc and amino acids. *Int J Dermatol.* (2009) 48 (8), 909-910.
- Samady J. A., Schwartz R. A., Shih L. Y. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption in an infant with nonketotic hyperglycinemia. *J Dermatol.* (2000) 27 (9), 604-608.
- Pascual J. C., Matarredona J., Mut J.: Acrodermatitis enteropathica-like dermatosis associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Dermatol.* (2007) 24 (4), 394-396.
- De Raeve L., De Meirleir L., Ramet J. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like cutaneous lesions in organic aciduria. *J Pediatr.* (1994) 124 (3), 416-420.
- Howard R., Frieden I. J., Crawford D. és mtsai.: Methylmalonic acidemia, cobalamin C type, presenting with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol.* (1997) 133 (12), 1563-1566.
- Bosch A. M., Sillevsmit J. H., Van Gennip A. H. és mtsai.: Iatrogenic isolated isoleucine deficiency as the cause of an acrodermatitis enteropathica-like syndrome. *Br J Dermatol.* (1998) 139 (3), 488-491.
- Ozturk Y.: Acrodermatitis enteropathica-like syndrome secondary to branched-chain amino acid deficiency in inborn errors of metabolism. *Pediatr Dermatol.* (2008) 25 (3), 415-4170.
- Lee J. Y., Chang S. E., Suh C. W. és mtsai.: A case of acrodermatitis enteropathica-like dermatosis caused by ornithine transcarbamylase deficiency. *J Am Acad Dermatol.* (2002) 46 (6), 965-967.
- Tain Y. L., Huang S. C., Hung F. C. és mtsai.: Acrodermatitis enteropathica-like eruption during treatment of maple syrup urine disease: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* (1996) 37 (5), 357-360.
- Giacoia G. P., Berry G. T.: Acrodermatitis enteropathica-like syndrome secondary to isoleucine deficiency during treatment of maple syrup urine disease. *Am J Dis Child.* (1993) 147 (9), 954-956.

Érkezett: 2017. 12. 27.

Közlésre elfogadva: 2018. 01. 03.

Újszülöttkori farmakológia: láz- és fájdalomcsillapítás, infekció kezelés

Newborn pharmacology: fever and pain management, systemic treatment of infections

MAJOROVICS ÉVA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Az intenzív osztályokon kezelt újszülöttek és koraszülöttek egy részénél gyakran közvetlenül a megszületést követően már jelen vannak bőrbetegségek, míg másoknál az ápolás során alakulnak ki az életkori sajátosságok és invazív beavatkozások következtében. A bőrelváltozások sok esetben kellemetlen, fájdalmas ingert jelentenek az újszülöttek számára, így ezek észlelése, a nyugtatás és a fájdalomcsillapítás egyre fontosabbá vált ellátásuk során.

Az újszülött intenzív ellátás során gyakran fordulnak elő virális, bakteriális és gombás eredetű fertőzések; emellett a kiterjedt gyulladással, denudációval járó bőrbetegségeknek is gyakori szövődésményei az infekciók. A fertőzések kimeneteletét számos tényező befolyásolja.

Infekció gyanúja esetén a kórokozó gyors azonosítása szükséges mikrobiológiai mintavételt követően, majd a mielőbbi antimikrobás kezelés megkezdése. Az újszülöttek gyógyszeres terápiája az éretlenség, a fejletlen szerv- és szabályozó rendszerek, valamint a folyadékterek eltérő megoszlása miatt szigorú protokollok alapján történik. A kezelés időtartamát, gyakoriságát és a gyógyszer dózisát általában a terhességi és postnataális kor, valamint a testsúly határozza meg.

Kulcsszavak:

újszülött – gyógyszeres kezelés – gyulladás
– fájdalomcsillapítás – fertőzések –
antibiotikum terápia

SUMMARY

Some newborns and premature babies have dermatological diseases immediately after birth, while others will develop cutaneous symptoms during treatment of other diseases due to age specific characteristics or as a result of invasive procedures. In many cases skin lesions are distressing and painful thus it is important to detect and treat them, and provide adequate sedation and analgesia.

Bacterial, viral and fungal infections are common in neonates at intensive care units; in addition, infections are commonly associated with skin diseases with extensive inflammation and denudation. The outcome is influenced by a number of factors.

In the event of a suspected infection, it is necessary to identify the pathogen with microbiological sampling and to start antimicrobial treatment early. Neonatal drug therapy is based on rigorous protocols considering the followings: immaturity, underdeveloped organ and regulatory systems and different distribution of body fluid compartments. The duration, frequency and dose of medication are usually determined by the body weight, the gestational and the postnatal age.

Key words:

newborn – drugs – inflammation
– analgesia – infections –
antibiotic therapy

Rövidítések

NSAID – Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
GBS – Group B Streptococcus
CNS – Coagulase-negative Staphylococcus
CRP – C-reaktív protein
ESBL – Extended-Spectrum Beta-Lactamase
CMV – Cytomegalovírus
HSV – Herpes simplex vírus

VZV – Varicella-zoster vírus
HIV – Human Immunodeficiency Virus
EBV – Epstein-Barr vírus
DIC – Disseminated intravascular coagulation
VZIG – Varicella-zoster immunoglobulin
IVIG – Intravénás immunoglobulin
TPN – Total parenteral nutrition
VLBW – Very low birth weight

1. Láz és fájdalomcsillapítás

A különböző kémiai, mechanikai vagy hőhatások, illetve a gyulladás következtében számos fájdalomkeltő mediátor (pl. tejsav, prosztaglandinok, hisztamin, szerotonin, stb.) szabadul fel a szervezetben, melyek ingerületbe hozzák a fájdalomérző idegvégződéseket. Az ingerület a felszálló idegpályákon és a thalamuson keresztül jut el az agykéreghez, amely a fájdalom tudatosulásának helye.

Bár a korábbi feltételezések szerint az újszülöttek éretlen idegrendszerük miatt nem, vagy a felnőttekhez és a nagyobb gyermekekhez képest sokkal kevésbé érzékelik a fájdalmat, napjainkra bizonyítottá vált, hogy azt már a magzatok is érzékelik a harmadik trimeszertől kezdve. Egyes tanulmányok szerint a koraszülöttek jóval érzékenyebbek a stresszes vagy kellemetlen ingerekkel járó beavatkozásokra, az ismételt vagy elhúzódó fájdalom pedig jelentős hatással van a morbiditásra és mortalitásra, valamint a későbbi fejlődésre és viselkedésre is. Bár a fájdalom hatására akaratlagos (pl. menekülés, mimika) és akaratlan (pl. vegetatív, endokrin) reakciók alakulnak ki, újszülötteknél és koraszülötteknél a fájdalom fokának megítélése nem egyszerű, hiszen erre adott reakciójuk nem minden esetben egyértelműen felismerhető. A fájdalom megítélésében segítségünkre lehetnek a folyamatosan monitorizált vitális paraméterek (pl. pulzusszám, vérnyomás és légzésszám emelkedése), valamint a különböző metabolitok és hormonok (pl. vércukor, laktát, inzulin, kortizol stb.) vérszintjének változásai.

A születést követően az újszülöttek gyakran vannak kitéve fájdalmas és kellemetlen ingereknek, különösen a Neonatális Intenzív Centrumokban (1. táblázat). Éppen ezért egyre inkább fontossá vált a kezelésüket, ellátásukat kísérő diszkomfort érzések mielőbbi észlelése, enyhítése vagy megszüntetése minden esetben.

Alapvetően fájdalomcsillapító (analgetikus) és nyugtató (szedatív) hatású készítményeket használhatunk az újszülöttkori fájdalomcsillapításban. Bizonyos esetekben azonban elegendő lehet a nem gyógyszeres, nyugtató hatású lehetőségek alkalmazása is. Ezek közé tartozik:

- nyugodt, csendes környezet biztosítása (a zaj- és a fény csökkentése)
- kényelmes pozíció kialakítása, mozgás csökkentése, „fészek” kialakítása
- melegen tartás (pólyázás, betakarás)
- kíméletes bánásmód (bőrkontaktus, „kenguru-módszer”)
- szoptatás/mellre helyezés, cumiztatás
- per os glükóz (25%-os szacharóz oldat) adagolása

Analgetikus hatással bírnak a helyi érzéstelenítők, az általános érzéstelenítők, a nem kábító és a kábító fájdalomcsillapítók. A különböző gyógyszercsoportba tartozó vegyületek a fájdalom feldolgozásának különböző szintjén hatnak.

1.1. Általános és helyi érzéstelenítők (anaestheticumok)

Az általános érzéstelenítők közé olyan gyógyszerek tartoznak, melyek a központi idegrendszerre gyakorolt hatásuk miatt narkózist okoznak. Ennek célja a fájdalommentesség, az amnézia, az öntudatlanság, a reflexhiány és az izomrelaxáció együttes kialakítása. Ezen inhalációs és intravénásan adható narkotikumokat általában műtéti körülmények között, aneszteziológusok alkalmazzák sebészeti beavatkozást igénylő újszülötteknél és koraszülötteknél.

A helyi érzéstelenítők olyan vegyületek, melyek megfelelő koncentrációban helyileg alkalmazva átmenetileg gátolják az idegvezetést mind a motoros, mind pedig a szenzoros rostokban. A helyi érzéstelenítés lehet felületi, infiltrációs, vezetési, intravénás regionális, spinális vagy epiduralis. El-

Fájdalmas ingerek	Kellemetlen ingerek
orr- vagy garatleszívás (a szülőszobán már nem végezzük rutinszerűen)	ápolás/pelenkázás
intubáció	fürdetés
vérvétel/sarokszúrás (a kapilláris mintavételt fájdalmasabbnak tartják, mint a vénapunkciót)	súlymérés
lumbalpunkció	vérvnyomás mérés
katéter vagy nasogastricus szonda levezetése, drainage	szemészeti- és hallásszűrés
súlyos klinikai állapotok (pl. necrotisalo enterocolitis, vérzéssel járó sérülések, tályogok)	képalkotó vizsgálatok (Rtg, UH-vizsgálatok)
tapaszok eltávolítása, sebkezelés, perifériás vénás kanül behelyezése, műtét	

1. táblázat

Fájdalmas, kellemetlen ingerek újszülöttkorban

sősorban a kisebb, de mégis fájdalommal járó lokális beavatkozások (pl. vénabiztosítás, lumbálpunkció) esetén alkalmazható a bőrfelületen helyi érzéstelenítőként az EMLA® krém (prilocaine 2,5% + lidocaine 2,5%). Általában 30 perccel a beavatkozás előtt használjuk az érzésteleníteni kívánt felületen, hatása pedig akár 1 órán át is tarthat. Tekintettel arra, hogy felszívódva methaemoglobinaemiát okozhat, koraszülötteknél nem, csak érett újszülötteknél alkalmazható.

1.2. „Gyenge” (minor, nem opioid) fájdalomcsillapítók, lázcsillapítók, NSAID

Ezen gyógyszercsoportba tartozó készítmények nemcsak analgetikus, de antipiretikus és antiinflammatorikus hatásúak is lehetnek. Elsősorban a fájdalom-receptorok érzékenysége csökkenésében vesznek részt, és főként az enyhe vagy közepes fokú fájdalommal járó beavatkozások és klinikai állapotok (pl. sebkezelés/kötözés, iatrogén sérülések, denuvációval járó bőrbetegségek, stb.) esetén alkalmazhatjuk őket újszülöttkorban. Lázcökkentő hatásukat a központi idegrendszer hőszabályozó központjának bénításával érik el, így a kórosan magas testhőmérséklet csökken. Gyulladáscsökkentést a ciklooxygenáz enzimek (COX-1 és COX-2) gátlása révén fejtenek ki. A nem kábító fájdalomcsillapítók közé tartoznak a szalicilsav-, ecetsav-, propionsav-, pirazon- és anilin származékok, melyek közül a leggyakrabban alkalmazott készítményeket a 2. táblázat tartalmazza.

A láz újszülöttkorban a virális vagy bakteriális infekciók nem specifikus, viszonylag ritka tünete, éppen ezért minden lázzal járó esetben a lehetséges fertőzésforrást keresnünk kell. A láz azonban nem csak infekció, hanem súlyos dehidráció, icterus, központi idegrendszeri kórallapot vagy elektrolit-eltérés (pl. hypernatraemia) következtében is kialakulhat. Éppen ezért fontos a klinikai tünetek (pl. kipirulás vagy sápadtság, acrocyanosis, cutis marmorata, szapora légzés és pulzus, vérnyomás csökkenés, stb.) és a laboratóriumi eltérések együttes értékelése, ezek alapján pedig a lázcsillapítás mellett a kiváltó ok megszüntetése is.

1.3. „Erős” (major), kábító (opioid) fájdalomcsillapítók

A kábító fájdalomcsillapítókat feloszthatjuk receptor hatásuk és kémiai szerkezetük alapján, valamint aszerint, hogy természetes vagy a szintetikus előállított csoportba tartoznak.

A természetes opiátok közül leggyakrabban és legrégebben alkalmazott készítmény a morfin. Fájdalomcsillapító hatása azáltal alakul ki, hogy egyrészt gátolja a felszálló, a fájdalomérzet kialakításában résztvevő idegpályák működését, másrészt aktiválja a leszálló-, gátló jellegű idegpályákat is. Továbbá csökkenti a fájdalomtól való félelmet, szorongásoldó és nyugtató, valamint euforizáló hatását. A szintetikus opioidok közé tartozik a fentanyl, a methadon és a nalbuphin. Opioid antagonistá a naloxon, melyet túladagolás esetén alkalmazhatunk hatásuk felfüggesztésére.

1.4. Egyéb készítmények (szedatívumok, izomrelaxánsok)

A Neonatális Intenzív Centrumokban bizonyos beavatkozások esetén nemcsak erős fájdalomcsillapító gyógyszereket, de nyugtató (szedatív) és rövid hatóidejű izomrelaxáns készítményeket együttesen kell alkalmaznunk (3. táblázat). Ezeket elsősorban intubációhoz, illetve az újszülött súlyos, nyugtatásra hatástalan légzéscsökkentés esetén, valamint ritkábban a műtéti megoldást igénylő sebészeti kórképeknel (pl. rekeszsérv, oesophagus atresia) a posztoperatív szakban használjuk.

2. Antibiotikum terápia

Az újszülöttkori fertőzések viszonylag gyakoriak, az előfordulás kockázata pedig főként alacsonyabb gesztációs korban magasabb. Az infekció kialakulását számos tényező befolyásolja, ezek közé tartozik az éretlen immunrendszer, a fertőzésekkel szembeni gyenge barrierék elsősorban koraszülötteknél (pl. sérülékeny/éretlen bőr, sérült nyálkahártya, éretlen bélrendszer, stb.), a környezeti tényezők (pl. noso-

Gyógyszercsoport	Gyógyszernev	Hatóanyag	Dózis	Hatás	Mellékhatás
Pirazolon származékok	ALGOPYRIN inj.	metimazole sodium	10 mg/kg/dosi iv. (max. 4x)	fájdalomcsillapító lázcillapító	leukopenia allergiás reakció
	GERMICID kúp	aminophenazone	3x1/2 kúp	fájdalomcsillapító gyulladáscsökkentő erős lázcillapító	allergiás reakció leukopenia
	GERMICID-C kúp	aminophenazone+pnenobarbital	3x1/2 kúp	fájdalomcsillapító gyulladáscsökkentő erős lázcillapító nyugtató és görcsoldó	allergiás reakció bőrtünetek leukopenia
Anilin származékok	PARACETAMOL KABI infúzió PARACETAMOL kúp PANADOL szirup	paracetamol	10-15 mg/kg/dosi iv. (max. 4x)	fájdalomcsillapító mérsékelt fájdalomcsillapító	allergiás reakció májkárosodás

2. táblázat

Leggyakrabban alkalmazott láz- és nem kábító fájdalomcsillapító készítmények újszülöttkorban

Kábító fájdalomcsillapítók	<i>morfin (1%)</i>	<i>bólus:</i> 0,01-0,1 mg/kg iv. <i>infúzió:</i> 10-30 µg/kg/óra iv.	nyugtató és erős fájdalomcsillapító főként lélegeztetett újszülötteknél	jól tolerálható intravénásan vagy orálisan adható	légzésdepresszió hypotensio bélmotilitás csökkentés hólyag retenció elvonási tünetek
	<i>fentanyl</i>	<i>bólus:</i> 1-3 µg/kg iv. <i>infúzió:</i> 1-5 µg/kg/óra	legerősebb fájdalomcsillapító (morfinnál 100-szor erősebb) nyugtatásra, narkózisban intubáció előtt	jól tolerálható rövid hatóidejű	mellkasi rigiditást okozhat izomrelaxáns nélkül adva
	<i>nalbuphin (nubain)</i>	0,1-0,3 mg/kg iv.	fájdalomcsillapító hatása a morfinéhoz hasonló	kedvezőbb mellékhatások	kardiodepresszió elhúzódó nyugtatás
	<i>methadon</i>	0,1-0,2 mg/kg/dosi 12-24 óránként po.	fájdalomcsillapító hatása a morfinéhoz hasonló	oralisan is adható csökkenti az ópiátok elvonási tüneteit	légzésdepresszió vegetatív tünetek
Nyugtatók	<i>midazolam</i>	<i>bólus:</i> 0,05-0,15 mg/kg iv. <i>infúzió:</i> 0,1-0,3 mg/kg/óra iv.	nyugtató (benzodiazepinek közé tartozik)	görcsoldó, izomellazulást és retrográd amnéziát is okoz, anxiolitikum	elhúzódó nyugtató hatás paradox hatások izomrángatózások
	<i>thiopental</i>	3-5 mg/kg iv.	nyugtató (barbiturátok közé tartozik), de nincs fájdalomcsillapító hatás	antikonvulzív, agy protektív gyors hatás, gyors lebomlás	légzésdepresszió kardiodepresszió laryngospasmus
	<i>chloralhydrate 5%</i>	max. 3-4x50 mg/kg/nap po. vagy pr.	nyugtató oralisan vagy rectalisan adható	nincs/kis mértékű légzésgyengeség nincs hozzá szokás	nincs fájdalomcsillapító hatás gyomorirritáció
Izomrelaxánsok	<i>atracurium</i>	<i>bólus:</i> 0,3-0,6 mg/kg iv. <i>infúzió:</i> 5-10 µg/kg/perc iv.	nyugtató hatástalansága esetén, főként súlyos légzészavarban	aktív, érett, nehezen légző újszülötteknél pl. meconium aspiratio	növelheti a lélegeztetési igényt oedema hajlam fokozott váladékképződés

3. táblázat

Leggyakrabban alkalmazott kábító fájdalomcsillapítók, nyugtatók és izomrelaxánsok a Neonatális Intenzív Centrumokban

comiális fertőzések a meleg, párás környezet miatt), az invazív orvosi beavatkozások és a gyakori antibiotikum terápia is. Megjelenését tekintve alapvetően korai (születés után 72 órán belül) és késői (születés után 72 óra múlva) kezdetű újszülöttkori fertőzéseket különböztethetünk meg. A korai kezdetű bakteriális fertőzések leggyakoribb kórokozói a *B-csoportú Streptococcus (GBS)*, *Escherichia coli (E.coli)* és *Listeria monocitogenes*. A késői kezdetű szepszisek esetén a kórokozók általában a *GBS*, *E.coli*, *Staphylococcus au-*

reus, Coagulase-negatív *Staphylococcusok (CNS)* és egyéb Gram-negatív baktériumok (pl. *Pseudomonas aeruginosa*). Amennyiben az anamnézis vagy a klinikai tünetek alapján felmerül infekció lehetősége, fontos az alapvető laborok (vérkép, vérkenet, CRP, haemokultúra), esetenként egyéb kiegészítő vizsgálatok (pl. mellkas röntgen, lumbálpunkció, vizeletvizsgálat) elvégzése, illetve a fertőzés forrásának kimutatása és a kórokozó azonosítása céljából felületi leoltások (pl. bőrkaparék, sebváladék, stb.) vétele.

Tekintettel arra, hogy az újszülötteknél és a koraszülötteknél a csökkent ellenállóképesség miatt a fertőzések viszonylag gyorsan súlyos állapothoz vezethetnek, az empirikus antibakteriális kezelés mielőbbi megkezdése szükséges. A klinikai körülményektől függően, a lehetséges kórokozók figyelembevételével, mindig a lehető legszűkebb spektrumú antibiotikumokat szoktuk alkalmazni. Az antibiotikumos kúrák időtartama a fertőzés típusától, súlyosságától, az újszülött állapotától és a gyulladási jelek változásától függ, általában 7-10 napig tart, de súlyos szepszis, tüdőgyulladás vagy meningitis esetén akár 14-21 nap is lehet. A kórokozó kitenyésztésével és az antibiogram (érzékenységi vizsgálat) elvégzésével célzott kezelésre van lehetőségünk.

Az antibiotikumok kórokozóra gyakorolt hatásának alapja a szelektív toxicitás, vagyis a baktériumokra toxikusak, de a szervezetre nem, vagy csak kis mértékben ártalmasak. A különböző antibiotikumok hatásmódja lehet:

- a baktériumfal felépítésének gátlása: béta-laktámok
- a nukleinsav-szintézis gátlása: fluorokinolonok
- folsav-szintézis gátlása: szulfonamidok, trimetoprim
- a fehérjeszintézis gátlása: aminoglikozidok, tetracyclinek, chloramphenicolok, makrolidok
- a DNS károsítása: metronidazol.

Korai kezdetű újszülöttkori fertőzésekben általában a béta-laktám antibiotikum (elsősorban ampicillin) és aminoglikozid (pl. gentamicin) kombinációt alkalmazunk. A késői kezdetű infekciókban az ampicillin és gentamicin terápia jó lehet, de második lépésként, illetve nosocomiális fertőzések esetén széles spektrumú, gyakran Gram-negatív kórokozókval vagy *Staphylococcusokkal* szemben is hatásos, kombinált antibakteriális kezelést (pl. piperacillin+tazobactam, meropenem, vancomycin, oxacillin) kell választanunk. Az antibiotikumok adagolásának intervallumát elsősorban a postmenstruációs kor (amely a terhességi kor és a postnatális kor együtt hetekben kifejezve) és a postnatális kor (napokban kifejezve) határozza meg. Általánosságban a ≤ 29 postmenstruációs hetes és 28 naposnál fiatalabb, a 30-36 hét közötti és ≤ 14 napos, valamint a 37-44 hetes és ≤ 7 napos koraszülötteknél az antibiotikumokat 12 óránként, a ≤ 29 postmenstruációs korú és > 28 napos, a 30-36 hét közötti és > 14 napos, valamint a 37-44 hetes és > 7 napos koraszülötteknél 8 óránként adagoljuk. A ≥ 45 postmenstruációs hetes babáknál a postnatális kortól függetlenül, 6 óránként kell adni az antibiotikumot. Egyes antibiotikumok súlyos nephrotoxikus mellékhatása miatt vérszint monitorizálás és vesefunkciós vizsgálat szükséges, amelyek alapján az adagolás intervalluma módosítható.

2.1. Újszülöttkori bakteriális fertőzésekben leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok

Ampicillin: Az aminopenicillinek közé tartozó antibiotikum, amely a baktérium sejtfalának (peptidoglycan) szintézisét gátolja. Elsősorban GBS, *Listeria monocytogenes* és *E.coli* baktériumokkal szemben hatásos. Legjellemzőbb mellékhatása a hyperszenzitivitási reakció pl. maculopapulosus vagy urticariform kiütés, esetleg láz formájában. Elsősorban korai kezdetű újszülöttkori fertőzésekben, általában empirikus terápiaként alkalmazunk **25-50 mg/kg/dosi**

adagban. Súlyos GBS okozta fertőzésben/szepszisben és meningitisben **100 mg/kg/dosi-t** kell adnunk.

Penicillin G (kristályos penicillin intravénásan): A baktérium sejtfal szintézisének gátlása által fejt ki hatását. GBS, súlyos *Streptococcus* – nem enterococcus fertőzésben -, és congenitális syphilisben alkalmazzuk. Nagy dózisban, gyorsan adagolva hirtelen szív-megálláshoz vezethet, emellett csontvelő depressziót és granulocytopeniát okozhat. Általában dózisa **25-50.000 E/kg/dosi iv.**, azonban súlyos szepszisben vagy meningitisben adagja **75-100.000 E/kg/dosi**.

Amoxicillin-clavulánsav: β -lactamase gátlóval kombinált aminopenicillin, amely a baktérium sejtfal szintézisét (peptidoglycan) gátolja. *Streptococcus* fertőzésekben leggyakrabban alkalmazott antibiotikum, mellékhatásai között maculopapulosus kiütések és bélmotilitási problémák lehetnek. Koraszülöttekben 12 óránként, érett újszülöttekben és csecsemőkben 8 óránként adagoljuk, dózisa **30 mg/kg/dosi**.

Piperacillin-Tazobactam: β -lactamase gátlóval kombinált ureidopenicillin, amely a peptidoglycan szintézisét gátolja. Nem-CNS infekciókban, főként *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas species*, *Staphylococcus aureus*, GBS okozta fertőzésekben alkalmazhatjuk, azonban központi idegrendszeri penetrációja csekély, így használata igazolt meningitisben nem javasolt. Eosinophiliát, hyperbilirubinaemiát, máj- és vesefunkciós eltéréseket okozhat. Adagja **50-100 mg/kg/dosi**.

Flucloxacillin: Félszintetikus, szűk spektrumú penicillin, amely a baktérium sejtfal bioszintézisének gátlásában vesz részt. Interstitialis nephritist, csontvelő depressziót és máj-funkciós eltéréseket okozhat. Elsősorban penicillinase-termelő *Staphylococcusokkal* (*Staphylococcus aureus*) szemben hatásos, dózisa ≤ 7 napos újszülöttekben **50 mg/kg/dosi** 12 óránként, míg 1 hétnél idősebbeknél 8 óránként adagoljuk. *Staphylococcus aureus* szepszisben vagy agytályogban **100 mg/kg/dosi** adása szükséges.

Meropenem: Carbapenem, széles spektrumú β -laktám antibiotikum, amely jól penetrál a központi idegrendszerbe is. Egyéb antibiotikumra rezisztens Gram-negatív baktériumok esetében, pl. extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) termelő *Klebsiella pneumoniae* fertőzésben alkalmazhatjuk. Mellékhatásai között szerepel a hányás, hasmenés, bőrtünetek, pseudomembranosus colitis, valamint a gombás felülfertőződésre való hajlam. Szepszisben **20 mg/kg/dosi** adagban 8-12 óránként, meningitisben vagy egyéb *Pseudomonas species* okozta fertőzésben életkortól függetlenül 8 óránként **40 mg/kg/dosi** mennyiségben adagoljuk.

Gentamicin, Tobramicin: Aminoglycosidok közé tartozó antibiotikumok. A baktérium sejtmembránjának fehérjeszintézisét befolyásolják, ezáltal pedig károsodott sejtmembrán alakul ki. Általában aerob Gram-negatív baktériumokkal szemben (pl. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*) hatásosak, gyakran β -lactamase antibiotikumokkal kombinálva használjuk **4-5 mg/kg/dosi** adagban 24-36-48 óránként. Mellékhatásai között szerepel a neuro-, oto- és nephrotoxicitás, mindezek miatt szérumszint monitorizálás szükséges közvetlenül a második dózist megelő-

zően (gentamicin mély-szint mérése). A mérési eredmény alapján dózismódosítás szükséges.

Amikacin: Aminoglycosid antibiotikum, amelyet egyéb aminoglycosidra rezisztens Gram-negatív baktériumok okozta fertőzésekben használhatunk általában β -lactamase antibiotikumokkal kombinálva. Neuro-, oto- és nephrotoxicitása miatt szérumszint monitorizálása javasolt. Dózisa **15-18 mg/kg/dosi** 24-36-48 óránként.

Vancomycin: Glycopeptid antibiotikum, mely a baktérium sejtfalának glycopeptid polymerisációját és az RNS-szintézist is gátolja, valamint megváltoztatja a plazma membrán funkcióját is. A legtöbb Gram-pozitív baktériummal szemben baktericid, de az enterococcusokra bakteriosztatikus hatású. Methicillin-rezisztens *Staphylococcus* (pl. *S. aureus*, *S. epidermidis*), penicillin-rezisztens *Pneumococcus* okozta fertőzés esetén adagja **10 mg/kg/dosi**, meningitisben **15 mg/kg/dosi**. Oto- és nephrotoxicitás miatt vancomycin mély-szint mérése szükséges (vagyis a vancomycin kezelés során a vancomycin vérben mérhető koncentrációjának meghatározása a következő dózis előtt). Egyéb mellékhatások lehetnek a neutropenia, hipertensio („red man syndrome”) és phlebitis.

Teicoplanin: Glycopeptid típusú antibiotikum; blokkolja a baktérium sejtfalának glycopeptid polymerisációját. A *Staphylococcus* speciesekkel szemben hatásos készítmény. Előnye, hogy a vancomycinhez képest kevésbé nephrotoxicus. Újszülötteknél **1x16 mg/kg/24 óra** telítő dózist követően fenntartó adagja **1x8 mg/kg/24 óra** bármely életkorban.

Metronidazol: Szelektív prodrug, amely intracellularisan aktívva válva gátolja a baktérium nukleinsav szintézisét. Főként anaerob (penicillin rezisztens) baktériumok, *Trichomonas vaginalis* és *Clostridium difficile*, valamint intra-abdominális fertőzések ellen hatásos. Esetenként központi idegrendszeri eltéréseket okozhat. Adagolása **1x15 mg/kg** iv. telítő dózist követően **7,5 mg/kg/dosi** 8-12-24-48 óránként fenntartó dózisban.

3. Antivirális terápia

Az újszülöttek vírusfertőzése alapvetően lehet veleszületett (congenitális), az intrauterin élet során kialakult, vagy a perinatális szakban szerzett (connatális) megbetegedés. A klinikai tünetek súlyosságát az határozza meg, hogy a terhesség mely időszakában történt az infekció. Az első trimeszterben frissen fertőzött anyáknál gyakori a halvaszülés vagy spontán abortusz, míg a második trimeszterben a vírusfertőzés következtében gyak-

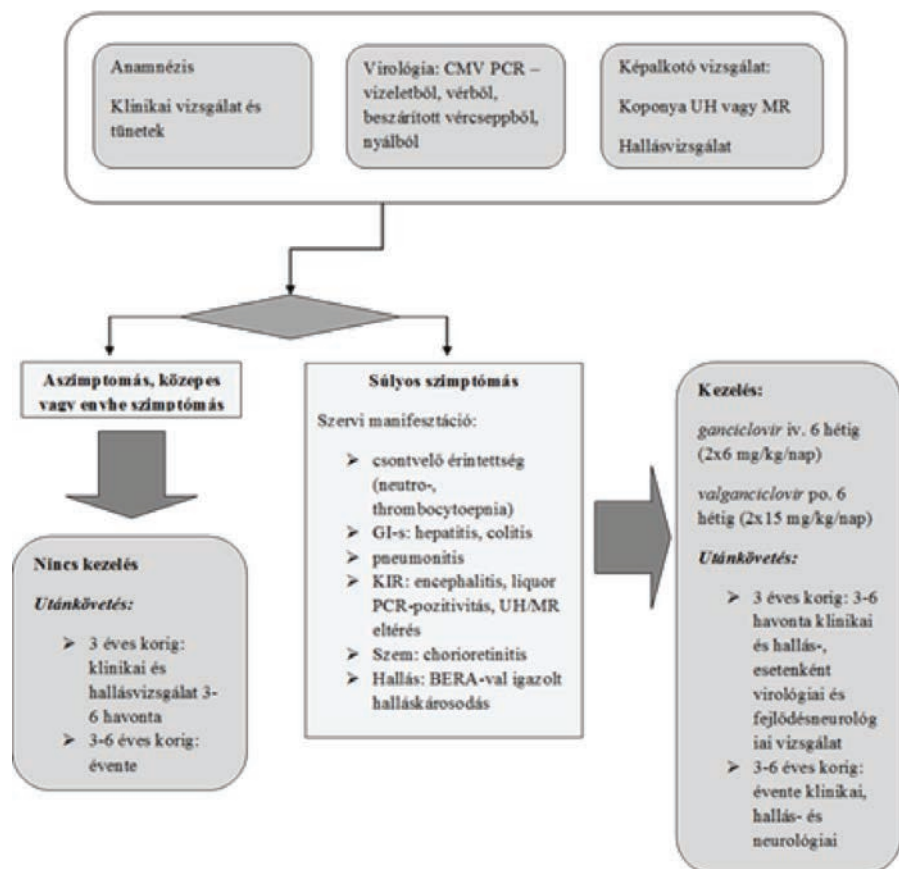
ran súlyos fejlődési rendellenességek (pl. vitium, végtagfejlődési rendellenesség, szem- és központi idegrendszeri eltérések) alakulnak ki. A 3. trimenon során fertőzött magzatoknál és az újszülötteknél a nagyobb gyermekekre jellemző tünetek (pl. pneumonia, hepatitis, encephalitis, bőrtünetek) észlelhetők. A leggyakoribb neonatális vírusfertőzések közé tartoznak a *cytomegalovírus* (CMV), *herpes simplex vírus* (HSV), *varicella-zoster vírus* (VZV), ritkábban a *rubeola*, *hepatitis* és *humán immundeficiencia vírus* (HIV) okozta megbetegedések.

Elsődleges feladat a prevenció, melynek része a fertőzött édesanyák kiszűrése, illetve szükség szerint a terhesség során megkezdett kezelésük. Amennyiben az újszülöttnél a vírushatás kialakult, fontos a korai diagnózis és az adekvát terápia (leggyakrabban immunglobulin és antivirális szer) mielőbbi megkezdése.

3.1. CMV okozta megbetegedések

A *cytomegalovírus* a herpeszvírusok csoportjába tartozik, mely az újszülötteknél congenitális és connatális fertőzést egyaránt okozhat. A perinatális infekciónak nincs hosszútávú hatása a csecsemőre. A veleszületett CMV-fertőzés azonban súlyos, maradandó tüneteket okozhat, kivizsgálását és kezelését az 1. ábra mutatja.

A CMV kezelése történhet intravénás (ganciclovir) és szájon át (valganciclovir) adott antivirális készítményekkel. A terápia célja a későbbi halláskárosodás és a központi idegrendszeri eltérések kialakulásának elkerülése. A ganciclovir



1. ábra

Congenitális CMV-fertőzés diagnózisa, kezelése és követése

egy guanin-nukleozid analóg, mely *in vivo* körülmények között gátolja a CMV és *Epstein-Barr vírus* (EBV) szaporodását. A valganciclovir intestinalis észterázok segítségével a májban történő átalakulását követően fejti ki hatását. Mellékhatásuk lehet a pancytopenia, de főként a neutropenia, így a csecsemőknél rendszeres vérkép kontroll vizsgálat szükséges a kezelés során.

3.2. Perinatális herpes simplex-fertőzés

Az újszülött általában a szülés alatt fertőződik meg a *herpes simplex vírussal* (HSV-1 vagy HSV-2) főként primer anyai fertőzés esetén, a váladékokkal vagy bőrelváltozásokkal való közvetlen érintkezés kapcsán. Az esetek legnagyobb részében a kórokozó a HSV-2, így amennyiben az anyai betegség ismert, fontos a prevenció (pl. császármetszés javasolt hüvelyi szülés helyett). A betegség általában az újszülött 7-14 napos életkora között jelentkezik, kezdetben gyakran nem specifikus tünetekkel (pl. láz, irritabilitás, táplálási nehezítettség).

3 klasszikus megjelenési formája van:

- bőr-szem-száj betegség: a betegség a nyálkahártyára lokalizált, általában encephalitishez vagy disszeminált betegséghez vezet
- encephalitis (központi idegrendszeri betegség): leggyakoribb megjelenési forma újszülöttkori HSV-fertőzésben
- disszeminált betegség: több szervet (encephalitis, pneumonitis, hepatitis, DIC, keratoconjunctivitis) egyszerre érintő forma magas mortalitási aránnyal.

HSV-fertőzés gyanúja esetén a kivizsgálás része a vér, vízelet vagy liquor HSV-tenyésztése, szerológiai, illetve PCR vizsgálatok elvégzése. Viraemia jelei, erős gyanúja vagy kimutatása esetén aciclovir kezelés szükséges. Szokásos adagja 2-3x20 mg/kg/nap intravénásan adagolva 14-21 napig (≤ 34 . terhességi hét: 2x/nap, > 34 . terhességi hét: 3x/nap). A szer szintetikus purinanalóg, amely *in vivo* és *in vitro* a vírus DNS-polimeráz enzimének működését gátolja, hatásspektruma a HSV-1 és HSV-2 mellett a *variella-zoster vírusra* is kiterjed. Alkalmazása során máj- és vesefunkció monitorizálása szükséges, illetve phlebitis veszélye miatt használata fokozott figyelmet igényel.

3.3. Perinatális varicella

A herpeszvírusok családjába tartozó *varicella-zoster vírus* congenitális és neonatális varicella fertőzést egyaránt okozhat. Amennyiben az anya a szülés előtt ≥ 7 nappal lesz bárányhimlős, az újszülött a placentán keresztül átjutó antitestek miatt védett lesz. Ha azonban az édesanya a szülés előtt vagy után < 7 napon belül fertőződött, varicella-zoster immunglobulin (VZIG) vagy intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés szükséges, illetve amennyiben az újszülöttnél hólyagos bőrelváltozások jelentkeznek, a terápiát aciclovir (3x20-30 mg/kg/nap iv.) adásával kell kiegészíteni.

4. Antimikotikus terápia

A Neonatális Intenzív Centrumokban a gombás fertőzések, főként a *Candida*-kolonizáció viszonylag gyakori, elő-

fordulása területenként változó, de akár 20-60% is lehet. Elsősorban az igen kis súlyú koraszülötteket (< 1500 gramm) érinti 1-5%-ban. Leggyakoribb kórokozók a *Candida albicans* (az esetek kb. 75%-ában), a *Candida parapsilosis* és az *Aspergillus* (ritkábban *Trichophyton*, *Malassezia furfur*). A gombás fertőzés kialakulásának rizikófaktoraik között szerepel az extrém koraszülöttség, a szülés alatti gombás kolonizáció, a centrális vénás katéterek és a teljes parenterális táplálás (TPN) használata, a postnatális szteroidok és a túlzott, elhúzódnó, széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása is. Megjelenését tekintve megkülönböztetünk congenitális és nosocomialis mycosisokat, melyeket kísérhetnek nyálkahártya- és bőrelváltozások, valamint a bakteriális szepszishez hasonló klinikai tünetek (pl. testhőmérséklet instabilitás, sárgaság, táplálási intolerancia, légzés- és keringészavar is).

Tekintettel, hogy a gombás fertőzések gyakoribbak igen kis súlyú (very low birth weight = VLBW) koraszülötteknél, náluk az 1500 gramm súly eléréséig profilaktikus antifungális terápiát (fluconazole) alkalmazunk.

4.1. Oropharyngealis és/vagy lokális (*mucocutan*) candidiasis

Elsősorban helyi kezelést használunk az érintett bőr- vagy nyálkahártya felületen, melyet ritkán per os antimikotikummal is kiegészítünk. Ide tartoznak:

- imidazolok: hatásuk a gomba ergosterol-szintézisének gátlásán alapul, így a gombák sejtfa károsodik; pl. clotrimazol
- antiszeptikumok: bőrön és nyálkahártyán alkalmazható lokális fertőtlenítőszer
- egyéb származékok: nystatin: fungicid hatással rendelkező makrolid antibiotikum, mely a gombasejt membránjának permeabilitását változtatja meg; orális candidiasisban használjuk naponta 4-6 alkalommal natamycin: főként szájüregi candidiasisban

4.2. Feltételezett vagy bizonyított (invazív) gombaszepszis

Fontos az esetleges fertőzésforrások, így a centrális katéterek és katéterek eltávolítása, illetve a kórokozó érzékenységének ismeretében a kezelés módosítása. Invazív gombás fertőzésben a kezelést hosszán, minimum 21 napig, bizonyos esetekben kombinációban kell alkalmazni, illetve amíg a tenyésztés negatív nem lesz. Szisztémás gombafertőzés esetén az alábbi terápiás lehetőségek vannak:

Amphotericin B: Fungicid és fungisztikus hatású készítmény, amely széles körű gomba elleni védelmet biztosít, azonban központi idegrendszeri penetrációja alacsony. A gombasejt falának permeabilitás növelésével fejti ki hatását. Legsúlyosabb mellékhatások közé tartozik a láz és hidegrázás, a veseelégtelenség, hypokalaemia és csontvelő-depresszió. Szokásos dózisa **1x,05-1-1,5 mg/kg/nap** lassú infúzióban (a dózis a vesefunkciós értékek alapján módosulhat).

Liposomás amphotericin: Hatásspektruma és hatásmechanizmusa az Amphotericin B-vel megegyezik, de renális penetrációja kisebb, ugyanakkor a mellékhatása is kevesebb (különösen a nephrotoxikus). Napi dózisa **1x3-5 mg/kg/nap** lassú infúzióban.

Fluconazole: Első generációs triazole származékok közé tartozik, melyet elsősorban candidiasisban alkalmazunk. Hatását azáltal fejtí ki, hogy a gombasejt membránjának ergoszterol szintézisét gátolja. Magas szérumszint esetén csontvelő depressziót, májkárosodást is okozhat. Gyakori a rezisztencia kialakulása, különösen a nem-albicans specíesek esetén. Az 1500 gramm alatti koraszülöttekben profilaxisként alkalmazzuk, **hetente 2 alkalommal 3 mg/kg** adagban. Kimutatható gombás fertőzés esetén **1x12-25 mg/kg/nap** telítı dózist követően **1x6-12 mg/kg/nap** fenntartó dózisban adagoljuk.

Voriconazole: Azole származék, melyet elsősorban invazív *Candida krusei* és fluconazole-rezisztens *Candida glabrata* mycosisban használhatunk. Nephrotoxikus, emíatt használata során rendszeres vesefunkciós vizsgálat szükséges. Alkalmazása során az első napon **2x9 mg/kg/nap** telítı dózis adása szükséges, majd a kezelést **2x8 mg/kg/nap** fenntartó adagban folytatjuk.

IRODALOM

1. *Fürst Zs.*: Gyógyszertan. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1999.
2. *McNair C., Ballantyne M., Dionne M. és mtsai.*: Postoperative pain assessment in the neonatal intensive care unit. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition; (2004) 89, F537–F541.
3. *Slater R., Cantarella A., Gallella S. és mtsai.*: Cortical Pain Responses in Human Infants. Journal of Neuroscience; (2006) 5 April, 26 (14), 3662-3666.
4. *Prevention and Management of Pain in the Neonate: An Update*; American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Section on Anesthesiology and Pain Medicine, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Pediatrics; (2006) Nov. 118 (5), 2231-2241.
5. *Busko M., Murata P.*: Neonates in Intensive Care Endure Painful Procedures, Mostly Without Analgesia. Journal of The American Medical Association; (2008) 300, 60-70.
6. *McKechnie L., Levene M.*: Procedural Pain Guidelines for the Newborn in the United Kingdom. J. Perinatol.; (2008) 28(2), 107-111.
7. *Neofax 2011* – Twenty-Fourth Edition. Thomson Reuters; 2011.
8. *Fox G., Hoque N., Watts T.*: A Neonatológia Oxford Kézikönyve. KADIX Press Kft., Budapest; 2012.
9. *Robert M. Ward*: Neonatal Analgesia: Optimal Use – Intermountain Physician; (2014) March 14.
10. *Hall R. W., Anand K. J.*: Pain Management in Newborns. Clin Perinatol.; (2014) Dec. 41(4), 895-924.
11. *Stopfkuchen H., Queisser-Luft A., Simbruner G.*: Neonatológia. Gyógyítás és ápolás. Golden Book Kiadó® Kft., Budapest; 1998.
12. *Vágvölgyi Á.*: Gyógyszertan. Tankönyv az egészségügyi szakképzés számára. KADIX BT., Budapest; 2001.
13. *Demmler-Harrison G. J., Edwards M. S., Weisman L. E. és mtsai.*: Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®
14. *Kárpáti S.*: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest; 2013.
15. *Speer M. E., Weisman L. E., Edwards M. S. és mtsai.*: Varicella-zoster infection in the newborn.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®
16. *Campbell J. R., Palazzi D. L., Edwards M. S. és mtsai.*: Candidemia and invasive candidiasis in children: Management.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®
17. *Pammi M., Weisman L. E., Armsby C.*: Treatment of Candida infection in neonates.; Available from: <http://www.uptodate.com> ©2017 UpToDate®

Érkezett: 2017. 12. 26.

Közlésre elfogadva. 2018. 01. 03.

Hazai hírek

Az MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoport 2017. évi ülését a Magyar Dermatológiai Társulat Nagygyűlése keretében 2017. november 24-én tartotta meg.

A tudományos ülés keretében elhangzott előadások a *methilkloroizothiazolinon* és a *methilizothiazolinon* szenzibilizáció multicentrikus magyarországi vizsgálatainak eredményeivel (*dr. Pónyai Györgyi*), a *krónikus fekélyek* mellett jelentkező ekzemák jelentőségével (*dr. FánCSI Andrea*), a *Babbon szindróma* jelentőségével (*dr. Csehely Csilla*), a *henna festés* után kialakuló kontakt dermatitis kivizsgálási lehetőségeivel (*dr. Nagy Gabriella*), a *flexurális acut dermatitissel* (*dr. Sawhney Irina*) valamint az *implantátumok szenzibilizáló* hatásaival és az allergének tesztelési lehetőségeivel (*dr. Temesvári Erzsébet*) foglalkoztak.

A tudományos előadások diszkusszióját követően a Munkacsoport zártkörű ülést tartott. Az ülésen *prof. dr. Temesvári Erzsébet* a munkacsoport elnöke, az 1997–2017. évig terjedő munkáról számolt be. Felsorolta az elmúlt 20 év multicentrikus vizsgálatait, a munkák alapján megjelent publikációk, előadások és absztraktok adatait. Részletezte az évente rendezett ülések, megbeszélések eredményeként tesztelésre bevezetett kontakt allergének sorát, és a metodiaki standardizációban végzett folyamatos munkát. Méltatta *dr. Kohánka Valéria* főorvos – a Munkacsoport titkára – foglalkozási bőrbetegségek terén végzett szakmai munkáját.

A beszámoló elfogadása után az elnökség lemondott.

A Munkacsoport tagjai új elnöknek *dr. Pónyai Györgyi* egyetemi adjunktust az Európai Contact Dermatitis Társaság tagját választotta meg, titkárként *dr. Nagy Gabriellát*, a Miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosát választották meg.

A Munkacsoport *dr. Nagy Gabriella* főorvos javaslatára az előzőleg 20 évig regnáló elnököt, *prof. dr. Temesvári Erzsébetet*, „tisztelt elnök” címmel ruházta fel.

A Munkacsoport a következő évre vonatkozó munkaként jelölte meg a standard sorból kimaradt terpentin helyett a *lyral* bevezetését. Valamint az Európai Contact Dermatitis Munkacsoport döntésének megfelelően előkészíteni a *limonen* és *linalool* standard sorba való beemelését.

2017. november 25.

dr. Pónyai Györgyi
Magyar Kontakt Dermatitis Munkacsoport elnöke

KÖNYVISMERTETÉS

Anton C. de Groot

Non-Fragrance Allergens in Cosmetics (Part 1, Part 2)

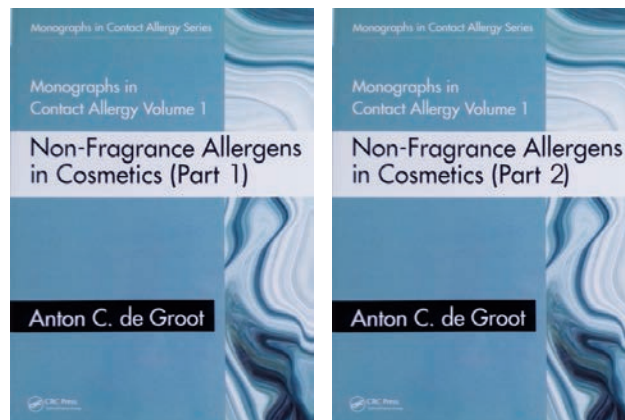
Monographs in Contact Allergy Series

CRC Press, Taylor-Francis Group
 Boca Raton London New York **2018**
 ISBN-13:978-1-139-56113-7 (set),
 978-1-138-57325-3 (Part 1-Hardback)
 978-1-138-57338-3(Part 2- Hardback)

A gyakorló, epicutan tesztekkel vizsgáló bőrgyógyászok, allergológusok legnagyobb szakmai feladata a környezetben megjelenő új allergének-, valamint a metodikai változások ismeretének folyamatos követése.

A környezeti kontakt allergének évről évre bővülő száma elsősorban a kozmetikumok összetevőiben figyelhető meg. Ez az a kémiai csoport, melynek alkotóival a mindennapokban a legtöbb expozíció történik. Ezen expozíciók eredményeként a kozmetikai összetevők szenzibilizációs hatása betegeken végzett tesztelesek szerint 5-20% gyakoriságú. Az ismertté váló kontakt allergének esteiben az etiológiai háttér felderítése mellett nem közömbös a provokáló anyag egyértelmű bizonyítása. Ennek megfelelően az igazoló vizsgálatok során a vizsgálandó anyag tesztkoncentrációjának, a vívőanyagának, valamint a várható reakciók előzetes ismerete. Az allergének elkerülése szempontjából igen lényeges információt ad az esteleges keresztreakciók feltérképezése, mely nem csak a diagnózis hanem a prevenció legfontosabb kelleke. Ezen adatok beszerzése komoly irodalmi kutatást, számos szakkönyv, szakirodalom megszerzését igénylő feladat, melyet a szerző ezen kiadvány összeállításakor vesz le a vállunkról, mikor összefoglaló munkájában 497 kozmetikumokban fellelhető allergizáló kémiai anyag jellemzőit adja meg.

Az egyes allergének neve mellett a kémiai definíció, egyéb megjelölések (CAS, EC, CIR), a kozmetikai készítményben betöltött, alkalmanként halmozott funkciók, a felhasználás lehetőségei valamint az epicutan próbákhoz alkalmazott koncentráció és vívőanyag is megadott úgy a késői, mint az azonnali reakciók irányába végzendő vizsgálatok, azaz ennek megfelelően a zárt és nyitott tesztek elvégzésére. Az egyes allergének ismertetését kémiai szerkezeti ábrák, a szer általános jellemzése, előfordulási lehetőségei, a kontakt allergiát okozó hatást bizonyító irodalmi hivatkozásokkal (epidemiológiai vizsgálati adatok, valamint esetismertetésekkel bő-



vítve) közzét. Alkalmanként a társult reakciók és keresztreakciók valamint az ún. „pseudo” keresztreakciók is olvashatók. A kozmetikai készítményekben való előfordulási lehetőségek felsorolása az egyéb felhasználás eredményezte expozíciók információit is megadja. Az egyes kémiai anyagok ismertetésekor a kontakt szenzibilizáció klasszikus klinikai tüneteitől eltérő reakciók is megjelöltek pl. kontakt urticaria, azonnali reakciók, szisztémás tünetek valamint az irritatív hatások is. Az allergének ismertetését napra kész irodalmi hivatkozások zárják, alkalmanként több mint száz irodalommal.

A gyakorlati tesztelést könnyíti, hogy a kontakt allergének tesztadatai mellett az egyes allergéneket standard módon előállító cégek neve is ismertetett.

A szerző maximális gyakorlati beállítottságát bizonyítja a külön önálló fejezetben felsorolt azonnali reakciót kiváltó allergének sora, valamint a foto szenzibilizáló allergének összesítése.

A kozmetikai összetevők expozícióinak követését nagyban segíti – az alkalmanként többfunkciós – felhasználás szerinti csoportosítás, külön az EU és az USA kozmetikai ipara szerint megadva.

Önálló fejezet tartalmazza azt a 39 kozmetikai allergént, melyek felhasználását az EU és az USA már betiltott.

A 2 kötetes 1430 oldalas kiadvány teljes áttekintést ad a nem „fragrance” kozmetikai allergének teljes ismeretéből, gyakorlati felhasználhatósága miatt bőrgyógyászoknak, allergológusoknak egyaránt ajánlható, mint az epicutan tesztet indikáló, végző és értékelő szakorvosok elengedhetetlen eszköze, „Bibliája”.

Temesvári Erzsébet dr.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2018

4. DDG KOMPAKT & PRAXISNAH

Rendezvény időpontja: 2018.03.02-03.

Helyszín: Stuttgart

Információ: <http://www.derma.de>

Tanung dermatologische Praxis

Rendezvény időpontja: 2018.03.09-11.

Helyszín: Frankenthal

Információ: <http://www.dermatologische-praxis.com>

IX. Gyakorlati Allergológia Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény időpontja: 2018.04.06-08.

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.convention.hu/>

Dresdner Dermatologische Demonstration

Rendezvény időpontja: 2018.04.14.

Helyszín: Dresden

Információ: Thiele-an@khdf.de

BőrAkadémia továbbképző tanfolyam

Rendezvény időpontja: 2018.04.26-28.

Helyszín: Budapest

Információ: <http://www.boerakademia.hu/>

15th EADV Sprig Symposium

Rendezvény időpontja: 2018.05.03-06.

Helyszín: Budva, Montenegro

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

26. Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie

Rendezvény időpontja: 2018.07.24-28.

Helyszín: München

Információ: www.fortbildungswoche.de

27th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2018.09.12.-16.

Helyszín: Párizs

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

28. Deutscher Hautkrebskongress

Rendezvény időpontja: 2018.09.13.-15.

Helyszín: Stuttgart

Információ: www.conventus.de

15. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie

Rendezvény időpontja: 2018.09.26.-28.

Helyszín: Osnabrück

Információ: <http://www.abd-tagung.de/site/kontakt.html>

28th EADV Congress

Rendezvény időpontja: 2019.10.09-13.

Helyszín: Madrid

Információ: <http://www.eadv.org/eadv-meetings>

EADV Training courses for residents 2018

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/educational-programme>

Nails & Nails Diseases

Rendezvény időpontja: 2018.04.05-07.

Helyszín: Bologna

Cryosurgery

Rendezvény időpontja: 2018.04.18-20.

Helyszín: Barcelona

Virology

Rendezvény időpontja: 2018.04.18-20.

Helyszín: Liege

EADV Training courses for specialists 2018

Információ: <http://www.eadv.org>

Nail Surgery

Rendezvény időpontja: 2018.03.22-24.

Helyszín: Brüsszel

Laser and Alternative Light Sources for Pigmentary Skin

Rendezvény időpontja: 2018.04.26-28.

Helyszín: Trieszt

And many more to come in 2018:

Tropical Dermatology, Botox, Phlebology, Dermoscopy,
...