

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

**A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL**

DR. NOVÁK JÁNOS	125	SZERKESZTŐSÉGI KÖZLEMÉNY IRÁNYELVFEJLESZTÉS A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN
DR. ROSZTÓCZY ANDRÁS DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ	128	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK BARRETT-UPDATE – 2014
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. BARABÁS LORÁND DR. JUHÁSZ MÁRK DR. TULASSAY ZSOLT	135	ÚJ TERÁPIÁS PRÓBÁLKOZÁSOK GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN
DR. MÜLLNER KATALIN DR. CSONTOS ÁGNES CSIKAI KLAUDIA DR. MIHELLER PÁL DR. TULASSAY ZSOLT	139	DIÉTA ÉS ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐK ALKALMAZÁSA A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN SZENVEDŐK ELLÁTÁSÁBAN
DR. TORNAI ISTVÁN	144	A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ ÉS AZ OSTEOPOROSIS KAPCSOLATA
DR. SZMOLA RICHÁRD DR. NHA LE DR. TULASSAY ZSOLT	148	A HASNYÁLMIRIGY PREMALIGNUS KÓRKÉPEI
DR. SZÉKELY GYÖRGY	158	A GÓCOS MÁJBETEGSÉGEK ELKÜLÖNÍTŐ DIAGNOSZTIKÁJA – AZ ULTRAHANGVIZSGÁLAT SZEREPE
DR. EGGENHOFER JUDIT	167	LINAKLOTID – GUANILÁT-CIKLÁZ-C-AGONISTA. AZ IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA ÚJ GYÓGYSZERE

DR. MIHÁLY EMESE DR. MICSIK TAMÁS DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ DR. TULASSAY ZSOLT	170	ESETISMERTETÉS A VAKBÉL LIPOMÁJA
DR. WERLING KLÁRA	175	KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ, ELŐZETES PROGRAM HEPATOLÓGIA 2014 KONFERENCIA
	177	A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 45. NAGYGYŰLÉSE 2014 – ELŐZETES PROGRAM
	179	A MAGYAR THROMBOSIS ÉS HAEMOSTASIS TÁRSASÁG XII. ORSZÁGOS KONGRESSZUSA

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerési diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerési szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszerével foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Hersényi László

1985-ben végzett a Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1987 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika munkatársa. PhD fokozatát 1997-ben szerezte, 2010-ben habilitált, 2010 óta az MTA doktora. Belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai onkológus és klinikai farmakológus szakorvos. 2012-ben egészségügyi menedzseri másoddiplomát szerzett a Semmelweis Egyetemen. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság főtitkára, a Magyar Belgyógyász Társaság titkára, a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium tagja, az Európai Nemzeti Gasztroenterológiai Társaságokat egyesítő Bizottság és az Európai Gasztroenterológiai Oktatási Bizottság tagja. Több hazai és nemzetközi szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának tagja.

Dr. Mihály Emese

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának adjunktusa, belgyógyász, gasztroenterológus, klinikai farmakológus szakorvos. PhD fokozattal rendelkezik. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, klinikai farmakológia, gasztroenterológiai endoszkópia, savfüggő kórképek, gyulladásos bélbetegségek diagnosztikája és kezelése, Clostridium difficile fertőzés kezelése különböző kórállapotokban, gastritisek, gastropathiák.

Dr. Müllner Katalin

1999-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd 2003-ban PhD fokozatot szerzett. 2006-tól dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos, egyetemi adjunktus.

Dr. Novák János

1984-ban végzett a Szegedi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán, azóta a Békés Megyei Pándy Kálmán Kórházban dolgozik. 1989-ben belgyógyász, 1993-ban gasztroenterológiai szakvizsgát tett. 2000 óta a III sz. Belgyógyászat/Gasztroenterológiai osztály osztályvezető főorvosa. 2003-ban védte meg PhD értekezését „A Schönlein–Henoch–purpura gasztrointesztinális manifesztációi” címmel, klinikai immunológia témában. 2004 óta egészségügyi manager képesítéssel rendelkezik. Tudományos munkáját több kül- és belföldi közlemény, valamint idézhető absztrakt jegyzi. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja, valamint a Gasztroenterológiai-Hepatológiai Szakmai Kollégiumi Tagozat tagja. 2013 óta a Szegedi Tudományegyetem címzetes egyetemi docense.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztorny Beáta

Dr. Hersényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahn Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rác Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Vársó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2014

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagoknak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

Dr. Rosztóczy András

Belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos, a Szegei Tudományegyetem I. Belgyógyászati Klinikáján a Tápcsatorna Motilitási Munkacsoport tagja. 1992 óta foglalkozik a tápcsatorna motilitási zavarainak és funkcionális megbetegedéseinek vizsgálatával. PhD fokozatot 2008-ban szerzett, értekezésének témája a nyelőcső primer és szekunder motilitászavarainak klinikai vizsgálata.

Dr. Székely György

A Szent János Kórház I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály osztályvezető főorvosa, az orvostudományok kandidátusa. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja, az Ultrahang Szekció elnöke, a szakterület minőségbiztosítási szakfőorvosa. Speciális kutatási területe a májkeringés Doppler-vizsgálata és az emésztőszervek háromdimenziós ultrahangvizsgálata.

Dr. Szmola Richárd

2005-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikájának munkatársaként kezdte meg az orvosi munkát. 2008-ban a krónikus pancreatitis genetikája témakörben ítélték meg számára a PhD-fokozatot. 2011-ben gasztroenterológus szakképesítést szerzett. Érdeklődésének középpontjában a hasnyálmirigy-betegségek klinikai és molekuláris genetikai vizsgálata áll, a mindennapokban intervenciós gasztroenterológusként dolgozik.

Dr. Tornai István

1978-ban végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. 1981 óta folyamatosan a II. Belklinikán dolgozik, jelenleg tanszékvezető, habilitált egyetemi docensként. 1986-ban belgyógyászból, 1999-ben gasztroenterológiából szerzett szakképesítést. Szakmai érdeklődése a májbetegségek mellett a véralvadás vizsgálatára is kiterjedt. Haemostasis témakörben szerzett PhD fokozatot a Leuveni Katolikus Egyetemen 1991-ben. Tagja a Magyar Gasztroenterológiai Társaságnak és a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaságnak. Az MGT vezetőségi tagja és az MGT Hepatológiai Szekciójának aktuális elnöke. A LAM szerkesztőbizottságának tagja. A Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Karán oktatási dékán helyettes.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2014/4. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Szalai Milán: A nem varixeredetű felső gastrointestinalis vérzések endoszkópos kezelése

Hersényi László: Újabb szempontok a gyulladásoos bélbetegségek ellátásában

Patai Árpád: Hyperplasticus polypusok változó jelentősége a vastagbél daganatok kialakulásában

Székely Hajnal: Az emésztőrendszer angiodysplasiája

Werling Klára: Alkoholos májbetegség 2014

Hersényi László: A GERD kezelésének gyakorlati megközelítése

Molnár Tamás: A biologikumok evolúciója, a golimumab előállítás, stabilitás, affinitás

Gecse Krisztina: Golimumab: új anti-TNF a colitis ulcerosa kezelésében

Szekanecz Zoltán: Simponi klinikus szemmel krónikus gyulladásoos betegségekben

Miheller Pál: A klinikai gyógyszervizsgálatok felépítése és a valós alkalmazási sémák különbségeinek hatása az IBD biológiai kezelésében

Kiss Róbert Gábor: Antithromboticus kezelés szívbetegekben

Könyvismertetések

Kongresszusi beszámolók

IRÁNYELVFEJLESZTÉS A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN

A GYEMSZI Minőségügyi Főosztálya által 2011 novemberében indított programsorozat első rendezvénye az irányelv-algoritmusok elkészítésének módszertanával foglalkozott. A 2012. február 17-18-i konferencia célja a szakmai irányelvek fogalmi rendszerének áttekintésén és a jogi vonatkozások tisztázásán túl a fejlesztés, adaptálás, megújítás nemzeti eljárásrendjének és az irányelvek nemzetközi elvárásokkal összevethető szerkezetének kialakítása volt. A konferencián a Szakmai Kollégiumok Tagozatai és Tanácsai által delegált, irányelv-fejlesztéssel megbízott képviselők, a TUDOR munkacsoport szakértői, továbbá a szakmai döntéshozók vettek részt. A képzés során elhangzottak alapján az új, evidenciaalapú irányelvek kialakítása, megújítása már *teammunka* lesz, multidiszciplináris alapú konszenzus, amelynek elfogadását követően egyrészt „közlöny formában” – az Egészségügyi Közlönyben (lényeg), másrészt online formában (részletesebb) lesz elérhető és érvényes, a megadott időpontig.

Tisztában kell lennünk azzal, hogy a szakmai irányelv és a szakmai protokoll/módszertani levél két különböző fogalom. Bár a cél közös, de mégis jelentős különbség van a két fogalom között. Nézzük a szakmai irányelv fogalmát: „a szakmai irányelv olyan szisztematikusan kifejlesztett állásfoglalás-sorozat, amely jól meghatározott betegkörre vonatkozik, és az ellátási körülmények fennállása esetén, a tudományos bizonyítékokra és valamennyi érintett szakterület szakértőinek véleményére támaszkodva, az ellátók és ellátottak adott egészségügyi ellátással kapcsolatos megfelelő döntéseit segíti elő.” Az irányelv fogalom és az elv lényege a „*multidiszciplinaritás és a bizonyítékokon alapuló medicina alkalmazása*”, az *egyesített konszenzus* az érintett szakmákban.

A szakmai protokollok/módszertani levelek olyan prevenciós, diagnosztikai, terápiás vagy rehabilitációs eljárásleírások, amelyeket *az adott szakma elismert személyiségei* jól meghatározott körülmények fennállása esetén szakértői vélemények alapján dolgoznak ki.¹

2012-ben az országban összesen 494 érvényes irányelv, protokoll, módszertani levél létezett. Számos esetben megfigyelhető, hogy egy adott betegséghez az érintett szakmai kollégiumok önálló módszertani leveleket fogalmaztak meg a társszakmákkal való egyeztetés nélkül. Ennek következménye, hogy egy-egy betegcsoportra több szakmai protokoll létezik (33 duplikátum, triplikátum, quadriplikátum, elsődlegesen onkológiai vonatkozásban), ami a jogszabályi háttér bizonytalanságát okozhatja. Ennek elkerülése céljából multidiszciplináris egységes konszenzusú bizonyítékokon alapuló irányelvek létrehozását kell érvényesíteni.

Három formában lehet bizonyítékokon alapuló irányelvet fejleszteni és készíteni:

1. *Adaptáció* (meglévő, nemzetközi, elsősorban Európai Unió irányelv *befogadása*): ugyanaz a nyelv/forma, pl.: World Gastroenterology Organisation Global Guideline: irritable bowel syndrome: a global perspective. World Gastroenterology Organisation. NGC: 007472, relevancia 98%!³
2. *Adaptáció*: „Adott kulturális, szervezeti és populációs jellemzőkkel rendelkező környezetre készített szakmai ajánlás szisztematikus alkalmazása/módosítása egy más kulturális, szervezeti és populációs jellemzőkkel rendelkező környezetre.” (ADAPTE Collaboration, 2006-os elvei alapján).⁴ Adaptálni lehet pl. az IBS szakmai irányelvet a hazai epidemiológiai, diagnosztikus és finanszírozási protokollok beépítésével.
3. *De novo development*: Eredeti irányelv fejlesztése nemzetközi vagy hazai szinten, amennyiben az adott esetben korábban nem létezett irányelv, vagy a jelenlegi nem hatályos irányelvek teljes átdolgozását jelenti adaptációval, vagy de novo fejlesztéssel.

Az új irányelveket annak formájától függetlenül a Szakmai Kollégiumok tagságával és a társszakmák kiválóságaival történő egyeztetés után a Kollégium elnökének aláírásával, pecsétjével ellátva írott és elektronikus formában kell eljuttatni a GYEMSZI Minőségügyi Főosztályára további elbírálásra (AGREE).

Az irányelv érvényességi idejének kezdete az Egészségügyi Közlönyben való közlés időpontja.

Az érvényes szakmai irányelvek betartása mind az állami szférában, mind a magánszférában dolgozó ellátókra vonatkozik, de ismerete a betegjogi képviselőknek (OBDK és NBF) is ajánlott.⁵

A Gasztroenterológia–Hepatológia szakterületnek jelenleg 58 szakmai protokoll/módszertani levele elérhető, ebből hivatalosan 18 olyan protokoll van, amely irányelvnek elfogadható, és elsődlegesen a Gasztroenterológiai és Hepatológiai Szakmai Kollégiumhoz csatolt (Egészségügyi Közlönyben megjelent 2005–2008). További negyven, az Egészségügyi Közlönyben megjelent, más szakmák által jegyzett protokollban is érintett a társaság.²

A 18 Gasztroenterológiai irányelv érvényessége 2013. december 31-én lejárt (1. táblázat). A Gasztroenterológiai-Hepatológiai Szakmai Kollégium döntése alapján felkérték az adott téma legkiválóbb specialistáit, számos fiatal kolléga bevonásával, a megújítandó irányelvek kidolgozására és a társszakmák akkreditált szakértőivel való egyeztetésre, megnevezték a kapcsolattartásért felelős személyeket és a szakértőket is. Ed-

**1. táblázat. Lejárt érvényességű Gasztroenterológia-
Hepatológiához sorolt irányelvek/protokollok**

1. A polypectomiát követő gondozási tevékenység
2. A felső emésztőrendszer panaszaihoz és tüneteikhez rendelhető kórformák (gastrooesophagealis refluxbetegség, peptikus fekély és nem fekélyes diszpepszia) kezelésére
I. Reflux típusú panaszok
3. A felső emésztőrendszer panaszaihoz és tüneteikhez rendelhető kórformák (gastrooesophagealis refluxbetegség, peptikus fekély és nem fekélyes diszpepszia) kezelésére
II. Fekélybetegség (nyombél- és gyomorfekély)
4. A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatainak diagnosztikája és kezelése
5. A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelésének időszerű kérdései
6. A zsírmáj és nem alkoholos steatohepatitis
7. Achalasia (Gasztroenterológia és Hepatológia)
8. Az emésztőrendszer stromatumorainak (GIST) klinikai jelentősége
9. Az epehólyag és az epeutak daganatainak ellátása
10. Az utazók hasmenésének megelőzése és kezelése
11. Cholecystitis, cholangitis
12. Cholelithiasis
13. Coeliakia
14. Gastrooesophagealis reflux betegség diagnózisa és terápiája
15. Krónikus intestinalis ischaemia
16. Májcirrhosis
17. Pancreastumor
18. A choledocholithiasis ellátása

dig egy megújított irányelv készült el, a továbbiak elkészítése folyamatos.

Említést érdemel, hogy a megújítandó szakmai protokollok sok esetben nem veszik figyelembe a szakmai prioritást, pl. a cholecystolithiasis a gasztroenterológiához kapcsolt irányelv, míg a choledocholithiasis ellátása a sebészethez. Az eddigiekben nem volt „gazdája” egy-egy témának, ezért előszeretettel írta le az egyik szakma a másikkal, hogy mit csináljon, illetve a különböző szakmák másként gyógyították ugyanazt a betegséget. Előzetes szakmai egyeztetések után ez elkerülhető lett volna, de más megoldás is lehetséges. Ha megváltoztatjuk az irányelv fókuszát, pl. az *epeúti kövesség invazív gasztroenterológiai kezelése* lenne egy irányelv, az *epeúti kövesség sebészeti kezelése* meg a másik. Természetesen továbbra is lesznek kapcsolódási pontok az irányelvekben, amihez szükséges a másik szakma általi véleményeztetése is. A szakmai prioritás továbbra is nehéz kérdés, de egységesen kell szabályozni az új irányelvek kialakítása során. A kérdés megoldható a multidiszciplinaritás elvével és az irányelvek témafelelőseinek kijelölésével.

Számos gasztroenterológiai szakmai prioritást élvező hivatalos (közönyben megjelent) irányelv hiánya szembevetendő, mint pl. felnőttkori tápcsatornai vérzések, gyulladásoos bélbetegségek, hasnyálmirigy-gyulladások, az irritábilis bél szindróma stb. Ezeknek az új irányelveknek a készítése folyamatban van. További egyeztetés szükséges az érintett szekciók vezetőségével. A szakmai kollégium nevében az irányelvfejlesztő írásban és szóban is értesítést küldött a szakértők kijelölésére és az irányelv formai kidolgozására (adoptáció, adaptáció, megújítás). *Az új témaválasztási javaslatot a GYEMSZI Minőségügyi Főosztályára kell benyújtani (a GYEMSZI honlapon a dokumentumtárban található formanyomtatványnak megfelelően).*

Idáig a Gasztroenterológiai-Hepatológiai Szakmai Kollégium Elnöke a Tagozattal és Tanáccsal történt egyeztetés után négy új irányelvet támogatott, és juttatott el a GYEMSZI Minőségügyi Főosztályára elbírálásra.

1. Az endoszkópos ultrahang alkalmazása a gastrointestinalis betegségek diagnosztikájában és terápiájában.
2. A vírushepatitisek kezelése.
3. A hasmenés kóriszméjének és kezelésének irányvonalai.
4. Az utazók hasmenésének megelőzése és kezelése.

Ezeknek az új irányelveknek a befogadása és közlése folyamatban van.

Kiemelkedő fontosságú kérdés az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által kialakított finanszírozási protokollok megléte. Minden új irányelv kialakításának fontos részét képezi a megfelelő finanszírozás biztosítása az ellátó által. *A gasztroenterológiában jelenleg nyolc ilyen jellegű, OEP-szakértők által összeállított protokoll létezik a Gasztroenterológiai-Hepatológiai Szakmai Kollégium szakértői által validálva (2. táblázat).*

Érdekessége ezeknek a protokolloknak, amelyeknek a szükségessége egyértelmű, hogy olyan esetekben is van már finanszírozási protokoll, ahol még valóban nincs is irányelv, pl. Cronh-betegség/colitis ulcerosa. A folyamat megcserélése nem az ellátó/finanszírozó hibája, sőt az OEP forszírozza az irányelvek elsődleges kialakítását a finanszírozási protokollokhoz képest, mivel ez megkönnyíti a finanszírozás kialakítását. A jelenlegi finanszírozási protokollok esetén irányelv hiányában a finanszírozó határozza meg a kereteket az ellátás milyenségére és mennyiségére, mivel nem tudja az irányelvben megadott igényeket figyelembe venni. *Az új irányelvek kialakításának a 18/2013-as rendelet szerint két helyen kell kapcsolódnia az OEP-hez:*

1. Az irányelvfejlesztés elején, amikor az OEP eldönti, hogy él-e tanácskozási jogával, és részt kíván-e venni a fejlesztésben,

2. táblázat. Országos Egészségbiztosítási Pénztár által kialakított finanszírozási protokollok gasztroenterológiai vonatkozásai

1. A gyomordaganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
2. A hepatitis B vírus okozta krónikus májgyulladás diagnosztikájának és terápiájának finanszírozási protokollja
3. A felnőttkori lúminális Crohn-betegség diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
4. A hepatocellularis carcinoma diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
5. A colitis ulcerosa diagnosztikájának és biológiai kezelésének finanszírozási protokollja
6. A felnőttkori fisztulázó Crohn-betegség diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
7. A rectumdaganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja
8. A sigma- és colondaganatok diagnosztikájának és kezelésének finanszírozási protokollja

2. az irányelv kialakításának végén, az elkészült irányelv esetén 60 napon belül az OEP-nek nyilatkoznia kell arról, hogy a befogadott ellátásokat megjelölte – tehát a keretet mi kitaláltuk, jogszabály is van hozzá, csak működtetni kelle-

ne (a hepatitis irányelv kialakítása során történt is ilyen egyeztetés).

A leírtakból is látszik, hogy a multidiszciplináris, evidencián alapuló, szektorsemleges irányelvek kialakítása mennyire szükséges és fontos. Egyrészt szakmai és jogi szempontból is védi mind az állami, mind a magánpraxisban tevékenykedőket, másrészt és főképp az ellátandóknak a legmagasabb szintű egészségügyi ellátását biztosítja, amelyhez megfelelő finanszírozásnak is kell csatlakoznia.

Irodalom

1. **Dobos É:** Fogalmak, a szakmai irányelvek elfogadási kritériumai – nemzetközi elvárások, (előadás kivonat) Visegrád 2012. február 17-18.
2. Gasztroenterológiai Útmutató. Szerk: Tulassay Zsolt. Budapest, Médiation Kiadó, 2008.
3. Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>).
4. **Kis E:** Adaptáció lépésről-lépésre, (előadás-kivonat) Visegrád, 2012. február 17-18.
5. **Kovácsy Zs:** A szakmai irányelvek jogi környezete; alkalmazásuk jogi vonatkozásai (előadás kivonat) Visegrád, 2012. február 17-18.

Gyula, 2014. április 7.

Dr. Novák János
G&H Szakmai Kollégium Tagja

BARRETT-UPDATE – 2014

Dr. Rosztóczy András⁽¹⁾, Dr. Herszényi László⁽²⁾

(1) Szegei Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

(2) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A nyugati világban a nyelőcső-adenocarcinoma erőteljesen növekvő incidenciája az elmúlt évtizedben ráirányította a figyelmet a kórkép rák megelőző állapotára, a Barrett-nyelőcsőre és az annak kialakulásában szerepet játszó gastrooesophagealis reflux betegsége. Szerzők áttekintik a Barrett-nyelőcsővel kapcsolatos friss irodalmi adatokat, különös tekintettel a Brit Gasztroenterológiai Társaság közelmúltban megjelent ajánlásaira.*

Kulcsszavak: GERD, Barrett-nyelőcső, adenocarcinoma

Rosztóczy A, Herszényi L: BARRETT-UPDATE – 2014

SUMMARY: *Due to the increased incidence of esophageal adenocarcinoma in Western World during the last decade, the attention has been focused to the precancerous lesion Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease. The authors review the most recent literature in this respect, focusing mostly to the guideline of British Society of Gastroenterology.*

Keywords: GERD, Barrett's esophagus, adenocarcinoma

Magy Belorv Arch 2014; 67: 128–134.

A Barrett-nyelőcső meghatározása

Barrett-nyelőcső alatt a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) speciális alcsoportját értjük, amelyre jellemző, hogy az oesophagogastricus junkció felett a normális esetben jelen levő többrétegű, el nem szarusodó laphám helyét rövidebb-hosszabb szakaszon specializált intestinalis hengerhám metaplázia foglalja el. A kórforma klinikai jelentőségét az adja, hogy az utóbbi két évtizedben a nyugati fejlett országokban gyorsan növekvő incidenciát mutató nyelőcső-adenocarcinoma rákmegelőző (prekancerózus) elváltozását képezi. Számszerűen ez azt jelenti, hogy míg az 1970-es évek végén a fehér férfiak körében még a nyelőcső-laphám-rák háromszor gyakoribb volt az adenocarcinománál, addig 2005-re ez az arány a laphám-rák előfordulásának csökkenése és az adenocarcinómák számának emelkedése miatt megfordult, és immár az adenocarcinómák adják a nyelőcső-rákok háromnegyed részét.⁴

A kórkép definíciója Norman Barrett által történt első leírása (1950) óta többször változott, és ma sem teljesen egységes. Az eredeti megfogalmazás szerint Barrett-nyelőcső alatt az oesophagogastricus junkció fölé legalább 3 cm hosszan terjedő hengerhám-metapláziát értették (columnar lined esophagus, CLE), függetlenül az elváltozás szövettani típusától. Az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (AGA) javaslatára 1997-ben módosították a megfogalmazást úgy, hogy az

oesophagogastricus junkció felett elhelyezkedő, bármilyen kiterjedésű specializált intestinalis metaplázia Barrett-nyelőcsőnek értékelendő. Ezt utóbb a 2011-es irányelvekben is megerősítették. Ennek kapcsán megkülönböztettek rövid (< 3 cm) és hosszú (≥ 3 cm) szegmenst érintő Barrett-metapláziákat. A GERD 2006-ban megjelent montreáli definíciója elhagyja a Barrett-nyelőcső kritériumrendszeréből a specializált intestinalis metaplázia jelenlétének szükségességét, és bevezeti az endoszkóposan feltételezett oesophagealis metaplázia fogalmát (ESEM: endoscopically suspected esophageal metaplázia). Fontos hangsúlyozni, hogy a Barrett-metaplázia jelenléte csak biopszia és a szövettani vizsgálat alapján mondható ki! Az új osztályozási rendszer létjogosultságát az adja, hogy a nyelőcső disztális részében megjelenő hengerhám-metapláziák – különösen a rövid szegmenst érintőek – nagyfokú szövettani változatosságot mutatnak, és nem pontosan ismert, hogy az egyes formák milyen sajátosságokkal rendelkeznek.¹⁰

Új epidemiológiai adatok

Hagyományosan a Barrett-nyelőcső előfordulási gyakoriságát a refluxbetegek 5 százalékára teszik, a teljes népességben pedig nagyjából 1-2 százalék közti értékben adják meg. Ezeket az általánosan elfogadott epidemiológiai adatokat azonban néhány újabb vizsgálat

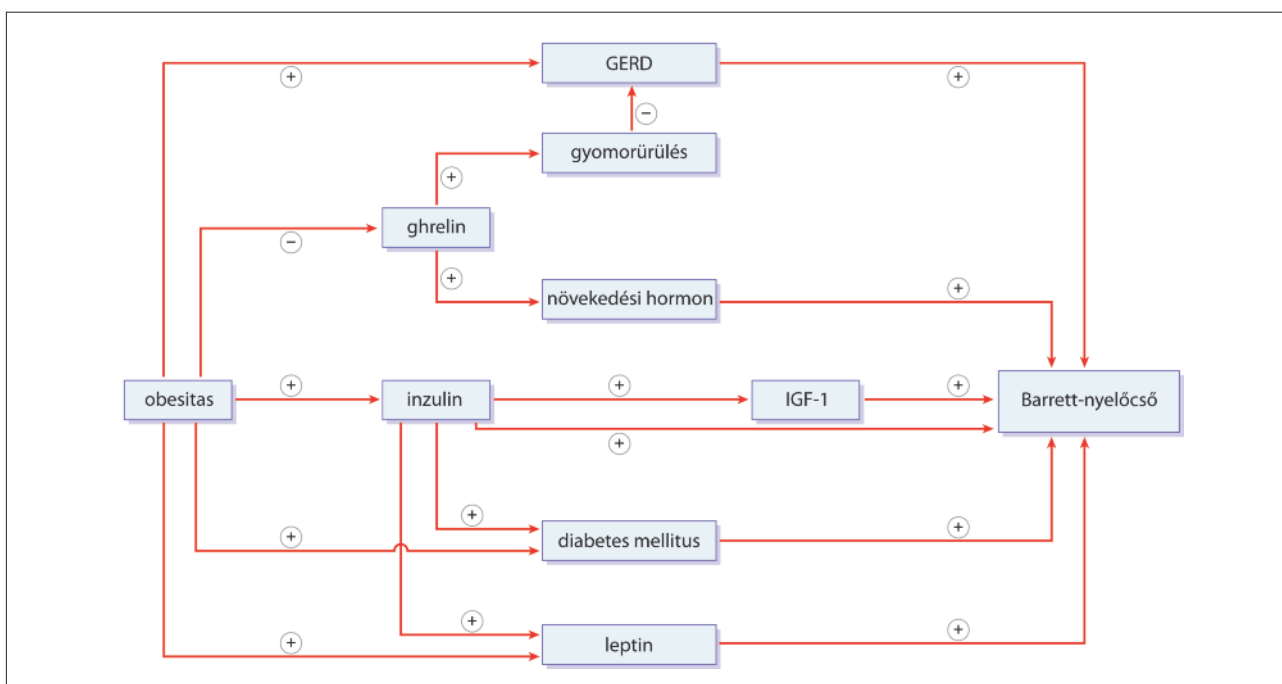
alapján elképzelhető, hogy újra kell értékelni. Balasubramanian és mtsai 1058 szimptomatikus (típusos tünettől rendelkező) refluxbeteg vizsgálata során azt találták, hogy a nyelőcső disztális részén hengerhám-metaplázia 23%-os, specializált intestinalis metaplázia (SIM) pedig 14,4% gyakorisággal fordul elő. A metaplázia hossza pozitív összefüggést mutatott az intestinalis metaplázia jelenlétének valószínűségével. Prediktorként a tünetek fennállásának idejét (5 évnél régebbi tünetek esetén OR 1,50), a kaukázusi rasszt (OR 2,4) és a hiatus herniát (OR 2,07) jelölték meg.² További érdekes epidemiológiai adatot szolgáltatott az a vizsgálat is, melyben Rubinstein JH és mtsai kolonoszkópos szűrésen átesett betegeket vizsgáltak, és azt tapasztalták, hogy a 60 év körüli fehér férfiak körében a Barrett-nyelőcső előfordulási gyakorisága 8,5%-os. Ráadásul ezen egyének kétharmad részének egyáltalán nem volt refluxbetegségre jellemző típusos tünete.^{11, 12}

A refluxbetegség és Barrett-nyelőcső epidemiológiáját illetően bizonyított az obesitas független rizikófaktor szerepe. Kézenfekvőnek látszik, hogy az obesitással összefüggő egyéb kórformák, pl. 2-es típusú diabetes mellitus szintén kockázati tényezőt jelentenek. Ez abból a szempontból nem meglepetés, hogy a diabetesben kialakuló nyelőcső-motilitási zavar sok hasonlóságot mutat a refluxbetegségben tapasztalhatóval, illetve a társuló gyomormotilitási zavar szintén elősegíti a reflux létrejöttét. Az elmúlt évből három nagyobb tanulmány foglalkozott a Barrett-nyelőcső és a 2-es típusú cukorbetegség összefüggéseivel.^{8, 9, 12} Az Egyesült Királyságban egy több mint 8 millió főre kiterjedő népességvizsgálat adatai alapján a Barrett-

nyelőcsőves egyének körében szignifikánsan magasabb volt a 2-es típusú cukorbetegség aránya, emellett a Barrett-nyelőcsőves betegek gyakrabban voltak dohányosok és testtömegindexük (BMI) is nagyobb volt a korra, nemre, lakóhelyre, bevonási időpontra és követési időre egyeztetett kontrollcsoporténál.⁸ Leggett és mtsai azt igazolták, hogy metabolikus szindróma fennállása esetén a Barrett-nyelőcső jelenlétének valószínűsége kétszeres a kontrollcsoportéhoz képest. Ezen belül nem mutatkozott különbség abban, hogy a vizsgált egyének voltak-e refluxra jellemző típusos tünetei (refluxos tünet esetén OR 2,0, anélkül 1,9).⁷ A téma legszélesebb körű összefoglalását adó munkában Rubinstein és mtsai a kórtani háttér részleteit is vizsgálták, eredményeiket az 1. ábra mutatja be.

További érdekes epidemiológiai adattal szolgál Forssell és mtsai tanulmánya, amelyben a születés kori fejlettség és a felnőttkori Barrett-nyelőcső összefüggéseit vizsgálták. A normális súllyal, megfelelő időben született csecsemőkhöz képest a 2500 g alatti születési súly és a 10 percentil alatti, gesztációs korra vonatkoztatott testsúly jelentősen növelte a felnőttkori Barrett-nyelőcső kockázatát, míg a 90–97 percentil közé eső súlycsoportban a kockázat a kontrollhoz képest felére csökkent.⁶

Solaymani-Dodaran és mtsai a Barrett-nyelőcsőves betegek halálozását vizsgálták. Adataik a várakozásnak és a betegség ismert természetes lefolyásának megfelelően azt mutatják, hogy minél tovább él egy Barrett-nyelőcsőves beteg, annál valószínűbb, hogy nyelőcsőrákban hal meg, ugyanakkor 10 éven belül mindössze 2%-uknak okozza halálát a nyelőcsőrák. A



1. ábra. A túlsúly, a diabetes és a Barrett-nyelőcső összefüggései¹²

leggyakoribb haláloknak az ISZB-t találták, amely négyszer volt gyakoribb a nyelőcsőráknál. További gyakori halálokok között az egyéb daganatokat és a légúti betegségeket jelölték meg. A Barrett-nyelőcsöves egyének összhalálása 21%-kal magasabb a Barrett nélküli csoporthoz képest. A halálokokra vonatkozóan a szerzők a kórképek közti közös rizikófaktorok jelentőségét emelték ki.¹⁵

Az endoszkópos diagnosztika aktuális kérdései

Bár első látásra egyértelműnek tűnik, nem mindig könnyű a nyelőcsőben előforduló hengerhám-metaplázia és még kevésbé az ebből kialakuló korai adenocarcinoma felismerése. Az endoszkópos diagnosztika ugyanis több buktatóval rendelkezik. Egyfelől a gastroesophagealis junkció azonosítása során (gyomorredők proximális csúcsa, valamint a paliszád vénák disztális vége) a korábbi vizsgálatok alapján jelentős intraszkopos és interobszerver variabilitással kell számolni. Különösen igaz ez a rövid metapláziákra. Másfelől az is ismert, hogy a jelenleg használatban levő endoszkópok csak viszonylag durva mérésekre alkalmasak, hiszen a burkolatukon mind a mai napig csak 5 cm-enként találunk hossz mértékjeleket. A metaplázia endoszkópos leírására szolgáló 2004-ben bevezetett Prága C&M kritériumrendszer validálását célzó klinikai vizsgálat ezért is nagy jelentőségű. Eredményei aláhúzzák a standardizálás szükségességét, valamint az ennek alapján történő endoszkópos képzés fontosságát. A kritériumrendszer egyszerű és könnyen alkalmazható, a metaplasztikus terület körkörös (C) és maximális (M) kiterjedésének mérésén alapszik (2. ábra).

Herrero és mtsainak közlésében 187 átlagosan c3m5 kiterjedésű metapláziát vizsgáltak, és mindkét paramétert (C, ill. M) tekintve jó egyezést találtak a vizsgálok között (91%, illetve 92%). A hiatus hernia tekintetében már nem volt ennyire jó az egyeztetés, mindössze 59%-nak bizonyult. Az 1 cm-nél rövidebb metapláziák esetén – ahogy várható is volt – már kevésbé értettek egyet a vizsgálok, a maximális hossz tekintetében 74%-os, a körkörösében pedig 68%-os volt csak az egyezés. Ugyanakkor lényeges körülmény, hogy nem volt számottevő különbség az „egyszerű endoszkóposok” és a „Barrett-szakértők” között, ami azt mutatja, hogy ez a standardizált mérési módszer bárki által elsajátítható, és megtanulása inkább odafigyelést, mintsem speciális képzést igényel.¹

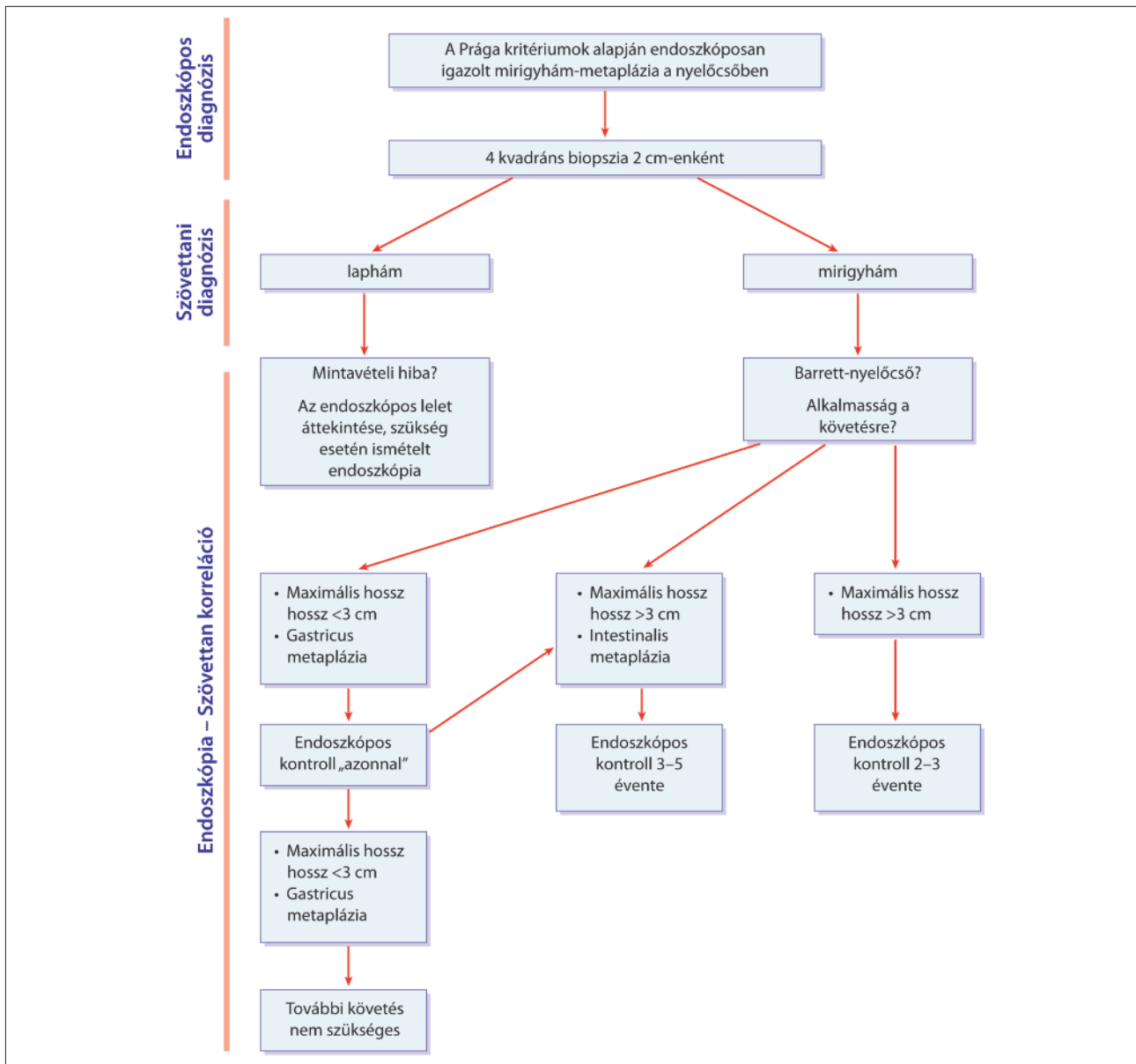
A korai adenocarcinoma felismerése a Barrett-nyelőcső gondozásának talán legnagyobb kihívása. Az elmúlt évtizedben éppen ezért számos új endoszkópos vizsgálmódszer bevezetésére került sor a nagyító endszkópiától, a kontrasztfokozást adó virtuális kromoendszkópiás módszereken (NBI, FICE) keresztül a konfokális lézer endomikroszkópiáig. A felsorolt, ígéretesnek tűnő módszerek közös hátránya azonban, hogy nem derítenek fel több korai carcinomát a hagyományos, nagyfelbontású fehér fényű endoszkópiához

képest. Ezek a módszerek ugyanis nem alkalmasak arra, hogy rávezessék a vizsgáló szemét a korai elváltozásokra, csupán annak tüzetesebb vizsgálatát teszik lehetővé, amelyet a vizsgáló már egyébként is észre vett a fehér fényű endoszkópos vizsgálat idején. Éppen ezért nagy érdeklődés övezte az autofluoreszcenciás képmegjelenítés (AFI) módszerét, amely azon alapszik, hogy a vastagabb (neoplasztikus) szövetreteg nem, vagy kevésbé mutat autofluoreszcenciát a környező ép hámmhoz képest. Már a módszerrel szóló első tanulmányok is kiemelték a sok tévesen pozitív vizsgálati eredmény hátrányát, ugyanakkor a technika által biztosított valódi diagnosztikus előnyt csak mostanában vizsgálták. Boerwinkel és mtsai 5 vizsgálat adatait összesítették. A vizsgált 211 egyénben mindössze 5 esetben (2%) fordult elő olyan adenocarcinoma, amelyet csak az AFI használatával vettek észre. A szerzők véleménye szerint ez a diagnosztikus nyereség nem áll arányban a vizsgálathoz szükséges ráfordításokkal.³ A módszer spektroszkópiával továbbfejlesztett változatait illetően most jelennek meg az első vizsgálatok, azonban az eredmények azt mutatják, hogy jelentős áttörés nem következett be a technika alkalmazásával.⁷

A korai adenocarcinomák diagnózisában a konfokális lézer endomikroszkópia szerepére vonatkozóan Wu és mtsai metaanalízis formájában összegezték az eddig megjelent vizsgálati eredményeket.¹⁶ A módszer a nyelőcsőhám sejtszintű vizsgálatát teszi lehetővé, ugyanakkor szövettanász vagy pedig kórszövettanban járatos endoszkópos jelenlétét feltételezi. Ez a technika is azonban azzal a hátránnyal jár, hogy csak az vizsgálható meg nagyítva, amit szabad szemmel észrevesz a vizsgáló. Kiterjedtebb (pl. c10) metapláziás terület esetén ugyanis a hám teljes felszínének vizsgálata nem kivitelezhető. Mindezekkel együtt a szerzők az áttekintett 6 tanulmány elemzése során a szenzitivitás és specificitás értékeit a „per patient” elemzésben 89 és 75%-nak, a „per location” analízisben pedig 70 és 91%-nak találták. Mindezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a módszer ígéretes új lehetőség, és további prospektív vizsgálatokra van ahhoz szükség, hogy kiderüljön, van-e, és ha igen, milyen mértékű a diagnosztikus előnye a nagyfelbontású fehér fényű endoszkópiához képest.¹⁶

A Barrett-nyelőcsöves beteg gondozása

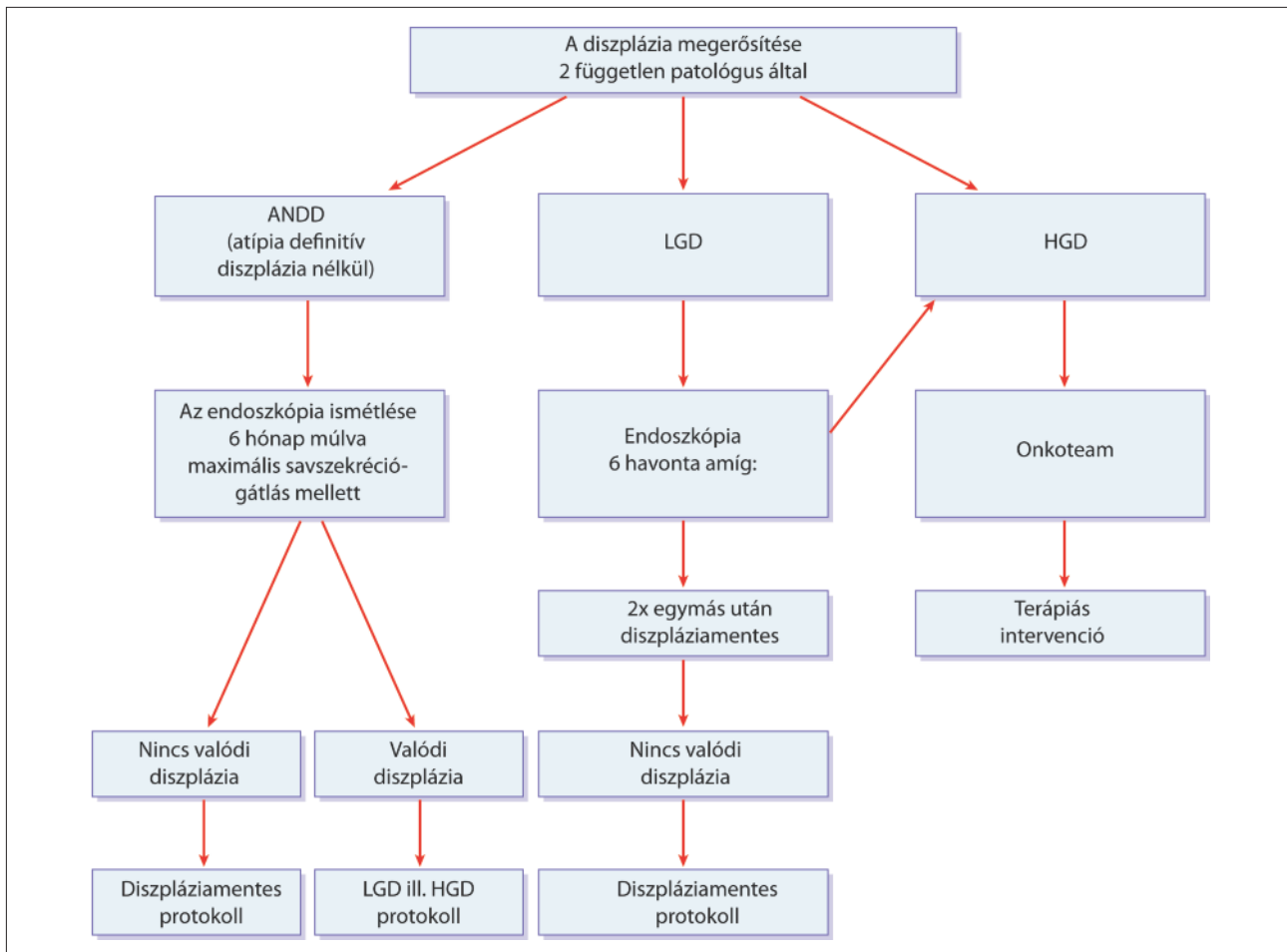
A gondozás kulcskérdései a Barrett-metapláziás betegek endoszkópos követése, a diszplázia, valamint a carcinoma kialakulásának felismerése, illetve megelőzése. A British Society of Gastroenterology (BSG) 2014-ben közzétett állásfoglalásában ezzel a kérdéssel is foglalkozik.⁵ A részletes áttekintő elemzésben több új következtetést is megfogalmaztak. Az endoszkópos ellenőrzések gyakoriságára vonatkozóan azt ajánlják, hogy ha az első vizsgálatkor vett szövettani minta diszpláziamentes gastricus metapláziát igazol, akkor ezt meg kell erősíteni, majd ezt követően nincs szükség



2. ábra. Diszplázia mentes Barrett-nyelőcső endoszkópos követésének algoritmus a BSG 2014-es ajánlása alapján⁵

további követésre. Ebben a betegcsoportban ugyanis elenyésző a malignus transzformáció kialakulásának valószínűsége. Diszplázia mentes intestinalis metaplázia esetén a metaplázia hossza alapján javasolnak 2-3, illetve 3–5 évenkénti kontrollt olyan módon, hogy a hosszabb metapláziák sűrűbb követését támogatják (3. ábra). A közelmúltban megjelent holland összefoglaló tanulmány eredményeit figyelembe véve, amennyiben a szakértő hisztológus atípiát véleményez definitív diszplázia nélkül (ANDD), akkor a betegek követését a diszplázia mentes csoporthoz hasonló követelmények szerint javasolják folytatni. Enyhe diszplázia (LGD) esetén viszont 6 havonta javasolnak endoszkópos kontrollt mindaddig, amíg nem bizonyítható a diszplázia mentesség. A korábbi állásfoglalásokkal (köztük a

jelenleg érvényben levő magyar ajánlással) szemben ez szigorúbb endoszkópos követést jelent, hiszen ezeknek a betegeknek eddig évente javasoltak endoszkópos kontrollt. Súlyos diszplázia, illetve *in situ* carcinoma gyanúja esetén az eset oncoteamnek történő bemutatását és szakértő patológus általi véleményezését javasolják. Megerősítés esetén „azonnali” endoszkópos vizsgálatot (nagyfelbontású fehér fényű endoszkópia!) és szövettani mintavételt tartanak szükségesnek tercier központban (4. ábra). A modern endoszkópos technikák (NBI, FICE, AFI, CLE stb.), illetve a hagyományos vitális festések alkalmazását nem tartják indokoltnak. Pozitív esetben látható laesio esetén endoszkópos beavatkozást (mucosectomia, submucosus dissection) tartanak szükségesnek (T1a stádium), illetve



3. ábra. Barrett-nyelőcső endoszkópos követésének algoritmus a diszplázia jelenléte esetén a BSG 2014-es ajánlása alapján⁵

LGD: enyhe diszplázia; HGD: súlyos diszplázia

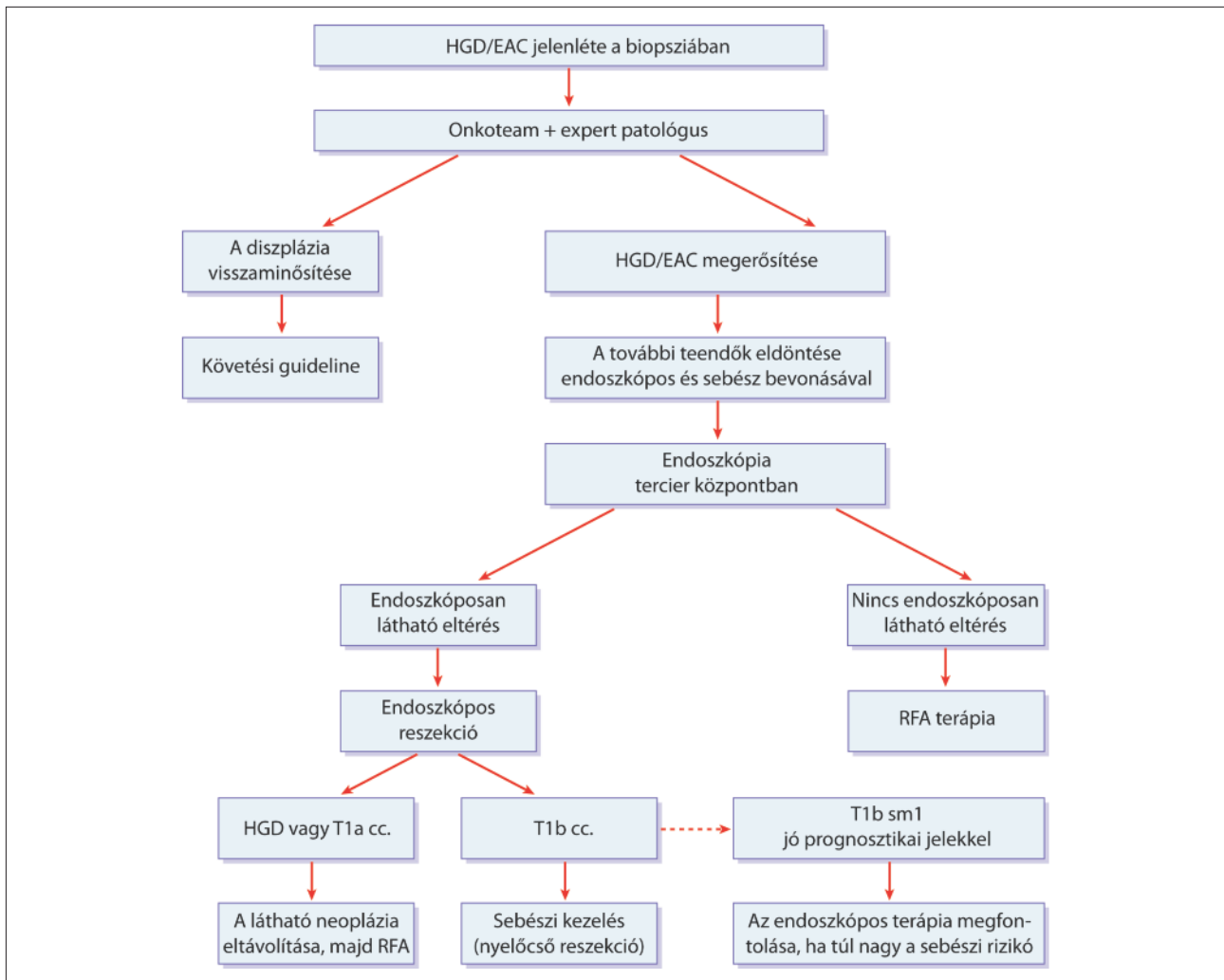
amennyiben bizonyítható a submucosus invázió (T1b), akkor sebészi reszekciót. Ez utóbbi állapot ugyanis már a submucosa legfelső rétegének érintettsége esetén is 12%-os eséllyel jelenti nyirokcsomóáttétek jelenlétét. Ilyen esetekben kizárólag nagy sebészi kockázat esetén tartják megengedhetőnek a sebészi beavatkozás mellőzését. Látható elváltozás hiányában rádiófrekvenciás ablációt kell végezni, majd a beteg szoros követése szükséges a fenti protokollok szerint. A carcinomastaging során fontos megállapítást tesznek a képalkotó vizsgálatokra vonatkozóan, miszerint egyik ilyen modalitás (CT, PET, MRI, EUS) sem azonosítja megbízhatóan a túlélési esélyek szempontjából kulcsfontosságú T1 stádiumot. A képalkotó eljárások elsősorban a nyirokcsomóstátusz felmérésében adnak támpontot.

A BSG vezérfonala a carcinomamegelőzés kérdésére is kitér. Állásfoglalásuk szerint egyelőre nincs elég adat arra vonatkozóan, hogy a kemoprofilaxis lehetséges gyógyszerei (protonpumpagátlók, nem szteroid gyulladásgátlók, sztatínok) rutinszerű alkalmazása terápiás előnnyel járna, ugyanakkor szimptomatikus

GERD jelenlétekor a tünetek kontrolljának szempontjából egyedül a protonpumpagátló (PPI) szerek használatát ajánlják. Az útmutató a kemoprofilaxis szempontjából azonban nem említi két friss metaanalízist,^{13, 14} amelyek alapján mind a PPI-szerek, mind pedig a sztatínok ilyen célú alkalmazásától kedvező hatás várható. Az antireflux műtétet és a PPI-kezelést egyenrangúnak vélelmezték.

Következtetések

Összegzésül elmondható, hogy számos új epidemiológiai adat árnyaltabbá teszi a Barrett-nyelőcső rizikófaktorairól, valamint a más kórképekkel való kapcsolattól eddig rendelkezésünkre álló ismereteinket. A szimptomatikus betegek mellett a rizikócsoportokban hangsúlyt kap a néma GERD/Barrett szűrésének jelentősége. A modern diagnosztikus módszerek közül még mindig a nagyfelbontású fehér fényű endoszkópia számít az „arany standardnak”. Hasonlóképpen a szövettani mintavételnek is a Seattle-protokoll szerint kell történnie, kiegészítve a látható laesiók célzott vizsgálata-



4. ábra. A korai adenocarcinoma ellátásának algoritmus a BSG 2014-es ajánlása alapján⁵

HGD: súlyos diszplázia, EAC: nyelőcső-adenocarcinoma, RFA: rádiófrekvenciás abláció, cc: carcinoma, sm1: submucosa legfelső rétege

tával. A prognózis szempontjából egyre inkább kulcsfontosságúnak tartott valódi enyhe diszplázia (LGD) a BSG ajánlásban ennek megfelelő hangsúlyosabb szerepet kap a félévenkénti endoszkópos követés előírásával. A legfrissebb metaanalízisek támogatják a PPI-szerek és a sztatinok szerepét a nyelőcső-adenocarcinoma megelőzésében.

Irodalom

1. Alvarez Herrero L, Curvers WL, van Vilsteren FG, Wolfsen H, Ragnath K, Wong Kee Song LM, Mallant-Hent RC, van Oijen A, Scholten P, Schoon EJ, Schenk EB, Weusten BL, Bergman JG: Validation of the Prague C&M classification of Barrett's esophagus in clinical practice. *Endoscopy* 2013; **45**: 876-882.
2. Balasubramanian G, Singh M, Gupta N, Gaddam S, Giachino M, Wani SB, Moloney B, Higbee AD, Rastogi A, Bansal A, Sharma P: Prevalence and predictors of columnar lined
3. Boerwinkel DF, Holz JA, Kara MA, Meijer SL, Wallace MB, Wong Kee Song LM, Ragnath K, Wolfsen HC, Iyer PG, Wang KK, Weusten BL, Aalders MC, Curvers WL, Bergman JJ: Effects of Autofluorescence Imaging on Detection and Treatment of Early Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Oct 24. pii: S1542-3565(13)01646-7.
4. Brown LM, Devesa SS, Chow WH: Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 1184-1187.
5. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyatzopoulos G, de Caestecker J; British Society of Gastroenterology: British Society of Gastroenterology guide-

- lines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; **63**: 7-42.
6. **Forssell L, Cnattingius S, Bottai M, Edstedt Bonamy AK, Lagergren J, Agréus L, Akre O:** Increased risk of Barrett's esophagus among individuals born preterm or small for gestational age. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 790-794.
 7. **Holz JA, Boerwinkel DF, Meijer SL, Visser M, van Leeuwen TG, Aalders MC, Bergman JJ:** Optimized endoscopic autofluorescence spectroscopy for the identification of premalignant lesions in Barrett's oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; **25**: 1442-9.
 8. **Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, Das A, Cooper GS, Chak A:** Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastro Hepatol* 2013; **11**: 1108-1114.
 9. **Leggett CL, Nelsen EM, Tian J, Schleck CB, Zinsmeister AR, Dunagan KT, Locke GR 3rd, Wang KK, Talley NJ, Iyer PG:** Metabolic syndrome as a risk factor for Barrett esophagus: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc* 2013; **88**: 157-165.
 10. **Rosztóczy A:** Barrett-oesophagus. In: Varró Gasztroenterológia. Szerk.: Lonovics János, Nemesánszky Elemér, Simon László, Tulassay Zsolt, Wittmann Tibor. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2011, 173-177.
 11. **Rubenstein JH, Morgenstern H, Appelman H, Scheiman J, Schoenfeld P, McMahon LF Jr, Metko V, Near E, Kellenberg J, Kalish T, Inadomi JM:** Prediction of Barrett's esophagus among men. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 353-362.
 12. **Rubenstein JH, Morgenstern H, McConell D, Scheiman JM, Schoenfeld P, Appelman H, McMahon LF Jr, Kao JY, Metko V, Zhang M, Inadomi JM:** Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2013; **145**: 1237-1244.
 13. **Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB:** Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2013 Nov 12. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305997.
 14. **Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG:** Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; **11**: 620-629.
 15. **Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J:** Cause-specific mortality of people with Barrett's esophagus compared with the general population: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1375-1383.
 16. **Wu J, Pan YM, Wang TT, Hu B:** Confocal laser endomicroscopy for detection of neoplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2013 May 15. doi: 10.1111/dote.12085. [Epub ahead of print]

Levelezési cím: Dr. Rosztóczy András
 Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.
 E-mail: rosztoczy.andras@med.u-szeged.hu

ÚJ TERÁPIÁS PRÓBÁLKOZÁSOK GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN

Dr. Herszényi László⁽¹⁾, Dr. Barabás Loránd⁽²⁾, Dr. Juhász Márk⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Sebészeti Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelésében az aminoszalicilátok, a kortikoszteroidok, az immunszuppresszív szerek és a biológiai szerek hatékonysága jól ismert. A terápiás lehetőségek bővülése ellenére a betegek bizonyos hányada a standard kezelésre refrakternek bizonyul. Az utóbbi időben számos új biztató kezelési módszer lehetősége merült fel. Szerzők áttekintik a legfontosabb új terápiás próbálkozásokat.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegségek (IBD), biológiai kezelés, széklettranszplantáció, *Trichuris suis*

Herszényi L, Barabás L, Juhász M, Tulassay Z: NEW THERAPEUTIC ATTEMPTS IN IBD

SUMMARY: The treatment of inflammatory bowel diseases (IBD) is rapidly evolving and many conventional and novel drug treatment modalities have proven efficacy, including aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants and biological therapies. Despite recent advances in therapeutic resources, a considerable proportion of patients become refractory to standard management. Currently, a number of promising therapeutic approaches are being explored. The authors review some of the new therapeutic attempts.

Keywords: inflammatory bowel diseases (IBD), biological therapy, faecal microbiota transplantation, *Trichuris suis*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 135–138.

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel diseases, IBD) (colitis ulcerosa, CU; Crohn-betegség, CD) idült, relapszusokkal és remissziókkal járó betegségek. Az IBD etiológiája ismeretlen, kialakulásában, progressziójában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak.^{14, 18, 24}

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) kezelésében az aminoszalicilátok, a kortikoszteroidok, az immunszuppresszív szerek és a biológiai szerek hatékonysága jól ismert. Az IBD kezelése során a prognosztikai tényezők és a molekuláris prognosztikai markerek figyelembevételével lépcsőzetesen felépítő („step-up”), vagy kezdettől fogva korai intenzív kezelést, ezt követően pedig leépítő („top-down”) stratégiát alkalmazhatunk.^{8, 9, 16}

Jól ismert, hogy a hatékony biológiai szerek forradalmasították az IBD terápiáját: alkalmazásukkal az esetek egy részében megvalósulhat a tartós klinikai remisszió és ideális esetben a nyálkahártya gyógyulása.^{3, 4, 12, 19, 27}

A terápiás lehetőségek látványos bővülése ellenére a betegek bizonyos hányada a standard kezelésre refrakternek bizonyul. Világszerte számos új biztató terápiás módszert tanulmányoznak az IBD kezelésében.^{6, 34} Az alábbiakban áttekintjük a legfontosabb új terápiás próbálkozásokat.

Antiadhéziós stratégiák

Az integrinek, adhéziós molekulák, kemokinek vagy kemokinreceptorok elleni antitestek csökkenthetik a szöveti gyulladást, ezáltal az IBD kezelésének fontos célpontjai lehetnek.¹³

A natalizumab (anti- α 4-integrin IgG4 nem szelektív antitest) volt az első antiadhéziós molekula, amely az IBD kezelésében hatékonyan bizonyult.²² Sajnos a sikeres indukciós és remissziót fenntartó kezdeti eredményeket beárnyékolta az a tény, hogy natalizumabkezelés során agresszív progresszív multifokális leucoencephalopathiás (PML) eseteket írtak le. Ez vezetett a vedolizumab kifejlesztéséhez, amelynek bélspecifikus immunszuppresszív hatása megegyezik vagy akár felül is múlja a natalizumabét, de jelentősen kisebb a szisztémás fertőzés kockázata.²⁵

JAK-gátlók

A Janus kináz (JAK) család négy tagja (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) a tirozinkinázokhoz tartozik, a citokinreceptorok szintjén történő jelátvitelben van szerepe. A tofacitinib egy új per os alkalmazható molekula, amely szelektív módon gátolja a JAK1-et és a JAK2-t. Nagy

esetszámú, folyamatban lévő prospektív tanulmányokkal CU-ban vizsgálják a tofacitinib klinikai hatékonyságát és biztonságosságát.²⁸

Interferon-gammát indukáló protein-10

Az interferon-gammát indukáló protein-10 (IP-10) egy kemokin, amely fontos szerepet játszik a gyulladásos sejt migrációban és a hámsejtek túlélésében. A BMS-936557- (IP-10-ellenes antitest) kezelés nagyobb koncentrációban szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint a placebo.²¹

Nyálkahártya-barriert megerősítő innovatív próbálkozások

A sérült nyálkahártya-barrier helyreállítása fontos terápiás célpontnak tekinthető. A foszfatidil-kolin (FK), amely a nyák fontos foszfolipid komponense, CU-ban jelentősen csökken. Az FK-szint csökkenése vagy hiánya csökkenti a nyákfelszín hidrofobicitását, így lehetővé válik a lumenális toxikus anyagok inváziója. Feltételezhető, hogy az FK pótlása helyreállíthatja a nyákréteg szerkezetét és sűrűségét, így a barrierműködés javításával CU-ban megelőzhető a gyulladás. Egy FK-retard készítménnyel végzett randomizált vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy középsúlyos CU-ban ez az új kezelési stratégia sikeres lehet a remisszió eléréséhez.³⁰ A kedvező kezdeti eredmények megerősítésére további prospektív, nagy esetszámú vizsgálatra van szükség.

PPAR γ -agonisták

A peroxiszóma proliferátoraktivált receptor-gamma (PPAR γ) egy magreceptor, amely számos gént szabályoz (lipidanyagcsere, adipocytadifferenciálódás, inzulinérzékenyítés). Újabban a károsodott bélnyálkahártyában is fokozott PPAR γ -expressziót igazoltak. Tisztázták, hogy az 5-aminoszalicilátok (5-ASA) a PPAR γ ligandjai. Egy új 5-ASA-analógnak kifejezettebb affinitása van a PPAR γ -hoz. Az (R)-(-)-GED-0507-34 egy olyan PPAR γ -analóg, amelynek több mint százszoros gyulladáscsökkentő hatása van, mint az 5-ASA-nak. Fázis II-es klinikai vizsgálat keretében vizsgálják az új szer hatékonyságát és biztonságosságát.²⁶

A hypoxia csökkentése

IBD-ben szoros összefüggés igazolható a hypoxia, a mikrocirkuláció zavara és a gyulladás között. A hypoxia az NF- κ B aktiválása révén a bélhámsejtekben fokozza a TNF- α - és a toll-like receptorok aktivitását, amelyeknek döntő szerepük van a nyálkahártya-gyulladásban. A hiperbárikus oxigénkezelés (hyperbaric oxygen therapy – HBOT) esetében igazolták, hogy számos betegségben, a neoangiogenesis elősegítése révén hatékony lehet a sebgyógyulásban, elősegíti a

baktériumok pusztulását, fokozza a fertőzésekkel szembeni ellenállást, növeli a kollagénszintézist és a hámosodást. A HBOT kis esetszámú, kontrollcsoport nélküli tanulmányokban hatékonyan bizonyult CU-ban, de természetesen ebben az esetben is nagyobb esetszámú, kontrollcsoportos vizsgálatokra van szükség.¹⁰

Székletranzplantáció

Jóllehet az IBD patogenezisében nem igazolható egyetlen specifikus kórokozó, számos megfigyelés arra utal, hogy a megváltozott lumenális microbiota befolyásolhatja a kóros immunválaszt. Igazolták, hogy IBD-ben felborul az egészséges szervezetre jellemző lumenális microbiota egyensúly, és ún. dysbiosis alakul ki: csökken a védőhatású baktériumok, mint pl. a *Firmicutes*, *Bacteroides* törzsek (bifidobaktériumok, *Lactobacillus*, *Butyricicoccus*, *Faecalibacterium prausnitzii*), ezzel szemben nő a nyálkahártya-adherens, károsító baktériumtörzsek (Proteobacteria, Actinobacteria) aránya.^{11, 29}

A székletranzplantáció (faecal microbiota transplantation – FMT) lényege az, hogy egészséges donorkból a tápcsatornai microbiotát folyékony székletszuszpenzióval a beteg egyénekbe juttatva, megpróbáljuk helyreállítani a bél microbiota egyensúlyát.²

Az FMT hatékonyságát kezdetben a standard terápiára rezisztens *Clostridium difficile* (*C. difficile*) fertőzés kezelése során igazolták. A legújabb nemzetközi útmutatók értelmében ismételt *C. difficile* relapszusok esetén az FMT egyértelműen javasolt kezelési módszer.^{7, 33}

Újabban, kontrollcsoport nélküli vizsgálatokban az FMT IBD-ben is hatékonyan bizonyult.¹ Ezekben a tanulmányokban az FMT-kezeléssel az IBD-betegek csaknem $\frac{3}{4}$ -ében tünetmentességet, $\frac{2}{3}$ -ában pedig tartós remissziót értek el. Amennyiben az IBD-hez *C. difficile* felülfertőződés is társult, FMT után csaknem minden esetben megszűnt a fertőzés, és jelentősen csökkent a hasmenés. Jóllehet IBD-ben az FMT pontos hatásmechanizmusa nem ismert, feltételezhető, hogy a bél microbiota összetételének és funkciójának helyreállításával érhető el a kedvező hatás. Mivel nem rendelkezünk megfelelő minőségű randomizált, kontrollált vizsgálatokkal, IBD-ben az FMT rutinszerű alkalmazása jelenleg nem javasolt.¹⁵ Az FMT-vel kapcsolatos nyitott, megválaszolatlan kérdéseket az 1. táblázat foglalja össze. Több olyan nemzetközi prospektív klinikai vizsgálat indult IBD-ben, amelyek az FMT hatékonyságának és biztonságosságának igazolását tűzték ki célul.

Helminthkezelés

Az epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy a fejlettebb világban a bélférgesség eradikációja növelheti az allergiás, autoimmun betegségek előfordulását (atópiás

1. táblázat. A széklettranszplantáció (FMT) megválaszolatlan kérdései IBD-ben

A pontos hatásmechanizmus
A microbiotaváltozás pontosabb ismerete
Az egyértelmű javallati kör
Az alkalmazás módja
A módszer elfogadottsága az orvosok és a betegek körében
A transzplantáció előtti antibiotikus kezelés szükségessége
A módszer biztonságossága

dermatitis, sclerosis multiplex, 1-es típusú diabetes, IBD). A bélférges és szolúbilis termékek a gazdaszervezettel kapcsolatba lépve, számos veleszületett és adaptív immunválasz befolyásolása révén csökkenthetik a gyulladásos folyamatokat. A bélférgesek módosítják a bél mikrobiom rendszerét, és gyulladáscsökkentő törzsek kolonizációját segíthetik elő.^{5, 23}

A *Trichuris suis* kezelés kis esetszámú prospektív, kontrollált vizsgálatokban CU és CD esetében egyaránt hatékonynak bizonyult.^{31, 32} A helminthkezelés biztonságosságát és széles körű alkalmazhatóságát illetően azonban számos kérdés még megválaszolásra vár.^{17, 20}

Következtetés

A terápiás lehetőségek jelentős bővülése ellenére az IBD-s betegek egy része a jelenleg rutinszerű kezelésre refrakternek bizonyul, ezért minden olyan újszerű kezelési mód figyelmet érdemel, amely elősegítheti a tartós klinikai remissziót és a nyálkahártya gyógyulását. A fentiekben részletezett új terápiás próbálkozások, a kezdeti pozitív adatok ellenére jelenleg még nem részei a rutin kezelési stratégiának. Hatékonyságuk, biztonságosságuk pontosabb megítélésére további prospektív, nagy esetszámú, kontrollált vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

1. **Anderson JL, Edney RJ, Whelan K:** Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *APT* 2012; **36**: 503-516.
2. **Borody TJ, Khoruts A:** Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 88-96.
3. **Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P:** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; **132**: 52-65.
4. **Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ:** Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009; **58**: 940-948.
5. **Correale J, Farez M:** Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; **61**: 97-108.

6. **Danese S:** New therapies for inflammatory bowel disease: from the bench to the bedside. *Gut* 2012; **61**: 918-932.
7. **Debast SB, Bauer MP, Kuiper EJ:** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20** (suppl. 2.): 1-26.
8. **Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderhalm J, Colombel JF:** The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2012; **4**: 28-62.
9. **Dignass A, Lindsay JO, Strum A:** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2012; **6**: 991-1030.
10. **Dulai PS, Gleeson MW, Taylor D, Holubar SD, Buckley JC, Siegel CA:** Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. *APT* 2014 (Apr. 16): doi: 10.1111 (Epub ahead of print).
11. **DuPont AW, DuPont HL:** The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; **8**: 523-531.
12. **Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ:** Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 3490-3497.
13. **Gosh S, Panaccione R:** Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; **3**: 239-258.
14. **Herszényi L, Tulassay Z:** The role of autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2012; **30**: 201-207.
15. **Kahn SA, Gorawara-Bhat R, Rubin DT:** Fecal bacteriotherapy for ulcerative colitis: patients are ready, are we? *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 676-684.
16. **Kornbluth A, Sachar DB:** Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 501-523.
17. **van Kruiningen HJ:** Potential danger in the medical use of *Trichuris suis* for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11**: 515.
18. **Lakatos G, Hritz I, Varga MZs, Juhász M, Miheller P, Cierny G, Tulassay Z, Herszényi L:** The impact of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis* 2012; **30**: 289-295.
19. **Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE:** Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; **128**: 862-869.
20. **Mayer L:** A novel approach to the treatment of ulcerative colitis: is it kosher? *Gastroenterology* 2005; **128**: 1117-1119.
21. **Mayer L, Sandborn WJ, Stepanov Y, Geboes K, Hardi R, Yellin M, Tao X, Xu LA, Salter-Cid L, Gujrathi S, Aranda R, Luo AY:** Anti-IP-10 antibody (BMS-936557) for ulcerative colitis: a phase II randomised study. *Gut* 2014; **63**: 442-450.
22. **McDonald JK, McDonald JW:** Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **1**: CD006097.
23. **Motomura Y, Wang H, Deng Y:** Helminth antigen-based stra-

- tegy to ameliorate inflammation in an experimental model of colitis. *Clin Exp Immunol* 2009; **155**: 88-95.
24. **Nagalingam NA, Lynch SV**: Role of the microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; **18**: 968-984.
 25. **Parkih A, Wyant T, Cluifford DB**: No increase in JC viremia, lymphocyte count, or circulating CD34+ hematopoietic progenitor cells after treatment with vedolizumab, a humanized monoclonal antibody to $\alpha 4\beta 7$ integrin. *Gastroenterology* 2010; **138**: 145-146.
 26. **Pirat C, Farce A, Lebègue N, Renault N, Furman C, Millet R, Yous S, Speca S, Berthelot P, Desreumaux P, Chavatte P**: Targeting peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): development of modulators. *J Med Chem* 2012; **55**: 4027-4061.
 27. **Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov SL**: Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; **357**: 228-238.
 28. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, Niezychowski W**: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012; **367**: 616-624.
 29. **Sartor RB**: Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; **134**: 577-594.
 30. **Stremmel W, Ehehalt R, Autschbach F, Karner M**: Phosphatidylcholine for steroid-refractory chronic ulcerative colitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; **147**: 603-610.
 31. **Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV**: Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005; **128**: 825-832.
 32. **Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV**: Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005; **54**: 87-90.
 33. **Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS**: Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *C. difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 478-498.
 34. **Torres J, Danese S, Colombel JF**: New therapeutic avenues in ulcerative colitis: thinking out of the box. *Gut* 2013; **62**: 1642-1652.

Levelezési cím: Dr. Herszényi László
 Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail cím: herszenyi.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

DIÉTA ÉS ÉTREND-KIEGÉSZÍTŐK ALKALMAZÁSA A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN SZENVEDŐK ELLÁTÁSÁBAN

Dr. Müllner Katalin⁽¹⁾, Dr. Csontos Ágnes⁽¹⁾, Csikai Klaudia⁽¹⁾, Dr. Miheller Pál⁽¹⁾,
Dr. Tulassay Zsolt^(1, 2)

(1) Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest,

(2) Magyar Tudományos Akadémia Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedőknél gyakran észlelhető malnutritio. Kialakulásában szerepet játszanak a csökkent táplálékfelvétel, a felszívódási zavar, a fellángolások, ill. a műtétek. Számos betegség kezelésében létezik diétás ajánlás, amely segítséget nyújt a betegek számára. IBD esetében viszont nincs speciális diéta, a diétát a beteg tápláltsági állapotához, a betegség aktivitásához és a tünetekhez kell igazítani. Cél a gyulladt bélszakasz nyugalomba helyezése, a makro- és mikrotápanyag-hiány megszüntetése, a szövődmények megelőzése. A betegség következtében elvesztett tápanyagok pótlása az egyik legfontosabb teendő a fogyás és az alultápláltság kialakulásának elkerülésére.

Kulcsszavak: probiotikum, gyulladásos bélbetegségek

Müllner K, Csontos Á, Csikai K, Miheller P, Tulassay Z: DIET AND NUTRITIONAL SUPPLEMENTATION IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Patients with inflammatory bowel disease often present with malnutrition. In the background of malnutrition decreased food intake, damaged absorption, acute inflammation and/or resection can be found. No special diet exists in inflammatory bowel disease; tailored diet should be composed case by case, according to the nutritional status, disease activity, and symptoms of the patients. Aim of the nutritional therapy can be bowel rest to decrease of the inflammation, prevent the complications, and supplementation of the nutritional deficiencies. Supplementation of the macro- and micronutrients can help to prevent weight loss and malnutrition.

Keywords: probiotics, inflammatory bowel disease

Magy Belorv Arch 2014; 67: 139–143.

Gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő betegeknél gyakran észlelhető malnutritio, amely egy vagy több tápanyag relatív vagy abszolút hiánya következtében alakul ki. Az IBD-ben szenvedő betegek kb. ¾-e veszít súlyából az aktív fellángolások idején.⁸ A fehérjehiány, a hypoalbuminaemia, ill. az anaemia az egyik leggyakoribb következmény, de a makro- és mikrotápanyagok hiánya szintén nagy jelentőségű. Többszörös hiányállapot kialakulása Crohn-betegségben sokkal gyakoribb, különösképp fistula, strictura esetén vagy reszekció után. Mind az izomtömeg, mind a testzsír mennyisége csökkenhet.

A tápanyaghiány kialakulásához IBD-ben több tényező is hozzájárulhat: a csökkent táplálékfelvétel, a megváltozott emésztés, a felszívódási zavar, a gyulladásos folyamatok, a csökkent étvágy stb.⁸ Az 1. táblázatban bemutatott tényezők együttesen is, és külön-külön is előfordulhatnak a betegség lefolyása során. A

malnutritio legfontosabb oka gyulladásos bélbetegségben egyrészt a csökkent táplálékbevitel, amelynek hátterében az étvágytalanság, a hányinger, a hányás, a félelem a táplálkozás okozta hasmenéstől és a fájdalom állhat. Másrészt megnőtt energiaigény jellemzi a lázzal járó időszakokat. A hasmenés, hányás, intestinalis fehérjevesztés fokozott tápanyagvesztést okoz.

A felszívó felület csökkenése a gyulladás, esetleges korábbi műtét, kirekesztett bél, interintestinalis fistula csökkent felszívódáshoz vezet.¹ Gyermekkorban a gyulladásos bélbetegség gyakran a növekedés elmaradásához, lelassulásához vezet.^{2, 8, 12}

A malnutritio diagnózisa, kezelése

A tápláltsági állapot nyomon követésekor, a hiányállapotok felmérésében a leggyakrabban észlelt eltérés a testtömeg csökkenése. A rutinszerűen vizsgált labora-

1. táblázat. A tápanyaghiány okai gyulladásos bélbetegségekben⁸

Ok	Következmény
Anorexia Mechanikai (stenosis, fistula) A laktóztartalmú élelmiszerek kerülése laktóztolerancia miatt	Kevesebb élelmiszer bejutása a szervezetbe
Hasmenés, exsudatív enteropathia (cink, kálium, magnézium vesztese) Steatorrhoea (zsírok, zsírban oldódó vitaminok) Krónikus tápcsatornai vérzés (vashiány)	Fokozott tápanyagvesztés
A felszívó felület csökkenése (aktív gyulladás, reszekció, bypass, fistula vagy rövidbél-szindróma miatt) A terminalis ileum érintettsége (pl. a B ₁₂ -vitamin felszívódásának csökkenése)	Malabsorptio
Tartós parenterális táplálás	A parenterális táplálás során kimarad valamelyik nyomelem, vitaminok stb.
A sulfasalazin és a methotrexat gátolja a folsav felszívódását A glükokortikoidok rontják a kalcium, a cink, a foszfor felszívódását, D-vitamin-rezisztenciát okoznak	Gyógyszerinterakciók

tórium paraméterekben hypalbuminaemiát, anaemiát, vashiányt, B₁₂-vitamin- és folsavhiányt észlelhetünk.

Szintén gyakran fordul elő a szérum kalcium-, magnézium- és káliumszintjének csökkenése, rendszerint a hasmenés miatti fokozott veszteség miatt, ill. a hypokalaemia a szteroidkezelés mellékhatásaként is kialakulhat.

Az egyéb vitaminhiányok közül az A-, B₁-, C-, D-, E- és K-vitamin hiányáról számoltak be gyulladásos bélbetegségben. Mind colitis ulcerosa, mind Crohn-betegség esetén ismert, hogy a hiányállapot részeként cink- és rézhiány is megfigyelhető.⁸

A nutritív terápia célja gyulladásos bélbetegség esetén a malnutritio megelőzése és kezelése, az aktív gyulladásos időszak során kiegészítő kezelésként a tünetek mérséklése. A preoperatív szakaszban a tápláltsági állapot javítása szintén fontos feladat a műtetre történő felkészítés során.

A nutritív terápia része a diétás tanácsok mellett a nyomelem- és vitaminhiány megfelelő pótlása, kiegészítő enterális táplálás alkalmazása, ill. speciális helyzetekben a teljes parenterális táplálás alkalmazása is szóba jön.

Vashiány esetén a pótlás történhet per os, ill. ennek elégtelensége, vagy gyorsabb pótlás szükségessége esetén intravénás módon is. A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedők 80%-ában megfelelő vaspótlás esetén a hemoglobinszint javulása érhető el, emellett az életminőség-javulás is igazolt. Az anaemia hátterében állhat azonban folsav- és B₁₂-vitamin-hiány

is, amelyek pótlása szintén lényeges lehet, különösen ileitis terminalis, a terminális ileum reszekciója, ill. 5-ASA-kezelés esetén.¹⁴

Aktív Crohn-betegség esetén gyakran észlelhető kalcium- és D-vitamin-hiány, csökkent csontsűrűség már az alapbetegség következtében, de később a szteroidkezelés is az osteoporosis előrehaladásához vezethet. A másodlagos laktóztolerancia szintén fontos oki tényező e hiányállapotok és szövődmény kialakulásában. Mind a kalcium, mind a D-vitamin folyamatos, megfelelő bevitelének biztosítása elengedhetetlen e betegcsoportokban.

Fehérjehiány esetén lényeges folyékony, iható és/vagy por alakú enterális tápszerek alkalmazása. Az enterális tápszerek önálló, kizárólagos táplálásra, illetve kiegészítő táplálékként egyaránt alkalmazhatóak. Előnyük, hogy kis térfogatban is nagy mennyiségű energiát, tápanyagot, vitaminokat, ásványi anyagokat és nyomelemeket tartalmaznak.

Lényeges, hogy időben kiszűrjék azokat a betegeket, akik malnutritióban szenvednek. A malnutritio vizsgálata és követése szempontjából lényeges paramétereket a 2. táblázat tartalmazza.⁸ A kereskedelmi forgalomban kapható termékek növelik a kalória- és a fehérjebevitelt. Általában a szájon át történő táplálást részesítik előnyben, ha azonban ez nem valósulhat meg, akkor nasogastricus vagy nasoduodenalis szonda (25–35 kcal/kg/nap) segítségével végzik. A 120 ml/h sebességnél nagyobb infúziós ráta sok esetben puffadáshoz, hasmenéshez vezethet. Az adagolás sebességé-

2. táblázat. A tápláltsági állapot nyomon követésére alkalmas vizsgálatok gyulladós bélbetegségben szenvedők gondozása során (ESPEN ajánlás alapján)⁸

Testmagasság
Testtömeg
Diéta áttekintése
Hemoglobin, vörösvértestszám
Albumin
Ferritin
B ₁₂ -vitamin, folsav
Nyomelem-, egyéb vitaminszintek
D-vitamin, szérumkalciumszint
Oszteodenzitometria
Testösszetétel mérése

nek fokozatos növelése 2-3 nap alatt a céldózisig 20 ml/h sebességről indítva, ill. a 24 órán át történő lassú alkalmazás a szondatáplálás fenti mellékhatásait mérsékli, ill. javíthatja a tolerabilitást. A bolusokban történő használat hányinger és hasmenés gyakoribb előfordulásával jár. A táplálásterápia mindig a beteg egyéni toleranciájától függ, azonban nem elhanyagolható tényező az elérhetőség és az ár sem. Az enterális táplálás javasolt időtartama 2–4 hét, de időtartamát a beteg tápláltsági állapotának és a betegség aktivitásának változása befolyásolja. Enyhébb aktivitás esetén kiegészítő, napi 500–1000 ml mennyiségben standard tápszerrek tápláltsági állapottól függően akár tartósan is alkalmazhatók.^{5, 8, 10}

Az eddigi irodalmi adatok alapján a standard formulák jól alkalmazhatók, a speciális tápszerrek (pl. elementáris tápszerrek, glutamin- ill. ω-3-zsír-sav-tartalmú tápszerrek) előnye nem bizonyított egyértelműen.⁸

Parenterális táplálást átmenetileg súlyos relapszus esetén alkalmazhatunk, ha a beteg az orális táplálást nem tolerálja, vagy perioperatív időszakban, ileus, fistulák, alultápláltság, fehérjehiány esetén szintén előnyös lehet. Ismételt reszekciók nyomán, rövidbél-szindróma esetén azonban akár tartós alkalmazása is szükségessé válhat.⁸ Napjainkban, kijelölt centrumok segítségével lehetőség nyílt a tartós parenterális táplálásnak a beteg otthonában történő alkalmazására is.

Étrendi módosítások

Számos betegségnél létezik diétás ajánlás, amely segítséget nyújt a betegek számára. Gyulladós bélbetegségben szenvedők esetében viszont nincs speciális diéta, a diétát a beteg tápláltsági állapotához, a betegség aktivitásához és a tünetekhez kell igazítani.

Irodalmi adatok, metaanalízisek alapján az állati zsíradékok, nem emészthető rostok bevitelének csökkentése javasolható. Számos étel, amelyet a beteg remisszióban jól tolerál, relapszus esetén panaszt okoz-

hat, ezért kihagyása megfontolandó. A fokozott hús- és margarin-fogyasztás a colitis ulcerosa incidenciájának növekedésével járhat együtt, a fokozott hús-fogyasztás a relapszus valószínűségét növelheti.¹⁰

A cél a gyulladt bélszakasz nyugalomba helyezése, a makro- és mikrotápanyagok hiányának megszüntetése, a szövődmények megelőzése. A betegség következtében elvesztett tápanyagok pótlása az egyik legfontosabb szempont a fogyás és az alultápláltság kialakulásának elkerülése céljából.

A diéta önmagában nem elég a remisszió eléréséhez, de fontos a fellángolás lerövidítéséhez, a tünetek mérsékléséhez és a nyugalmi állapot fenntartásához, amelyben segítséget nyújthat az alábbi étrendi ajánlások betartása:

- Fellángolás alatt a nyers gyümölcsök, zöldségek, az erősen fűszerezett és zsíros ételek fogyasztása nem javasolt.
- A durva, nehezen emészthető, puffadási panaszokat fokozó növényi rostok fogyasztását kerülni kell (kukorica, lencse, bab, káposztafélék, zöldpaprika).
- Az emésztőrendszer kímélete és a hasmenések megszüntetése céljából szükség lehet a szénsavas üdítők, a panírozott, bő zsírban sült és a gyorséttermi ételek kerülésére.
- Az ételkészítés során a főzés, sütés, fóliában sütés, kuktában főzés és grillezés javasolt. Lényeg, hogy a technológia legyen zsírszegény, a zsíradék pedig növényi eredetű.
- Az epekő kialakulásának megelőzése céljából célszerű kerülni az oxálsavtartalmú élelmiszereket (pl. kakaó, csokoládé, sóska, spenót, egres, rebarbara, narancs, ribizli).
- A ketchup, mustár, zacskós levesek, paradicsomos ételek, savanyúságok és a magasabb savtartalmú gyümölcsök is panaszokat okozhatnak.
- A hasmenéses időszakban előnyös lehet a banán, keményítőtartalma miatt.
- Szűkület vagy aktív gyulladás idején a főzelékfélék és a gyümölcsök fogyasztása puhára főzve, passzírozva ajánlott.
- A vas-, fehérje- és kalciumhiány pótlására sovány húsfélék és tejtermékek fogyasztása javasolt.⁴
- A tej esetében fontos megjegyezni, hogy abban az esetben okoz panaszt, ha laktózintoleranciában szenved a beteg. Fontos kalciumforrás, ezért nem szükséges kizárni az étrendből, ha tolerálja a beteg. Akut hasmenéses időszakokban esetében átmenetileg a tejtermékek kihagyása szükségessé válhat.^{1, 4}
- Az alkohol, a napi többszöri erős kávé és a tea nem javasolt.⁴
- Diétás napló vezetése szintén segítséget jelenthet a panaszokat fokozó diétás elemek kiszűrésében.

Probiotikumok

A gyulladós bélbetegségben szenvedők előszeretettel alkalmaznak probiotikumokat, amelyek receptfelírás nélkül elérhető készítmények, étrend-kiegészítők. Egy felmérés alapján a gyulladós bélbetegségben szenvedők 43%-a rendszeresen alkalmazott probiotikumot, sok esetben betegtársaik javaslatára.⁷ A fenti felmérés eredményeinek ismeretében tudnunk kell, hogy gyulladós bélbetegségekben mely indikációkban adhatók probiotikumok, ill. mely esetekben nem várható lényeges változás a probiotikumok hatására (3. táblázat). Betegeinket tájékoztatnunk kell arról, hogy a hagyományos orvosi kezelést nem válthatja fel probiotikumok alkalmazása.

Indikáció	Hatás
Crohn-betegség	Nem bizonyított szerepük a Crohn-betegség kezelésében
Colitis ulcerosa	Remisszió indukciójára, ill. annak fenntartására
Pouchitis	Remisszió fenntartása és a kiújulás megelőzése

A probiotikumok olyan mikrobiális eredetű hatóanyagok, amelyek más organizmusok növekedését serkentik.⁶ A probiotikumok élő, speciálisan kiválasztott, a bél szempontjából fontos mikroorganizmusokat (pl. *Lactobacillus*ok, *Bifidobacterium*ok) megfelelő számban tartalmazó, orálisan alkalmazható készítmények, amelyek széles körű hatást fejtenek ki a emberi szervezetben. A probiotikumokban található baktériumok nem patogének. Az alkalmazott fajok közül a leggyakrabban a *Lactobacillus*okat és a *Bifidobacterium*okat alkalmazzák a probiotikumokban, de a *Saccharomyces cerevisiae*, néhány *E. coli* [az első probiotikumok között használt a nem kórokozó *Escherichia coli* Nissle 1917 (ECN)] és *Bacillus* species is szerepel a probiotikumokban. A *Lactobacillus*okat fermentációs céllal már évezredek óta használják élelmiszerek, tejtermékek előállítására (pl. joghurtokban, kefirekben). A *Saccharomyces boulardii* olyan előnyös tulajdonságokkal rendelkező probiotikus törzs, amely több antibiotikummal szemben ellenálló. Az irodalomban a probiotikumban lévő baktériumokat a genus (pl. *Lactobacillus*), a faj (*casei*) és az adott törzs alfanumerikus elnevezése alapján azonosítják (DN-114 001), amely elfogadott némenklátúraként szolgál (pl. *L. casei* DN-114 001).³

A klinikai vizsgálatok során, ill. az alap kutatások-

ban számos probiotikus baktériumot használnak, akár önmagukban, akár más fajokkal kombináltan. A termékek általában liofilizált tablettás, kapszulás, oldható por vagy oldat formában érhetőek el, de joghurtokban, egyéb tejtermékekben is előszeretettel alkalmazzák a probiotikumokat. Az egyes fajok egymásra gyakorolt hatásai igazából nem ismertek; elméletileg szinergizmus, ill. antagonizmus egyaránt elképzelhető.³ A probiotikus törzsek rendkívül nagy száma, azok genetikai-fiziológiai különbségei, a különböző készítmények eltérő összetétele és az egységes protokollok hiánya mind nehezítik a vizsgálati eredmények összehasonlíthatóságát és gyakorlati következtetések levonását.

A probiotikumok hatásai a gyulladós bélbetegségek kezelésénél mérsékeltek, és a hatás mértéke függ az alkalmazott törzsektől. Probiotikumválasztás kapcsán érdemes az egyes, evidenciákkal szolgáló vizsgálatok adatait, a használt probiotikus törzset és az alkalmazott dózist figyelembe venni. Elsősorban konvencionális kezelés mellett, kiegészítő, rövid távú kezelésként jönnek szóba, viszont alkalmazásuk biztonságosnak tekinthető. A mellékhatások enyhék, átmenetiek lehetnek (puffadás, flatulencia). Használatuk azonban kerülendő kritikus állapotú, ill. súlyosan immunszupprimált betegeknek, mivel bacteriaemia veszélye állhat fenn.³ A kívánt hatás tartós eléréséhez folyamatos szedés szükséges, a hatás a kezelés befejeztével nem tartós. Hosszú távú kezelés során hatásai nem ismertek, bár a gyakorlatban általában nem is alkalmazzák a probiotikumokat ily módon.

Crohn-betegségben a probiotikumokkal csekély a jól tervezett, kontrollált klinikai vizsgálat, ill. az abban részt vevő betegek száma, nagy a kiesési arány. Az eddigi randomizált, kontrollált klinikai vizsgálati adatok és a Cochrane adatbázisban megjelent összefoglaló elemzés alapján nincs igazolható kedvező hatása a probiotikum alkalmazásának a Crohn-betegség kezelésében.^{9, 11}

Colitis ulcerosában támogatják a rendelkezésre álló vizsgálati adatok a probiotikumok használatát, elsősorban enyhe, közepesúlyos colitis ulcerosa kezelésében, remisszió indukciójára és annak fenntartására. Több randomizált kontrollált tanulmány alapján enyhe és közepesen súlyos colitis ulcerosában szenvedőknél az *E. coli* Nissle és a VSL#3 alkalmasak a remisszió indukciójára és annak fenntartására, ill. a pouchitis kiújulásának megelőzésére, a remisszió fenntartására. A probiotikumok hatása a mesalazinhoz hasonló mértékű volt.³

Restoratív proctocolectomia, ileoanalis pouch kialakítása után a colitis ulcerosás betegek kb. 60%-ánál pouchitis alakul ki. A pouchitis tünetei, következményei között sürgető székletürítés, a székletszám növekedése, hasi görcsök, vérszékelés szerepelnek. A pouch bakterális diverzitásának biztosítása megelőzi a patogén baktériumok túlnövekedését.

A VSL#3 a legtöbbet vizsgált probiotikum ebben az indikációban. Az evidenciák alapján főként a remisszió

fenntartásában és a relapszus profilaxisában van szerepe a probiotikumoknak, a remisszió indukciójára nincs elég adat.

Gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél – bár ebben a betegcsoportban külön erre vonatkozó adat nem áll rendelkezésre – javasolhatók a probiotikumok speciális esetekben, ha a hasmenés fokozódásának egyéb társuló oka áll fenn. Elsősorban azokban az indikációkban, amikor nem gyulladásos bélbetegségben is javasolható a probiotikumok rövid ideig történő alkalmazása, pl. heveny hasmenés, utazók hasmenése, antibiotikum-asszociált hasmenés, ill. *Clostridium difficile* okozta hasmenés esetén.

A probiotikumokkal folyó vizsgálatok tervezésében, ill. az eredmények összehasonlításában sok nehézség merül fel: a törzsek nagy száma, az egyes készítmények eltérő összetétele, az egységes protokollok hiánya, csekély betegszám mind nehezítik az áttekintést. Sok esetben a vizsgálati protokollok tervezése sem megfelelő. Fontos feladat a probiotikumokkal kapcsolatban, hogy egységes szempontok alapján, standard gyári probiotikus készítményekkel, megfelelő vizsgálatok történjenek az egyes probiotikus törzsek hatásainak alaposabb megismerésére. Bár gyógyszer, étrend-kiegészítő, ill. probiotikus ételek formájában egyaránt alkalmazhatjuk őket, a fenti kategóriák engedélyeztetése teljesen eltérő, amely fontos minőségbiztosítási kérdéseket is felvet.

Irodalom

1. **Banai J:** A táplálkozás és a táplálás jelentősége gyulladásos bélbetegségekben. *Orv Hetil* 2009; **150:** 839-845.
2. **Cezard JP, Touati G, Alberti C, Hugot JP, Brinon C, Czernichow P:** Growth in paediatric Crohn's disease. *Horm Res* 2002; **58 (Suppl 1):** 11-15.
3. **Ciorba MA:** A Gastroenterologist's Guide to Probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10:** 960-968.
4. **Fried K:** Gyulladásos bélbetegségek: colitis ulcerosa és Crohn-betegség. *Új Diéta* 2001; **03-04:** 4-7.
5. **Griffiths AM:** Inflammatory bowel disease. *Nutrition* 1998; **14:** 788-791.
6. **Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R., Gangl A., Thomson A., Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA., Fedorak R., Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N:** World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2011; **46:** 468-481.
7. **Joos S, Rosemann T, Szecsenyi J, Hahn EG, Willich SN, Brinkhaus B:** Use of complementary and alternative medicine in Germany – a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complement Altern Med* 2006; **6:** 19.
8. **Lochs H:** Basics in Clinical Nutrition: Nutritional support in inflammatory bowel disease. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2010; **5:** e100–e103.
9. **Rahimi R., Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M:** A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008; **53:** 2524-2531.
10. **Richman E, Rhodes JM:** Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **38:** 1156-1171.
11. **Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F:** Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004826.
12. **Rosenthal SR., Snyder JD, Hendricks KM, Walker WA:** Growth failure and inflammatory bowel disease: approach to treatment of a complicated adolescent problem. *Pediatrics* 1983; **72:** 481-490.
13. **Van Assche G, Dignass A., Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollon F, Hauser W, Herrlinger K, Oldenburg B, Panes J, Portela F, Rogler G, Stein J, Tilg H, Travis S, Lindsay J O:** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013; **7:** 1-33.
14. **Wilson A., Reyes E, Ofman J:** Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; **116 Suppl 7A:** 44S-49S.

Levelezési cím: Dr. Müllner Katalin
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: mullner.katalin@gmail.com

A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ ÉS AZ OSTEOPOROSIS KAPCSOLATA

Dr. Tornai István

Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: *A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) és a következményes steatohepatitis (NASH) a leggyakoribb májbetegség a civilizált társadalmakban. A máj metabolikus szindrómájának tartható, mert jellemzi az elhízás, a hyperlipidaemia és az inzulinrezisztencia, és ezzel együtt számos extrahepaticus társbetegség is kísérheti. Ezek között a leggyakoribbak a kardiovaszkuláris betegségek, de a 2-es típusú cukorbetegség és a krónikus vesebetegség is jelentős számú beteget érint. Az utóbbi időben egyre több adat szól amellett, hogy egyéb betegségek, mint pl. az osteoporosis is gyakran társul NAFLD-hez. Fontos epidemiológiai megfigyelés, hogy ez a társulás egyaránt megfigyelhető gyermekekben és felnőttkorúakban, posztmenopauzában levő nőkben is. A háttérben számos mechanizmus valószínű, ezek között a gyulladásozó májban termelődő citokinek, köztük a tumornecrosis faktor, oszteokalcin, oszteopontin említendő, amelyek hatással vannak a csontképződésre is, de egyértelműen alacsonyabb D-vitamin-szinteket is megfigyeltek, és fontos lehet a csökkent fizikai aktivitás is. A D-vitaminról az is felmerült, hogy a hiánya nemcsak következménye lehet a NAFLD-nek, de oki szerepe is lehet a zsírmáj progressziójában, azaz egy ördögi kör alakulhat ki ilyenkor. A fizikai aktivitás növelése egyértelműen javítja a csontmetabolizmust és csökkenti a májenzimeket, a máj zsírtartalmát, a gyulladás mértékét. Kézenfekvő lenne a NAFLD kezelésében D-vitamin adása, de ez egyelőre még további vizsgálatokat igényel. Kialakult defenitív osteoporosisban viszont zsírmájától függetlenül indokolt az adása.*

Kulcsszavak: *nem alkoholos zsírmáj, osteoporosis, D-vitamin, citokinek*

Tornai I: NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND OSTEOPOROSIS

SUMMARY: *The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and steatohepatitis (NASH) are the most prevalent liver diseases in the developed countries. NAFLD is considered as the metabolic syndrome of the liver, since it is characterized by obesity, hyperlipidaemia, insulin resistance, moreover several extrahepatic manifestations can also be identified. Cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney diseases are the most frequent ones. Recently, more and more data have been published, that other diseases, like osteoporosis, can accompany NAFLD. Important epidemiological data support, that osteoporosis may appear either in children and adolescent, in adults or in postmenopausal women, as well. Several pathophysiological factors can be considered. On the one hand, cytokines, produced in the inflamed fatty liver may influence bone metabolism, like tumour necrosis factor- α , osteocalcin, osteopontin. On the other hand, significant vitamin D deficiency was observed and also reduced physical activity can play an important role in the mechanism of osteoporosis in NAFLD. However, vitamin D deficiency may not only be the consequence of NAFLD but it may play a role in the development and progression of NAFLD, which would result then in a vicious circle. The increased physical activity significantly improves the bone metabolism, and reduces the level of liver enzymes, hepatic steatosis as well as inflammation. General vitamin D supplementation in NAFLD still needs further investigations. However, in case of proven osteoporosis, the indication is clearly established, independently from NAFLD.*

Key words: *non-alcoholic fatty liver, osteoporosis, vitamin D, cytokines*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 144–147.

A nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease NAFLD) a leggyakoribb májbetegségnek tekinthető a civilizált társadalmakban.² A metabolikus szindróma hepaticus manifestációjának tartják, és szövettanilag széles spektrumú betegségről van szó, amely az egyszerű steatosisból a nem alkoholos steatohepatitisen (NASH) keresztül egészen a cirrhosisig terjedhet. To-

vábbá hepatocellularis carcinoma is kialakulhat ennek következményeként.⁷ A cirrhosis összes szövödménye, így a májelégtelenség, a portalis hypertonia, a varixvézés is fenyőget ebben a körképben, így egyre nagyobb a májtranszplantációs igény is.^{6,9} A betegség prevalenciája egyre fenyegetőbb mértékű, az idősebb lakosságban akár a 35–40%-ot is elérheti, ezt bizonyí-

totta a Rotterdam tanulmány is.¹⁵ Egy angliai házi-orvosi praxisokat felmérő vizsgálatban pedig az összes megforduló beteg 55%-ában találtak zsírmáját, és 7,6%-ban kifejezetten előrehaladott fibrosis, cirrhosis is megállapítható volt.⁴ Ennél is elgondolkodtatóbb, hogy egyre növekszik a kórkép gyakorisága gyermekekben és fiatalok között is.²² A háttérben elsősorban az elhízás és az ehhez társuló inzulinrezisztencia áll, de számos egyéb kórok, mint örökletes zsírsavcsere-zavar, Wilson-kór, gyógyszer stb. is vezethet zsírmájhoz.¹

A NASH mellett a metabolikus szindróma egyéb következményei is rendkívüli gyakorisággal fordulnak elő, ezeket egyre gyakrabban a nem alkoholos zsírmáj extrahepaticus manifesztációi közé sorolják. Ezek a 2-es típusú cukorbetegség, a kardiovaszkuláris betegségek, a krónikus vesebetegségek, a colorectalis rák és mostanában egyre többször kerül szóba az osteoporosis is.³

A NAFLD és a csökkent BMD: epidemiológiai adatok

Több közleményben vizsgálták a NAFLD és a csontsűrűség (bone mineral density BMD) összefüggését. Megállapították, hogy alacsony BMD figyelhető meg a metabolikus szindrómában szenvedő nőkben és férfiakban egyaránt,^{13, 19} és ez fokozza a csonttörés gyakoriságát is.¹⁷ A közlemények közül kiemelhető *Moon és mtsai* megfigyelése pre- és posztmenopauzában levő koreai nőkben,¹⁹ ahol a NAFLD és a BMD összefüggését vizsgálták. Összesen 481 nő került a tanulmányba, a NAFLD jelenlétét ultrahanggal, a BMD-t pedig az ágyéki gerinc csigolyáin DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) módszerrel vizsgálták. Az átlagos ágyéki BMD szignifikánsan alacsonyabb volt a posztmenopauzában levő nőkben, ha NAFLD is észlelhető volt ($0,98 \pm 0,01$ vs. $1,01 \pm 0,02$ g/cm² p = 0,046). Többszörös korrelációs vizsgálat változatlanul szignifikáns összefüggést mutatott, amennyiben a csoportokat életkor, dohányzás, alkoholfogyasztás, testtömeg-index, továbbá a metabolikus szindróma paraméterei szempontjából illesztették egymáshoz. Az osteoporosis kockázatát egyértelműen nagyobbak találták azokban a posztmenopauzás nőkben, akikben NAFLD is kimutatható volt, szemben azokkal, akiknél NAFLD nem volt kimutatható.

Legalább ilyen jelentőségű *Pardee és mtsai* közleménye,²⁰ akik elhízott gyermekekben vizsgálták a csontsűrűséget. Harmincnyolc 10–17 év közötti gyermeket vizsgáltak, akikben májbiopsziával NAFLD volt megállapítható. Mindenben azonos paraméterekkel rendelkező (életkor, testmagasság, testsúly, etnikum) másik 38 gyermeket illesztettek kontrollnak, akikben semmiféle májbetegségre utaló adatot nem találtak. A csontsűrűséget DEXA-val vizsgálták, és a Z-értéket számolták ki. A kövér gyermekekben NAFLD esetén a Z-érték szignifikánsan alacsonyabb

volt, mint akikben nem volt NAFLD ($-1,98$ vs. $0,48$). További fontos megfigyelés volt, hogy a májbetegség súlyosságával is összefüggést mutatott a BMD. Csak steatosis esetén a Z-érték $-1,58$ volt, de ha NASH is észlelhető volt, akkor $-2,37$ érték volt az átlag. A NAFLD jelenlétében a gyermekek 45%-ában a BMD a kórosan alacsony tartományban volt, míg a csontsűrűség minden kontroll gyermekben normális volt.

Mi magyarázhatja a NAFLD és az osteoporosis kapcsolatát?

A BMD patomechanizmusa nem teljesen ismert, de néhány tényező felmerül. Ezek között szerepel a folyamatos gyulladás, ami a zsírmájban megfigyelhető, ezenkívül a D-vitamin-hiánynak és a csökkent fizikai aktivitásnak is fontos szerepe lehet.

A gyulladt zsírmájban termelődő citokinek szerepe az osteoporosis kialakulásában

Az a megfigyelés, hogy csökkent BMD már kimutatható a NAFLD korai fázisában, még a kezelés előtt, arra utalhat, hogy a májban zajló gyulladásnak szerepe lehet a kóros csontmineralizáció folyamatában is. Számos közleményben figyelték meg, hogy NAFLD esetén a tumornecrosis faktor- (TNF-) α szintje emelkedett.^{18, 16} A TNF- α -ról pedig ismert, hogy a csontanyagcserére is hatással van, növeli az osteoclastképződést és csökkenti az osteoblastaktivitást.²⁷

Ezen túl, számos egyéb olyan mediátor szintjének a változását találták NAFLD esetén, amelyek szintén szerepet játszanak az ún. máj-csont citokintengelyben. Ezek az oszteopontin,¹⁶ az oszteokalcin,¹⁰ az oszteoprotegerin²⁴ és a fetuin-A.¹¹ Mindegyik szintje szignifikánsan változik NAFLD-ben (az oszteopontin és a fetuin-A emelkedik, az oszteokalcin és az oszteoprotegerin csökken), és ezzel a csontképződést is gátolják. A májbetegség előrehaladásával egyre kifejezettebbek a módosulások.

A D-vitamin szerepe a NAFLD és az osteoporosis kapcsolatában

A D-vitaminról tudjuk, hogy a kalciumhomeosztázison és a csontmetabolizmuson kívül számos egyéb hatással rendelkezik. Immunmoduláns, gyulladáscsökkentő, fibrosisgátló hatása van, így szerepe van a sejtproliferáció és -differenciálódás folyamatában is.¹⁴ A szervezet számára szükséges D-vitamin döntő többsége a bőrben keletkezik. Az ultraibolya sugárzás hatására képződik a kolekalciferol (D₃-vitamin) a 7-dehidrokoleszterinből. Sokkal kevesebb D-vitamin származik az étellel felvett forrásból (ergokalciferol, D₂-vitamin). A májban először 25-hidroxiláció történik, majd a vesében következik be az aktív D-vitamin, az 1-25-dihidroxi-D-vitamin [1,25(OH)₂D], képződése, amely a D-vitamin-receptorhoz képes kötődni. A D-vitamin-

receptor működésén keresztül számos gén átíródása szabályozódik. A szervezet D-vitamin-szintjének legjobb jelzője a májban képződő 25(OH)D-szintje. Krónikus májbetegségekben a D-vitamin-hiány viszonylag gyakori, de sok egyéb betegséggel kapcsolatban is észlelték ezt a jelenséget.¹⁴ Egy metaanalízisben azt is bizonyították, hogy a D-vitamin-hiány a teljes mortalitást is rontotta.⁵

Mostanában egyre több közlemény lát napvilágot, ahol a NAFLD és a D-vitamin kapcsolatát vizsgálják. *Roth és mtsai* állatkísérletben arra a következtetésre jutottak, hogy a D-vitamin-hiány kövér egerekben a NAFLD romlását és a gyulladást okozó aktivitásért felelős gének aktiválódását okozza.²³ Az eddig közölt legnagyobb humán felmérésben 601 zsírmájás beteget és ugyanennyi illesztett kontrollt vizsgáltak.¹² Logisztikus regresszióval azt vizsgálták, hogy a 25(OH)D-vitamin-szint jelentett-e fokozott hajlamot, kockázatot a NAFLD kialakulására. A betegcsoportokat illesztették életkor, nem, diabetes, testtömegindex, májbetegség, kardiovaszkuláris betegség, hipertónia, vesebetegség vonatkozásában. A NAFLD csoportban a 25(OH)D-vitamin-szint szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollhoz képest (75 ± 17 vs. 85 ± 20 nmol/l, $p < 0,001$). A nem megfelelő 25(OH)D-vitaminszint progresszíven növelte a NAFLD kockázatát és kialakulásának valószínűségét. A szerzők azt valószínűsítették, hogy az alacsony D-vitamin-szint nemcsak következménye, de okozója is a NAFLD kialakulásának.

A NAFLD és a D-vitamin-hiány közötti összefüggés nem teljesen tisztázott. Az egyik lehetséges magyarázat, hogy a betegek egészségtelen életmódot folytatnak, ez jelenthet nem megfelelő étrendet és kevés napfény-expozíciót. Az is lehet, hogy a D-vitamin-hiány az életkorral, az elhízással és a cukorbetegséggel függ össze. Feltehetően a NAFLD-ben észlelt magasabb gyulladási mediátor szintek D-vitamin-szintet csökkentő hatásának is lehet szerepe. Ami viszont biztosnak látszik, hogy sem NAFLD-ben, sem NASH-ban nincsen közvetlenül kimutatható D-vitamin-képződési zavar.

A fizikai aktivitás szerepe a NAFLD és az osteoporosis kapcsolatában

A NAFLD-ben szenvedő betegek azon kívül, hogy többségük elhízott, általában keveset mozognak, amelynek szintén lehet szerepe a betegség kialakításában. Számos adat bizonyítja, hogy a fizikai aktivitás növelése már akkor is javítja a májenzimeket és csökkenti a máj zsírtartalmát, amikor a testsúly még nem kezdett csökkenni.²⁶ A NAFLD esetén kialakult osteoporosis hátterében harmadik fő tényezőként felmerült a csökkent fizikai aktivitás szerepe is. Ezt persze közvetlenül bizonyítani nehéz, de ahogyan a fizikai aktivitás növelése javít a zsírmájon, úgy hasonló hatás lehetséges az osteoporosis kapcsán is. Ezt vizsgálták egy brazil tanulmányban, ahol 40 elhízott fiataalt követtek egy

éven keresztül, és komplex kezelésben részesültek.⁸ Ennek része volt a rendszeres fizikai aktivitás is (hetente 3×60 perc). A résztvevőkben teljes test DEXA-vizsgálattal meghatározták a csontok ásványi anyag tartalmát és a BMD-t is. Az egyéves testtömegcsökkentő és fizikai aktivitási program végén azt találták, hogy ezek hatására szignifikánsan növekedett a csontok ásványi anyag tartalma.

Kezelési lehetőségek

Ki kell emelni, hogy a NAFLD/NASH kezelésére törzskönyvezett gyógyszer nem áll rendelkezésre. Általánosan elfogadott a kalóriabevitel csökkentése és a fogyás, de ennek következetes kivitele sokszor nehézségekbe ütközik, az étrendi megszorításokat sok beteg nehezen fogadja el. A fizikai aktivitás kedvező hatásairól már említés történt. A testsúlycsökkentés sebészeti úton is lehetséges. A gyógyszeres kezelésnek számos célpontja van, ezeket a mostani cikk keretein belül csak felsoroljuk. A lipideszökkentők (sztatinok és fibrátok), illetve a metformin a társuló hyperlipidaemia és inzulinrezisztencia, cukorbetegség kezelésére szolgálnak. A fontos kérdés a NAFLD és NASH átmenet megakadályozása, erre próbálkozások történtek ursodeoxycholsavval, E-vitaminnal stb., de egyelőre átütő sikerről nem lehet beszámolni, mégis leginkább az E-vitamin rendszeres adagolása elfogadott.^{25, 21} Ugyanakkor a D-vitamin-hiány gyakorisága miatt kézenfekvő lenne ennek pótlása, de erre egyelőre még nincsen határozott ajánlás a nemzetközi hepatológiai társaságok részéről. Mindenesetre azokban a betegekben, akikben az osteoporosis jelenléte bizonyított, D-vitamin rendszeres adása javasolt. Kedvező esetben még akár a NAFLD javulása is bekövetkezhet, különösen, ha a beteg az életmódbeli változtatásokat is komolyan veszi, de ennek bizonyítására további klinikai vizsgálatokra van szükség.

Irodalom

1. **Angulo P:** Non-alcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2002; **346:** 1221-1231.
2. **Argo CK, Caldwell SH:** Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; **13:** 511-531.
3. **Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK:** Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; **59:** 1174-97.
4. **Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, Gill PS, Neuberger JM, Lilford LJ, Newsome PM:** Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; **56:** 234-240.
5. **Autier P, Gandini S:** Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; **167:** 1730-1737.
6. **Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Sarracco G, Adams LA, Charatcharoenwitthaya P, Topping**

- JH, Bugianesi E, Day CP, George J:** The natural history of non-alcoholic fatty liver disease with advanced or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; **54**: 1208-1216.
7. **Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M:** Expanding the natural history of non-alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; **123**: 134-140.
 8. **Campos RMS, de Piano A, da Silva PL, Carnier J, Sanchez PL, Corgosinho FC, Masquio DCL, Lazaretti-Castro M, Oyama LM, Nascimento CMO, Tock L, de Mello MT, Tufik S, Damaso AR:** The role of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents: effects of long-term interdisciplinary therapy. *Endocrine* 2012; **42**: 146-156.
 9. **Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA:** Frequency and outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; **141**: 1249-1253.
 10. **Fernandez-Reál JM, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Frühbeck G, Ricart W:** Circulating osteocalcin concentrations are associated with parameters of liver fat infiltration and increase in parallel to decreased liver enzymes after weight loss. *Osteoporos Int* 2010; **21**: 2101-2107.
 11. **Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A, Gladhaug IP, Loberg EM, Haaland T, Konopski Z, Wium C, Aasheim ET, Johansen OE, Aukrust P, Halvorsen B, Birkeland KI:** Fetuin-A in non-alcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**: 503-510.
 12. **Jablonski KL, Jovanovich A, Holmen J, Targher G, McFann K, Kendrick J, Chonchol M:** Low 25-hydroxyvitamin D level is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2013; **23**: 792-798.
 13. **Kim HY, Choe JW, Kim HK, Bae SJ, Kim BJ, Lee SH, Koh JM, Han KO, Park HM, Kim GS:** Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcif Tissue Int* 2010; **86**: 350-358.
 14. **Kitson MT, Roberts SK:** D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012; **57**: 897-909.
 15. **Kochler EM, Schouten JNL, Hansen BE, van Rooij FJ, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL:** Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: Results from the Rotterdam study. *J Hepatol* 2012; **57**: 1305-1311.
 16. **Lima-Cabello E, Garcia-Mediavilla MV, Miquilena-Colina CE, Vargas-Castrillon J, Lozano-Rodriguez T, Fernández-Bermejo M, Olcoz JL, González-Gallego J, Garcia-Monzón C, Sánchez-Campos S:** Enhanced expression of pro-inflammatory mediators and liver X-receptor-regulated lipogenic genes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *Clin Sci (London)*. 2011; **120**: 239-250.
 17. **Li M, Xu Y, Xu M, Ma L, Wang T, Liu Y, Dai M, Chen Y, Lu J, Liu J, Bi Y, Ning G:** Association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2033-2038.
 18. **Manco M, Marcellini M, Giannone G, Nobili V:** Correlation of serum TNF-alfa levels and histologic liver injury scores in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol* 2007; **127**: 954-960.
 19. **Moon SS, Lee YS, Kim SW:** Association of non-alcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal woman. *Endocrine* 2012; **42**: 423-429.
 20. **Pardee PE, Dunn W, Schwimmer JB:** Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low bone mineral density in obese children. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 248-254.
 21. **Pár G, Horváth G, Pár A:** Nem-alkoholos zsírmáj és steatohepatitis. *Orv Hetil* 2013; **154**: 1124-1134.
 22. **Roberts EA:** Pediatric non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a „growing” problem? *J Hepatol* 2007; **46**: 113-142.
 23. **Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, Melhorn SJ, Morton GJ, Hoofnagle A, Yeh MM, Nelson JE, Kowdley KV:** Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates non-alcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and toll-like receptor activation. *Hepatology* 2012; **55**: 1103-1111.
 24. **Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Oral RY, Eren F, Ozdogan O, Ari F, Celikel CA, Korkmaz S, Ulukaya E, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E:** Serum levels of osteoprotegerin in the spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; **70**: 541-546.
 25. **Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L:** Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – a case for personalized treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; **39**: 3-14.
 26. **Zou W, Hakim I, Tschöep K, Endres S, Bar-Shavit Z:** Tumor necrosis factor-alpha mediates RANK ligand stimulation of osteoclast differentiation by an autocrine mechanism. *J Cell Biochem* 2001; **83**: 70-83.
 27. **Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R:** Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 3377-3389.

Levelezési cím: Dr. Tornai István
 Debreceni Egyetem, Belgyógyászati Intézet, B épület
 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
 E-mail: itornai@med.unideb.hu

A HASNYÁLMIRIGY PREMALIGNUS KÓRKÉPEI

Dr. Szmola Richárd, Dr. Nha Le, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A hasnyálmirigy-rák-szűrés kiemelt fontosságú a nagy kockázatú betegekben. A szűrőprogramok a 2 cm alatti (T1N0M0 stádiumú) hasnyálmirigy-rák és a dysplastikus premalignus eltérések, mint például a pancreaticus intraepithelialis neoplasia (PanIN) vagy a cisztikus intraductalis papillaris mucinosus tumor (IPMN) korai azonosítását tűzik ki célul. A szerzők az összefoglaló közleményben meghatározzák azokat a nagy hasnyálmirigy-rák-kockázattal járó állapotokat, amelyekben a rendszeres szűrés indokolt, valamint bemutatják a hasnyálmirigy ismert rák megelőző állapotait. A hasnyálmirigycisztákról gyűjtött klinikai ismeretanyagot részleteiben ismertetik, segítve a megfelelő diagnosztikus és követési stratégia kialakítását, valamint a jó- és rosszindulatú laesiók elkülönítését. A közlemény a rossz kórjóslatú hasnyálmirigy-rák korai diagnosztikáját szolgálja.*

Kulcsszavak: *szűrés, premalignus, hasnyálmirigy, PanIN, IPMN, mucinosus cystadenoma*

Szmola R, Nha L, Tulassay Z: PREMALIGNANT DISEASES OF THE PANCREAS

SUMMARY: *Screening for pancreatic cancer is indicated in high-risk individuals, with the aim to detect T1N0M0 margin-negative pancreatic cancer and high-grade dysplastic precursor lesions such as pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) or intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). In this review the authors describe the target population for screening programs and highlight the well-described precancerous lesions of the pancreas. The clinical features and imaging data of the different cystic lesions of the pancreas are reviewed in great detail to guide diagnostic strategies and the differentiation between benign and malignant lesions. We hope, that our review will help the early diagnosis of the dreadful disease, pancreatic ductal adenocarcinoma.*

Keywords: *screening, premalignant, pancreas, PanIN, IPMN, Mucinous cystic neoplasm*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 148–157.

A hasnyálmirigy-rák közel megegyező incidenciá- és mortalitáserkékei (10-15/100 000), rossz kórjósolata (5 éves túlélés 4% alatt) és aspecifikus tünetei miatt intenzív kutatások tárgyát képezi. A Magyar Nemzeti Rákregiszter 2011-es adatai alapján a gastrointestinalis rendszer rákos megbetegedései közül a hasnyálmirigy-rák gyakoriságban a vastagbél malignus daganatai mögött foglal helyet, illetve az összes rákos halálozás közel 5%-áért felelős. Bár az elmúlt évtizedben nagy előrelépés történt a betegség molekuláris biológiájának megértésében, és számos új kemoterápiás szer áll kipróbálás alatt, a teljes gyógyulás jelenleg csak a kuratív műtéttől remélhető. Ugyanakkor fontos tudnunk, hogy a diagnózis pillanatában a betegek mindössze kb. 15%-ában végezhető sebészi reszekció, és az operált betegek 5 éves túlélése nem haladja meg a 20%-ot, mert a metasztázisok és/vagy lokoregionális kiújulás miatt a betegek nagy részét elveszítjük.¹³ A fenti rossz mutatók ismeretében nem meglepő, hogy a szűrőprogramok tökéletesítésén számos munkacsoport dolgozik, illetve a premalignus eltérések azonosítása és korai felismerése a figyelem középpontjába került.

A hasnyálmirigy-rák szűrése

A jelenleg rendelkezésünkre álló legjobb szérummarker, a CA19-9 szenzitivitása és specificitása csak 70–86% között van a különböző tanulmányokban, mint-hogy számos egyéb daganatos és jóindulatú gyulladással megbetegedésben is emelkedett értéket mutat, növelve az álopozitív eredmények számát. Egy dél-koreai munkacsoport transzabdominalis ultrahangvizsgálat és CA19-9 vérmarker segítségével az egészséges népesség (70 940 vizsgált személy) szűrését kísérte meg: tumormarker-pozitivitást a populáció 1,5%-ában észleltek, ugyanakkor mindössze 2 reszekábilis (0,003%) hasnyálmirigy-rákot szűrt ki a kutatási program. A vizsgálat bizonyította, hogy a stratégia a rossz pozitív prediktív érték miatt nem effektív, és még kevésbé költségkímélő, más kutatások jelezték, hogy az idős és dohányzó átlagpopuláció szűrése sem bizonyult bevezethetőnek a betegség alacsony incidenciája és a markerek pontatlansága miatt.⁸

A legújabb nemzetközi útmutató, amely a hasnyálmirigy-rák szűréséről való ismereteket foglalja össze,

50 szakértő véleménye alapján születhetett meg (*International Cancer of the Pancreas Screening Consortium, CAPS*).¹ Az ajánlás szerint szűrés csak a nagy hasnyálmirigy-rák-kockázatu betegekre terjedhet ki, akik három fő csoportba sorolhatóak: 1. örökletes rákszindrómában szenvedők; 2. genetikailag meghatározott krónikus betegséget hordozók; 3. a hasnyálmirigy-rák halmozott familiáris előfordulása miatt érintettek. Az örökletes, sok szervet érintő rákszindrómák közül kiemelhető a Peutz–Jeghers-szindróma, amelyben a hasnyálmirigy-rák előfordulási gyakorisága több mint 132-szeres az átlagnépességhez képest, így elsőfokú rokon érintettségének hiányában is rendszeres szűrés javasolt. A többi rákszindrómában a hasnyálmirigy-rák előfordulási gyakorisága alacsonyabb (*1. táblázat*), így csak genetikai pozitívitás és egy elsőfokú rokon hordozó esetén indokolt a szűrőprogramba való felvétel. A genetikailag meghatározott krónikus (nem daganatos) betegségek közül az örökletes pancreatitis emelhető ki, amely a nagy kockázatu csoportban a legnagyobb penetranciával rendelkezik, hiszen 70 éves korra a betegek 40%-ában diagnosztizáltak hasnyálmirigy-rákot. A familiáris halmozódást mutató hasnyálmirigy-rák esetén a friss ajánlás szerint legalább két elsőfokú rokon, vagy egy elsőfokú és két másik rokon érintettsége esetén indokolt a rendszeres szűrővizsgálat. Az irodalomban elérhető szűrési eredményeket összegezve 70 reszekálható hasnyálmirigy-laesiót sikerült a centrumoknak diagnosztizálni 1040 nagy kockázatu beteg szűrésével (6,7%), ami a programok hatékonyságát mutatja.¹¹

A szűrés célja és módja

A CAPS konzorcium a szűrőprogramok céljaként a 2 cm alatti (T1N0M0 stádiumú) hasnyálmirigy-rák és a premalignus („high grade diszplázia”) eltérések korai felismerését határozzák meg. A szűrés endoszkópos ultrahang és/vagy MR/MRCP segítségével hatékony, a CT nem alkalmas a korai laesiók felfedezésére.¹ A szűrés kezdete, vége és a szűrési intervallumok tekintetében nem született széles körű nemzetközi egyetértés. A szűrés folyamatában hangsúlyozandó és elkerülhetetlen az interdiszciplináris megközelítés, amely harmadfokú centrumban létrejöhet intervenciós gasztroenterológus, onkológus, radiológus, sebész, citopatológus és klinikai genetikus munkatársak szoros együttműködésével. A hasnyálmirigy-rák szűrésének alapja a premalignus eltérések azonosítása, valamint a korai felismerés elősegítése, és a megfelelő követési stratégia kidolgozása. A hasnyálmirigy jelenleg ismert premalignus eltérései 1. a pancreaticus intraepithelialis neoplasia (PanIN), 2. az intraductalis papillaris mucinosus neoplasia (IPMN) és 3. a mucinosus cystadenoma (MCN).

A PanIN laesiókról

A PanIN-ok messze a leggyakrabban előforduló premalignus eltérések a hasnyálmirigyben. A mirigyben multifokálisan jelentkező, döntően a mellékágakat érintő, intraductalis hámproliferációkról van szó, amelyek a sporadikus és familiáris hasnyálmirigy-rák tudo-

1. táblázat. Emelkedett hasnyálmirigy-rák-kockázattal járó klinikai állapotok

Klinikai állapot (érintett gén)	Kockázat
I. Örökletes sokszervi rákszindróma	
1. Peutz–Jeghers-szindróma (STK11/LKB1)	RR 132-szeres, CLR 36% (65 é)
2. Örökletes diszpláziás naevus szindróma (p16/CDKN2A)	CLR 17% (75 é)
3. Familiáris emlő/petefészek tumor (BRCA1, BRCA2)	RR 2–8-szoros
4. Örökletes nem polyposus colorectalis carcinoma (MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2)	CLR 5–10%
5. Familiáris adenomatosus polyposis (APC)	RR 4-szeres
II. Genetikailag meghatározott krónikus betegségek	
1. Örökletes pancreatitis (PRSS1)	RR 50-szeres, CLR 40% (70 é)
2. Cisztás fibrosis (CFTR)	RR 3,5-szeres
3. Fanconi-anaemia (FA)	?
III. Hasnyálmirigy-rák családi halmozódása	
1. Hasnyálmirigy-rák 3 < elsőfokú rokonban	RR 32-szeres
2. Hasnyálmirigy-rák 2 elsőfokú rokonban	RR 6,4-szeres
3. Hasnyálmirigy-rák 1 elsőfokú rokonban	RR 4,5-szeres

Rövidítések: RR: relatív rizikó; CLR: kumulatív rizikó élettartamra számítva

mányosan bizonyított prekursorai. A patológiai osztályozás 3 csoportba sorolja a PanIN-okat, elkülöníthető 1. mucinosus metaplázia atípiá nélkül (lapos vagy papillaris, PanIN-1A vagy 1B), 2. papillaris mucinosus metaplázia atípiával (PanIN-2), valamint 3. súlyos atípiá/in situ rák (PanIN-3). A molekuláris patológiai vizsgálatok és klinikai tapasztalatok alapján a PanIN-1 az életkor előrehaladtával gyakrabban megtalálható, krónikus pancreatitisben is előforduló, reaktív elváltozás a daganatmentes hasnyálmirigyben. Az invazív rákhoz vezető út első lépcsője a PanIN-2, amely a daganatra jellemző molekuláris genetikai jegyeket már hordozza, míg a PanIN-3-at invazív adenocarcinoma környezetében lehet felfedezni. A malignus elváltozás alakulás gyakorisága és gyorsasága mai tudásunk szerint tisztázatlan kérdések, egyes becslések szerint a PanIN laesiók 1%-a mutat daganatos elfajulást. Mint-hogy a PanIN-ok mérete kisebb 5 mm-nél, a nem invazív képzőképző módszerekkel nehezen detektálhatók, így jelenleg leginkább az intraductalis mintavételi módszerek (pl. kfeccitológia), illetve az endoszkópos ultrahang segíthetnek a PanIN-2 eltérések korai felismerésében.⁷ A PanIN-ok mellett a premalignus hasnyálmirigycisztáknak kell figyelmet szentelnünk, amelyekkel detektálható méretük miatt a mindennapi gasztroenterológiai gyakorlatban is találkozhatunk. A dolgozat hátralevő részében részletesen ismertetjük a nem daganatos és premalignus/daganatos cisztákról szerzett ismeretanyagot, segítve a premalignus ciszták elkülönítő diagnosztikáját.

A hasnyálmirigy cisztái

A hasnyálmirigy cisztikus tumorai az egyéb daganatokhoz képest jóval ritkábban (az esetek kevesebb, mint 10%-ában) fordulnak elő, de a képzőképző vizsgálatok elterjedése és felbontóképességének javulása a hasnyálmirigy állományában leggyakrabban mellékleletként felismert cisztás eltérések gyakoriságának növekedését is jelentette. A hasnyálmirigy cisztikus daganatainak megismerése egy fiatal terület, hiszen 1978-ban különítették el először a serosus cisztákat a malignizálódásra hajlamos mucinosus cisztáktól, és alig több mint húsz éve használjuk az IPMN (intraductalis papillaris mucinosus neoplasia) kifejezést a klinikai mindennapokban. A hasnyálmirigy bizonyos cisztái jó példák a premalignus pancreaseltérésekre, így a terület jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni.⁵

Gyakoriság és osztályozás

Pár évtizeddel ezelőtt a neoplasztikus hasnyálmirigyciszták irodalmi ritkaságnak számítottak, és csak esettanulmányok számoltak be az olyan cisztákról, amelyekből daganat alakult ki. Manapság a CT- és MRI-vizsgálatok alapján a ciszták prevalenciája 2,6%-ra tehető hasnyálmirigy-betegségben, vagy annak tüneteiben nem szenvedő népességben. Ez az arány a kor elő-

rehaladtával növekedést mutat, az egyik tanulmány a 70 év feletti népességben 10%-os prevalenciát állapított meg. A vizsgálatok szerint messze a leggyakoribb incidentaloma a kisméretű mellékági intraductalis papillaris mucinosus neoplasia (branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm, BD-IPMN). Egy retrospektív amerikai tanulmányban is a leggyakoribb cisztatípus az intraductalis papillaris mucinosus tumor (IPMN, 38%) volt, amelyet gyakoriságban a mucinosus cystadenoma (MCN, 23%) és serosus cystadenoma (SCA, 16%), majd végül a cisztikus neuroendokrin daganatok követtek (8%). Az incidencia és prevalencia adatok jelentős eltérést mutatnak a különböző tanulmányok között, leginkább a diagnosztikus algoritmus egységesítésével juthatunk majd pontos adatokhoz a jövőben.^{4, 10, 16}

A hasnyálmirigy cisztózus térfoglaló folyamatait három fő csoportra oszthatjuk fel: nem gyulladáso (congenitalis), gyulladáso (pszeudociszták) és daganatos cisztákra, amelyeket a 2. táblázatban foglaltunk össze.

Klinikai tünetek

A legtöbb betegben a hasnyálmirigyciszta tüneteket nem okoz, általában egyéb okból készült képzőképző vizsgálat során mellékleletként kerülnek leírásra. A leggyakoribb klinikai megjelenés során visszatérő felső hasi fájdalom, hányinger és hányás jelentkezik ductalis obstrukcióra vagy a vezetékrendszerrel való kommunikációra utalva, amely enyhe pancreatitisre jellemző tünetegyüttest okozhat. A gyulladásra utaló tünettán sokszor nem segít a daganatos ciszták kiszűrésében, hiszen a gyulladás lehet oka, de következménye is a ciszta formálódásának. A hasnyálmirigyfejen levő térfoglalások az epeutak ürülését zavarhatják, a korai teltségérzés és hányinger mellett sárgasághoz vezethetnek. A krónikus fájdalom, bár pszeudocisztákra jellemző lehet, gyakrabban rosszindulatú laesiót kell kutatnunk a háttérben, különösen akkor, ha a fájdalom mellé jelentős fogyás és sárgaság is társul. A hasnyálmirigycisztákra specifikus tünet vagy laboratóriumi vérmárker hiánya miatt a képzőképző diagnosztikáé az elsődleges szerep.

Kórisme

A cisztikus elváltozások a hasnyálmirigy legnehezebben diagnosztizálható eltérései közé tartoznak. A megfelelő kezelési terv felállításához el kell különítenünk a gyulladáso cisztákat a daganatos cisztáktól, valamint az utóbbi csoporton belül a malignizálódásra hajlamos laesiók azonosítása a feladatunk. A diagnózist a képzőképző vizsgálatok, a cisztatartalom aspirátumából végzett citológiai, laboratóriumi és molekuláris vizsgálatok, valamint a klinikai lefolyás szoros követése segítheti, de sok esetben pontos diagnózishoz nem jutunk, így nagy kihívást jelent annak eldöntése, hogy milyen

2. táblázat. A hasnyálmirigyciszták felosztása és gyakorisága

Nem daganatos ciszták (80%)		Daganatos ciszták (20%)
Nem gyulladáso	Gyulladáso	
Lymphoepithelialis ciszta	Pseudociszta	Intraductalis papillaris mucinosus tumorok (IPMN) – 38%
Enterális duplikációs ciszta	Abscessus	Mucinosus cystadenoma/cystadenocarcinoma (MCN) – 23%
Endometrialis ciszta		Serosus cystadenoma (SCA, mikro-/makrocisztikus) – 16%
Hydatid ciszta		Cisztikus endokrin daganatok (cNET) – 8%
Retenciós ciszta		Szolid pseudopapillaris tumor (SPN) – 4%
Acinussejtes cystadenoma		
Congenitalis ciszták		Ritka formák
Szoliter idiopathiás ciszta		Acinussejtes cisztikus daganat
Policisztás vesebetegség		Ductalis adenocarcinoma cisztikus variánsa
von-Hippel-Lindau-szindróma		
Cisztás fibrosis		Vaszkuláris
		Lymphangioma
		Haemangioma

követési stratégiát, esetleg intervenciót javasoljunk betegeknek. A kérdés fontosságát csak növeli, hogy a laesiók klinikai jelentősége a teljesen banálistól az invazív tumorokig terjedhet, de a dignitás tekintetében biztos támpontot csak a műtétileg eltávolított minta szövettani vizsgálata adhat, így diagnosztikus bizonytalanság esetén nemritkán a sebészeti eltávolítás mellett kell döntenünk.^{5, 12}

Ritka (nem daganatos, nem gyulladáso) ciszták

Ezek a ritka eltérések a nem specifikus klinikai és radiológiai jelek miatt komoly diagnosztikai nehézséget jelentenek, és legtöbbször a premalignus eltérésekkel való átfedések miatt sebészeti eltávolításra kerülnek, de malignus elfajulás nem jellemző. A lymphoepithelialis ciszták idős férfiakban fordulnak elő, az irodalom kevesebb, mint 100 esetről számol be, a cisztabennék jellegzetesen szürkésfehér. Az enterális ciszták az embriális fejlődés során maradnak vissza leggyakrabban a proximális vékonybélben, ezeknek is létezik intrapancreaticus formája. Az endometrialis szövetet tartalmazó ciszták ritkán megjelennek a farokrégióban, menstruációs ciklushoz társuló tünetekkel. A retenciós ciszták bármilyen fokális vezetékobstrukció mögött előfordulhatnak, a pseudocisztáktól a hámborítás miatt elkülöníthetők. A congenitalis ciszták háttérben gyakran genetikai eltérés áll, a von-Hippel-Lindau-betegségben 77–93%-ban írnak le hasnyálmirigy-laesiót, amelyek közül a ciszták a leggyakoribbak, ez egyben a legjobban ismert örökletes betegség, amely cisztikus laesiókkal társul. A hydatid ciszta extrém ritka esetben a kutyák *Echinococcus granulosus* fregpetéivel a hordozókban, így emberben is előfordulhatnak. Végezetül említést kell tenni az acinussejtes cystadenomáról, amely a nem daganatos laesiók között szerepel, hiszen

malignus átalakulást hosszú utánkövetéseknél sem írtak le, a ciszta acinussejtek egy csoportjának proliferációjából alakul ki, 15 cm-es méretet is elérhet (2. táblázat).

Gyulladáso pseudociszták

A gyulladáso ciszták esetében a nekrotikusan elfolyódott vagy vezeték-sérülés után létrejött folyadékgyülemek elhatárolására gyulladáso granulációs és heg-szövettel bélelt áltömlők jönnek létre, szemben a neoplastikus cisztákkal, amelyeket szabályos epithel-sejtréteg bélel. A gyulladáso pseudociszták akut vagy krónikus pancreatitis szövödményeként, illetve traumás hasnyálmirigy-sérülés következményeként jöhetnek létre.⁹ Az unilokuláris ciszták leggyakrabban extrapancreaticus lokalizációban fordulnak elő, faluk vékony (<4 mm), a bennék közel folyadék sűrűségű, nem tartalmaz szöveti jellegű nodularis szolid részeket és septumokat sem, a ciszta a környező szervek falával összetapadhat. A pseudociszta diagnózisát segítheti a pancreatitis típusos képkeltő jeleinek (gyulladáso infiltrátum, vezetékeltérés, meszesedés) egyidejű jelenléte. Az akut pancreatitis tüneteinek hiányában feltétlenül gondolnunk kell a cisztikus daganat lehetőségére is. A cisztatartalom UH-vezérelt punkciója is segítségünkre lehet a diagnózis pontosításában, de a ciszta iatrogén fertőzése nem ritka szövödmény. Az akut gyulladáso ciszták véres-barnás bennéket tartalmaznak, magas amiláz- és lipáz-tartalommal (> 100 000 U/l), ellenben a krónikus cisztatartalom tiszta, sárgás folyadék alacsonyabb enzimszintekkel. A citológiai vizsgálat, mucin- és tumormarkerek ellenőrzése a tumoros laesióktól különíti el a pseudocisztát (3. táblázat). A differenciáldiagnosztikának a pankreatográfia (ERCP v. MRCP) is része, hiszen a vezetékrendszerrel

3. táblázat. A hasnyálmirigyciszták jellegzetességei és elkülönítő kórisméje

	IPMN	MCN	SCA	cNET	SPN	PSEUDO
Malignitási kockázat	60–90% (főág), 5–50% (mellékág)	18% (6–36%)	<2%	?	15%	–
Életkor és nem	idős, férfi (70%)	középkorú, nő (95%)	idős, nő (80%)	idős, ♂ = ♀	fiatal, nő (90%)	–, férfi (60%)
Elhelyezkedés	főági 70% fejben, mellékági multifokális	test/farok (95%), szoliter	bárhol, szoliter	bárhol, szoliter	bárhol, szoliter	bárhol
Morfológia	tojás alakú ciszta, vezetéktagulat	gömb, septumok, nodulusok, egy- vagy többrekeszű, dúsít a fal	mikrocisztás („szivacsos”), oligo- és makrocisztás forma ritkább	gömb, egyrekeszű	tojás, szolid széli komponens	gömb, egyrekeszű
Vezetékkapcsolat	gyakran	nincs	nincs	nincs	nincs	gyakran
Kalcifikáció	nincs	széli meszesedés	centrális meszes heg	előfordul	előfordul	nincs
A bennék külleme	tiszta, viszkózus	tiszta, viszkózus	tiszta, nem mucinosus, glikogéndús citoplazma	nem mucinosus	opálos, véres-nekrotikus törmelék	opálos, véres-nekrotikus törmelék
Magas CEA (CA72-4)/ mucin	+	+	–	–	–	–
Magas CA19-9	+/-	+/-	–	–	–	+
Amiláz	+	–	–	--	–	+

IPMN: intraductal papillary mucinous neoplasia (intraductalis papillaris mucinosus tumorok); MCN: mucinous cystic neoplasms (mucinosus ciszták); SCA: serous cystadenoma (serosus cystadenoma); cNET: cystic neuroendocrine tumors (cisztikus endokrin daganatok); SPN: solid pseudopapillary neoplasm (szolid pseudopapillaris tumor); PSEUDO: pseudocyst (pszeudociszta)

való kommunikáció (az esetek 65%-ában) sok cisztikus daganattól elkülöníti a pszeudocisztát (az IPMN-től nem!). Endoszkópos cisztaszájzatás csak biztos diagnózis esetén kísérhető meg.

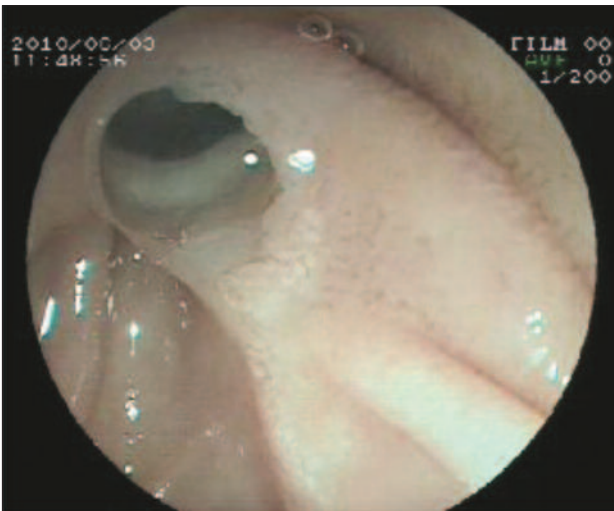
Intraductalis papillaris mucinosus tumor

Az intraductalis papillaris mucinosus tumor (intraductal papillary mucinous neoplasia, IPMN) klinikai köztudatba kerülése óta egyre nagyobb számban diagnosztizált tumorfajta, amelyet jelenleg a leggyakoribb cisztikus hasnyálmirigy-daganatnak tartanak (a cisztikus tumorok közel 40%-a). A rizikófaktorok tekintetében elmondható, hogy az inzulinnal kezelt cukorbetegség, krónikus pancreatitis és a ductalis adenocarcinoma előfordulása a családi anamnézisben emelték az IPMN (különösen a főági) előfordulásának gyakoriságát.² A régi elnevezés „mucinosus ductalis tárgulat” jól kifejezi, hogy a papillaris növekedés mutató magas hengermű sejtek proliferációját tartalmazó daganat a mucint túltermelve okozhat vezetéktagulatot. A betegek pancreatitis tüneteiben szenvednek évekig, és ezalatt a da-

ganatok nemritkán a patkóbélbe vagy az epeutakba törnek. Premalignus eltérésekről van szó, de jelentős százalékban látunk rosszindulatú átalakulást, amelynek pontos aránya és időbeli lefolyása nem ismert, ugyanakkor nem ritkák a vezeték falát respektáló, noninvazív formák sem. Sebészeti tanulmányokban a végső szövettani diagnózisok birtokában az esetek kb. 40%-ában találunk *in situ* rákot vagy invazív carcinomát, emellett retrospektív tanulmányok a metakrón ductalis adenocarcinoma gyakoribb előfordulását is leírták neoplasztikus ciszták mellett.¹⁴ A malignitási potenciál és szövettani jellegzetességek alapján három fő típust különíthetünk el: 38% főági (main duct, MD-IPMN) és 42% mellékági (branch duct, BD-IPMN) mellett egy kevert forma (20%) is leírásra került. A tumorok a mirigyben bárhol előfordulhatnak, de döntő részük a fejre lokalizálódik (75%), idős férfi betegekben ez mondható a típusos lokalizációnak. Az esetek több, mint 10%-ában a teljes szerv érintett (3. táblázat).

Főági IPMN (MD-IPMN)

A főági és kevert típusok elkülönítése azért lényeges, mert a főági típuson belül jóval magasabb az *in situ* és az invazív carcinomák aránya (főági 60–90%, mellékági 5–50%). A malignitás valószínűségét növeli a daganat mérete, fali nodularis (papillomára jellegzetes) részek jelenléte, valamint a fővezeték jelentős tágulata. A főági IPMN fő szövettani variánsai a differenciáltság irányába alapján: pancreatobiliaris, intestinalis és ritkábban a gastricus-foveolaris típus. A papillaris növedék és a viszkózus mucin krónikus pancreatitisre jellemző tünetcsoportot alakíthat ki az évek során exokrin és endokrin funkciókieséssel, ez a megjelenési forma komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelent. A diagnosztika alapja az ERCP-vizsgálat, amely előemelkedő Vater-papillát mutat, és az esetek közel felében az orificiumot tágra nyitja mucin- (kékes, áttetsző) szivárgást láthatunk a Wirsung-vezetékéből („halszáj”, 1. ábra). A vezetéktágulat vagy a cisztózus dilatáció mellett a telődési defektusok mucinbuborékokat vagy a



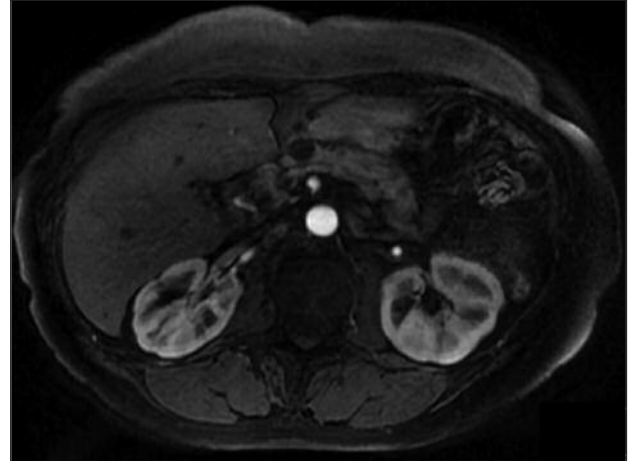
1. ábra. Főági intraductalis papillaris mucinosus tumorra jellegzetes „halszáj” a Vater-papillán: a sűrű mucinosus váladék ürülése tágra nyitja a szájadékot (prof. dr. Pap Ákos anyagából, Országos Onkológiai Intézet)

nodularis formát igazolhatják, a kefecitológiás minta pontosíthatja a diagnózist. A modern intraductalis ultrahangtechnika segítségével fokális falvastagodás kimutatható, illetve a legújabb direkt pankreatoszkóppal már közvetlen képet is kaphatunk a laesióról, és a biopsziás mintavétellel szövettani diagnózishoz juthatunk. A CT-kép sajnos nem elég specifikus, az eltérések a krónikus pancreatitis morfológiára emlékeztetnek, ezért követésre az MRCP-vizsgálat a választandó, meg kell említeni ugyanakkor, hogy az endoszkópos ultrahang szenzitivitása a legjobb a szolid fali nodulusok kimutatására, a célzott aspirációs citológia

segítségével pedig az invazív folyamat korábban kiszűrhető.⁵

Mellékági IPMN (BD-IPMN)

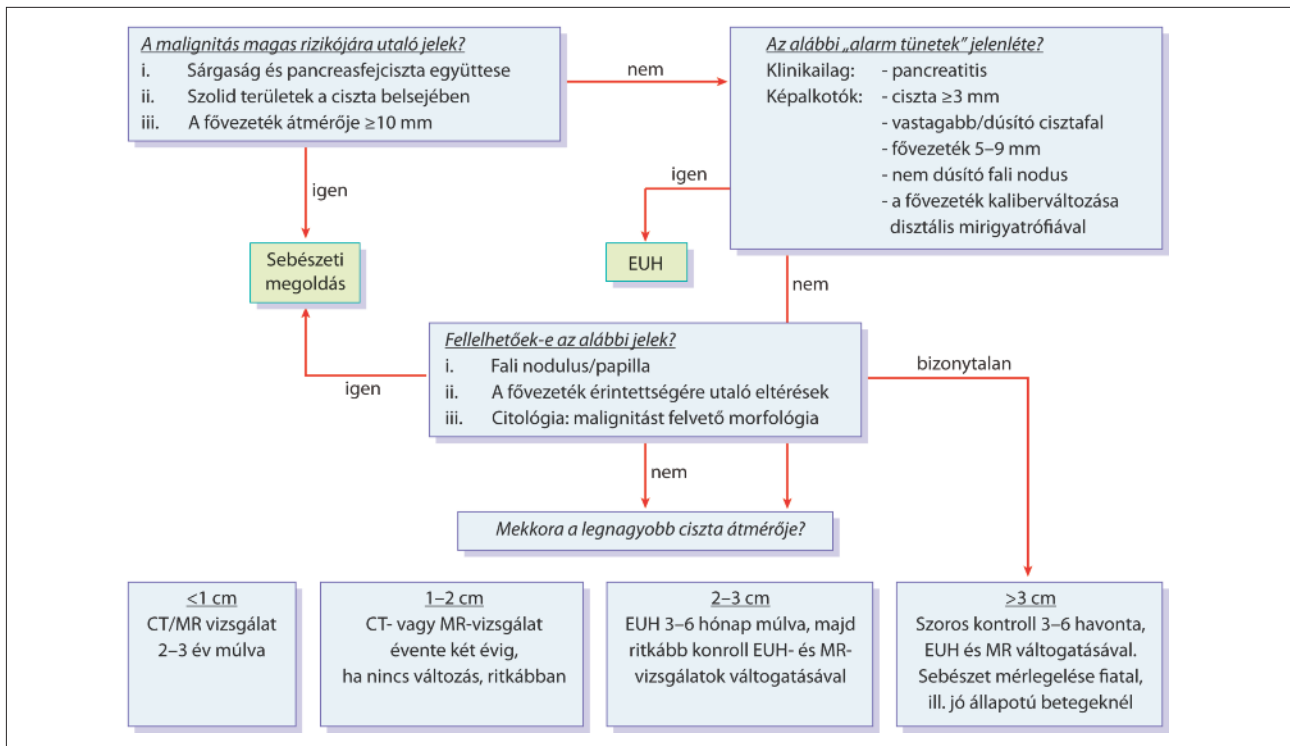
A mellékági tumorok a tünetmentes incidentalomák legnagyobb százalékát teszik ki, jellemzően mintegy 30–40%-ban multifokálisak (>2), valamint 5–10%-ban az egész szervet érinthetik (2. ábra). A főági laesiónál



2. ábra. Oldalági intraductalis papillaris mucinosus tumor MR-képe (kontrasztos, zsírelnyomott, T1 felvétel) (prof. dr. Gődény Mária anyagából, Országos Onkológiai Intézet)

általában kisebbek, és leggyakrabban a gastricus-foveolaris szövettani típusba sorolhatók. Szoliter előfordulás esetén nehéz az elkülönítés a mucinosus cystadenomától, a vezetékrendszerrel való kommunikáció nem mindig tisztázható, a klinikum sem irányadó, hiszen például pancreatitis mindkét esetben szerepelhet az anamnézisben. Bár a multifokális BD-IPMN-nek kisebb a malignizálódási hajlama, de a nem invazív mucinosus cystadenomával ellentétben sebészeti beavatkozás után is szoros kontrollra van szükség, hiszen a szinkrón BD-IPMN és a metakrón ductalis adenocarcinoma rizikója is fennáll. A kivizsgálás után BD-IPMN-nek gondolt eltérésnél nemritkán fővezeték-érintettséget ír le a patológus, ezért nagyon óvatossá kell lennünk. A mellékági IPMN diagnosztikus algoritmusát a 3. ábra mutatja be.¹⁵

Kisméretű BD-IPMN esetében annak ellenére, hogy a progresszióról nincsenek egyértelmű ismereteink (ami tükröződik az irányelvek folyamatos változásában is), a beteg számos képalkotó, és olykor invazív vizsgálatok után nemritkán a sebészeti beavatkozást sem kerülheti el a gyakran bizonytalan dignitású ciszta miatt.



3. ábra. A mellékági intraductalis papillaris mucinosus tumor (BD-IPMN) és a mucinosus cystadenoma (MCN) klinikai algoritmus (Fukuoka-irányelv).

EUH: endoszkópos ultrahang

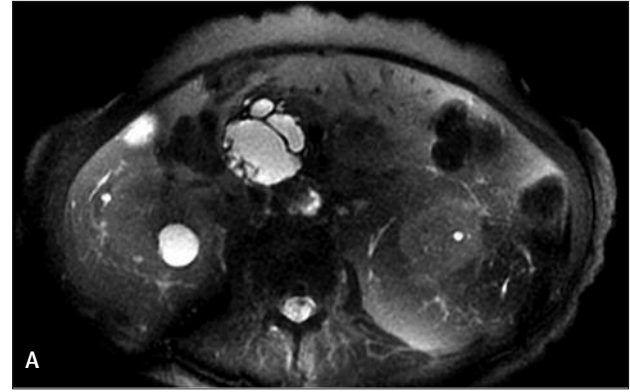
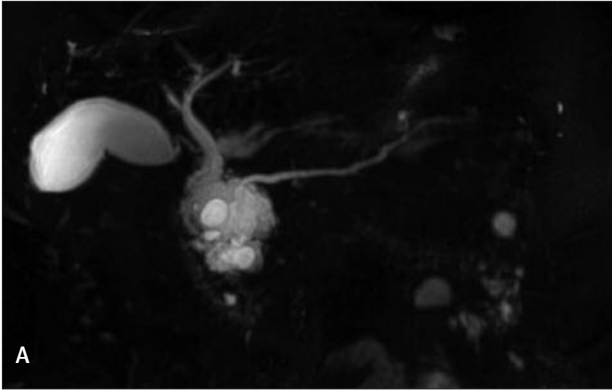
Mucinosus cystadenoma

A mucinosus cystadenomák (mucinous cystic neoplasm, MCN) egy nagy esetszámú sebészeti tanulmányban a reszekátumok 25%-át tették ki. Jellemzően középkorú nőkben fordulnak elő (átlagéletkor 45–48 év), általában mellékteleként, de az esetek egy részében hasi fájdalom, akut pancreatitis vagy tapintható rezisztencia indítja el a kivizsgálást (3. táblázat). A típusos radiológiai képen szoliter vastag falú ciszta ábrázolódik a nyak-, test- vagy farokrégióban, amelyben septumokat és időnként fali nodulusokat, a széli részeken meszesedést is megfigyelhetünk. A ciszta mucinosus tartalma CT-n a víznél magasabb elnyelődést, MR-en típusosan változó jelintenzitást mutat. A rosszindulatúsági hajlam 18% (mucinosus cystadenocarcinoma), és több tanulmányban a malignus MCN-re a nodulusok/papillák jelenléte és a 4 cm-t meghaladó méret voltak jellemzőek. Az endoszkópos ultrahang a nodularis vagy szolid tumoros területeket jól ábrázolja, és a mintavétel is lehetséges vékonytű-aspiráció segítségével. A cisztabennék magas mucin- és CEA-tartalma (192 ng/ml felett 79%-os érzékenység) megerősítheti a diagnózist. Diffúz infiltráció és invazív carcinoma szövettani diagnózisok mellett közel 40%-ban recidívára lehet számítani máj- és peritonealis metasztatikus formájában. A regionális nyirokcsomó áttét ritka, szemben az IPMN-nel és a ductalis adenocarcinomával, és az invazív MCN esetén az 5 éves túlélés 50%

körüli. Az MCN-ek csak kis része agresszív, a jövő kutatásainak feladata lesz a nagy kockázatú betegek elkülönítése, így sok beteg kerülheti el a radikális sebészeti megoldást.^{3,17}

Serosus cystadenoma

A hasnyálmirigyciszták közül gyakoriságában a harmadik a serosus cystadenoma (serous cystadenoma, SCA) (kb. 16%), amely jóindulatú, lassan növekvő tumor. Malignus elfajulásról csak ritkán (<2%) számol be az irodalom. Elsősorban az idős (60 év körüli átlagéletkor) női népesség érintett (80%). Az eltérés panaszokat általában csak nagy méret esetén okoz, ekkor pancreatitis, enyhe fájdalom, obstrukciós tünetek jelentkeznek. Képkalkotó vizsgálatokkal egy jól körülírt, lobulált, szoliter eltérés ábrázolódik a hasnyálmirigy bármely területén, amelynek állománya jellemzően mikrocisztás („szivacs- vagy lépesmézszerű”), és centrálisan csillag alakú meszes heget tartalmaz (különösen nagy méret esetén). Az SCA makro- és oligocisztás formájának diagnózisa nehézségekbe ütközik, hiszen az első esetben az MCN-nel, a második esetben a BD-IPMN-nel téveszthető össze a radiológiai kép (4. ábra). A képkalkotó diagnosztika pontosítása az endoszkópos ultrahang segítségével történhet, amely a szivacsos szerkezetet adó septumokat képes jól ábrázolni (3. táblázat). Kétséges esetben a cisztapunkció segíthet, bár a mikrocisztás jelleg miatt ez ritkán diagnosztikus



4. ábra. Többrekeszes serosus cystadenoma MR-képe
 (A) MRCP 3D rekonstrukcióval;
 (B) T2 súlyozott horizontális felvétel
 (prof. dr. Gódey Mária anyagából, Országos Onkológiai Intézet)

értékű. A 4 cm alatti daganatok növekedési tendenciája 1 mm alatt van évente, ezért tünetmentesség esetén a sebészeti beavatkozás elkerülhető.⁶

Cisztikus endokrin daganat

A sebészileg eltávolított cisztikus daganatok 8%-a tartozik ebbe a csoportba, míg az összes pancreaticus neuroendokrin tumor több mint 10%-át teszik ki a cisztikus endokrin daganatok (cystic neuroendocrine tumor, cNET), amelyek leggyakrabban incidentalomák és nem funkcionálisak. MEN 1 szindrómás betegekben gyakoribb előfordulásukat figyelték meg. Nemi predominancia nem jellemző, típusos esetben 60–70 éves korban születik a diagnózis. A radiológiai képen egy hipervaszkuarizált gyűrű mellett nem specifikus septatio és szolid komponensek megjelenése is jellemző (3. táblázat). A rosszindulatúsági hajlam a többi endokrin tumorhoz hasonlóan nehezen meghatározható, sokszor a biopszia birtokában vagy a tumor intraoperatív megtekintésével sem, ezért a sebészeti terápia javasolható 85%-os hosszú távú túléléssel.

Szolid pseudopapillaris tumor

A szolid pseudopapillaris tumor (solid pseudopapillary eoplasm, SPN) ritka (reszekátumok 4%-a), alacsony malignitású tumor, amely szinte kizárólag fiatal nőbetegekben (átlagéletkor 34 év) fordul elő. A képalkotókön jól körülírt laesio ábrázolódik szolid széli területekkel, a ciszta a hasnyálmirigyen belül nem mutat típusos lokalizációt (3. táblázat). A daganat nagy mérete (átlagosan 9 cm) miatt gyakran hasi fájdalommal, hányingerrel, obstrukciós tünetegyüttessel jelentkezik. Biológiai viselkedése általában nem agresszív, de lokális és májmetasztázist is leírtak már, amelyek reszekációjával jó a prognózis.⁵

A hasnyálmirigyciszták aspirációs citológiája

A manapság egyre gyakrabban endoszkópos ultrahang-vezérlés mellett végzett aspirációs citológiai vizsgálatoknak nagy szerepük van a tisztázatlan cisztikus daganatok besorolásánál, minthogy a nyert minta citológiai vizsgálata mellett laboratóriumi (amiláz, mucin, CEA, CA19-9, CA72-4) és molekuláris patológiai (K-ras-meghatározás) elemzésekre is lehetőség van. A citológia gyakran sejtzegény/sejtmentes, emiatt a módszer szenzitivitása 50% alá tehető kiváló specificitása mellett. Serosus cystadenoma esetében külön nehézséget okozhat a mikrocisztás laesióból a mintanyerés (apró rekeszek), illetve a daganat hipervaszkuarizáltsága is megnehezítheti a diagnosztikát (véres kenet). A serosus cystadenomára glikogéngazdag kis kuboid sejtek, a mucinosus cystadenomára nagy szekretoros epithelsejtek jellemzők (atípiával és/vagy mucintermeléssel), míg pszeudocisztákból gyulladással gazdag kenetet nyerünk. A laboratóriumi markerek közül a CEA alkalmas annak a kérdésnek az eldöntésére, hogy mucinosus típusú cisztaformával állunk-e szemben (IPMN v. MCN), de a dignitás tekintetében nem kapunk információt. A fentiek mellett, a punkátum magas amiláztartalma a vezetékrendszerrel való kapcsolatra világíthat rá, így IPMN és gyulladással gazdag pszeudociszta eseteiben magas értékeket kapunk. A képalkotó diagnosztikát a vázolt szempontrendszerrel kiegészítve a preoperatív diagnózis pontosítható (3. táblázat). A patológus szerepe kiemelt a hasnyálmirigycisztáknál, hiszen a klinikai lefolyás, radiológiai kép és egyéb diagnosztikus vizsgálatok alapján a diagnózis sok esetben pontatlan, így a patológusra kell hagyatkoznunk.

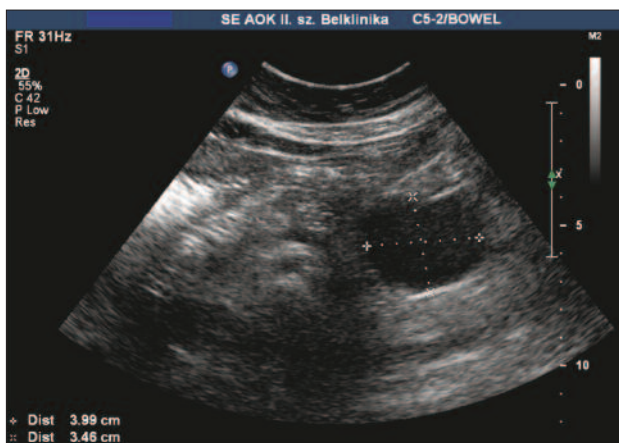
Kezelési és követési stratégia

A megfelelő kezelési terv felállításához a cisztikus eltérések elkülönítése kiemelt fontosságú, hiszen eltérő a malignitási hajlamuk, és a sok esetben idős, társbe-

tegségek miatt nagy műtéti kockázatú betegekben az indikáció felállítása nagy precizitást követel. Ennek ellenére a cisztikus daganatok CT- és MR-morfológiai jellemzői ritkán specifikusak, és a vezetékrendszerrel való kommunikáció megítélése is sokszor akadályokba ütközik, a cisztatartalom vizsgálata pedig dignitás tekintetében alacsony szenzitivitású, így a preoperatív diagnózis gyakran bizonytalan. A megfelelő stratégia kialakítása interdiszciplináris gondolkodást kíván.

Konzervatív kezelés

A legnehezebb differenciáldiagnosztikai problémát a szoliter ciszták jelentik, hiszen a pseudocisztától a serosus cystadenomán át, az IPMN-en és az MCN-en keresztül a cisztózus szétesést mutató ductalis adenocarcinomával bezárólag sok diagnózis felmerülhet (5. ábra). A képalkotó vizsgálatok közül az endoszkópos



5. ábra. Szoliter hasnyálmirigyciszta a test-farok határon (hasi UH). A klinikai kép, nem, életkor és lokalizáció alapján elsősorban mucinosus cystadenoma valószínűsíthető. A beteg rendszeres MRCP-kontroll alatt áll

ultrahang nyújthat segítséget, hiszen a vezetékkel való kapcsolat, a további kisméretű ciszták és fali nodulusok kimutatásában kiváló érzékenységű, sokszor az érzékenysége az MR-ét is meghaladja gyakorlott vizsgáló kezében, mindemellett célzott mintavételre is alkalmas. A mellékági IPMN és MCN okozzák a legnagyobb klinikai problémát, ezért a diagnosztika algoritmusát és a követési stratégiát egy külön ábrán szemléltetjük (3. ábra).

Endoszkópos kezelés

Ha vizsgálataink gyulladással igazolható pseudocisztát igazolnak, amely 4 hetes nasojejunális táplálás ellenére növekedést mutat, kompressziós tüneteket okoz és/vagy a mérete meghaladja a 6 cm-t, intervenciós megoldás mellett kell döntenünk. Szoliter, vékony falú, a tápcsá-

tornából jól elérhető (<5 mm áthatolási távolság) pseudociszták endoszkópos ultrahangvezérelt szájaztatása javasolt a gyomorba vagy a duodenumba (cysto-gastro/entero-stomia) kettős pigtail drain behelyezéssel. A malignitás legenyhébb jelei vagy az endoszkópos módszer egyéb ellenjavallata esetén sebészeti cystoenterostomia javasolható. A daganatos ciszták endoszkópos ellátása egyelőre kísérletes stádiumban van: jók az eredmények endoszkópos ultrahang segítségével etanol és paclitaxel nagy cisztatüregekbe történő fecskendezésével.

Sebészi kezelés

A műtéti megoldásra tüneteket okozó cisztáknál, malignizálódás jeleit mutató tumoroknál (MCN, IPMN, SPT, cNET), illetve diagnosztikus bizonytalanság esetén van szükség. A nagy sebészeti kockázatú beteg alacsony malignitási hajlamot mutató cisztájának operatív ellátása helyett szoros követése javasolható, de fiatal, jó állapotú egyénben a fizikailag és lelkileg is megterhelő követés helyett olykor szerencsésebb azonos esetben a sebészeti megoldást választani (pl. malignitási jeleket nem mutató, de nagyméretű MCN vagy BD-IPMN esetében, 3. ábra). A serosus cystadenomák és szolid pseudopapillaris laesiók benignus elváltozások, amelyek műtéti ellátása csak a növekedési tendenciát mutató, illetve kompressziós tüneteket okozó (gyomorürülési zavar, sárgaság, gyöki fájdalom) daganatok esetében indokolt.

A mucintermelő daganatoknál gyakrabban kell felállítanunk a műtéti indikációt. Kisebb, panaszokat nem okozó, feltételezett MCN-ek, amelyekben nincs fali nodule, élethosszig követendők. Fiatal betegnél a lassú malignus átalakulás veszélye és az élethosszig tartó körülményes betegkövetés miatt a műtét megfontolandó, ugyanakkor nagy műtéti kockázatú betegnél nem sebészi követési stratégiát javasolhatunk (3. ábra). A nagyobb mucinosus cystadenoma gyakran tartalmaz invazív carcinomát, amelyet biztonsággal preoperatív vizsgálatokkal kizárni nem tudunk, ezért ezt a bizonyítottan premalignus elváltozást sebészileg el kell távolítani. A jól elhatárolható daganatok középső szegmentális vagy disztális reszekcióval távolíthatók el, a részletes szövettani feldolgozást lehetővé téve. A nem invazív esetekben utánkövetés nem szükséges, azonban extrakapszuláris vagy diffúz intrakapszuláris infiltráció jelenléte esetén a 3–6 havonta képalkotó vizsgálatokkal való követés elkerülhetetlen.

A mucinosus daganatok másik nagy csoportjánál, az IPMN-nél a sebészi ellátás a főági, illetve mellékági besorolástól függ. A mellékági IPMN-ek, amennyiben nincsenek malignitási jelek (szolid komponens, fali nodule, jelentős vezetéktágulat) és a tumor kisebb 3 cm-nél, MRCP és EUH változtatásával követhetők, különösen a nagy sebészeti kockázatú betegnél (3. ábra). Amennyiben reszekció mellett döntünk (multifokális, növekedési tendenciát mutat) fontos a részle-

ges hasnyálmirigy-reszekciónál az épben való kimetszésről intraoperatív fagyasztásos vizsgálattal megbizonyosodni, hiszen még R0 reszekció mellett is 10%-os recidivaarányt találunk, amelyekért a vezetékrendszeren belüli elszórt daganatos góccok tehetőek felelősé. A főági és kevert IPMN 70%-ban malignus a diagnózis felállításakor, és 43% már invazív a reszekciónál. Invazív és a nem invazív IPMN esetek 5 éves túlélési aránya 31% és 94%, ezért a főági és kombinált IPMN diagnózisa mindig műtéti indikációt jelent, amennyiben a beteg műthető állapotban van. Az IPMN ductalis carcinomához viszonyított jobb prognózisa a korai obstrukciós tüneteknek köszönhető. A betegek rendszeres követése szükséges tumormarkerek és képalkotók (CT/EUH/MRCP) segítségével, hiszen a metakrón hasnyálmirigy- és az egyéb tápcsatornai (pl. gyomor, colon) daganatok fokozott kockázata is fennáll.

Egy nagy tanulmányban 44%-ban disztális pancreatectomia, 43%-ban Whipple-műtét és 7%-ban középső szegmentreszekció (pancreatojejunostoma képzésével), a többi esetben enukleáció, célzott reszekció vagy ritkábban totál pancreatectomia (multifokális BD-IPMN) volt a választott megoldás. Pancreascentrumokban a mortalitási ráta 1% alatt tartható, de komplikációk a betegek akár 40%-ában is előfordulnak.

Irodalom

1. **Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M:** International Cancer of Pancreas Screening (CAPS) Consortium. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; **62**: 339-347.
2. **Capurso G, Boccia S, Salvia R, Del Chiaro M, Frulloni L, Arcidiacono PG, Zerbi A, Manta R, Fabbri C, Ventrucchi M, Tarantino I, Piciocchi M, Carnuccio A, Boggi U, Leoncini E, Costamagna G, Delle Fave G, Pezzilli R, Bassi C, Larghi A:** Risk Factors for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas: A Multicentre Case-Control Study. *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 1003-1009.
3. **Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Domínguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF:** Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008; **247**: 571-579.
4. **de Jong K, Nio CY, Mearadji B, Phoa SS, Engelbrecht MR, Dijkgraaf MG, Bruno MJ, Fockens P:** Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. *Pancreas* 2012; **41**: 278-282.
5. **Farrell JJ, Fernández-del Castillo C:** Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1303-1315.
6. **Galanis C, Zamani A, Cameron JL, Campbell KA, Lillemoe KD, Caparrelli D, Chang D, Hruban RH, Yeo CJ:** Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg* 2007; **11**: 820-826.
7. **Hruban RH, Maitra A, Goggins M:** Update on pancreatic intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; **1**: 306-316.
8. **Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW:** Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; **19**: 182-186.
9. **Kim JH, Eun HW, Park HJ, Hong SS, Kim YJ:** Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct. *Eur J Radiol* 2012; **81**: 2927-2935.
10. **Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, Johnson PT, Fishman EK, Hruban RH:** Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *Am J Roentgenol* 2008; **191**: 802-807.
11. **Larghi A, Verna EC, Lecca PG, Costamagna G:** Screening for pancreatic cancer in high-risk individuals: a call for endoscopic ultrasound. *Clin Cancer Res* 2009; **5**: 1907-1914.
12. **Matthaei H, Schulick RD, Hruban RH, Maitra A:** Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; **8**: 141-150.
13. **Paulson AS, Tran Cao HS, Tempero MA, Lowy AM:** Therapeutic advances in pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; **144**: 1316-1326.
14. **Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, Chari ST, Farnell MB:** Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg* 2008; **143**: 639-646.
15. **Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K:** International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; **12**: 183-197.
16. **Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C:** 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; **152** (Suppl 1): S4-12.
17. **Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, Kimura W, Doi R, Fukushima N, Ohike N, Shimizu M, Hatori T, Nobukawa B, Hifumi M, Kobayashi Y, Tobita K, Tanno S, Sugiyama M, Miyasaka Y, Nakagohri T, Yamaguchi T, Hanada K, Abe H, Tada M, Fujita N, Tanaka M:** Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas* 2011; **40**: 67-71.

Levelezési cím: Dr. Szmola Richárd
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 Tel.: 06-1-266-0816
 E-mail: szmola@gmail.com

A GÓCOS MÁJBETEGSÉGEK ELKÜLÖNÍTŐ DIAGNOSZTIKÁJA – AZ ULTRAHANGVIZSGÁLAT SZEREPE

Dr. Székely György

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály

ÖSSZEFOGLALÁS: *A szerző az ultrahangtechnika fejlődését mutatja be a gócos májbetegségek diagnosztikájában. A hagyományos kétdimenziós módszer mellett a színes és power-Doppler keringésvizsgálat, a háromdimenziós, a kontrasztanyagossal ultrahang-metodika, valamint a különféle „post processing” eljárások új fejezetet nyitottak a noninvazív diagnosztikában. A benignus elváltozások elkülönítése jelenleg sem könnyű, mégis lehetséges a banális és gyakori haemangiómák kiszűrése, hogy elkerülhessük a felesleges szövettani mintavételt. A tumorok lokális kezelésének elindításakor, valamint a kezelés ellenőrzésében is kiemelkedő szerepe van e technikáknak, amelyek gyakrabban ismételtelhetők, mint a költséges CT- és MR-vizsgálatok.*

Kulcsszavak: *ultrahangvizsgálat, színes Doppler-ultrahang, primer hepatocellularis carcinoma, haemangioma, fokális zsírhány, epeúti tumor, cholangiocarcinoma*

Székely Gy: DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF FOCAL LIVER DISEASES – THE ROLE OF ULTRASOUND EXAMINATION

SUMMARY: *The author demonstrates the progress of ultrasound technique in focal liver diseases. After the usual two-dimensional examination, the color- and power-Doppler method, the three-dimensional-, and contrast enhanced, post processing techniques opened a new chapter in the non-invasive diagnostics of focal liver diseases. The differentiation of benign and malignant tumors remained difficult; however the exact diagnosis of small hemangiomas is possible, which helps us avoiding the invasive biopsy. There is an important role of these techniques in the local ablation and chemotherapy of malignant liver tumors in the aiming and the follow up as well. The US can be repeated more frequently than the more expensive CT and MR examinations.*

Keywords: *ultrasound examination, color-Doppler ultrasound, primary hepatocellular carcinoma, hemangioma, focal steatosis, biliary tumor, cholangiocarcinoma*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 158–166.

A gócos májbetegségek noninvazív vizsgálati lehetőségei közül az ultrahangtechnika folyamatos fejlődését észleljük. A CT- és MR-módszerek, valamint az egyes kontrasztanyagossal eljárások magas költségük miatt csak indokolt esetben, az UH-vizsgálatot követően alkalmazandók. Az intervenciós radiológiai módszerek a terápia ellenőrzéséhez is egyre jobb eredménnyel veszik igénybe a noninvazív ultrahangtechnikákat. E sokféle vizsgálati módszer helye és beillesztése a kivizsgálási és terápiás algoritmusba még világszerte vizsgált és vitatott kérdés.

A gócos májbetegségek élesen különválnak jó- és rosszindulatú kórképekre. Az előbbiek sokszor banálisak (haemangiómák, fokális zsírhány), nemritkán

véletlenszerűen kerülnek felfedezésre. Gyakran elegendő a betegek rendszeres ellenőrzése. A nagyobb méretű, vagy a fokozatosan növekvő elváltozások mögött azonban nem lehet egyértelműen kizárni a malignitást. Ilyen esetben az alapos szövettani vizsgálat az egyetlen megbízható módszer. A malignus folyamatok, ha már tüneteket okoznak, radikálisan alig gyógyíthatók. A műtétek utáni túlélés igen rossz, bár az adatok a betegcsoportok heterogenitása miatt rendkívül különbözőek. A fő hangsúly a megelőzésen lenne, a praecancerosus állapotok kiszűrésén és azok gondos követésén.

A malignus májtumorok az emésztőszervi daganatok közül Európában és Amerikában az ötödik helyet

Rövidítések: CEUS: kontrasztanyagossal ultrahang vizsgálat (contrast enhanced ultrasound); CT: komputertomográfia; FNH: follicularis nodularis hyperplasia; MR: mágneses rezonancia; MRCP: MR-kolangiopankreatográfia; IDUS: intraductalis endoszonográfia; PET-CT: pozitronemissziós tomográfia; UH: ultrahang

foglalják el, azonban egyes országokban (Chile, Izrael) gyakoribbak. A tumorgenetikai kutatások igazolták egyes onkogének aktiválódását és a különböző génmutációkat.

A diagnosztikus algoritmus egyértelműen kidolgozott: a rutin és kiegészítő speciális laborvizsgálatok, a hagyományos (esetleg Doppler-, háromdimenziós ultrahangvizsgálat során felvetődő diagnózist a spirál-CT a kolangio-MR (MRCP) vagy a PET-CT megerősítheti, ezt követi az aspirációs citológiai, illetve szövettani mintavétel, a palliatív endoszkópos terápia vagy a műtét, amely sokszor szintén csak palliatív kezelés.⁹ Reszekábilis tumorok esetén az öt éves túlélés jó lehet, ám a műtéti statisztikák eltérőek.

Gócos májbetegség gyanúját a fizikális vizsgálat is felvetheti (tapintási lelet, cachexia), a rutin laboratóriumi leletek kiegészítő információt adhatnak (icterus, anaemia, vashiány). Mindezek azonban hasi ultrahangvizsgálattal kiegészülve sokkal közelebb hozzák a diagnózist. A gasztroenterológia immáron szakmai kóddal rendelkező és finanszírozott módszere a hasi ultrahang-diagnosztika. Tehát, ha a beteg megjelenik előttünk, első vizsgálatként alkalmazhatjuk. Melyek a legfontosabb kérdések: van-e körülírt góc a májban, ha van, milyen számú, méretű, hol helyezkednek el a szegmentális beosztás szerint?

E kérdések megválaszolása a későbbi ellenőrzés, a kezelési taktika és az esetleges sebészi beavatkozás eldöntésében egyaránt fontos. A staging szempontjából fontos a góc pontos helyének és kiterjedésének ismerete, a sebészetileg kritikus területek (vena portae, vena cava inferior, epeutak) érintettsége, valamint az extrahepaticus betegség kimutatása.

A rutin vizsgálat technikája

Körülírt elváltozásnál meg kell adni a góc (vagy gócok) méretét, több (legalább két) síkban kell vizsgálnunk. Leírjuk a legnagyobb átmérőket az elváltozás tengelye szerinti síkokban. A kétdimenziós real-time képen látjuk az ereket is, de a színes és power-Dopplervizsgálat lényegesen több információt nyújt. A duplex technikával (kétdimenziós és keringési vizsgálat) jellemezhetjük az erek érintettségét. A májtumorok okozta vena portae vagy akár még vena mesenterica superior, vena lienalis elzáródás gyanúja a rutin vizsgálat során is felmerül, hiszen láthatók a másodlagos kollaterálisok, a vena cava inferior, a vena hepaticae thrombusok is. A portalis thrombosis diagnózisának ismerete alapvető a kemoterápia, a máj reszekciós műtétei és a májtranszplantáció előtt. Az intrahepaticus gócok észlelése függ azok elhelyezkedésétől, nagyságától és echóstruktúrájától is. Előnyös, ha minél nagyobb a reflektivitásbeli különbség a gócos laesio és a környező parenchyma között. Ekkor néhány mm-es gócok is láthatók.

A környezetével azonos vagy attól csak kissé eltérő reflektivitású képlet a vizsgálat során rejtve maradhat,

akármilyen méretű. A parenchyma szerkezete, a góc érrajzolata, meszesedés, elhalás mind szerepet játszik az ultrahangkép keletkezésében. A gócon túli és azon belüli különféle határfelületek: a zsír- és kollagéntartalom határozza meg az ultrahangos morfológiát. Diffúz májlaesio tovább nehezíti a diagnózist, mivel a zsírel- oszlás zavarát okozhatja.^{1, 4, 25}

A májban lévő gócok ultrahangkép alapján különféle típusúak lehetnek:

1. A cystosus gócok: jellemzően homogén, echómentes, folyadéktartalmú képletként ábrázolódnak. Lehetnek simplex cysták, polycystás máj vagy Caroli-szindróma. Megtévészto lehet, ha érett tályog vagy friss haematoma áll fenn, amelyek szintén cystosusak (is) lehetnek. Az ultrahangvizsgálat nagyon alkalmas a cysta falszerkezetének, valamint septáltóságának kimutatására. Érzékenysége megegyezik a CT-ével.
2. Szolid elváltozások
 - a) Lehetnek echószegény gócok, amelyek a környező parenchymánál kevésbé reflektálnak. Itt már nehezebb a differenciálás, mivel nem csak benignus elváltozások okozhatják [hepatocellularis, fibrolamellaris carcinoma, más tumorok (pl. mamma, prostata) metastasisa].
 - b) Az echódús, szolid képletek a környező májállománynál erősebben reflektálnak. Ezek dignitása sem egyértelmű, mégis vannak nagyon jellegzetes elváltozások: ha 3 cm-nél kisebb, szabályos alakú, homogén, echódús gócok láthatók, főleg a rekesz közelében, ezek nagy valószínűséggel benignusak, általában haemangiomának felelnek meg.
3. Kevert, inhomogén echóképű gócok: itt echódús és echószegény területek váltakozhatnak egy összességében szolid, de néha cystosus jellegű gócon belül.

Nem ritka, hogy a gócok ultrahangképe változik: egyes haemangiomák echogenitása akár más testhelyzetben vizsgálva is megváltozhat. Primer hepatocellularis carcinoma követése során is megfigyelhető a daganat ultrahang-textúrájának változása.^{8, 20, 21}

Cystosus elváltozások

A folyadéktartalmú képletek igen jól detektálhatók, mivel nagy a reflektivitásbeli különbség a cysta és a környező májállomány között. Ezek ritkán okoznak panaszokat, méretük több centiméter is lehet (15–20 cm-es elváltozás is lehet tünetmentes, ám itt mégis meggondolandó a leszívás vagy drenázs. Tünetet elsősorban bevérzés, ruptura, infekció, néha a környezetben lévő anatómiai képletekre gyakorolt kompresszió okozhat. A képalkotó eljárások között az ultrahang a legkiválóbb módszer a cysták vizsgálatában. Jellez-

tes morfológiai jegyeik miatt a simplex cysták igen ritkán okoznak differenciáldiagnosztikai problémát. Ha vastag, egyenetlen falú cystát látunk, amely septumokat, belső echókat tartalmaz, az bevérzésre, infekcióra, esetleg malignus folyamatra utal. Típusos cysták esetén további képalkotó vizsgálatra csak kivételesen lehet szükség. Az egyik igen gyakori lelet az egyszerű májcysta, idős betegeknél 3–8%-ban is előfordul. Fiataloknál ritkább. Néha ritka betegségekkel is együtt jár (von Hippel–Lindau-szindróma). A nálunk nem gyakori *Echinococcus-cystát*, a *tályogokat*, *reziduális gyulladásokat*, *cystosus szerkezetű tumorokat* el kell különíteni.

Típusos esetben szoliterék, faluk jól elkülöníthető, alakjuk szabályos, kerek, bennük teljesen echómentes. Jól detektálhatók a néhány milliméteres cysták is, mert nagy a reflektivitásbeli különbség a cysta és a környező májállomány között. Az esetek kb. egyharmadában multiplexek, és multicystás veseelváltozással járnak együtt. Ritkább a congenitalis *polycystás máj-és veseelváltozás*, amely autoszomális domináns öröklődésű. Jellegzetes morfológiai jegyeik miatt a *simplex cysták* igen ritkán okoznak differenciáldiagnosztikai problémát.

A legtipusosabb ultrahangképe azoknak az *Echinococcus-cystáknak* van, amelyeket az *Echinococcus cysticus* okoz. Jól látható, önálló faluk van. Lehetnek egyszerű folyadékkal telt cysták (mint a simplex cysta), látható rekeszes membránok, amelyek a folyadékban lebegnek, ún. kisebb leánycysták, máskor echódús, meszes, hangárnyékot is adó szolid képletek.

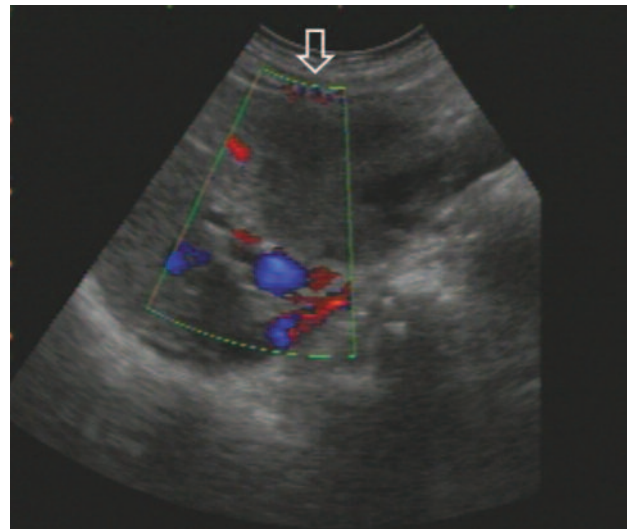
Másik formájában (*Echinococcus alveolaris*) szabálytalan alakú, részben szolid képleteket látunk. Itt hiányzik az önálló fal, és egy szolid kocsonyás állományba ágyazódnak az apró leánycysták. Sokszor nehéz elkülöníteni a malignus elváltozásoktól. A cysták aspirációját, ha a peritoneumra kikerül a cystabennék, anaphylaxiás shock vagy cystaszóródás is követheti.¹⁸ Az irodalmi adatok alapján azonban ez olyan ritka, hogy jelenleg a finomtű-aspiráció megfelelő körültekintés és indikáció esetén nem kontraindikált. *Caroli-szindrómánál* és egyéb epeúti cystáknál az epeutakkal való összeköttetés vezet nyomra.

A *vérzés vagy az epeúti sérülés utáni biloma* a klinikai adatokkal egybevetve diagnosztizálható, és az ultrahangkép a fokozatos szervülésnek megfelelően változik: tompa hasi sérülések, percutan beavatkozások után akár órákkal szabad hasi folyadék, majd később cystosus képlet formájában jelentkezhet. Az *intrahepaticus haematoma* esetén a vérmennyiségtől függően cystosus vagy belső echókat is tartalmazó, később már echódús képletet látunk.

Krónikus cholangitis (epeúti kövek, cholecystitis) következtében lépnek fel gyakran a *multiplex májtályogok*, sokszor idős, elesett betegeknél. Epeúti sebészeti beavatkozás utáni cholangitisnél vagy trauma okozta májsérülésnél a betegeket érdemes akár napon-ta ellenőrizni ultrahangvizsgálattal, még akkor is, ha

tünetmentes. A tályog képe lehet egyenetlen falú, cystosus képlet, amely belső echókat tartalmazhat. Jellegzetes a májparenchyma és az epeutak fokozott reflektivitása, amelyet a gyulladás okoz. Máskor szabálytalan, fokozott reflektivitású területeket látunk, vagy ha besűrűsödik a genny, szolid képletekké alakulnak a korábban cystosus területek. Fontos tehát a folyamat dinamikáját figyelni, hogy időben történjen az operatív vagy percutan beavatkozás. Igen nehéz a microabscessusok kimutatása, mert sokszor a májban csak szabálytalan hiperreflektivitást láthatunk. Hazánkban ritka, de előfordul az *amoebás májtályog*, néha akut hasi tünetekkel kísérvé.

A vizsgálati kép nem specifikus: kerek vagy ovális, alacsony amplitudójú, belső echókat tartalmazó cystosus képlet látható, necroticus, cystosus területekkel, amelynek szerkezete néhány nap alatt is változhat. Ha tumorgyanú fennáll, aspiráció szükséges. Esetenként nehéz elkülöníteni a necroticus részeket tartalmazó tumoroktól (1. ábra).



1. ábra. Atípusos májcysta – 3D kép

Szolid képletek a májban: benignus elváltozások

Az ultrahangvizsgálat leggyakrabban kicsiny, jóindulatú, szolid májelváltozást fed fel – típusos *haemangioma* –, amelynek nincs diagnosztikus jelentősége. Legtöbbször más panaszokkal jelentkezik a beteg, tehát az elváltozás ún. *accidentaloma*. 70%-ban kerek, kicsi, homogén, echódús, éles kontúrú szolid képletek láthatók, alsó részükön fokozott ultrahang-reflexióval. Atípusos esetben lehetnek echószegények vagy kevert echogenitásúak. Haemangiómák mellett ritkábban *májadenoma* vagy *follicularis nodularis hyperplasia* áll fenn. A cavernosus haemangioma a leggyakoribb jóindulatú májtumor (nőknél 7–8%-ban észlelhető). Probléma, ha multiplex az elváltozás (kb. 10–15%). A klinikai tünetek hiánya útbaigazít. Vannak azonban

igen nagy („giant”) haemangiómák, amelyek kompressziót okozhatnak a környező szövetekben, és a máj olyan nagy részét elfoglalják, hogy lassan májelégtelenség alakul ki. Nagyobb méretű haemangiómák és a malignus folyamatok elkülönítése nehéz lehet. Ha 2 cm-nél kisebb elváltozást látunk tünetmentes betegekben, először 3, majd 6 hónap elteltével, később évente ellenőrizzük az elváltozás méretét és echóképét. Ha nem egyértelmű az echókép, a dinamikus CT-vizsgálat vagy az MR jó hatásfokkal differenciál. A finomtűbiopszia már itt sem kontraindikált, azonban gyakran csak vért kapunk, és a jellegzetes – itt nem daganatról, hanem vaszkuláris malformatióról van szó – endothelkapilláris szövet nem kerül a vizsgált anyagba.

Valódi benignus daganat a *májsejtadenoma*, amely atípusos hepatocytákból áll. Fogamzásgátló tablettát szedő nőkben gyakrabban fordul elő. Az adenomák vérezhetnek, és e vérzések néha halálos kimenetelűek lehetnek. Ritka, de nem kizárt a malignus átalakulás. Ekkor megváltozik az echóstruktúra, inhomogén, echószegény szerkezet látható.

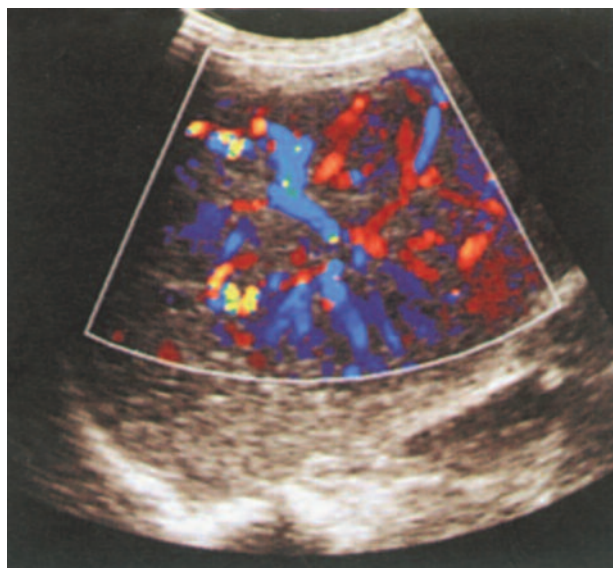
A *fokális nodularis hyperplasia (FNH)* gyakoribb, mint amennyit detektálunk. Ez a jóindulatú tumor epecsatornácskákat is tartalmaz a szabálytalan elrendezésű hepatocyták, Kupffer-sejtek mellett, és jellemzőek a vastag fibrosus septumok. Nincs malignus átalakulás, ezért tünetmentes esetben nem kell operálni. Az adenomáktól különbözik abban, hogy leggyakrabban homogénebb szerkezetű, fokozottabban reflektál, és jellegzetes a centrális heges terület, amely CT- és MR-felvételen még jobban látszik. Diagnosztikus értékű vizsgálat az epeúti szcintigráfia, de csak 3 cm-nél nagyobb elváltozást tud kimutatni. Aspirációs citológiai mintavétel adenoma esetén csak malignitás gyanújánál jön szóba a ruptura- és vérzésveszély miatt.

Az *adenomatosus hyperplasiás gócok* májcirrhosisban láthatók, amelyekből carcinoma is kifejlődhet. Jellegzetesen echószegények, amelyeket vékony echódús gyűrű vesz körül a fibroticus és zsírtartalmú szövetnek megfelelően. El kell különíteni a cirrhosisban gyakori regeneratív göböktől, valamint a multifokális primer hepatocellularis carcinomától (2., 3. ábra).

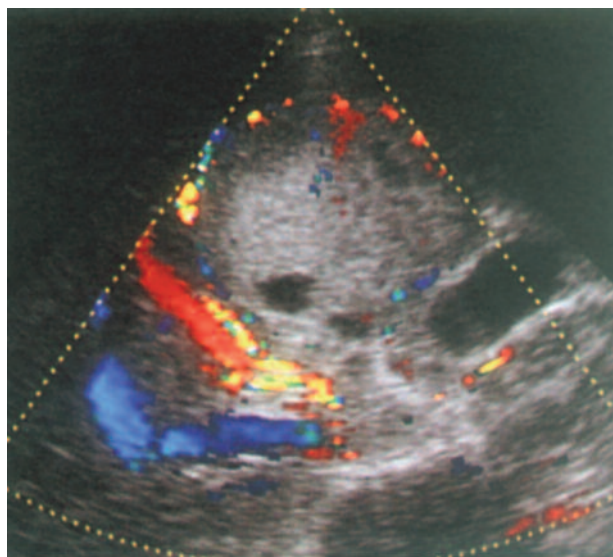
Primer hepatocellularis carcinoma és egyéb malignus tumorok

A *hepatocellularis carcinoma* az ultrahangdiagnosztika fejlődésével egyre nagyobb számban kerül felfedezésre. Típusos képe a kis, nodularis jellegű döntően echószegény, akár multiplex elváltozás. Ha a zsírtartalom fokozott, echódús képletként összetéveszthető haemangiómával. Növekedése során változik itt is az echókép, az echódús területek megfelelhetnek a necrosisnak vagy a zsíros elfajulásnak. Előrehaladott esetben tályogszerű széteső folyamatot találunk. Máskor diffúz, infiltratív formában jelentkezik, ekkor nézhető el a legkönnyebben.

Esetenként a zsíros degeneráció következtében ref-



2. ábra. Follicularis nodularis hyperplasia



3. ábra. Májadenoma színes Doppler-vizsgálata

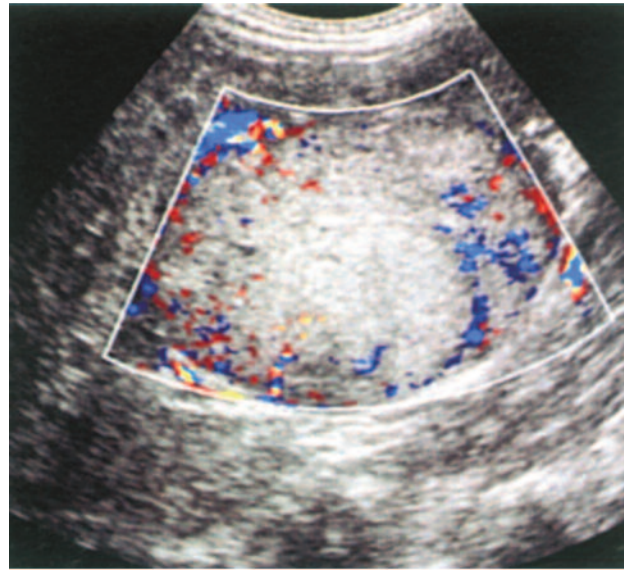
lektivitásuk fokozódik, haemangiómától való elkülönítésük ilyenkor nehéz. Növekedésük során inhomogén né válhat a szerkezetük. Az inhomogenitáson belül az echódús területek a vérzés és a zsíros degeneráció jelei, a cystosus elemek viszont necrosis mellett szólnak. Nagy szétesés esetén tályogtól kell elkülönítenünk. Diffúz formája inhomogénen infiltrálja a májparenchymát, meszesedésre hajlamos, a cirrhoticus májállománytól alig különíthető el. Egyik típusa igen gyorsan nő, gyakori a vaszkuláris és az epeúti invázió. A portalis vénákat és ritkábban a vena hepaticát infiltrálja. A tumor körül kis leánygócok képződhetnek. A vena cava inferiorban tumorthrombus is képződhet. A *fibrolamelaris hepatocellularis carcinoma* egy másik, nem májcirrhosis talaján fellépő tumor, amely fiatalokban for-

dul elő. Általában lebenyezett, szoliter képlet, közepén hegszerű elváltozással és meszesedésekkel.

A *májmetasztázis* fennállásának igazolása a rutin ultrahang-diagnosztika alapvető feladata. Mivel a leggyakrabban előforduló tumoros folyamat a hasi régióban, fontos lenne a mielőbbi diagnózis. Az emésztőszervi tumorokon kívül mamma-, prostata-, ritkábban tüdőcarcinoma okozza. Az echókép nem jellemző a primer tumorra, és azonos tumorok metasztázisai eltérő képpel jelennek meg. Típusos az ún. céltábla vagy „bull’s eye”, amikor echódús góc körül jelenik meg egy echószegény udvar. Statisztikailag az mutatható ki, hogy egyes tumorok, pl. a lymphoma, heretumor, carcinoid és melanoma malignum gyakran echószegény metasztázist adnak. A mamma- és az emésztőszervi (gyomor, bél, pancreas) carcinoma, valamint a kissejtes bronchuscarcinoma echódús gócként ábrázolódnak. Kifejezetten echómentes is lehet a kép melanómában vagy egyes sarcomákban. A kevert, szabálytalan alakú tumorok necrosisra utalnak, míg a diffúz, infiltratív elváltozások magas malignitású, rosszul differenciált tumoroknál fordulnak elő.⁵ Az erekhez való viszonyt



4. ábra. Primer hepatocellularis carcinoma: szabálytalan echószegény képlet



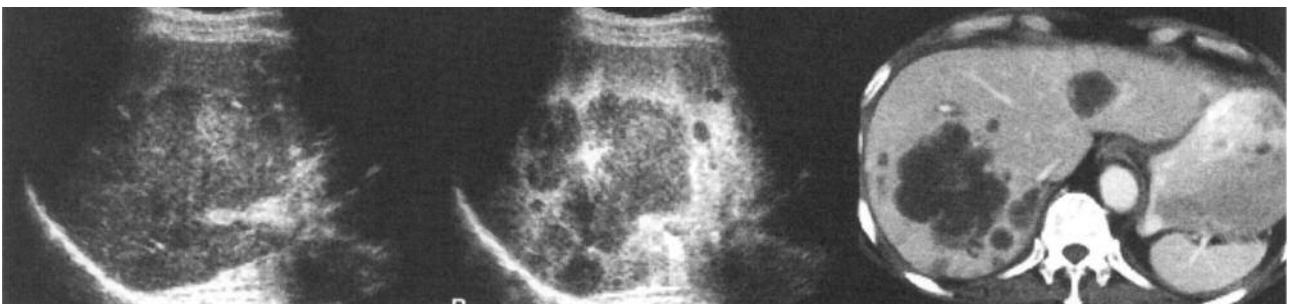
6. ábra. Színes Doppler-vizsgálat májmetasztázisban

később tárgyaljuk. Ovariumtumoroknál, néha colontumoroknál kifejezett meszesedéseket látunk. Ha szabad hasi folyadék jelenik meg nem cirrhotikus betekben, ez peritonealis szórásra utal. Problémát okozhat az infektálódott tumor, amely nem is ritka. Gennyes tályog és tumor együtt csak aspirációval igazolható. A metasztázisok kemoterápiás kezelésének követése ultrahanggal (3 dimenziós tumorvolumetria) vagy CT-vel történik (4., 5., 6. ábra).

Az epeúrendszer jóindulatú daganatai

Az epeutak malignus tumorai – mint az egyik legrosszabb indulatú daganatcsoport – diagnosztikája és kezelése nagy erőfeszítést, ráfordítást igényel, az eredmények mégis kiábrándítóak. A betegek kezelés nélkül fél év alatt meghalnak, míg a megfelelő kivizsgálás és ellátás a betegek 10–15%-át megmentheti.

A hasi ultrahangvizsgálat során szolid vagy cystosus képletek ábrázolhatók, amelyek a környéki ereket diszlokálják, de nem komprimálják. Az *extra- és inrahepaticus epeutak jóindulatú daganatai* irodalmi ritkaságnak számítanak. Differenciáldiagnosztikai szempontból



5. ábra. Májmetasztázisok UH- és CT-képei

az epesár- (sludge-) képződés a choledochusban jön elsősorban szóba, amely elfedheti vagy utánozhatja a daganatot. Az ultrahangvizsgálatot követő ERCP azonban diagnosztikus értékű lehet. *Caroli-szindróma* – az epeutak cystosus tágulatai – nem daganat jellegűek, szintén differenciáldiagnosztikai szempontból fontos ismeretük. A jóindulatú choledochustumor is növekedhet, diagnózisa általában icterus esetén történik. Intraductalis endoszonográfia (IDUS) pontosíthatja a diagnózist, amelyet műtéti reszekció követ. Az *epeutak adenomái* praecancerosist jelentenek, japán szerzők szerint a betegek 21%-ában állhatott fenn carcinomát megelőző adenoma. A *multiplex biliaris papillomatosis* ritka kórkép, és kis százalékban malignizálódik, amelyből multiplex tumor fejlődik ki.^{11, 24}

Az extra- és intrahepaticus epeutak rosszindulatú daganatai

Az epeúti rákok száma az utóbbi időben jelentősen növekedett. Praecancerosus állapot a colitis ulcerosához 2,5–7,5%-ban társul *szklerotizáló cholangitis*. Az epeutak progrediáló fibroticus szűkületei, gennyes gyulladások májtranszplantációt is igénylő májelégtelenségben végződhetnek, 0,5–1,5%-ban alakul ki *cholangiocarcinoma*. Amerikai közlések szerint az esetek egy része már primer epeúti rák (szklerotizáló típus). Távol-keleten a máj parazitafertőzéséhez is társul (*Clostridium sinensis*, *Opisthorchis viverrini*).

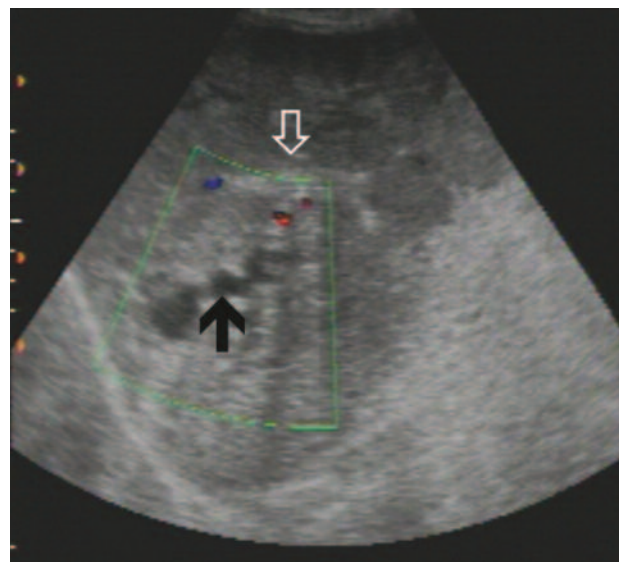
A tumorok osztályozása anatómiai és szövettani alapon történik. Önálló entitás a leírójáról elnevezett Klatskin-tumor, amely a ductus cysticustól proximálisan lévő felső harmad tumorokat jelenti (ductus hepaticus carcinoma). Az epeúti tumorok 45%-át ezek alkotják, míg a pancreas és a ductus cysticus közöttiek a 25–30%-ot. Önálló csoportot képeznek a choledochus intrapancreaticus szakaszának daganatai, a distalis epeúttumorok (19–25%). Ezeket a daganatokat a perampullaris tumorok közé soroljuk, amelyeket el kell különíteni a Vater-papilla, a duodenum és a pancreas-fej ampullaris carcinomájától. E distalis choledochustumoroknak jobb a prognózisa. A legkisebb csoportot alkotja (5-8%) a multifokális epeúti carcinoma, amely egyben a legrosszabb prognózisú folyamat.

A Klatskin-tumorok osztályozása Bismuth-Corlette módosításában az anatómiai elhelyezkedésén alapul. I. típus: A ductus hepaticus communis érintett, a hepaticus villa nem. II. típus: Az epeúti obstructio csak a hepaticus villát érinti. III/a: A jobb ductus hepaticus, III/b a bal ductus hepaticus érintettsége. IV: Mindkét ductus érintett. A viszonylag jobb prognózisú első csoportba csak 16%, míg a többibe 28%, 33–51% és 15% tartozik.

Alapvizsgálat a hasi ultrahang, amely a tumorok egy részét képes ábrázolni (30–60%), a többi esetben a ductus hepaticusok és az intrahepaticus epeutak tágulata látható, Klatskin-tumornál normális tágasságú choledochus mellett.^{3, 13, 23} Az újabb ultrahangmódsze-

rek közül kiemelendő az a. hepatica Doppler-vizsgálata, amely a tumoros kompressziót igazolja a szabályostól eltérő görbével. A háromdimenziós ultrahangvizsgálat a hagyományos módszerhez képest több metszési síkot ábrázol, ezzel növelve a diagnosztikus pontosságot. A Klatskin-tumorok egy része azonban izoechogén (nem különül el környezetétől az ultrahangvizsgálat során), sőt a hagyományos CT-vizsgálat sem mutatja a tumorok egy részét (20-30%). Az új generációs készülékek, az angio-CT, angio-MR és az MRCP jelentős előrelépés a diagnosztikában. Az invazív metodikák közül a percutan (UH- vagy CT-vezérelt) finomtü-biopszia találati aránya alacsony, a percutan kolangiográfia és az ERCP csak terápiás beavatkozás esetén ajánlott (ekkor kefecitológia is javasolt, bár alacsony a találati arány). Nem elhanyagolható szövődmény ugyanis a feltöltött és pangó epeutak felülfertőződése, szeptikus cholangitis, májtályog kialakulása. Az intraductalis endoszkópos és ultrahangvizsgálat (IDUS) igen költséges, de pontos diagnózist nyújtó módszer a közös epevezeték tumoránál. A carcinomastaging további lehetősége a diagnosztikus laparoszkópia és az intraoperatív ultrahangvizsgálat.

Sajnos a betegek preoperatív kivizsgálása gyakran nem vezet kellő eredményre, ezért a sebészi beavatkozások között magas az exploratív laparotomiák száma. A rossz állapotú betegek explorációja miatt jelentős lehet a posztoperatív halálozás (7. ábra).



7. ábra. Cholangiocarcinoma – 2D kép

A májkeringés vizsgálata göccs májbetegségeknél

A májkeringés pontos megítélésben az ultrahangvizsgálat rutin módszerré vált, és egyre újabb technikák jelentek meg, amelyek során kiszűrhetők a patológiás eltérések. Alkalmas az elsődleges diagnózis után a pontosabb lokalizáció meghatározására, információt

nyújt az operabilitás eldöntéséhez, és alkalmas a kezelés ellenőrzésére is.

Gócos májbetegség gyanúja esetén a vizsgálat kiterjed az alábbiakra: A környező erek (hasi aorta és ágai: a. coeliacia, a. mesenterica superior és inferior) duplex (2 D és spektrum Doppler-) és színes Doppler-vizsgálata. A máj artériás és vénás keringésének vizsgálata, vénás thrombosis, portalis hypertensio keringési jeleinek kimutatása. Hasi térfoglaló folyamatok vaszkularizációjának és a környező erekre való ráterjedésének vizsgálata. A beteg vizsgálata során a vizsgálandó erek különböző síkokban való ábrázolása, színes Doppler-vizsgálat, majd duplex vizsgálattal áramlási görbék felvétele, szükség esetén érátmérőmérés, áramlási sebesség mérés, áramlási indexek, flow kiszámítása, kollaterális keringés kimutatása.

Főként *hepatocellularis carcinomában* kimutatható a portalis vagy hepaticus rendszer thrombosisa, a paraumbilicalis kollaterálisok, a reverse flow, egyéb spontán shuntök a lépkapuban, a cardia és a gyomor körül, a retroperitonumban és a kismedencében.

A *power-Doppler-eljárás* az áramló vörösvérsejtek által keltett Doppler-jel energiáját ábrázolja szinkódoltan. Az eljárás érzékenyebb a hagyományos színes Doppler-módszernél, ezért lassú áramlású, kis, kanyargós erek is könnyen és jól ábrázolhatók. Az áramlás sebességét és irányát azonban e módszer nem érzékeli. Gócos elváltozások vaszkularizációjának kimutatására, a környező erek diszlokációjának értékelésére alkalmas módszer.

A *color velocity imaging* a vörösvértestek egy csoportjának helyzetváltozását határozza meg két, egymást követő impulzus között eltelt idő alatt. Ennél a módszernél növekszik a térbeli felbontás, és a képfrekvencia is magasabb lehet, így a nagyobb áramlási sebességek mérésének nincs elvi határa, és mód van egyes hemodinamikai paraméterek kvantitatív értékelésére.

A *B-flow technikát* az utóbbi években fejlesztették ki. Alapja, hogy minden képvonalban két, ellenkező fázisú adóimpulzust bocsátanak ki. Az ezekről nyert echójeleket megfelelő súlyozással összeadják. Így az álló struktúrákról származó echók egymást csaknem eliminálják, míg a mozgó struktúrákról érkező echók szembetűnően ábrázolódnak. Lassú áramlás esetén a korábbi módszerekhez képest érzékenyebb és gyorsabb az eljárás.

Benignus elváltozások közül a *haemangiomákban* az igen alacsony keringés miatt általában nem lehet Doppler-jelet kimutatni. *Fokális nodularis hyperplasiában* színes Doppler-vizsgálattal kimutatható a centrális artéria, amely a periféria felé kis ágakkal folytatódik. Az adenomákra jellemző a monofázisos vénás áramlás, lényeges artériás jelek nélkül. Az adenomatosus hyperplasiás góccok nem mutatnak keringési jeleket a színes Doppler-vizsgálat során.

A malignus májtumorok növekedése során új erek képződhetnek, az erek száma megnöhet, kanyargós,

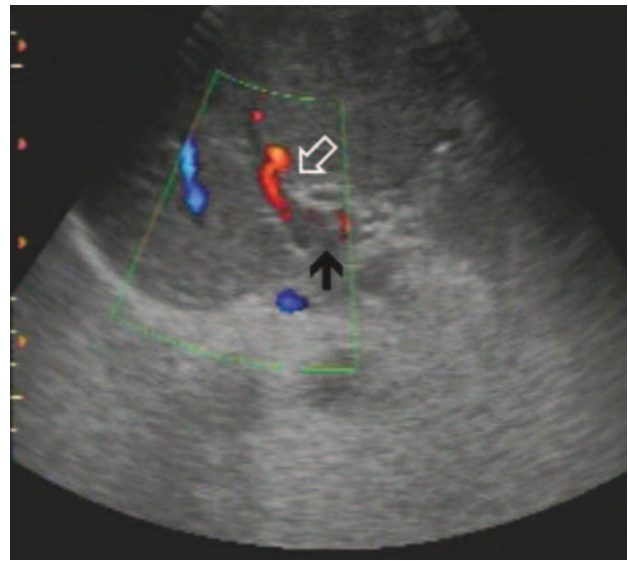
kaliberingadozást mutató erek jelennek meg, arteriovenózus shuntök alakulnak ki. A környező erek diszlokációja jól kimutatható színes Doppler-vizsgálattal.

A vizsgálat technikája: a góccok perifériás részében kell keresnünk a Doppler-jeleket alacsony szűrőbeállítással. A patológiás erek a tumor szélén lévő hipervaszkularizált gyűrűben található. Jellemzőjük, hogy gracilisek, nem tartalmaznak muscularis részeket. Ezekből az erekből kis rezisztenciájú áramlásra utaló jelek nyerhetők, jellegzetesen nagy diasztolés áramlással. A kis, mikroszkópikus AV-shuntök magas amplitúdójú, artériás típusú Doppler-jelet adhatnak.

Primer hepatocellularis carcinomában ún. tumor-neovaszkularizáció mutatható ki az esetek egy részében, ahol nagy amplitúdójú Doppler-jeleket nyerünk a patológiás AV-shuntökből, máskor vena portae vagy hepaticae thrombosisát találunk.^{6, 15}

A májmetasztázisok alacsony Doppler-jelet adnak, a környező ereket diszlokálják.

A tumorok Doppler-ultrahang vizsgálata során sok az átfedés a benignus és malignus képletek áramlási jelei között, ám kiegészítő információként és punkció előtt a vaszkularizáció feltérképezésére, valamint a helyi vagy szisztémás kezelés ellenőrzésére igen hasznos eljárás (8. ábra).



8. ábra. Vena portae thrombosis - tág, kanyargós a. hepatica

Háromdimenziós ultrahang-vizsgálat gócos májbetegségekben

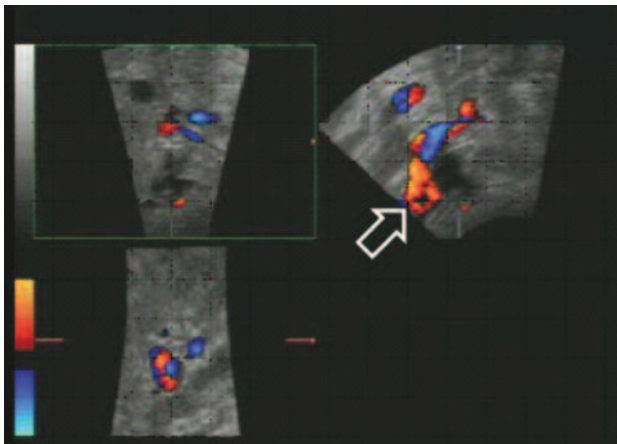
A módszer lényege: sorozatmetszeteket végzünk longitudinális, transzverzális és ún. c- (a transzducer felszínével párhuzamos) síkból. A rendszer lineáris algoritmikus interpoláció útján dolgozza fel az aktuális metszeteket. A metszési síkot egy tengely körül elforgatva sorozatmetszeteket kapunk, amelyek digitálisan tárolhatók. Az időegység alatt előállított metszetsoro-

zatok általában piramis alakú információhalmazt adnak, amely hasonlatos egy törzsénél a testfelszínre fektetett és kitárt könyvhöz. A sorozatmetszetek ún. transzparencia jellegű komputeres feldolgozáson mennek át. Ez azt jelenti, hogy a megjelenő metszet előtti, már feldolgozott metszetet kihalványítva, az adott szerv térbeli, áttetsző, üvegszerű formában jelenik meg. A térbeli kép felbontása kb. 0,5 mm. Természetesen a metszési síkok külön is behívhatók, és folyamatosan léptethető a kép. Ennek során olyan elváltozások is megfigyelhetők, amelyek a kétdimenziós vizsgálatnál elkerültek a figyelmet. A síkok tetszés szerinti tengely körül elforgathatók, és a háromdimenziós rekonstrukciós kép is bármely irányból vizsgálható („forgatható”), így kapjuk a leginkább térhatású benyomást.

Az új diagnosztikus megközelítés által mód nyílik az egyes érkepletek, a máj- és epeúti elváltozások pontosabb, célzott vizsgálatára, és a memóriából előhívva a real-time vizsgálat során nem észlelt patológiás eltérések kimutatására.

A háromdimenziós funkciót aktiválva értékelni kell a három ortogonális síkban végzett metszeteket, majd elvégezni a háromdimenziós rekonstrukciót. Külön rekonstrukció végezhető az elváltozás körüli erekről színes Doppler és power-Doppler 3 dimenziós technikával.

Gócos májbetegségekben a góccok és környezetük viszonya, érellátása, valamint a 2 D síkokban nem látható eltérések kimutatása nyújthat új információkat. Lehetőség van a tumorum volumen mérésére, a máj érrendszerének pontosabb követésére, a szegmentumok-



9 ábra. Cholangiocarcinoma - 3D kép

ban elhelyezkedő elváltozások körüli érdiszlokációk igazolására, a vena portae thrombosis pontosabb lokalizálására. További indikációk: a tumorméret változásának volumetriás ellenőrzése, az echószerkezet pontosabb megjelenítése, punkciók, invazív beavatkozások utáni kontroll^{17, 22} (9. ábra).

Újabb ultrahangdiagnosztikai módszerek

Kontrasztanyagos ultrahangvizsgálat (CEUS)

A vénásan adható ultrahang-kontrasztanyagok gócos májbetegségekben javítják a vizsgálat pontosságát. Bár több mint 6 évtizede fedezték fel, bevezetése a gyakorlatban 2000 körül történt hazánkban, és csak az utóbbi években lett finanszírozott eljárás. A beadott mikrobuborék-kontrasztanyag az ún. „harmonikus” ultrahang-leképezés (contrast harmonic imaging) során érzékenyebb és pontosabbá teszi a vizsgálatot, növekszik a kimutatható góccok száma, és azok vaszkuláris karakterizálása is jobb. A térfoglaló folyamatok normális májszövetből való elkülönítését a galaktózhhoz kötött apró légbuborékok vénás alkalmazásával hozzuk létre. A néhány perces vizsgálat során a palmitinsavval stabilizált 2–5 mikron körüli mikrobuborékok áthaladnak a tüdőkapillárisokon, megjelennek az artériás rendszerben.^{2, 12} Speciális szoftver segítségével kontrasztos, jó felbontású képet kapunk, amely vetekszik a dinamikus CT- és MR-vizsgálatok képalkotásával. Jól értékelhető az artériás és vénás fázisú kontraszterősítés (adenoma vagy HCC esetében). Májtumorok ablációs és intervenciós radiológiai kezelése során a beavatkozás ellenőrzésének igen kiváló módszere. Bizonytalan CT/MR-lelet esetén is hasznos a körülírt góccok pontosabb jellemzésére^{16, 19} (10. ábra).



10. ábra. Haemangioma kontrasztanyagos UH-felvétele: szabályos echódús képlet

„Post processing” eljárások

A májtumorok határát és a tumornecrosist érzékenyen kimutató Alternative Enhance Imaging megfelelő szoftver használatával kontrasztosabb, részletgazdagabb képet nyújt az elváltozásról és környezetéről.²⁶ Tumorum Doppler-UH szövettipizálását Burns és Cosgrove fejlesztették ki, de a rutin diagnosztikába nem került be.⁷

Elasztográfiának nevezzük azt a képalkotási eljárást, amely a szövetek keménységének, rugalmasságának megváltozását jelzi. Az ultrahangos elasztográfia elemzi a szöveti összenyomódás mértékét, amelynek színekódolt formája jellemző az egyes szövetekre. A gócos májelhelyváltozások vizsgálata során a malignus folyamatok „kemény” (kék színnel kódolt) képletként, míg a benignusabb folyamatok „lágyabb” szövetként (pirosra kódolt) mutatkoznak.^{10, 14}

Irodalom

1. **Anderson SW, Kruskal JB, Kane RA:** Benign hepatic tumors and iatrogenic pseudotumors. *RadioGraphics* 2009; **29:** 211-229.
2. **Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, Matranga D, Solbiati L, Lagalla R:** Indeterminate focal liver lesions incidentally discovered at gray-scale US: Role of contrast-enhanced sonography. *Invest Radiology* 2011; **46:** 106-115.
3. **Bloom M, Langer B, Wilson SR:** Role of ultrasound in the detection and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics* 1999; **19:** 1199-1218.
4. **Buadu A, Meyer MA:** Small liver nodule detection with a high-frequency transducer in patients with chronic liver disease. *J Ultrasound Med Biol* 2013; **32:** 355-359.
5. **Chung JE, Park MS, Park YN, Lee HJ, Seok JY, Kim MJ:** Hepatocellular carcinoma variants: Radiologic-Pathologic correlation. *Am J Radiology* 2009; **193:** W7-13.
6. **Clevert DA, Helck A, Paprottka PM, Schwartz F, Reiser MF:** Latest developments in ultrasound of the liver. *Der Radiologe* 2011; **51:** 661-670.
7. **Cosgrove D:** Angiogenesis imaging – ultrasound. *Brit J Radiol* 2003; **76:** S43-49
8. **Dunne DFJ, Jones RP, Malik H, Fenwick S, White D, Poston G:** Biopsy is not appropriate for incidentally detected liver lesions. *Brit Med J* 2012; **344:** 2559.
9. **Filice C, Caliada F, De Masi Sampaolo L, Morciano C, Mele A, Meloni MF, Sileo C, Scabini M, Ricci P, Cantisani V, Ferraioli G:** Italian guidelines for noninvasive imaging assessment of focal liver lesions: development and conclusions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; **23:** 343-353.
10. **Guibal A, Boularan C, Bruce M:** Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound. *Eur Radiol* 2013; **23:** 1138-1149.
11. **Jakab Zs: Epehólyag- és epeúti daganatok. In: Hepatologia.** Szerk.: Fehér János, Lengyel Gabriella. Budapest, Medicina, 2001; p. 856-863.
12. **Járay Á, Tóth P, Gyab O:** A gyakoribb benignus májgócok elkülönítése hepaticus metastasisoktól kontrasztanyagossal ultrahangvizsgálattal. *Magyar Radiol* 2013; **87:** 40-47.
13. **Jeppsson B, Bengmark S:** Tumors of the bile ducts. In: *Bockus Gastroenterology* 2002; 2780-2787.
14. **Kapoor A, Mahajan G, Sidhu B, Lakhanpal VP:** Real-time elastography in differentiating metastatic from nonmetastatic liver nodules. *Ultrasound Med Biol* 2011; **37:** 207-213.
15. **Kim KW, Lee JM, Klotz E, Park HS, Lee DH, Kim JY, Kim SJ, Kim SH, Lee JY, Han JK, Choi BL:** Quantitative CT color-mapping of the arterial enhancement fraction of the liver to detect hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2009; **250:** 425-434.
16. **Liu GJ, Wang W, Xie XY, Xu HX, XU ZF, Zheng YL, Liang JY, Moriyashu F, Lu MD:** Real-time contrast-enhanced ultrasound imaging of focal liver lesions. *Clin Imaging* 2010; **34:** 211-221.
17. **Neshat HS, Bax J, Barker K, Gardi L, Chedalavala J, Kakani N, Fenster A:** Mechanically assisted 3D ultrasound for pre-operative assessment and guiding percutaneous treatment of focal liver tumors. *Med Imaging* 2014; March 12 online.
18. **Gais SAA, Almabhashi IA, Alabsi MO, Issa MA:** Ultrasound diagnosis of intrabiliary rupture of hepatic hydatid cyst. *Magyar Radiol* 2012; **3:** 12 online
19. **Quaia E:** The real capabilities of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of solid focal liver lesions. *Eur Radiol* 2011; **21:** 457-462.
20. **Salvatore V, Bolondi L:** Clinical impact of ultrasound-related techniques on the diagnosis of focal liver lesions. *Liver Cancer* 2012; **1:** 238-246.
21. **Szebeni Á. (szerk.):** Belgyógyászati ultrahangdiagnosztika – Májbetegségek. *Medicina* 2003; p. 56-81.
22. **Székely Gy:** Három-dimenziós ultrahang diagnosztika In: *Belgyógyászati ultrahang diagnosztika. Medicina* 2003; p. 281-286.
23. **Tamada K, Tomiyama T, Ohasi A, Wada S, Satoh Y, Miyata T, Ido K, Sugano K:** Preoperative assessment of extrahepatic bile carcinoma using three-dimensional intraductal US. *Gastrointest Endosc* 1999; **50:** 548-554.
24. **Udvardy M:** Az epehólyag és az epeúti daganatai. In: *Gasztroenterológiai útmutató, szerk: Tulassay Zsolt, Medition* 2006; p. 183-185.
25. **Wu S, Tu R, Liu G:** Frequency and implication of focal fatty sparing in segmental homogenous fatty liver at ultrasound. *J Med Ultrasonics* 2013; **40:** 393-398.
26. **Yazgan C, Akata D, Ozmen M, Karcaaltincaba M:** Precision imaging of focal liver lesions comparison with conventional sonography in terms of image quality. *J Ultrasound Med Biol* 2013; **32:** 1405-1410.

Levelezési cím: Dr. Székely György

Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály
1125 Budapest, Diós árok 1–3.

E-mail: szekelygy@gmail.com

LINAKLOTID – GUANILÁT-CIKLÁZ-C-AGONISTA. AZ IRRITÁBILIS BÉL SZINDRÓMA ÚJ GYÓGYSZERE

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI-OGYI

ÖSSZEFOGLALÁS: *Az irritábilis bél szindróma (IBS) a gyomor-bél rendszer krónikus, funkcionális megbetegedése. Gyógyszeres kezelése nem megoldott. Számos hatásosnak ítélt készítmény került visszavonásra. A linaklotid az első guanilát-cikláz-C- (GC-C-) agonista. Indikációs területe az irritábilis bél szindróma székrekedéssel (IBS-C) tüneti kezelése.*

Kulcsszavak: *irritábilis bél szindróma, irritábilis bél szindróma székrekedéssel (IBS-C), linaklotid, guanilát-cikláz-C- (GC-C) agonista hatás*

Eggenhofer J: LINACLOTIDE – GUANYLATE CYCLASE C AGONIST. A NEW DRUG FOR TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

SUMMARY: *The irritable bowel syndrome is a chronic, functional disorder of the gastrointestinal system. Its therapy is not solved. Many drugs have already been withdrawn. Linaclotide is the first guanylate-cyclase-C agonist molecule. Its therapeutical indication is the symptomatic treatment of IBS-C.*

Key words: *irritable bowel syndrome, IBS-C, linaclotide, guanylate-cyclase-C (GC-C) agonist effect*

Magy Belorv Arch 2014; 67: 167–169.

Az irritábilis bél szindróma (IBS) a gyomor-bél rendszer krónikus, funkcionális megbetegedése. A kórkép legjellemzőbb tünete a hasi fájdalom és a megváltozott bélműködés. Ez az érintett betegek fizikális, pszichés és szociális károsodását okozza. Az IBS a vezető tünetek alapján három altípusra osztható: az IBS-D, ahol a vezető tünet a diarrhoea, az IBS-C, a székrekedéssel járó altípus és a kevert béltüneteket hordozó IBS-M.^{1,8}

Az IBS célzott gyógyszeres terápiája nem megoldott. A közelmúlt reménykeltő készítményei sorra megbuktak. Ezek közül megemlíthető az 5-HT₃-receptor-antagonista alosetron, amely haláleseteket okozó mellékhatása, az ischemiás colitis miatt csak szigorú megkötésekkel, csak nőbetegekben alkalmazható súlyos IBS-D indikációban. Az 5-HT₄-receptor-agonista tegaserod a kedvezőtlen előny/kockázat arány miatt 2005-ben a törzskönyvből törlésre került. A 2008-ban bevezetett proztogladinanalóg lubiproston IBS-C-ben szenvedő, 18 évnél idősebb nőbetegek kezelésére elfogadott. A 2012-ben az FDA által elfogadott és az Európai Unióban centrális eljárással törzskönyvezett linaklotid új reményeket kelthet az IBS kezelésében.

Linaklotid

A linaklotid 14 aminosavból álló szintetikus peptid. Guanilát-cikláz-C- (GC-C-) receptor-agonista. Kémiai

szerkezetében az endogén guanilin peptidcsaládhoz tartozó guanilin és oroguanilin molekulák, illetve a bakteriális hőstabil enterotoxin rokona.

Guanilin, oroguanilin⁵

A guanilin 15, az oroguanilin 16 aminosavból álló endogén peptid hormon. A két peptid a bakteriális hőstabil enterotoxinnal a ciklikus guanozin-3'-5'-monofoszfát- (cGMP-) agonisták új családját alkotja. A család közelmúltban két új taggal bővült, a renoguanilinnal és a limfoguanilinnal. Ezek élettani szerepe még nem ismert.⁷

A guanilin és az oroguanilin felfedezése a bélbaktériumok okozta diarrhoea celluláris mechanizmusának vizsgálatához köthető. Hatásmechanizmusuk jól ismert. Aktiválják az egyben enzim szerepet is betöltő, plazmamembránban elhelyezkedő receptor-guanilát-cikláz (R-GC), aminek eredményeként az intracelluláris second-messenger útján a bélben a kloridion és a bikarbonát szekréciója jelentősen megemelkedik. A guanilin növeli a cGMP intracelluláris koncentrációját, kloridszekréciót indukál, a bélben csökkenti a folyadék abszorpcióját, ami végül is diarrhoeát okoz.⁹

Hatásmechanizmus^{2, 6}

A linaklotid a szerkezetében rokon guanilinnál és oroguanilinnál stabilabb intramolekuláris diszulfidkötéseinek köszönhetően. *In vitro* vizsgálatokban, mesterséges, pH = 1 értékű gyomornedvben mérve még 3 óra alatt sem bomlott le. Nem volt kimutatható pepszin okozta lebomlás. Farmakodinámiás hatásának mechanizmusa az, hogy mind az anyavegyület, mind a vékonybélben keletkező farmakológiailag aktív főmetabolit (lásd farmakokinetikai tulajdonságok) kötődik a bél hámsejtjeinek lumen felületén található guanilát-cikláz-C- (GC-C-) receptorokhoz. Ez a GC-C-receptort aktiváló hatás mind az intracelluláris, mind az extracelluláris térben megemeli a ciklikus guanozinmonofoszfát (cGMP) koncentrációját, csökkenti a zsigeri fájdalmat, állatkísérletekben javítja a gyomor-bél tartalom továbbítását. A béltartalomra kifejtett pozitív tranzit hatás emberben a vastagbélben jelentkezik. Hasi fájdalmat csökkentő hatásának mechanizmusa csak kismértékben ismert.³ Állatkísérletekben linaklotid adását követően a visceralis fájdalom csökkenése volt kimutatható, ami az extracelluláris cGMP fájdalomérző rostok aktivitását csökkentő hatására vezethető vissza. A CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) fehérje aktiválásával az intracelluláris cGMP a béllumenben klordion és bikarbonát kiválasztást idéz elő, ami növeli a bélben a folyadék mennyiségét, és a felgyorsítja a bélpaszszázst.

Farmakokinetikai tulajdonságok^{2, 4}

A linaklotid orális adáskor csak minimális mértékben szívódik fel. Orális biohasznosulása igen alacsony, nem éri el az 1%-ot. Terápiás dózisok adását követően a plazmában csak minimális mértékben mutatható ki. Terápiás hatását a gyomor-bél rendszerben lokálisan fejti ki. A gyomor savas közegében stabil, a vékonybélben, lokálisan, a 13 aminosavból álló, MM-419447 kóddal jelzett aktív metabolitá bomlik. Sem az anyavegyület, a linaklotid, sem aktív metabolitja, az MM-419447 nem szubsztrátja a citokróm P450 enzimrendszernek, nem befolyásolja – nem gátolja, nem indukálja – annak aktivitását.

A következőkben leírtak forrása a linaklotid hatóanyagot tartalmazó, az Európai Unióban centrális eljárással törzskönyveztet *Constella 290 mikrogramm kemény kapszula* elnevezésű készítmény hivatalos „Alkalmazási előírása”.⁴

Terápiás javallata

A linaklotid a székrekedéssel járó középsúlyos-súlyos irritábilis bél szindróma tüneti kezelésére javallt felnőttekben. A készítmény csak bizonyos szervi betegségek kizárását, illetve a mérsékelt vagy súlyos IBS-C diagnózisának felállítását követően alkalmazható.

A linaklotid hatóanyagot tartalmazó kapszula alkal-

mazása orálisan történik. Bevétele legalább 30 perccel előzze meg az étkezést. A négyhetes kezelési periódus végén a kezelőorvosnak fel kell mérnie a terápia hatáosságát. Amennyiben a várt javulás nem jelentkezik, át kell gondolni a kezelés folytatásának szükségességét.

Különleges figyelmeztetések

Gyulladásos bélbetegségekben – Crohn-betegség, illetve colitis ulcerosa – célzott vizsgálatok hiánya miatt alkalmazása nem javallt. A linaklotid terápia ellenjavallt ismert vagy feltételezett mechanikus eredetű gyomor-bél rendszeri elzáródás esetében.

Speciális betegcsoportok

Idős betegek

Az ebben az életkorban lévő betegekre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Az eddigi tapasztalatok alapján ugyan nem szükséges az alkalmazott adag módosítása, azonban mivel a hasmenés, mint a kezelés leggyakoribb mellékhatása idős betegekben gyakoribb, ezért a kezelés gondos ellenőrzése ajánlott. Figyelmet kell fordítani a linaklotid terápiára vonatkozó előny/kockázat arány fokozott értékelésére.

Gyermekkor

A linaklotid hatáosságát és biztonságos alkalmazhatóságát 18 év alatti életkorban nem vizsgálták, így adatok hiányában alkalmazása gyermekekben és serdülőkben ellenjavallt. A tiltás ellenére megemlítendő, hogy ismert módon a GC-C-receptor rendszer fiatalokban fokozott aktivitású, ami alátámaszthatja a 2 éves kor alatti fokozott érzékenységet.

Májkárosodás

Vizsgálati adatok erre a betegcsoportra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a linaklotid nem befolyásolja a citokróm P450 enzimrendszert – nem aktiválja, illetve nem gátolja annak működését –, ezért a májműködés romlása feltehetően nem változtatja meg a hatóanyagot vagy annak aktív metabolitjának, az MM-419447 kóddal jelzett molekulának a metabolizmusát. Ennek megfelelően ebben a betegcsoportban dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

Vizsgálati adatok erre a betegcsoportra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre. A csekély biohasznosulás miatt a hatóanyag, illetve az aktív metabolit a plazmában csak ritkán mutatható ki, így a vese károsodott működése feltehetően nem változtatja meg ezek kiürülését.

Termékenység

A klinikai vizsgálatokat megelőző állatkísérletek szerint a linaclotid sem a hím, sem a nőstény állatok fertilitását nem befolyásolja.

Terhesség

Humán adatok várandós nőkre vonatkozóan csak csekély mértékben állnak rendelkezésre. A linaclotidnak a reprodukív rendszerre vonatkozó nem klinikai állatkísérleteinek, az ún. Segment vizsgálatoknak az eredményei nem mutattak közvetlen vagy közvetett károsodást. Ennek ellenére a terhesség időszakában történő alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő.

Szoptatás

Bár célzott vizsgálatok nem történtek, a linaclotid farmakokinetikai sajátosságai – igen csekély biohasznosulás, igen alacsony koncentráció a plazmában – alapján nem valószínű, hogy kiválasztódna az anyatejbe. Annak ellenére, hogy terápiás dózisban a fentiek figyelembevételével várhatóan nincs hatással a szoptatott újszülöttre vagy csecsemőre, humán adatok hiányában alkalmazása szoptatás időszakában nem ajánlott.

Gépjármű vezetése, gépek kezelése

A linaclotid nem vagy csak igen kis mértékben befolyásolja a gépjármű vezetéséhez, illetve gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A linaclotid a guanilat-cikláz-C- (GC-C-) receptor-agonista hatásmechanizmussal rendelkező gyógyszer-csoport első vegyülete, angol kifejezéssel „first-in-class”⁶ molekulája. A szakirodalomban megfogalmazottak szerint az Európai Unióban ez az egyetlen vegyület, amelynek elfogadott terápiás indikációja kifejezetten az irritábilis bél szindróma székrekedéssel járó altípusa, az IBS-C.

A centrális törzskönyvezési eljárás azt jelenti, hogy az adott készítmény az Európai Unió összes országá-

ban törzskönyvezett készítményként jelenik meg. Ez az automatizmus azonban a forgalomba kerülésre nem vonatkozik. Az érintett gyógyszer cég szándékától függ, hogy egy-egy gyógyszerét egy-egy országban forgalomban hozza-e. Sajnálatos módon a Constella 290 mikrogramm kemény kapszulát az Almirall S. A. spanyol cég Magyarországon még nem vezette be. Reméljük, hogy előbb-utóbb nálunk is hazai forrásból elérhető lesz ez a pillanatnyilag „unikumnak” tekinthető készítmény.

Irodalom

1. **Busby RW:** Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation and for chronic idiopathic constipation. *Eur J Pharmacol* 2010; **649**: 328-35
2. **Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP, Bryant AP, Hannig G, Higgins CS, Solinga RM, Tobin JV, Wakefield JD, Kurtz CB, Currie MG:** Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; **344**: 196-206.
3. **Castro J, Harrington AM, Hughes PA, Martin CM, Ge P, Shea CM, Jin H:** Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology* 2013; **145**: 1334-1346.
4. Constella 290 mikrogramm kemény kapszula. (Almirall S. A.) Alkalmazási előírás.
5. **Forte LR Jr:** Uroguanylin and guanylin peptides: pharmacology and experimental therapeutics. *Pharmacol Ther* 2004; **104**: 137-162.
6. **McCormack PL:** Linaclotide: A review of its use in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Drugs* 2014; **74**: 53-60.
7. **Sindič A, Schlatter E:** Mechanisms of action of uroguanylin and guanylin and their role in salt handling. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; **21**: 3007-3012.
8. **Tulassay Zs (szerk.):** A bél motilitásának zavarai. A belgyógyászat alapjai. *Medicina Kiadó*, 2011; 896-904.
9. Wikipedia.org/wiki/Guanylin.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
GYEMSZI-ÖGYI
1054 Budapest, Zrínyi utca 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu

A VAKBÉL LIPOMÁJA

Dr. Mihály Emese^(1*), Dr. Micsik Tamás^(2*), Dr. Herszényi László⁽¹⁾, Dr. Tulassay Zsolt^(1, 3)

(1) Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika

(2) I. Kórbonctani és Kísérletes Rákkutató Intézet

(3) MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

(*) equo loco első szerzők

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők a vakbél lipomájának esetét ismertetik, amely a vastagbél-submucosa jóindulatú daganatai közé tartozik. A ritka, jóindulatú eltérés bemutatását a különleges endoszkópos és szövettani lelet indokolja. A coecum hosszú nyelű, nagy lipomája a terminalis ileumba csúszott, így a Bauchin-billentyű nyílását két részre osztotta. Eltávolítása endoszkóppal történt. A szövettani képen az erózió és a gyulladáson kívül hiperplázia is megfigyelhető volt, amely ritkán alakul ki ilyen teljességgel. Az idült károsodás és a másodlagos szerkezeti eltérések változatossága újabb érv a nagy lipomák eltávolításának indokoltságára.

Kulcsszavak: vastagbél lipoma, submucosus jóindulatú tumor, kolonoszkópos jellegzetességek, változatos szövettani szerkezet

Mihály E, Micsik T, Herszényi L, Tulassay Z: COLONIC LIPOMA

SUMMARY: The authors present a coecal lipoma case, which belongs to the benign tumors of the large intestine submucosa. The special endoscopic and histological findings warrant the presentation of this rare benign lesion. The long handled, pedunculated appeared coecal lipoma had slipped back into the terminal ileum, so the Bauhin fold was divided into two parts. Endoscopic polypectomy was performed. The histological picture of the polyp showed hyperplastic surface of the lipoma, which rarely occurs in such entirely, as well as erosion and inflammation. The chronic impairment and the large variety of secondary structural changes are subsequent arguments to justify the removal of the big sized lipoma.

Keywords: colonic lipoma, submucosal benign tumor, colonoscopic features, various histological structure

Magy Belorv Arch 2014; 67: 170–174.

A submucosa daganatai két csoportba sorolhatók (1. táblázat). A lipoma a nem epithelialis jóindulatú daganatok közé tartozik.⁴ Autopszia során 0,2–0,8%-ban észlelhető, nőkben, és az életkor előrehaladtával gyakrabban.⁴ Az emésztőrendszeri lipomák 65%-a a vastagbélben, a colonlipomák 90%-a pedig a jobb colonfélben, a Bauchin-billentyű közelében található. A vas-

tagbél lipomát először Bauer írta le 1757-ben. Makroszkópos megjelenése különböző lehet, szövettani vizsgálattal pedig részben tokkal körülvett, érett zsírszövetek láthatók, amelyek közé vastosabb falú erek szöveteke vetül.¹⁸ A lipomák felszínén másodlagos eltérések kialakulhatnak ugyan, szerkezeti változások, így a hiperplasztikus vonások nagyon ritkák. A kórtörténet bemutatását a szokatlan endoszkópos lelet és a ritka szövettani eltérés indokolja.

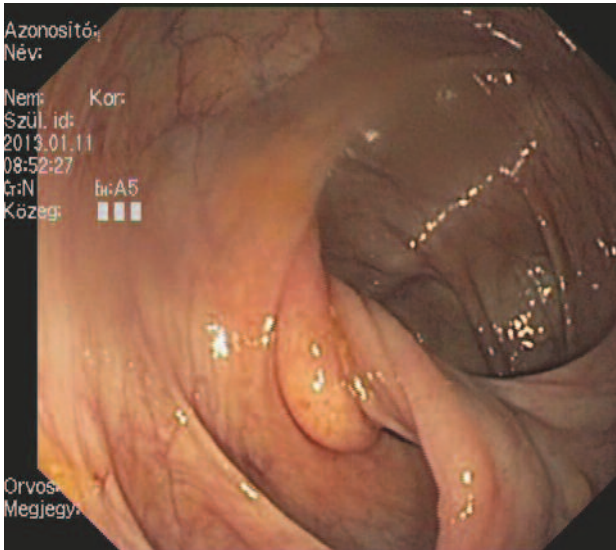
1. táblázat. A vastagbél submucosus tumorainak felosztása

Nem epithelialis daganatok

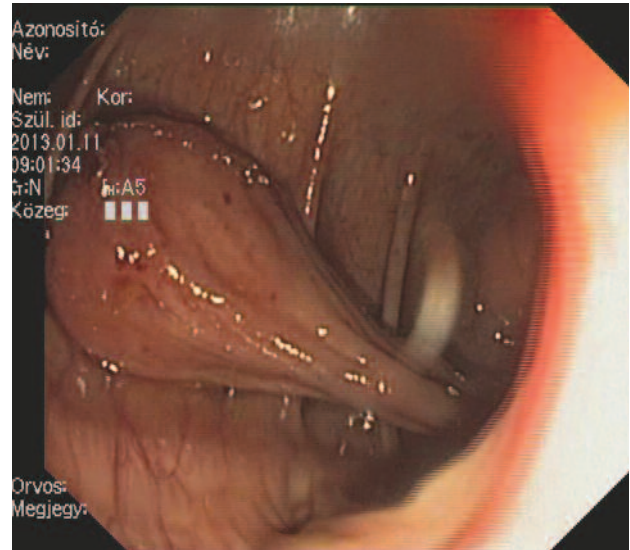
- Jóindulatú tumorok
 - Leiomyoma, leiomyoblastoma
 - Lipoma, lipomatosis
 - Érendszeri daganatok
- Rosszindulatú tumorok
 - Leiomyosarcoma
 - Egyéb tumorok
- Carcinoid tumorok

Esetleírás

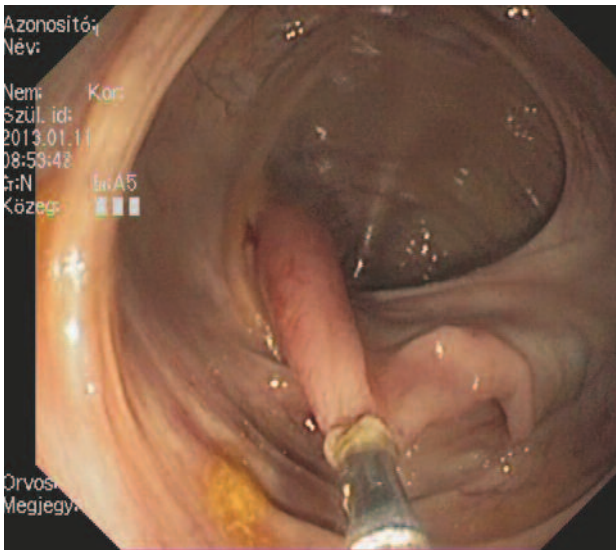
A 69 éves nő kolonoszkópos vizsgálata vastagbél szűrés miatt történt. Ennek során a Bauchin-billentyűn át a terminalis ileumba nő, hosszú nyeles terime derült ki (1. ábra), amely a Bauchin-billentyű nyílását két részre osztotta, és amely biopsziás fogóval vizsgálható volt (2. ábra). Kb. 80 mm hosszú, puha tapintatú képlet vált láthatóvá (3. ábra), amelyet a nyélben futó vasos ér képlet miatt (4. ábra) az első vizsgálat során nem távolítottunk el. A puha tapintat alapján a kórisme lipoma volt. Eltávolítására az első vizsgálatot követően négy nappal, az esetleges szövődmények sebészi



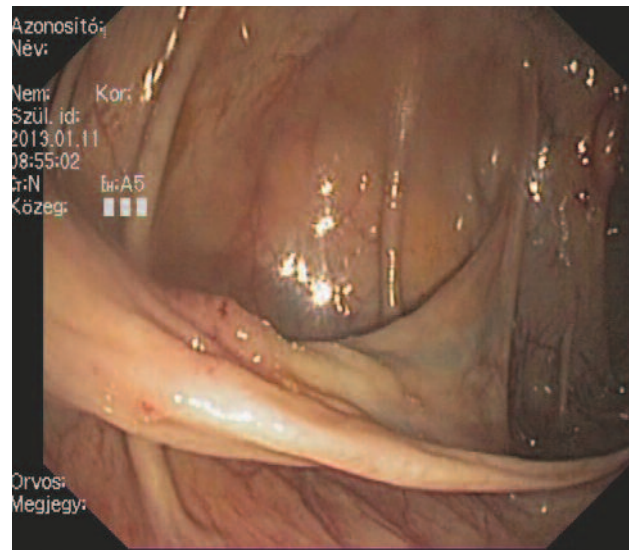
1. ábra. A Bauchin-billentyűn át a terminalis ileumba nyúló nyeles lipoma



3. ábra. 80 mm hosszú, nyeles lipoma a coecumban



2. ábra. Biopsziás fogóval a lipoma nyelét megragadva, visszahúzható a coecumba



4. ábra. A lipoma nyelében vaskos érrajzolat

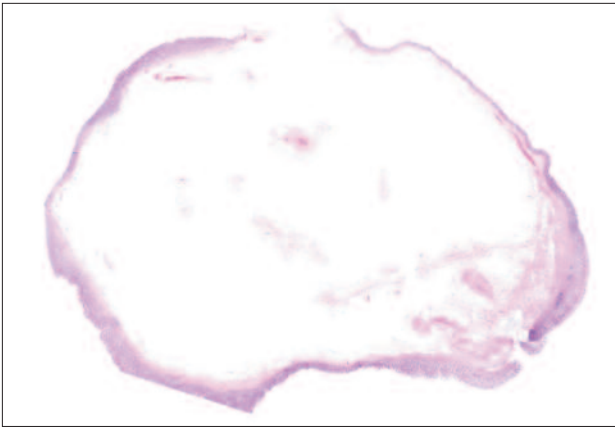
ellátására felkészülve, annak biztosításával, endoloop előzetes felhelyezése után, szövödménymentesen került sor.

A szövettani vizsgálat a 87 mm-es, kerekded, sárgás-zsírfehér tumorban történt, amelynek sima felszínén egy területen finom egyenetlenség volt észlelhető. A nyél mérete 20 x 18 x 8 mm volt. A terime zsírszövetnek tűnt. Mikroszkóposan a terimét érett zsírszövet építette fel, amelybe vastosabb kötőszöveti sővények, illetve tágult, vastag falú erek vetültek (5. ábra). A nyálkahártya felszínéről kis nodulus emelkedett elő (6. ábra). Az eredeti submucosa határa nem volt felismerhető. A felszint borító, alapvetően megtartott szerkezetű, kissé megvastagodott vastagbél-nyálkahártyán (7. ábra) számos másodlagos elváltozás alakult ki: góckban eróziók, vegyes lobsejtes beszűrődés. A lobsejtek helyenként a cryptákat is beszűrték. A lobosodás és az erózió következményeként a nyálkahártyában gyulladásos atípia jeleként csökkentebb nyáktermelésű crypták jelentek

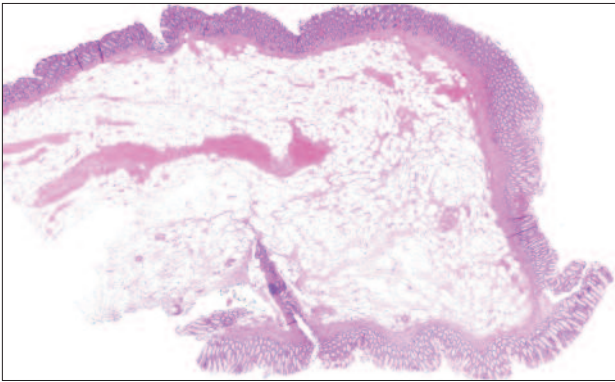
meg, amelyekben változatos méretű, nyugtalan magok voltak láthatók (7. és 8. ábra). A crypták egy területen megnyúltak, elágazódóvá váltak, és a felszín felé fogazottan hiperplastikus polypusra jellemző fenotípusként jelentek meg. A nyelet is érett adipocyták alkották (9. ábra). A szövettani kórisme: pedunculált submucosus lipoma.

Megbeszélés

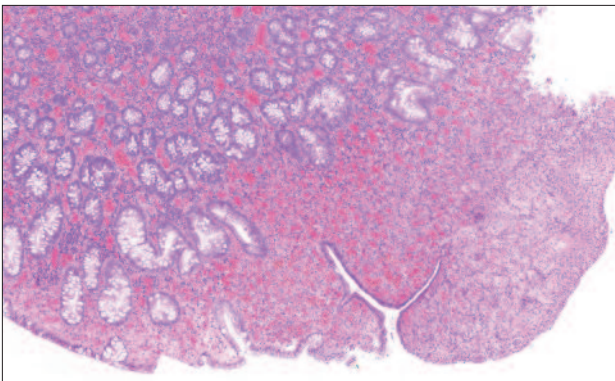
A vastagbél lipoma a submucosából nő ki, és sessilis polypus jellegű elváltozássá alakul, ritkán hosszabb nyél is előfordul. A 2 cm-nél kisebb lipomák az esetek többségében tünetmentesek, és csak kolonoszkópia, műtét vagy autopszia során derülnek ki.^{2, 7, 11, 16} Klinikai tünetek csak ritkán jelennek meg, és általában a



5. ábra. Lipoma, lupenagyítás. Kis nagyítással a megtartott nyálkahártyafelszín alatti tér üresnek tűnő, érett adipocytákkal van kitöltve, amelyek közé vaskos falú erek és kötőszövetes sötvények vetülnek

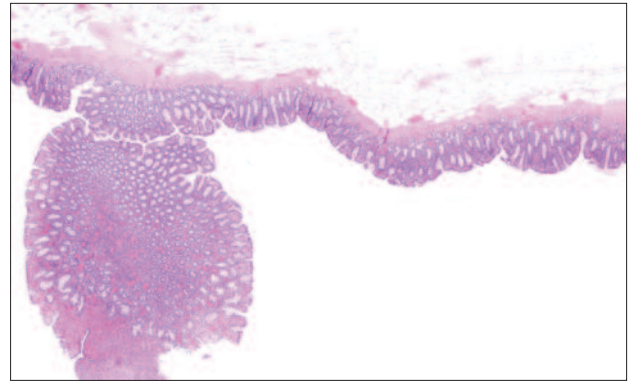


6. ábra. A nyálkahártya felszínéről kis nodulus emelkedik elő

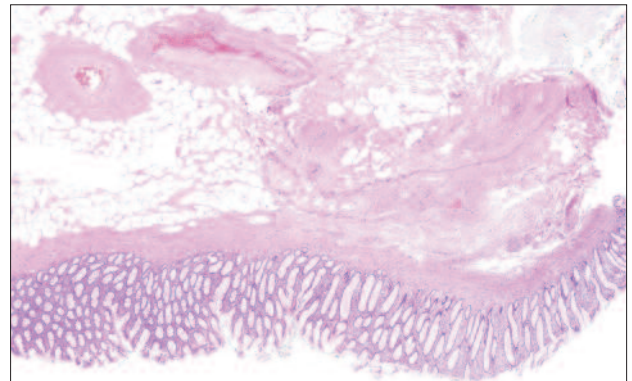


7. ábra. A kis nagyítású képen a nyálkahártya megvastagodott, amelyben megnyúlt, elágazódó crypták jelennek meg. A polypust alkotó fő tumorszövet érett adipocytákból áll

daganat méretével függenek össze. Csak a nagyobb lipomák okozhatnak tüneteket, ezek nem jellegzetesek: hasi fájdalom, melaena, változó és időszakos hasmenés/székrekedés, a székelési rend megváltozása, ritkán intussusceptio vagy elzáródás.¹⁵ Felnőttkori vastagbél-



8. ábra. A nyálkahártya felszínén eróziók, illetve granulációs szövet ismerhető fel (jobb oldalon), a lamina propriát átjáró vegyes lobsejtes beszűrődés és oedema pedig fellazítja a nyálkahártyát (bal oldalon). Gyulladásos atípia elemei



9. ábra. A nyelet is az érett adipocyták alkotják

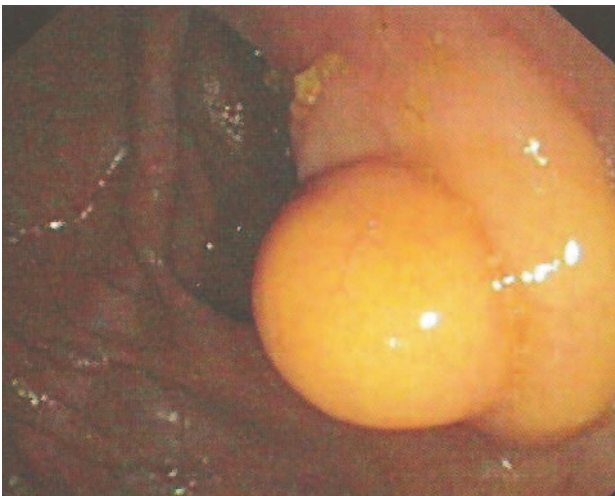
invaginációt a jóindulatú tumorok közül leggyakrabban lipoma okoz.³ Nagyobb lipomáknál nem ritka, hogy a daganat leszakad (autoamputatio), és a székletbe kerül.¹²

A kórisme képző eljárásokkal deríthető fel, amelyekkel a lipoma sima felszínű, kerekded elváltozásként jelenik meg. Báriumépés vizsgálattal a lipomára a szorító jel (squeeze-sign) jellemző, amely úgy alakul ki, hogy a perisztaltika vagy a nyomás hatására a tumor alakja, formája könnyen megváltozik.¹⁷ A komputertomográfia a zsír jellegzetes denzitásértéke miatt lehet kórjelző.^{3, 8} Az ultrahang a nagyobb lipomák kimutatásában értékes eljárás.¹ Az endoszkópos ultrahang hiperechogén terület bemutatásával a daganat szerkezetéről is tájékoztatást nyújt. A nagyobb lipomákban húzódnak vastagabb kötőszöveti sötvények a daganatot lebonyoztató teszik, és denzitását is megváltoztathatják.⁵ Minél nagyobb a lipoma, annál gyakoribbak a másodlagos elváltozások: a zsírnecrosis, a granulációs szövet vagy a kifekélyesedés.^{10, 13}

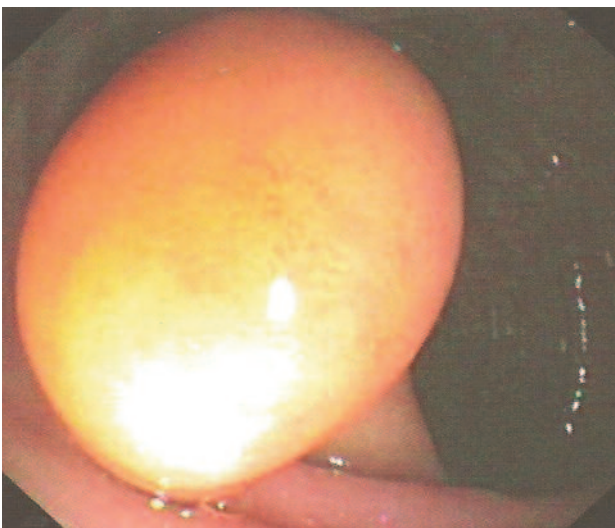
A vastagbél lipoma kórisméjében a kolonoszkópia a legérzékenyebb és fajlagos eljárás. A lipoma különböző megjelenésű lehet: sessilis, rövid és hosszú nyeles zsírdaganat egyaránt előfordulhat (10., 11. és 12. áb-



10. ábra. Sessilis lipoma a caecumban (Eberl anyagából)

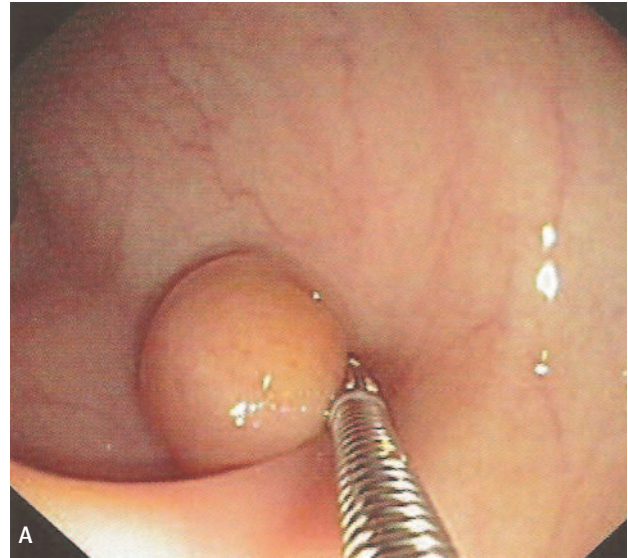


11. ábra. Sima, sárga felszínű, 20 mm átmérőjű sessilis lipoma (Eberl anyagából)



12. ábra. Nyeles lipoma a caecumban (Eberl anyagából)

ra). A daganat felszíne sima, színe sárga, a nyálkahártya fénylő, amely az ún. „meztelen zsír jelet” (naked fat sign) adja. Biopsziás fogóval könnyen összenyomható: ez a párnajel (pillow vagy cushion sign, Kissen–Zeichen) (13. ábra A és B).^{9, 16} A Bauchin-billentyű zsírtartalma esetenként jelentősen fokozódhat, amely lipoma téves kórisméjéhez vezethet (14. ábra). Az eltérés pontos ismerete akadályozhatja meg a vaskos Bauchin-billentyű tévedésből történő eltávolítását.



13. A és B ábra. A lipomát a biopsziás fogó összenyomja: párnajel (Eberl anyagából)

A lipoma endoszkópos biopsziája félrevezető lehet, ezért nem tanácsos. A submucosa ugyanis normálisan is tartalmaz zsírt, ezért a szövettan során látott érett zsírszövet nem feltétlenül kórjelző. Nagyobb lipomák felszínén másodlagos elváltozások, nem típusos szerkezetek is kialakulhatnak, ezért a felszíni biopszia tévedés forrása lehet. A lipoma kórisméjéhez a daganat teljes eltávolítása és szövettani feldolgoása szükséges.



14. ábra. Vaskos lipoma gyanúját keltő Bauchin-billentyű (Eberl anyagából)

A lipoma eltávolítása akkor indokolt, ha tüneteket okoz. A 3 cm-t nem meghaladó nagyságú nyeles lipoma kolonoszkópos úton eltávolítható. Nagyobb méretű, sessilis lipoma esetén sebészi beavatkozás mérlegelése szükséges. Kisméretű, tünetmentes lipoma megfigyelése elégséges lehet, mivel rosszindulatú átalakulása nem fordul elő. A nagyobb lipoma gyakrabban okoz szövődményt, vérzést, elzáródást, ezért felismerésekor kimetszése javasolt. A kórisme bizonytalanságakor is törekednünk kell az eltávolítására, mivel egyértelműen csak a szövettani vizsgálat igazolhatja az eltérés jellegét.

Az eset bemutatását mind az endoszkópos, mind pedig a szövettani kép különlegessége indokolja. A kolonoszkópiával csak a nyél került látótérbe, amely a Bauchin-billentyű nyílását két részre osztotta. A lipoma egészében csak a nyél visszahúzásával vált láthatóvá. A daganat sima, sárga felszíne valószínűvé tette a kórismét. Eltávolítása nagy mérete és az elzáródás veszélye miatt volt indokolt. A nyélben futó vaskos érhálózatból eredő fokozott vérzésveszély miatt szorító gyűrű (endloop) előzetes felhelyezése volt szükséges.¹⁴

A szövettani kép különlegességét az adja, hogy a lipoma nyálkahártyáján hiperplastikus eltérések is kialakulhatnak. A nagyobb lipomák nyálkahártyáján a másodlagos elváltozások gyakoriak, a hiperpláziás felszín azonban ritka.¹³ A lipomák méretével párhuzamosan egyre gyakoribbak a felszín másodlagos eltérései. A nagyobb méretű lipoma hosszú nyele mozgékonyá tette a daganatot, amely a terminalis ileumba is átjutott. A változó helyzetű, mozgékony terimét az állandó sűrűlódás károsíthatja, erózió, gyulladás alakulhat ki, amelyek mellett hiperpláziás jelek nem mutatkoznak.⁶ A lipoma nyálkahártyáján hiperplázia ritkán alakul ki ilyen teljességgel. A bemutatott nagy lipomán fekély nem alakult ki, átmeneti szöveti szerkezet azonban megjelent, amely mindkét folyamat elemeit tartalmaz-

ta. Az idült károsodás és a másodlagos szerkezeti eltérések változatossága a lipoma eltávolításának szükségességét újabb szempont felvetésével is indokolja.

Irodalom

1. **Alkim C, Sasmaz N, Alkim H, Caglikulekci M, Turhan N:** Sonographic findings in intussusception caused by a lipoma in the muscular layer of the colon. *J Clin Ultrasound* 2001; **29**: 298-301.
2. **Atmatzidis S, Chatzimavroudis G, Patsas A, Papaziogas B, Kapoulas S, Kalaitzis S, Ananiadis A, Makris J, Atmatzidis K:** Pedunculated cecal lipoma causing colo-colonic intussusception: a rare case report. *Case Rep Surg* 2012;279213. doi:10.1155/2012/279213 [doi]
3. **Chiang JM, Lin YS:** Tumor spectrum of adult intussusception. *J Surg Oncol* 2008; **98**: 444-447.
4. **Eberl T:** Submuköse Tumoren, in: Messmann H: *Lehratlas der Kolonoskopie*, Thieme 2004, 89-91.
5. **Jiang L, Jiang LS, Li FY, Ye H, Li N, Cheng NS, Zhou Y:** Giant submucosal lipoma located in the descending colon: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 5664-5667.
6. **Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis I, Lazaraki G, Papaziogas B, Paroutoglou G, Kountouras J, Paikos D:** Cecal lipoma with pseudomalignant features: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 2510-2513.
7. **Kim CY, Bandres D, Tio TL, Benjamin SB, Al-Kawas FH:** Endoscopic removal of large colonic lipomas. *Gastrointest Endosc* 2002; **55**: 929-931.
8. **Liessi G, Pavanello M, Cesari S, Dell'Antonio C, Avventi P:** Large lipomas of the colon: CT and MR findings in three symptomatic cases. *Abdom Imaging* 1996; **21**: 150-152.
9. **Messer J, Wayne JD:** The diagnosis of colonic lipomas the naked fat sign. *Gastrointest Endosc* 1982; **28**: 186-188.
10. **Pereira JM, Sirlin CB, Pinto PS, Casola G:** CT and MR imaging of extrahepatic fatty masses of the abdomen and pelvis: techniques, diagnosis, differential diagnosis, and pitfalls. *Radiographics* 2005; **25**: 69-85.
11. **Pfeil SA, Weaver MG, Abdul-Karim FW, Yang P:** Colonic lipomas: outcome of endoscopic removal. *Gastrointest Endosc* 1990; **36**: 435-438.
12. **Radhi JM:** Lipoma of the colon: self amputation. *Am J Gastroenterol* 1993; **88**: 1981-1982.
13. **Radhi JM, Haig TH:** Lipoma of the colon with overlying hyperplastic epithelium. *Can J Gastroenterol* 1997; **11**: 694-695.
14. **Raju GS, Gomez G:** Endoloop ligation of a large colonic lipoma: a novel technique. *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 988-990.
15. **Rogy MA, Mirza D, Berlakovich G, Winkelbauer F, Rauhs R:** Submucous large-bowel lipomas-presentation and management. An 18-year study. *Eur J Surg* 1991; **157**: 51-55.
16. **Ryan J, Martin JE, Pollock DJ:** Fatty tumours of the large intestine: a clinicopathological review of 13 cases. *Br J Surg* 1989; **76**: 793-796.
17. **Zhang H, Cong JC, Chen CS, Qiao L, Liu EQ:** Submucous colon lipoma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; **11**: 3167-3169.
18. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th Edition edn. International Agency for research on Cancer, Lyon 2010.

Levelezési cím: Dr. Mihály Emese
Simmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: emesemihaly@hotmail.com

HEPATOLÓGIA 2014 KONFERENCIA

2014. március 20-22. között került megrendezésre a hepatológusok éves kongresszusa, amelynek tudományos programját ebben az évben az MGT Hepatológiai Szekciója állította össze. Az eddigi legnagyobb létszámú konferencián 180 felett volt a regisztrált résztvevők száma.

A megnyitó alkalmából a résztvevőket prof. dr. Hunyadi Béla üdvözölte a Magyar Gasztroenterológiai Társaság nevében. A Hepatológiai Szekció részéről dr. Tornai István elnök, a Magyar Májkutatói Társaság nevében prof. dr. Szalay Ferenc és a Májbetegéért Alapítvány Kuratóriumának elnökeként dr. Makara Mihály köszöntötte a megjelenteket.

Ezt követően egy órában „Aktualitások és újdonságok a hepatológiában” címmel összefoglaló előadások hangzottak el az AASLD Konferencián hallott legfontosabb új eredményekről. A krónikus C-vírus hepatitis kezelésében az interferonmentes kombinációs kezelések szerepeltek első helyen, amelyek nagyon hatékonyak, a rövid kezelési idő és a kevés mellékhatás miatt a figyelem középpontjában állnak. Több új gyógyszert is törzskönyveztek az elmúlt hónapokban Amerikában és Európában (sofosbuvir, simeprevir). Ezek mellett számos új, hatékony szer létezik, amelyek fázis III vizsgálatai igazolták hatékonyságukat. A sofosbuvir és ribavirin májtranszplantáció előtt alkalmazva igen hatékony a HCV májátültetés utáni kiújulásának kivédésében. Az S-Collate vizsgálat a krónikus B-vírus hepatitis kezelésében igazolta a Pegasys terápia hatékonyságát real-life körülmények között, több ezer betegben. A tartós immunológiai kontroll kialakulása folyamatosan növeli a HBsAg szerkonverzió esélyét. Több vizsgálatban a nukleozidanalóg és Pegasys kombináció hatékonyságát mutatták ki, amellyel növelhető a HBeAg szerokonverzió valószínűsége. Tartós entecavir- és tenofovirkezelés jelentős vírusgátlást eredményez, minimális a rezisztencia kialakulásának esélye, és évekig tartó kezelés mellett sem jelentkeztet mellékhatás. Schaff Zsuzsa professzor asszony előadásában felhívta a figyelmet a hepatitis E-vírus fontosságára. A legújabb eredmények szerint ez a vírus is okozhat krónikus májbetegséget, ezért gondolni kell rá. Továbbiakban szó volt a nem alkoholos zsírmájáról. A betegség kialakulásában az autofágiáról, a miRNS-ről, a betegség progressziójának megítélésében a különböző fibrosis score rendszerekről volt szó. A pioglitazonkezelésről és a glukagonszerű peptid 1 analóg hatásáról is hallottak a résztvevők. Májcirrhosisban kiemelkedő szerepe van az akut vesekárosodásnak (acute kidney injury, AKI), amely felhívja a figyelmet arra, hogy normális tartományon belül a szérumkreatinin-szint emel-

kedése és a csökkent GFR is komoly figyelmet érdemel. AKI esetén a betegek súlyosabb kimenetelre, rosszabb túlélésre számíthatnak. A propranolol és a carvedilol közötti összehasonlító vizsgálat az utóbbi jobb hatékonyságát mutatta a portális hipertónia csökkentése és a varixvérzés megelőzése tekintetében.

Szerencsés körülmény, hogy egyre több FibroScan készülék van Magyarországon, ebből négy OEP-finanszírozással és kettő önköltségesen működik. A vizsgálóhelyek orvosai bemutatták centrumukat. Beszámoltak arról, hogy hány beteget vizsgáltak eddig, milyen nehézségek vannak. A 30 perces kerekasztal fő üzenete: egyre több beteg esetén van módunk ezt a vizsgálatot elvégezni, de a legtöbb tapasztalat a krónikus C-vírus hepatitises betegek vizsgálatával van nemzetközi szinten is. A többi krónikus májbetegségben további adatokra van szükség a módszer hatékonyságának igazolásához.

Délután került sor a kongresszus fő témájának tárgyalására: „Májcirrhosis és infekciók”. Ebben a szekcióban öt előadás hangzott el dr. Tornai István és dr. Schneider Ferenc moderátorok közreműködésével. Az infekciók lényegesen gyakoribbak cirrhotikus betegekben (25-35%), mint a hasonló korú, kórházba kerülő emberekben. A fertőzések egyre súlyosabbak, rendkívül nagy a halálozásuk, egy hónapon belül a betegek kb. 30%-a, egy éven belül pedig 60%-a meghal. Kiemelt jelentősége van annak, hogy egyre gyakoribb a multirezisztens kórokozók jelenléte ezekben a fertőzésekben (ESLB-Enterobacterek, MRSA, Pseudomonas, Acinetobacter stb.). A bevezető előadásban a bakteriális transzlokáció jelentőségéről volt szó, amelynek során megváltozik a bélnyálkahártya barrierfunkciója és a bélflóra összetétele. Emellett figyelemre méltó az immunrendszer működésének zavara, a bakteriális infekciók súlyosságával egyre komolyabb az immunrendszer károsodása, és több szerv működési elégtelensége alakul ki. Ezzel foglalkozott az egyik nagy európai tanulmány, a CANONIC study, amelyben az Acute-on chronic liver failure (ACLF) legfontosabb jellemzőit vizsgálták. Ezeket az eredményeket ismertette Papp Mária tanárnő. Ludwig professzor úr az infekciók antibiotikus kezeléséről beszélt. Kiemelte, hogy a kb. 10 éve megállapított ún. empirikus antibiotikus kezelések hatékonysága a növekvő multirezisztens bakteriális nosocomialis fertőzések esetén már csak 40%, ami rávilágít arra, hogy jóval megfontoltabban kell az antibiotikumokat használni. Összefoglalta a pneumonia és a sepszis megfelelő kezelését is. Dr. Pár Alajos professzor úr beszélt az infekciók és cirrhosis egyéb szövődeményeiről. Bemutatta a vasoconstrictor-

(terlipressin és noradrenalin) és az albuminkezelés fontosságát, amelyek jelentősen csökkentik a mortalitást ezekben a kórképekben. Ezt követően az infekciók megelőzési lehetőségeiről hallottak a résztvevők. A fő témát a debreceni hepatológiai munkacsoport szervezte, bemutatásra került néhány friss közlemény is. Többek között felhívták a figyelmet, hogy előrehaladott cirrhosisban 10 mg/l feletti CRP-szint esetén az infekció valószínűsége szignifikánsan nagyobb, mint normális CRP mellett.

Ezen a konferencián szerepelt eddig a legtöbb nagyhírű nemzetközi szakértő. A konferencia kiemelt meghívottja volt prof. Graham Foster Londonból és prof. Pietro Lampertico Milánóból. G. Foster state-of-art előadást tartott a HCV kezelésének fejlődéséről, a jelenlegi kezelésekről és azokról az új készítményekről, amelyek piacra kerülése várható a közeljövőben. Kiemelte, hogy a kezeléseket nem szabad kizárólag a legsúlyosabb állapotú betegek számára korlátozni, mert akkor folyamatosan csak a legnehezebb betegeket kezeljük. Nem szabad megvárni a májzsugor kialakulását, hiszen a kevésbé előrehaladott betegséget könnyebb meggyógyítani. Az új gyógyszerek közül kiemelte a sofosbuvirt, de hozzátette, hogy G1 betegeknél ezt is csak az eddigi kettős kezeléssel (pegilált interferon és ribavirin) lehet adni, akár 24 hétig. A kezelés igen drága, feltehetően ezt Angliában is korlátozni fogják. A simprevir kiváló hatékonyságú hármas kombinációban a kezelést még nem kapott (naiv) és a korábban már kezelt (relapsusos) betegeknél. A 4. heti víruseredménnyel megjósolható a kezelés hatékonysága: akik ekkor nem HCV-PCR-negatívak, azokban nem érdemes a kezelést folytatni. Így a kezelés költséghatékonyra tehető. Az előadásokat követő kerekasztal-megbeszélésen Tornai István moderálásával Lampertico és Foster professzorok egy órán keresztül válaszoltak a résztvevők minden kérdésére. A közép-pontban természetesen itt is a vírushepatitisek kezelése volt. A B- és C-vírus hepatitisz kezelésének apró, de gyakorlati szempontból fontos részletei kerültek szóba. Emellett elmondták véleményüket a FibroScan vizsgálatról, annak sajnálatos hátrányairól is. A külföldi vendégek kifejtették, hogy még mindig megbízhatóbbnak tartják a májbiopsziát, és saját betegeikben ezt preferálják. Az elkövetkezendő években az új gyógyszerekkel a HBV teljes megfékezése, a HCV teljes gyógyítása megoldódhat. A két neves professzorral való közvetlen beszélgetés, a tapasztalatok megosztása a konferencia legkiválóbb eseménye volt. Hasonlóra eddig még nem került sor, ezért a mostani rendezvényt mindenki nagyra értékelte.

A HCV-vel összefüggő betegségek számának és a halálozás növekedése és az új kezelések hatékonysága felhívta a figyelmet a szűrőprogramok fontosságára. 2014. 07. 26-án a Hepatitis Világnap alkalmából a Vírusos Májbetegek Országos Egyesülete, a betegszervezetek és a Hepatológiai Centrumok országos szűrő- és felvilágosító kampányt szerveznek. A rendezvény

célja, hogy a betegséggel kapcsolatos tévhitet eloszlassák, hiteles információt közvetítsenek a lakosság felé és egyben lehetőség legyen HCV-szűrésre is.

A pénteki napon az OEP képviselői is végig részt vettek az előadásokon. Bidló Judit és Molnár Gábor végighallgatták a hazai és nemzetközi szakértők véleményét, eredményeit és munkáját, amely nagy segítséget jelent az ő munkájukhoz is.

A hepatológiai konferencia utolsó, szombati napja nem kevésbé volt tanulságos és érdekes, mint az előzőek. Kora reggel a szakma elismert képviselője, a friss Széchenyi-díjas Schaff Zsuzsanna professzor tartott rendkívül érdekes referátumot a primer hepatocellularis carcinoma kutatási eredményeiről. Az ő munkássága meghatározó a májdaganatok és a hepatitisz kutatásában. Kis András méltó tanítványként a legújabb kutatási eredményeikről számolt be, kiemelve a miRNS szerepét a májdaganatokban.

Ezután a májsebészek vették át a stafétabotot a délelőtti további részében. Prof. dr. Kóbori László a májtranszplantáció aktuális helyzetéről számolt be. Kiemelte az Eurotransplanthoz való csatlakozásunk jelentőségét, mennyire hasznos betegek számára, hogy időben jutnak szervekhez. Különösen az akut májtranszplantációra szoruló betegek életesélye nő ezzel a lehetőséggel. Jelenleg ennek a rendszernek köszönhetően 2 napon belül juthat májhoz a beteg akut májelégtelenség esetén. Természetesen továbbra is nagyon fontos, hogy minél több kórház legyen aktívan együttműködő a donorszervek biztosításában. A várólista hosszú, és évente a betegek mintegy egyharmada meghal a várakozási idő alatt. Igen színes és érdekes májsebészeti előadásokat hallhattunk dr. Nemes Balázstól, dr. Kupcsulik Péter professzor úrtól, majd dr. Doros Attila beszélt az intervenció radiológia lehetőségeiről. Végül két májcirrhosisos vérző beteg esetét ismertette interaktív módon dr. Gasztonyi Beáta és dr. Horvát Miklós, majd a pécsi egyetemről Vincze Áron tanár úr szemléletesen vázolta fel a különböző ajánlásokat.

A konferencián öt nagy gyógyszercég vett részt (Roche, Bristol-Myers-Squibb, Janssen, MSD, Fresenius-Kabi-Gilead). Szimpóziumaikkal és anyagi segítségével nagyban hozzájárultak a sikeres lebonyolításhoz.

A konferencián számos bejelentett előadás volt, ezek közül kiemelkedett a Sebészeti Klinika egérkísérletes előadása a v. portae ligáció utáni májregenerációról, amely a konferencia díjazott előadása lett. Az előadó a Májkutató Társaság díjában részesült, egyéves Orvosi Hetilap előfizetést kapott.

Ismét igen tartalmas, szakmailag rendkívül hasznos konferenciát zártunk. A szervező Felabor cég és Szalay Ferenc professzor úr megint kitűnő munkát végzett csapatával.

Dr. Werling Klára

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 45. NAGYGYŰLÉSE

Budapest, Hotel Novotel Centrum, 2014. november 27–29.

Előzetes program a témafelelősök, moderátorok nevével

2014. NOVEMBER 27., CSÜTÖRTÖK

- 8.50** **Megnyitó**
- 9.00-10.00** **Hematológia**
Masszi Tamás, Budapest, Losonczy Hajna, Pécs
- 10.00-11.00** **Fertőző betegségek**
Ternák Gábor Pécs, Schneider Ferenc
Szombathely
- Szünet**
- 11.30-13.00** **Elnöki szimpózium: Quo vadis medicina?**
Rác Károly, Budapest
- Ebéd**
- 14.00-15.00** **Tudományos ülés Szegedi Gyula
akadémikus emlékére**
Zehér Margit, Debrecen
- 15.00-16.00** **Szatellita szimpózium**
- Szünet**
- 16.30-18.00** **Bejelentett előadások és posztterek**
Hematológia, onkológia
Kardiológia, hypertonia

2014. NOVEMBER 28., PÉNTEK

- 9.00-10.30** **Genetika a belgyógyászatban**
Lakatos Péter, Budapest, Igaz Péter, Budapest
- Szünet**
- 11.00-12.30** **Endokrinológia**
Rác Károly, Budapest, Nagy Endre, Debrecen
- 12.30-13.00** **Közgyűlés, kitüntetések átadása**
- Ebéd**
- 14.00-15.00** **Szatellita szimpózium**
- 15.00-16.00** **Interaktív esetmegbeszélések**
Szalay Ferenc, Budapest,
- 16.00-18.00** **Bejelentett előadások és posztterek**
Endokrinológia, nefrológia, diabetológia
Gastroenterológia, hepatológia, egyéb

2014. NOVEMBER 29., SZOMBAT

8.00-9.00 **Posztterek vitája: Esetek, Hepatológia, IBD,
Immunológia, Pulmonológia, Egyéb**

A BELGYÓGYÁSZAT AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Előadók

9.00-10.45 Altorjai István, Debrecen
Jermendy György, Budapest
Karádi István, Budapest
Tóth Kálmán, Pécs
Gasztonyi Beáta, Zalaegerszeg

Szünet

11.15-13.20 Szathmári Miklós, Budapest
Hunyady Béla, Kaposvár–Pécs
Rácz István, Győr
Hersényi László, Budapest
Pákh Gábor, Esztergom
Ábrahám György, Szeged

Ebéd

14.00-16.00 **Csaláadorvosi szekció ülése**
Kalabay László, Budapest

16.00-16.30 **Tesztírás PhD hallgatók részére is**
Elnöki zárszó

Előadás/poszter összefoglalók beküldése és jelentkezés elektronikus úton:
mbtngy.felabor.hu honlapon keresztül az MBT 45. Nagy-gyűlés címszó alatt lehetséges.

További információ a technikai szervező címén:

felabor.hungary@gmail.com

TISZTELETTEL ÜDVÖZÖLJÜK A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG TAGJAIT

A Magyar Belgyógyász Társaság országos érdeklődésre számot tartó következő Nagygyűlésére 2014 őszén kerül ismét sor.

Lapunk, a Magyar Belorvosi Archívum ez évben is folytatja kiemelkedő munkáját. Az MBA-t ma a leg-rangosabb magyar nyelvű folyóiratok között tartják számon. A rendszeres, tartalmas megjelenés, a naprakész információk továbbítása a kitűnő szerkesztői és kiadói munka biztosítja azt, hogy Társaságunk folyóirata magas szinten betöltse hivatását.

A Nagygyűlés előadásainak összeállításánál az eddigi hagyományokat követjük, és fő témaként olyan témaköröket jelöltünk meg, amelyekben az utóbbi időben szemléletváltozás következett be, illetve amelyek már régen nem szerepeltek összefoglaló előadással Nagygyűlésünk programjában. Ezen kívül a szakmapolitika legaktuálisabb kérdéseinek bemutatására is sor kerül. A plenáris ülések mellett ez alkalommal is sor kerül szatellita szimpóziumokra, szabad előadásokra és poszterbemutatókra, valamint a családorvosok fórumára.

Kedves Kolléga! Reméljük, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság 2014. évi 45. Nagygyűlésén személyesen is üdvözölhetjük.

Őszintén reméljük, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság 45. Nagygyűlésének programja elnyeri tetszését és aktívan részt vesz kongresszusunkon előadóként és hallgatóként egyaránt.

A Társaság adatainak nyilvántartását 2014-ben is szeretnénk megújítani, ezért tisztelettel kérjük, hogy ha adataiban változást történt, akkor azt az alábbi elérhetőségeken jelezze (Jancsóné Gudman Krisztina Magyar Belgyógyász Társaság, 1088 Bp., Szentkirályi u. 46., fax: 06-1-266-4616, e-mail: gudman.krisztina@med.semmelweis-univ.hu, titkarsag@belgyogyasz-tarsasag.hu. A honlapra belépve is megteheti az adatok módosítását.

2014. évben esedékes tagdíj – 35 év felett 3500 Ft, 35 év alatt, illetve nyugdíjasnak 1500 Ft.

A tagdíjat csekken vagy bankátutalással kérjük befizetni. Kérjük, hogy a csekket olvashatóan töltsék ki, írják rá: MBT 2014 tagdíj.

A tagdíjat átutalással is ki lehet egyenlíteni a 11708001-20382306-os számlaszámlára. Ebben az esetben feltétlenül írják meg a nevüket (kiváltképpen ha cégen keresztül utalja), és tüntessék fel az MBT 2014. évi tagdíj megjelölést.

A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság XII. Országos Kongresszusát 2014. október 2–4. között Szilvásváradon („La Contessa” kastélyszálló) tartja.

Jelentkezés, illetve előadáscím és -kivonat beküldési határideje: 2014. május 31.

Részletek a www.haemostasis.hu honlapon

vagy

Dr. Kolev Kraszimir, Semmelweis Egyetem, Orvosi Biokémiai Intézet (1094 Budapest, Tűzoltó u. 37–47.;
Tel.: +36 (1) 459-1500/60035; Fax: +36 (1) 267-0031; E-mail: kolev.krasimir@med.semmelweis-univ.hu).

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztató a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor. Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszzerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatait, *könyvmértételeket és szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a "Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; **336**: 309-315., friss elektronikus változat: <http://www.ICMJE.org>) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadáskivonat vagy PhD értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinki Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system” szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közzésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevételével vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készíthet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, melyben a nyomdai hibák korrekciója és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazunk, lényeges, hogy az **adott kifejezés írásmódja egységes legyen.**
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnosztikus hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. cytoplasma, caryoplasma, gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint**, fonetikus javasoljuk általában írni: a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimeket (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 30 sor), két példányban beküldeni. A nyomtatott példányokon kívül a kéziratot elektronikus úton (e-mail: szatmik@bell.sote.hu) vagy CD-n is (a szövegszerkesztő program megjelenésével) be kell küldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos számadatok közzétételével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével.

Ábratípusok:

- **Vonalas ábra, diagram:** a szerző vázlata vagy kívánása alapján a kiadó által megbízott grafikus rajzolja meg. A szerző az ellenőrzött ábrát aláírásával fogadja el.
- **Fénykép:** *digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel* kérjük, lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvételt fogadhatók el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatarozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy ne a Word dokumentumba helyezve vagy PowerPointban elkészítve adják le az ábrákat, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!
- **Röntgenfelvétel:** digitális formában kérjük.

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltüntetésével), vagyis a **mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közzeléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve adójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közzeléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitarakás szükséges.

Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani, és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következőképpen: **Green J, Jot TS, Gold ML:** Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; **331**: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos cím- és rövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. **Wilson SE, Williams RA** (szerk.): *Vascular Surgery* 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: **Kaul S, Diamond GA:** Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145: 62-69. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetőnév szerint ábécésorrendben és sorszámozva kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszínvonalasabb orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

A közzésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi címét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail címét közölni.