

**2013.**  
LXXXVIII.  
évfolyam,  
2. e-szám



# ORVOS- KÉPZÉS

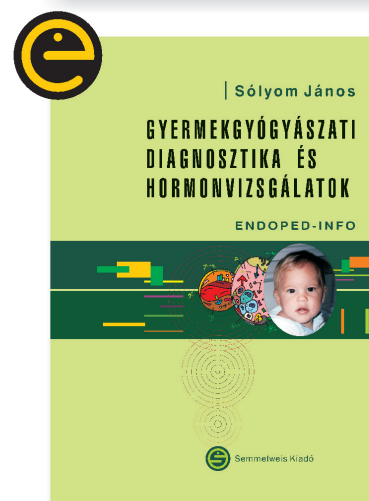
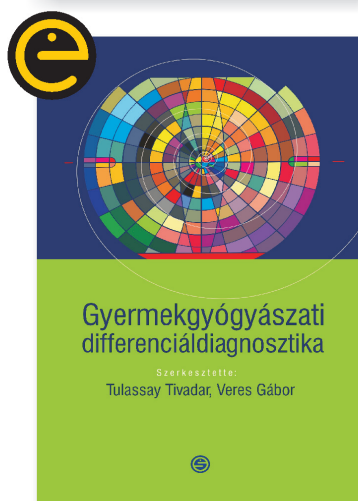
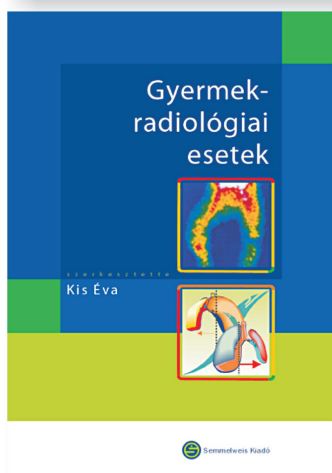
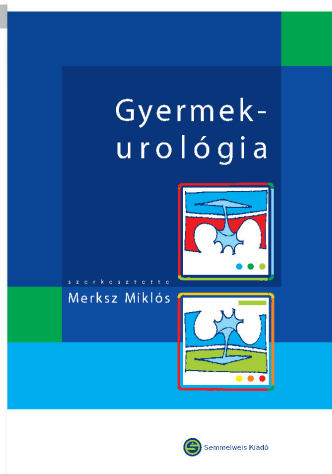
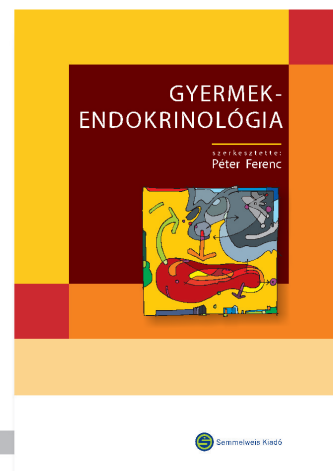
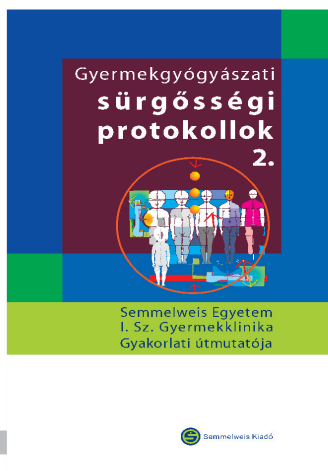
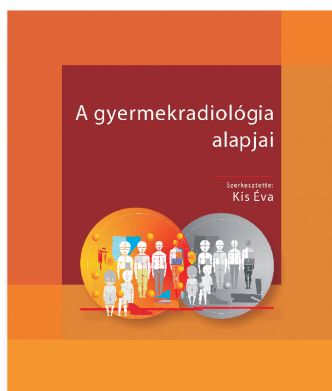


## **E-GYERMEKGYÓGYÁSZAT**

- ▶ Példakép-pen: Beszélgetés Dr. Spät András professzor úrral
- ▶ Koraszülöttek postnatalis cardiovascularis adaptációjának elősegítése
- ▶ D-vitamin a krónikus betegségek megelőzésében
- ▶ Hősök fehérjék a coeliakiában
- ▶ Mobilok a medicinában: okos telefonok, okos döntések?
- ▶ Almahéj-szindróma
- ▶ Sav-bázis háztartás klinikuma
- ▶ Icterus az újszülött- és csecsemőkorban



# A Semmelweis Kiadó gyermekgyógyászati könyveiből



[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

**LEGENDUS**  
Könyvesbolt

Budapest, Nagyvárad tér 4.  
Semmelweis Egyetem, NET Aula  
Tel., fax: 210-4408

**EOK**  
Könyvesbolt

Budapest IX., Tűzoltó utca 37-47.  
Tel.: 459-1500/60000

e-könyvként is kapható





## FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla  
merkely.bela@kardio.sote.hu

## FŐSZERKESZTŐK

Gál János  
janos.gal67@gmail.com

Langer Róbert  
roblanger@hotmail.com

Veres Gábor  
veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

### Graduális képzés

Matolcsy András  
matolcsy@korb1.sote.hu

### PhD-képzés

Szél Ágoston  
szel@ana2.sote.hu

### Szakorvos-továbbképzés

Szathmári Miklós  
szatmik@bel1.sote.hu

### Rezidens- és szakorvosképzés

Preda István  
predadr@gmail.com

### Tagok

Ádám Veronika, Bereczki Dániel, Bitter István, Csermely Péter, de Châtel Rudolf, Dobozy Attila, Eckhardt Sándor, Édes István, Fazekas Árpád, Fejérvy Pál, Fekete György, Halász Béla, Karádi István, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Losonczy György, Magyar Kálmán, Mandl József, Muszbek László, Nagy Károly, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Petrányi Győző, Répássy Gábor, Rigó János, Réthelyi Miklós, Romics Imre, Rosivall László, Sótonyi Péter, Szendrői Miklós, Szirmai Imre, Szollár Lajos, Telegdy Gyula, Tompa Anna, Tóth Miklós, Tulassay Zsolt, Tulassay Tivadar, Vasas Lívía, Vincze Zoltán, Zelles Tivadar

### Szerkesztőségi titkár

Szelid Zsolt  
orvoskezes@kardio.sote.hu

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata  
2013; LXXXVIII. évfolyam, 2:249-410.

**Orvosképzés Szerkesztőség:**  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

### Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

**Telefon:** 210-4403

**Fax:** 210-0914, 459-1500/56471

### Internet honlap:

www.semmelweiskiado.hu

**E-mail:** info@semmelweiskiado.hu  
orvoskezes@semmelweiskiado.hu

### Szerkesztő:

VINCZE JUDIT  
vincze.judit@mail.datanet.hu

### Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

### Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ  
tancos@mail.datanet.hu

### Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA  
**Telefon:** 215-1401, 06 20/ 221-5265  
kovver@net.sote.hu

ISSN 0030-6037



Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másolásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.



## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata  
2013; LXXXVIII. évfolyam, 2:249-410.

## E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóiratot a  
[www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok](http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok)  
oldaláról!

E lapszám **TESZTKÉRDÉSEI**  
megtalálhatók:  
[e-orvoskepzes.semmelweis-univ.hu](http://e-orvoskepzes.semmelweis-univ.hu)

## Tartalom

	Veres Gábor előszava . . . . .	253
	<b>PÉLDAKÉP-PEN</b>	
	Spät András . . . . .	255
	<b>ÖSSZEFOGLALÓ TANULMÁNY</b>	
Tulassay Tivadar	Újabb lehetőségek a koraszülöttek postnatalis cardiovascularis adaptációjának elősegítésében <i>New potentials in preterm postnatal cardiovascular adaptation</i> . . . . .	259
Szabó András	A D-vitamin jelentősége a krónikus betegségek megelőzésében <i>Vitamin D in the prevention of chronic diseases</i> . . . . .	266
Maurovich-Horváth Pál	Vulnerábilis koszorúér-plakkok vizsgálata: Genomikától a képi markerekig . . . . . <i>Vulnerable coronary plaques: from genomics to markers of imaging</i> . . . . .	275 275
	<b>KUTATÓI FÓRUM</b>	
Igaz Péter	Endokrin daganatok és immun-neuroendokrin kölcsönhatások molekuláris, bioinformatikai és klinikai vizsgálata <i>Molecular, bioinformatics and clinical studies on endocrine tumours and immune-neuroendocrine interactions</i> . . . . .	279
Mócsai Attila	Hemopoetikus eredetű sejtek jelátvitelének egészséges és kóros körülmények között <i>Hematopoietic cell signaling in health and disease</i> . . . . .	283
Lippai Rita Veres-Székely Apor Sziksz Erna Szebeni Beáta Ónody Anna Pap Domonkos Veres Gábor Arató András Tulassay Tivadar Vannay Ádám	A hő sokk fehérjék szerepe coeliakiában <i>Heat shock proteins in celiac disease</i> . . . . .	286
	<b>DIGITÁLIS TECHNIKA AZ ORVOSLÁSBAN</b>	
Cseh Áron	Mobilalkalmazások a betegellátásban – Okos telefonok, okos döntések? <i>Mobil application in the Medicine - Smart phones, smart decisions?</i> . . . . .	293
	<b>KÉP-ZÉS (egy kép, egy betegség)</b>	
Malik Anikó	Pernio bőrlégsége. Primer és szekunder formák <i>Primery and secondary forms of pernio</i> . . . . .	297
Vojnisek Zsuzsanna Dezsőfi Antal	Megtévesztő intrahepaticus cholestasis: Alagille-szindróma <i>Alagille-syndrome</i> . . . . .	298
Cseh Áron Mátyus István	„Almahéj-szindróma” – a veleszületett bélatriesia egyik ritka formája <i>Apple-peel syndrome as rare form of congenital bowel atresia</i> . . . . .	300
Jermendy Ágnes Rudas Gábor Schaff Zsuzsa	Autoimmun szklerotizáló cholangitis csecsemőkori esete <i>Autoimmune sclerosing cholangitis in infancy?</i> . . . . .	303

Dezsőfi Antal Szeifert Lilla Farkas Viktor Kovács Tibor	Anyagcserebetegség és mioklonus epilepszia <i>Inborn error of metabolism and myoclonic epilepsy . . . . .</i>	305
Müller Katalin Eszter Veres Gábor	Peutz–Jeghers-szindróma <i>Peutz-Jeghers syndrome . . . . .</i>	307
Prókai Ágnes Farkas Viktor	Sclerosis tuberosa és az új terápiás lehetőségek <i>Sclerosis tuberosa and new therapeutic options . . . . .</i>	309
<b>BETEGÁGY-LABOR HÍD</b>		
Kenesei Éva	A gyulladásos markerek és diagnosztikus értékük újszülött- és gyermekkorban <i>Characteristics of inflammatory-diagnostic markers in newborns and children . . . . .</i>	313
Tóth-Heyn Péter	A sav-bázis háztartás zavarainak klinikuma <i>Characteristics of acid-base disorders . . . . .</i>	319
Kovács Gábor	A gyermekkori immun thrombocytopenia (ITP) differenciáldiagnózisa és korszerű ellátása <i>Differentialdiagnosis and new therapy for pediatric immune thrombocytopenia (ITP) . . . . .</i>	325
Sinkovits György Prohászka Zoltán	A komplementrendszer szerepe a thromboticus microangiopathiák patogenezisében <i>Update on the role of the complement system in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies . . . . .</i>	331
Dezsőfi Antal	Magas bilirubinérték (icterus) újszülött- és csecsemőkorban <i>Hyperbilirubinemia in infancy and in children . . . . .</i>	338
<b>DIFFERENCIÁL- DIAGNOSZTIKA</b>		
Dérfalvi Beáta	Akut és krónikus arthritisek gyermekkorban <i>Acute and chronic arthritis in pediatrics . . . . .</i>	343
Körner Anna	A gyermekdiabetológia újabb kihívásai <i>New challenges in pediatric diabetes . . . . .</i>	348
Derzbach László	Elhízás gyermekkorban <i>Obesity in pediatrics . . . . .</i>	354
Halász Zita	Növekedési retardáció a gyermekkorban <i>Growth failure in pediatrics . . . . .</i>	360
Arató András	A krónikus hasmenés differenciáldiagnózisa <i>Differentialdiagnosis in chronic diarrhea . . . . .</i>	367
Müller Katalin Eszter Veres Gábor	Hypoproteinaemia és fehérjevesztő enteropathia <i>Hypoproteinemia and protein losing enteropathy . . . . .</i>	377
Reusz György	Gyermek- és serdülőkori hypertonia <i>Hypertension in children and teenagers . . . . .</i>	383
Szabó J Attila	Haematuria gyermekkorban <i>Haematuria in childhood . . . . .</i>	388
Krikovszky Dóra Kovács Lajos	Köhögés differenciáldiagnosztikája <i>Differentialdiagnosis for cough . . . . .</i>	395
Garami Miklós Jakab Zsuzsanna Györgyi Zoltán	Gyermekkori csonttumороk <i>Bone malignancies in childhood . . . . .</i>	399
<b>ORVOSTÖRTÉNELEM</b>		
Cserháti Endre	Az orvostudomány sikerei: a diftériás megbetegedés története ● <i>Diphtheria-story: success in Medicine . . . . .</i>	405





# EVIS EXERA III

endoszkópos rendszer,  
a technológiai fejlődés legújabb vívmánya.



EVIS EUS



**OLYMPUS**  
Your Vision, Our Future

EndoTherapy

**ANAMED**  
ANALYTICAL MEDICAL INSTRUMENTS KFT.



DR. VERES GÁBOR

I. Sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

## Tisztelt Orvosok, Kutatók a Semmelweis Egyetemen!

Egy új, elektronikus úton terjesztett lapot „tartanak a virtuális kezükben” az olvasók. Az E-orvosképzés elsődleges célja, hogy az orvoslás sokszínűségét, a folyamatos továbbképzés szükségességét erősítse minden kutatóban, orvosban itt, a Semmelweis Egyetemen. Természetesen Merkely Béla professzor úr vezette „papíralapú” „Orvosképzés” továbbra is megmarad, mint fő elem. Itt csupán arról van szó, hogy költségkímélő céllal indítunk egy PDF formában terjesztendő változatot: az E-orvosképzést.

### „Step-up-down” kíváncsi vagyok

Ha megnyitjuk az egyetemi honlapot ([www.semmelweis-egyetem.hu](http://www.semmelweis-egyetem.hu)), akkor a fejlécben előtűnik a Kutató-Elitegyetem felirat. A cím és a mögöttes tartalom minden egyetemi polgárt kötelez arra, hogy folyamatosan képezze magát, továbbá élje át azt az élményt, hogy igazán jó orvossá csak akkor válhat, ha nem idegen tőle a kutatói tudományos igényesség. Az Egyetem hármasságának megfelelni (gyógyítás, továbbképzés-tanulás, kutatás) igazán embert próbáló feladat, egyesek szerint lehetetlen...

Logikus lehet az a nézet, hogy igen nehéz az áldozatos, mindennapok gyógyítása és a nehezebben értelmezhető, bonyolultabb alap kutatások eredményeit szintetizálni a hétköznapi életünkben. Valójában egyik sincs meg a másik nélkül. Az angolszász eredetű „step-up-down” elmélet szerint mindenkinek egy lépcsőt fel vagy le kell lépnie. A kutatásban elmélyedt kollégáknak el kell tudni érni, hogy az olykor elvontabb, magasröptű eredményeiket „le tudják hozni a földre”, el tudják magyarázni, hogy mi a jelentősége annak az adott kutatásnak. Másrészt mindennapok empátiás és figyelmes alapellátását végző orvosokban kell lenni egy tudományos igényességnek, hogy érdekelje őket az, hogy milyen mechanizmus áll az emelkedett CRP háttérben, vagy éppen mi a HSP jelentősége coeliakiában.

### Okostelefonok és Meskó Bertalan

Vegyük kézbe a mobiltelefonunkat, hasonlítsuk össze ezt és a 10 évvel ezelőt, vegyük észre, hogy mennyit változott a világ, pedig ez csak egy telefon és csak 10 év. Az elmúlt években az okostelefonok térhódítása az orvosi körökben egyértelmű: az okostelefonnal rendelkező orvosok aránya a 2012-es évhez képest 10%-kal nőtt, jelenleg kb. 40%. Különösen a házi orvosok körében figyelhető meg jelentős növekedés a tavalyi évhez képest (14%). Nagyon fontos, hogy az okostelefonokat okosan használjuk. Büszkéek lehetünk arra, hogy a közösségi médiában az egyik legnagyobb szaktekintély egy magyar 28 éves orvos: Meskó Bertalan, aki rendszeresen tart előadásokat a Yale, Harvard, Stanford és a Semmelweis Egyetemen. Az orvosi információk szűrésében alkot kimagaslót. Míg egy könyvtárban olvasgató idősebb professzor 2-3 cikket olvas el, amit 20-30 cikkből válogat ki, Meskó-módszerrel ugyanezt a 2-3 közleményt, adott orvosra szabott módszerrel – 100 000 közleményből válogatják ki számára. Az

E-orvosképzésben indított mobil-applikációs sorozatot is az okostelefonok térhódítása miatt indítjuk. A számos lehetőség közül kiemelésre érdemes, hogy egy 20 dolláros tok segítségével az iPhone kiváló minőségű EKG készítésre is alkalmas.

## **KÉPzés és az Útravaló-tudnivaló**

Közhely vagy nem: az idő gyorsul, egyre kevésbé van időnk hosszabb lélegzetű közleményeket végigolvasni, minden részletben elmélyedni. Ennek megfelelően indítjuk a KÉPzés rovatot, ahol egy képhez egy rövid, lényegre törő esetismertetést olvashatunk. Másrészt a közlemények végén lesz egy útravaló-tudnivaló, egy „take home message”, ami önmagában is tömören összefoglalja, mit ne felejtünk el, mit vigyünk magunkkal holnapra.

A figyelmet szolgálja továbbá, hogy minden közlemény végén pár kérdés rákérdez majd a legfontosabb tudnivalókra. A kérdések az egyetemi honlapon az Oktatás/E-learning felületen érhetők el, köszönet *Kokovay Ágnes* docens asszonynak és kollégáinak érte.

## **Miért 195 000 Ft a jutalom?**

Hogyan lehetne motiválni az orvosokat, kutatókat, hogy olvassák el a cikkeket és töltsék ki a számítógép generálta kérdéssort? Biztos nem mindenki ért egyet azzal, hogy a tesztek legjobb megoldóját pénzzutalomban részesítjük, de jelenleg ennél jobb ösztönző erőt nem találtunk. Az orvos, aki a tesztet a legtöbb jó válasszal oldja meg, 195 000 Ft jutalomban\* részesül. Amennyiben pontegyenlőség alakul ki, a rövidebb megoldási idő dönt. Természetesen bízunk abban, hogy idővel, egy jó lap szerkesztésével pénz nélkül is motiváltak lesznek a kollégák. A jutalom 195 ezer Ft-ja onnan eredeztethető, hogy 2013-ban ennyi éves lenne Semmelweis Ignác, egyetemünk névadója.

*Veres Gábor*  
E-orvosképzés szerkesztője

**e - o r v o s k é p z e s . s e m m e l w e i s - u n i v . h u**

\* A tárgyeremény értéke a személyi jövedelemadóról szóló 1995. évi CXVII. törvény 2. § (6) bekezdése és a 28. § alapján a nyertes magánszemély egyéb jövedelmének minősül. A magánszemélynek a jövedelemadó előleget, az Szja tv. 46. § (9) bekezdése alapján a jövedelemszerzés (ajándék átadásának időpontja) negyedévet követő hónap 12-ig kell megfizetnie az adóhatóság részére.



## Spät András

### Spät András akadémikus úrral beszélget Veres Gábor

Az E-Orvosképzésben ezt a rovatot azért szeretnénk indítani, hogy a fiatal kutatók és orvosok lássák, hogy a Semmelweis Egyetem legelismertebb vezető kutatói, orvosai, hogyan indultak a pályájuk elején, és most, életútjuk zenitén miként vélekednek néhány momentumról. A rovat címének a **PÉLDA-KÉP-PEN** elnevezést adtuk, amelynek a PEN részéről engedjenek meg egy gondolatot. Itt a PEN szó nemcsak arra utal, hogy a képeket és a gondolatokat le kell írni, hanem utal *Bíró Lajosra*, a golyóstoll felfedezőjére is. Egy esős délutánt követően, amikor az aszfalton már felszáradt a nedvesség a tócsák között, *Bíró Lajos* focizott a fiával. A labda átgurult egy víztócsán, majd a száraz aszfalton egy nedves csíkot húzott. Ez a jelenet milliószor megtörténhetett már korábban, de *Bíró Lajos* a homokára csapott és másnap fölfedezte a golyóstollat.

.....  
Kedves Kollégák! Vegyenek Önök is, vegyetek Ti is észre valami hasonlót, van még sok guruló labdához és esőfolthoz hasonló jelenség a környezetben...



– Sok év kutatói múlt, oktatás, szervezési munka, vezető pozíciók, Akadémia, széles körű elismertség áll a háttér mögött. Hogyan emlékszel vissza a kezdetekre: hogyan lettél kutató?

– Eredeti vágyam az volt, hogy belgyógyász legyek, azonban II. évben *Bálint Péter* professzor és *Hársing László* (akkor még) docens előadásai annyira lenyűgöztek, hogy az Élettani Intézet diákkörében is szerettem volna dolgozni. Félévi négyes kollokviumom és a KISz-tagság hiány miatt erre aligha volt remény, ezért a téli vizsgaidőszak végén *Jánossy György* (későbbi londoni immunológus professzor) barátommal két hét



*A csapat, amely elsőként írta le helyesen az angiotenzin II hatására bekövetkező foszfoinozítid – inozitol-foszfát választ (Hunyady László, Enyedi Péter, Balla Tamás és Spät András, 1984)*

alatt megírtuk a vesekeringés témakörből kiírt rektori pályamunkát. Sikeresen, hét pályázó közül a 3. helyen végeztünk, s így bekerülhettem az Élettanra. Diákkörösként korábbi gyakorlatvezetőm, *Sturcz József* akkor alakult aldosteron csoportjában dolgoztam és VI. évben végül is az élettant választottam pályámul. Az első években az aldosteronválasztás szabályozását vizsgáltuk, mai mércével igen primitív, de nagyon munkaigényes módszerekkel. Akkor tanultam meg a kísérletes munka alapjait, azt is, hogy keményen kell dolgoz-

ni, s a *csornaja robotát* (aki nem tanult oroszul: a piszkos munkát) is el kell végezni. Utólag rájöttem, hogy eredményeink jelentős része műtermék volt, de meggyőződésem, hogy adataink ma is reprodukálhatók lennének.

– *Ki volt a tanítómestered? Mi volt az a mondat, az a gesztus, ami még most is benned él és segített abban, hogy az legyél, aki lettél?*

– Tanítómesterem, *Ejgil Bojesen* zseniális endokrinológus volt, akinek koppenhágai laboratóriumában 28 évesen fél évet dolgoztam. Nevéhez fűződött az akkor legérzékenyebb és legspecifikusabb aldosteron analitikai módszer, amelynek segítségével elsőként mért vérplazmában aldosteronkoncentrációt ( $10^{-10}$ – $10^{-9}$  M!). Több közleménye standard citátum volt. Ő mutatta meg számomra, hogy a tudományt hogyan kell művészetként tisztelni és művelni. Mellette tanultam meg a mikroanalitika módszertani alapjait, és mellette tapasztaltam, hogy az élettan kutatásához a biokémiára is abszolút szükség van. És az általad kérdezett mondat másik felére a válasz: amikor kimutattam, hogy a veselő lipidek fokozzák az *in vitro* aldosteron termelést, azt mondta: „*De azt ugye tudod, hogy a zsírsavak fokozzák a mitokondrium permeabilitását!*” Nem tudtam. Másnap megvásároltam egy kitűnő biokémiai kézikönyvet, amelynek későbbi kiadását még ma is gyakran előveszem.

– *Milyennek látod jelenleg a kutatás helyzetét egy elméleti intézetben? Mennyiben más most egy fiatalnak a helyzete, összehasonlítva 10 vagy 30 évvel korábbi korszakkal?*

– A kutatáshoz szükséges műszerfejlesztésnek és ezzel együtt a költségeknek nincs felső határunk, ennek megfelelően Európában is csak kevés laboratórium képes csúcsteljesítményre. Magyarországon ilyen igénnyel fellépni irreális. A kutatás finanszírozásánál azonban nem szabad arról megfeledkezni, hogy kiművelt emberfők nélkül az ország a külföld eredményeit sem tudná hasznosítani. A mi területünkön pedig tudományt is csak az tud tanítani, aki azt maga is műveli. Az Élettani Intézetben a kutatás feltételei – részben pályázati pénzeknek, részben az idegen nyelvű oktatásnak köszönhetően – viszonylag jók, de általánosságban ez már nem mondható el. Az orvostudományi kutatások eddig az OTKA és/vagy tárcaszintű támogatásokra épültek.

Tárcaszintű pályázati támogatás második éve nincs. Az OTKA évi költségvetése ugyan két évvel ezelőtt emelkedett, de (a GDP %-ában számolva) még mindig 20%-kal elmarad a tíz évvel korábbi kerettől. Példamutató kezdeményezés volt az MTA Lendület pályázata, amelyet kiemelkedően eredményes, 40 év alatti kutatók nyerhettek el. Hatalmas összeget, viszont csak igen kevesen. Kiszámú kutatólabor, bármilyen jól finanszírozott is, a kutatói (és oktatói !) utánpótlást nem biztosíthatja.

Ami a fiatalok helyzetét illeti: a kutatási feltételek ma biztosan sokkal jobbak, mint 30 évvel ezelőtt. Akkor pályázatok nem léteztek, kizárólag az intézetvezető döntötte el, hogy az intézeti költségvetésből ki mennyit kaphat. Ma lehetőségünk van nemzetközi (döntően uniós) támogatásokért is versenyeznünk. A felszerelés vitathatatlanul jobb, s az import vegyszereket sem kell 1 évvel előbb megrendelni. Viszont a mai fiataloknak az elvárásaik is mások. Ez vonatkozik mind a kutatási feltételekre, mind a megélhetési körülményekre. S ami ez utóbbit illeti, egy évtizede az oktatói bérek nem javultak. Ennek tulajdonítható, hogy pl. az intézetünkben az összes fiatal orvos vagy éjszakai ügyeleteket vállal, vagy jelentős óraszámban az idegennyelvű oktatással egészíti ki fizetését. Ez hosszú távon a színvonalas kutatással összeegyeztethetetlen.

– *Sokan vélekednek úgy, hogy az Egyetem első 3 évében nagyon magas színvonalú az oktatás, de utána már nem annyira. Mi a véleményed erről és hogyan lehetne ezen segíteni?*

– A preklinikai tárgyak oktatásának magas színvonalát külföldi vélemények ismételt megerősítették, ennek megtartására törekednünk kell. Egyrészt el kell kerülni azt a többször tervezett reformot, amely az orvosképzés modernizálását döntően az elméleti tárgyak oktatásának „reformálásával” képzelel. Szerintem nem a tantárgyak és tanszékek nevét kell időnként megváltoztatni, hanem a tananyagot kell állandóan megújítani, a rokon tárgyak anyagát összhangba kell hozni (de nem kifogásolva egy-egy fontos kérdés ismételt tárgyalását) és oda kellene figyelni a hallgatók, elsősorban a jó eredményeket felmutató hallgatók kritikáira is. Másrészt megfelelő fizetésekkel is biztosítani kellene a tehetséges fiatal oktatók megmaradását a hazai pályán. A klinikai oktatás problémáit illetően nem vagyok kompetens.

– *Ha nem lehattél volna orvos, akkor mi lettél volna?*

– Gimnáziumban az orvosi pálya és az angol-latin szakos tanári pálya között ingadoztam. Végül, nagyobbik lányom szerezte első két diplomáját latinból és angolból.

– *Hosszú és értékes kutatói pályád során milyen tapasztalatot láttál, amiből a legtöbb fiatal most okulhatna?*

– Kutatómunkám egyik eredménye vagy inkább nyeregsége volt számos kiváló kutató barátságát elnyerni. A legjobbakra, mint pl. a már említett *Bojesenre*, a G-féhérjéket felfedező *Rodbellre*, a kiemelkedő inzulinkutató *Wollheimre* avagy az exokrin szekréciós folyamatok mechanizmusát feltáró *Petersenre* egyaránt jellemző volt a régi polihisztorokra emlékeztető nyitottság. Ugyanez jellemezte *Szentágothai Jánost* is. Ezeket a tudósokat a saját kutatási területüktől távoli témák is érdekelték, de emellett otthonosak voltak a szépirodalomban, a képzőművészetekben és a zenében is. A szakmai nyitottság számos ötlettel járult hozzá kísér-

let tervezésükhöz, a szép iránti vonzódásuk pedig örömtelibbé tette életüket. Sajnos, úgy látom, hogy fiatal kollégáink általában csak saját szűk kutatási területüket figyelik, de a kellő nyitottság hiánya szakmai fejlődésüket gátolhatja, s a világ alapos megismerésének hiánya mai világunkban veszélyeket rejt magában.

– *Ha egy gondolatban meg kellene fogalmaznod, hogy mit üzensz a jelen és jövő kutatóinak, akkor mi lenne ez? Mi a „útravaló” üzeneted?*

– Az vállalkozzék kutatói pályára, aki szereti megérteni a jelenségek közötti összefüggést, s hajlandó a leírt magyarázatokban akkor is kételkedni, ha azok nagy tekintélyű szerzőktől származnak. A kételkedésre viszont szükség van saját eredményei értékelésénél is, ehhez viszont szükséges, hogy a kutató tisztában legyen saját tudásának határaival. A kísérleti eredményekből levont következtetéseknél szabad tévedni, de az eredményeknek megbízhatóknak, reprodukálhatóknak kell lenniük. S aki kutatónak megy, készüljön fel arra, hogy több lesz a kudarc, mint a siker. Viszont övé a gondolkodás szabadsága.



# Legyen ellenőrzése alatt a protein és energia egyensúly



## Rövidített alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírások dátuma: 2012. 07. 13.

### Olímel 9 g/l nitrogén elektrolitokkal emulziós infúzió

OGYI-T-21830/07 (6 x 1000 ml); OGYI-T-21830/08 (4 x 1500 ml); OGYI-T-21830/09 (4 x 2000 ml)

Az Olímel 9 g/l háromrekeszes zsákból kerül forgalomba. Az egyes zsákok tartalma egy glükózoldat kalciummal, egy lipidemulzió és egy aminosavoldat egyéb elektrolitokkal.

	Egy háromrekeszes zsák tartalma		
	1000 ml	1500 ml	2000 ml
27,5%-os glükózoldat	400 ml	600 ml	800 ml
14,2%-os aminosavoldat	400 ml	600 ml	800 ml
20%-os lipidemulzió	200 ml	300 ml	400 ml

**Terápiás javaslatok:** Az Olímel felnőttek és 2 év fölötti gyermekek parenterális táplálására szolgál abban az esetben, ha a per os vagy enterális táplálás nem lehetséges, nem elegendős vagy ellenjavallt.

**Adagolás és alkalmazás:** Az adagolás a beteg energiaigényétől, klinikai állapotától, testtömegétől és az Olímel összetevőinek metabolizálására való képességétől, valamint a per os/enterális úton bevitt további energia- vagy fehérjemennyiségtől függ. Ezért a zsák méretének kiválasztásakor figyelembe kell venni ezeket a tényezőket. Az infúziós sebességet általában az első órában fokozatosan növelni kell, majd utána a beállításkor figyelembe kell venni a beadandó adagot, a napi bevitt mennyiséget és az infúzió időtartamát.

**Felnőttek:** Az Olímel esetében a maximális napi adag meghatározásához a bevitt aminosav mennyiségét kell kiszámítani. 35 ml/ttkg-os mennyiség megfelel 2,0 g/ttkg aminosavnak, 3,9 g/ttkg glükóznak, 1,4 g/ttkg lipideknek, 1,2 mmol/ttkg nátriumnak és 1,1 mmol/ttkg káliumnak. 70 kg testtömegű beteg esetében ez napi 2450 ml Olímel beadását jelenti, ami 140 g aminosav, 270 g glükóz és 98 g lipid (kb. 2058 nemfehérje kcal és 2622 teljes kcal) bevételét eredményezi. Az Olímel esetében a maximális infúziós sebesség 1,8 ml/ttkg/óra, ami 0,10 g/ttkg/óra aminosavnak, 0,19 g/ttkg/óra glükóznak és 0,07 g/ttkg/óra lipidek felel meg. **2 évnél idősebb gyermekek:** Gyermekpopulációban nem végeztek vizsgálatokat. A napi (ttkg-ra vonatkoztatott) folyadék-, nitrogén- és energiaszükséglet a korral folyamatosan csökken. Kisgyermeknél általában javasolt kis adaggal (12,5–25 ml/ttkg) kezdeni az infúziót, és ennek fokozatos növelésével elérni a maximális adagot.

**Ellenjavallatok:** koraszülöttek, csecsemők vagy 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén, a tojás-, szója-, földimogyoró-fehérjékkel, illetve a készítmény bármely ható- vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység, az aminosav-anyagcsere veleszületett rendellenességei, súlyos hiperlipidémia, vagy a lipidanyagcsere súlyos zavara, amelyet hipertrigliceridémia jellemez, súlyos hiperlipidémia, a nátrium, kálium, magnézium, kalcium és/vagy foszfor kórosan magas plazmakoncentrációja. **Klinikai vizsgálatból származó, gyakori mellékhatások:** tachycardia, anorexia, hipertrigliceridémia, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hipertenzió.

**Különleges figyelmeztetés:** NE ALKALMAZZA PERIFÉRIS VÉNÁN KERESZTÜL! Az Olímel nem adható 2 év alatti gyermekek számára. A teljes parenterális táplálatok túl gyors beadása súlyos következményekkel járhat vagy halált is okozhat.

**ATC kód:** B05 BA10. **Felhasználhatósági időtartam:** 2 év **Megjegyzés:** keresztjelzés nélkül **Osztályozás:** II/3 csoport

### PeriOlímel 4 g/l nitrogén elektrolitokkal emulziós infúzió

OGYI-T-21829/01 (6 x 1000 ml); OGYI-T-21829/02 (4 x 1500 ml); OGYI-T-21829/03 (4 x 2000 ml); OGYI-T-21829/04 (2 x 2500 ml)

Az PeriOlímel 4 g/l háromrekeszes zsákból kerül forgalomba. Az egyes zsákok tartalma: egy glükózoldat kalciummal, egy lipidemulzió és egy aminosavoldat egyéb elektrolitokkal.

	Egy háromrekeszes zsák tartalma			
	1000 ml	1500 ml	2000 ml	2500 ml
18,75%-os glükózoldat	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
6,3%-os aminosavoldat	400 ml	600 ml	800 ml	1000 ml
15%-os lipidemulzió	200 ml	300 ml	400 ml	500 ml

**Terápiás javaslatok:** A PeriOlímel felnőttek és 2 év fölötti gyermekek parenterális táplálására szolgál abban az esetben, ha a per os vagy enterális táplálás nem lehetséges, nem elegendős vagy ellenjavallt.

**Adagolás és alkalmazás:** Az adagolás a beteg energiaigényétől, klinikai állapotától, testtömegétől és a PeriOlímel összetevőinek metabolizálására való képességétől, valamint a per os/enterális úton bevitt további energia- vagy fehérjemennyiségtől függ. Az infúziós sebességet általában az első órában fokozatosan növelni kell, majd utána a beállításkor figyelembe kell venni a beadandó adagot, a napi bevitt mennyiséget és az infúzió időtartamát. **Felnőttek:** A PeriOlímel esetében a maximális napi adag meghatározásához a bevitt aminosav mennyiségét kell kiszámítani. 40 ml/ttkg-os mennyiség megfelel 1 g/ttkg aminosavnak, 3 g/ttkg glükóznak, 1,2 g/ttkg lipideknek, 0,8 mmol/ttkg nátriumnak és 0,6 mmol/ttkg káliumnak. 70 kg testtömegű beteg esetében ez napi 2800 ml PeriOlímel beadását jelenti, ami 71 g aminosav, 210 g glükóz és 84 g lipid (kb. 1680 nemfehérje kcal és 1963 teljes kcal) bevételét eredményezi. A PeriOlímel esetében a maximális infúziós sebesség 3,2 ml/ttkg/óra, ami 0,08 g/ttkg/óra aminosavnak, 0,24 g/ttkg/óra glükóznak és 0,10 g/ttkg/óra lipidek felel meg. **2 évnél idősebb gyermekek:** Gyermekpopulációban nem végeztek vizsgálatokat. A napi (ttkg-ra vonatkoztatott) folyadék-, nitrogén- és energiaszükséglet a korral folyamatosan csökken. Kisgyermeknél általában javasolt kis adaggal (12,5–25 ml/ttkg) kezdeni az infúziót, és ennek fokozatos növelésével elérni a maximális adagot.

**Ellenjavallatok:** koraszülöttek, csecsemők vagy 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén, a tojás-, szója-, földimogyoró-fehérjékkel, illetve a készítmény bármely ható- vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység, az aminosav-anyagcsere veleszületett rendellenességei, súlyos hiperlipidémia, vagy a lipidanyagcsere súlyos zavara, amelyet hipertrigliceridémia jellemez, súlyos hiperlipidémia, a nátrium, kálium, magnézium, kalcium és/vagy foszfor kórosan magas plazmakoncentrációja. **Klinikai vizsgálatból származó, gyakori mellékhatások:** tachycardia, anorexia, hipertrigliceridémia, hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hipertenzió. **Különleges figyelmeztetés:** A PeriOlímel nem adható 2 év alatti gyermekek számára. A teljes parenterális táplálatok túl gyors beadása súlyos következményekkel járhat vagy halált is okozhat.

**ATC kód:** B05 BA10. **Felhasználhatósági időtartam:** 2 év **Megjegyzés:** keresztjelzés nélkül **Osztályozás:** II/3 csoport

# Újabb lehetőségek a koraszülöttek postnatalis cardiovascularis adaptációjának elősegítésében

New potentials in preterm postnatal cardiovascular adaptation

## Tulassay Tivadar

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

E-levél: [tulassay.tivadar@med.semmelweis-univ.hu](mailto:tulassay.tivadar@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A magzati életből az extrauterin életbe való átmenet az egyik legtöbb kockázatot jelentő időszak. Fiziológias körülmények között is olyan élettani szabályozásváltozások zajlanak le, amelyeket a későbbi élet során sosem figyelhetünk meg, sőt némely faktorát, ill. bizonyos hormonok koncentrációját a későbbi időszakban biztosan kórosnak tartunk.

A postnatalis adaptáció sikere ugyanis több szerv egyszerre történő alkalmazkodásán múlik, amelyben redundáns mediátorok irányítják a folyamatokat. Ezek közül is elsődlegesnek kell tekintsük a cardiovascularis és respirációs egyensúlyt vezénylő endokrin rendszereket: a kortizolt és a katekolaminokat. Ezek megfelelő aktivitásának kialakulásában döntő szerepet játszik a vajúdás és maga a szülés folyamata. Ennek elmaradása (pl. helytelen vagy túl megengedő indikáció alapján végzett császármetszés) még érett újszülöttnél is veszélyezteti a magzati tüdőfolyadék kellő időben történő eliminációját és cardiovascularis instabilitást okoz. Koraszülöttnél az éretlen endokrin rendszer és a nem megfelelően arborizált kapilláris érhalózát, illetve az érrendszer elégtelen szimpatoadrenerg receptor sűrűsége további kóros adaptív folyamatok alapja lehet.

**KULCSSZAVAK** születés utáni adaptáció, kortizol, szimpatoadrenerg rendszer, magzati tüdőfolyadék, vajúdás

**SUMMARY** Adaptation to the extrauterine life is a unique sequence of biological events using aggressive and critical mechanisms in cardiovascular and respiratory functions governed by endocrine factors. One of the major inductive factors is the well prepared adrenal steroid synthesis prior to birth, where adequate cortisol answer plays the key action. Apart from cortisol, sympathico-adrenergic hormones (catecholamins) induce and balance the sequences of the cardiovascular and respiratory adaptation. Physiological adaptation may be disturbed by inadequate preparation of the fetus to the extrauterine life i.e., premature birth, intrauterine growth retardation, acute intrapartum hypoxia, and inadequate indication for cesarean section etc. Modern perinatal/neonatal health care provides biological help (steroid prophylaxis, cord blood transfusion, blood pressure stabilization etc) and technical help (sophisticated respiratory techniques, monitors, minimal handling assistance, adequate caloric supply etc) to overcome all the difficulties which can break the physiological adaptation to extrauterin life.

**KEY WORDS** childbirth, extrauterine adaptation, cortisol, sympathico-adrenerg system, fetal lung fluid

## Bevezetés

Az emberi megtermékenyítéssel elinduló biológiai program méhen belüli folyamatáról vajmi keveset tudunk. Korai humán megfigyelésekből, elvetélt embriókon végzett megfigyelésekből közelítő elképzeléseink voltak, ezek zöme morfológiai leírás volt. Állatkísérletekből az elmúlt fél évszázad során számos olyan megfigyelés látott napvilágot, amelyet az emberi fejlődésre is alkalmazhatónak vélnek. Különösen a genetika fejlődése tett látványossá egyes folyamatokat, ahol a génhibák, ill. a genetikai információ egyes eltérései megmagyaráztak kóros eltéréseket. Egyes gének elcsendesítésével és a hatásuk megváltozásával pedig következtethetünk a fejlődés és működés néhány elemére. Mindazonáltal a szabályozások hálózatos megvalósulása, és az, hogy a gén-fehérje-működés szekvencia nem kon-

zekvensen és kizárólagos formában valósul meg, sok kérdést nyitva hagyott. További jelentős lehetőséget kínál a morfológiai vizsgálóeljárások hatalmas fejlődése: neminvazív módon le tudjuk képezni a méhen belül fejlődő magzatot. Ezek a vizsgálatok nemcsak az anatómiai viszonyokat írják le (s nagy összehasonlító adatbázisokkal összevetve képesek vagyunk megbecsülni egy adott fejlődési állomás normális antropometriai viszonyait), hanem a vizsgálatokból sok esetben az adott szerv működésével kapcsolatos adatok is nyerhetők.

Minden hatalmas fejlődés, praenatalis diagnosztikai előrehaladás ellenére a biológia és az orvostudomány messze van attól, hogy biztonsággal meg tudja mondani, hogy a fejlődés egyes pillanatait mi határozza meg. Nem tudjuk pontosan, hogy melyik fázisban kapcsol be egy gén, annak milyen hatásai vannak, a gén működése meddig tart, milyen egyéb társuló génekkel

van összefüggésben, s főképpen nem értjük, hogy a génaaktiváció eredményeképpen szintetizálódó fehérje milyen konformációváltozáson megy át, hogy valóban el tudja látni hibamentesen a feladatát.

A születés utáni adaptáció folyamatát már sokkal pontosabban ismerjük, hiszen a méhen kívüli élet első óráit, napjait a múlt század 60-as éveitől kezdődően szisztematikusan tanulmányozták az akkor kialakulófélben lévő új diszciplína, a neonatológia művelői. A kutatások és a nanotechnológia által emberi magzatban, ill. újszülöttben lehetővé váló neminvaszív mérőmódszerek jelentősen pontosították a cardiovascularis és pulmonalis adaptáció egyes elemeit. Sőt, a szervezet homeosztázisát biztosító, de a közvetlen születés utáni adaptációban nem látványos feladatot betöltő többi szerv működés változása is a figyelem középpontjába került (pl. folyadék- és elektrolit-háztartás, immunválaszok, endokrin adaptáció stb.).

A fiziológias újszülöttkori átállás a méhen kívüli életre néhány alapvető komponensen múlik:

- ▶ A tüdő folyadék felszívódása.
- ▶ Felületaktív folyadékfilm kialakulása az alveolusok felszínén.
- ▶ Aktív légző mozgások.
- ▶ A magzati és az újszülöttkori keringés átrendeződése.
- ▶ Csökkenő tüdő vascularis rezisztencia és növekvő tüdő vérátáramlás.
- ▶ Az átmenet megfelelő endokrin háttere.

Minden vizsgálat azt hangsúlyozza, hogy az életteni és problémamentes átálláshoz szükséges a vajúadás, amely a magzatban az adaptációhoz nélkülözhetetlen felkészítést elindítja.

### Cardiovascularis adaptáció

A magzatban a placenta révén relatíve jól oxigenált vér a köldökzsinóron és a ductus venosuson keresztül jut a jobb pitvarba, ahonnan a foramen ovalén át közvetlenül segíti a bal kamra munkája révén az agyi és a coronariakeringést. Ugyanakkor a fetalis életben a jobb kamra működése dominál: a teljes szív működés közel 2/3-át végzi (1). Születés körül a két kamra együttes perctérfogata 450 ml/kg/min. A pulmonalis érellenállás 4-szer erősebb, mint a szisztémás vascularis rezisztencia. Míg a szisztémás érellenállás lassú, egyenletes emelkedést mutat a gestatio alatt, addig a tüdőerek érellenállása a 30. gestatiós héten átmenetileg csökken.

A tüdőerek magas érellenállásáért elsősorban az alacsony szöveti pO<sub>2</sub> és vérátáramlás felelős. Ez utóbbi viszont gátolja a NO és a PGI<sub>2</sub> szintézisét és felszabadulását a tüdő epitheliumból. Születés után a ventiláció és az oxigenizáció, és a NO, valamint a PGI<sub>2</sub> felszabadulás együtt jár a pulmonalis vascularis rezisztencia csökkenésével.

A születés után, az alacsony érellenállású placenta eltávolításával nagyfokú változások indulnak el a keringésben. A perctérfogat majdnem duplájára emelkedik és mindkét kamra egyenlő mértékben vesz részt a szív munkájában. A megnövekedett perctérfogat elsősorban a tüdőbe, szívbe, vesébe, gastrointestinalis traktusba jut, s az oxigenizáció emelkedése következtében növeli a szervek energia ellátottságát. A bal pitvari magzati vér oxigén szaturációja 65% (2). A vajúadás és a szülés alatt a magzat a 30%-os oxigén szaturációt is tolerálja acidosis kialakulása nélkül (3). Születés után, az élet első 5 percében az egészséges újszülött praeductalis oxigén szaturációja fokozatosan emelkedik 90% köré (4).

A születés utáni percekben létrejövő cardiovascularis változások, elsősorban a perctérfogat-növekedés mögötti szabályozás nem ismert, de a megfelelő endokrin változások nélkül nem megy végbe zavartalanul. A stabil endokrin felkészülés tehát előfeltétele a fiziológias születés utáni cardiovascularis változásoknak.

A cardiovascularis adaptáció egyik legfőbb hormonális szabályozója a kortikoszteroid-hormoncsalád. Fetális bántalmak betamethason-kezelése növeli a tüdő vérátáramlását (5). Bennük a születés utáni szív működés is javul. Ugyanakkor az adrenalectomia megakadályozza a születés utáni vérnyomás-emelkedést és instabillá teszi az adaptációt. A szisztémás keringés adaptációját a kortikoszteroidok mellett a katekolaminok segítik elő. A vérnyomás, a perctérfogat és a bal kamrai kontraktilitás növekedéséért részben a béta-receptor-szignál és a megnövekedett cAMP felelős. Jóllehet a kortikoszteroidok és a katekolaminok szerepe jelentős, az autokrin és parakrin hatású NO és PGI<sub>2</sub> szerepét sem lehet elvitatni.

Koraszülöttek cardiovascularis adaptációja több szempontból is sérülékeny. Általános klinikai megfigyelés, hogy a koraszülöttek „kompenzált” shock állapotban születnek meg (6, 7). Ennek a placentaris transzfúzió elmaradása mellett az élettani magyarázata az, hogy az érrendszer kapillárisdenzitása nem megfelelő, bizonyos szervek (pl. agy) autoregulációja még nem működik, az érrendszer katekolaminreceptor érettsége elégtelen (elsősorban a béta-adrenerg receptor



rok relatív hiánya áll fenn). Ennek tükrében válik érthetővé, hogy a klinikai gyakorlatban a koraszülöttek közvetlen postnatalis ellátása során miért válik szükségessé volumenbolus adása és farmakológiai dózisu katekolaminok alkalmazása (8). A cardiovascularis instabilitás általában a 72 óra körül áll helyre, amely vérnyomásváltozással/emelkedéssel jár együtt. Ekkor következhet be pl. az autoregulációval nem védett agy vérzéses sérülése (9). A születés utáni instabil cardiovascularis állapotot elkerülhetjük, vagy legalábbis az instabilitást csökkenthetjük, ha a helyesen vezetett szülés kapcsán minden esetben alkalmazzuk a placentaris transzfúziót. Ezzel a „kompenzál” shock-ot javítjuk. Továbbá az utóbbi évek megfigyelései alapján nem tűnik indokolatlannak a kortizolszubsztitúció sem (10) (l. később!). Kétségtelen ugyanakkor, hogy ezen a téren még nem állnak rendelkezésre megfelelő humán adatok (11).

Az éretlen szimpatoadrenerg rendszer mellett a kortikoszteroidok relatív hiánya is fennáll. A magzat számára az anyai-transzplacentaris kortikoszteroidok jelentik a szükséges forrást. Bár a magzati életben az agy és a mellékvesék kiemelten védettek, megszületés után az adrenalis szteroid szintézis mégsem képes lépést tartani a kívánalmakkal (l. később!).

A magzati ösztadiolszint folyamatosan emelkedik a gestatio harmadik harmadában, és érett újszülötteknél a vajúdás során tovább emelkedik. Mivel a placenta jelenti a forrást, a születés után drámaian lecsökken a szintje. Koraszülöttekben relatív ösztadioldepriváció áll fenn, amely a tüdőfejlődést érinti károsan (l. később!), de befolyásolja a cardiovascularis stabilitást is.

Újszülött majmok ösztadiol-szubsztitúciója tartósan magasabb átlagos artériás vérnyomást eredményezett. A mechanizmus ismeretlen. Ugyanakkor azt is fontos aláhúzni, hogy az ösztadiol cardiovascularis hatása összetett, majmokban a ductus arteriosus záródását is elősegíti.

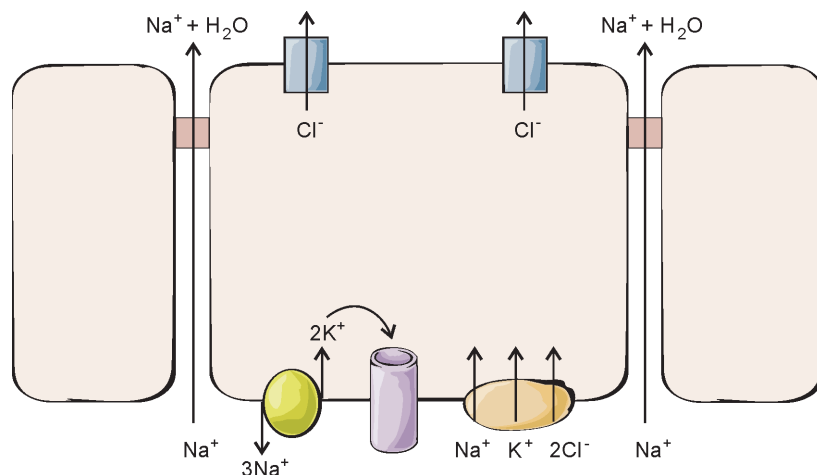
## Pulmonalis adaptáció

A tüdő születés utáni alkalmazkodásának több komponense van: a magzati tüdőfolyadék eltávolítása, a megfelelő légzőmozgások folyamatos jelenléte és a felületaktív anyag megfelelő kihelyeződése az alveoláris felszínre.

### Magzati tüdőfolyadék

A magzati életben a légutakat folyadék tölti ki. A folyadékot a légúti epithelsejtek szekretálják, s a filtrátum az aktív  $\text{Cl}^-$ -transzport eredménye (1. ábra). Ennek megfelelően a magzati tüdőfolyadék  $\text{Cl}^-$ -tartalma magas, valamint a fehérjekoncentráció alacsony.

Bár közvetlen humán mérések nem állnak rendelkezésünkre, bárányokban végzett kísérletek szerint a szekréció mértéke magas: 4 ml/kg/óra mértékig emelkedik a várandóság végére. A megfelelő mennyiségű tüdőfolyadék termelődése alapvető fontosságú a tüdőparenchyma optimális fejlődése szempontjából. Ismert, hogy például hernia diaphragmatica esetében a trachea vagy az adott oldali bronchus obstrukciója disztendálja a hypoplasiás tüdőfelet is.



1. ábra. A tüdőfolyadék termelődésének celluláris mechanizmusa (szekretáló epithelium). A kloridcsatorna működése eredményeképpen az alveolusba kerülő aniont paracellulárisan  $\text{Na}^+$  kíséri, és az ozmotikus gradiens kiegyenlítés miatt víz is. Az így termelődő tüdőfolyadék  $\text{Cl}^-$ -koncentrációja magas.

Születés után azonban a tüdőfolyadék akadályozná a gázcserét, ezért fel kell szívódnia. Ez szintén elektrolittranszport segítségével következik be. A tüdő-epithelium apicalis membránján lévő  $\text{Cl}^-$ -csatorna aktivitása leáll, s ugyanakkor a basolateralis membrán amilorid érzékeny  $\text{Na}^+$ -csatornája lép működésbe (2. ábra).

A gyors  $\text{Na}^+$ -reabszorpció elektrokémiai és ozmotikus változásokat indít el, s ennek eredményeképpen a sejtek között  $\text{Cl}^-$  és  $\text{H}_2\text{O}$ -visszaszívás jön létre. A víz visszaszívását az aquaporin-1 és -5 csatorna működése is előmozdítja.

A tüdőfolyadék clearance-e rendkívül hatékony normális esetben. Az időben történő tüdőfolyadék eliminációja az alapja a megfelelő ventilációnak. Ennek elmaradása, késleltetése az újszülöttkori légúti betegségek előfordulását növeli (1. táblázat).

1. táblázat. A vajúdás nélküli császármetszésből világra jöttek körében magasabb a légúti betegségek előfordulása

	CSÁSZÁR-METSZÉS	VAGINALIS SZÜLÉS
Esetszám	15 212	8336
RDS	2,1%	1,4% <sup>a</sup>
Tranzitorikus tachypnoe	4,1%	1,9% <sup>a</sup>
Oxigénterápia	4,4%	2,5% <sup>a</sup>
Mechanikus ventiláció	1,3%	0,8% <sup>a</sup>

a = P<0,001  
Jain L, Eaton DC: *Semin Perinatol* 2006; 30:34-43.

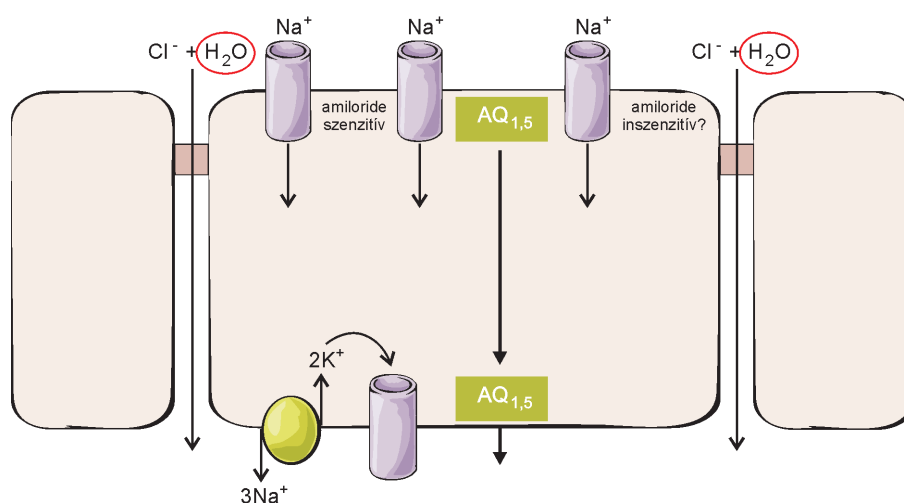
A tüdőfolyadék születés utáni visszaszívását, vagyis a megfelelő elektrolittranszporterek aktiválását a vajúdás által stimulált catekolaminok (elsősorban béta-adrenoreceptor-stimuláció) idézi elő. További serkentő faktorok: cAMP-protein-kináz A analógok, foszfodiészteráz-gátlás, alveolaris  $\text{pO}_2$ -változás (in utero 3% oxigén, postnatalisan 21%).

A vajúdás indukálta endokrin aktiváció hiánya és a következményesen lassúbb tüdőfolyadék elimináció érett újszülöttekben átmeneti légzészavart okoz (tranzitorikus tachypnoe). Amennyiben ugyanez a folyamat koraszülöttekben történik, akkor az amúgy is éretlen endokrin aktiváció (l. később!) okozta tüdőfolyadék perzisztálása egybeesik a felületaktív anyag hiányával, s kettő együtt fokozottabb légzési elégtelenséget okoz (3. ábra).

A felületaktív anyag jelenlétének fontosságát hangsúlyozzák azok a kísérletek, amelyekben újszülött bárányok tüdejét feltöltötték izotóniás sóoldattal. Az artériás  $\text{pO}_2$  azonnal lezuhant. Surfactant hozzáadása viszont javította az oxigenizációt, természetesen nem a normális szintre (12).

### Felületaktív anyag (surfactant) és a tüdőérés

A várandósság 32. hete körül a fejlődő légutak 17. generációja jelenik meg. Ezekből jön létre a harmadik trimeszter folyamán a kb. 4 millió distalis sacculus (bronchiolus és alveolus-zsák), amely aztán az alveolusok kialakulást eredményezi. A 22. gestációs héttől kezd el szintetizálódni a surfactant protein, azonban



2. ábra. Az epithelialis  $\text{Na}^+$ -transzport és az aquaporinok jelentősége születéskor (abszorbeáló epithelium). A postnatalis életben a tüdőfolyadék eliminációja szempontjából a legfontosabb a megfelelő alveolaris epithelsejt amiloridszenzitív  $\text{Na}^+$ -csatorna folyamatos működése és a  $\text{Cl}^-$ -szekréció közötti egyensúly fennállása. A lumenális membrán amilorid érzékeny  $\text{Na}^+$ -csatorna működése kationt reabszorbeál, amelyet a  $\text{Na-K-ATPáz}$  juttat vissza a keringésbe. Az elektrokémiai gradiens fenntartása és az ozmotikus változások kiegyenlítése miatt a basolateralis membrán  $\text{Na}^+$ -visszaszívását  $\text{Cl}^-$  és vízmolekula követi.

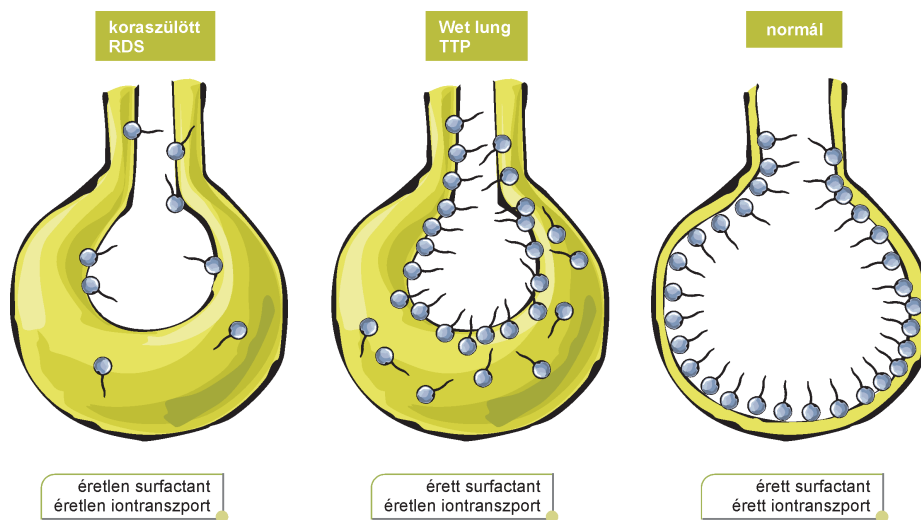
döntően a II. típusú pneumocyták belsejében, lamelláris testek formájában raktározódik. A tüdő érésével együtt egyre növekvő mennyiségű lamelláris test kerül a tüdőfolyadékba. A születés előtt a II. típusú pneumocyták sokkal nagyobb mennyiségű surfactant-t tartalmaznak, mint a felnőtté. A születés alatt a felületaktív anyag a tüdőfolyadékba szekretálódik, s a tüdőfolyadék csökkenésével együtt szétterül az alveolusok felszínén. A szekréció felgyorsulásának kiváltó oka a szimpatoadrenerg aktivitás (béta receptor stimulus) növekedése. Állatkísérleti adatok szerint terminuskor a surfactant mennyisége 100 mg/kg körül van, amely 5-20-szor több mint felnőttben (13).

### Légzésaktivitás

Az újszülött adaptáció lényeges eleme az aktív légzésmintázat folyamatos fenntartása. A születés utáni fiziológias légzésmechanika beindulásának okai nem teljesen ismertek. Újszülött bárányokon végzett több évtizedes vizsgálatokból vannak levonható következtetések, amelyek természetesen fenntartással alkalmazhatók humán újszülöttekre. In utero is megfigyelhetőek irreguláris légzőmozgások, hosszú be- és kilégzéssel; ezek a REM fázis alatt alakulnak ki. (REM alvás ideje alatt történik a légzés, a nyelés és egyéb mozgásaktivitás. A nyugodt alvás alatt ezek nem figyelhetők meg.) Magzati hypoxia megszünteti a légzőmozgást, míg magas  $pO_2$  stimulálja azt. Az is érdekes megfigyelés és számos spekulációra ad okot, hogy az újszülött bárány addig nem lélegzik, amíg a köldökzsinór nincsen lefogva. Az vezetett ahhoz a feltételezéshez, hogy az alvást pla-

centában termelődő anyag gátolja a nem REM fázis alatt. Báránymagzatban prosztaglandin- $E_2$  ( $PGE_2$ ) infúzió gátolja a légzést, míg indomethacin folyamatos légzésmozgást indukál. A megszületés után stabilizálódó és a REM fázistól független légzésaktivitásért tehát összetett és teljesen még fel nem tárt mechanizmusok felelősek: ezek a központi idegrendszerben ható taktilis és hideg ingerek, a  $pO_2$ - és  $PCO_2$ -változások, és valószínűleg a gyorsan metabolizálódó placentáris  $PGE_2$  hiánya. Súlyos hypoxia esetén az újszülött légzése deprimált marad. Normoxia esetén minden újszülött légzésaktivitása elindul, s még az igen éretlen koraszülöttek is megfelelően lélegeznek, ha ezt a túlbuzgó orvosi aktivitás meg nem akadályozza.

A fiziológias tüdőadaptáció zavarát nemcsak a fent leírt folyamatok jellemzik, hanem a mechanikus lélegeztetéssel az orvosi tevékenység is károsítja. Néhány erőteljesebb Ambu-ballonos befúvás is elindít káros folyamatokat, de 20 perces mechanikus lélegeztetés a respirátor tüdő kialakulásához vezet. A koraszülöttek tüdeje ugyanis nem képes létrehozni azt a FRC-t, amely a működéshez szükséges (14). Ugyanakkor az elégtelen mennyiségben rendelkezésre álló surfactant az Ambu-befúvások, ill. a PEEP inhomogén módon terítik szét, amely atelectasiák és hiperinflált tüdőrészekhez vezet. A lélegeztetés hatására kialakuló alveolaris feszülés tovább csökkenti az endogén surfactant mennyiséget. A tüdőben ezzel egyidejűen aktiválódnak a proinflammatorikus citokin termelődésért felelős gének, amelyek fibrotikus folyamatokat generálnak. Ez is hozzájárul a koraszülöttek bronchopulmonalis dysplasiája kialakulásához.



3. ábra. Koraszülöttekben az elégtelen gázcserét a fel nem szívódott tüdőfolyadék és a felületaktív anyag hiánya együttesen idézi elő. Érett újszülöttekben a megfelelő surfactant ugyan jelen van, de a tüdőfolyadék lassú felszívódása átmeneti légzészavarhoz vezet. (RDS=respírációs distresszindróma; TTP=tranzitorikus tachypnoe)

## Születés körüli endogén adaptáció

Kortizol az a „karmester” hormon, amely a magzat és az újszülött számára a születés körüli események hátterében a legfontosabb adaptációs folyamatokat beindítja. A nagy változást az anyai-transzplacentaris eredetű kortikoszteroidok helyett a magzati, újszülött mellékvese által szintetizált hormonforrás jelenti.

A 30. gestációs héten a magzati kortizol szint alacsony (5–10 µg/ml), ám a 36. magzati hétre már 20 µg/ml-re emelkedik. Születés előtt további progresszív növekedés látható 45 µg/ml-re, s a vajúdás és a szülés tovább emeli azt 200 µg/ml szintig (15). A fiziológias magzati-újszülött átállásnak számos területen irányítója a kortizol, amely a meglévő anatómiai struktúrákat tovább formálja (tüdő, kapillárisok), ill. a működés egyes elemeinek aktiválását (Na-K-ATPáz, más transzporterek) elindítja. A kortizol plazmakoncentráció-változásaiból látható, hogy a legkifejezettebb növekedés a vajúdás és a szülés során következik be. Más szóval ez az az életteni időszak, amely során a magzat endokrin rendszere az adrenális kortikoszteroidokon keresztül kellően felkészül a postnatalis adaptáció optimalizálására. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy csak az endogén szteroid aktiválódás indítja be a szabályozó folyamatokat, hiszen vajúdás és szülés elmaradása (császármetszés) esetében is végbemegy a méhen kívüli élethez történő adaptáció. Azonban ez utóbbi esetben a megfelelő endogén „rásegítés” elmaradása elhúzódó adaptációhoz, patológiás folyamatokhoz vezethet (1. táblázat).

Míg érett újszülöttek esetében a császármetszés jelent kockázatot, addig az éretlen koraszülötteknél a nem kellően fejlett mellékvese lesz képtelen megfelelő kortizolszint elérésére. (Az utóbbi időben elfogadottá vált gyakorlat, amely szerint a koraszülésnél az atraumatikus császármetszés lenne a helyes követendő eljárás, ez elmondottak alapján megkérdőjelezhető. Az utóbbi esetben az instabil cardiovascularis szabályozás és a biztosan meglévő hypovolaemia szinte törvényszerűen vezet a harmadik napon intracranialis vérzésekhöz.)

A kortizol karmester szerepe jellemezhető továbbá az alábbi tényekkel: a gesztáció utolsó heteiben a kortizol emelkedéssel párhuzamosan megnő a  $T_4 \rightarrow T_3$  konverzió, fokozódik a bél digestív kapacitása (enzim indukció), a kromaffin sejtek és a mellékvese katekolamin felszabadulás nő (16), béta-adrenerg receptor denzitás fokozódik, a tüdő surfactant rendszere éretté válik (17). Kortizol alapvető szerepet játszik továbbá a magzati tüdőfolyadék felszívásában az a amilorid érzé-

keny Na-transzporter aktivitás fokozásával (2. táblázat).

## 2. táblázat. A kortizol néhány alapvető hatása, amely a fiziológias magzati-újszülött adaptációt elősegíti

- ▶ Tüdő érés elősegítése (anatómia, felület aktív anyag)
- ▶ A magzati tüdő folyadék felszívása (amilorid érzékeny  $Na^+$ -csatorna)
- ▶ Béta-receptorok fokozott sűrűsége (elsősorban a szívben és a tüdőben)
- ▶ Bél motilitás és enterocita transzportfolyamatok serkentése
- ▶ Pajzsmirigy hormonrendszer érése
- ▶ Katekolamin felszabadulás szabályozása
- ▶ Cardiovascularis stabilitás biztosítása
- ▶ Energia szubsztrát metabolizmus szabályozása
- ▶ A vese tubularis transzport folyamatainak serkentése

Egyén endokrin rendszerek éretlensége is befolyással lehet a születés után adaptációra. Ezek azonban kevésbé okoznak életveszélyes állapotokat, mégis fontosságukat hangsúlyozza, hogy több endokrin rendszer elégtelen működése összeadódik koraszülöttekben. Így például az ösztadiol fokozza a tüdőben a NOS aktivitását, alacsony  $T_3$  pontos szerepe még nem ismert, de biztosan szerepet játszik a koraszülöttek csökkent adaptív kapacitásában.

## Útravaló-tudnivaló

- ▶ A méhen kívüli élethez történő adaptáció rendkívüli szabályozási folyamatok eredménye. Olyanoké, amelyek az élet során ilyen összetettségben és mértékben soha nem fordulnak elő.
- ▶ Az adaptáció már a szülést megelőzően a méhen belül elkezdődik. Ezek mögött a karmester szerepet a kortikoszteroid és a szimpatoadrenerg rendszer játssza.
- ▶ A felkészülés szerves része a vajúdás, amely a fiziológias adaptáció egyik triggere. Az egyes folyamatok ugyan elkülönülve zajlanak, de ezek egymással való összefüggése nyilvánvaló. Legfontosabb elemei az alábbiak:
  - ▶ A tüdő folyadék felszívódása.
  - ▶ Felületaktív folyadékfilm kialakulása az alveolusok felszínén.
  - ▶ Aktív légzőmozgások.
  - ▶ A magzati és az újszülöttkori keringés átrendeződése.
  - ▶ Csökkenő tüdő vascularis rezisztencia és növekvő tüdő vérátáramlás.
  - ▶ Az átmenet megfelelő endokrin hátterének biztosítása (pl. vajúdás).

*Irodalom*

1. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC: Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):1068-73.
2. Garite TJ, Dildy GA, McNamara H et al: A multicenter controlled trial of fetal pulse oxymetry in the intrapartum management of nonreassuring fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1049-58.
3. Jain L, Eaton DC: Physiology of the fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30:34-43.
4. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M, et al: Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics* 2010;125e:1340-7.
5. Crossley KJ, Morley CJ, Allison BJ, et al: Antenatal corticosteroids increase fetal but not postnatal, pulmonary blood flow in sheep *Pediatr Res* 2009;66:283-8.
6. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):221-38.
7. Cayabyab R, McLean CW, Seri I: Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. *J Perinatol*. 2009;29(Suppl 2):S58-62.
8. Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics. *J Perinatol* 2011;31(10): 647-55.
9. Noori S, Stavroudis TA, Seri I: Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. *Clin Perinatol*. 2009;36(4):723-36.
10. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I: Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics*. 2006 ;118(4):1456-66.
11. Higgins S, Friedlich P, Seri I: Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: a meta-analysis. *J Perinatol*. 2010;30(6):373-8.
12. O'Brodovich H, Hannam V: Exogenous surfactant rapidly increases PaO<sub>2</sub> in mature rabbits with lungs that contain large amounts of saline. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(5): 1087-90.
13. Rebello CM, Jobe AH, Eisele JW et al: Alveolar and tissue surfactant pool sizes in humans *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 625-8.
14. Hillman NH, Moss TJ, Nitsos I, Jobe AH: Moderate tidal volumes and oxygen exposure during initiation of ventilation in preterm fetal sheep. *Pediatr Res* 2012;72(6):593-9.
15. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH: Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol* 2012:769-83.
16. Stein HM, Martinez A, Oyama K: Effect of corticosteroids on free and sulphoconjugated catecholamines at birth in premature newborn sheep. *Am J Physiol* 1995;E28-32.
17. Collins JJ, Kunzmann S, Kuypers E, Kemp MW, Speer CP, Newnham JP, Kallapur SG, Jobe AH, Kramer BW. Antenatal glucocorticoids counteract LPS changes in TGF- $\beta$  pathway and caveolin-1 in ovine fetal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;304:438-44.



## **A D-vitamin jelentősége a krónikus betegségek megelőzésében**

Vitamin D in the prevention of chronic diseases

### **Szabó András**

II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [szabo.andras@med.semmelweis-univ.hu](mailto:szabo.andras@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az elmúlt évtizedben a D-vitamin pleiotrop hatásairól és ennek szerepéről a különböző szervek működésében sokoldalúan bizonyítottá vált. Epidemiológiai vizsgálatok sokasága már a 90-es évek végén rávilágított arra, hogy populációs szinten igen jelentős mértékű a D-vitamin-hiány, ráadásul ez a kedvezőtlen helyzet folyamatosan romlik. A magát egészségesnek tartó lakosság csaknem kétharmadában igazolható a csökkent 25(OH)D<sub>3</sub>-szint, amely jól jelzi a kedvezőtlen D-vitamin-ellátottságot. Az epidemiológiai vizsgálatok rámutattak arra, hogy a D-vitamin-hiány mértékének növekedésével az úgynevezett civilizációs vagy krónikus betegségek kockázata is jelentősen megnő. Eddig csak a daganatos betegségek közül 17-ről igazolták, hogy előfordulásuknak gyakorisága összefügg a D-vitamin-hiány mértékével. De még azt sem zárják ki egyes szakértők, hogy valamennyi betegség kialakulásában szerepe lehet a D-vitamin-hiálynak. D-vitamin-pótlással viszont számos betegség és a mortalitás gyakorisága szignifikánsan csökkenthető. Az utóbbi évek adatai alapján joggal feltételezhető, hogy ha sikerülne javítani a lakosság D-vitamin-ellátottságát, akkor népegészségügyi szinten nagyon jelentős javulást lehetne elérni a leggyakoribb betegségek előfordulásának csökkentése révén.

Végezetül meg kell állapítani, hogy a jelen helyzet a D-vitamin preventív célú alkalmazásával kapcsolatban ellentmondásos. A hivatalos hatósági állásfoglalások mind Amerikában, mind az itthon érvényben lévőknél nagyon visszafogottak. Csak annyi D-vitamin-adást javasolnak (400–1000 NE), amennyi a normális D-vitamin-ellátottságúaknak elegendő. Az ellentábor álláspontja ezzel szemben az, hogy bátran lehetne nagy dózisu (2000–5000 NE) D-vitamint is adni, tekintettel arra, hogy ebben az adagban mellékhatásra nem kell számítani, így aki D-vitamin-hiányban szenved az is megkapja a szükséges adagot, akinek pedig ugyan nincs ekkora adagra szüksége, annak sem fog ártani.

**KULCSSZAVAK** D-vitamin, D-vitamin-hiány, 25OHD<sub>3</sub>, calcitriol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

**SUMMARY** In the last decade, there are a lot of evidences for the pleiotrop effects of the Vitamin D and its role in the mechanism of many organs. Plenty of epidemiologic studies documented in the end of the last century, that the vitamin D deficiency in the population has increased significantly, and this process is still continue. In two thirds of the healthy population can be demonstrated the decreased serum level of 25(OH)D<sub>3</sub>, which is a good marker of vitamin D supplementation. Epidemiologic studies have showed that the presence of vitamin D deficiency increases the risk of the so called civilization diseases or chronic illnesses. Till now in 17 out of all tumor diseases have been demonstrated that the frequency of the disease correlates with the degree of vitamin D deficiency. Some experts' opinion that the vitamin D deficiency may play some role in the development of all diseases. After vitamin D supplementation the frequency of many diseases and mortality decreased significantly. Based on the new data of the last few years we can conclude that the correction of the vitamin D supply significantly improves the public health due to the decrease of the incidence of the most frequent diseases.

Finally we must state that the vitamin D supplementation for prevention is contradictory. The official guidelines in the USA or in Hungary are highly reserved. They suggest as much amount of vitamin D (400–1000 NE) for vitamin D supplementation as the daily need for normal people recommended. On the other hand, the point of view of the opponent part is the higher dose vitamin D supplementation (2000–5000 NE) without any anxiety regarding the fact that we don't have to calculate on side effects on such doses. It is enough for those who have vitamin D deficiency, and those who don't need so much will not be harmed any ways.

**KEY WORDS** Vitamin D, Vitamin D deficiency, 25OHD<sub>3</sub>, calcitriol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

### **A D-vitamin és aktív metabolitjainak szintézise, hatásmechanizmusa és regulációja**

A D-vitamin egy perkurzorból a 7-dehidrokoleszterolból a bőrben keletkezik ultraibolya sugárzás hatására, de megtalálható a táplálékban, és a bél lymphaticus rendszerén keresztül szívódik fel. A D-vitamin a májban hidroxilálódik először, és átalakul calcidiollá

(25(OH)D<sub>3</sub>), mely a D-vitamin-receptorhoz alacsony affinitással kötődő aktív D-vitamin-metabolit. A 25(OH)D<sub>3</sub> további hidroxilációja révén a D-vitaminnek egy ezerszer hatékonyabb formája képződik, a calcitriol (1- $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Az 1- $\alpha$ -hidroxiláz enzim (CYP27B1) szinte valamennyi szövetünk sejtjében megtalálható (1). Attól függően, hogy hol szintetizálódik 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, más-más hatásmechanizmussal kü-

lönböző élettani hatása lehet. Legnagyobb mennyiségben a vesében, a nephron proximalis tubulusában képződik, ahonnan a keringésbe jutva – endokrin hormontként – fejt ki hatását. Az aktív D-vitamin klasszikus célszervei a bél, a csont és a mellékpajzsmirigy, melyek az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  hatására a kalcium- és foszfátfelvétel fokozásával, a kalcium mobilizálásával és a parathormon- (PTH-) szint csökkenésével válaszolnak a hormonhatásra. Ez a mechanizmus a kalcium- és foszfátháztartás endokrin szabályozó funkciójának a részét képezi, amely a kalcitriol mellett a PTH és a fibroblast growth factor 23 (FGF23) jól szabályozott együttműködését igényli.

A kalcitriol szintézisét a vesében a PTH stimulálja, míg az FGF23 és a kalcium gátolja. A kalcitriol metabolizálódását – a  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -metabolittá történő átalakulását – pedig a kalcium és az FGF23 mellett maga az emelkedő kalcitriolszint is fokozza. Bár a szabályozás hatásmechanizmusa nem tisztázott még minden részletében, annyit már tudunk, hogy a növekedési hormon, az ösztrogén, a prolaktin, az inzulin, a pajzsmirigyhormon és a glukokortikoidok is befolyásolják a keringő  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -koncentrációt.

A  $25(\text{OH})\text{D}_3$ - $1\alpha$ -hidroxiláz-aktivitás azonban nemcsak a vesében mutatható ki. Például a placentában, csontsejtekben, vékonybélben, macrophag sejtekben és az endothelben is megtalálható, de számos további sejtben, illetve szövetben is kimutatható (2). Hasonlóan a D-vitamin receptora is csaknem valamennyi szövetben jelen van (3). Az intracelluláris hormonszintézis és a helyi receptorfüggő hatás együttese – a szervezet kalcium- és foszfátháztartásától független – a sejt működést szabályozó autokrin vagy parakrin hatást biztosít. E sejt működést szabályozó hatást a D-vitamin pleiotrop hatásának nevezzük, melynek konkrét formáját alapvetően az határozza meg, hogy milyen típusú sejtről van szó.

A hatásspektrumot tovább szélesíti az is, hogy a D-vitamin-receptor a sejtek különböző részein – a sejtmembrántól a sejtmagig – jelen van, és az elhelyezkedésétől függő funkciót lát el. A sejtmagban lévő D-vitamin-receptor és ligandjának, az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -nak a komplexe a gének promotor régiójában található VDRE-hez (vitamin D responsive element) kapcsolódik, és a génreguláció egyik kulcsfontosságú szereplője. A humán genom több mint 2700 génjénél találták meg eddig a D-vitamin-receptor kötőhelyét. A kalcitriol több száz (eddig ismert) citokin és más faktor génjének működését stimulálja vagy gátolja, és alapvető szerepe van a különböző sejtek proliferációjának, differenciálódásának szabályozásában is. Hosszú a sora az immun-

rendszerben és az endokrin rendszerben eddig kimutatót génreguláló hatásoknak, melyek lassú hatások, a kialakulásához több órára van szükség (4). A génregulációban döntően a szabályozott sejteken belül szintetizált kalcitriol vesz részt, és nem a keringésből a sejtbe bejutott kalcitriol szerepe a meghatározó. Az extrarenalis kalcitriolszintézist nem a PTH, hanem az IFN $\gamma$  és a TNF $\alpha$  citokinek szabályozzák, és ez a reguláció nem függ a kalcium- és a foszfátszint szabályozásától.

A kalcitriolnak a lassabb genetikai hatásai mellett vannak gyors hatásai is, melyek függetlenek a génműködés szabályozásától (5). A nem genomikus hatásért a sejtmembránhoz kötött D-vitamin-receptorok, valamint a szintén membránhoz kötődő gyors reagálású szteroidreceptorok (1,25D-MARRS – membran-associated, rapid response steroid binding) felelősek (6). E gyors hatások közé tartozik többek között pl. az endokrin mirigyek hormonszekréciójának és a membránacsatornák funkciójának gátlása vagy stimulálása (5).

### A D-vitamin-hiány és következményei

A D-vitamin-hiány egyrészt a kalcium-anyagcsere zavarával jár. Az elégtelen kalciumfelvétel következtében kialakuló szérumkalciumszint-csökkenést a fokozódó parathormon által, a csontból felszabaduló kalcium és a vesében csökkent kalciumkiválasztás kompenzálja. A tartósan fennálló D-vitamin-hiány következtében a csontban jelentősen lecsökken a kalciumtartalom, és kialakulnak a rachitise jellemző klinikai tünetek. A rachitises csonttünetek kialakulásához a D-vitamin-hiány mellett szükséges még a csontok gyors növekedési üteme is, ezért a jellegzetes csonttünetek csak 1,5 éves kor alatt alakulnak ki, utána már csak az osteomalacia jelei láthatók, mely csak extrém esetekben vezethet csont deformitásokhoz.

A D-vitamin-hiánnak és a következtében kialakuló rachitiseknek a fenti csonttünetek mellett általános tünetei is vannak. Így az alábbi felsorolás a D-vitamin-hiány kialakulása kapcsán leírt általános tüneteket, illetve azokat a betegségeket összesíti, melyek kialakulásának kockázata a D-vitamin-hiány mértékétől függően növekszik meg.

**A D-vitamin-hiány labortünetei:** emelkedett PTH-szint, csökkent vizeletkalcium-ürítés, fokozott ALP-szint, csökkent szérum-P-szint.

**A D-vitamin-hiány csonttünetei:** a hosszú csöves csontok és a gerinc görbületei, az ellaposodó koponya (caput quadratum), a csont- és porchatárokon a megvastagodott csontvégek (rachitises karperec a radiuson, rachitises olvasó a bordákon), osteomalacia.

**A D-vitamin-hiány általános tünetei:** növekedés elmaradása, infekcióra való hajlam, izomgyengeség, csontfájdalom, bélműködés zavarai.

**D-vitamin-hiányban a következő betegségek kockázatának növekedését igazolták:** diabetes, hypertonia, asthma, leukaemia, melanoma, prostata-, colon- és emlőrák, psoriasis, infekciók, gyulladásos bélbetegségek, Crohn-betegség, rheumatoid arthritis, koraszülöttség, IRDS, myocardiumelégtelenség, multiplex sclerosis, tavaszi fáradtság (izomgyengeség).

## A D-vitamin-hiány kimutatása

A D-vitamin-hiány fogalma az elmúlt évtizedben átalakult. Korábban a rachitises laboratóriumi és klinikai tünetek jelentkezése esetén merült csak fel a szervezet elégtelen D-vitamin-ellátottsága, amit a májban keletkező 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>-szint meghatározásával lehet igazolni. Évtizedek óta ismert azonban, hogy a szérumban 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>-szint jelentős eltérést mutat a téli és nyári hónapok között, amit az eltérő idejű és erejű napsütés okoz. Télen a 40° szélességi fok fölött az öltözködés miatt kevés napsütés éri el a bőrfelületet, továbbá az UVB sugárzás ereje már nem elégséges a D-vitamin szintéziséhez.

Mivel a 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> is részt vesz a mellékpajzsmirigy parathormon-szintézisének szabályozásában, ezért a csökkenő szintje esetén a PTH-szintézis akkor is megemelkedik, ha a hatékonyabb 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-szint még normális. Ez a PTH-szint-emelkedés része a D-vitamin és a PTH közti szabályozó mechanizmusnak. Ezért ma általánosan elfogadott, hogy azt a 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>-szintet tekintjük optimálisnak, amely mellett a PTH kompenzatorikus emelkedése még nem jelentkezik. Ez az érték 30 µg/l, és ehhez az értékhez jutunk akkor is, ha – standard körülmények között – a vizelet kalciumürítését vizsgáljuk. A PTH-szint-emelkedésre ugyanis a vese a kalciumürítés visszafogásával reagál, ha a napi kalciumbevitel nem lépi túl normális mennyiséget. A D-vitamin-hiány mértékének két fokozatát írják le az irodalomban. Csökkent (insufficiency) a D-vitamin-szint, ha a 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> <30 µg/l (<75 nmol/l), és elégtelen (deficiency) a D-vitamin-szint, ha a 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> <20 µg/l (<50 nmol/l). A klinikai tapasztalat szerint azonban nem ritka manapság az sem, ha a szint 10 µg/l alá csökken, mely esetben extrém súlyos D-vitamin-hiányról kell beszélni.

## A D-vitamin-hiány előfordulása az egészséges lakosság körében

A nagyszámú epidemiológiai vizsgálat készült az elmúlt évtizedben, mely egyfelől igazolta, hogy a csökkent és az elégtelen D-vitamin-szint jelentős mértékű mind az északi, mind a napos mediterrán országokban, másfelől pedig a civilizációs betegségek kialakulásának kockázata is nő D-vitamin-hiányban (7-14). Amerikában a kilencvenes években indított, nagyszámú betegcsoporton végzett epidemiológiai vizsgálat (NHANES) szerint a lakosság átlagos D-vitamin-ellátottsága (25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>-szint 24±12 µg/l) nem érte el az optimális mértéket (>30 µg/l) (15). Az elmúlt tíz év alatt pedig ez az amúgy sem jó érték jelentős mértékben tovább romlott. A vizsgálat azt is kimutatta, hogy míg korábban csak az időskorral csökkent a D-vitamin-ellátottságot jelző átlagos 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> szint, addig napjainkra a fiatalok körében is hasonlóan alacsony a 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>-szint.

A bőr pigmentáltságának mértékével fordítottan arányos a D-vitamin ellátottság a 40° szélességi körtől északra. A legsúlyosabb a hiány a fekete afrikai négek között, de súlyos hiányt mutattak ki az indián és cigány lakosság körében is.

Napjainkban azzal kell számolnunk, hogy a felnőtt lakosság egynegyedének van csak optimális D-vitamin-ellátottsága. A csökkent D-vitamin-ellátottság mellett egyes betegségek kialakulásának fokozott kockázatát igazolták már akkor, amikor még a kalciumháztartás zavara – a kompenzációs mechanizmusok révén – még nem is jelentkezett. 20 µg/l alatti elégtelen 25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>-szint olyan mértékű D-vitamin-hiányt jelent, mely egyaránt jelent fokozottabb betegségek kockázatát, és a kalciumháztartás egyensúlyának zavarával is járhat. A 1. táblázat sorolja mindazokat a betegségeket, melyek kockázata megnő a csökkent D-vitamin-ellátottság esetén. Kiemelendő azonban a cardiovascularis betegségek (16) és daganatos betegségek kocká-

### 1. táblázat. D-vitamin hiányban az alábbi betegségek kockázatának növekedését igazolták

- ▶ Diabetes
- ▶ Hypertonia
- ▶ Asthma
- ▶ Anaemia, leukáemia
- ▶ Melanoma, prostata-, colon- és emlőrák
- ▶ Psoriasis
- ▶ Infekciók
- ▶ Gyulladásos bélbetegségek, Crohn-betegség
- ▶ Rheumatoid arthritis
- ▶ Koraszülöttség, IRDS
- ▶ Myocardium elégtelensége
- ▶ Multiplex sclerosis
- ▶ Tavaszi fáradtság (izomgyengeség)

zatnövekedése, mely közvetlenül a legsúlyosabb konzekvenciával, a halálozás (17) kockázatának növekedésével jár.

A NHANES vizsgálatok szerint 2004-ben megközelítette a 10%-ot azok aránya, akiknek kritikusan súlyos D-vitamin-hiánya volt ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint  $<10 \mu\text{g/l}$ ) (18).

Nyáron az optimális szintet kétszeresen meghaladó értékek ( $70 \mu\text{g/l}$ ) is kialakulnak, amely a tél végére mégis az optimális ( $<30 \mu\text{g/l}$ ) érték alá is csökkenhet. Az elmúlt években azonban azt lehetett megfigyelni, hogy már a fiatalok egy jelentős részében, nyáron is alacsony a D-vitamin-ellátottság, ezért egyre gyakoribb a téli időszakban kritikusan súlyos D-vitamin-hiány.

### A D-vitamin-hiány hatása a sejtműködés szabályozására

D-vitamin-hiányban csökken a májban a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szintézise és a keringő  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint is. Ellentétben a kalcium-anyagcserét szabályozó endokrin rendszerrel – ahol egy jól működő kompenzációs mechanizmus képes kivédeni a D-vitamin-bevitel ingadozása miatt kialakuló  $25\text{OHD}_3$ -szint-csökkenést – az intracelluláris  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -felvétel szubsztrátfüggő, és nem ismert, hogy lenne kompenzációs lehetőség. Ezért a csökkenő szérumszinttel arányosan az intracelluláris kalcitriolképzés is csökken. Elégtelen intracelluláris kalcitriolszintézis esetén pedig különböző sejtműködési zavarok alakulhatnak ki, elsősorban a gének transzkripciójának, transzlációjának a szintjén. A zavartalan intracelluláris funkcióhoz szükséges szérumszint  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintet eddig még nem lehet pontosan meghatározni. Nagyszámú epidemiológiai vizsgálat alapján azonban a különböző betegségek kockázatának növekedése negatív korrelációt mutatott a D-vitamin-hiány mértékével. Minél alacsonyabb a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint, annál nagyobb a kockázata valamilyen betegség kialakulásának.

Jelenleg még nincs arra elegendő adat, hogy az optimális szint felett milyen mértékű  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint-emelkedés mellett érhető el a legkisebb kockázata egy betegség kialakulásának. Most azt feltételezi a legtöbb szerző, hogy a kalciumháztartás egyensúlya szempontjából optimális  $>30 \mu\text{g/l}$   $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szint az intracelluláris funkciók tekintetében is elegendőek.

A D-vitamin az intracelluláris sejtfunkciók szempontjából a szervezet számára nélkülözhetetlen valódi vitaminként funkcionál, míg a kalcium-anyagcserében endokrin hormonnaként vesz részt. Ennek hangsúlyozása azért fontos, mert terápiás megfontolásból nem szabad a két funkciót összekeverni. Évtizedekig azt gon-

doltuk, hogy a hatékonyabb aktív D-vitamin adásával mellőzhetjük a natív D-vitamin pótlását. Ma már nyilvánvalóvá vált azonban, hogy mind a natív D-vitaminnak, mind pedig az aktív D-vitamin-metabolitoknak megvan az egymástól független szerepük a szervezet működésében.

### D-vitamin-hiány kialakulásának lehetséges okai

A D-vitaminhoz a szervezet a napsugárzás hatására a bőrben szintetizálódó D-vitamin révén jut, ez fedezi a szükségletek 90%-át. A táplálkozás révén nagyon kevés D-vitamin jut a szervezetbe. A természetes táplálékok közül a gombákban és a halakban van jelentősebb mennyiségű D-vitamin. Az elmúlt évtizedekben az életmódváltozás miatt jelentősen csökkent a napozás, sőt a szabadban való tartózkodás ideje is. Továbbá, ha valaki mégis kimegy a napra, akkor nagy hatásfokú fényvédő krémeket használ a bőrrák kockázatától való félelem miatt. Mivel ez a félelem megalapozott, sajnos a kialakult gyakorlat a D-vitamin-képződés jelentős csökkenését eredményezi.

A táplálék útján bejutott D-vitamin felszívódását jelentősen befolyásolja a bélben az emésztő enzimek hiánya, illetve az epe kiválasztás zavara is. Számos zsírfelszívódási zavarral járó betegség csökkenti a D-vitamin felszívódását a bélből.

Ha a D-vitamin-ellátottság megfelelő lenne, akkor is lehet alacsonyabb a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  szérumszintje, ha a májenzimek működése korlátozott. A májfunkciók mérsékelt csökkenésének is egyik jele lehet a csökkent  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintézis-kapacitás anélkül, hogy a rutin májfunkciós laborvizsgálatok eltérést mutatnának. Erre példa az is, hogy számos gyógyszer csökkenti a 25-hidroxiláz enzim aktivitását. Az osteoporosis vagy vesebetegség miatt adott  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  szintén csökkenti a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -szintet a metabolizmus fokozása révén.

### D-vitamin-hiány kezelése

Igazolt D-vitamin-hiányban D-vitamin adása esetén kezeléssel beszélünk, ha azonban nem vizsgáljuk a D-vitamin-ellátottságot, akkor kezelés helyett helyesebb, ha prevencióról beszélünk, mivel ilyenkor a D-vitamin adása csak megelőzés céljából történik. E két kezelési lehetőség között alapvető a különbség az adagolás megválasztása tekintetében.

Jelen gyakorlatban kiscsecsemőknek rachitis profilaxisaként napi 400 NE D-vitamin adása szükséges, amit téli időszakban javasolt az egyéves kor betöltése után is folytatni. A csecsemőkori preventív D-vitamin-



adás mellett – TB támogatással – csak osteoporosis esetén adnak D-vitamint, melynek adagolása egyedi elbírálás alapján történik, 400 NE, 1000 NE és 3000 NE tartalmú oldattal, tablettával vagy kapszulával.

Az American Academy of Pediatrics az elmúlt évtizedben több alkalommal módosította a D-vitamin-adással kapcsolatos álláspontját. Az ezredforduló előtt hivatalos ajánlásban nem javasoltak általános megelőző célú D-vitamin adást, 2003-ban azonban – észlelve a lakosság körében igazolt nagyarányú D-vitamin-hiányt – előbb napi 200 NE, majd néhány évvel később már napi 400 NE preventív célú D-vitamin adást javasoltak csecsemőknek és fiatalokéknak, és 1000 NE –t pedig felnőtteknek és várandós anyáknak.

Az USA hivatalos táplálkozástudományi intézete (Institute of Medicine's (IOM) Food and Nutrition Board (FNB) ), ajánlása szerint a csecsemőknek 400 NE, a várandós anyáknak 600 NE preventív célú D-vitamin-adás javasolt. Az ajánlás nem foglalkozik azzal a nyilvánvaló kérdéssel, hogy ha egy csecsemőnek igazoltan szükséges a 400 NE, akkor miért hisszük azt, hogy lényegében ugyanekkora adag (600 NE) elegendő egy felnőtt testméretű várandós anyának. Számos tanulmány a várandós anyáknak legalább napi 5000 NE D-vitamin adását javasolja.

A nemzetközi irodalomban ajánlottak szerint D-vitamin-hiány esetén – a hiány mértékétől függően – kell a kezelés adagolását megválasztani. Mivel 400 NE D-vitamin-bevitel kb. 2–3  $\mu\text{g/l}$  25(OH) $\text{D}_3$ -szint-emelést eredményez felnőttkorban, ezért általában 1000–2000 NE D-vitamin adás javasolt. Súlyosabb esetben vagy ismert felszívódási zavar, illetve májbetegség esetén ezt az adagot két-háromszorosára is lehet emelni.

Ha 6-8 hét alatt nem sikerül normalizálni a 25(OH) $\text{D}_3$ -szintet, akkor javasolt a terápia megismétlése. Ismételt sikertelen kezelést követően pedig ki kell vizsgálni a sikertelenség okát.

A D-vitamint nem szükséges naponta adagolni. Azokban az országokban, ahol forgalomban van 20 000 NE-es kiszerelésben D-vitamin készítmény, ott általánosan elterjedt a heti 20 000 NE D-vitamin (kb. 3000 NE/nap) per os adása a D-vitamin-hiány pótlására. A kezelést legalább 3-4 hónapig kell adni az optimális 25(OH) $\text{D}_3$  szint eléréséig.

20  $\mu\text{g/l}$  körüli 25(OH) $\text{D}_3$ -szinttel rendelkező betegeknél egyszeri per os 300 000 NE D-vitamint adtak, majd 3 hónap múlva azt észlelték, hogy ez az adag csak a betegek felénél tudta normalizálni a 25(OH) $\text{D}_3$ -szintet.

Egy összehasonlító vizsgálat során heti három alkalommal 6 héten át adott 50 000 NE ergocalciferol

(összesen 900 000 NE) a D-vitamin-hiányos (szérum 25(OH) $\text{D}_3$  <20  $\mu\text{g/l}$ ) betegek 82%-ban normalizálta a 25(OH) $\text{D}_3$ -szintet, toxikus tünetek kialakulása nélkül (19).

Más vizsgálatok szerint napi 4000 NE D-vitamin biztonsággal adagolható volt anélkül, hogy D-hypervitaminosis alakult volna ki. Várandós anyáknál pedig napi 6300 NE adása mellett sem észleltek mellékhatást (20). D hipervitaminózis kialakulásának veszélye 150  $\mu\text{g/l}$  szérum-25(OH) $\text{D}_3$ -szint felett lép fel, mely napi 10 000 NE D-vitamin tartós adása esetén várható felnőttben. Ezt az irodalomban több helyen is olvasható álláspontot azonban semmilyen ismert vizsgálat még nem támasztotta alá. Csak egy tanulmány ismert, ahol napi 20 000 NE D-vitamin-adás mellett mérsékelt hypercalcaemia alakult ki az intoxicatio klinikai tünetei nélkül. Összehasonlításképp érdemes azonban azzal tisztában lenni, hogy 30 perc napozás hatására a bőrben kb. 10 000 NE D-vitamin képződik.

30 évvel ezelőtt még a 10 kg alatti csecsemőknek havonta 200 000 NE im. D-vitamint adtak injekcióban, ami napi kb. 6500 NE-nek felelt meg. D-hypervitaminosist vagyis hypercalcaemiát azonban nem írtak le. Saját eseteinkből tudjuk azonban, hogy 200 000 NE per os D-vitamin-bevitel mellett a csecsemőknél a szérum 25(OH) $\text{D}_3$ -szint 150  $\mu\text{g/l}$  fölé emelkedett, normális szérumkalciumszint mellett ugyanakkor jelentős mértékű hypercalciuria alakult ki. Az emelkedett értékek egy hónap alatt normalizálódtak. A magas kalciumtartalmú csecsemőtáplálás mellett havi 200 000 NE D-vitamin a csecsemőknek biztosan káros.

Nehéz olyan, fenntartások nélkül elfogadható preventív ajánlást találni az irodalomban, mely egy az egyben átültethető lenne a hazai gyakorlat számára. Az USA egészségügyi kormányhivatalának álláspontja szerint napi 600 NE natív D-vitamin-adás elegendő, míg a *Vitamin D Council* internetes portál ajánlása szerint indulásként napi 5000 NE D-vitamint kell adni 3 hónapig, majd az ezt követő 25(OH) $\text{D}_3$ -szint meghatározás eredménye alapján kell a további adagot beállítani úgy, hogy a 25(OH) $\text{D}_3$ -szint 50-80  $\mu\text{g/l}$  között maradjon (21).

### A D-vitamin kezelés beállításának gyakorlati szempontjai

1. Kap-e a beteg per os kalciumpótlást vagy fogyaszt-e kalciumban gazdag diétát. A szokásos kalciumtartalmú diéta mellett nagy adag D-vitamin-adás (napi 6000 NE) mellett sem alakul ki hypercalcaemia. Per os kalciumkezelés mellett (pl. osteoporoticus nők



- kezelése esetén) azonban már D-vitamin-adás nélkül is észlelték a fokozott kalciumbevitel kedvezőtlen cardiovascularis hatását; megnövekedett a szívinfarctus gyakorisága (22).
2. A következő fontos szempont az, hogy milyen a vese kiválasztó kapacitása, mennyire képes a fölösleges kalciumot kiüríteni. A vesefunkció beszűkülésével arányosan csökken a vese kalciumürítő képessége is. Számos diuretikum – eltérő módon – befolyásolja a kalciumkiválasztást, így a diuretikumokat szedők esetében ezzel is számolni kell.
  3. A napozás szerepe sem elhanyagolható. A fiatalokkal szemben az idősek bőrében már a napozás hatására kevesebb D-vitamin keletkezik. A fokozottan pigmentált bőrben pedig még alacsonyabb a D-vitamin-szintézis kapacitása.
  4. A felszívódási zavarok szerepét jól illusztrálja a cysticus fibrosisban szenvedők részvételével végzett vizsgálat, mely azt igazolta, hogy napi 50 000 NE D-vitaminra volt szükség a 25(OH)D<sub>3</sub>-szint normalizálásához (23). Ez azt jelenti, hogy a felszívódásban szerepet játszó enzimek csökkenése nagyon jelentős szerepet játszik a D-vitamin-hiány kialakulásában.
  5. Végül az egyik legfontosabb szempont az adagolás beállításához az, hogy a betegnek milyen az adott 25(OH)D<sub>3</sub>-szintje. Alacsony érték esetén lényegesen nagyobb adagra van szükség a szérumszint normalizálásához.

A fentiek alapján nyilvánvaló, hogy nincs általános, mindenkire egyformán alkalmazható adagolási előírás. Szérumszint-meghatározás nélkül csecsemőknek 400 NE, az egészségesnek tartott felnőtteknek pedig napi 1000 NE D-vitamin a téli időszakban nyugodtan ajánlható. A D-vitamin-adás beállítását követő 4-6 hétben legfeljebb a vizelet kalciumürítését érdemes ellenőrizni, és esetleges hypercalciuria esetén a D-vitamin-adást csökkenteni kell vagy fel lehet azt függeszteni.

Ha felmerül valamilyen betegség (vese, máj, emésztőrendszer funkciózavara) vagy a 25(OH)D<sub>3</sub>-szintet csökkentő gyógyszer szedése, akkor a szérum 25(OH)D<sub>3</sub>-szint meghatározása legalább évente egyszer indokolt, és a D-vitamin-adást ennek alapján célszerű beállítani. A vesefunkció beszűkülése esetén a vizelet kalciumürítése már nem megbízható az ellenőrzés céljából, mivel a vese kalciumürítő képessége ilyenkor már korlátozott.

## A natív D-vitamin szubsztitúció eredményei

A D-vitamin-hiány kedvezőtlen következményei már több mint egy évtizede ismertek. Az elmúlt években vizsgálatokkal egybekötött D-vitamin-kezelések sokasága indult a hiányállapot elkerülése érdekében különböző betegcsoportokban. Ezen aktivitásnak köszönhetően lehetőségünk van már tudományosan megalapozott eredményekről is beszámolni, melyek a D-vitamin-adás kedvező hatását bizonyították. A teljesség igénye nélkül néhány példát ebben az összefoglalóban is érdemes megemlíteni.

Az egyik fontos – 18 vizsgálatból álló metaanalízis – nem talált különbséget a mortalitás tekintetében az állati eredetű D<sub>3</sub>-vitamin (kolekalciferol) és a növényi eredetű D<sub>2</sub> (ergokalciferol) között. Ez azért fontos, mert az európai (D<sub>3</sub>) és az amerikai (D<sub>2</sub>) kezelésekben más-más D-vitamint használnak. Az egyik legizgalmasabb, kedvező kimenetelű eredményt az a német vizsgálat mutatta, ahol egy több mint 7 éven át követett, prospektív vizsgálat során összehasonlították a halálozási adatait 3258 – coronaria-arteriographián átesett – betegnek (átlagos életkor 62 év volt). A szérum-25(OH)D<sub>3</sub>-szint alapján a felső 25%-ba tartozó betegek átlagos 25(OH)D<sub>3</sub>-szintje 28 µg/l volt és 13%-uk halt meg, míg az alsó 25%-nak 8 µg/l volt a szérumszintjük, és nekik viszont 37%-uk halt meg a vizsgált periódusban (24).

Egy metaanalízis 57 311 beteggel (átlagéletkor 76 év) azt találta, hogy a 300–800 NE D-vitamint szedő idős emberek csoportjának a halálozási adatai 4,5%-kal voltak kedvezőbbek, mint a D-vitamint nem szedők kontrollcsoportjának halálozási adatai (25). Összehasonlításként megemlítendő a „JUPITER study”, melyben a rosuvastatin hatását vizsgálták. 4,5 éven át tartó kezelés után 0,9%-os halálozás csökkenést találtak a kontroll csoporthoz képest (26). A rosuvastatinhoz képest a – sokkal olcsóbb – D-vitamin-adás ötször jobban csökkentette a halálozási adatokat.

A tumormegelőzés szempontjából a National Cancer Institute vizsgálata (27) során 16 818 beteg tumor okozta halálózását hasonlították össze a D-vitamin-ellátottságukkal. A magasabb (>32 µg/l) 25(OH)D<sub>3</sub>-szintű csoportban a colorectalis carcinoma kockázata (RR=0,28) a legalacsonyabb volt, míg a 20–32 µg/l 25(OH)D<sub>3</sub> szintű csoport RR értéke 0,44 volt a kontrollként vizsgált (25(OH)D<sub>3</sub>-szint <20 µg/l) csoporthoz képest, ahol a RR értéket 1-nek vették. Bár ugyanezek a szerzők egy másik retrospektív vizsgálatban nem tudták újra igazolni a magasabb D-vitamin szint tumorprotektív hatását (28).

A D-vitamin-adás kedvező hatását igazolták az influenza előfordulásában, autoimmun betegségekben, lábfej fájdalom megszüntetésében, az inzulinrezisztencia és a diabetes csökkenésében, sőt még autizmusból is leírtak állapotjavulást (29).

### Útvaló-tudnivaló

- ▶ A sejtekben képződő 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, aktív D-vitamin a nukleáris receptorok közé tartozó D-vitamin-receptorhoz (VDR) kapcsolódva a DNS működésének szabályozásában vesz részt.
- ▶ D-vitamin-hiány előfordulásának gyakorisága az egészségesnek gondolt lakosság körében jelentősen fokozódott.

D-vitamin-hiányban jelentősen nő a kockázata olyan krónikus betegségek kialakulásának, melyek hátterében a genetikai szabályozás zavara áll. Ilyen betegségek az immunrendszer zavara, a tumorok kialakulása, az endokrin funkciók zavara stb.

A D-vitamin-szint emelésével szignifikánsan csökkenthető számos betegség előfordulásának kockázata valamint az időskori mortalitás is.

### Irodalom

1. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ*. 2008 Jun 14;336(7657):1318-9.
2. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Feb; 4(2):80-90.
3. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*. 1979 Dec 7; 206(4423):1188-90.
4. Reichard J. Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited *Experimental Dermatology* 2007; 16:618-625.
5. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006 Dec;147(12):5542-8. Epub 2006 Aug 31.
6. Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone *Experimental Dermatology*, 2010;20:7-13.
7. Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, et al. Vitamin D Roundtable on the NHANES Monitoring of Serum 25(OH)D: Assay Challenges and Options for Resolving Them. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. *J Nutr*. 2010 Nov;140(11): 2030S-45S. Epub 2010 Sep 29.
8. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). *Cancer Res*. 2010 Nov 1;70(21):8587-97. Epub 2010 Sep 16.
9. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care*. 2010 Feb; 33(2):344-7. Epub 2009 Oct 21.
10. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, et al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009 Sep;124(3):e362-70. Epub 2009 Aug 3.
11. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009 Nov;76(9):977-83. Epub 2009 Aug 5.
12. Costello RB. Vitamin D and health in the 21st century: federal initiatives to advance research. *Am J Med Sci*. 2009 Jul;338(1):34-9.
13. Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009 Jul;205(1):255-60. Epub 2008 Nov 11.
14. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1519-27.
15. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):626-32.
16. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008 Dec 1;102(11):1540-4. Epub 2008 Sep 24.
17. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):519-30. Epub 2008 Jun 2.
18. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*. 2002 Jun 1;112(8):659-62.
19. Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, et al. Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults. *Endocr Pract*. 2009 Mar;15(2):95-103.
20. Barger MK Maternal nutrition and perinatal outcomes. *J Midwifery Womens Health*. 2010 Nov-Dec;55(6):502-11.
21. <http://www.vitamindcouncil.org>
22. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 29;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691. Review.
23. Green DM, Leonard AR, Paranjape SM, et al. Transient effectiveness of vitamin D<sub>2</sub> therapy in pediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2010 Mar;9(2):143-9. Epub 2010 Feb 8.
24. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and

- 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008 Jun 23;168(12):1340-9.
25. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007 Sep 10;167(16):1730-7.
26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. Epub 2008 Nov 9.
27. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, et al. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. J Natl Cancer Inst. 2007 Nov 7;99(21):1594-602. Epub 2007 Oct 30.
28. Freedman DM, Looker AC, Abnet CC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988-2006). Cancer Res. 2010 Nov 1;70(21):8587-97. Epub 2010 Sep 16.
29. Kauffmann JM Benefits of Vitamin D Supplementation J Am Physicians and Surgeons 2009;14(2):38-45.



# Vége egy jóízű béltisztító!



magnézium-citrát + nátrium-pikoszulfát



## PICOPREP®

### Egyszerűen tiszta



**Kettős hatású** béltisztító: ozmotikus és stimuláló hatóanyagok kombinációja, amely optimális béltisztító hatást eredményez. <sup>(1)</sup>



**Kellemes íze és könnyű alkalmazhatósága** miatt a betegek előnyben részesítik a PEG-alapú béltisztítóval szemben. <sup>(2)</sup>



Gyermekeknek 1 éves kortól adható. <sup>(1)</sup>

1 doboz PICOPREP® 2 tasak **narancsízű** port tartalmaz.

1. Alkalmazási előirat  
2. Worthington, Curr Med Res Opin 2008; 24(2):481-488

#### RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐIRAT

Kérjük, olvassa el a részletes alkalmazási előírást. PICOPREP® POR BELSŐLEGES OLDATHOZ. **MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL:** A következő aktív hatóanyagokat tartalmazza tasakonként: nátrium-pikoszulfát – 10,0 mg, könnyű magnézium-oxid – 3,5 g, vízmentes citromsav – 12,0 g. **GYÓGYSZERFORMA:** Por belsőleges oldáshoz tasakban. Egy tasak 250 ml vízbe oldható, kellemes ízű. **Tudósítás jeleitől:** A belső tisztításra szolgáló készítmény ritkán vagy endoszkópos vizsgálatot megelőzően. A belső tisztításra szolgáló készítmény előtt, amennyiben klinikailag indokolt. **Adagolás és alkalmazás:** Az alkalmazás módja: száján át történő alkalmazásra. A kórházi vizsgálat előtt napon alacsony székanyag tartalmú táplálék fogyasztása javasolt. Picoprep kezelés előtt, ami a tisztító hatás korábbi a kiszáradás elkerülése érdekében kb. 250 ml víz vagy más üdös folyadék fogyasztása javasolt. A feloldásra vonatkozó útmutatások: Egy tasak tartalmát egy pohár (kb. 150 ml) vízben kell feloldani. Az oldatot 2–3 percig kell kevergetni. Az oldatnak fehéres színe, opálos, enyhén narancs illatú folyadéknak kell lennie. A folyadékot meg kell inni. Ha az oldat fehéresedik, meg kell várni, amíg olyan hőmérsékletre hűl le, hogy itható legyen. **Felvittek (az A650Kovakot is beleértve):** Az oldatnak megfelelően egy tasak feloldott tartalmát a vizsgálatot megelőző napon reggel 8 órakor kell bevenni. A második tasakát 6–8 órával később kell bevenni. **Gyermekek:** 1–2 éves kor: 1/4 tasak reggel, 1/4 tasak délután. 2–4 éves kor: 1/2 tasak reggel, 1/2 tasak délután. 4–9 éves kor: 1 tasak reggel, 1/2 tasak délután. 9 éves kor és 9 éves kor felett: a felnőtteknél előírt adagolás. **Ellenjavallatok:** a készítmény ható-

anyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; pangásos székelfogódorosság; lassú gyomorürülés; gyomor-bélrendszeri kórelő: toxikus colitis; toxikus megaploria; ileus; hányinger és hányás; akut hasi műleti állapot, mint pl. akut appendicitis; ismételt vagy feltétlenül gyomor-bélrendszeri obstrukció vagy perforáció; súlyos dehidráció; frakciónyomás; hypomagnésémia; aktív gyulladásos bélbetegség; súlyosan bocsájtó vesztékéreljű betegségeknél a magnézium kihasználhatóságát a plazmában ilyen esetekben más készítmény kell használni. A Picoprep-et rendszeres haszálóként nem szabad alkalmazni. **Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** Mint haszáló, a Picoprep növeli a gyomor-bélrendszeren történő áthaladás sebességét. Más orálisán alkalmazott gyógyszerek felszívódása megváltozhat a kezelés időtartama alatt. **Terhesség és szoptatás:** A Picoprep terhességben és szoptatás alatt történő alkalmazásáról nincs klinikai adat. **Nemkívánatos gyakori mellékhatások:** Fejfájás, hányinger, végbélbőzlet. A kioldásos profilus hameshshazt: **Farmakoterápiás csoport:** Kontakt haszálók, ATC kód: A06A B58. A Picoprep aktív hatóanyagai a nátrium-pikoszulfát és a magnézium-citrát. A nátrium-pikoszulfát lokálisan ható, izgató haszáló, amely a vastagbélben baktericidálisan létrejövő hasadás után a haszáló hatósi b-(p-hidroxi-benil)-pindri 2-metáná alkai (BHPM), amely kettős hatása révén, a vastagbél és a végbél nyálkahártyáját igava feji ki haszáló hatását. A magnézium-citrát a vastagbélben kifejtett folyadék visszatartó hatása révén ozmotikus haszálóként hat. A két hatóanyag kombinált hatása az „átmós hatás”, amely a perisztaltika stimulálásával kombinálva kiszűri a belet. A készítményt sokkás haszálóként nem lehet alkalmazni. **Felhasználási időtartam:** 3 ór. Nem igényel különleges táplálékhiányt. A nyelvszűrővel való vízfürdő érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A csomag két tasakot tartalmaz, amelyeket a porfált csak mentén lehet szóválasztani. **Megjegyzés:** X (egy kezes). **Össztályozás:** II/2 csoport. Kontrollált érvényű orvosi rendelvényhez köthet, szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer (Sz) A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA: Ferring Magyarország Gyógyszerkereskedelmi Kft. 1136 Budapest, Tomori u. 34. – Magyarország. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA: OGYI-1-21383/01 A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK DÁTUMA: 2010.08.03. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2012. október 18. A DOKUMENTUM LEZÁRÁSÁNAK IDŐPONTJA: 2013.05.08.

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

Ferring Magyarország Kft.  
1136 Budapest, Tomori utca 34.  
Tel.: 06-1-236 3800, Fax: 06-1-236 3899



Lendület-díj a Semmelweis Egyetemről  
„Lendület” prize from the Semmelweis University

## Vulnerábilis koszorúér-plakkok vizsgálata: Genomikától a képi markerekig

Vulnerable coronary plaques: from genomics to markers of imaging

### Maurovich-Horváth Pál

MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoport,  
Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levele: [maurovich.horvat@gmail.com](mailto:maurovich.horvat@gmail.com)

Dr. Maurovich-Horvát Pál orvosegyetemi tanulmányait a Semmelweis Egyetemen 2006-ban fejezte be summa cum laude minősítéssel. 2008 őszétől két évet töltött el kutatóorvosként a Harvard Egyetem rangos oktatókórházában, a Massachusetts General Hospitalban, ahol a coronariaplakkok neminvaszív és invazív képalkotásával foglalkozott. 2009-ben felvételt nyert a Harvard Egyetem, School of Public Health karára, Master of Public Health diplomáját 2012-ben szerezte meg klinikai hatékonyság szakirányon. 2006 óta a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi tanársegédi munkakörben. Vezet a Városmajori Szív-CT Programot, klinikai, oktatói és kutatói munkát végez. Számos hazai és nemzetközi díj kitüntette. Jelenlegi összesített impakt faktora 167 (MTMT), független idézettsége 907, Hirsch-indexe 10.



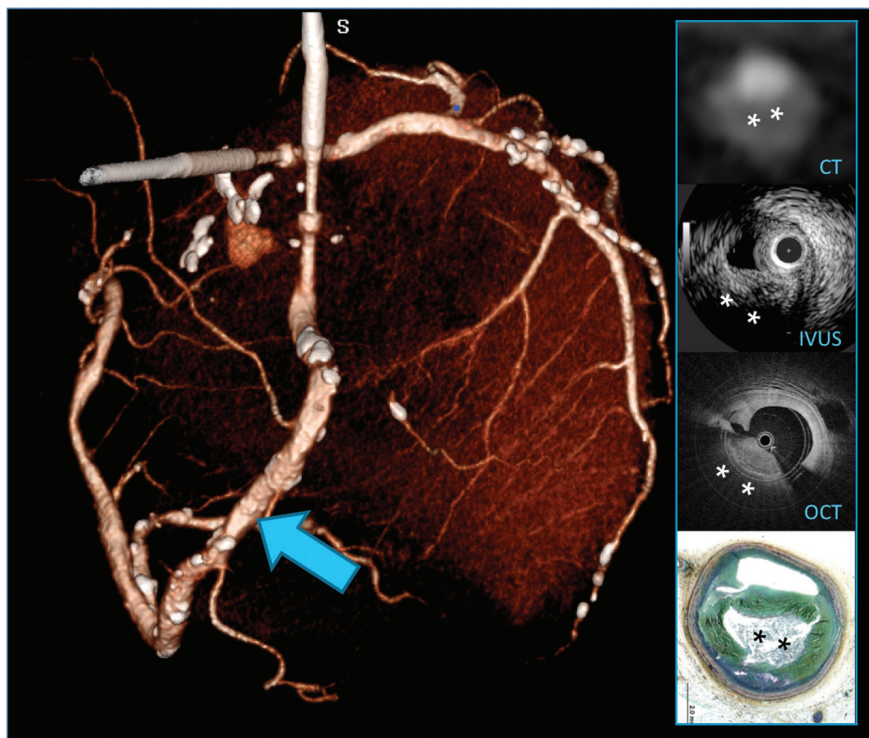
A keringési rendszer betegségei vezetnek a hazai halálozási statisztikákat, Magyarországon a szívinfarcus következtében elhunytak száma az uniós átlag mintegy háromszorosa. A mellkasi panaszokkal rendelkező betegek körében az invazív szívkatóéteres vizsgálat képezi a jelentős fokú coronariaszűkület diagnosztikájának alapvető módszerét. A lumenszűkület foka azonban nem nyújt információt az egyes atheroscleroticus plakkok rupturájának valószínűségéről. Patológiai vizsgálatok feltárták, hogy a szívizominfarctust és/vagy hirtelen szívhalált szenvedett betegek kétharmadánál tüneteket nem okozó atheroscleroticus léziók, úgynevezett vulnerábilis plakkok okozzák az akut eseményt. A vulnerábilis plakkot gyakran vékonyapokás fibroateromának is nevezik, mivel a léziók többségénél a plakk lipiddús magját elvékonyodott fibrotikus szövet borítja. A klinikus számára jelenleg nem áll a rendelkezésre olyan diagnosztikai eljárás, amely a plakkok veszélyességéről adna információt. Amennyiben sikerülne ezeket a plakkokat neminvaszív módon azonosítani, akár tünetmentes betegeknél is időben alkalmazhatnánk célzott megelőző kezelést. Mindezek alapján, a vulnerábilis plakkok korai felismerése hatékonyabb in-

farctus-megelőzést tenne lehetővé, amely jelentős népességügyi hatással bírhat.

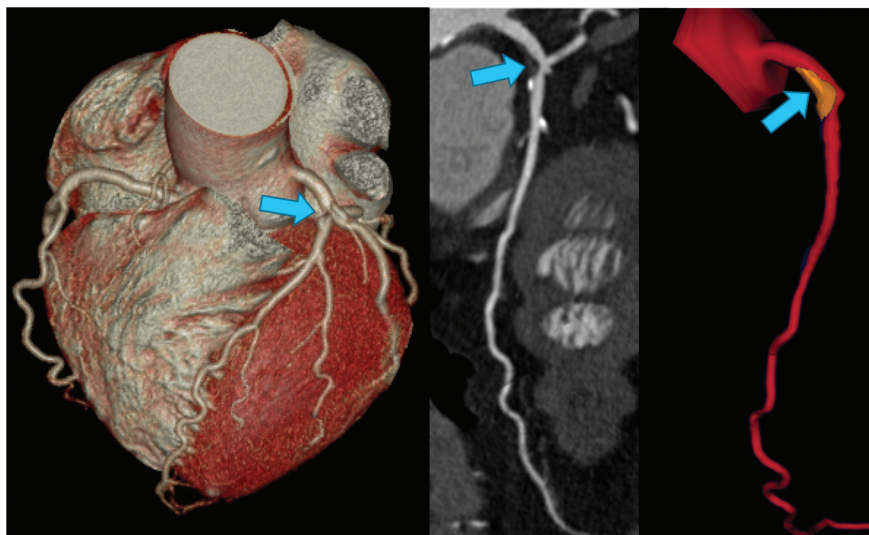
A Lendület program új kutatási profil meghonosítását teszi lehetővé a befogadó intézményben, a Semmelweis Egyetemen. A Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán ezidáig nem volt lehetőség az alapkutatás módszereit, világszínvonalú kardiológiai képző és klinikai tanulmányokat ötvöző atheroscleroticus plakk vizsgálatok elvégzésére. Az ilyen jellegű kutatási projekthez nélkülözhetetlen a korszerű szív-CT-berendezés, valamint a nagy térbeli felbontással rendelkező invazív képalkotó eszközök, mint például az optikai koherencia tomográfia vagy az intravaszkuláris ultrahang.

### Lendület programunk három pillére épülő kutatási projekt

Az MTA-SE „Lendület” Kardiovaszkuláris Képző Kutatócsoport (K3 csoport) munkatervére három pillére épül. A projekt egyrészt nemzetközi együttműködés keretében a különböző biológia rendszerek, úgynevezett „omikák” vizsgálatával új típusú biomarkerek



1. ábra. 3D rekonstruált CT felvétel egy humán ex vivo szív koszorúér-rendszeréről. A jobb oldali panelen koregisztrált keresztmetszeti képek láthatók a jobb koszorúér proximális szakaszáról (kék nyíl). A képek nagy kockázatú, jelentős méretű nekrotikus maggal (csillagok) rendelkező fibroateromát ábrázolnak. CT: Computer Tomográfia, IVUS: Intravaszkuláris Ultrahang, OCT: Optikai Koherencia Tomográfia



2. ábra. Klinikai vizsgálat, 3D rekonstruált CT felvétel (bal oldali panel). Kanyarodó multiplanáris rekonstrukció (középső panel). Szinkódolt 3D szegmentált koszorúér és plakk (jobb oldali panel). A kék nyíl a bal főtrzsben ábrázolódó, nagy kockázatú jellegzetességeket mutató plakkot jelöl

azonosítását célozza meg. Ennek érdekében a gének kölcsönhatásával (genomikai), a fehérjékkel (proteomikai), a sejtekben lezajló anyagcsere-folyamatokkal (metabolomikai) és a zsírok élettani és kórélettani szerepével (lipidomikai) kapcsolatos vizsgálatokat végzünk. Összehasonlítjuk a különböző „omikák” jellegzetességeit a koszorúér-betegségben szenvedőkénél és az egészséges egyéneknél. A koszorúér-betegséget 256 szeletes CT-berendezéssel azonosítjuk, amellyel a plakkok jelenléte igen nagy pontossággal igazolható vagy kizárható. Az eljárás sokkal megbízhatóbb képet ad az elváltozásokról, mint az eddig alkalmazott módszerek, például a szívkatéterezés.

A második pillért az ex vivo kísérletes munka jelenti, amely során célunk egy megközelítőleg 1000 koszorúér-keresztmetszetet magába foglaló szív-CT, optikai koherencia tomográfia, intravaszkuláris ultrahang és szövettani képekből álló „plakk-image bank” létrehozása. A képbank lehetővé teszi a különböző kockázattal rendelkező plaktípusok morfológiai jellemzését különböző képalkotó technikák segítségével, a „gold standard”-ként szereplő szövettanhoz képest. Ezen felül háromdimenziós CT-felvételek alkalmazásával áramlástanai modellezést végzünk a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Hidrodinami-

kai Tanszékével együttműködve. Az eljárás segítséget nyújthat egy matematikai és informatikai alapokon nyugvó plakk-vulnerabilitási index kifejlesztéséhez.

A kutatások harmadik pillére a szívinfarctust szenvedett betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálat lesz, amelyet BUDAPEST-ACS klinikai vizsgálatnak neveztünk (Burden of Coronary Artery Disease in Patients who Suffered Troponin Positive Acute Coronary Syndrome). A három évre tervezett prospektív vizsgálat során megismételjük a betegek CT-vizsgálatát. A hosszú távú követés lehetővé teszi, hogy értékeljük az alapvizsgálatnál megállapított vulnerabilitási index prediktív értékét, illetve egyéb képi- és biomarkerek diagnosztikus értékét a bekövetkezett klinikai események fényében.

### **Multidiszciplináris lendületes kutatócsoport**

A K3 csoport számos terület kutatóit foglalja magába, igazi multidiszciplináris csapatot hozunk létre. *Merkely Béla* professzor végzi és felügyeli az invazív vizsgálatokat, *Buzás Edit* professzor asszony a sejtek

közötti kommunikációban szerepet játszó mikrovezikulákkal kapcsolatos analízisekben vesz részt. *Vörös Szilárd*, a New York-i Stony Brook Egyetem professzora az „omikák” és a CT-képkalkotás világhírű szaktekintélye, *Paál György*, a BME tanszékvezető egyetemi tanára a koszorúerek áramlástanai modellezését irányítja, *Szilágyi Brigitta*, a BME docense a matematikai modellezésben segít, *Hubay Márta*, az SE docense pedig a szövettani vizsgálatokat végzi. A Lendület Kutatócsoport magját azonban a PhD- és TDK-hallgatók alkotják. A csapat PhD hallgatói közül *Celeng Csilla* és *Károlyi Mihály* Bostonból tértek haza, ők a klinikai és kísérletes munkában is részt vesznek, *Bartykowszki Andrea* és *Major Gyöngyi* doktoranduszok és kardiológus rezidensek a klinikai munkába kapcsolódnak be. Posztdoktorként csatlakozik *Horváth Tamás*, aki a különböző projektek összefogásában és a BME-vel való kapcsolattartásban játszik kulcsszerepet. Rajtuk kívül három rezidens (*Panajotu Alexis*, *Jermendy Ádám* és *Suhai Ferenc*) és négy kiváló diákkörös hallgató (*Kolossváry Márton*, *Nagy Eszter*, *Szilveszter Bálint* és *Benke Kálmán*) is aktívan részt vesznek a kutatásban.





## IGAZOLÁS

„A NESTLÉ részleges fehérje hidrolizátumának hatékonysága az atópiás dermatitisz megelőzésében a legmagasabb, „A-szintű” evidenciákkal/meta-analízissel igazolt.”

Magyar Gyermekorvosok Társasága

Evidencia szintű védelem atópiás dermatitisz ellen





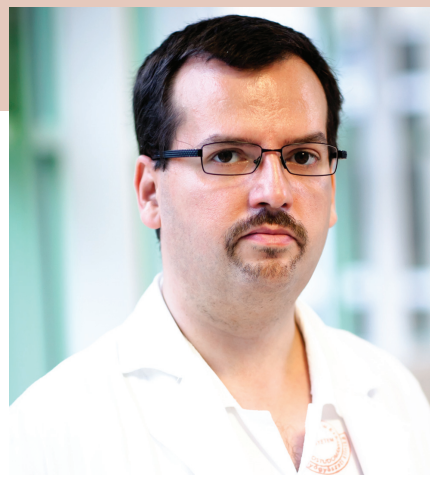
## Endokrin daganatok és immun-neuroendokrin kölcsönhatások molekuláris, bioinformatikai és klinikai vizsgálata

Molecular, bioinformatics and clinical studies on endocrine tumours and immune-neuroendocrine interactions

### Igaz Péter

II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu](mailto:igaz.peter@med.semmelweis-univ.hu)



Dr. Igaz Péter 1997-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. E mellett még biológus (molekuláris biológia szakirány) és jogász diplomával rendelkezik. PhD fokozatát 1999-ben szerezte molekuláris immunológia témakörben Prof. Dr. Falus András témavezetése alatt. 1997 óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikán dolgozik jelenleg egyetemi docensi munkakörben. Három szakvizsgálata van: belgyógyászat, endokrinológia, klinikai genetika. Klinikai (fekvő- és járóbeteg ellátás), oktatói és kutatómunkát végez. 2013. januárban ítélték meg számára az MTA doktori fokozatot. Több tudományos díjat kapott, Bolyai ösztöndíjas volt. Jelenlegi összesített impact faktora 122 (MTMT), amelynek több mint felét első és utolsó szerzős folyóiratcikkei teszik ki. Független idézettsége 470, Hirsch-indexe 14.

### Összefoglaló MTA doktori értekezésről

Sikeres védés: 2012. november 14.

A daganatok kóreredete rendkívül összetett, és ebben számos endogén és környezeti tényező játszik szerepet. Az MTA doktori értekezésem alapját képező kutatásaim középpontjában az **endokrin szervek daganatainak** kutatása áll, azokon belül is elsősorban a **mellékvese daganatai** képezik kutatásaim fő tárgyát. Az értekezés **másik fő irányát az immun- és neuroendokrin rendszerek kölcsönhatásainak kutatása képezte**. E rövid összefoglalóban a mellékvese-daganatokon végzett kutatásaim fő eredményeit foglalom össze.

**A mellékvese daganatai gyakoriak és gyakoriságuk az életkorral emelkedik, 50 éves életkor felett akár a népesség 5-7 %-ában is előfordulhatnak.** A mellékvese-daganatok döntő többsége jóindulatú, hormonálisan inaktív mellékvesekéreg-adenoma. A hormontermelő mellékvesekéreg eredetű daganatok súlyos klinikai következményekkel (glükokortikoid-túltermelés – Cushing-szindróma, mineralokortikoidok túltermelése – primer aldosteronizmus) társulnak.

**A mellékvesekéreg-carcinoma ritka, rossz prognózisú daganat.** A mellékvese daganatainak 5–8%-a **phaeochromocytoma**, amely katekolamintermelése következtében **életveszélyes szövődményekkel** (stroke, myocardialis infarctus) **társulhat**.

Az utóbbi évek vizsgálatai során számos tényezőre derült fény mind a mellékvesekéreg, mind a mellékvesévelő daganatok kialakulásának folyamataiban, azonban továbbra is távol állunk egy átfogó képtől. Míg a mellékvesekéreg-daganatok elenyésző része öröklődő, addig a mellékvesévelőből kiinduló phaeochromocytomák genetikája a sporadikus daganatok között kivételes, mivel a **sporadikusan felismert phaeochromocytomák 25–30%-a csírasejtes mutációk talaján alakul ki** és öröklődő daganatszindróma képében jelentkezik (multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa, von Hippel-Lindau szindróma, neurofibromatosis 1-es típusa, öröklődő paraganglioma szindrómák).

Mind a mellékvesekéreg-daganatok, mind a phaeochromocytomák esetében komoly klinikai nehézség, hogy a **rosszindulatúság megállapítása szövettani vizsgálat alapján nehéz**, sőt a phaeochromocytomák esetében nem is lehetséges. A phaeochromocytomák rosszindulatúságát kizárólag klinikai kritériumok, áttétek jelenlétében állíthatjuk fel. Jelenleg nem ismert olyan szövettani, ill. molekuláris marker, ami alapján az eltávolított phaeochromocytoma dignitása megállapítható lenne. Szintén **nem ismert olyan marker, ami e daganatok recidíva hajlamát jelezné**. Különösen nagy gyakorlati jelentősége lehet olyan molekuláris markerek azonosításának, amelyek segítségével a mellékvesekéreg és mellékvesevelő-daganatok rosszindulatú viselkedése biztonságosan jelezhető.

A sebészi kezeléstől eltekintve a mellékvese-daganatok kezelésében **konzervatív kezelési lehetőségeink igen korlátozottak**, ami a molekuláris patogenezis kutatásának fontosságát és új gyógyszeres támadáspontok felderítésének szükségességét jelzi. Mind a mellékvesekéreg-carcinoma, mind a malignus phaeochromocytoma gyógyszeres kezelése terén nagy igény lenne új, biztonságos és hatékony gyógyszerek kifejlesztésére. A patogenezis vizsgálata olyan utakat tárhat fel, amelyek potenciális gyógyszeres támadáspontokat is jelenthetnek.

Az MTA doktori értekezésem alapját képező kutatásaim legfontosabb részét a mellékvese-daganatok mikroRNS és génexpressziós mintázatának vizsgálata képezi, aminek elemzéséhez összetett bioinformatikai módszereket alkalmaztunk. A mikroRNS-ek a génkifejeződés szabályozásában vesznek részt és a korszerű molekuláris biológiai vizsgálatok egyik legfontosabb irányát képviselik. A mikroRNS-ek kifejeződési mintázata számos betegségben, így daganatokban is megváltozik. A mikroRNS mintázat eltérései a génexpressziós (mRNS) mintázatok vizsgálatához hasonlóan alkalmasak lehetnek a kóreredet tanulmányozására, a daganatok osztályozására, a jó- és rosszindulatúságot jelző és prognosztikus markerek azonosítására. **A mellékvese daganataiban a világon elsők között vizsgáltuk a mikroRNS-ek expressziós mintázatát.**

Munkáim során új génexpressziós (mRNS), mikroRNS és fehérjeszintű eltéréseket derítettünk fel korszerű molekuláris és bioinformatikai módszerek felhasználásával. Mellékvesekéreg-daganatokban a világon elsőként végeztünk bioinformatikai metaanalízist (az irodalomban elérhető és saját génexpressziós eredményeink összehasonlító elemzése).

A mellékvese-daganatok kutatása terén elért legfontosabb eredményeink az alábbiakban foglalhatók össze

a kóreredet tanulmányozása, a diagnosztikus jelentőség (új biomarkerek) és potenciális kezelési jelentőség vonatkozásában.

### ► 1. Kóreredet

Megállapítottuk, hogy az ép mellékvesekéreg, a jóindulatú hormonálisan inaktív és kortizoltermelő, valamint a mellékvesekéreg-carcinoma mikroRNS expressziós mintázata jelentős eltéréseket mutat. Phaeochromocytomák között a sporadikus jóindulatú, örökölődő jóindulatú, valamint sporadikus recidiváló phaeochromocytomák között szignifikáns mikroRNS expressziós eltéréseket találtunk.

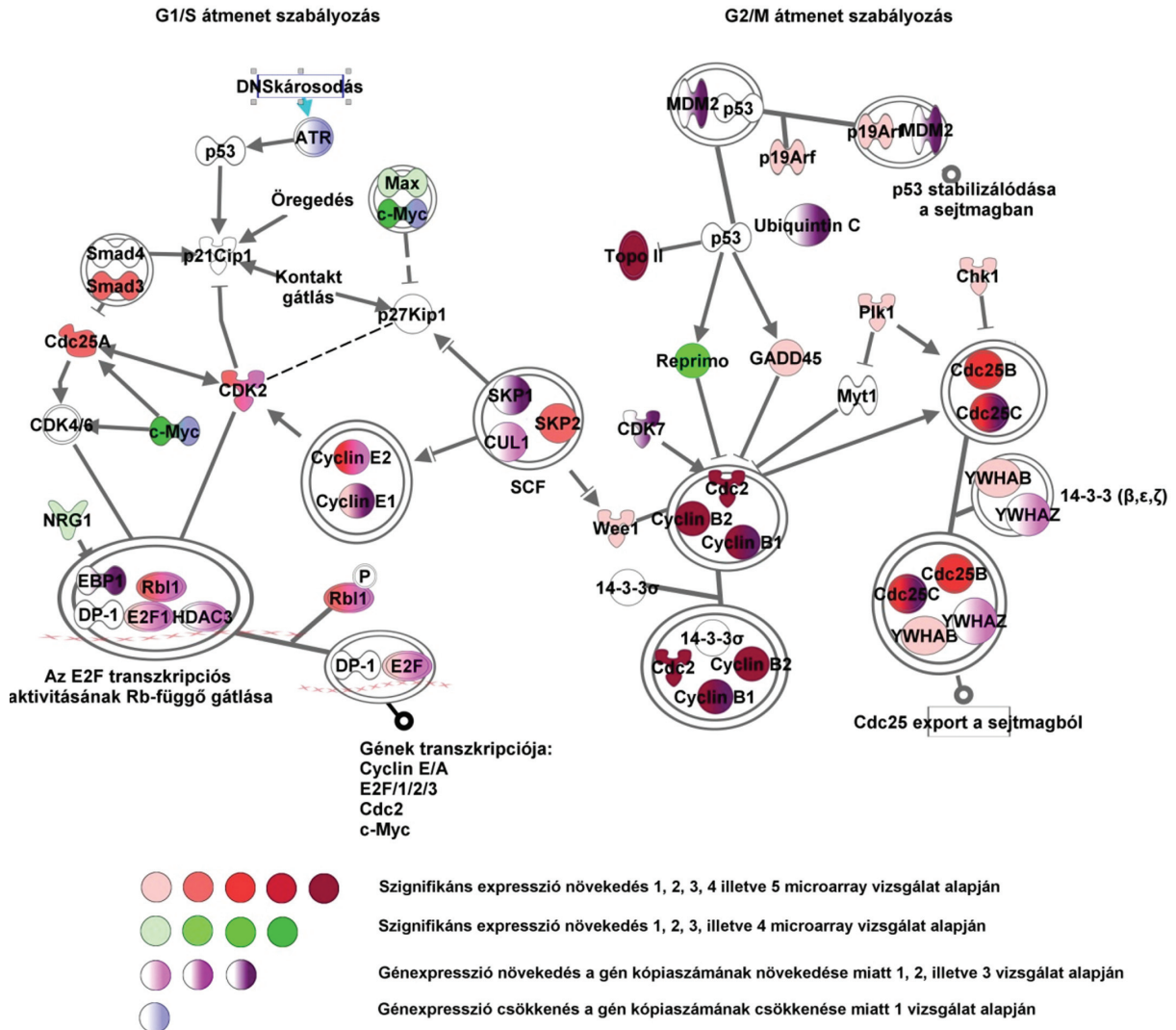
A mellékvesekéreg-carcinoma és adenomák között szignifikánsan eltérő mikroRNS-ek cél mRNS-einek bioinformatikai elemzésével a sejtciklus károsodását mutattuk ki, mint a mikroRNS-ek által befolyásolt, mellékvesekéreg-carcinomában fontos patogenetikai eltérést. A phaeochromocytoma recidívájában a fejlődés, differenciálódás szabályozásában és számos daganat kórereditében fontos Notch-jelátviteli út jelentőségét mutattuk ki.

A saját és más munkacsoportok által közölt mellékvesekéreg-daganatokra vonatkozó génexpressziós eredmények metaanalízisével **három fő patogenetikai utat azonosítottunk mellékvesekéreg-carcinomában**: 1. a sejtciklus károsodását (1. ábra), 2. a retinsav jelátvitel eltéréseit, valamint 3. az immun-komplement rendszer eltéréseit. A génkifejeződési mintázat összefüggéseit vizsgáló hálózatelemzés során a *c-myc* protoonkogén csökkent kifejeződését, mint a mellékvesekéreg-carcinoma patogenezisének központi elemét azonosítottuk. Ez meglepő eredmény, mivel a *c-myc* általában fokozott kifejeződést mutat a daganatok többségében.

Vizsgáltuk a gyulladáshoz mediátor hisztamin termelődését és receptorait is. A hisztamin bioszintéziséért felelős hisztidin dekarboxiláz kifejeződése és a hisztamin koncentrációja is kisebb mértékű volt a mellékvesekéreg-daganatokban, mint az ép szövetben, legalacsonyabbnak a carcinoma szövetekben találtuk. Más rosszindulatú daganatokban (pl. vastagbél, emlő) a hisztamin kifejeződése fokozott. Ez szintén **a mellékvesekéreg-carcinoma egyedi biológiai viselkedését jelezheti a csökkent kifejeződésű *c-myc*-hez hasonlóan.**

### ► 2. Diagnosztikus jelentőség (új biomarkerek)

A jó- és rosszindulatú mellékvesekéreg-daganatok elkülönítésére alkalmas mikroRNS markereket azonosítottunk, amelyek közül a *miR-503* és *miR-511* expressziós különbsége bizonyult leghatékonyabbnak.



1. ábra. A sejtciklusban szereplő génexpressziós eltérések mellékvesekéreg-carcinómában funkcionális genomikai metaanalízisünk alapján. (Szabó PM, ..., Igaz P: *Oncogene*, 2010;29:3163-3172.)

Mivel a mellékvesekéreg-daganatok szövettani vizsgálata, a rosszindulatúság megállapítása nehéz, e mikroRNS marker gyakorlati szempontból is hasznos lehet.

Az MTA doktori értekezésem megvédése óta nemcsak a daganatszövetben kimutatott, hanem a vérplazmában keringő mikroRNS-ek eltérő kifejeződését is megfigyeltük, ami a klinikai gyakorlatban alkalmas lehet a jó- és rosszindulatú daganatok műtét előtti elkülönítésére is.

A recidivára hajlamos és nem recidiváló pheochromocytomák elkülönítésére alkalmas mikroRNS markert azonosítottunk (*miR-1225-3p*), ami gyakorlati szempontból hasznos lehet, hiszen kiválaszthatók le-

hetnének a recidivára hajlamos betegek, akiknek így szorosabb klinikai követése kívánatos.

A hisztamin receptorai között szignifikáns eltéréseket találtunk, a H3-receptor kifejeződése a rosszindulatú daganatokra volt jellemző, ami akár a rosszindulatúság markereként történő felhasználását is felvetheti.

### ► 3. Kezelési jelentőség, új terápiás célpontok

Vizsgálataink alapján a mellékvesekéreg-carcinoma kezelésében új, ígéretes célpontot jelezhet a retinsav jelátvitel befolyásolása, különösen a retinoid X receptoron keresztül ható 9-cisz-retinsav alkalmazásával. Az MTA doktori értekezés benyújtása óta e kérdést mind *in vitro* sejtvonalon, mind xenograft model-

len megvizsgáltuk, és ez alapján a 9-cisz-retinsav hatékonyan gátolta a mellékvesekéreg-carcinoma sejtek szaporodását, hormontermelését. A 9-cisz-retinsav ezáltal a mellékvesekéreg-carcinoma reménytelen kezelési módja lehet.

A phaeochromocytoma esetében a Notch-jelátvitel befolyásolása merülhet fel.

E munka létrejöttében sokaknak tartozom köszönettel. Professzoraim közül a II. Sz. Belgyógyászati Klinikáról *Rácz Károly*, *Tulassay Zsolt*, *Gláz Edit* professzorokat, a Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézetben *Falus András* és *Csaba György* professzorokat emelném ki, akik mellett még nagyon sok kolléga segítségével volt jelentős e munkák elkészültében. A bemutatott kutatási eredmények döntő része PhD hallgatóim (*Szabó Péter Márton*, *Tömböl Zsófia*, *Zsippai Adrienn*, *Szabó Diána Rita*) munkáinak eredménye, akik nélkül MTA doktori értekezésem nem jöhetett volna létre, így nekik is köszönettel tartozom.

---

**Az értekezés alapjául szolgáló legfontosabb cikkeim  
(és néhány azóta megjelent ehhez kapcsolódó közlemény)**

Tömböl Z, Szabó P, Molnár V, Wiener Z, Tölgyesi G, Horányi J, Riesz P, Reismann P, Patócs A, Likó I, Gaillard R, Falus A, Rácz K, *Igaz P*. Integrative molecular-bioinformatics study of human adrenocortical tumors: microRNA, tissue specific target prediction and

pathway analysis. *Endocrine-Related Cancer*, 16, 895-906, 2009, IF: 4,282

Szabó PM, Wiener Z, Tömböl Z, Kovács A, Pócza P, Horányi J, Kulka J, Riesz P, Tóth M, Patócs A, Gaillard RC, Falus A, Rácz K, *Igaz P*. Differences in the expression of histamine-related genes and proteins in normal human adrenal cortex and adrenocortical tumors. *Virchows Archiv*, 455, 133-142, 2009, IF: 2,305

Szabó PM, Tamási V, Molnár V, Andrásfalvy M, Tömböl Z, Farkas R, Kövesdi K, Patócs A, Tóth M, Szalai C, Falus A, Rácz K, *Igaz P*. Meta-analysis of adrenocortical tumor genomics data: novel pathogenic pathways revealed. *Oncogene*, 29, 3163-3172, 2010, IF: 7,414

Tömböl Z, Éder K, Kovács A, Szabó P M, Kulka J, Likó I, Zalatnai A, Rácz G, Tóth M, Patócs A, Falus A, Rácz K, *Igaz P*. MicroRNA expression profiling in benign (sporadic and hereditary) and recurring adrenal pheochromocytomas. *Mod Pathol* 23, 1583-1595, 2010, IF: 4,176

Szabó PM, Rácz K, *Igaz P*. Underexpression of C-myc in Adrenocortical Cancer: A Major Pathogenic Event? *Horm Metab Res*, 43, 297-299, 2011, IF: 2,188

Zsippai A, Szabo DR, Tombol Z, Szabo PM, Eder K, Pallinger E, Gaillard RC, Patocs A, Toth S, Falus A, Racz K, *Igaz P*. Effects of mitotane on gene expression in the adrenocortical cell line NCI-H295R: a microarray study: *Pharmacogenomics*, 13, 1351-1361, 2012, IF: 3,857

Szabó PM, Pintér M, Szabó DR, Zsippai A, Patócs A, Falus A, Rácz K, *Igaz P*. Integrative analysis of neuroblastoma and pheochromocytoma genomics data. *BMC Med Genomics*, 5: 48, 2012, IF: 3,466

Szabó DR, Baghy K, Szabó PM, Zsippai A, Marczell I, Nagy Z, Varga V, Éder K, Tóth S, Buzás EI, Falus A, Kovalszky I, Patócs A, Rácz K, *Igaz P*: Antitumoral effects of 9-cis retinoic acid in adrenocortical cancer. *Cell Mol Life SCI*, DOI 10.1007/s00018-013-1408-z, IF: 5,615



## Hemopoetikus eredetű sejtek jelátvittele egészséges és kóros körülmények között

Hematopoietic cell signaling in health and disease

### Mócsai Attila

Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem

E-levél: [imocsai.attila@med.semmelweis-univ.hu](mailto:imocsai.attila@med.semmelweis-univ.hu)



Dr. Mócsai Attila 1993-ban szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Ezután az Élettani Intézetben, Dr. Ligeti Erzsébet mellett kezdett kutatómunkát végezni. PhD fokozatát 1999-ben szerezte meg. 1999-2002 között posztdoktori kutatóként dolgozott Dr. Clifford Lowell laboratóriumában a University of California, San Francisco egyetemen. 2003 óta a Semmelweis Egyetem Élettani Intézetének munkacsoportvezetője, jelenleg egyetemi docensi státusban. Érdeklődési területe a gyulladásoos betegségek és a csontanyagcsere molekuláris folyamatainak a vizsgálata. 2004-ben és 2009-ben a Wellcome Trust ötéves nemzetközi vezető-kutatói pályázatát, 2008-ban az Európai Kutatási Tanács ötéves fiatal vezető-kutatói pályázatát, 2013-ban az MTA Lendület-programjának támogatását nyerte el. 2012 óta egy EU által támogatott nemzetközi kutatási konzorcium vezetője. A Sanofi-Aventis/Chinoin Magyar Kutatási díj és az MTA Akadémiai díjának a nyertese. Összesített impakt faktora 422, független idézeteinek száma 2200. Nős, két gyermek apja (Anna 7, Marci 5 éves).

### Összefoglaló MTA doktori értekezésről

Sikeres védés: 2013. május 29.

A hemopoetikus eredetű sejtek a szervezet számos élettani folyamatában, köztük az vérgázok szállításában, a vérzéscsillapításban, az immunvédekezésben és a csontanyagcsereben is kiemelkedő szerepet játszanak. Emellett részt vesznek számos betegség, köztük a gyulladásoos betegségek, a thromboticus folyamatok, a patológiás csontlebonthatás és a cardiovascularis megbetegedések kialakulásában is. A hemopoetikus sejtek működésének vizsgálata ezért számos súlyos és gyakori betegség kialakulásának a megértését, és lehetséges terápiás támadáspontok azonosítását eredményezheti.

Az értekezés alapját képező kísérleteinkben a hemopoetikus eredetű sejtek felszínén található különböző receptorok intracelluláris jelátviteli folyamataival foglalkoztunk. Kísérleteink középpontjában különböző tirozin-kinázok, illetve az azok részvételével felépülő jelpályák álltak. Ennek a kérdésnek azért van kiemelt jelentősége, mert az elmúlt évtizedekben az új gyógyszerhatóanyagok fejlesztésének egyik fő iránya a kináz-

gátló szerek fejlesztése volt. Az ezek eredményeként a klinikumba bevezetett gyógyszerek forradalmasították a daganatok elleni terápiát, amelynek leglátványosabb példája a krónikus myeloid leukaemia (CML) kialakulásában résztvevő BCR-Abl fúziós fehérjét gátló imatinib, amely forradalmi áttörést hozott a CML terápiájában. Bár a kinázok először a malignus betegségekben merültek fel lehetséges terápiás célpontként, az elmúlt évtizedek eredményei kimutatták, hogy ezek a fehérjék a szervezet szinte minden működési folyamatában, és számos nem-daganatos betegség létrejöttében is szerepet játszanak. Saját kísérleteimet a tirozin-kinázoknak a nem-daganatos betegségek létrejöttében betöltött szerepével kapcsolatban végeztem.

Kísérleteim elsősorban a gyulladás és a csontanyagcsere vizsgálata köré épültek. Mindkét esetben végeztünk számos in vitro és (kísérleti egerekben) in vivo kísérleteket is. Módszertani szempontból fontos kiemelni, hogy kísérleteink döntő részét génhiányos (ún. knockout) egerek, illetve azokból izolált sejtek vizsgálatával végeztük. Ez a megközelítés az elmúlt évtizedekben olymértékben forradalmasította az orvos-bioló-

giai tudományt, hogy a módszer kifejlesztőit (Mario Capecchi-t, Martin Evans-t és Oliver Smithies) 2007-ben orvosi Nobel-díjjal tüntették ki. A knockout megközelítés előnyei közé tartozik a nagy pontosság és specifitás, egy adott fehérje teljes törlésének a lehetősége, illetve az élő állatokon történő in vivo kísérletek könnyű kivitelezhetősége. Mindezek által a génhányos egerek segítségével korábban elképzelhetetlen pontossággal tudjuk azonosítani az egészséges és kóros folyamatokban szerepet játszó molekuláris tényezőket és lehetséges terápiás támadáspontokat.

Saját kísérleteimet a továbbiakban három csoportban tárgyalom.

### ▶ 1. In vitro vizsgálatok gyulladásosejtekben

Ezen kísérleteink során egyes gyulladásosejtek (neutrofil granulocyták és macrophagok) és a felszínükön jelen levő receptorok jelátviteli folyamatait szeretnénk volna feltérképezni. Kísérleteink során elsősorban a fehérvérsejtek letapadásában, aktivációjában és vándorlásában szerepet játszó  $\beta_2$ -integrineknek) a jelátvitelét vizsgáltuk. Kimutattuk, hogy a  $\beta_2$ -integrinek jelátvitelére emlékeztető folyamaton keresztül jön létre. Ennek során Src-típusú tirozin-kinázok foszforilálódnak és aktiválódnak két adapter fehérjét (a DAP12-t és az FcR $\gamma$ -t) melyek jellegzetes, korábban a lymphocyták antigénreceptoraira specifikusnak hitt, ún. ITAM-motívumot tartalmaznak. Az ITAM-motívum tirozinjainak a foszforilációja egy másik tirozin-kináz, a Syk kihorgonyozódásához vezet, és ez a folyamat indítja el a tulajdonképeni jelátvitelt, melyben fontos szerepet játszik még a PLC $\gamma$ 2 foszfolipáz.

### ▶ 2. In vivo gyulladásosejtek vizsgálata

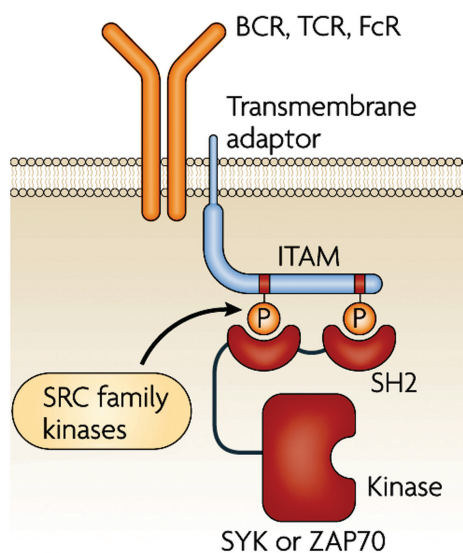
Fenti eredményeink alapján felmerült bennünk a lehetőség, hogy az általunk vizsgált jelátvivő molekulák (különösen a Syk és a PLC $\gamma$ 2) esetleg szerepet átszhatnak a fehérvérsejtek és az integrinek közvetítésével létrejövő gyulladásosejtek kialakulásában is. Ennek tisztázása érdekében megvizsgáltuk, hogy miképp befolyásolja a Syk vagy a PLC $\gamma$ 2 hiánya a humán rheumatoid arthritis állatmodelljének a lefutását. Kísérleteinkben azt tapasztaltuk, hogy mind a Syk-hiányos, mind a PLC $\gamma$ 2-hiányos állatok teljes mértékben védettek voltak az autoimmun arthritis kialakulásával szemben. A Syk és a PLC $\gamma$ 2 tehát fontos szerepet játszik az autoimmun arthritis kialakulásában, és a humán rheumatoid arthritis terápiájának is ígéretes támadáspontjai lehetnek.

### ▶ 3. A csontlebontás molekuláris mechanizmusainak vizsgálata

Fenti kísérleteink során szinte véletlenül figyeltük meg, hogy két fehérje, a DAP12 és az FcR üttes hiányában drámai mértékben megnövekszik az egerek csontállománya (ez megfelel a humán osteopetrosis kórképnek). A jelenség hátterének feltérképezése során felfedeztünk egy teljesen új, az immunreceptorok jelátvitelére emlékeztető jelpályát, amelyik elengedhetetlen az osteoclastok fejlődéséhez és csontlebontó működéséhez. A jelpálya fontos további elemei a Syk tirozin-kináz és a PLC $\gamma$ 2 foszfolipáz.

### Az eredmények jelentősége

Eredményeinknek mind elméleti, mind komoly gyakorlati jelentősége is van. Az integrinek és az immunreceptorok jelátvitelének közti hasonlóság alapján változtatta meg az integrinek jelátvitelével kapcsolatos elképzeléseinket. Az ezekhez hasonló új osteoclast-jelpálya azonosítása egy teljesen új alapokra helyezte a csont- és immunrendszer kapcsolatának a megértését és más eredményekkel együtt az oszteoimmunológia, mint új kutatási irány megalapozásához vezetett. A Syk tirozin-kinázzal kapcsolatos eredményeink hozzájárultak egy új gyógyszerfejlesztési irány elindításához, melynek eredményeképpen a Syk-gátlószert fostamatinib a rheumatoid arthritis terápiájában a III. fázisú vizsgálatokig jutott. A PLC $\gamma$ 2 arthritisben betöltött szerepe magyarázatot adott arra, hogy számos,



Az immunreceptorok jelátviteli folyamatai (Mócsai et al., Nat Rev Immunol 2010)

évekkel később azonosított humán PLC $\gamma$ 2-túlműködéses öröklött mutáció miatt okoz spontán arthritises tüneteket.

Összességében elmondhatom, hogy az értekezésem alapját képező kísérletek a gyulladásos folyamatok és a csontlebontás molekuláris mechanizmusainak a lényegesen pontosabb megértését, és új terápiás támadáspontok azonosítását tették lehetővé.

---

*Az értekezés alapjául szolgáló legfontosabb közleményeim*

*Mócsai A, Zhou M, Meng F, Tybulewicz VL and Lowell CA: Syk Is Required for Integrin Signaling in Neutrophils. Immunity 2002;16:547-558. IF: 17,5*

*Mócsai A, Humphrey MB, Van Ziffle JAG, Hu Y, Burghardt A, Spusta SC, Majumdar S, Lanier LL, Lowell CA, Nakamura MC: The Immunomodulatory Adapter*

*Proteins DAP12 and Fc-receptor  $\gamma$ -chain (FcR $\gamma$ ) Regulate Development of Functional Osteoclasts Through the Syk Tyrosine Kinase. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:6158-6163. IF: 10,5*

*Mócsai A, Abram CL, Jakus Z, Hu Y, Lanier LL, Lowell CA: Integrin Signaling in Neutrophils and Macrophages Uses Adaptors Containing Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motifs. Nat Immunol 2006;7:1326-1333. IF: 27,6*

*Jakus Z, Simon E, Frommhold D, Sperandio M and Mócsai A: Critical Role of Phospholipase C $\gamma$ 2 in Integrin and Fc Receptor-Mediated Neutrophil Functions and the Effector Phase of Autoimmune Arthritis. J Exp Med 2009, 206: 577-593. IF: 14,5*

*Jakus Z, Simon E, Balázs B, Mócsai A: Genetic Deficiency of Syk Protects Mice from Autoantibody-Induced Arthritis. Arthritis Rheum 2010;62: 1899- 1910. IF: 8,4*

*Mócsai A, Ruland J and Tybulewicz VLJ: The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. Nat Rev Immunol 2010;10: 387-402. IF: 35,2*

## A hősokk fehérjék szerepe coeliakiában

Heat shock proteins in celiac disease

Lippai Rita<sup>1</sup>, Veres-Székely Apor<sup>1</sup>, Sziksz Erna<sup>1,2</sup>, Szebeni Beáta<sup>1,2</sup>, Ónody Anna<sup>1</sup>, Pap Domonkos<sup>1</sup>, Veres Gábor<sup>1</sup>, Arató András<sup>1</sup>, Tulassay Tivadar<sup>1,2</sup>, Vannay Ádám<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

<sup>2</sup>Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem

E-levél: [lippaimolnarka@gmail.com](mailto:lippaimolnarka@gmail.com)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A coeliakia egy genetikailag predisponált, vékonybeleket érintő komplex gyulladós betegség, amelyet a búzában, árpában és rozsból található glutén által indukált kóros stresszreakció jellemez. Összefoglaló cikkünk célja, hogy ismertesse a stresszre adott válaszreakcióban kulcsszerepet játszó hősokk fehérjék (HSP) coeliakia patomechanizmusában betöltött szerepét. A hősokk-proteinek különböző molekulatömegű, erősen konzervált, valamennyi élőlényben előforduló molekuláris chaperonok, általános jelenlétük arra utal, hogy a hősokkra adott válasz univerzális. Coeliakiás betegek bélnyálkahártyájában fokozott HSP expresszió mutatható ki, ami genetikailag hajlamos egyénekben hozzájárulhat a coeliakia kialakulásához.

**KULCSSZAVAK** coeliakia, hősokk fehérjék, Toll-like receptor, mucosalis expresszió

**SUMMARY** Coeliac disease is a genetically predisposed complex inflammatory gastrointestinal disease which is characterized by a chronic stress reaction induced by wheat, rye and barley gluten. The aim of our review article is to summarize the role of heat shock proteins (HSP) in the pathomechanism of coeliac disease. HSPs are highly conserved molecular chaperones with different molecule masses. They are present in all organism referring to the universality of the heat shock response. In the duodenal mucosa of patients with coeliac disease the expression of HSPs is increased which may contribute to the development of the disorder.

**KEY WORDS** coeliac disease, heat shock proteins, Toll-like receptor, mucosal expression

### A coeliakia jellegzetességei

A coeliakia, más néven gluténszenzitív enteropathia vagy nem-trópusi sprue, egy a genetikailag fogékony emberekben előforduló gastrointestinalis betegség, amit bizonyos élelmiszerekben (búza, rozs, árpa), és egyes gyógyszerekben, valamint vitaminokban megtalálható glutén és a hozzá hasonló prolaminek váltanak ki (1).

A coeliakia körülbelül a lakosság 1%-át érinti, hagyományosan gyermekkori betegségnek tekinthető, azonban a legtöbb esetben felnőttkorban diagnosztizálják. A lisztérzékenység először gyakran műtét után, terhesség alatt, gyermekkorban, vírusos fertőzés során, emocionális vagy egyéb stressz szituációban jelentkeznek (2).

A coeliakia patomechanizmusára jellemző az epithelialis membrán és a lamina propria lymphocytás infiltrációja, valamint különböző citokinek és jelátviteli fehérjék megváltozott kifejeződése, mely végül a vékonybél gyulladásához, villosus boholyatrophiához és crypta-hyperplasiához vezet. A coeliakiához gyakran különböző extraintestinalis tünetek, például vashiányos anaemia, csont- és bőrbetegségek, meddőség, endokrin és neurológiai betegségek is társulhatnak (3).

A feltételezett betegség elsősorban a szöveti transz-glutaminázra (tTG) specifikus immunglobulin A antitestek jelenlétének szerológiai szűrésével mutatható ki, a definitív diagnózis meghatározásához ezt követően célszerű duodenalis biopsia vétele (4). Napjainkban a coeliakia kezelésének leghatékonyabb módja a gluténmentes diéta bevezetése. A betegség patomechanizmu-

Kutatási forrás: OTKA -84087/2010, -K81117, -K105530, KMR\_12-1-2012-0074

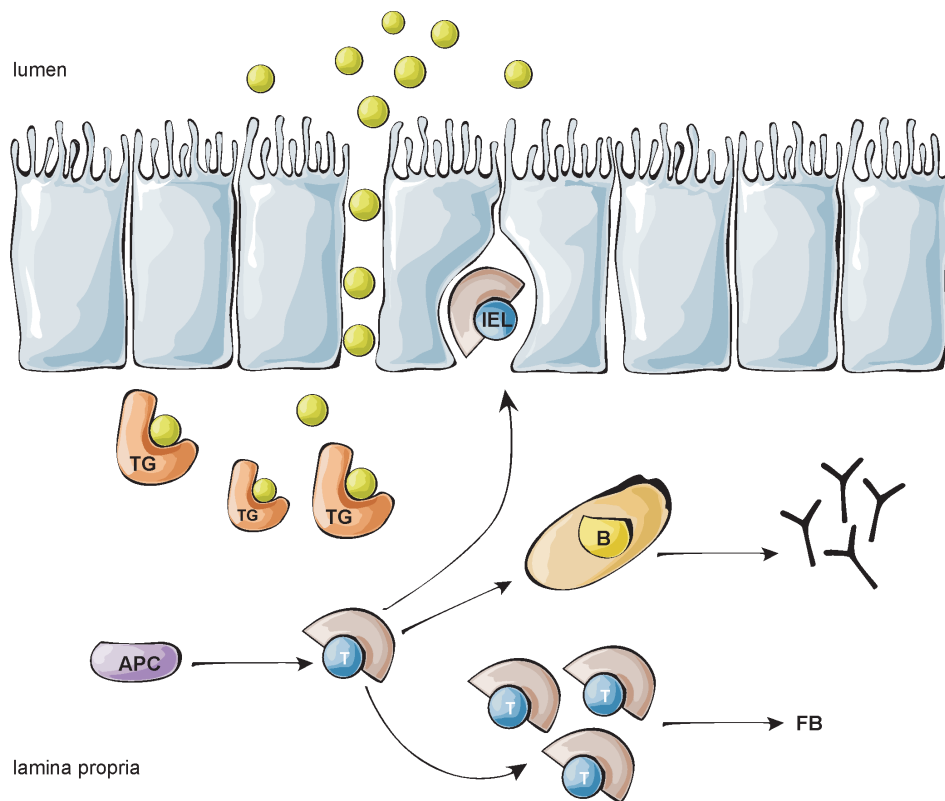


sában a genetikai hajlam mellett (humán leukocita antigén (HLA)-DQ2 és -DQ8) mind az adaptív, mind a veleszületett immunválasz kulcsfontosságú. A glutén szerepe az adaptív immunválasz vonatkozásában már megalapozott, de a legújabb megfigyelések arra utalnak, hogy a gluténindukált stresszreakció a veleszületett immunválaszban is központi jelentőségű (5).

### Milyen szerepet játszik a stressz a coeliakia patomechanizmusában?

A stressz a szervezet homeosztázisának zavara, melynek következtében kialakuló adaptív válaszok arra szolgálnak, hogy megvédjék a belső környezet stabilitását, és biztosítsák a szervezet túlélését. Létezik intrinsic (genetikai) és extrinsic (környezeti: mechanikai, regeneratív, oxidatív, ozmotikus stressz, valamint hő, toxin, sugárzás, fertőzés és sérülések által okozott) stresszhatás. Normális körülmények között a hámsejtek a vékony- és vastagbélben is tight junction és adherens kapcsolatokkal csatlakoznak egymáshoz. Ezek a hámsejtek közötti struktúrák barrierként funkcionálnak, megakadályozzák bizonyos molekulák paracelluláris átjutását (6). Stressz hatására sérül a nyálkahártya, ezáltal módosul a motilitás, károsodik az epi-

thelialis barrier funkció, a tökéletlenül emésztett glutén peptidek (gliadin és gluteninek) és a hozzájuk kapcsolódó antigének átjuthatnak az epitheliumon a vékonybél lamina propria rétegébe, ami a transzglutamináz-2 (TG2) enzim aktivációjához vezet. A TG2 a glutamin eredetű fehérjék keresztlinkelését, poliaminálását és dezamidálását katalizálja (7). Aktivitásának köszönhetően a glutén semleges glutaminfrakciója dezamidálódik, és átalakul negatív töltésű glutaminsavvá, ami immunstimuláló epitópként működik. Néhány dezamidált gliadin keresztlinketést alakít ki a transzglutaminázzal, és kovalensen kötött komplexet képez vele. Az antigénprezentáló immunsejtek (APC), mint például a macrophagok, a dendritikus sejtek és a B-lymphocyták bemutatják a dezaminált peptideket fő hisztokompatibilitási (HLA-DQ2 és HLA-DQ8) molekulákon keresztül a lamina propria CD4+ helper T-sejtjeinek. Az aktivált T-sejtek elősegítik a B-sejtek érését és differenciálódását anti-glutén, valamint anti-TG2 antitesteket termelő plazmasejttekké (8). Továbbá az aktivált T-sejtek proinflammatorikus citokineket (tumornekrózis faktor alfa – TNF $\alpha$  – és interferon-gamma – IFN $\gamma$ ) expresszálnak, amelyek a fibroblastok által termelt mátrix-metalloproteinázok (MMP) felszabadulását váltják ki, ezáltal epithelialis sejtkárosodást, nyál-



1. ábra. A coeliakia patogenezisének főbb lépései. (Magyarázatot lásd a szövegben.) Rövidítések: TG: transzglutamináz, APC: antigénprezentáló sejt, T: T-lymphocyta, B: B-lymphocyta, FB: fibroblast, IEL: intraepithelialis lymphocyta

kahártya-degradációt és szöveti remodelációt okoznak. A hámsejtek gluténexpozíció hatására interleukin (IL)-15-öt szecernálnak, ami aktiválja az intraepithelialis CD8+ citotoxikus T-lymphocytákat (9). A coeliakia patogenezisének főbb lépéseit az 1. ábra mutatja be.

A gliadin peptidek közvetlenül is aktiválják a veleszületett immunválaszt a macrophagok és dendritikus sejtek mintázatfelismerő receptorain, például a Toll-like receptor (TLR) 2 és 4-en keresztül. Az emlősök TLR-jei az I. típusú transzmembrán-receptorok családjába tartoznak, amelyek különböző mikroorganizmusok konzerválódott, kórokozóasszociált molekuláris mintázatait ismerik fel. A TLR-ek aktiválódása szintén fokozza a fő hisztokompatibilitási komplexek, kostimulációs molekulák, proinflammatorikus citokinek és kemokinek expresszióját (10).

Ezek a stressz által kiváltott reakciók a vékonybél epithelialis sejteinek károsodásához vezetnek, ami fokozott permeabilitást, a barrier funkciójának elvesztését, valamint a betegség súlyosbodását eredményezi.

## Mi jellemző a hőszokk fehérjékre?

Hőstresszre a sejtek hőszokk fehérjék (HSP) megnövekedett expressziójával válaszolnak. A HSP-k, másnéven extrinsic vagy molekuláris chaperonok, egy erősen konzervált, különböző molekulatömegű fehérjékből álló proteincsalád tagjai, az összes élőlényben előfordulnak, ami arra utal, hogy a hőszokkra adott válasz univerzális mechanizmus (11).

A HSP-k felfedezése az 1960-as években kezdődött. Ritossa és mtsai inkubátorba helyezett *Drosophila melanogaster* kromoszómáinak változásait figyelték meg, melynek során azonosították a HSP-eket (12). Amikor az eukarióta sejteket az optimális növekedéshez szükséges hőmérséklettől 5–15 °C-kal eltérő körülmények vették körül, azok fokozott HSP-termeléssel válaszoltak. Kezdetben a kutatók azt feltételezték, hogy a HSP-k, mint molekuláris chaperonok a fehérjék hajtogatásában és az intracelluláris membránokon való transzlokációjukban játszanak szerepet (13). Ezen kívül a HSP-k azonban részt vesznek a fehérjék ubiquitin-függő lebomlási mechanizmusában is. A HSP chaperon stabilizálhatja a proteolízis ubiquitin-proteaszóma reakcióútjába kerülő célfehérjéket (14). A HSP-k ezen funkciói fontosak a sérülést követő sejten belüli helyreállító folyamatokban.

A HSP-k két fő csoportba sorolhatóak: konstitutív HSP-k, melyek a sejtekben folyamatosan jelen vannak, és a különféle celluláris stresszmechanizmusok által indukálódó HSP-k. A HSP-k expresszióját számos szö-

vetben és sejttípusban kimutatták, beleértve a szívet, az agyat, az izmokat, a tüdőt, a vesét, a májat és a vékonybelet. Fokozottan expresszálódnak számos humán daganat típusban, és összefüggésbe hozták őket a tumorsejtek differenciálódásával, inváziójával, metasztázisával (15). Továbbá leírták a HSP-k moduláló hatását az immunválaszban, autoimmun folyamatokban, jelátviteli utakban, sejtproliferációban és apoptózisban (16).

Kimutatták, hogy a HSP-k expresszióját különböző hatások, mint a hő, az ultraibolya fény vagy a citotoxikus szerek, az ischaemia-reperfúziós sérülés, oxidatív stressz és a tápanyagok által kiváltott stressz is fokozza (17).

Molekulatömeg alapján a HSP-eket öt nagy családba soroljuk: HSP60, HSP70, HSP90, HSP100 és a kis HSP-k, továbbá van néhány, a klasszikus csoportokba nem besorolható HSP, például a redox-szabályozott chaperon HSP33 (18). Az 1. táblázat a főbb HSP családokat mutatja be.

1. táblázat. Főbb HSP családok.

A magyarázatot lásd a szövegben (Roberts et al áttekintése alapján, 2010 és Otaka et al, 2006)

HSP CSALÁD	ALEGYSÉG MOLEKULATÖMEG	PÉLDA	CELLULÁRIS LOKALIZÁCIÓ
1. HSP100	80–110 kDa	HSP100, HSP104	citoplazma, nukleusz, mitokondrium, plazmamembrán
2. HSP90	82–96 kDa	HSP90 $\alpha$ (indukálható), HSP90 $\beta$	citoplazma, nukleusz, mitokondrium, endoplazmás retikulum
3. HSP70	67–76 kDa	HSP70, HSP72, HSP73, HSP80	citoplazma, nukleusz, mitokondrium, endoplazmás retikulum, lizoszómák és extracelluláris compartmentek
4. HSP60	58-65 kDa	HSP60, HSP65	mitokondrium
5. Kis HSP-k	8-40 kDa	alfaB-krisztallin, HSP25, HSP27, ubiquitin	citoplazma, nukleusz
6. Egyéb	változó	HSP33	változó

**HSP70 család** A 70 kDa-os hőszokk fehérjék (HSP70) családja a legszélesebb körben tanulmányozott chaperon-csoport, legalább 13 konstitutívan kifejezett vagy stressz által aktivált fehérjét tartalmaz, és

fontos szerepet játszik a celluláris homeosztázis fenntartásában, polipeptidek hajtogatásának modulálásában, a degradációban valamint a fehérje-fehérje kölcsönhatások elősegítésében továbbá részt vehetnek az antigénfeldolgozásban és -prezentálásban is. A HSP70 család tagjai megtalálhatók a citoplazmában, a sejtmagban, a mitokondriumban, az endoplazmatikus retikulumban, a lizoszómákban, de az extracelluláris kompartmentekben is. Míg a család bizonyos tagjai – például a HSP73 – konstitutívan expresszálódnak a citoszolban, a HSP72 transzkripciója nagymértékben függ a stressztől (19).

### A HSP-k szerepe a coeliakiában: kutatási eredmények

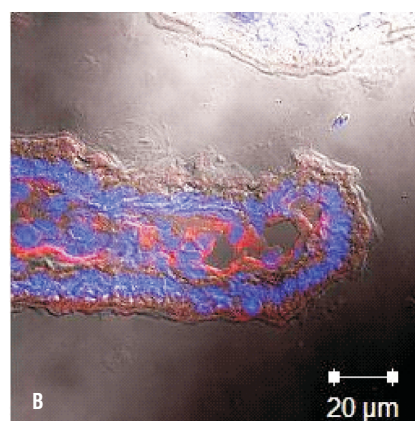
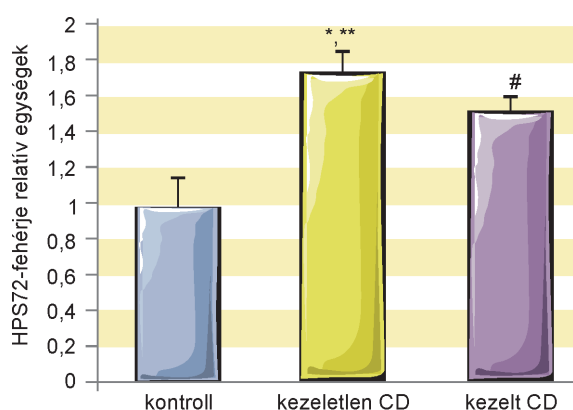
Az irodalomban kevés adat található a HSP-k és a coeliakia közvetlen kapcsolatáról. Különböző tanulmányokban leírták, hogy a HSP-k jelen vannak a gyomor-bélrendszer teljes területén, azonban lokalizációjuk tekintetében jelentős különbségek mutathatók ki a gyomor-bél traktus egyes szakaszaiban és a nyálkahártya különböző rétegeiben (20). Fokozott HSP-expressziót (például HSP25, HSP72) találtak a gyomor és a vastagbél epithelialis sejtjeiben. Utóbbi jelenség magyarázata lehet, hogy a gastrointestinalis traktus ezen részei folyamatosan savas pH-nak, mechanikus stressznek és bakteriális fermentációnak vannak kitéve, ez a mikro-környezet fokozhatja a HSP-k expresszióját (21). Ezzel szemben a vékonybélben a HSP-k expressziója normális körülmények között elhanyagolható, kivéve az ileum distalis részét, amely nagy mennyiségű enterális baktériummal érintkezik. Általánosságban a bél lumi-

nális mikroflórája és annak metabolikus termékei, mint stresszfaktorok, befolyásolják a bél epithelialis sejtjeinek HSP-expresszióját (22). A HSP-k túlnyomórészt a hámsejtekben lokalizálódnak, ami azt jelzi, hogy döntő szerepet játszhatnak a hámsejtek funkciójának és szerkezetének védelmében (23).

Kutatócsoportunk megvizsgálta a HSP70-család egyik tagjának, a HSP72-nek expresszióját 16 frissen diagnosztizált coeliakiás (átlagos életkor 6,7 év, tartomány: 3,7–13,9), 9 gluténmentes diétát tartó coeliakiás (átlagos életkor 6,7 év, tartomány: 4,9–12,7) és 10 kontroll (átlagos életkor 8, tartomány: 1,7–13) gyermek duodenum nyálkahártyájában (24). Fokozott HSP72 mRNS expressziót és fehérjeszintet találtunk a coeliakiás gyermekek duodenum-nyálkahártyájában (2/A ábra). Immunfluoreszcens festéssel kimutattuk, hogy a HSP72 mind az enterocytákban, mind a lamina propria immunsejtjeiben megtalálható (2/B ábra).

Megvizsgáltuk a HSP72-expressziót gluténmentes diétát tartó coeliakiás betegeknél is, és megállapítottuk, hogy szintje jelentősen csökkent a duodenum-nyálkahártyájukban a nem kezelt coeliakiás gyermekekhez képest, de fehérje mennyisége a kontroll csoporthoz viszonyítva továbbra is magasabb volt (2/A ábra). Feltételezzük, hogy a HSP72, mint az immunsejtek részére szolgáló „veszélyszignál” elősegítheti a coeliakia okozta sérülések elleni védelmet.

Továbbá munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy a TLR2 és a TLR4 expressziója fokozódik a coeliakiás betegek duodenumának enterocytáiban és a lamina propria immunsejtjeiben (25), a HSP72-höz hasonló szöveti eloszlásban. *Cario* és *mtsai* leírták, hogy a TLR2 aktiválódása a foszfatidil-3-kináz/Akt-mediált



2. ábra. A HSP72 fehérje szintje kontrollok, kezeletlen és kezelt coeliakiás gyermekek duodenum-nyálkahártyájában (A) és a HSP72 lokalizációja kezeletlen coeliakiás gyermek duodenum-nyálkahártyájában (B). A statisztikai kiértékelés Mann–Whitney U-tesztel történt (\* $p=0,002$  kezeletlen vs. kezelt CD, \*\* $p=0,0001$  kezeletlen vs. kontroll, # $p=0,003$  kezelt vs. kontroll). Az immunfluoreszcens festést követően a felvételeket konfokális pásztázó lézermikroszkóppal készítettük (piros: HSP72, kék: sejtmag)

jelátviteli úton keresztül segíthet megőrizni a tight junction fehérjékhez (például a zonula occludens 1) kapcsolódó intestinalis barrier integritását a stressz okozta károsodáskor (26). A HSP72 specifikusan aktiválhatja az APC-k felszínén található TLR2 és TLR4 molekulákat, így immunregulációs hatást fejthet ki azáltal, hogy fokozza adhéziós és kostimulációs molekulák expresszióját, citokinek és kemokinek felszabadulását (27). Mivel a HSP-k a TLR-ek ligandjai, feltételezhető, hogy a HSP72-TLR2/TLR4 jelátvitel módosíthatja a gluténpeptidek elleni immunválaszt és megváltoztatja az intestinalis barrier integritását.

Korábban Yang és mtsai in vitro humán T84 bélhámsejteken hőstresszt követően vizsgálták a transz-epithelialis elektromos ellenállást és permeabilitást. A fehérjék transzportja az egyrétegű intestinalis epithel-rétegen keresztül jelentősen megnövekedett, és ezt a hőstressz indukálta T84 barriersérülést a HSP70 előkezelés sikeresen gátolta. Az irodalmi adatok ismeretében tehát feltételezzük, hogy a HSP72-nek szerepe lehet a gliadinközvetített citotoxicitás hatására fellépő barrierkárosodás kivédésében (28).

Más HSP-k coeliakiában betöltött szerepét vizsgálva Iltanen és mtsai 78 lisztérzékenység klinikai gyanúja alatt álló gyermek vékonybél-biopsiáját elemezték. Az epithelialis sejtek fokozott mitokondriális HSP65 expresszióját mutatták ki a coeliakiában szenvedők 80%-ában, míg a kontrolloknál ez az érték mindössze 7% volt. A magasabb HSP65 szinthez magasabb  $\gamma/\delta$  + T-sejt-denzitás és szérum immunglobulin A osztályú endomysium antitest mennyiség tartozott (29).

Yeboah és mtsai egy kis HSP-nek, az alfa-B-krisztallinnak a lisztérzékenység patomechanizmusában betöltött szerepét vizsgálták 12 coeliakiás beteg és 10 kontrollszemély biopsiás mintáján immunperoxidáz screeninggel. A coeliakiások intestinalis epithel-sejtjeiben fokozottabb mennyiségben található az alfa-B-krisztallin, mint a kontrollokban. Az alfa-B-krisztallin mennyisége és sejten belüli megoszlása lisztérzékeny betegek duodenum-nyálkahártyájában szoros kapcsolatot mutatott a villosus boholyatrophíával, ami arra utalhat, hogy részt vesz a nyálkahártya-károsodás mechanizmusában (30).

Mindezek alapján összefoglalásként elmondható, hogy a HSP-k szerepet játszhatnak a coeliakia patomechanizmusában, azonban pontos funkciójuk tisztázásához további vizsgálatok szükségesek. Protektív hatásuknak köszönhetően a HSP-k a jövőben akár gastro-intestinalis betegségek adjuváns terápiájaként is szóba jöhetnek.

## Útravaló-tudnivaló

- ▶ A hőszokk-proteinek különböző molekulatömegű, erősen konzervált, valamennyi élőlényben előforduló molekuláris chaperonok, általános jelenlétük arra utal, hogy a hőszokkra adott válasz univerzális mechanizmus.
- ▶ Stressz következtében a hőszokkfehérjék expressziója fokozódik és protektív hatásuknak köszönhetően jelentős szerepük van a sejten belüli helyreállító folyamatokban.
- ▶ Stressz hatására sérül a nyálkahártya, károsodik a vékonybél epithelialis barrier funkciója, így a tökéletlenül emésztett gluténpeptidek átjuthatnak a lamina propria rétegébe, ami genetikailag hajlamos egyéneknél hozzájárulhat a coeliakia kialakulásához.
- ▶ Coeliakiás betegek bélnyálkahártyájában fokozott HSP expresszió mutatható ki mind az enterocytákban, mind a lamina propria immunsejtjeiben, azonban gluténmentes diétát követően mennyiségük csökken.
- ▶ A HSP-k antiapoptotikus hatásuk révén elősegítik az epithelisejtek túlélését, hozzájárulhatnak integritásuk megőrzéséhez csökkentve a coeliakiára jellemző boholyatrophíát, valamint „vészjelként” szolgálhatnak a veleszületett immunrendszer sejtjei számára a károsodás elleni védelem beindításához.

## Irodalom

1. Rodrigo L. (2009). Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 18(12):1865-73.
2. Baldassarre M, Laneve AM, Grosso R, Laforgia N. (2008). Celiac disease: pathogenesis and novel therapeutic strategies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 8(3):152-8.
3. Doganci T, Bozkurt S. (2004). Celiac disease with various presentations. *Pediatr Int*. 46(6):693-6.
4. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. (2005). The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 128(4 Suppl 1):S38-46.
5. Jabri B, Sollid LM. (2006). Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 3(9):516-25.
6. Turner JR. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 9(11):799-809.



7. Caccamo D, Curro M, Lentile, R. (2010). Potential of transglutaminase 2 as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*. 14(9):989-1003.
8. Sollid LM. (2000). Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 18:53-81.
9. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. (2009). Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 137(6):1912-33.
10. Takeda K, Kaisho T, Akira S. (2003). Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol*. 21:335-76.
11. Welch WJ. (1993). Heat shock proteins functioning as molecular chaperones: their roles in normal and stressed cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1993 Mar 29;339(1289):327-33. Review.
12. Ritossa F. (1967). A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia*. 18: 571-573. doi: 10.1007/BF02172188.
13. Burel C, Mezger V, Pinto M, Rallu M, Trigon S, Morange, M. (1992). Mammalian heat shock protein families. Expression and functions. *Experientia*. 48(7):629-34.
14. Morandi A, Los B, Osofsky L, Autilio-Gambetti L, Gambetti P. (1989). Ubiquitin and heat shock proteins in cultured nervous tissue after different stress conditions. *Prog Clin Biol Res*. 317:819-27.
15. Ciocca DR, Calderwood SK. (2005). Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones*. 10(2):86-103.
16. Johnson JD, Fleshner M. (2006). Releasing signals, secretory pathways, and immune function of endogenous extracellular heat shock protein 72. *J Leukoc Biol*. 79(3):425-34.
17. Akerfelt M, Morimoto RI, Sistonen L. (2010). Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 11(8):545-55.
18. Graf PC, Jakob U. (2002). Redox-regulated molecular chaperones. *Cell Mol Life Sci*. 59(10):1624-31.
19. Evans CG, Chang L, Gestwicki JE. (2010). Heat shock protein 70 (hsp70) as an emerging drug target. *J Med Chem*. 53(12):4585-602.
20. Tanguay RM, Wu Y, Khandjian EW. (1993). Tissue-specific expression of heat shock proteins of the mouse in the absence of stress. *Dev Genet*. 14(2):112-8.
21. Kojima K, Musch MW, Ren H, Boone DL, Hendrickson BA, Ma A, Chang, EB. (2003). Enteric flora and lymphocyte-derived cytokines determine expression of heat shock proteins in mouse colonic epithelial cells. *Gastroenterology*. 124(5):1395-407.
22. Arvans DL, Vavrick, SR, Ren H, Musch MW, Kang L, Rocha FG, Lucioni A, Turner JR, Alverdy J, Chang, EB. (2005). Luminal bacterial flora determines physiological expression of intestinal epithelial cytoprotective heat shock proteins 25 and 72. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 288(4):G696-704.
23. Kojima, K, Musch, MW, Ren, H, Boone, DL, Hendrickson, BA, Ma, A. & Chang, EB. (2003). Enteric flora and lymphocyte-derived cytokines determine expression of heat shock proteins in mouse colonic epithelial cells. *Gastroenterology*. 124(5):1395-407.
24. Sziksz E, Veres G, Vannay A, Prókai A, Gál K, Onody A, Korponay-Szabó IR, Reusz G, Szabó A, Tulassay T, Arató A, Szebeni B. (2010). Increased heat shock protein 72 expression in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 51(5):573-8.
25. Szebeni B, Veres G, Dezsöfi A, Rusai K, Vannay A, Bokodi G, Vásárhelyi B, Korponay-Szabó IR, Tulassay T, Arató A. (2007). Increased mucosal expression of Toll-like receptor (Toll-like receptor)2 and Toll-like receptor4 in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 45(2):187-93.
26. Cario E, Gerken G, Podolsky DK. (2007). Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 132(4):1359-74.
27. Asea A. Heat shock proteins and toll-like receptors. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 183:111-27.
28. Yang PC, He SH, Zheng PY. (2007). Investigation into the signal transduction pathway via which heat stress impairs intestinal epithelial barrier function. *J Gastroenterol Hepatol*. 22(11):1823-31.
29. Iltanen S, Rantala I, Laippala P, Holm K, Partanen J, Maki M. (1999). Expression of HSP-65 in jejunal epithelial cells in patients clinically suspected of coeliac disease. *Autoimmunity*. 31(2):125-32.
30. Yeboah, FA. & White, D. (2001). AlphaB-crystallin expression in celiac disease - a preliminary study. *Croat Med J*. 42(5):523-6.



## IGAZOLÁS

„Az infantilis kólika tünetegyüttesének kezelésében a **Lactobacillus reuteri Protectis®** hatása a legmagasabb, „A-szintű” evidenciával igazolt.”

Magyar Gyermekorvosok Társasága

Evidencia szintű terápia kólika esetén



**Irodalom:** Savino, F. et al.: Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection strain ATCC 55730) versus Simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics 119:124-130. (2007); Savino F. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17 938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Pediatrics. 126: 526-533. (2010); Szajewska, H. et al.: Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Journal of Pediatrics, published online 17 September 2012

## Mobilalkalmazások a betegellátásban – Okostelefonok, okos döntések?

Mobil application in the Medicine – Smart phones, smar decisions?

**Cseh Áron**

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

E-levél: [cseharon@gmail.com](mailto:cseharon@gmail.com)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az okostelefonok elterjedésével egy költséghatékony, és naprakésszé tehető eszköz kerülhet a gyógyító orvosok kezébe. A megfelelően validált programok megkönnyíthetik és meggyorsíthatják a betegellátást. Az Android és iOS platformokra rendelkezésre álló alkalmazások jól körülhatárolhatóan szólnak vagy a laikusokhoz vagy a szakemberekhez. A jelenleg szakembereknek elérhetőek közül tíz darabot emelünk ki, mint leghasznosabb orvosi alkalmazást: Medscape, Epocrates, Skyscape, UpToDate, Pharmindex, DrugDoses, Calculate by QxMD, PubMed – Unbound MEDLINE, Medical Doctor: Reference Tool, Diagnosaurus).

**KULCSSZAVAK** okostelefon, Android és iOS platform, digitális technika, orvostudomány

**SUMMARY** With the spread of smartphones, a cost-effective and up-to-date medical device became available for physicians worldwide. The properly validated applications can make the patient care easier and faster. The applications available for Android and iOS platforms are well-defined dedicated to patients or professional users. In this paper we highlighted ten of the most useful smartphone applications available for physicians (Medscape, Epocrates, Skyscape, UpToDate, Pharmindex, DrugDoses, Calculate by QxMD, PubMed – Unbound MEDLINE, Medical Doctor: Reference Tool, Diagnosaurus).

**KEY WORDS** smartphones, Android and iOS platforms, digital technics, medicine

### Okostelefonok

A mobiltelefonok 1973-as feltalálása után 1983-ban került forgalomba az első, nyilvánosság számára is elérhető készülék (1). Már 1993-ban voltak próbálkozások olyan kézben hordható készülék megalkotására, ami egyszerre működött telefonként és hordozható számítógépként. A mai értelemben vett okostelefonok igazi elterjedése 2007-ben kezdődött el. Az okostelefonok ma már a mobiltelefon mellett magukba foglalják egy vezeték nélküli internetelérést biztosító kézi számítógép, fényképezőgép, zenelejátszó, helymeghatározó készülék, és a rá telepített alkalmazásokról függően még számos más eszköznek a tudását. Az egészségügy világának és maguknak az orvosoknak az érdeklődése teljesen érthetően irányult már kezdettől fogva az okostelefonok felé, hiszen nincs még egy olyan dinamikus fejlődő és napi szinten akkora információ tömeget létrehozó területe az életnek, mint az orvoslás (2). A mai modern orvosoktól elvárható naprakészség és széles körű informáltság kiváló kiszolgálója lehet egy megfelelően kiválasztott és karbantartott okostelefon. Ma-

gyarországon, kevés üdítő kivételt leszámítva, nem túl elterjedt az Internet és az okostelefonok egészségügyi professzionális felhasználása, ezért a rendelkezésre álló alkalmazások döntően angol nyelvűek, és nem magyar fejlesztések (3). Ebben a rovatindító cikkünkben át kívánjuk tekinteni, a teljesség igénye nélkül, a ma okostelefonokra elérhető orvosi alkalmazásokat, és ezek közül ajánlani a leghasznosabbakat.

### Mobilalkalmazások

Az okostelefonok piacán vezető szerepet betöltő két nagy operációs rendszer (Android és iOS) mellett számos kisebb is létezik (Symbian OS, RIM, Microsoft Windows Phone, Palm WebOS, Firefox OS, Ubuntu Touch, Samsung Bada), de tekintettel az elterjedtségükre és a rendelkezésre álló programok számára, a két nagy rendszer nyilvánosan hozzáférhető szoftverboltjának a kínálatát kívánjuk most csak bemutatni. A két szoftverbolt a laikusok számára készült, egészséggel kapcsolatos alkalmazásokon kívül külön orvosi részt is



tartalmaz, így mind a Google Play, mind pedig az Apple iTunes könnyen elérhetővé teszi ezeket az érdeklődőknek (4, 5).

### Alkalmazások laikusoknak

A betegeknek szóló alkalmazások döntő része egy adott, krónikus betegséggel kapcsolatos, a pácienseket érintő napi teendők ellátását (tünetnaplózás, gyógyszerelés, vizsgálati emlékeztetők, teendők) könnyíti meg. Ezeknek a programoknak kiemelt jelentőségét az adhatja, ha lehetőséget teremtenek az orvos és a beteg között állandó kommunikációra, ami nem jelent külön megterhelést az automatizált megoldások révén semelyik félnek sem. A gyulladásoos bélbetegségben szenvedő betegeknek írt IBD Napló egy üdítő színfolt a magyar nyelvű alkalmazások között, aminek a hírek szerint hamarosan elkészül a külön gyermek populációnak szóló, életkori sajátosságait is figyelembe vevő új verziója (1. ábra) (6). Hasonló angol nyelvű alkalmazá-

sok a myIBD és GI monitor, amikből az utóbbi egy erre a célra fejlesztett rendszer részeként a klinikai adatok online tárolását és a kórház, ill. kezelőorvos és a beteg közötti információcserét is automatizáltan lehetővé teszi. További krónikus betegségek, mint a cukorbetegség, cardiovascularis betegségek és asthma követésében és kontrolljában segítséget nyújtó alkalmazások is elérhetőek (Diabeo, Cardiomobile, Pulmonary Rehabilitation, Asthma Peak Flow Monitoring, WellDoc Diabetes Manager). A laikusoknak szóló programok jelentős része az egészségmegőrzéssel vagy tanácsadással foglalkozik, gyakran valamelyik nagyobb internetes fórum okostelefonra adaptált változatoként (LoseIt!, Calorie Counter, MHealth, Pregnancy Calendar). A laikusoknak szóló programok leghasznosabbjai talán azok, amelyek elsősegélynyújtásban, vészhelyzet esetén vagy bármilyen akut ellátás véghezvitelében segítik a felhasználót (In Case of Emergency, NHS Health and Symptom checker, Hands-Only CPR, iTriage, ZocDoc, Outbreaks Near Me).



1. ábra. IBD Napló, a magyar nyelvű gyulladásoos bélbetegeknek készült okostelefon alkalmazás kezdőképnyője

### Alkalmazások szakembereknek

A szakembereknek szóló programoknak hasonlóan széles a választéka, több kategóriába csoportosíthatjuk az elérhető alkalmazásokat. A legtöbb alkalmazás a differenciáldiagnózishoz és diagnózis felállításához nyújt segítséget, utána következnek a gyógyszeradatbázisok, majd az orvosi kalkulátorok, irodalomkeresők, általános információkat összefoglaló gyűjtemények, és végül kis számban a speciális orvosok közötti kommunikációt, betegmonitorizálást és oktatást elősegítő programok.

Az okostelefon helymeghatározó képessége, adatvédelmileg szabályozottan, ugyanis hasznos lehet a betegek valódi követésében, így egy demens betegnél szükség esetén az elérhető segítség kiválasztásában (iWander). Ugyanígy a helymeghatározás vagy akár az okostelefonokba épített gíroszkópokat használva lehetséges lehet mind egészséges, mind speciális betegcsoportok rehabilitációja, fizikai aktivitásának meghatározása (Endomondo, RunKeeper, CalorieCounter). Számos klinikai használatban lévő betegmonitor és kórházi információs rendszer rendelkezik már hordozható alkalmazás-klienssel, amivel állandó hozzáférést biztosíthat a szakemberek számára (OsiriX, DICOM, MEDITECH, PatientKeeper, AirStrip). A jelenleg is elérhető orvosi könyvek, anatómiai atlaszok és oktatási segédletek mellett manapság kezdenek elterjedni a kiterjesztett valóság és szimulációt az oktatásban és a



betegellátásban felhasználó alkalmazások is, amelyek már-már futurisztikus eszközként szolgálhatnak például egy sebész kezében (Visual Anatomy, Human Anatomy Atlas, Speed Anatomy, Doctor Mole). Egy különleges példa az okostelefon sokoldalú alkalmazására a nem csak az orvos által kezelhető, így távoli segítségnyújtást is lehetővé tevő Alivecor EKG, aminek a segítségével az okostelefon validált EKG-t képes készíteni egy kiegészítő használatával, a valódi EKG-készülékek árának töredékéért (7). A mobiltelefont ultrahangkészülékké alakító MobiSante szintén hozzáférhető áron kínál egy olyan eszközt, aminek a használatához és megvásárlásához is komolyabb erőfeszítésre volt eddig szükség (8). Természetesen, kevésbé megbízható eredményeket adó programok is léteznek, ilyen például a telefon kameráját és vakuját pulzusszámlálóként használó Instant Heart Rate (9), vagy a kamerát vizelet tesztsík kvantitatív analizátorrá alakító uCheck (10). A nem megfelelően validált programok elterjedése miatt az angol Nemzeti Egészségügyi Szolgálat elindította saját honlapját, ahol közlik a szakértők által összeállított és jóváhagyott alkalmazások listáját (11). Ugyanígy orvosok által tesztelt listát nyújt az iMedicalApps is, ami rendszeresen közöl válogatást az éppen elérhető legjobb mobilalkalmazásokról (12). Mindemellett számtalan nem hivatalos, de szakszerű válogatást is találunk az Interneten, azonban az ezek által ajánlott programoknak a használata mindenképpen körültekintést igényel.

### A leghasznosabb alkalmazások

A ma fellelhető programok közül a legszélesebb tudást (betegség- és vizsgálati leírások, protokollok, gyógyszeradatok, differenciáldiagnózis, kalkulátorok,

orvosi hírek) és ellenőrzött információkat tartalmazó alkalmazások a Medscape, az Epocrates, a Skyscape és az UpToDate. Ezek közül az első három ingyenes hozzáférésű, de mindegyik napi rendszerességgel frissül, és klinikusok világszerte több milliónyian használják őket (13-16) (1. táblázat). Gyógyszeradatbázisok közül kiemelendő a magyar Pharmindex, ami sajnos nem ingyenes, de megvásárlásával a teljes gyógyszerlistához, valamint alkalmazási előiratokhoz és BNO kódlistához is jutunk (17). A számtalan külföldi gyógyszereket tartalmazó programból kiemelendő a DrugDoses, aminek nyomtatott formája nagy sikernek örvend főleg gyermekgyógyászok körében (18). A különálló orvosi kalkulátorok közül legnépszerűbb a Calculate by QxMD, ami egy minőségi programokat összeállító cég, igen jól használható orvosi alkalmazása lett (19). A PubMed jól ismert web-es felületét képezi le okostelefonokra egy alkalmazás, ami így az orvosi irodalom felkutatásában lehet segítségül (20). A számtalan általános orvosi információkat nyújtó program közül kiemelendő a Medical Doctor: Reference Tool című, amivel akár szívhangokat is hallgathatunk tanulási céllal (21).

Végül a differenciáldiagnosztikai programok legjobbját, a Diagnosaurust kell megemlíteni, mint web-es felületen is nagy látogatottságnak örvendő alkalmazást (22).

### Összefoglalás

2013 végére előreláthatólag tíz orvostól kilenc már okostelefont fog használni. Annak az eldöntése, hogy ez az eszköz segítése vagy inkább akadálya lesz a betegellátásnak, az egyéni felhasználón múlik. Számos probléma mellett ismert ugyanis, hogy a túl sok és

1. ábra. A 10 leghasznosabb, szakembereknek szóló orvosi mobilalkalmazás 2013-ban

ALKALMAZÁS	LEÍRÁS	
Medscape	Ingyenes	Széleskörű orvosi adatbázis és gyűjtemény
Epocrates	Ingyenes	Friss gyógyszer- és terápiás gyűjtemény
Skyscape	Ingyenes/Fizetős	Orvosi információk és könyvek gyűjteménye
UpToDate	Fizetős	Naprakész protokoll gyűjtemény
Pharmindex	Fizetős	Magyar gyógyszerterztörzskönyv
DrugDoses	Fizetős	Gyógyszeradatbázis gyermekgyógyászoknak
Calculate by QxMD	Ingyenes	Orvosi kalkulátor és konvertáló
PubMed – Unbound MEDLINE	Ingyenes	Irodalomkutatói segédlet
Medical Doctor: Reference Tool	Fizetős	Általános orvosi információk
Diagnosaurus	Fizetős	Differenciáldiagnosztikai kalauz

válogatlanul elének zúduló információ a felszínesség felé taszíthat, ugyanakkor ismert az is, hogy fejlesztheti a döntésképeséget a megfelelő esetben. A mai túlhajszolt világban igazi veszélyt jelenthet ugyanakkor az információtól, és így az okostelefontól való függőség, ami mindennapi kapcsolatainkat befolyásolhatja. Egy okostelefon így elválaszthat bennünket egymástól, holtta a valódi célja az lenne, hogy különböző földrészen élő emberek is összekapcsoljon, és így például bevonjon egy konzultációba. Ha megfelelően validált alkalmazásokat használunk, akkor valódi segítői lehetnek az okostelefonok a mindennapi orvosi munkának, és költséghatékonyságuk révén a fejlődő országok számára is felzárkózási lehetőséget nyújthatnak.

### Útravaló-tudnivaló

- ▶ Az okostelefon mára megkerülhetetlen része az orvoslásnak, ami naprakész és költséghatékony segédeszköz lehet a gyakorlatban, eltüntetve az esetleges területi különbségeket az egészségügyi ellátásban.
- ▶ Az okostelefon használat ugyanolyan függőséget, okozhat, mint az internet, és a rajta válogatlanul megjelenő alkalmazások ugyanolyan veszélyt jelenthetnek a betegellátásban, mint egy bevizsgálatlan orvosi eszköz.
- ▶ A legfontosabb orvosi információgyűjtemények ingyenesen elérhetők a legtöbb okostelefon platformra, és így ellenőrzött és széles körűen validált információt juttatnak a felhasználóhoz.

### Irodalom

1. Ozdalga E, Ozdalga A, Ahuja N. The smartphone in medicine: a review of current and potential use among physicians and students. *J Med Internet Res.* 2012;14:e128.
2. Mosa AS, Yoo I, Sheets L. A systematic review of healthcare applications for smartphones. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2012;12:67.
3. Meskó B, Dubecz A. Az orvostudomány és a világháló nyújtotta új lehetőségek. *Orv Hetil.* 2007;148:2095-9.
4. Google Play Medical Category (<https://play.google.com/store/apps/category/MEDICAL>), hozzáférés: 2013.09.02.
5. Apple iTunes Medical Category (<https://itunes.apple.com/us/genre/ios-medical/id6020?mt=8>), hozzáférés: 2013.09.02.
6. IBD Napló – mobil applikáció ([http://www.pharmaonline.hu/informatika/cikk/ibd\\_naplo\\_\\_\\_mobil\\_applikacio](http://www.pharmaonline.hu/informatika/cikk/ibd_naplo___mobil_applikacio)), hozzáférés: 2013.09.02.
7. Alivecor Heart ECG Monitor (<http://www.alivecor.com/>), hozzáférés: 2013.09.02.
8. MobiSante (<http://www.mobisante.com/>), hozzáférés: 2013.09.02.
9. Instant Heart Rate Pro (<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.azumio.instantheartrate.full>), hozzáférés: 2013.09.02.
10. uCheck ([http://www.uchek.in/index\\_original.html](http://www.uchek.in/index_original.html)), hozzáférés: 2013.09.02.
11. NHS choices health apps library (<http://apps.nhs.uk/>), hozzáférés: 2013.09.02.
12. iMedicalApps (<http://www.imedicalapps.com/>), hozzáférés: 2013.09.02.
13. Medscape (<http://www.medscape.com/public/mobileapp>), hozzáférés: 2013.09.02.
14. Epocrates (<http://www.epocrates.com/>), hozzáférés: 2013.09.02.
15. Skyscape (<http://www.skyscape.com/index/home.aspx>), hozzáférés: 2013.09.02.
16. UpToDate (<http://www.uptodate.com/home/uptodate-mobile-access>), hozzáférés: 2013.09.02.
17. Pharmindex ([http://www.pharmindex.hu/phi-kiadvanyok.xhtml?action=getKiadvany&kiadvany\[id\]=45](http://www.pharmindex.hu/phi-kiadvanyok.xhtml?action=getKiadvany&kiadvany[id]=45)), hozzáférés: 2013.09.02.
18. DrugDoses (<http://www.drugdoses.net/>), hozzáférés: 2013.09.02.
19. Calculate by QxMD (<http://www.qxmd.com/apps/calculate-by-qxmd>), hozzáférés: 2013.09.02.
20. PubMed – Unbound MEDLINE (<http://www.unboundmedicine.com/medline>), hozzáférés: 2013.09.02.
21. Medical Doctor: Reference Tool (<http://medicaldoctorapps.com/>), hozzáférés: 2013.09.02.
22. Diagnosaurus (<http://books.mcgraw-hill.com/medical/diagnosaurus/index.html>), hozzáférés: 2013.09.02.

## Pernio bőrjelensége. Primer és szekunder formák

Primery and secondary forms of pernio

### Malik Anikó

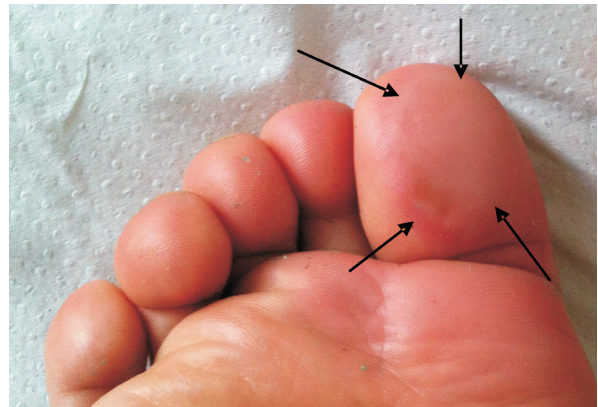
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [malikaniko@gmail.com](mailto:malikaniko@gmail.com)

**ESETISMERTETÉS** A 8 éves fiú hónapok óta többnyire hideg hatására vissza-visszatérő, az egyik oldali öregujj plantaris felszínére lokalizálódó elfehéredés, máskor kivörösödés, illetve erős fájdalom, zsibbadás miatt jelentkezett klinikánkon. Egyéb szisztémás tünetről nem számolt be, kez-ujjain hasonló jelenséget nem tapasztalt. Fizikális vizsgálattal az említett területen körülírt, környezetétől kissé világosabb, érintésre/nyomásra mérsékelten érzékeny bőrelváltozást észleltünk.

Kiváltó tényezőt kutatva kiderült, hogy tél elején a gyermek cipőjének talpa igencsak elvékonyodott, majd kilyukadt, azonban erről szüleinek csak hetekkel később szót. Ez idő alatt sokat játszott a hóban a játék örömeibe feledkezve nem törődve a hideggel.

Bőrgyógyászati konzílium a jelenséget pernióknak véleményezte és a hidegtől való fokozott védelmet és várakozást javasolt.



### Pernio

Krónikus hideghatás következtében kialakuló gyulladáshoz kapcsolódó jelenség a bőrben, mely többnyire az acralis régiók (kéz-, illetve lábujjak területén) jelentkezik, visszatérő viszkető, zsibbadó, fájdalmas erythemás, illetve livid laesio (papula, nodulus) képében. Háttérben hideg hatására fellépő kóros érreakció áll, mely fokozottan jelentkezik nedves-nyirkos körülmények között. Bizonyos esetekben az acralis területeket érő minor trauma is kiválthatja hideghatás nélkül az erek kóros reakcióját. Többnyire 2-3 hét alatt oldódik (1).

A fent leírt kórok mellett krónikus esetben azonban **szekunder jelenségként**, szisztémás betegségek kísérőjeként is jelentkezhet, mely felhívja a figyelmet a gondos kivizsgálás és utánkövetés fontosságára: krónikus myelomonocytás leukaemia (CML), dysproteinaemia, macroglobulinaemia, cryoglobulinaemia, antifoszfolipid-szindróma, szisztémás lupus erthematosus (SLE), illetve coeliakia is állhat a háttérben (2).

Krónikus esetben, illetve ha egyéb, a fentiekre jellemző tünet vagy panasz is fennáll, a kivizsgálás részeként vérkép- és sülljedésvizsgálat (leukaemia kizárására), antifoszfolipid antitest, rheuma-faktor, ANA, krioglobulin, kriofibrinogén és hideg agglutininek

vizsgálata, valamint szérumprotein-elektroforézis szükségessége is szóba jöhet.

Megelőzésként az acralis régiók melegen és szárazon tartása a legfontosabb tennivaló.

### Útvaló tudnivaló

- ▶ Krónikus hideg hatásra az acralis régiók területén jelentkező fájdalmas, erythemás-livid bőrjelenség (pernio) többnyire benignus, a hideg behatásától való védelemmel megelőzhető.
- ▶ Krónikusan fennálló pernio esetén szisztémás betegségek fennállásának lehetőségére is gondolni kell: krónikus myelomonocytás leukaemia (CML), dysproteinaemia, macroglobulinemia, cryoglobulinemia, antifoszfolipid-szindróma, szisztémás lupus erthematosus (SLE) és coeliakia.

### Irodalom

Golant A, Nord RM, Paksima N, et al. Cold exposure injuries to the extremities. *J Am Acad Orthop Surg.* 2008; 16:704-15.

Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol.* 2007;25:276-87.

## Megtévesztő intrahepaticus cholestasis: Alagille-szindróma

### Alagille-syndrome

**Vojnisek Zsuzsanna, Dezsőfi Antal**

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [zsuzsanna@vojnisek.com](mailto:zsuzsanna@vojnisek.com)

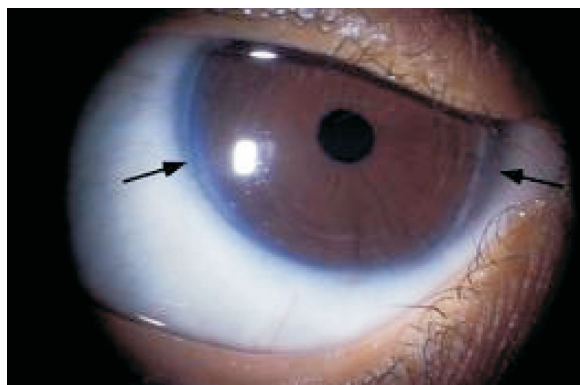
**ESETISMERTETÉS** A 3 hónapos fiú csecsemőt elhúzódó cholestasis, direkt hyperbilirubinaemia miatt vettük fel klinikánk Csecsemő Osztályára. A gyermek gondozott II. terhességből, anyai ok miatt sectio caeserával született a 38. gestációs héten 2320 g súllyal 9/10 Apgar statusban. Születését követően észlelt icterus miatt háziorvosa a területileg illetékes kórházba utalta, ahol direkt hyperbilirubinaemia, emelkedett szérumtranszamináz-értékek, megnyúlt alvadási értékek igazolódtak és a betegnél acholiás székletek jelentek. Izotópos cholangiographia vizsgálattal intrahepaticus cholestasis látszott, így epeút atresia gyanúja miatt, további kivizsgálás és szükség esetén ellátás céljából a csecsemő klinikánkra került.

Felvételekor a kissé hypotroph, icterusos, de jó általános állapotú csecsemő fizikális statusában dysmorph facies (magas homlok, hypertelorismus, mélyen ülő szemek, keskeny, hegyes áll, lapos orrgyök, 1. ábra), 3/6-os erősségű systolés zöreje és cephalicus sírás említendő. Laboratóriumi leletei között anaemia, thrombocytosis, direkt hyperbilirubinaemia (200/181  $\mu\text{mol/l}$ ), emelkedett szérumtranszamináz-értékek (GOT 228, GPT 182 U/l) és obstrukciós enzimszintek (ALP 1524, GGT 187 U/l) mutatkoztak. A képalkotó vizsgálatok közül hasi ultrahang során csökevényes epehólyag, hypoplasias vesék látszottak, kardiológiai echo a pulmonalis ág mérsékelt stenosisát bizonyította, egyéb radiológiai eltérés nem volt látható. Szemészeti státusa negatív volt. A küldő intézményben levett víruszserológiai vizsgálatok (HAV, HBV, HCV, parvo B19, EBV, CMV, rubeola) negatívnak bizonyultak, alfa-1-antitripszin-szint normális volt, sem anyagcsere-, sem endokrinológiai betegsége utaló laboreltérést nem látunk. Neurológiai vizsgálatokor mérsékelt generalizált izomhypotonia, kifejezett nyaki hypotonia és generalizált hiporeflexia volt tapasztalható. Az ápolási időnk alatt az acholiás székleteket mi is észleltük, a csecsemő táplálhatósága vonatott volt, súlyfejlődése életkorához képest elmaradt.

A dysmorph facies, mérsékelt pulmonalis stenosis, hypoplasias vesék és krónikus cholestasis felvetette Alagille-szindróma lehetőségét, ezért a diagnózis felállításához májbiopsiát végeztünk. A biopsiás minta feldolgozása során intrahepaticus epeút- hypoplasia látszott, mely a társuló extrahepaticus klinikai tünetekkel kimerítette az Alagille-szindróma kritériumait.



1. ábra. A betegek jellegzetes dysmorph faciese: magas homlok, enyhe hypertelorismus, mélyen ülő szemek, keskeny, hegyes áll, lapos orrgyök



2. ábra. Az embryotoxon posterior egy jellegzetes szemészeti diagnózis: a cornea marginalis részén gyűrűszerű opacitás észlelhető, mely gyakran szabad szemmel is látható

### Alagille-szindróma

A csecsemőkori cholestasis differenciáldiagnosztikája és kivizsgálása komplex, időigényes folyamat, bár a korai diagnózis egyes kórképekben, különös tekintettel a biliaris atresiára, lényegesen javítja a túlélést. A neonatalis cholestasis kóroki tényezői között epeutakat és parenchymát érintő megbetegedéseket különítünk el. Az Alagille-szindróma egy ritka, autoszomális do-

minánsan öröklődő, változó expresszivitású epeúti érintettséggel járó kórkép, melynek hátterében egy génmutáció áll. A betegség incidenciája 1:100 000 körüli. A JAGGED1 gén a 20. kromoszómán helyezkedik el, hibás kódolása következtében komplex fejlődési rendellenesség jön létre, mely intrahepaticus epeút-hypoplasia és extrahepaticus manifesztációkat okoz. Az intrahepaticus epeút-hypoplasia szövettani diagnózis, az interlobularis epeutak és a portalis traktusok számá-



nak aránya alacsony, ezért a betegség diagnosztizálásához nélkülözhetetlen a májbiopsziás minta szövettani feldolgozása. A cholestasis fokát az epeút-hypoplasia mértéke szabja meg. Az intrahepaticus tünetekhez cardiovascularis, nefrológiai, csont-, arc- és szemrendellenesség társul. A cardiovascularis tünetek közül a leggyakoribb eltérés a perifériás pulmonalis stenosis, de megfigyelhetünk pulmonalis atresiát, Fallot-tetralógiát és truncus arteriosus communis is, mely társuló betegségek lényegesen befolyásolhatják a prognózist. Nefrológiai érintettség húgyúti fejlődési rendellenesség, hypo- vagy dysplasiás vesék, illetve renalis tubularis acidosis formájában nyilvánulhat meg. Társuló csontrendszeri eltérésként pillangócsigolyákat figyelünk meg, szemészeti vizsgálatkor embryotoxon posterior diagnosztizálható, mely a marginalis cornea gyűrűszerű opacitása (2. ábra). A betegek jellegzetes faciese magas homlok, enyhe hypertelorismus, mélyen ülő szemek, keskeny, hegyes áll, lapos orrgyök formájában nyilvánul meg. A betegség mentális retardációval társul, a betegek általában nehezen táplálhatók, súlyfejlődésük vontatott.

A betegség terápiája a cholestasis és későbbiekben a májfibrosis, illetve cirrhosis mértékétől függ, először tüneti ursodeoxycholsav és nagy dózisú zsírban oldódó vitaminok formájában, végső megoldásként azonban a májtranszplantáció jön szóba.

## Útravaló tudnivaló

- ▶ Intrahepaticus cholestasis gyanúja esetén észlelt extrahepaticus tünetek, mint minor anomáliák, csontrendszeri, nefrológiai, kardiológiai és szemészeti eltérések esetén szükséges elvégezni a májbiopsziás minta szövettani feldolgozását Alagille-szindróma gyanújával.
- ▶ Bár a cholangiogramon észlelt intrahepaticus cholestasis és acholiás székletek leggyakoribb oka a biliaris atresia, ezen tünetek nem egyenlőek a diagnózissal, így további vizsgálatok (szemészet, mellkasröntgen, szövettan) elvégzése szükséges.
- ▶ Az Alagille-szindróma ritka genetikai rendellenesség, ezért a betegeket célszerű nagyobb centrumokban gondozni.

## Irodalom

1. Benjamin L. Shneider. Liver transplantation for Alagille syndrome: The jagged edge. *Liv Transpl* 2012;18: 878–880.
2. Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17:279-300.
3. Sheflin-Findling S, Arnon R, Lee S et al. Partial internal biliary diversion for Alagille syndrome: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2012;47:1453-6.

## „Almahéj-szindróma” – a veleszületett bélatresia egyik ritka formája

Apple-peel syndrome as rare form of congenital bowel atresia

**Cseh Áron, Mátyus István**

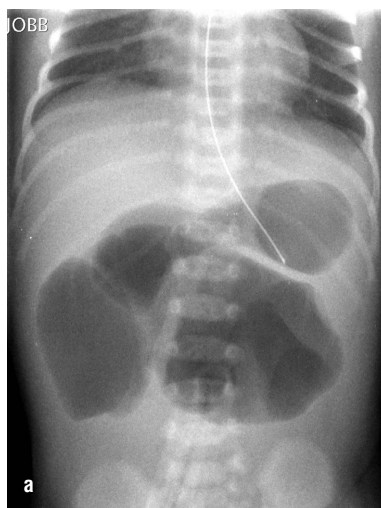
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [cseharon@gmail.com](mailto:cseharon@gmail.com)

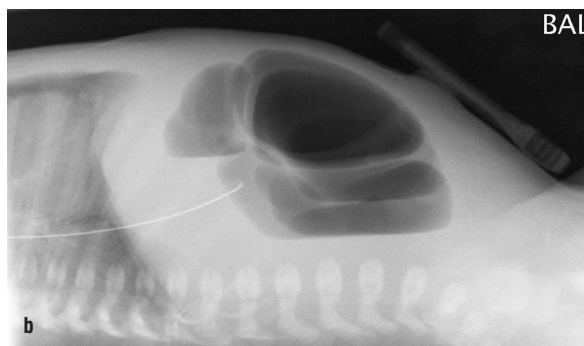
**ESETISMERTETÉS** Az érintett fiú újszülött a 33 éves édesanya második panaszmentes terhességéből második gyermekként spontán indult szülésből hüvelyi úton a 35. gestációs héten 2750 gramm súllyal és 9/10-es Apgar státusban született a Veszprémi Kórházban. Intrauterin ultrahangvizsgálattal a megszületés előtt egy nappal tágult bélkacsokat láttak, és polihidramniont írtak le. Megszületést követően zavartalan cardiorespiratoricus adaptációja zajlott, de kezdettől fogva nem volt etethető, gyomorszonda mellett is hányt. Elvégzett natív hasi röntgen vékonybélileus mellett szólt. Laboratóriumi eredményeiben érdemi gyulladási paraméteremelkedés nem volt. További sebészeti ellátás céljából a második életnapon az I. Sz. Gyermekklinikára helyezték át az újszülöttet.

Átvétele után készített natív hasi röntgenvizsgálata jejunalis atresiának megfelelő radiológiai képet mutatott (1. ábra). A második életnapon laparotomia történt, mely során intrauterin malrotatiót követően kialakult szekunder jejunalis atresia igazolódott, a maradék jejunalis és ilealis bélszakaszok almahéjszerű elhelyezkedésével. Az elhalt jejunumkacsok eltávolítását követően jejunó-jejunostoma képzése történt. A posztoperatív időszak szövődménymentesen telt, apnoék miatt fél napig neminvaszív légzéstámogatást igényelt, és a műtétet követően 3 napig kapott antibiotikum profilaxist. Nagymennyiségű gyomorreziduumok miatt csak 1 hónappal a műtét után lehetett megkezdeni az enterális táplálás lassú felépítését, amely azonban nem volt megfelelően kivitelezhető. Felső passzázs vizsgálat masszív refluxot mutatott és a belek atipikus elhelyezkedését, a proximális vékonybelekben részleges passzázs akadállyal, ezért sebészeti revízió és adhéziólízis történt másfél hónapos korban. A relaparotomia után 2 héttel kezdődhetett meg ismételt a táplálás felépítése, mely hányásos epizódok és nagyobb mennyiségű reziduumok jelentkezése miatt többszöri megszakításokkal, fokozatosan történt csak meg. Egy alkalommal véres széklet jelentkezett, mely a táplálék mennyiségének csökkentésével és antibiotikum-terápia mellett szűnt. Leleteiben a teljes parenterális táplálás következtében a teljes és direkt szérumbilirubin-szint, a májfunkcióra utaló enzimértékek megemelkedtek, de az enterális táplálás felépítésével párhuzamosan ezek a laboreltérések normalizálódtak. Centrális vénás kanüljéből koaguláz-negatív *Staphylococcus* egy alkalommal, *Bacillus* törzs kétszer tenyésztett ki, a hemokultúra-pozitivitás az alkalmazott antibiotikum-terápia hatására szűnt. 4 és fél hónapos korában, teljesen felépített enterális táplálás mellett, gyarapodó súllyal bocsátottuk otthonába a csecsemőt.

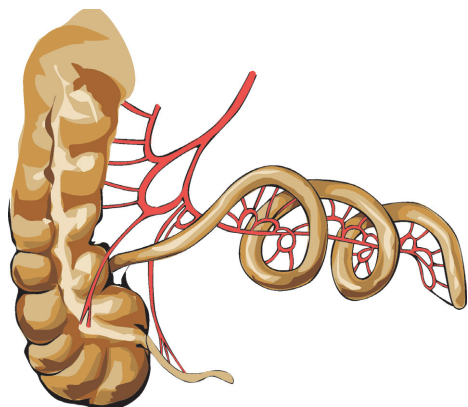
A csecsemő 5 és fél hónapos korában 4270 grammal került újra felvételre a Veszprémi Kórházból az I. Sz. Gyermekklinikára gastroenteritises tüneteket követően táplálásának újraépítése miatt. Képkalkotó vizsgálatokkal subileus igazolódott, laboratóriumi vizsgálatokkal enyhe anaemia látszott, székleteoltása rotavírus-pozitív lett. Felépített szájon át való táplálás mellett 6 hónapos korában tudtuk újra otthonába bocsátani. Utolsó ambuláns kontroll során 2 éves és 2 hónapos korában 14 kilogramm súlyú volt a gyermek, vegyes táplálás mellett szemelementáris tápszerrel is evett, széklete rendszeresen naponta egy alkalommal volt és súlya gyarapodott.



1. ábra, A fiú újszülött második életnapján készített natív hasi röntgenfelvétele jejunalis atresiát mutatott. A has felső részén néhány, hatalmasan tágult bélkacs van (a), az oldalirányú felvételen (b) a belekben lévő látható, szabad levegő nincs



**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS** Köszönjük a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikán a gyermeket operáló sebészeknek Prof. Verebély Tibornak, Dr. Kiss Imrénének és Dr. Vörös Péternek, továbbá a vizsgálatokban résztvevő radiológusnak, Dr. Várkonyi Ildikónak és valamennyi munkatársunknak a cikk elkészítésében nyújtott segítségét.



2. ábra. Az almahéj szindróma vázlatos ábrája. A mesenterialis érképlet körül vannak a vékonybelek felcsavarodva, ami többnyire jejunumatresziával társul és a vékonybél bizonyos szakaszainak agenesiája révén szinte minden esetben rövidbél-szindróma kialakulásával is jár. (forrás: <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item217.htm>)

A veleszületett bélatriasiák gyakorisága 1 a 2000 élveszüléshez, aminek az egyik legritkább, de egyben a legsúlyosabb formáját jelenti az, amikor a vékonybelek a mesenterialis erek körül „almahéj” (apple peel) helyzetben vannak felcsavarodva (2. ábra) (1). Az összes eset 10%-át kitevő almahéj-szindrómáról eddig kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, az esetek többségében a szűkületek a jejunum magasságában helyezkednek el, de előfordulhat a duodenum és az ileum magasságában is (2). A rendellenes tágulatot és szűkületet egymástán váltakozva mutató bélszakaszok az ileocecalis artéria köré tekerednek fel. A ritka rendellenesség részeként a vékonybél bizonyos szakaszainak agenesiája mellett malrotált microcolon is előfordulhat, valamint a mesenterium és a distalis mesenterialis artériák fejlődése is rendellenes lehet (3). A betegségnek leírták családi halmozódását autoszomális recesszív öröklődésmenetet feltételezve, de többnyire az intrauterin életben bekövetkezett vascularis fejlődési zavarral magyarázzák (4). A betegség kialakulásában intrauterin volvulust, herniatiót, constrictiót vagy intussusceptiót is gyanítanak létrehozó mechanizmusként. Az almahéjszerű bélatriesia társulhat egyéb fejlődési rendellenességgel, mint a microcephalia, cornealis leucoma, polysplenia, végtagdeformitások, situs inversus és immundeficienciával is járhat. A betegség szinte minden esetben rövidbél-szindróma, és így súlyfejlődési zavar kialakulásával jár, mortalitása 50% feletti, de a modern műtéti technikákkal és teljes parenteralis táplálás bevezetésével csökkenést mutat (5). Az alábbiakban egy olyan almahéjszerű bélatriasiával ope-

rált gyermek történetét mutatjuk be röviden, akiben ez a magas mortalitású betegség kedvező kimenetellel társult.

### „Apple-peel” szindróma

1961-ben Santulli és Blanc használta először az „almahéj” elnevezést a betegségre (1). A belek almahéj- vagy karácsonyfa-szerű elhelyezkedése az őket ellátó erek körül a bélmotilitás károsodásával is jár. Irodalmi adatok alapján az esetek 60%-ában reoperáció és szinte minden esetben több hónapig tartó parenteralis táplálás válik szükségessé (2). A magas arányú mortalitás okaként a szövődményes szepszist szokták említeni, de gyakori szövődmény még a cholestasis és ritkán az ebből kialakuló májelégtelenség (3). Az érintett gyermek 3 hónapig kapott teljes parenteralis táplálást a kialakult rövidbél-szindróma miatt, a cholestasis az enterális táplálás felépítése mellett megszűnt, enyhe fokú anaemiája szintén javuló tendenciát mutatott, a cikk írásakor két és fél éves korú, súlya megfelelő mértékben gyarapodott. A teljes parenteralis táplálás lehetőségeinek fejlődésével (tartós centrális vénák, előre elkészített oldatok, baktériumszűrők, otthoni infúziós kezelés) az almahéj-szindróma következményeként kialakult rövidbél-szindrómában szenvedő gyermekek manapság sikeresebben kezelhetők (5). Az alapbetegség, illetve a tartós parenteralis táplálás szövődményei miatt azonban mind a mai napig magas mortalitású betegségnek számít, a cikkben említett gyermek magyar viszonylatban az egyik első túlélőnek számít. Összefoglalásképpen elmondható, hogy az újszülöttkorban felismert proximális bélatriesia esetében gondolni kell a ritka, de annál súlyosabb almahéj-szindrómára, ami a mai sebészeti technikáknak és parenteralis táplálási lehetőségeknek köszönhetően már sokkal eredményesebben kezelhető (4).

### Útravaló tudnivaló

- ▶ A veleszületett vékonybél-atresziák gyakorisága 1 a 2000 élveszüléshez, és az egyik legsúlyosabb formája az „almahéj” („apple-peel”) szindróma.
- ▶ Az almahéj-szindróma során a szűkületet és tágulatot felváltva mutató vékonybél-szakaszok a mesenterialis érképlet köré tekerednek fel, mint az alma héja.
- ▶ Az almahéj-atresia műtéti megoldásán túl a kialakult rövidbél-szindróma miatt tartós parenteralis táplálás válik többnyire szükségessé.

**Irodalom**

1. Patil RT, Gupta R, Parelkar SV, Oak S, Sanghvi B, Prakash A, Bachani M, Shimoga PH, Sahoo S: A rare case of duodenal atresia with apple-peel configuration of the small intestine and malrotation. *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21:340-2.
2. Festen S, Brevoord JC, Goldhoorn GA, Festen C, Hazebroek FW, van Heurn LW, de Langen ZJ, van Der Zee DC, Aronson DC: Excellent long-term outcome for survivors of apple peel atresia. *J Pediatr Surg* 2002;37:61-5.
3. Herman TE, Siegel MJ: Apple peel small bowel. *J Perinatol* 2008;28:380-2.
4. Komuro H, Hori T, Amagai T, Hirai M, Yotsumoto K, Urita Y, Gotoh C, Kaneko M: The etiologic role of intrauterine volvulus and intussusception in jejunoileal atresia. *J Pediatr Surg* 2004;39:1812-4.
5. Seashore JH, Collins FS, Markowitz RI, Seashore MR: Familial apple peel jejunal atresia: surgical, genetic, and radiographic aspects. *Pediatrics* 1987;80:540-4.



## Autoimmun szklerotizáló cholangitis csecsemőkori esete

Autoimmune sclerosing cholangitis in infancy?

**Jermendy Ágnes<sup>1</sup>, Rudas Gábor<sup>2</sup>, Schaff Zsuzsa<sup>3</sup>, Dezsőfi Antal<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

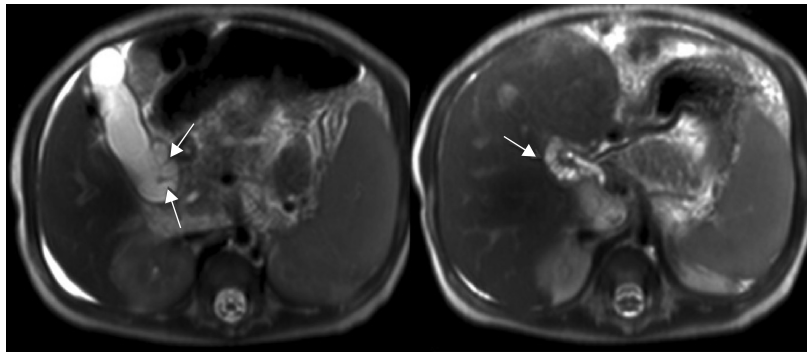
<sup>2</sup>MR Kutató Központ, Semmelweis Egyetem

<sup>3</sup>II. Sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem

E-levél: [jermendy@gmail.com](mailto:jermendy@gmail.com)

**ESETISMERTETÉS** Betegünk zavartalan terhességéből, időre, 2850 gramm súllyal született, a perinatalis időszak, majd az ezt követő első két élethónap eseménytelenül zajlott, vizelete szalmasárga, széklete mindvégig festenyzett volt, jól fejlődött. Hepatológiai kivizsgálása két hónapos korban direkt hyperbilirubinaemia miatt kezdődött (szérum össz/direkt bilirubin 205/119  $\mu\text{mol/l}$ ), melyhez alvadási zavar (INR 5,05) társult; a májenzim szint-emelkedések cholestaticus hepatitisre utaltak (SGOT 515 U/l, SGPT 242 U/l,  $\gamma\text{GT}$  569 U/l, ALP 2359 U/l).

A küldő intézményben víruszserológiai vizsgálatok történtek; CMV-specifikus IgM, IgG, valamint vizelet CMV PCR pozitivitást észleltek, mely postnatalisan akvirált CMV-fertőzést támasztott alá. Szemészeti és neurológiai konzílium connatalis CMV infekcióra utaló eltérést nem talált. Hasi ultrahangvizsgálata ekkor normál szerkezetű májat, epehólyagot és epeutakat írt le, az ezt követő (dinamikus) chole-scintigraphiás vizsgálat epeút-atresziát kizárt. Betegünk életkora, a progrediáló hepatosplenomegalia, az átmenetileg emelkedett szérumammónia-szint miatt a CMV-infekció mellett más alapbetegséget is kerestünk. Anyagcserevizsgálatok történtek negatív eredménnyel; neonatalis haemochromatosis, alfa-1-antitripszin-hiány kizárható volt. Tárolási betegség

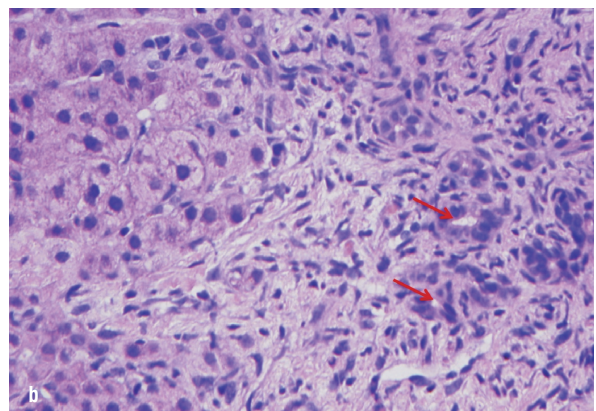
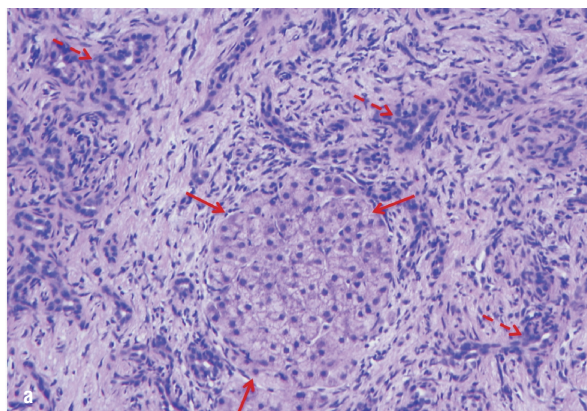


1. ábra. MR cholangiographia: a ductus cysticuson feltehetően gyulladás okozta lefűződések ábrázolódtak (nyilak)

lehetősége miatt máj- és csontvelő-biopsia történt, mely a májban CMV infekciónak megfelelő óriássejtes hepatitist véleményezett cholestaticussal, a csontvelői kenet lényegi eltérést nem mutatott.

Emelkedő transzaminázértékei miatt parenterális ganciclovir terápiát alkalmaztunk, melynek hatására viraemiája megszűnt, a gyógyszer mellékhatásaként ismert neutropeniát nem észleltük. Az irodalmi adatok szerint a ganciclovir alkalmazása ebben az életkorban bizonyítottan csak a késői halláskárosodás kialakulásának

gyakoriságát csökkenti, azonban kedvező hatású lehet intrahepaticus cholestasis fennállása esetén is, bár a prognózisra gyakorolt hatása nem kellően feltárt (1, 2). Emellett betegünknel ursodeoxycholsav-terápiát indítottunk, és a zsírolékony vitaminok rendszeres pótlását végeztük, valamint táplálására közepes szénláncú zsírsavakat tartalmazó MCT tápszert alkalmaztunk. A következő időszakban a cholestaticus májenzimek, és a hyperbilirubinaemia regressziót mutatott.



2. ábra. Második májbiopsia szövettani képe, melyen micronodularis fibrosis látható. a: A májsejt nodulust (piros folyamatos nyilak) körülvevő rostok között néhány gyulladásozó sejt, torzult szerkezetű epe ductusok láthatók (szaggatott piros nyilak); HE festés, 150x nagyítás. b: Májsejt nodulus – kötőszövet határ. A rostok között ductularis reakció, helyenként a lumenben kevés epe pigment látható (piros nyilak); HE festés, 200x nagyítás. A proliferáló epeutakban észlelt cholestasis a szklerotizáló cholangitis lehetőségét vetette fel

Első életéve során májfunkciós paraméterei fluktuáltak, ismételt hasi ultrahangvizsgálatokon májfibrosisnak megfelelő kép alakult ki, változó mennyiségű ascitisszel, melyet húgyhajtó terápia (furosemid, spironolactone) uralni tudtunk. A 4 hónapos korban végzett kontroll hasi ultrahangon a májkapuban atípusos cystosus képletek jelentek meg. Ezt követően MR-cholangiographiát végeztünk, mely a

ductus cysticuson lefűződéseket, valamint az intrahepaticus epeutakon szűkületeket írt le; teljes elzáródás nem volt észlelhető (1. ábra). Autoimmun marker vizsgálatai ANA- és SMA-pozitivitást igazoltak, mely autoimmun hepatitis lehetőségét vetette fel. Ismételt májbiopsia (2. ábra) elvégzése mellett döntöttünk, melynek hisztopatológiai feldolgozása lényeges gyulladást nem talált, így szteroidterápiát nem indítottunk.

Nem várt eredményként proliferáló epeutak, valamint cholestasis és cirrhoticus szerkezeti átépülés volt észlelhető.

Mindezek alapján a sclerotizáló cholangitis diagnózisa merült fel, melynek manifesztációja szokatlanul korai ebben az életkorban.

A szerzők egy perinatalis CMV infekciót elszenvedett csecsemő esetét ismertették, akinél a hepatopathia részeként autoimmun kórfolyamat, hepatocellularis és biliaris érintettség is felmerült.

### Szklerotizáló cholangitis

A szklerotizáló cholangitis (SC) egy krónikus cholestasisal járó kórkép, melyet az epeutak gyulladása, fibroticus átalakulása következtében kialakuló biliaris cirrhosis és progrediáló májelégtelenség jellemez. A gyermekkori indulású SC-nek négy klinikai formája ismert:

- neonatalis SC,
- autoimmun szklerotizáló cholangitis (ASC), mely jellegzetesen autoimmun hepatitiszsel, illetve gyulladásos bélbetegséggel társul,
- primer szklerotizáló cholangitis,
- szekunder SC, mely gyakran mieloproliferatív betegségekhez társul (3).

Irodalmi adatok szerint az ASC megjelenése késői gyermekkorban várható, a jelen eset rendkívül korai prezentációja egy esetleges provokáló faktor jelenlétére utal, mely feltételezéseink szerint a postnatalisan elszenvedett CMV-infekció lehetett.

A gyermeknél májcirrhosis vascularis dekompenzációja miatt 18 hónapos korban sikeres élődonoros májtranszplantáció történt.

### Útravaló-tudnivaló

- Cholestaticus májbetegségben a részletes kivizsgálás részeként gondolni kell CMV-fertőzés okozta hepatopathiára. A diagnózishoz nemcsak szerológiai vizsgálatok, hanem PCR és/vagy antigenaemia elvégzése is szükséges.
- Amennyiben a klinikai tünetek nem egyeznek a felállított diagnózissal, más kiváltó okot is keresni kell. A korán (<3 hó előtt) elvégzett májbiopsia értékelésénél figyelembe kell venni, hogy a máj mikroanatómiája fiziológiásan is különbözik a nagyobb csecsemők és kisdedek májszövetétől, ezért ismételt biopsia indokolt lehet.
- CMV-fertőzés képes lehet autoimmun folyamatok beindítására.

### Irodalom

- Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. BMC Gastroenterol. 2007 Mar 13;7:9.
- Fischler B, Casswall TH, Malmberg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34:154-7.
- Girard M, Franchi-Abella S, Lacaille F, Debray D. Specificities of sclerosing cholangitis in childhood. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36:530-5.

## Anyagcserebetegség és mioklonus epilepszia

Inborn error of metabolism and myoclonic epilepsy

Szeifert Lilla<sup>1</sup>, Farkas Viktor<sup>1</sup>, Kovács Tibor<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

<sup>2</sup> Neurológia Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [szeifert.lilla@gmail.com](mailto:szeifert.lilla@gmail.com)

**ESETISMERTETÉS** Betegünk I. veszélyeztetett terhességből, időre, per vias naturales, 3500 gramm súllyal született. Perinatalis adaptációja zavartalan volt. Kétéves koráig pszichomotoros fejlődése megfelelően alakult, ezt követően fokozatos hanyatlást észleltek eleinte beszédében és mentális teljesítményében, majd mozgásában is.

Háromévesen, 2006-ban feküdt először a Heim Pál Kórházban bizonytalan járás, egyensúlyzavar, nyelészavar miatt. 2007-ben készült koponya-MR-vizsgálat során kisagyi atrophia, valamint a periventricularis fehérállományban és a thalamus területén kóros jelintenzitás ábrázolódt.

Pszichomotoros állapota ezt követően fokozatosan romlott, négyéves korára járásképtelenné vált, öt és fél éves korban már állni sem tudott, hétéves korától ágyban fekvő. Hatéves korára beszédképességét és látását elveszítette, hétéves korától érdemi kontaktusba nem volt vonható, ezért további ápolásra gyermekotthonba került. Epilepsziája 2007 nyarán indult astatikus rohamokkal, melyekhez később grand mal típusú konvulziók és mioklonusok csatlakoztak.

Klinikánkra először 9 éves korban került lázas állapot, táplálási nehezítettség miatt. Fizikális vizsgálattal hypotrophiás, szomatomentálisan súlyosan retardált, ICP tetraspasztikus formájában szenvedő, PEG-et viselő gyermeket látunk. A gerincen thoracolumbalis kyphoscoliosist észleltünk. A végtagokon kifejezett flexiós tónusfokozódást láttunk közepes fokú kontraktúrával. Neurológiai státusában divergáló strabismus, amaurosis, igen renyhe garatreflexek és élénkebb miotatikus reflexek szerepeltek. Megfigyelési időnk alatt gyakorlatilag folyamatosan észleltük nagy amplitúdójú, izolált, illetve szimmetriás mioklonusait főleg a végtagokon és a fejen.

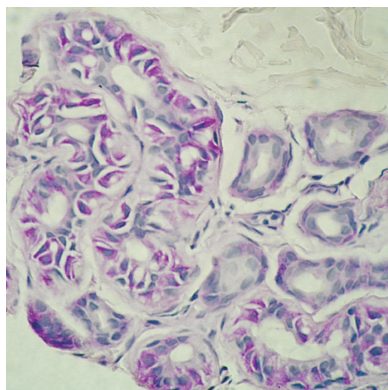
Az alapbetegség klinikai képe progresszív familiáris mioklonus epilepsziának felelt meg, mely klinikailag terápiásan igen nehezen befolyásolható, masszív mioklonusok formájában jelentkezett és ehhez az EEG-ben közel elektromos



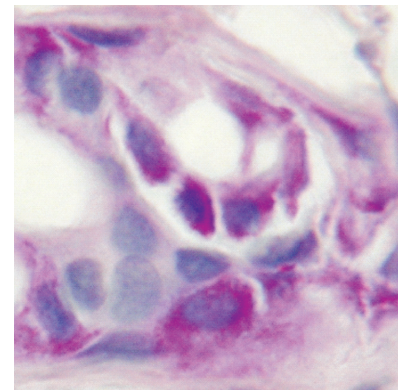
1. ábra. Szelektoros EEG felvétel, jobb oldali frontális dominanciával (kék nyíl) görcspotenciál (piros nyíl) kezdődően) (200 mikroVolt/cm)

status epilepticus társult (1. ábra). Anti-epileptikus kezelése távozasakor fenobarbitál és clonazepam kombinációjából állt, ketogén diétával kiegészítve. Ezen terápia mellett görcsei csökkentek, alkalmanként klinikailag több órán át rohamentes volt.

Családi anamnéziséből kiemelendő, hogy az édesapa lánytestvérének első unokatestvérétől négy gyermeke született (három lány és egy fiú), akik valamennyien bőriopsiával igazolt neuronális ceroid lipofuszcínózisban exaltáltak. Mindezek alapján betegünknel már nagyon ko-



2. ábra. Verejtékmirigy Nissl-festéssel. A granuláris citoplazmafestődés jelzi a lipofuszcín lerakódást. Eredeti nagyítás 200x



3. ábra. PAS festéssel a lipofuszcín lerakódás rózsaszín-lilás színnel látható. Eredeti nagyítás 600x



rán felmerült a neuronális ceroid lipofuszinózis gyanúja

2012. szeptember 6-án bőrbiopsiát végeztünk. Nissl- és PAS-festéssel a bőr verejtékmirigyei-

nek sejtjeiben lipofuszinlerakódás igazolódott (2., 3. ábra), amely a neuronális ceroid lipofuszinózisra jellemző.

*Diagnózisok:* késői infantilis típusú neuronális ceroid lipofuszinózis, spasztikus tetraparesis, súlyos szomatomentális retardáció, amaurosis, progresszív familiáris mioklonus epilepszia, status epilepticus.

## Neuronális ceroid lipofuszinózis (NCL)

A neuronális ceroid lipofuszinózis a lizoszomális tárolási betegségek csoportjába tartozik, gyakorisága mintegy 1:200.000. A klinikai képet epilepsziás rohamok, progrediáló mozgászavarok, vakságig fokozódó látászavar, demencia és korai halálozás jellemzi. A klasszikus osztályozás azt veszi alapul, hogy a betegség mely életkorban kezdődik, így megkülönböztetünk infantilis (1-2 éves korban), késői infantilis (3-5 éves korban), juvenilis (5-8 éves korban) és felnőtt formát (1). A legújabb osztályozás a klinikai kép és a betegségre jellemző génmutációk alapján történik (1, 2). A klinikai lefolyás az egyes formákban nagyon különböző lehet. Az enzimdefektust okozó mutációk esetén a tünetek súlyossága a maradék enzimaktivitástól függ. Amennyiben a mutáció membránfehérje károsodást okoz, a klinikai kép kevésbé heterogén (1-3).

**Klinikai tünetek** Epilepszia, mozgászavarok, fejlődésbeli elmaradás és látászavar együttes fennállása esetén mindig gondolni kell NCL-ra. Érdekes azonban szem előtt tartani, hogy a progresszív neuro-metabolikus betegség kezdetén legtöbbször nincs minden tünet egyszerre jelen (1). A késői infantilis típus 2-4 éves korban jellemzően a kognitív funkciók (elsősorban a beszéd-készség) és a motoros fejlődés hanyatlásával kezdődik, melyet a terápiásan nehezen befolyásolható, gyakran mioklonusokkal kísért epilepszia megjelenése követ. A betegek általában nem érik meg a felnőttkort (1, 2).

**Diagnosztika** A pszichomotoros elmaradás és a mozgászavarok megjelenésével párhuzamosan koponya-MR-vizsgálattal progrediáló corticalis atrophia ábrázolódik, mely kezdetben általában a kisagyban a legkifejezettebb. Nem specifikusak, de a diagnózisalkotást segíthetik egyes neurofiziológiai vizsgálatok (elektro-enkefalográfia – EEG, elektro-retinográfia – ERG, vizuálisan kiváltott potenciál – VEP) (3).

Az enzimdefektussal járó formáknál (CLN1, CLN2, CLN10) szárított vércseppből az enzimaktivitás meghatározható (CLN2 – tripeptidil peptidáz 1, TTP1). Molekuláris genetikai vizsgálatokkal a betegséget okozó

mutációkat igazolhatjuk. Bőrbiopsiás mintában vagy lymphocytákban elektronmikroszkóppal a tárolt lipofuszin kimutatható (1, 3).

**Terápiás lehetőségek** A NCL-ek specifikus, oki terápiája egyelőre nem ismert. Állatkísérletek, valamint kis betegszámú vizsgálatok történtek neuronális őssejt-transzplantációval, illetve génterápiával kapcsolatosan, az eredmények azonban ellentmondásosak. Az enzimhiánnyal/enzimaktivitás csökkenéssel járó formákban definitív megoldást jelentene az enzimpótlás, amely a klinikumban egyelőre még nem elérhető, de élénk kutatások folynak ezen a téren is (1, 3).

A jelenleg még gyógyíthatatlan betegségben tüneti terápiaként kombinált antiepileptikus terápiát, emellett kifejezett mioklonusok esetén fájdalomcsillapítást alkalmazhatunk (1).

A molekuláris genetikai háttér megismerésével lehetőség nyílt a genetikai tanácsadásra és a praenatalis szűrésre is (1-3).

## Útravaló tudnivalók

- ▶ Terápiásan nehezen befolyásolható, mioklonusokkal kísért epilepszia, mozgászavar, fejlődésbeli elmaradás és látászavar együttes fennállása felveti a neuronális ceroid lipofuszinózis gyanúját.
- ▶ Az enzimdefektussal járó formák diagnózisa szárított vércseppből történő szelektív szűréssel lehetséges.
- ▶ A tárolt lipofuszin a bőrbiopsiás mintában vagy a lymphocytákban elektronmikroszkóppal kimutatható.

## Irodalom

1. Steinfeld R: Diagnostik und Therapie der neuronalen Zeroidlipofuszinosen aus Sicht der Neuropädiaters. *Ophthalmologie* 2010;107:616-620
2. Chabrol B, Caillaud C, Minassian B: Neuronal ceroid lipofuscinosis. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1701-6
3. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013 Apr 17.



## Peutz–Jeghers-szindróma

### Peutz-Jeghers syndrome

Müller Katalin Eszter, Veres Gábor

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu](mailto:veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu)

**ESETISMERTETÉS** Öt évvel ezelőtt egy 11 éves gyermeknél súlyos, transfúziót igénylő vashiányos anaemia kapcsán a gyomorban vérző polipokat találtunk. A gyermek anamnézisében ekkor egyéb betegség nem szerepelt, státusában az ajkán látható hiperpigmentáció mellett egyéb eltérés nem volt. Családi anamnézisében azonban édesapjánál, féltestvérénél, valamint az apa testvérénél ismert Peutz–Jeghers-szindróma szerepelt. A gyermeknél felső és alsó endoszkópia történt, ahol a gyomor corpusában több kisebb, valamint az antrumban két nagyobb polipot találtak. Az ileocolonoscopia nem mutatott kórosat. Ezt követően a 11 éves lánynál ennek a kórképnek diagnózisát a típusos klinikum és a családi anamnézis alapján felállítottuk. Ekkor a családot részletesen felvilágosították a kórkép természetéről: sebészeti szövődmények, malignitás veszélye és a rendszeres szűrés szükségességéről.

Néhány hónappal később a leány görcsös hasi fájdalommal jelentkezett, és a sebészeti ügyeletre invaginatio gyanúja miatt került felvételre.



1. ábra.  
Peutz–Jeghers-szindrómás, 16 éves leány pigmentált ajkai

Ekkor a képkalkító vizsgálatok ileoilealis invaginációt igazoltak. A gyermeket megműtötték, a vezérpont egy vékonybélpolip volt. A következő évben elvégzett kontroll felső endoszkópos vizsgálat progressziót nem mutatott.

Öt évvel később, a 16 éves tünet- és panaszmentes kamaszleánynál újra teljes felső és endoszkópiás vizsgálatot végeztünk. Ezt megelőző hónapokban kiderült, hogy a szintén Peutz–Jeghers szindrómás paternél (46 éves) adenomatosus polyp talaján kialakult gyomoradenocarcinoma miatt gyomorresektiót végeztek. A leánynál fizikális eltérést nem találtunk, laborvizsgálatai mérsékelt vashiányt mutattak.

A colonoscopiánál nem találtunk polipot. A felső gastrointestinalis traktus vizsgálata azonban a korábban leírt polipok mellett a duodenumban számos, reakciómentes polipot igazolt, továbbá az antrumban leírt két nagyobb polip (5–8 mm) makroszkóposan hypervascularizációt mutatott, adenomatosus jelleggel. A szövettani vizsgálat is megerősítette a makroszkópos képet: polypus adenomatosus, malignitások jegegyek nélkül. A kórképre jellemző hamartomás jegek, simaizomnyalábok jelen voltak. A továbbiakban szoros nyomonkövetést, rendszeres endoszkópos kontrollvizsgálatot tervezünk, valamint kapszula-endoszkópia elvégzését (jejunum, ileum vizsgálata).

## Peutz–Jeghers-szindróma

A Peutz–Jeghers-szindróma a ritka intestinalis polyposisok közé tartozik. Pontos prevalenciaadatok nem ismertek, de az irodalmi adatok szerint előfordulása élve születésenként 1:8500–23000 közé tehető (1).

A holland J.L.A. Peutz 1921-ben ismerte fel egy családon belül az összefüggést a vékonybélpolipok és a mucocutan maculák között. A bostoni egyetemen dolgozó H. Jeghers és munkatársai 1940-ben foglalták össze a kórkép jellegzetességeit 10 esetük kapcsán. A Peutz–Jeghers-szindróma elnevezés azonban csak az 1950-es években terjedt el.

A Peutz–Jeghers-szindróma a vékonybél hamartomatosus polyposisával és mucocutan hiperpigmentált maculákkal jellemezhető (2). Kiemelendő, hogy a normál populációval összehasonlítva a Peutz–Jeghers-szindrómában az intestinalis daganat kialakulásának kockázata legalább 15-szörös.

A tünetegyüttes autoszóm domináns öröklődésű vékonybél-polyposis, ami esetenként a vastagbelet is érinti. A többi polyposistól a polipok csak szövettani vizsgálattal különíthetők el. Peutz–Jeghers-szindrómában a polipok hamartomák, melyek szövettanilag simaizom hyperplasiát mutatnak.

**Mikor gondoljunk Peutz-Jeghers szindrómára?** A jellegzetes **melaninfoltok** az ajkakon és szájnálkahártyán (esetleg a kezujjakon, lábujjakon) már az élet első 5 évében jelentkeznek. A polipok rendszerint csak később, legkorábban 10–12 éves korban okoznak tüneteket. A vékonybél polipok vérzésforrásként **anaemiát**, **melaenát** okozhatnak, illetve **invaginatio** vezérpontjaként is veszélyforrást jelenthetnek. Előfordulhat, hogy a nyeles polipok megcsavarodása következtében **vérzéses infarctus** hívja fel a figyelmet a kórképre.

A Peutz–Jeghers-szindrómás betegekben a gyomor-béltraktus daganatai nagyobb kockázattal alakulnak ki.

A betegek mintegy felénél 57 éves korukra daganat alakul ki, míg mások élettartama az átlagos populációéval megegyezik. A gyomor-bélrendszeri daganatok mellett egyes extraintestinalis tumorok gyakoribbak ebben a kórképben: pancreas-, méhnyak-, ovarium- és emlődaganatok (3).

Peutz-Jeghers-szindrómában rendszerint a 19-es kromoszóma STK-11/LKB1 tumorszuppresszor génjének (szerin/treonin-kináz-11) mutációjával találkozunk, a pontos mechanizmus azonban nem tisztázott. Ezzel kapcsolatosak azok a kutatások, ahol megpróbálják kemoprevenációs szerrel csökkenteni a polipok kiterjedését és malignizációs hajlamát. Ebbe a csoportba tartoznak az **mTOR**- (mammalian target of rapamycin) **gátlók**. Ugyanis a kórkép kialakulásában kulcsfontosságú tényező a PI3-kináz szignál transzdukció mediátora az mTOR, amelynek egyik gátlószerét (everolimus) már elfogadták a renalis carcinoma kezelésére (4).

Rendszeres hasi fájdalom, anaemia, melaena esetén a Peutz-Jegherses-betegnél alsó és felső endoszkópia elvégzése javasolt. A betegek megfelelő tájékoztatása rendkívül fontos, ismerniük a bélobstrukció jellemző tünetei mellett a malignus betegségek kialakulásának fokozott kockázatát, valamint a betegség öröklődés menetét. Lényeges, hogy rendszeresen megjelenjenek kontrollvizsgálaton (anaemia, melaena). Valamint 2-3 évente indokolt képalkotó (MRI) vagy endoszkópos vizsgálat elvégzése (kapszula-endoszkópia, alsó, felső endoszkópia, duplaballonos endoszkópia). A gondozás során javasolt a nagyobb polipok eltávolítása (>5mm), mielőtt invaginációt okoznak, dysplasia alakul ki, továbbá azért is, mert bizonyos méret fölött a polypectomia már nem biztonságos (5).

## Útravaló-tudnivaló

- ▶ A Peutz-Jeghers-szindróma autoszóm domináns öröklődésű vékonybél polyposis.
- ▶ Jellemző tünete az ajkakon és a szájnyalvákahártyán megjelenő hyperpigmentált foltok mellett a polipok vérzéses szövődményeként: anaemia, melaena, invaginatio, vérzéses infarctus.
- ▶ Fokozott a gyomor-bélrendszeri daganatok kockázata, emiatt rendszeres surveillance szükséges.

---

## Irodalom

1. Korsse SE, Dewint P, Kuipers EJ, et al. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:263-78.
2. Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, et al. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17:e919-24.
3. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, et al. Peutz-Jeghers syndrome: intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1547-51.
4. Kuwada SK, Burt R. A rationale for mTOR inhibitors as chemoprevention agents in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer.* 2011;10:469-72.
5. Sakamoto H, Yamamoto H, Hayashi Y, et al. Nonsurgical management of small-bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome with extensive polypectomy by using double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:328-33.

## Sclerosis tuberosa és az új terápiás lehetőségek

### Sclerosis tuberosa and new therapeutic options

**Prókai Ágnes, Farkas Viktor**

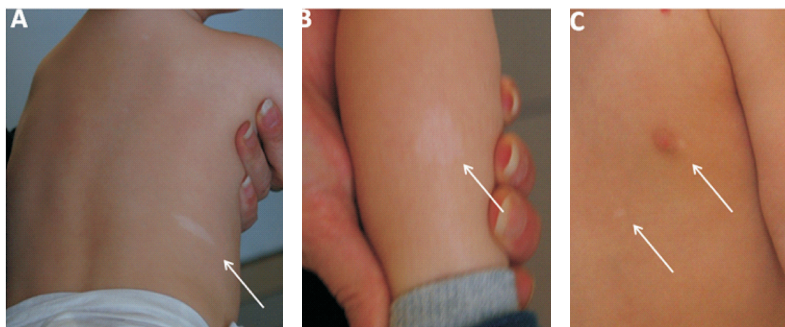
I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [prokaiagnes@yahoo.com](mailto:prokaiagnes@yahoo.com)

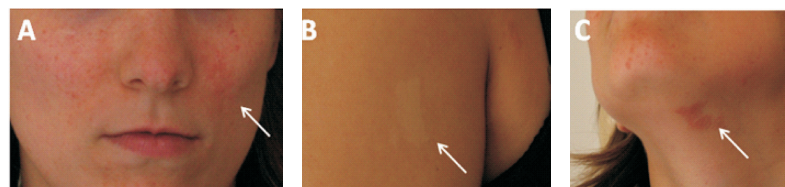
**ESETISMERTETÉS** T. Balázs gondozott terhességéből, 40. hétre, lábtartással, 2500 g-mal született, melyet zavartalan perinatalis szak és fejlődés követett (egyedül a szemkontaktus kerülése volt feltűnő). Öt hónapos korában görcsei jelentkeztek, ezek során szemei fennakadtak, néha elrévedt. Karjait szimmetrikusan flexiós tartásban megfeszítette, lábai tónusosan megfeszültek. Ezen rohamok eleinte pillanatokig, majd egyre hosszabban, akár percekig is eltartottak. Az átlagos rohamfrekvencia napi 8-10 alkalom volt. A gyermek kezdetben *valproat* és *levetiracetam* antikonvulzív gyógyszeres terápiában részesült.

Halmozódó görcsök miatt klinikánkon hospitalizáltuk a továbbiakban. Statusából kiemelendő, hogy törzsén számos hipopigmentált macula volt megfigyelhető (1. ábra). Laborparamétereiben érdemi eltérés nem volt. EEG képe közel elektromos status epilepticusnak felelt meg. Mutifokális, szabálytalan amplitúdójú meredek tüske-theta hullámokat mutatott, melyeket 20 mp-ként 2-3 mp-ig tartó, alacsony amplitúdójú, „suppression burst”-nek megfelelő epizódok szakítottak meg. A képet hypsarrhythmiának interpretáltuk (3. ábra). A koponya MR-vizsgálata az oldalkamrák ependymalis felszínén, fehérállományhoz hasonló jelviszonyt mutató, változó méretű subependymalis nodulusokat írt le; továbbá a cerebrális hemispheriumokban számos nagyméretű elváltozás volt látható (tuberek), a cortex kiszélesedett, a cortex–fehérállomány határ elmosódott (4. ábra). A bal retinán néhány mm-es intermedier csomó ábrázolódott. A szemészeti konzílium ezt megerősítette, a bal szemfenéken, a papilla alatt egy fél papillányi elődomborodó, kissé egyenetlen felszínű áttetsző, fehér csomót írt le, amit astrocytomának vélelmeztünk.

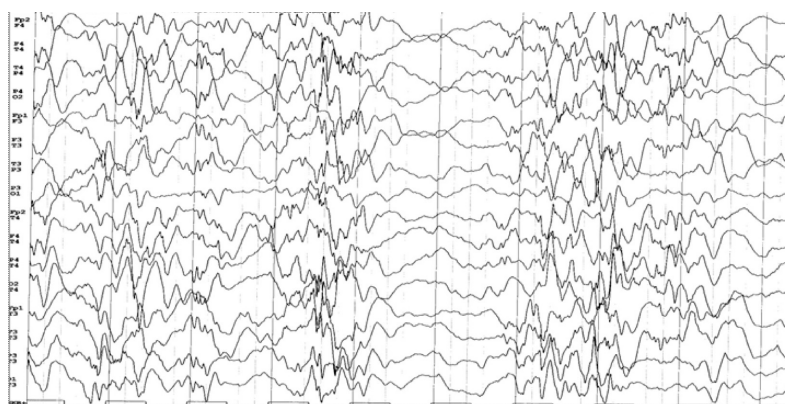
Sclerosis tuberosa alapos gyanújával dermatológiai konzíliumot kértünk, szem előtt tartva a betegség korrelációs dermatológiai lehetőségeit, és azt, hogy a mater arcán és homlokán sclerosis tuberosára emlékeztető jelenségek voltak megfigyelhetők (arcán adenoma sebaceum, homlokán, illetve nyakán Shagrin-folt volt látható [2. ábra]). A bőrgyógyászati konzílium konfirmálta a tentatív diagnózis fennállását a gyermeknél és a bőrjelenségek alapján a ma-



1. ábra. Hipopigmentált maculák. A gyermek bőrén számos „hamufolt” látható (nyilak jelölik)



2. ábra. Sclerosis tuberosa további bőrmanifesztációi a mater bőrén. A: adenoma sebaceum, B: hypopigmentált macula, C: Shagrin-folt vagy narancsbőrűnet (nyilak jelölik)



3. ábra. Hypsarrhythmia. Folyamatos, mutifokális, szabálytalan amplitúdójú meredek tüske hullámok, melyeket alacsony amplitúdójú, „suppression burst”-nek megfelelő epizódok szakítanak meg

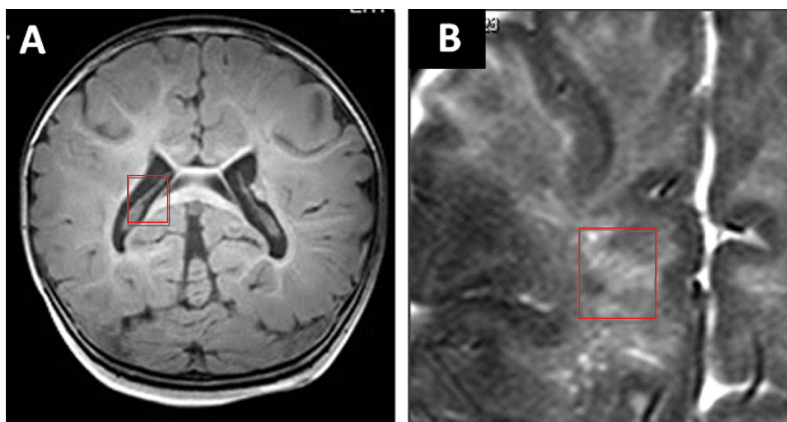
ternél is. A csecsemőn végzett további vizsgálatok egyéb parenchymás szervbeli (szív, tüdő, ill. vese) manifesztációt nem igazoltak. A szóba jövő fokális epileptogén laesiók pontosítására és egy esetlegesen, később elvégzendő epilep-

szia sebészeti beavatkozás feltérképezés céljából PET-CT vizsgálat történt, mely nem mutatott epileptogén értelemben aktív tubert.

## KÉP-ZÉS

[egy kép, egy betegség]

A diagnózis felállítását követően az addigi *levetiracetam* + *valproat* terápiát az infantilis spaszmusban elsőként választandó *vigabatrin*-nal egészítettük ki. A terápiamódosítás nyomán klinikai görcsei átmenetileg szűntek, azonban EEG-képe érdemben nem változott. A kombinált antiepileptikus gyógyszeres terápia mellé 1:3 arányú (fehérje + szénhidrát : zsír) ketogén diétát építettünk be. Miután releváns javulást sem az elektrofiziológiai képre, sem a klinikumra vonatkozóan nem észleltünk, ezért ACTH (im.) terápiát kezdtük. E hármas kombináció nyomán egyértelmű hatás volt megfigyelhető. Klinikailag görcsmentesen, jó kognitív funkciókkal távozott. A továbbiakban *everolimus* terápia off-label alkalmazásának bevezetését mérlegeljük, tekintettel a gyermek subependymalis óriás sejtjes astrocytomáira (SEGA).

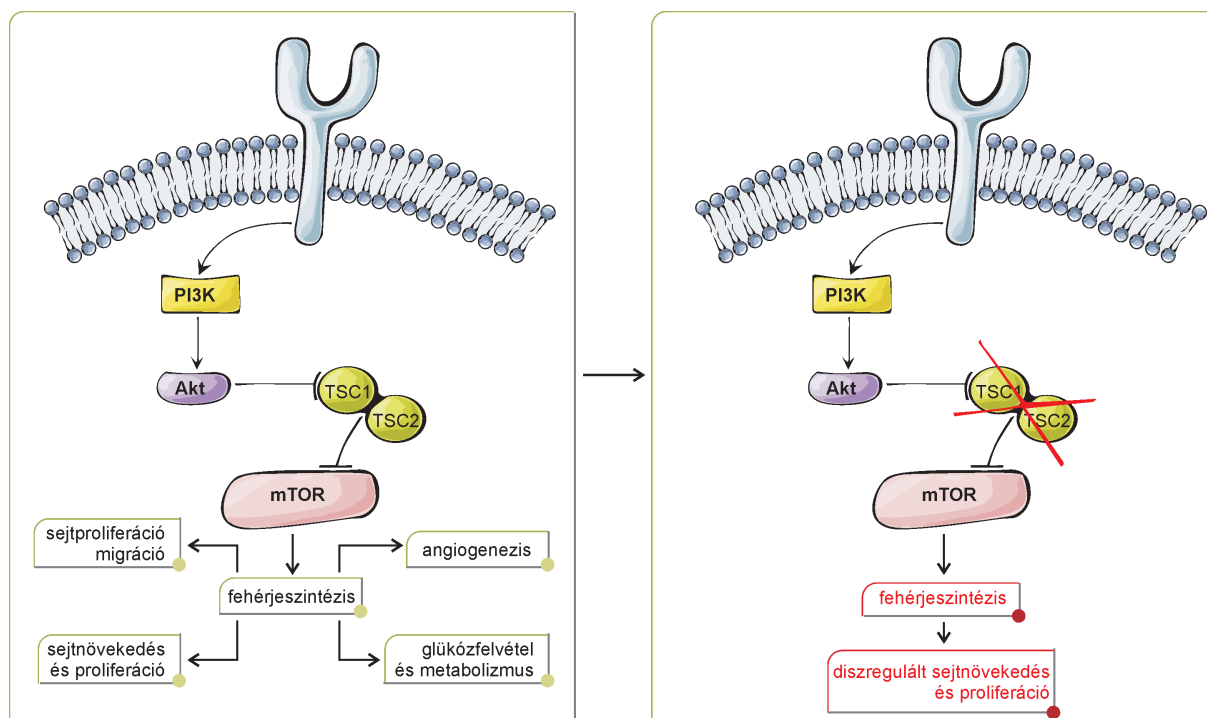


1. ábra. Sclerosis tuberosa MRI eltérései. A: kamraszarvakban elhelyezkedő SEGA (piros keret, Flair mód), B: cortex-medulla határán elhelyezkedő tuber (piros keret, T2)

## Sclerosis tuberosa

A sclerosis tuberosa incidenciája 1:4000-20 000, mely egy autoszóm domináns öröklődésmentet mutató, genetikailag determinált, meglehetősen színes betegség. A mutáció a TSC1 (hamartin) vagy a TSC2 (tuberin) géneket érinti. Következésképp sérül a hamartin-tuberin tumorszuppresszor komplex, így ki-

esik a fehérjeszintézisért és sejtproliferációért felelős „mammalian target of rapamycin complex 1” gátlása (5. ábra). A betegség részeként benignus tumorek fejlődnek ki, leggyakrabban a központi idegrendszerben (SEGA, corticalis tuber), kültakarón (adenoma sebaceum, Shagrin-folt, Koenin-tumor), retinán (hamartoma), parenchymalis szervek közül főként a szívben (rhabdomyoma), tüdőben (lymphangioleiomyomato-



5. ábra. Sclerosis tuberosa patomechanizmusa. A TSC1/TSC2, más néven hamartin/tuberin komplex gátolja az mTOR-kinázt, így szabályozza a sejtproliferációt. Amennyiben a TSC1 vagy a TSC2 gén mutációt szenved el, az mTOR rendszer fokozott aktivitója alakul ki, mely diszregulált sejtproliferációhoz vezet. PI3K: foszfatidol-inozitol-3-kináz, Akt: protein-kináz B, TSC1: hamartin,



sis) és vesében (angiomyolipoma). Ezek a tumorok bármikor malignizálódhatnak.

### Sclerosis tuberosa idegrendszeri manifesztációi.

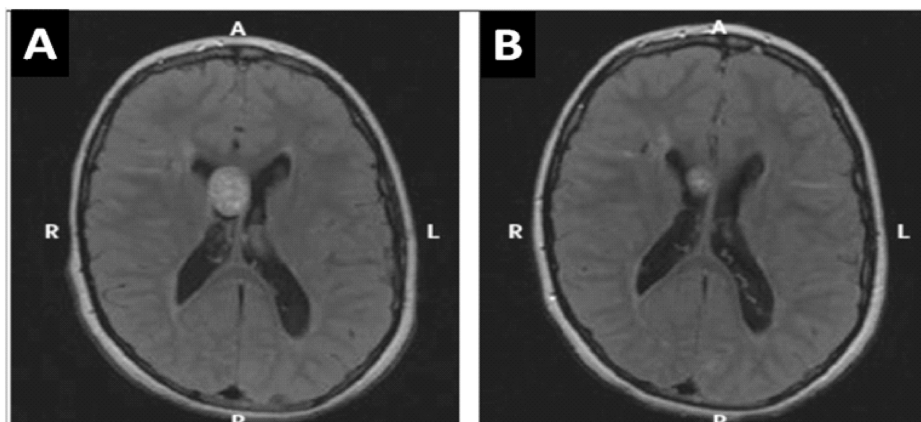
A sclerosis tuberosa több szervben, de meglehetősen nagy gyakorisággal a központi idegrendszerben manifesztálódik; szimptomás epilepszia, intellektuális, viselkedésbeli, pszichiátriai eltérések képében. Figyelemreméltó adat, hogy a csecsemőkori epilepsziás encephalopathiák közé sorolt West-szindrómás betegek 35%-ában valójában sclerosis tuberosa áll a háttérben. Az esetek nagy többségében kimutathatók corticális tuberek, illetve kamrában elhelyezkedő SEGA-k. Az utóbbiak a betegek 20%-ában fejlődnek ki, és bár jóindulatú tumorokról van szó, de példának okáért az aqueductus közelében található formák lokalizációjukból kifolyólag hydorcephalus kialakulásához, annak dekompensációjához és fatális kimenetelhez vezethetnek.

### Sclerosis tuberosa régi, új és legújabb terápiás lehetőségei

**Vigabatrin és ACTH.** A *vigabatrin* reverzibilisen gátolja a gamma-aminovajsav- (GABA) transzaminázt, így megakadályozza a GABA lebontását. Több randomizált, placebokontrollált vizsgálat szerint a kezelés (18–200 mg/kg/nap) 5. napjára a betegek 35%-a volt klinikailag görcsmentes és 25%-ánál oldódott a hypsarrhythmiát mutató EEG. Három hónappal a kezelés megkezdését követően már 65%-ban szűntek a klinikai görcsök. A relapszusráta 8–20% volt. Mellékhatásként alacsony százalékban szedáció, irritabilitás lépett fel, súlyosabb szövődmények azonban a koncentrikus látótérkiesés bizonyult (10–40%-ban) (1).

Az *ACTH* antikonvulzív hatását egyrészt szteroid-release-t elősegítő, másrészt a melanokortin-receptort serkentő hatásának tudják be. Öt randomizált, placebokontrollált vizsgálat során az *ACTH*-t 0,2–150 IU/nap dózisban, 1–12 hét időintervallumban alkalmazták. A görcsök 87%-ban szűntek, a relapszusráta 15–33%-nak bizonyult. Mellékhatásai közül megemlítendő a magas vérnyomást (0–37%), irritabilitást (37–100%), infekciót (14%) és cerebrális atrophiat (62%) kiváltó hatása. Összevetve a *vigabatrin* és *ACTH* terápiát, az *ACTH* jelentősebb javulást eredményezett az EEG képen, ám a relapszusrátája magasabb volt a *vigabatrin*hoz képest (1).

**Ketogén diéta.** A diéta lényege a magas zsír, megfelelő fehérje- (1 g/kg) és alacsony szénhidrátbevitel. A máj a zsírt zsírsavakká és ketontestekké alakítja, mely utóbbiak áthaladva a vér-agy gáton a glükóz helyett energiaforrásként szolgálnak. Csecsemő-, illetve kisdedkorban a ketogén diéta hatékonyabb, háttérben feltételezhetően az áll, hogy ebben a korban az idegsejtek 20-szor hatékonyabban tudják hasznosítani a ketontesteket, mint ezt későbbi életkorban teszik. Egyes centrumok tapasztalatai szerint hatásossága megközelíti a *vigabatrin*ét. A ketogén diéta pontos hatásmechanizmusa nem ismert, de feltétezik, hogy a ketontestek a GABA rendszer serkentésén keresztül fejtik ki hatásukat. Egy retrospektív tanulmány alapján 62%-ban görcsmentességet és szignifikáns rohamfrekvencia csökkenést lehetett elérni három hónap ketózást követően. Az EEG javulása a fentebb említett két terápiához képest lassabban, 2–5 hónap alatt alakult ki. A relapszusráta 13% volt, és viszonylag benignus mellékhatásprofilal lehet számolni, constipatiót, acidosist, hypoglykaemiás hajlamot, magasabb szérumszénsav-



6. ábra. Subependymalis óriássejtes astrocytoma (SEGA) MRI-vel való követése. SEGA 12 hetes everolimus kezelés előtt (A), illetve után (B) (3)

szinteket, illetve vesekő megjelenését magábfoglalva (2).

**Everolimus.** A sclerosis tuberosában fennálló folyamatos mTOR kináz aktiváltság és általa a jóindulatú tumorokra való fokozott hajlam ajánlja az mTOR rendszer gátlásának lehetőségét. Nemrégiben egy ketős-vak, placebo kontrollált, fázis 3 klinikai vizsgálat zárult le (EXIST-1), melybe 0 és 65 év közötti betegeket választottak be, akiknek legalább 1 cm vagy ennél nagyobb méretű SEGA-t diagnosztizáltak és ez a képlet vagy növekedett vagy progrediáló hydrocephalust eredményezett. A vizsgálat során *everolimus* kezelést indítottak 5 mg/m<sup>2</sup>/nap dózisban. A SEGA méretében legalább 50%-os csökkenést az *everolimus*-szal kezelt csoportnak 35%-a mutatott, melyre nem volt példa a placebo kezelt csoportban (6. Ábra). Az *everolimus* mellékhatásai közül a stomatitist, nyálkahártya-ulcerációt és hyperpyrexiát kell megemlíteni. A vizsgálat alapján kijelenthető, hogy a SEGA kezelésében, progressziójának megelőzésében az *everolimus* hatékony és biztonságos szernek bizonyult<sup>3</sup>. Nyitott kérdés az aktuálisan klinikai tünetet nem okozó tuberek/SEGA-k/ angiomyolipomák preventív terápiájának megkezdése mTOR gátlókkal.

### Útravaló tudnivaló

- ▶ Specifikus dermatológiai és neurológiai tünetek együttes jelenléte **neurocutan szindróma** alapos gyanúját vetik fel.

- ▶ Amennyiben az idegrendszeri tünet **infantilis spasmus** képében manifesztálódik, **vigabatrin**, **ACTH és ketogén diéta** hatékonyságával kapcsolatban meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre.
- ▶ Amennyiben sclerosis tuberosában kialakuló **SEGA**-val (**subependymalis óriássejtes astrocytoma**) állunk szemben, fázis 3. vizsgálat igazolta az mTOR-gátló **everolimus** hatékonyságát és biztonságosságát.

---

### Irodalom

1. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, Baram TZ, Duchowny M, Hirtz D, Pellock JM, Shields WD, Shinnar S, Wyllie E, Snead OC 3rd; American Academy of Neurology; Child Neurology Society. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2004;62:1668-1681.
2. Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia*. 2008;49:1504-1509.
3. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Whittemore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H, Lebowitz D, Sahnoun T, Jozwiak S. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:125-132.

## A gyulladáshoz kapcsolódó markerek és diagnosztikus értékük újszülött- és gyermekkorban

Characteristics of inflammatory-diagnostic markers in newborns and children

### Kenesei Éva

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [kenesei.eva@mail.semmelweis-univ.hu](mailto:kenesei.eva@mail.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az infekció korai jelei többnyire nem specifikusak. A gyulladás jellemzésére azok a markerek alkalmasak, amelyek kinetikája szorosan követi a gyulladás lefolyását, megfelelő a szenzitivitása és specificitása. Fontos kritérium az is, hogy a laboratóriumi vizsgálómódszer könnyen elérhető és költség-hatékony legyen. Minden feltételnek tökéletesen eleget tevő biomarker nem áll rendelkezésünkre. A leukocytaszám és differenciálása, a C-reaktív protein (CRP) és a prokalcitonin, amelyeket effektíven használunk. A közlemény célja áttekinteni diagnosztikus értéküket, a vizsgálatok indikációját, alkalmazhatóságukat a differenciál-diagnosztikában, betegség lefolyása és terápia monitorizálásában, valamint kor specifikus referencia tartományukat csecsemő és gyermekkorban.

**KULCSSZAVAK** infekció, éretlen granulocytá, CRP, prokalcitonin, referenciatartomány

**SUMMARY** Early signs of infections are not specific. Best markers to characterise inflammation should have appropriate sensitivity and specificity, and their kinetics should follow the stage of inflammation. In addition, laboratory methods should be easily available with good cost-benefit ratio. Nevertheless, there is no perfect biomarker available. Most common inflammatory-diagnostic markers are leukocyte count, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. This review summarizes the characteristics of inflammatory-diagnostic markers, their roles in the diagnostic procedure and in follow-up. In addition, age-specific references are included.

**KEY WORDS** infection, immature granulocytes, CRP, procalcitonin, reference range

A szervezet fizikai, kémiai, immunológiai behatásokra gyulladáshoz kapcsolódó válaszreakcióval reagál. Aktiválódik a monocytá/macrophag rendszer, proinflammatorikus citokinek (IL1, IL6, IL8, TNF $\alpha$ ) szabadulnak fel. A védekező reakció célja a szövethárosodás okának és következményeinek megállítását és felszámolását. Súlyos infekció esetén jelentős szisztémás és metabolikus változásokkal járó akut fázis reakció indul. Nagy számban gyulladáshoz kapcsolódó mediátorok, akut fázis proteinek jelennek meg a vérben. Az infekció súlyosságának jellemzésére számos régi és újonnan leírt biomarker mérésére van lehetőség. Használhatóságukat szenzitivitásukkal, specificitásukkal, ROC (Receiver Operator Characteristics) görbével, a görbe alatti területtel (AUC, Area Under Curve) szokásos jellemezni, de a mindennapi gyakorlatban ezek mellett a vizsgálat laboratóriumi elérhetősége, a mérés gyorsasága, automatizálhatósága, a vizsgálandó minta típusa és mennyisége, költsége is meghatározó.

A bakteriális infekció korai diagnosztizálásának, illetve kizárásának napjainkban, a bakteriális rezisztencia elő-

retörésekor, fokozott a jelentősége. Megkésztett antibiotikum-adás jelentősen rontja a betegség kimenetelét, ugyanakkor a fölöslegesen adott antibiotikum fokozza a rezisztens mutánsok gyors kiszélektálódását.

Milyen kérdésekre várunk választ a laboratóriumi markerektől feltételezett infekció esetén? Valóban infekciós eredetről van-e szó? Ha igen, mi okozhatja? Baktérium, gomba vagy vírus? Milyen súlyos a károsodás, mi a betegség prognózisa? Sajnos nem áll rendelkezésre egyetlen olyan teszt sem, amely biztonsággal segítené a fenti kérdéseket megválaszolni. A különböző gyulladáshoz kapcsolódó markerek, sokszor a cut-off értékük függvényében más és más-más információval szolgálnak.

### Gyulladásban mért leggyakoribb laboratóriumi paraméterek ismertetése

#### Vörösvérsejt-süllyedés (ESR, We)

Egyike a legrégebbi gyulladáshoz kapcsolódó vizsgálatnak, amelyet napjainkban is használunk. A vörösvérsejtek

süllyedési sebessége és szervek működése közti összefüggésre elsőként a lengyel *Edmund Biernacki* mutatott rá 1897-ben. 1918-ban *Fahraeus*, majd 1924-ben *Westergren* citráttal antikoagulált vér ülepedési sebességét vizsgálta. A vörösvérsejt-süllyedési vizsgálatot ma is Westergren-módszerként emlegetjük (1). A süllyedést döntően a vörösvérsejt-szuszenzió instabilitása és a plazma összetétele befolyásolja. Akut fázis válasz következményeként a vér proteinösszetétele megváltozik. Bizonyos plazmafehérjék, mint a fibrinogén, amely lassú pozitív akut fázis protein, IgM,  $\alpha$ -2-makroglobulin, paraproteinek, a vörösvérsejtekhez kötődve hidat képeznek, vörösvérsejt-aggregátumok alakulnak ki, amelyek a plazmában kicsapódnak és gyorsult süllyedést eredményeznek. Az ülepedésük sebessége a nagyságukkal arányos (2).

A vörösvértest-süllyedést befolyásoló tényezők:

EMELI	CSÖKKENTI
Gyulladás, fertőzés	Polycytaemia
Női nem	Hyperproteinaemia
Orális fogamzásgátlók	Hyperfibrinogenaemia
Terhesség	Haemolyticus anaemia
Kor	Vörösvértest-deformitás
Diabetes mellitus	Heamoglobinopathiák
Paraproteinaemiák	Szteroidadás
Hypothyreoidismus	
Tumor	
Kollagén-vasculitis	

**A vizsgálat indikációi** Általános szűrővizsgálat heveny és idült gyulladásos megbetegedésekben. Használható a szövetszéteséssel járó folyamatok nyomon követésében a betegség aktivitásának követésére. Kóros folyamatok és jó jelzője. Emelkedett vérsajt-süllyedési érték ( $We > 30$  mm/óra) mindig további vizsgálatokat tesz szükségessé fertőző, malignus és autoimmun betegségek irányában!

100 mm/óra fölötti érték mérhető leggyakrabban súlyos bakteriális fertőzésben, malignus megbetegedésekben, autoimmun kórképekben, vasculitisekben és Kawasaki-betegségben.

**Referenciatartománya** újszülött, gyermek: 1–13 mm/óra, míg felnőtt nőknél  $< 20$  mm/óra, férfiakban  $< 15$  mm/óra.

**A vizsgálat korlátai** nem specifikus marker, valamint lassú a kinetikája, ezért az aktuális gyulladásos folyamat megítélésére nem alkalmas. Felezési ideje: 96–144 óra.

A vizsgálati palettáról nem szorult ki, mert olcsó, könnyen kivitelezhető, és nem igényel laboratóriumi hátteret, ugyanakkor általános információ értéke hasznos.

## Minőségi vérkép vizsgálat, fehérvérsejtszám és differenciálása

A fehérvérsejtszámnak az infekció kizárásában csekély diagnosztikus értéke van, de jól használható az infekció valószínűségének megítélésében. Mennyisége a polymorphonuclearis neutrophil granulocytá (PMN) vagy lymphocytaszám változásától függ. Bakteriális fertőzések diagnosztikáját a leukocyták kvalitatív vizsgálata segíti. Az értékelésénél figyelembe kell venni a kor specifikus tartományokat. Csecsemőknél, gyermekeknél a referenciaértékek változóak, az első életnapokban a fehérvérsejtszám magas, neutrophil túlsúly van, míg az első életévet lymphocytaszaporulat jellemzi.

A neutrophil granulocytáknak elsődleges szerepe van a bakteriális fertőzések elleni védekezésben. A „balra tolt” vérkép bakteriális stimulusra, endotoxinra, proliferatív stressz hatásra adott csontvelőválaszt tükröz. A gyermekgyógyászatban a fiatal és éretlen alakok számszerű megadása manuális, mikroszkópos módszerrel régi gyakorlat, de a kivitelezése munkaigényes és alacsony számuk miatt nem megfelelő a pontossága. Ezt a hátrányt küszöbölik ki a modern hematológiai automaták. A fehérvérsejtek differenciálását sejtek ezreinek vizsgálata alapján számszerűsítik, így pontosabb, gyorsabb és kiválóan reprodukálható eredményeket szolgáltatnak.

**Az éretlen granulocytá szám (IG)** egy „rég-új” paraméter a bakteriális fertőzés jelzésére. Laboratóriumaikban jelenleg széles körben elterjedt hematológiai automaták „csak” szemikvantitatívan jelzik a kóros sejteket, balra tolttságot, IG jelenlétét, míg a legmodernebb, flow cytometria eleven működő készülékek, abszolút értékben és százalékosan is megadják mennyiségüket. Az éretlen granulocytákhoz a promyelocytá, myelocytá és metamyelocytá (judend) sejteket sorolja (3). Egészséges egyéneknél a vérben számuk elenyésző, megjelenésük a perifériás keringésben a fokozott csontvelő-aktivitás érzékeny jelzője, amely bakteriális fertőzésben kifejezett.

**Klinikai használata és referenciaértéke** Az IG szenzitivitását és specificitását *Nierhaus* és *mtsai* vizsgálták az infekciós, illetve nem infekciós eredetű SIRS elkülönítésére a tüneteket követő első órákban. A CRP, LBP (lipopolysaccharide binding protein), IL6 és éretlen granulocytaszám ROC görbét vizsgálva, az IG-t találták legérzékenyebbnek szepszisben, a SIRS tüneteinek követő első kritikus órában. A procalcitonin jelentőségét, amelynek szepszisben magas a negatív prediktív értéke, inkább mint infekciót kizáró markert hangsúlyozzák (4).



Az éretlen granulocyták hematológiai automatán mért referenciatartományai alatt a normálérték felső határát kell érteni. *Roehrl* és mtsai nagyszámú ambuláns betegen végzett vizsgálati eredményei alapján két korcsoportot különített el (5).

**IG referenciatartomány**

	IG FELSŐ REFERENCIAHATÁRA	
10 éves kor alatt	40/ µl	IG%: 0,3
10 éves kor fölött	70/ µl	IG%: 0,9

Ugyanakkor megjegyzendő, hogy szélesebb kor-specifikus tartományra lenne szükség, mivel alacsony életkorban kis IG-változás is kórjelző lehet. Tízéves korig az emelkedett IG oka döntően infekció, tízéves kor fölött az infekciós kórképek mellett, leukaemia, kemoterápia, glukokortikoid-terápia, graviditas is állhat a magas IG hátterében (5).

Újszülöttek fertőzésére hívja fel a figyelmet az éretlen granulocyták megjelenése a perifériás vérben. Korai szepszist jelez, ha az éretlen/total (I/T) neutrophil arány >0,20 (6).

Amennyiben elérhetővé válik a kiterjesztett 6 differenciális hematológiai automata rutinszerű alkalmazása és az IG-meghatározás, akkor a bakteriális infekciók potenciális szűrőmarkere lehet gyermekeknél.

**Akut fázis proteinek**

*Az akut fázis proteinekét klasszikusan két nagy csoportra oszthatjuk, pozitív és negatívra:*

POZITÍV AKUT FÁZIS FEHÉRJÉK	NEGATÍV AKUT FÁZIS FEHÉRJÉK
C-reaktív protein	Albumin, prealbumin
Szérum amiloid A	Transzferrin
Mannose-binding lectin (MBL)	Properdin
Fibronectin	Transztiretin
Haptoglobin, hemopexin	
Coeruloplasmin	
Citokinek (IL1, IL6, IL8)	
Komplement faktorok	
Fibrinogén, prothrombin, plazminogén	
α-1-antitripszin, α-1-antikimotripszin	
α-acid glikoprotein	
Tumor nekrozis faktor (TNF)	

Pozitív akut fázis proteinnek nevezzük azokat a fehérjéket, amelyek szérumkoncentrációja akut fázis reakciót követően emelkedik, negatívnak, amelyek koncentrációja csökken. A többségüket nem gyulladási markerként használjuk, mégis ismerni kell akut fázis

jellegüket, hogy a laboratóriumi leletek értelmezésekor koncentrációjukat ennek figyelembe vételével értékeljük. Közülük a legjelentősebb a C-reaktív protein.

*C-reaktív protein*

A C-reaktív proteint 1930-ban *Tillet* és *Francis* írta le, akik megfigyelték, hogy akut *Pneumococcus*-pneumoniában szenvedő betegek széruma kicsapódik a *Pneumococcus* sejtfalából kivont C poliszacharid frakcióval. 1950-ban már mintegy 70 féle gyulladási vagy szövethárosodással járó megbetegedésben mutatták ki. A CRP 118 kDa pentamer, amely citokinek hatása (IL6, IL1 TNFα) elsősorban a májban, de extra-hepaticusan is termelődik. Komplexet képez a baktériumok, gombák sejtfalában található foszfolipinnal, sejtmembrán-törésekkel és egyéb ligandokkal, mint fibronukleopeptidek, hiszton, kromatin (apoptotikus sejtalkotók), lecitin, lizolecin. A CRP-ligand komplex aktiválja a komplementrendszeret, beindítva az opsonizációt, phagocytosist. Proinflammatorikus hatása van.

**Dinamikája, alkalmazása** A kiváltó ingert követően szérumkoncentrációja 6–8 óra múlva kezd emelkedni, csúskoncentrációját 36 óra után éri el, és akár többszázszorosára is emelkedhet. Elérve a „plafon”-szintet (300–400 mg/l), nem emelkedik tovább. Koncentrációja nem tükrözi az infekció súlyosságát és kimenetelét. Magas marad, amíg a gyulladás, illetve szövethárosodás fennáll. A stimulust követően 3–7 nap után normalizálódik az értéke. Felezési ideje 9–19 óra (7).

**Jelentős emelkedést mutat** infekcióban (bakteriális, gomba, vírus), illetve gyulladás, immunológiai betegségek, rheuma, sebészeti beavatkozás, égés, trauma, nekrozis, szöveti destrukció és malignitás jelenlétében.

**Meghatározásának indikációi** az infekciók diagnózisa és követése, a gyulladási folyamatok aktivitása, gyulladási betegségek differenciáldiagnózisa (SLE vs. rheumatoid arthritis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa).

A CRP az egyike leg többet tanulmányozott és leggyakrabban használt laboratóriumi teszt gyermekkori infekciós kórképekben. Mérésére széles körben van lehetőség, automatizálható és költséghatékony vizsgálat. Érzékeny infekciós marker. Hátránya, hogy nem specifikus, és ritkán diagnosztikus. Lassú dinamikájának köszönhetően egy mérési eredmény alapján nem zárható ki az infekció. Értéke nem mutat összefüggést a betegség súlyosságával és kimenetelével.

**Referenciatartományok** Egészséges újszülötteknél a CRP koncentráció fiziológiás emelkedést mutat az első két életnapon, felső referenciatartománya 10 mg/l (8).

A CRP életkorfüggő referenciatartományai:

Első életnap	0,01–0,65 mg/l
24-48 órás kor	0,2–10 mg/l
1 hónapos	0,3–15 mg/l
1 éves	0–10 mg/l
Felnőtt	0–8 mg/l

A CRP emelkedése újszülötteknél is endogén szintézisből származik, mivel a placentán csak elenyésző mennyiségben jut át. A CRP szenzitivitása az infekció korai szakában alacsony, szignifikáns emelkedést csak a 10-12 órára látunk. Ezért a sorozatmérés (12-24 óránkénti meghatározás) informatívabb. Az első mérést követő 24-48-ás eredmény negatív prediktív értéke 99%-os, tehát negatív eredmény esetében a CRP biztonságosan használható a bakteriális/gomba infekció kizárására. Újszülötteknél a korai markerek, mint IL6, IL8, a szepszis kezdetét 87-99%-os érzékenységgel jelzik, de a rövid felezési idő miatt gyorsan lecseng a reakció és a gyulladásos folyamat még aktív szakában normalizálódik a szintjük (9). Használatuk a rutin diagnosztikában nem terjedt el.

Az infekciós és nem infekciós eredetű SIRS elkülönítésére a CRP alacsony specificitása miatt kevésbé alkalmas. A szepszis megerősítéséhez használva a CRP-t, az irodalomban különböző cut off értékekkel találkozunk, amelyekhez különböző szenzitivitás, specificitás tartozik. 50-100 mg/l értéknél a legmagasabb a teszt érzékenysége (71-98%), pozitív és negatív prediktív értéke 91% felett van (10,11).

A gyermekeknél felső húgyúti infekció estén a CRP érzékenysége közel 100%-os, ez azt jelenti, hogy a pyelonephritis biztonsággal kizárható a vizsgálatával. Ugyanakkor a specificitása alacsony (26%), ami a beteg további vizsgálatát teszi szükségessé (12). A PCT érzékenysége alacsonyabb, 70%-os, specificitása 80% fölötti, de előnye, hogy jól korrelál a húgyúti infekció súlyosságával.

Jól látható, hogy CRP diagnosztikus értéke korcsoportonként és betegségcsoportonként is változik. Az eredményt mindig a klinikai állapottal és egyéb laborparaméterekkel együtt kell értékelni (7)

## Ultraszenzitív CRP (hsCRP)

Az ultraszenzitív CRP század mg/l-es pontossággal mér. Ez az alkalmazás jól használható újszülöttek korai szepszisének kizárására. Az első mintavétel köldökzsinórvérből történik (felső referencia-határtartomány 0,01-0,65 mg/l), majd 24 óránként monitorozva, ha nincs jelentős emelkedés, az infekció kizárható. Értékelésnél az újszülöttkori referenciatartományokat figyelembe kell venni.

A hsCRP a krónikus gyulladás markere. Artherosclerosisban, cardiovascularis történésekben, perifériás érbetegségekben marker és mediátor. Proinflammatorikus és prokoaguláns hatása van (13).

Az eredmény interpretálása cardiovascularis rizikó szempontjából:

Alacsony kockázat	hsCRP <1 mg/l
Közepes kockázat	hsCRP 1,0-3,0 mg/l
Magas kockázat	hsCRP > 3,0 mg/l

## Prokalcitonin (PCT)

A prokalcitonin 116 aminosavból álló polipeptid, a kalcitonin prekurzora. 1992-ben írták le új infekciós paraméterként. Egészséges állapotban a pajzsmirigy C-sejtjeiben termelődik, és szérumszintje alacsony, <0,05 ng/ml alatti. Súlyos bakteriális infekcióban a PCT termelődése a pajzsmirigytől független folyamat, egyéb szövetekben történik, így macrophagok, monocyták, hepatocyták, a bél és tüdő neuroendokrin sejtjei termelik. A PCT termelését kiváltó elsődleges stimulus még nem teljesen tisztázott, feltehetően bakteriális endotoxin és a gyulladás korai mediátorai, mint TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  és IL6 játszanak szerepet a folyamat gyors elindításában. Mindazonáltal súlyos trauma, égés és műtét utáni állapot első napjaiban, és az újszülöttkor első 48 órájában a PCT emelkedhet, de ezen állapotokban gyorsan normalizálódik. Kóros értékeket mérhetünk bakteriális infekcióban, cadialis shockban, súlyos szervperfúzió károsodásban, pajzsmirigyrákban. Virális infekció, lokalizált bakteriális és gombafertőzés, allergiás és autoimmun megbetegedés általában nem jár szignifikáns PCT válaszreakcióval, az értéke 0,5 ng/ml alatt marad (14).

**Dinamikája, referenciaértékek** A PCT termelési sebessége az indukciós fázisban 0,5 ng/ml/óra, de kiterjedt bakteriális fertőzésben elérheti az 50/ng/ml/óra sebességet is. A stimulust követően 3-4 órán belül emelkedik, 6-12 órára elér egy maximális értéket, 48 óráig magas marad. Felezési ideje: 20-24 óra. A prokalcitonin

koncentrációja az infekció mértékével és súlyosságával arányosan nő, és nincs ún. „plafon”-értéke.

**Prokalcitonin referenciáértékei és az eredmény interpretálása** Normálérték egészségeseknél (>3 napos kortól): <0,05 ng/ml. Újszülötteknél az első életnapon fiziológias emelkedést mutat, majd lecsökken. Prokalcitonin normálértékének felső határa egészséges újszülötteknél az első 48 órában:

ÉLETKOR (ÓRA)	PCT (ng/ml)
0-6	2
6-12	8
12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

A harmadik életnap után a referenciáértékek meg-egyeznek a felnőttek referenciáértékével.

**Prokalcitonin eredmények interpretálása >3 napos kortól:**

<0,50 ng/ml	Kóros érték, de klinikailag nem szignifikáns PCT reakció. Lokális infekció valószínű
>0,5 – <2 ng/ml	Mérsékelt szisztémás infekció vagy nem infekciós eredetű emelkedés, mint súlyos trauma, nagy műtét, cardiogen shock. Ezt a tartományt ún. szürke zónának szokásos nevezni. A beteg szoros megfigyelést igényel. Néhány óra múlva (klinikai állapottól függően 6-12 óra) a vizsgálat megismétlése indokolt. Ha a koncentrációja meghaladja a 2 ng/ml-t szisztémás infekciót valószínűsít
>2 – <10 ng/ml	Súlyos szisztémás infekció (amennyiben a fenti egyéb okok kizárhatók). Magas rizikót jelez súlyos szepszis kialakulására, ha az érték ismételtén magas marad. A PCT napi ellenőrzése javasolt
>10 ng/ml	Súlyos bakteriális szepszis, szепtikus shock. Naponta PCT-mérés ajánlott

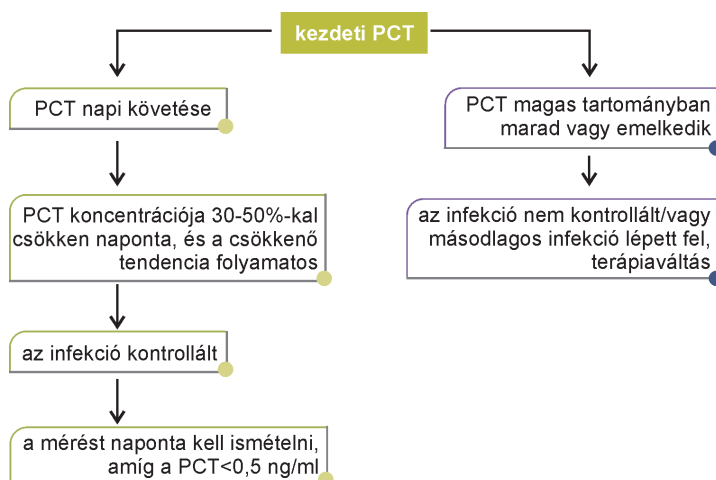
**Meghatározás indikációi, klinikai alkalmazása**

- ▶ Szisztémás infekcióban
  - ▶ Súlyos bakteriális/gomba infekcióban.
- ▶ Differenciáldiagnosztika
  - ▶ Súlyos bakteriális infekció elkülönítése lokális bakteriális és vírusinfekciótól.
  - ▶ Mikroorganizmusok okozta láz elkülönítése egyéb eredetű láztól (pl. immunszupprimált betegek, FUO)
- ▶ Kritikus állapotú betegek monitorizálása
  - ▶ Politraumatisált betegek infekciómonitorizálása.
  - ▶ Immunszupprimáltak, tartós intenzív osztályon kezelték, lélegeztetett betegek monitorizálása.
- ▶ Betegség prognosztizálása súlyos szepszisben
  - ▶ A PCT szintje összefügg a gyulladás aktivitásával.
  - ▶ Rossz prognózist jelent a folyamatosan emelkedő vagy tartósan magas PCT.
  - ▶ Terápia ellenőrzése, bakteriális infekció nyom követése

Szeptikus beteg monitorizálása, PCT-vezérelt anti-bakteriális terápia

A PCT bakteriális infekcióban gyorsan emelkedik, majd effektív antibiotikus kezelés hatására gyorsan csökken. Szoros PCT-monitorozással az infekció lefo-lyása követhető (1. ábra).

Az antibiotikum-terápia monitorozásához ismerni kell a kezdeti PCT-értéket, a klinikai állapot és egyéb laboratóriumi, mikrobiológiai vizsgálatokkal alátá-masztani a bakteriális eredetet, infekción kívüli okokat kizárni (16).



1. ábra

Az antibiotikum-kezelés leállítható, ha a PCT <0,5 ng/ml, illetve, ha a kezdeti PCT-érték 80–90%-kal csökkent (11, 16).

A vizsgálathoz magas szenzitivitású PCR meghatározás szükséges.

#### Laboratóriumi módszerek, teszt elérhetősége

A mérésére ágy melletti szemikvantitatív immun-kromatográfiás gyorseszteszt és kvantitatív meghatározásra alkalmas laboratóriumi módszerek állnak rendelkezésre. A meghatározás szérumból történik. A gyors teszt 0,5 ng/ml, 0,5–2 ng/ml, 2–10 ng/ml és >10 ng/ml értékeket detektál, az eredmény csak tájékoztató jellegű! A betegség lefolyására és terápia monitorozására nem alkalmas, erre csak a laboratóriumi kvantitatív meghatározást használhatjuk.

A számos újabb gyulladási marker, amelyekről itt nem esett szó, napjainkban még csak kutatási célt szolgál. Ugyanis hosszú évekre van szükség ahhoz, hogy egy-egy új biomarker elfoglalhassa tényleges helyét a diagnosztikai palettán.

#### Útravaló-tudnivaló

- ▶ A fehérvérsejtszám önmagában kevésbé informatív, a fertőzés valószínűségét jelzi. A hematológiai automatával számolt éretlen granulocytaszám újszülött- és csecsemőkorban érzékeny jelzője bakteriális infekciónak.
- ▶ A CRP specifikus, lassú a kinetikája, de magas a negatív prediktív értéke. Újszülöttkori infekciókban magas a szenzitivitása.
- ▶ A CRP és PCT hasonlóan jó diagnosztikus értékkel bír a bakteriális infekció alátámasztásában, de fontos különbség, hogy a PCT csak súlyos szisztémás infekcióban mutat szignifikáns emelkedést, de korai jelző és specifikus, míg a CRP a lokális infekciót is érzékenyen jelezi, jobb a szenzitivitása, viszont a dinamikája lassúbb és nem specifikus.
- ▶ A procalcitonin alkalmas az infekció súlyosságának megítélésére, monitorozására és segítség az antibiotikum adás/elhagyás döntésében.

#### Irodalom

1. Westergren. Studies of the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis. Acta med.Scand 1921; 54:247-282.
2. Szabó A. Klinikai laboratóriumi vizsgálatok és paraméterek. Semmelweis kiadó Budapest 2010.P.117.
3. Senthilnayagam B. Kumar T. Sukumaran J.MJ. et al. Automated measurement of immature granulocytes: Performance characteristics and utility in routine clinical practice Path Res Int 2012; 2012:483670 p6
4. Nierhaus A, Klatte S, Linsse J et al. Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis - a prospective, observational study BMC Immunology 2013;14: p8
5. Roehrl M.H.A, Lantz D, Sylvester D et al. Reference ranges for automated assessment of immature granulocytes and clinical significance in an outpatient setting. Arch Pathol Lab Med 2011;135:471-477.
6. Murphy K, Weiner J. Use of leucocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis Pediatr Infect Dis J. 2012;31:16-19.
7. Ablij HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival 2002;13:412-422.
8. Chiesa C, Natale F, Pascone R. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. Clin chim acta 2011;412:1053-1059.
9. Hofer N, Zacharias E, Müller W et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonat. 2012;102:25-36.
10. Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. Clin Chim Acta 2005;351:17-29.
11. Rey C, Arcos M, Concha A et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. Intensive Care med 2007;33:477-484.
12. Shetty A. Procalcitonin and C-reactive protein in children Pediatric Infect Dis 2010;11:25-27.
13. Greenland P, Alpert JS, Bellere GA et al. 2010ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2010;122: 2748-64.
14. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9: 71-79.
15. Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children Lancet Infect Dis 2004;4:620-30.
16. Schuetz P, Crain MC, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections - hope for hype? Swiss Med Wkly 2009;139:318-326.



## A sav-bázis háztartás zavarainak klinikuma

### Characteristics of acid-base disorders

#### Tóth-Heyn Péter

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [toth-heyne.p@med.semmelweis-univ.hu](mailto:toth-heyne.p@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A sav-bázis háztartás zavarainak klinikai értelmezése és kezelése gyakran nehézséget jelent a megfelelő kóreltani ismeretek birtokában is. A fiziológiás pH szűk határok között való szabályozásának klinikai jelentőségét az eltérések által okozott, kóros enzimműködés következtében kialakuló központi idegrendszeri és myocardialis működészavar adja. A sav-bázis egyensúly eltolódások besorolásán túl azok eredetét is tisztázni kell, amihez a pH, pCO<sub>2</sub>- és HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-koncentráció mellett nélkülözhetetlen az anamnézis és egyes elektrolitértékek ismerete. A kompenzáció megítélésében tapasztalati úton leírt közelítő szabályok segítenek. A terápiás lépéseket alapvetően meghatározza a klinikai besorolás. Légzési elégtelenség talaján kialakult akut respiratorikus acidosis terápiája az adekvát légzéstámogatás. A metabolikus acidosis kezelésében alapvetően HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-vesztés (pl. veseelégtelenség) esetén van szerepe a bikarbonátpótlásnak, egyébként a kiváltó ok megszüntetése a cél (ketoacidosis, laktát-acidosis). Respiratorikus alkalosisban a hiperventiláció okát kell kezelni. Metabolikus alkalosisban a hányás megszüntetése, illetve az adekvát K<sup>+</sup>-pótlás terápiás hatású.

**KULCSSZAVAK** respiratorikus acidosis, respiratorikus alkalosis, metabolikus acidosis, metabolikus alkalosis

**SUMMARY** The clinical interpretation and treatment of acid-base disorders may cause difficulty. The clinical relevance of strictly regulated pH value is highlighted by the disturbances of central nervous system and myocardial function caused by enzyme dysfunction in acidosis or alkalosis. The pH, pCO<sub>2</sub> and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> values are basic parameters for the actual classification of acid-base disorders, but not sufficient for the etiology and therapy. The anamnesis and some additional electrolyte and lactate levels are essential for the accurate etiological diagnosis. There are empiric formulae to assess the degree of compensation which has to be taken into account when treating these problems. Basic rules for the treatment of acid-base disorders are based on the classification. The therapy of respiratory acidosis has to be pointed to the respiratory failure. Metabolic acidosis may be due to HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> loss (e.g. renal failure), in these cases HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> should be substituted. In other cases with increased anion gap the cause of acid production (diabetic ketoacidosis, lactate acidosis) has to be treated. In respiratory alkalosis the cause of hyperventilation has to be stopped. In metabolic alkalosis to treatment of vomiting or adequate K<sup>+</sup> replacement has good therapeutic effect.

**KEY WORDS** respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis, metabolic alkalosis

Az élettani-kóreltani ismeretek legmélyebb elsajátítása sem készíti fel a gyakorló orvost eléggé azok betegágy melletti használatára. A klinikai oktatói tapasztalat azt mutatja, hogy az elméleti ismeretek gyakorlatba való átültetéséhez gyakran hiányzik egy kapocs: értem, hogy mi történik, de mi ennek a klinikai jelentősége, és kell-e valamit tennem vele?

A sav-bázis anyagcsere szabályozása szépen feltérképezett és didaktikusan oktatható fejezete az élettannak. Mégis, egy vérgázeredményt látva a fiatal orvosok sokszor torpannak meg az értékelés elméleti szintjén, de a klinikai értelmezés, a továbblépés már nehézségbe ütközik. Közleményünkben ezért a sav-bázis egyensúly fenntartásának, egyensúlyzavarainak és kezelésüknek klinikai oldalára fókuszálunk, viszonylag kisebb teret hagyva az ismertként feltételezett (és kevés-

bé kedvelt) elméleti alapoknak, kémiai képleteknek. Számos klinikailag jelentősnek tartott állapot kiemelésére törekszünk, a teljesség igénye nélkül.

### Miért fontos szervezetünk sav-bázis egyensúlya?

A homeosztázis fenntartásában kiemelten fontos a testnedvek, különösen a vérplazma pH-értékének szűk határok közötti szabályozása. Ezzel az evidenciaként elfogadott mondattal szemben a klinikus szempontjából elsőként felmerülő kritikai kérdés lehet, hogy mi történik, ha mégsem tudjuk az egyensúlyt biztosítani?

A pH a hidrogénion-koncentráció negatív logaritmus. A vér pH-ja igen szűk határok között változik, artériás vér esetében ez 7,35–7,45 közötti érték, a vénás

vér pH-ja ennél valamivel alacsonyabb. Ez a hidrogénion-koncentrációra vonatkozóan rendkívül alacsony, 40–50 nmol/l-t jelent. Ez a hidrogénion-koncentráció az enzimek konformációja és aktivitása, a  $\text{Ca}^{2+}$  és  $\text{Mg}^{2+}$  ionizációja és a mitokondriumok működése szempontjából különösen fontos. A normálértéktől való eltérés bármely irányban (acidosis vagy alkalosis) ezért komoly szervműködészavart okoz, elsősorban a központi idegrendszerben és a szívizomban.

A hidrogénionok nagy mennyiségben képződnek anyagcsere-folyamataink során: kb. 15 molnyi  $\text{CO}_2$ -molekula keletkezik naponta, a fehérje- és nukleinsav-anyagcsere során 50–100 mmol sav ( $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , tejsav, ketosavak) termelődik. Az ehhez mérten rendkívül szűken szabályozott hidrogénion-koncentrációt, a változó ütemű termelődés és leadás kiegyenlítését, a szervezet pufferrendszerekkel biztosítja. Szervezetünkben a legnagyobb pufferkapacitással a hemoglobin rendelkezik. Kisebb jelentőségű a plazmafehérjék pufferoló kapacitása és a foszfátpuffer-rendszer. A legjelentősebb szereppel a szénsav/bikarbonát-rendszer bír, hiszen ezen keresztül, a  $\text{CO}_2$ -gáz gyors pulmonalis eliminációja útján, gyors kompenzáció tud megvalósulni. A nem gáz halmazállapotú savak eltávolítása elsősorban a vese útján valósul meg. A laktát metabolizmusa a májban történik (1).

Mint szigorú egyensúlyra törekvő rendszereknél, a sav-bázis háztartás esetében is a termelődés vagy bevétel, illetve elimináció változásai okoznak egyensúlyzavart, pH-eltolódást. Klinikai szempontból tehát azon szervek működészavara esetén kell sav-bázis anyagcsere-eltolódásra számítanunk, melyek részt vesznek a termelődő savak szervezetből történő eltávolításában. A fenti megfontolások alapján elsősorban a tüdő, mint a  $\text{CO}_2$ -kiválasztás szerve, illetve a vese és máj betegségei kapcsán kell pH-eltérésre számítanunk. A gyomor jelentős savszekréciója miatt jelentős veszteségek forrása lehet, ha az amúgy zárt rendszer hányás vagy szondán történő veszteség miatt nyílt rendszerré válik. A savak fokozott termelése vagy exogén bevitele is acidosist okoz, ezzel a problémával általában anyagcsere-kisiklások vagy mérgezések kapcsán állunk szemben.

### Mit mérünk, milyen mintát használunk?

Nagyon fontos, hogy a sav-bázis háztartás egyensúlyáról olyan jól mérhető információkat kapjunk, aminek alapján eldönthetjük azt is, hogy melyik fenti tényező az eltérés oka, így megfelelő terápiás választ találhassunk. Az „Astrup” néven ismert vérgáz-analízis

az alábbi szénsav/bikarbonát-pufferrendszer egyensúlyának mérése alapján segít megítélni a sav-bázis státust, ezért ennek kicsit részletesebb ismerete szükséges.



A bonyolult névvel jelölt, de könnyen megérthető Henderson–Hasselbach-egyenlet fejezi ki azt, hogy a pH stabilitásának záloga a két mért paraméter, a  $\text{pCO}_2$  és a  $\text{HCO}_3^-$ -koncentráció megfelelő aránya:

$$\text{pH} = 6,10 + \log \left( \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[0,03 \times \text{pCO}_2]} \right)$$

(A képletben 6,10 a reakció disszociációs konstansának negatív logaritmus, 0,03 a  $\text{CO}_2$  oldhatósági koefficiense a vérben, így a Hgmm-ben kifejezett  $\text{pCO}_2$ -koncentrációvá konvertálható, normálértéke 1,2 mmol/l. A  $[\text{HCO}_3^-]$  értéke 24 mmol/l, ezt 1,2-del osztva 20-as arányszámot kapunk, melynek logaritmus, 1,3, így a pH normálértéke  $6,1 + 1,3 = 7,4$ .)

A vérgázanalízis által nyújtott további (származtatott) paraméterek, mint a standard bikarbonát és bázisfelesleg (BE) klinikai szempontból nem nyújtanak érdemi többletinformációt az előzőekben felsorolt paraméterek mellett.

A helyes mintavétel nagyon fontos. Alvadástól vért kell venni a vérgáz-meghatározáshoz: általában száraz heparint tartalmazó kapillárist használunk, melyben egy fémtüskével tudjuk elkeverni a vérrel a heparint. A mintának nem szabad érintkeznie a környezeti levegővel. Fontos a minta típusának ismerete: artériás, kapillaris vagy vénás. Az első vércseppet le kell törölni, mert szövetnedvet tartalmazhat. Értékes szempont lehet az értékelésnél, ha tudjuk, hogy az artériás minta a sav-bázis paramétereken kívül nagyon jó támpontot nyújt az oxigenizáció megítéléséhez, míg a vénás minta alapján pontosabb képet kapunk a szöveti sav-bázis viszonyokról.

### A klinikai értékelés alapjai

Az értékelésnek a fenti Henderson–Hasselbach-képletben leírt egyensúlyon kell alapulnia. A reakció két tényezőjének az egyike változik: amennyiben ez a tényező a  $\text{pCO}_2$ , respiratorikus eltérésről beszélünk, amennyiben a  $\text{HCO}_3^-$  az elsődlegesen változó tényező, metabolikus eltéréssel állunk szemben. A pH megtartását a két tényező arányának kompenzatorikus helyreállítása szolgálja: respiratorikus eltérést metabolikus kompenzáció követ, és viszont, a változások mindig azonos irányúak az elsődleges eltéréssel. A pH és az

egyik tényező értékelése önmagában ezért nem adhat kellő információt a sav-bázis egyensúlyról.

**Metabolikus eltérések** – acidosis vagy alkalosis – kompenzációjaként mintegy 30 perc után jelentkeznek a  $\text{CO}_2$  eliminációját fokozó vagy csökkentő légzési válasz, és 12-24 óra után válik teljessé. *Respiratorikus acidosis* vagy alkalosis kompenzálására a vese  $\text{H}^+$ -kiválasztó válasza 3-5 nap után válik teljessé.

Alapvető szabályként fontos megjegyeznünk, hogy a kompenzáció nemcsak késéssel jelentkezik, hanem mértékében sem teljes. Tehát a pH-értékből elméletileg következtethetünk az eltérés elsődleges irányára: sem az acidosist, sem az alkalosist nem fogja teljes mértékben helyreállítani a kompenzáló változás.

Az értékelést legalább három tényező mégis nehezíti. Az egyik, hogy pillanatképet látunk, amiből nem derül ki, hogy a látott eltérés milyen mértékű kompenzációt tükröz az időben elhúzódó folyamatból. A második, hogy idővel a kiváltó ok és a következményes sav-bázis eltérés is enyhülhet, vagy súlyosbodhat, tehát a kompenzáció szükségtelenné vagy elégtelenné válik. A harmadik, hogy betegekkel és betegségekkel állunk szemben, alkalmanként több olyan kórfolyamattal, melyek hatással vannak a sav-bázis egyensúlyra, időnként ellentétes előjellel. Ezek az úgynevezett kevert sav-bázis anyagcsere-eltérések komoly értelmezési nehézséget okozhatnak.

Egy-egy vérgázeredmény értékelése klinikus szemmel tehát semmiképpen nem szorítkozhat a pH- $\text{pCO}_2$ - $\text{HCO}_3^-$  analízisére, ezek az anamnesztikus és státusadatok, kiegészítő elektrolit-, laktát- és vizeletketontest-eredmények nélkül hiányos és hamis képet adhatnak. Mégis – a fenti korlátoktól mentes, stabil rendszert feltételezve – szükségünk van bizonyos tapasztalati adatokra, melyek segítségével megítélhetjük, hogy milyen mértékű kompenzációra számítsunk (2).

**Metabolikus acidosis** esetén a  $\text{HCO}_3^-$ -koncentráció 1 mmol/l-es csökkenését a  $\text{pCO}_2$  kb. 1,2 Hgmm-es csökkenése ellensúlyozza (30 perc – 24 óra). Meddig csökkenhet ilyen módon a  $\text{pCO}_2$ ? Előfordul, hogy 10 Hgmm körüli értéket mérünk, a jól ismert látványos Kussmaul-légzés tüneteivel. Amennyiben a várhatónál kisebb mértékű kompenzációt látunk, feltételezhetjük, hogy betegünk légzése elégtelen, vagy egyszerűen nem telt el elegendő idő a légzési válasz létrejöttéhez. Segít az anamnézis és a státus. Több képlet használatos a respiratorikus kompenzáció megítélésére, legelterjedtebb az úgynevezett Winter-képlet:

$$\text{artériás } \text{pCO}_2 = 1,5 \times \text{szérum-HCO}_3^- + 8 \pm 2.$$

Ha tehát betegünk  $\text{HCO}_3^-$ -koncentrációja egy endogén savtermelő folyamat (pl. ketoacidosis) miatt 24-ről 15 mmol/l-re csökken, akkor az „elvárható” kompenzáló  $\text{pCO}_2$ -érték:  $1,5 \times 15 + 8 \pm 2 = 28,5\text{--}32,5$  Hgmm.

**Metabolikus alkalosis** esetén a  $\text{HCO}_3^-$ -koncentráció 1 mmol/l-es emelkedését a  $\text{pCO}_2$  kb. 0,7 Hgmm-es csökkenése követi. Klinikusként joggal merülhet fel bennünk a kérdés: milyen mértékű hypoventiláció jöhet létre kompenzációként anélkül, hogy hypoxiát okozna? A  $\text{pCO}_2$  emelkedése irodalmi adatok szerint 55 Hgmm-t is elérhet, ugyanakkor a klinikai gyakorlatban nem ritkán látjuk, hogy intenzív osztályos betegek hypoventilációja súlyos metabolikus alkalosisban akár 70–80 Hgmm-es  $\text{pCO}_2$ -nél kezd csökkenni (3).

Respiratorikus acidosisban a kompenzáció első, gyors fázisa a plazma-pufferrendszerek – elsősorban a  $\text{HCO}_3^-$  változása – útján valósul meg, és mértékében szerény. A vese a  $\text{HCO}_3^-$  reabszorpció, illetve az ammónia- és foszfát-kiválasztás szabályozásával szintén részt vesz a kompenzációban, a válasz teljes kibontakozásához azonban napokra van szükség. Más mértékű választ várunk tehát az akut és krónikus fázisban. A  $\text{pCO}_2$  10 Hgmm-es akut emelkedése a  $\text{HCO}_3^-$ -koncentrációt 1 mmol/l-rel emeli. Krónikus respiratorikus acidosis esetén, tehát napokkal később, már 4–5 mmol/l-es  $\text{HCO}_3^-$ -szint-emelkedésre számítunk. Utánaszámolva, a Henderson–Hasselbach-egyenletben szereplő 20-as arány ilyen mértékű kompenzáció esetén csökkenni fog, így az acidosis teljes rendezését nem várhatjuk.

**Respiratorikus alkalosis** nyomán az előzőekben felsorolt akut és krónikus kompenzatorikus folyamatok zajlanak ellenkező irányban. A reakció várható mértéke a tapasztalatok alapján 2 mmol/l, illetve 4–5 mmol/l  $\text{HCO}_3^-$ -koncentráció-csökkenés akut, illetve krónikus 10 Hgmm-es  $\text{pCO}_2$ -csökkenés következtében. A fentiek alapján respiratorikus eredetű sav-bázis eltérések esetén a klinikai diagnózisnak az akut vagy krónikus jelzőt is magában kell foglalnia! Ebben természetesen nem támaszkodhatunk csak a vérgázeredményre, az anamnézis ehhez nélkülözhetetlen, de a kompenzáció megítéléséhez a besorolás elsődleges fontosságú.

### A sav-bázis státus eltéréseinek klinikai besorolása

A sav-bázis háztartás zavarainak megértését a termelődés-eliminálás útjainak egyenkénti értékelése teszi áttekinthetővé és könnyen értékelhetővé. Ennek alapján acidosis alakulhat ki, ha a savtermelés fokozó-

dik vagy a savelimináció gátolt. Alkalosis jön létre, ha  $\text{HCO}_3^-$  halmozódik fel vagy hidrogéniont veszítünk. Az etiológiai besorolást az anamnézisen és státuson kívül nagyban segítik a modern vérgáz-analizátorok által opcióként nyújtott ágymelletti gyors elektrolit-, vércukor- és laktát-eredmények. Így a metabolikus eredetű eltérések legfőbb tényezőiről is adatot kapunk. A besorolás alapelvei, mely az eddigiek alapján már egyértelmű:

- ▶ Csökkent pH-érték emelkedett  $\text{pCO}_2$ -vel respiratorikus acidosiszt jelent.
- ▶ Emelkedett pH-érték csökkent  $\text{pCO}_2$ -vel respiratorikus alkalosiszt jelent.
- ▶ Csökkent pH-érték csökkent  $\text{HCO}_3^-$ -tal metabolikus acidosiszt jelent.
- ▶ Emelkedett pH-érték emelkedett  $\text{HCO}_3^-$ -tal metabolikus alkalosiszt jelent.

Metabolikus acidosis esetén az értékelés egy újabb szempontja, mely immár a klinikai differenciáldiagnózist segíti, az anion gap (anionrés) fogalma.

$$\text{Anion gap} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Az úgynevezett erős kationok és anionok egyensúlyt tartanak a szervezetben. Ha a fenti képletben szereplő, mért ionok alapján kiszámítjuk az egyensúlyt, a (pozitív) különbség (gap – rés) a nem mért anionok koncentrációját adja meg, mely normális körülmények között 12 mmol/l alatti. Magas anion gappal járó metabolikus acidosis fordul elő, ha a szervezetben egy nem mért anion, általában sav felszaporodik. Ennek leggyakoribb példái a ketoacidosis, laktát-acidosis vagy egyéb szervessav-felszaporodás, de a  $\text{H}^+$ -kiválasztás zavarával járó vesebetegség, illetve egyes mérgezések (pl. szalicilát, etilén-glikol) is emelkedett anion gappal járnak. Ezzel szemben, ha a  $\text{HCO}_3^-$  hiánya, veszítése a metabolikus acidosis eredete, nem nő meg az anion gap. Ennek oka a  $\text{Cl}^-$ -ionok kompenzáló felszaporodása, mely a fenti képlet alapján érthető módon nem növeli a rést.  $\text{HCO}_3^-$ -vesztés leggyakrabban enterális vagy renális úton jöhet létre, de hasonló módon a iatrogen  $\text{Cl}^-$ -terhelés sem fokozza az anionrést. A kevert típusú sav-bázis eltérésekhez hasonlóan, egy kór állapot okozhat egyszerre normális és emelkedett anionréssel járó acidosiszt is: például hasmenéses eredetű dehidrációban a  $\text{HCO}_3^-$ -vesztés és laktát-felszaporodás együtt, melyet tovább színezhethet a nagy adagban alkalmazott 0,9%-os NaCl infúzió okozta  $\text{Cl}^-$ -terhelés.

## Klinikai állapotok és terápia

A fenti részletes kórleletani megfontolások nyomán a kezdő klinikus a betegség mellett még mindig nem feltétlenül fogja világosan tudni, mit kell tennie betegével, még ha pontosan azonosította is sav-bázis eltérést. Lássuk tehát, mivel találkozhatunk gyakran és ritkábban a klinikai gyakorlatban, és mikor kell közbeavatkoznunk.

Az acidosis és alkalosis definícióját a pH-normálértékétől való eltérésben kell megszabnunk (7,35–7,45), és bár tudjuk, hogy mindkét eltérés szervműködési zavart vonhat maga után, nem kell komoly zavarra számítanunk pH 7,20–7,50 között.

**Respiratorikus acidosis** Valószínűleg ez a leggyakoribb sav-bázis eltérés, melynek oka légzési elégtelenség lehet,  $\text{CO}_2$ -retenciával. (Ennek etiológiai részleteit itt diszkutálni nem indokolt.) Acidosis esetén gyakran felmerülő kérdés, hogy szükséges-e bikarbonátkezelést alkalmazni, a csökkenő pH-veszélye miatt. Ebben a helyzetben a bikarbonátpótlás egyértelműen és nyilvánvalóan ellenjavallt, hiszen az ebből képződő  $\text{CO}_2$  felhalmozódását fokozná. Milyen módon tudnánk tehát a pH-érték javulását elérni? Akut helyzetben csakis oki terápia segítségével. Krónikus respiratorikus acidosis a fentiekben leírt kinetikával *néhány napon belül* közel teljes metabolikus kompenzációt von maga után, így közel normális pH-érték mellett szervműködési zavarra nem kell számítanunk. Gyakori klinikai helyzet, hogy a krónikusan fennálló, részben kompenzált respiratorikus acidosiszt adekvát légzéstámogatásban részesítve (a  $\text{pCO}_2$  normalizálásával) a renális kompenzáció szükségtelenné válik, és a betegnél metabolikus alkalosiszt okozunk, mely természetesen nem igényel terápiát, a szükségtelen kompenzáció lassan megszűnik. Emlékeztetőül: a respiratorikus eredetű sav-bázis eltérések diagnosztikáját nehezíti a két fázisban létrejövő kompenzáció, ennek megítélése csak az anamnézis segítségével lehetséges, a légzészavar akut vagy krónikus jellege alapján.

**Metabolikus acidosis** Viszonylag gyakori eltérés a klinikai gyakorlatban. A leggyakoribb okok:

- ▶ laktát-acidosis (anaerob glikolízis hypoxiában, asphyxiában, keringési zavar következtében septicus vagy egyéb eredetű shockban, a laktátmetabolizmus zavara miatt májelégtelenségben, glycolysis),



- ▶ ketoacidosis (zsírsav-metabolizmus következtében elsősorban diabetes mellitusban, vagy tartós éhezésben, esetleg terápiás célú ketogén diétában),
- ▶ hyperchloraemiás acidosis (izotóniás NaCl folyadékbolusok, melynek  $\text{Cl}^-$ -koncentrációja 154 mmol/l)
- ▶ uraemia (a  $\text{H}^+$ -kiválasztás zavara),
- ▶ renalis tubularis acidosisok,
- ▶ egyes jelentős  $\text{HCO}_3^-$ -vesztéssel járó hasmenések,
- ▶ organikus acidaemiák,
- ▶ ritkán mérgezők (szalicilát, alkohol).

A kompenzatorikus hiperventiláció viszonylag gyorsan megindul, és enyhe esetekben a  $\text{pCO}_2$  csökkenése önmagában rendezi a pH csökkenését. Súlyos esetben – melyet gyakran látunk pl. kezeletlen diabeteses ketoacidosisban – a pH jelentős mértékben csökken, akár 7,0 érték alá, és a  $\text{pCO}_2$  további csökkenése nem lehetséges. Ebben a helyzetben természetesen joggal merül fel a sürgős kezelés szükségessége a szervfunkciók megőrzése érdekében. Ugyanakkor fontos tudni, hogy az alapbetegség kezelése, pl. a diabetes mellitus inzulinterápiája vagy shockos állapotban a szöveti perfúzió rendezése önmagában rendezi a metabolikus acidosiszt a kiváltó ok eliminálásával, addig azonban betegünk szoros intenzív monitorizálása szükséges! Fontos szem előtt tartanunk, hogy az acidosis önmagában rontja a katekolaminok hatékonyságát, mely nehezíti a keringési státusz javítását.

Adjunk-e bikarbonátot ilyen helyzetekben? A klinikus tenni akarása ebben a helyzetben sokszor nem válik a beteg hasznára. Ennek magyarázata abban keresendő, hogy a beadott bikarbonátból disszociáló  $\text{CO}_2$  rendkívül jól passzálja a sejtmembránt és a vér-agy gátat, míg a  $\text{HCO}_3^-$  nehezebben jut be a sejtekbe. Így az intracelluláris acidosis akár fokozódhat, márpedig a sejtfunkció, az enzimrendszerek megfelelő működése szempontjából ez a döntő tényező. Ezért pl. diabeteses ketoacidosisban csak a rendkívül súlyos acidosis (pH 6,9 alatt) vagy az adekvát terápia ellenére csökkenő pH-érték képezi a bikarbonátalkalmazás indikációját. Egyébként kezelésünkkel fokozhatjuk az agyödéma kockázatát (4)!

Mire vonatkozik tehát az ismert bikarbonátkezelési terápiás javaslat? Egyértelmű  $\text{HCO}_3^-$ -vesztéssel járó állapotokban nem áll rendelkezésünkre a fentiekhez hasonló oki terápia, mely megszüntetné az acidosiszt, az egyetlen megoldást a  $\text{HCO}_3^-$ -pótlás jelenti. Jellemzően ilyen állapot a veseelégtelenség. A bikarbonát korrekció általában használt képlete:

$$\text{BE} \times \text{testsúly} \times 0,3 \text{ mmol/l}$$

(1 ml 8,4%-os  $\text{NaHCO}_3^-$  1 mmol bikarbonátot tartalmaz. Ugyanennyi az oldat  $\text{Na}^+$ -tartalma is!) Krónikus renalis eredetű metabolikus acidosis esetén orális bikarbonátkezelés is lehetséges.

Terápiás gondot jelenthet a légzészavarral járó (kevert) súlyos metabolikus acidosis esete, ahol a bikarbonátpótlás a  $\text{pCO}_2$ -retenció súlyosbodását okozhatja. Ilyen esetekben terápiás alternatívát jelent a THAM (Trometamol vagy Tris) alkalmazása, melynek azonban ismert veszélye a hyperkalaemia, így éppen akut acidosisjal járó veseelégtelenségben korlátozottan használható (5)!

**Metabolikus alkalosis** A korábbi állapotoknál lényegesen ritkábban találkozunk a pH és a  $\text{HCO}_3^-$  párhuzamos növekedésével, melynek oka elsősorban a  $\text{H}^+$  ionok vesztese. Ennek lehetséges mechanizmusa a gyomor savtartalmának elvesztése hányás vagy gyomorszondán való vesztés révén. Kacsdiuretikumok tartós alkalmazása esetén  $\text{K}^+$ -hiány alakulhat ki, mely a metabolikus alkalosis másik gyakori oka. Ennek hátterében a  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPáz enzim aktiválódása áll. A következményes vizelet  $\text{H}^+$  vesztés miatt a vizelet pH jelentősen a vér pH alatt marad, melyet paradox aciduriának nevezünk. Ilyen módon egy egyszerű ágymelletti vizelet-pH-mérés informatív lehet betegünk alkalosisának eredetére vonatkozóan. A kompenzáló hipoventiláció a  $\text{pCO}_2$  emelkedéséhez vezet, melynek azonban határt szabhat a párhuzamosan kialakuló oxigénhiány.

A terápia ezekben a helyzetekben is a kiváltó ok (hányás,  $\text{K}^+$ -hiány) megszüntetése. A  $\text{K}^+$ -hiány pótlása sokszor extrém mennyiségeket kíván, mely azonban csak nagyon szoros monitorizálás mellett megoldható. Tévesen légzési elégtelenség következményének gondolhatjuk  $\text{K}^+$ -hiányos betegünk kompenzatorikus magas  $\text{pCO}_2$ -értékét. A  $\text{K}^+$ -hiány adott esetben a légzésátogatásra szoruló beteg gépről való levételét is megnehezíti a kompenzáló hipoventiláció miatt. Egyes központokban gyakorlat a karboanhidráz-gátló diuretikum, az acetazolamid használata is a  $\text{HCO}_3^-$  reabszorpció gátlására, az alkalosis mérséklésére (6).

**Respiratorikus alkalosis** A hiperventiláció következtében kialakuló eltérés leggyakoribb okai pszichés eredetűek, melyek lehetnek banálisak, mint pl. a beteg gyermek sírása, de adott esetben komoly szervi tünetekhez is vezető felnőttkori pánikrohamok okoznak je-

lentős mértékű alkalosist. A nyugtatás mellett ilyen helyzetben a kilégzett CO<sub>2</sub> belélegeztetése is csökkenti a pH-értékét és a szervi tüneteket. A szervi panaszok jelentős részéért az akután kialakuló alkalosis mellett csökkenő ionizált kalciumszint és tetania a felelős.

Ritka oka a respiratorikus alkalosisnak, és komoly differenciáldiagnosztikai fejtörést okozhat a légzőközpont ingerlése következtében létrejövő hiperventiláció. Egyrészt nyúltagyi tumorok, másrészt centrális laktát-felhalmozódással járó mitokondriopátiák állhatnak ilyen mechanizmus hátterében. Az utóbbi helyzet felismerését nehezíti az elsődlegesen fennálló laktát-acidosis mellett kialakuló kevert sav-bázis eltérés (7).

A kompenzáló mechanizmus a vese HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-reabszorpciójának csökkenése, mely a renalis kompenzációnál megszokott módon csak lassan alakul ki, így a gyakori, pszichés eredetű eltéréseknél nem észleljük.

### Útravaló tudnivaló

- ▶ A pH, illetve a H<sup>+</sup>-ion-koncentráció stabilitásának biztosítása az enzimek működése, a Ca<sup>2+</sup> és Mg<sup>2+</sup> ionizációja és a mitokondriumok funkciója miatt fontos. A normálértéktől való eltérés elsősorban a központi idegrendszerben és a szívizomban okoz működészavart.
- ▶ A kompenzáció a HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> és CO<sub>2</sub>-koncentráció 20-as arányának fenntartására törekszik, tehát a kompenzáló tényező mindig azonos irányban moz-

dul el. Ennek kinetikáját és várható mértékét fontos ismerni az értékeléshez.

- ▶ Ritkán szükséges a bikarbonát puffertényezői útján beavatkozni az egyensúlyzavarba, ennek szinte egyetlen indikációja a renalis HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> vesztés. Egyéb esetekben a kiváltó ok kezelése rendezzi a sav-bázis egyensúlyzavart.

---

### Irodalom

1. Gluck SL. Acid-base. Lancet. 1998;352:474-9.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. J Am Soc Nephrol. 2010;21:920-923.
3. Javaheri S, Shore NS, Rose B et al. Compensatory hypoventilation in metabolic alkalosis. Chest. 1982;81: 296-301.
4. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2009; 10: 118-133
5. Kallet RH, Liu K, Tang J. Management of acidosis during lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. Respir Care Clin N Am. 2003;9:437-56.
6. Kassamali R, Sica DA. Acetazolamide: a forgotten diuretic agent. Cardiol Rev. 2011;19:276-8.
7. Blüher S, Schulz M, Bierbach U et al. Central lactic acidosis, hyperventilation, and respiratory alkalosis: leading clinical features in a 3-year-old boy with malignant meningeal melanoma. Eur J Pediatr. 2008;167:483-5.

## A gyermekkori immun thrombocytopenia (ITP) differenciáldiagnózisa és korszerű ellátása

Differenciáldiagnózis and new therapy for pediatric immune thrombocytopenia (ITP)

### Kovács Gábor

II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu](mailto:kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A gyermekkori immun-trombocytopenia (ITP) nagyon változatos kórkép. A különböző hazai és nemzetközi ajánlások általában nem szolgálnak konkrét információkkal, csupán terápiás lehetőségekről beszélnek. Jelen összefoglalóban a hazai gyakorlat alapján, egy konkrét terápiás algoritmust mutatunk be. Csecsemő- és kisdedkorban mindenképpen a nagy adagú intravénás immunglobulin kezelést (IVIG) javasoljuk, idősebb életkorban és alternatívaként a kisebb adagú szteroidkezelés indikált. Ma már új terápiás lehetőségek, gyógyszerek is rendelkezésünkre állnak. A lépkivétel gyermekkorban csak kivételes esetben jön szóba. Az ITP kiszámíthatatlan kórkép, és bár gyermekkorban 70%-ban gyógyul, minden eset egyedi elbírálást és ellátást igényel.

**KULCSSZAVAK** thrombocytopenia, szteroid, immunglobulin, lépkivétel, új gyógyszerek

**SUMMARY** Immune thrombocytopenia (ITP) in childhood is a tricky disease. International and national guide-lines show only the therapeutic possibilities and no real algorithm is available. In this current summary, we try to present a clear guide-line for the patients with ITP in Hungary. In infancy and in preschool age high-dose immunglobulin (IVIG) therapy as first-line treatment is recommended. In the older age and as alternative treatment medium or smaller dose of steroid therapy is possible. Recently, new therapeutic possibilities, new drugs are also available. Splenectomy is rarely indicated in childhood. The course and prognosis of the disease is unpredictable, however in about 70% of the cases quick cure is a reality. All cases need individual treatment and follow up.

**KEY WORDS** thrombocytopenia, steroid, immunglobulin, splenectomy, new drugs

Az immun-thrombocytopeniás purpura (ITP) autoimmun mechanizmussal (auto-ellenanyagok) kialakuló, vérzékenységgel járó, szerzett betegség. Gyermekkorban 70–80%-ban akut lefolyást mutat, míg felnőttkorban az esetek 75%-a krónikus. Incidenciája kb. 20–50/1 000 000 gyermek (gyermekkorban valamivel több a fiú beteg).

A kórlefordulás többnyire enyhe, ritkán fordul elő súlyos, maradandó károsodást előidéző szövődmény. Halálozás a központi idegrendszeri vérzéssel társuló esetekben fordulhat elő, igen ritkán (0,2–0,5 %).

A tünetek közül elsősorban a bőrvérzések dominálnak, petechiák, purpurák, ritkábban hemartomák formájában. Gyakori az epistaxis, a menorrhagia. Előfordulhat gingiva- és gastrointestinalis vérzés. Súlyos, életveszélyes belső szervi vérzések vagy központi idegrendszeri vérzések igen ritkák (<1%). Saját anyagunkban, melyben egy 12 éves periódus alatt a klinikánkon kezelt ITP-s gyermekek adatait elemeztük, bőrvérzés 100%-ban, szájnyálkahártya-vérzés 62%-ban, orrvér-

zés 21%-ban fordult elő. Súlyos, életveszélyes vérzéssel mi nem találkoztunk.

Fizikális vizsgálattal egyébként a vérzéseken kívül általában egyéb eltérés nem észlelhető. Enyhe hurutos, infekciós tünetek előfordulhatnak.

**Az ITP kizárásos kórisme.** Alapvető a nyilvánvaló thrombocytopenia (<100 G/l) megállapítása és egyéb thrombocytopeniához vezető kórállapotok kizárása.

A laboratóriumi vizsgálatok közül természetesen elvégzendő a teljes vércép és perifériás kenet vizsgálata, máj- és vesefunkciók, LDH, CRP. Nyirokcsomó-nagyobbodás vagy hepatosplenomegalia esetén hasi ultrahangvizsgálat is javasolt. Ellenanyag-vizsgálatokra, autoimmun vizsgálatokra rutin esetben nincs szükség (nem specifikusak).

Csontvelővizsgálat elvégzését feltétlenül javasoljuk (malignitás kizárására), ha a betegnél szteroidkezelést kívánunk indítani. Saját anyagunkban az elmúlt 12 évben 3 esetben találtunk izolált thrombocytopenia háttérben hematológiai malignitást.

Szerológiai vizsgálatokat lehet végezni, ha fertőzés felmerül kóroki tényezőként. (HIV, HCV, parvovirus B19, VZV, EBV, CMV), de ezek nem kötelezően elvégzendő vizsgálatok.

Differenciáldiagnosztikai szempontból a következő kórképek jönnek elsősorban számításba: hiporegeneratív thrombocytopeniák (genetikai betegségek, pl. TAR-szindróma, X-hez kötött thrombopenia), veleszületett csontvelő-elégtelenséggel járó állapotok (Fanconi-anaemia, Wiskott–Aldrich-szindróma, amegakaryocytás thrombopenia), MYH9 mutációval járó betegségek, myelosuppressív gyógyszeres kezelés következtében kialakuló thrombocytopenia; csontvelő-infiltrációt okozó betegségek, alloimmun-thrombopeniák, autoimmun betegségek, microangiopathiás kórképek (DIC, TTP, HUS), fertőzések, sepsis, hypersplenia, tárolási betegségek (pl. Gaucher-kór)

Külön említést kell tenni az EDTA-s vérben előforduló pseudo-thrombopeniáról (citrátos vérrel megismételve a vizsgálatot normális eredményt kapunk).

Az újszülöttkori thrombopeniák differenciáldiagnózisa külön figyelmet érdemel:

MÁJ NEM NAGY	MÁJ NAGY
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ alloimmun</li> <li>▶ autoimmun</li> <li>▶ sepsis, disszeminált intravasculáris koaguláció</li> <li>▶ thrombosis (Kassabach–Merritt-szindróma, vena renalis thrombosis, nekrotizáló enterocolitis, katóter)</li> <li>▶ congenitalis (TAR-szindróma, 13+, 18+, 21+)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ infekció (rubeola, cytomegalovírus, HIV, herpes, toxoplasma, syphilis)</li> <li>▶ congenitális leukaemia</li> <li>▶ AIHA</li> <li>▶ splenomegalia (májbetegség, szívelégtelenség, thyreotoxicosis)</li> </ul>

Újabb több közlemény jelent meg a *Helicobacter pylori* fertőzés/kontamináció és az ITP kapcsolatáról. A jelenleg rendelkezésre álló adatok azonban nem meggyőzőek, hogy a diagnosztikában feltétlenül fontos lenne a *H. pylori* kimutatására, így ezt mi sem ajánljuk rutinszerűen. Bizonyos adatok alapján a *H. pylori* eradikáció hozzájárulhat az ITP gyógyulásához, de egyértelmű bizonyítottság hiányában jelenleg ez nem a terápia része.

## Terápia

**Kezelési irányelvek** A kezelés célja a súlyos, potenciálisan fatális vérzések megelőzése és a korlátozásmentes életmód biztosítása jelentős terápiás mellékhatások és szövődmények elkerülésével.

- ▶ Feltétlenül szükségesnek tartjuk az ITP kezelését (<50 G/l) súlyos, életveszélyes vérzés (intracranialis vérzés, retinavérzés, kivérzéssel járó belszervi vérzés) fellépése esetén.
- ▶ Kiterjedt bélvérzés vagy csillapíthatatlan nyálkahártya-, ill. orrvérzés esetén is szükséges a kezelés, ha a thrombocytaszám <50 G/l.
- ▶ Javasoljuk a kezelést súlyos thrombocytopeniában (<10 G/l).
- ▶ Minden egyéb esetben érdemes várakozni, mert az esetek kb. 20 %-ában a gyermekkori ITP spontán javul, ill. gyógyul!
- ▶ Kis sebészeti beavatkozásokhoz és foghúzáshoz 50 G/l-es thrombocytaszámot javasolunk, lumbálpunkcióhoz 30 G/l-t, míg nagyobb sebészeti műtétekhez 80 G/l-t. A csontvelővizsgálat bármilyen thrombocytaszám mellett elvégezhető! (pótlás nem szükséges).
- ▶ Általánosságban elmondható, hogy ITP-ben a thrombocytakonzentrátum adásától lehetőség szerint tartózkodni kell, mert az ellenanyagképzést fokozza és az alapbetegséget ronthatja. Csak életveszélyes, ill. súlyos fenyegető vérzés esetén indokolt a transzfúzió (és esetleg az előbb felsorolt műtéti szituációkban).

**Újszülöttek kezelése** Neonatalis alloimmun vagy autoimmun thrombopeniában (<30 G/l) intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés javasolt 1 g/kg dózisban. A kezelés megismételhető 48-72 órán belül, ha nincs megfelelő terápiás válasz (a thrombocytaszám nem emelkedik 50 G/l fölé, vagy visszaesik 30 G/l alá). Életveszélyes vérzés, intracranialis vérzés esetén thrombocytaszupplementáció, anaemizálódás esetén vörösvértest-konzentrátum adása lehet szükséges.

**Csecsemők kezelése** 1 hónapos és 1 éves kor között is mindenképpen az IVIG kezelést kell alkalmazni (0,8–1 g/kg). A hatás általában csak 2-4 hétig tart, Ha ezután a thrombocytaszám ismét leesik, akkor a kezelés 1-2 alkalommal megismételhető.

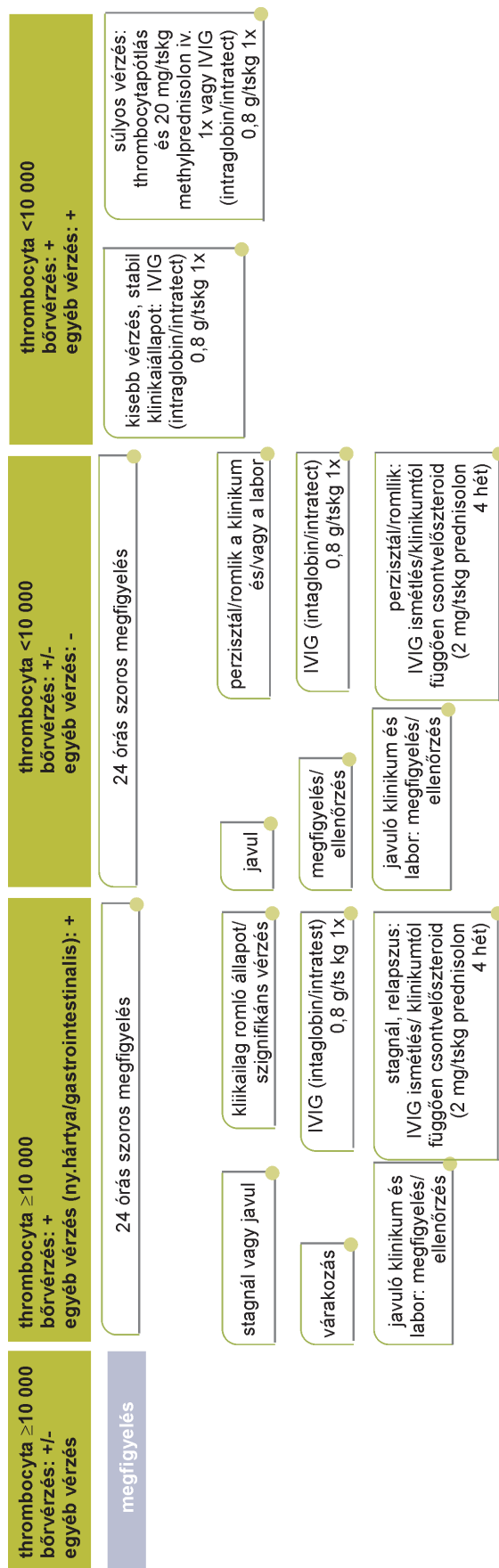
A szteroidkezelést (a kifejezett mellékhatások miatt) nem javasoljuk 1 éves kor alatt. Ha mégis más lehetőség, akkor csak minimális adagban adjuk (0,3–1,0 mg/kg). Nagy dóziszú szteroidlökést (10–20 mg/kg) lehetőleg ne alkalmazzunk!

### Gyermekkori akut ITP kezelése (1. és 2. ábra)

- ▶ **Intravénás immunglobulin (IVIG)** 0,8–1,0 g/kg adagban, amely 48–72 óra múltán ismételtető (ha







2. ábra. Gyermekkori akut ITP ellátási algoritmus a csecsemőkben és kisdedekben

- ▶ **Második vonalbeli kezelés.** Az első vonalbeli kezelésre nem reagáló, súlyos vérzéssel társuló, perzisztáló ITP-ben válhat szükségessé. Törzskönyvezett, jól használható, második vonalbeli gyógyszer az azathioprin (1–3 mg/ttkg/nap). Azathioprin kezelés mellett az esetek nagy részében a szteroid elhagyható vagy minimálisra csökkenthető. A gyógyszer jó tolerálható, hosszan tartó kezelés mellett is csak ritkán jelentkeznek enyhe mellékhatások (májfunkciózavar, leukopenia). A többi számításba jövő készítmény – ebben az életkorban és indikációban nincsen törzskönyvezve –: vincristine 0,02 mg/kg iv., hetente 1-szer, 4-6 alkalommal; cyclosporin-A 2,5–3,0 mg/kg/nap per os, cyclophosphamid (2 mg/kg/nap per os) és egyre kevésbé is használjuk őket.

**Gyermekkori krónikus ITP kezelése** Gyermekkorban a 6 hónapnál tovább perzisztáló ITP-t tekinthetjük krónikus ITP-nek. Fel kell hívni a figyelmet, hogy gyermekkorban (főleg fiatalabb életkorban) még a krónikus ITP is meggyógyulhat.

- ▶ Kedvező IVIG terápiás effektus esetén a készítmény ismételt adása válhat szükségessé 3-4 hetenként. A gyakori kezelést akadályozza az ismételt IVIG kezelése kb. 20%-ban előforduló mellékhatásai (láz, szédülés, hányás, anaphylaxia, idegrendszeri tünetek, veseelégtelenség stb.) és a készítmények magas ára.
- ▶ A fő kezelési módot a **szteroidok** jelentik. A glükokortikoidokat a mellékhatások csökkentése érdekében a lehető legkisebb dózisban, lehetőleg alternáló gyógyszerbevitel formájában alkalmazzuk (másnaponta 0,3–0,5 mg/kg methylprednisonon). Újabb ajánlások szerint kedvező terápiás effektus és mellékhatás-profil várható nagydózisú 6-methylprednisonon 3 napos vagy nagy dózisú dexamethason (28–40 mg/m<sup>2</sup> – nem törzskönyvezett indikáció) egyszeri adásától. A hatás gyakran átmeneti, ismétlés válhat szükségessé.
- ▶ Glükokorticoid-igényt csökkentő hatásuk miatt szóba jön a perzisztáló gyermekkori ITP második vonalbeli kezelésére ajánlott gyógyszerek kombinációja.

cióban történő alkalmazása (elsősorban az azathioprin).

- ▶ **Splenectomia.** A lépkivétel csak az életveszélyes vérzéssel járó vagy elhúzódó, súlyos vérzéses epizódokkal, súlyos gyógyszer mellékhatással terhelt, a beteg gyermek életminőségét egyértelműen rontó, életmódját korlátozó krónikus ITP-ben javasolt, lehetőleg 5-6 éves kor felett. A műtét napjainkban preferált formája a laparoscopos splenectomia. A beavatkozás előtt, lehetőleg nem immunszupprimált állapotban, tokképző kórokozók elleni vakcináció szükséges (*Haemophilus*, *Pneumococcus*, *Meningococcus* ellen). A splenectomia után antibiotikum (penicillinszármazékok) profilaktikus adása szükséges 2-3 évig. A lépkivétel az esetek kb. 70%-ában vezet a thrombocytaszám javulásához vagy normalizálódásához.
- ▶ **Rituximab.** Anti-CD20 monoklonális ellenanyag kezeléssel a B-sejteket lehet kivonni a keringésből, és így az immunválasz megakasztásával potenciálisan pozitív terápiás effektus érhető el. Egyre több irodalmi adat utal az autoimmun folyamatokban, így autoimmun cytopeniákban a rituximab jó terápiás effektusára. Az adag 375 mg/m<sup>2</sup>, hetente 1-szer, 2-4 alkalommal. Jelenleg Magyarországon nincs törzskönyveztve a készítmény ezen indikációban. A nemzetközi adatok alapján a terápiás válasz 30–65%. Mellékhatásként súlyos sepsist és elhúzódó hypogammaglobulinémiát (4-6 hónap) okozhat.
- ▶ **Thrombopoetin-receptor izgatók.** A splenectomiára nem bocsátható vagy arra kedvezőtlenül reagáló krónikus ITP-s gyermekbetegek kísérleti terápiára szorulnak. A krónikus ITP kezelésében használt első- és másodvonalbeli gyógyszerek eredménytelensége esetén ígéretes terápiás lehetőségnek tűnnek a felnőttkorú betegek számára már törzskönyvezett thrombopoetinreceptor-serkentők alkalmazását. Gyermekkorban alkalmazásuk „off-label”, csak egyedi engedély alapján lehetséges (OGYI, OEP). Az **elthrombopag** egy per os adható készítmény. Gyermekkori alkalmazásáról csak nagyon kevés adat áll rendelkezésre. A subcutan adható **romiplostim** olyan „peptibody”, mely nem provokál immunválaszt a készítmény ellen, és felnőtt betegeknél hatékonyan alkalmazható. Gyermekeknél hazánkban is egyedi engedély alapján (OGYEI), a romiplostim „off-label” alkalmazása szóba jön. A kezdeti dózis 1-2 µg/kg/hét, kéthetente 2 µg/kg/hét dózissal emelve, legfeljebb 10 µg/kg/hét dózisig. A kezdeti eredmények nagyon biztatóak, re-

zisztens esetekben is jó hatást érhetünk el, illetve a szteroidadag lényegesen csökkenthető. Bizonyos esetekben a splenectomia is elkerülhető lehet. Saját adataink alapján 10 betegből 9-ben a romiplostin kezelés hatékonynak bizonyult (6 krónikus ITP, 4 elhúzódó akut ITP). A mellékhatások nagyon enyhék, a gyógyszer jól tolerálható. Hátránya, hogy heti injekciók formájában szükséges adagolni (és drága).

További terápiás alternatívát jelentenek a mycophenolat mofetil, a nem virilizáló androgén készítmények, az autológ vagy az allogén hematopoetikus őssejt átültetés (ritkán).

### Útravaló tudnivaló

- ▶ Veszélyt jelentő vérzés 10 G/l alatti thrombocytaszámnál várható.
- ▶ Szteroidkezelés előtt a csontvelővizsgálat mindig elvégzendő.
- ▶ Thrombocytapótlás ITP-ben kontraindikált, esetleg életveszélyes vérzés esetén jön szóba.
- ▶ Csecsemő- és kisdedkorban mindenképpen IVIG kezelés az első választandó.
- ▶ Új támadáspontú (thrombocytareceptor-izgató) szerekkel a rezisztens esetek jelentős része is jól kezelhető lehet.

### Irodalom

1. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, et al.: Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica. Haematologica* 2000;85:420-424.
2. Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB: Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:526-534.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al: International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115: 168-186.
4. Del Vecchio GC et al and the AIEOP ITP Study Group: Management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura according to AIEOP consensus guidelines. *Acta Hematol* 2008; 119:1-7.
5. Blanchette V, Bolton-Maggs P: Childhood immune thrombocytopenic purpura: diagnosis and management. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:393-420.
6. Bennett CM, Tarantino M: Chronic immune thrombocytopenia in children: epidemiology and clinical

- cal presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:1223-38.
7. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr.* 2003;143(5):605-608.
  8. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43(8):691-702.
  9. Buchanan GR, Bomgaars L, Bussel JB, Nugent DJ, Gnarr DJ, Blanchette VS, Nie K, Eisen M and Berger D. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to determine the safety and efficacy of romiplostim in children with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). Abstract 51st ASH annual meeting and exposition, 2009.
  10. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA and Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol*, published online: 12 February 2011.
  11. Cines DB and Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005;106(7):2244-2251
  12. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD et al: Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2006, 107: 2639-42
  13. Citak EC, Citak FE: Treatment results of children with chronic ITP treated with rituximab. *J Trop Pediatr* 2011; 57:71-72.
  14. Jamroziak K, Robak T. Pharmacogenomics of MDR1/ABCB1 gene: the influence on risk and clinical outcome of haematological malignancies. *Hematology* 2004;9:91-105.
  15. Plasschaert SL, Groninger E, Boezen M, Kema I, de Vries EG, Uges D et al. Influence of functional polymorphisms of the MDR1 gene on vincristine pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:220-9.
  16. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:567-72.
  17. Krishnamurthy P, Schuetz JD. Role of ABCG2/BCRP in biology and medicine. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46:381-410.
  18. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther* 2006;112(2):457-73.
  19. Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? *Drug Metab Pharmacokinet* 2005;20: 391-414.
  20. Stanulla M, Schaffeler E, Arens S, Rathmann A, Schrauder A, Welte K et al. GSTP1 and MDR1 genotypes and central nervous system relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2005;81:39-44.



## A komplementrendszer szerepe a thromboticus microangiopathiák patogenezisében

Update on the role of the complement system in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies

**Sinkovits György, Prohászka Zoltán**

III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratórium, Semmelweis Egyetem

E-levél: [prohoz@kut.sote.hu](mailto:prohoz@kut.sote.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A thromboticus microangiopathiák (TMA) a kiserek kóros elváltozásai járnak, melyek az érintett szövetek ischaemiájához, alacsony thrombocytaszámhoz és intravazális, fragmentocytás haemolyticus anaemiához vezetnek. A betegségcsoportba két alapvető fontosságú kórkép tartozik: a főleg gyermekeket érintő, veseelégtelenséggel járó haemolyticus uraemiás szindróma (HUS), valamint az elsősorban felnőtteket érintő thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP). A HUS-on belül elkülöníthetjük a klinikailag típusos és atípusos formát. Régebb óta ismert, hogy ez utóbbi kórkép hátterében a komplementrendszer szabályozásának zavara áll. Újabb kutatások azonban igazolták a komplementrendszer aktiváltságát más TMA-k során is. A komplementaktiváció során keletkező termékek (C3a, C5a, MAC) igazoltan aktiválni képesek az endothelsejteket, amelyek ennek kapcsán elveszítik antiinflammatorikus és antithromboticus potenciáljukat. A komplementrendszer aktivációja a granulocyták és thrombocyták közvetlen aktivációját is képes kiváltani. A következményes endothelsérülés és thrombosis képezi a TMA patológiai alapját. A komplementrendszer pontos patogenetikai szerepének megismerése új terápiás eljárások kidolgozására biztosít lehetőséget.

**KULCSSZAVAK** TMA, atípusos HUS, D+ HUS, TTP, komplementrendszer, endothelsejt-aktiváció

**SUMMARY** In *thrombotic microangiopathies* (TMA) pathological changes of the small vessels are present, which lead to ischaemia of the affected tissues, low platelet-count and intravascular haemolytic anaemia with fragmentocytes. Two main clinical syndromes belong to the group of TMAs: the *haemolytic uraemic syndrome* (HUS) with kidney failure, mainly affecting children, and the thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), starting primarily in adulthood. HUS can be clinically classified into two forms: typical and atypical HUS, the latter is caused by defective regulation of the complement system. However, according to recent studies, complement activation is also present in other TMAs. Complement activation products (C3a, C5a, MAC) are able to activate endothelial cells, which results in loss of their antiinflammatory and antithrombotic potential. Activation of the complement system can also lead to direct activation of platelets and granulocytes. The consequent endothelial damage and thrombosis forms the pathological basis of the TMAs. Exploring the exact pathogenetic role of the complement system in these diseases makes the development of new therapeutic methods possible.

**KEY WORDS** TMA, aHUS, D+ HUS, TTP, complement system, endothelial cell activation

### RÖVIDÍTÉSEK

ADAMTS13	von Willebrand-hasító enzim (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats 13)
aHUS	atípusos haemolyticus uraemiás szindróma
APLS	antifosfolipid-szindróma
C3aR	C3a-receptor
CR1	komplement-receptor 1
D+ HUS	diarrhoea-(hasmenés-) pozitív haemolyticus uraemiás szindróma
DAF	felbomlást gyorsító faktor (decay accelerating factor)
DIC	disszeminált intravaszkuláris koaguláció
EHEC	enterohemorhágiás Escherichia coli
FFP	friss fagyaszott plazma
Gb3	glibotriosylceramid
GPIb	glikoprotein Ib

HIV	humán immundeficiencia-vírus
HUS	haemolyticus uraemiás szindróma
MAC	membránkárosító komplex (membrane attack complex)
MASP	MBL-hez társuló szerin-proteáz (MBL-associated serin-protease)
MBL	mannózkötő lektin (mannan binding lectin)
MCP	membrán kofaktor protein
P-HUS	pneumococcus-okozta haemolyticus uraemiás szindróma
SLE	szisztémás lupus erithematodes
sMAC	szolubilis membránkárosító komplex
Stx	shiga-like toxin, verocytotoxin
TF	szöveti faktor (tissue factor)
TMA	thromboticus microangiopathia
TTP	thromboticus thrombocytopeniás purpura
ULvWF	szokatlanul nagy (unusually large) von Willebrand faktor

## A thromboticus microangiopathiák

A *thromboticus microangiopathia* (TMA), mint patológiai fogalom, a kiserek (arteriolák és kapillárisok) azon kóros elváltozásait takarja, amelyek az endothel-sejtek megduzzadásával és a bazálmembránról történő leválásával, valamint a subendothelialis réteg megvastagodásával járnak és az érintett érszakaszok thrombosisához vezethetnek (1).

A klinikumban a fenti elnevezést azon kórállapotok összefoglaló nevéként is használják, amelyek az említett patológiás elváltozások talaján jönnek létre.

A TMA-ra jellemző klinikai kép meghatározó elemei:

- ▶ a kiserek thromboticus elzáródásából fakadó ischaemiás károsodások,
- ▶ a trombocyták felhasználódása miatti alacsony trombocytaszám, valamint
- ▶ a trombusok által beszűkített ereken áthaladó vörösvértestek mechanikus károsodása, fragmentálódása következtében létrejövő haemolyticus anaemia (1).

A TMA-k csoportján belül klinikai jellemzők alapján két alapvető fontosságú kórkép különíthető el: a *haemolyticus uraemiás szindróma* (HUS) és a *thromboticus trombocytopeniás purpura* (TTP).

HUS során a patológiai elváltozások döntően a vesét érintik, a glomerularis thrombosis sok esetben a vesekéreg elhalásához vezet (2). A HUS ennek megfelelően a trombocytopenia és a microangiopathiás haemolyticus anaemia mellett akut veseelégtelenséggel jár, és típusos esetben elsősorban gyermekeket érint (3, 4).

TTP-ben ezzel szemben testszerte alakulhatnak ki trombocytá-thrombusok (2) és általában felnőttkorban jelentkezik először. A trombocytopeniát és a microangiopathiás haemolyticus anaemiát neurológiai és gasztroenterológiai tünetek kísérhetik, azonban súlyos veseelégtelenség ritkán alakul ki (1, 3, 4).

A fenti betegségek molekuláris patomechanizmusával kapcsolatos ismeretanyag bővülése lehetővé tette a TMA-k új, etiológiai tényezőket is figyelembe vevő, részletesebb felosztását (1. táblázat).

Cikkünkben a főbb primer kórformákról (D+HUS, aHUS, TTP) lesz szó.

A D+ (diarrhoea, azaz hasmenés-pozitív) HUS hátterében verocytotoxin 2-t (shiga-like toxin, Stx) vagy shiga-toxint termelő mikroorganizmusok állnak. Európában a leggyakoribb kiváltó ok az O157:H7 szerotípusba tartozó, Stx-termelő enterohaemorrhagiás *E. colival* (EHEC) történő fertőzés, habár a felnőtteket is

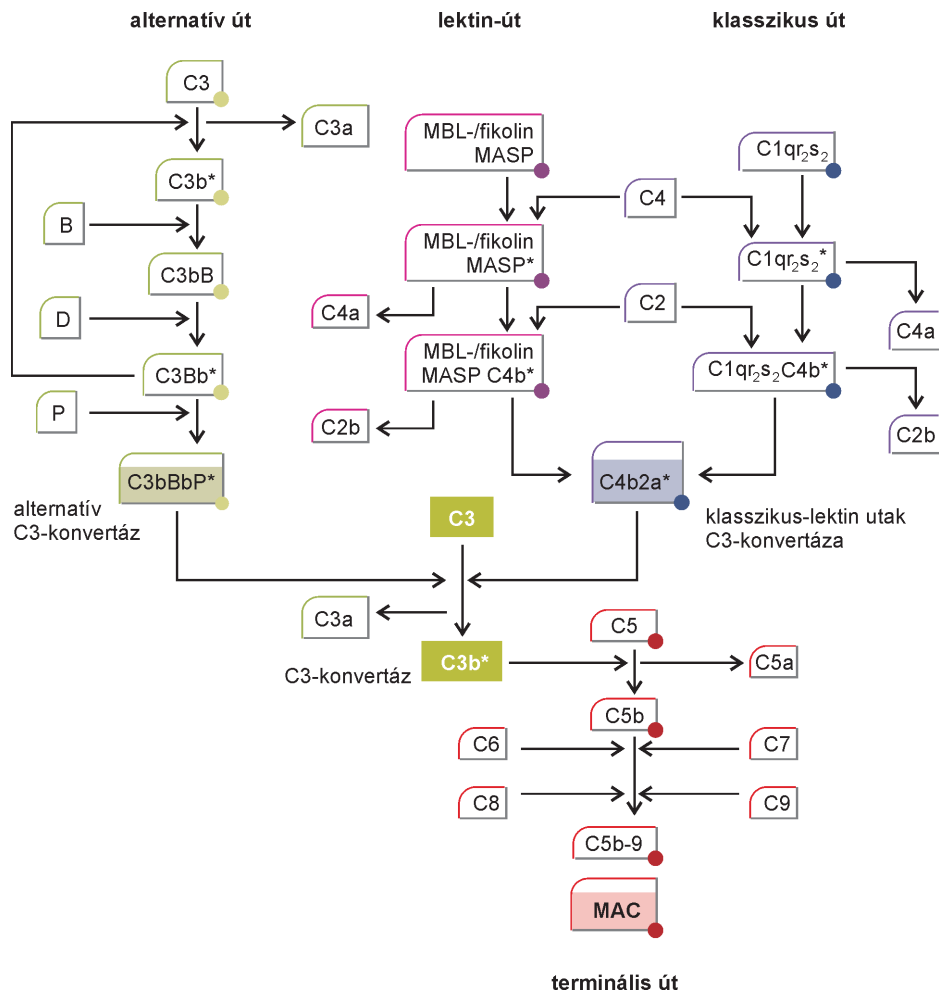
1. táblázat. A thromboticus microangiopathiák klasszifikációja

ISMERT ETIOLÓGIA	ISMERETLEN ETIOLÓGIA, TMA ALAPBETEGSÉG MELLETT
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ TTP az ADAMTS13 enzim csökkent aktivitása következtében (inhibitor vagy ADAMTS13-mutáció miatt)</li> <li>▶ Atípusos HUS a komplementreguláció károsodása következtében</li> <li>▶ D+ HUS verocytotoxin- vagy shiga-toxin-termelő baktériumok által okozott fertőzés következtében</li> <li>▶ SP-HUS neuraminidáz-termelő <i>Streptococcus pneumoniae</i> által okozott fertőzés következtében</li> <li>▶ Sérült kobalamin-metabolizmus talaján kialakuló HUS</li> <li>▶ Kininindukált HUS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Malignus betegségekhez társuló HUS/TTP</li> <li>▶ Transzplantációhoz társuló HUS/TTP</li> <li>▶ Gyógyszerek által okozott HUS/TTP</li> <li>▶ Autoimmun eltérésekhez (SLE, APLS) társuló TTP/HUS</li> <li>▶ Terhességhez társuló TTP/HUS</li> <li>▶ DIC-hez, szepszishez társuló HUS/TTP</li> <li>▶ HIV-fertőzéshez társuló HUS/TTP</li> <li>▶ Egyéb formák</li> </ul>

nagy számban érintő 2011-es németországi megbetegedések hátterében az O104:H4 törzs állt. A D+ HUS felel meg a klinikailag *típusosnak* nevezett formának. A megbetegedés főként hatévesnél fiatalabb gyermekeket érint, és (többnyire véres) hasmenést követően alakul ki. Prognózisa szupportív terápia mellett viszonylag jó, relapszus rendkívül ritkán fordul elő (3, 4).

Az *atípusos HUS* (aHUS) elnevezés a kórkép klinikai lefolyására utal. A típusos, D+ HUS-sal ellentétben vagy nem hasmenést követően lép fel, vagy egyéb atípusos tényezők állnak fenn: félévesnél fiatalabb életkor, lassú, bizonytalan kezdet, aszinkron családi halmozódás, korábbi epizód gyanúja (tisztázatlan vérszegénység vagy veseelégtelenség). Az atípusos HUS hátterében a komplementrendszer szabályozásának zavarra áll melynek gyakori oka a komplementfehérjék mutációja. Ritkábban a H-faktor ellen termelődő IgG-típusú autoantitestek tehetők felelőssé a betegség kialakulásáért. Az atípusos HUS kezelése plazmaferézis FFP-szubsztitúciójával, de a gyakori relapszusok miatt a betegség prognózisa rossz, gyakran végstádiumú veseelégtelenségbe torkollik (3, 4).

A klinikailag TTP-nek klasszifikálható esetek jelentős részének hátterében az ADAMTS13 nevű enzim súlyosan csökkent (10% alatti) aktivitása figyelhető meg. Ez az enzim a trombocyták iránt rendkívül nagy affinitást mutató óriásmolekula, az ULvWF (unusually large, azaz szokatlanul nagy von Willebrand-faktor) hasításáért felel. A TTP ritkább, veleszületett formájában az ADAMTS13-gén hibájából fakadóan az enzim szerkezete vagy szekréciója szenved zavart, míg a



1. ábra. A komplementrendszer aktiválódásának sémás bemutatása

TTP-s esetek nagyobb részében IgG-típusú gátló autoantitestek (inhibitorok) termelődnek az enzim ellen, így idézve elő az enzimaktivitás súlyos csökkenését. A szerzett forma jellemzően fiatal felnőttkorban jelentkezik először, nőkben kétszer gyakoribb. A veleszületett forma többnyire újszülöttkorban manifesztálódik, de bármely életkorban kialakulhat, újabban leírták peripartum TMA-s betegek közötti halmozódását. A TTP terápiája plazmaferézis FFP-szubsztitúcióval. Az autoantitestek szintjének visszaszorítására szteroid- vagy egyéb immunszuppresszív terápia is alkalmazható. Veleszületett TTP esetén a relapszusok FFP 2-3 hetente történő infúziójával megelőzhető (1, 3, 4).

A komplementrendszer a korábbi álláspont szerint lényeges szerepet az atípusos HUS patomechanizmusában játszik, azonban az újabb kutatási eredmények rávilágítottak fontosságára a thromboticus microangiopathiák szinte minden formájában. A továbbiakban rö-

viden ismertetjük ezen enzimrendszer működésével kapcsolatos alapokat és újabb ismereteket, majd áttekintjük a komplement kapcsolatát a TMA-kkal.

## A komplementrendszer

A komplementrendszer egy egymást részlegesen hasító proteázokból álló kaszkád, melynek elsődleges funkciója, hogy a természetes immunitás humorális ágát alkotva védelmet nyújtson a veszélyes idegen és a megváltozott saját struktúrákkal szemben (5) (1. ábra).

A komplementrendszer központi molekulájának tekinthető *C3 spontán aktivációra* képes, ám az aktiválódást nagyban elősegíti limitált proteolízise. Az így keletkező aktivált C3b az idegen felszínhez kötődve megjelöli azokat, és képessé válik a komplement B-faktor megkötésére. Ez utóbbit a D-faktor elhasítja,

így létrehozva a C3bBb enzimkomplexet, amelyet a properdinnek nevezett fehérje stabilizál. Ez az enzimkomplex vagyis az alternatív C3-konvertáz további C3-molekulák hasítására és aktiválására képes. Az *alternatív út* tehát nemcsak a komplementaktiváció beindítására, hanem egy pozitív visszacsatolású hurkot képezve a más utakon kiváltott komplementaktiváció fokozására is képes (5).

A *klasszikus út* beindításáért a C1 komplementfaktorok az IgG és IgM típusú antitestekhez, apoptotikus testekhez, CRP molekulákhoz, egyes baktériumokhoz és vírusokhoz történő kötődése és következményes konformációváltozása felel. Ennek következtében a C1q<sub>2</sub>s<sub>2</sub> enzimkomplex képessé válik a C4, majd a C2 kötésére és hasítására, így jön létre a klasszikus C3-konvertáz komplexe, a C4b2a (5).

A *lektin-út* kezdeti lépése az MBL (mannan binding lectin) molekuláknak az idegen sejt felszíni szénhidrátstruktúrákhoz (mannóz, fukóz, N-acetil-glükózamin) történő kötődése. Újabban felfedezett, a lektin út aktiválódását beindító molekulák a fikolinok (6), melyek szénhidrát-felismerő, fibrinogén-szerű felismerési domént tartalmaznak. Az MBL vagy a fikolinok kapcsolódását követően aktiválódnak a MASP (MBL associated serine protease) 1 és 2 molekulák, amelyet a C4- és C2-molekulák kötése és hasítása követ, így a klasszikus és lektin utak ezen a szinten közös szakaszra terelődnek (5, 6).

Bármelyik útvonalon keresztül aktiválódjon is a komplementrendszer, a lényeges lépés a C3-molekula és az azt követő *terminális út* aktivációja. Ennek során az aktív C3b a konvertázhoz kötődik, majd a komplex megköti és hasítja a C5-öt. A C5b fragmentumhoz hasítás nélkül kötődnek be a C6, C7 és C8 komplementfaktorok, a megjelölt idegen felszínen pórust képezve. A C9 molekulák kötődése révén a pórus egyre nagyobbá válik, végül a sejt ozmotikus destabilizációját és *lízisét* eredményezve. A C5b-9 komplex elnevezése ezért *membrane attack complex (MAC)* (5).

Az idegen felszíneken lerakódó C3b és C4b fragmentumok a falósejtek komplementreceptorain keresztül fokozzák az általuk megjelölt struktúrák fagocitózist (*opszonizáció*), valamint azok hatékony bemutatását (*antigénprezentáció*) (5).

A komplementaktiváció során keletkező szolubilis fragmentumok, a C3a, C4a és C5a pedig a gyulladásos sejtek aktiválása és a komplementaktiváció helyszínére történő toborzása, valamint az érpermeabilitás fokozása révén *gyulladásos reakciót* váltanak ki, amely ideális közeg a kórokozók megsemmisítésére, de fokozott mértéke sejtkárosodáshoz vezethet (5).

Mivel a túlzott komplementaktiváció a saját struktúrák károsodását és a rendszer kimerülését eredményezheti, fontos a komplementaktiváció kontroll alatt tartása, ami a folyamat önerősítő jellege miatt csak precíz szabályozással valósítható meg (5).

A C1-észteráz-inhibitor az aktivált C1 és MBL-MASP (és feltehetően fikolin-MASP) komplexek disszociációja révén a klasszikus és lektin-utakat gátolja. Az I-faktor megfelelő kofaktorai jelenlétében a C3b és C4b inaktiválására képes. Az alternatív út gátlásában a H-faktor játszik szerepet kofaktorként, míg a klasszikus és lektin utak hasonló működésű molekulája a C4b-kötő fehérje (C4bBP). A már említett szolubilis kofaktorok mellett felszínhez kötött kofaktorok is vannak, ezek az MCP (membrane cofactor protein) és a CR1 (complement receptor 1). A DAF (decay accelerating factor) szintén felszínhez kötött komplement-regulátor molekula, amely a C3-konvertáz komplexek szétesését segíti elő (5).

### Miként vezethet a komplementaktiváció TMA kialakulásához?

A thromboticus microangiopathiák kialakulásában kulcslépés a kiserek endotheliumának károsodása és az endothelborítás természetes antithromboticus jellegeinek következményes elvesztése. A komplementrendszer aktivációja többféle módon képes előidézni az *endothelsejtek sérülését* és prothromboticus megváltozását.

A komplementaktiváció során keletkező szolubilis aktivációs termékek, a C3a és C5a, sejt felszíni receptoraikon keresztül *direkt* módon képesek aktiválni az endothelsejteket (5), hasonló eredményre vezet a terminális komplexek lízist nem okozó mértékű (szublitikus) lerakódása is az említett sejtek felszínén (7). Az aktiváció hatására az endothelborítás antithromboticus jellegét biztosító heparán-szulfát-molekulák mennyisége csökken, a fehérvérsejtek és vérlemezkék kötődését előidéző adhéziós molekulák (P-szelektin, ULvWF) száma ezzel szemben növekszik a sejtek felszínén (7, 8). Az aktivált endothelsejteken szöveti faktor (TF) is kifejeződik (7), a trombomodulin mennyisége pedig csökken (8), ami szintén a véralvadás elősegítésének irányába hat.

A komplementrendszer aktivációja *indirekt* módon is kiválthatja az endothelsejtek sérülését és következményes aktivációját, ugyanis a granulocyták aktivitásának fokozódását idézi elő. Az aktivált endothelsejteken kifejeződő P-szelektin a fehérvérsejtekhez történő kapcsolódás által esendőbbé teszi a sejteket a granulocy-



tákból felszabaduló szabad gyökök károsító hatásával szemben (9). Az aktivált endothelsejtek leukotriének és citokinek kibocsátásával maguk is hozzájárulnak a fehérvérsejtek aktiválásához (7).

Az endothelsejtek antithromboticus jellegének elvesztése mellett elősegíti a thrombusok képződését a *thrombocyták aktiválása* is. A C3a és C5a receptoraikon keresztül, míg a szublitikus MAC lerakódás a membránpotenciál destabilizása révén képes előidézni a thrombocyták aktivációját (5, 10). Az aktivált thrombocytákból képződő mikropartikulumok és thrombocyta-fehérvérsejt komplexek felszínén komplementfaktorok (C3, MAC) is kimutathatók (11), azaz ideális felszínt biztosítanak a komplementrendszer aktiválásához, ez utóbbi révén tovább erősítve a fent bemutatott folyamatokat.

### **A komplementrendszer szerepe az thromboticus microangiopathiák egyes formáinak patomechanizmusában**

**Atípusos HUS** Az aHUS kialakulásában az alternatív út szabályozásának zavara játszsa az elsődleges szerepet. A C3-molekulák spontán aktiválódása a hibás reguláció miatt az alternatív út erősítő körén keresztül a komplementrendszer túlzott aktiválásához és kimerüléséhez vezet (3), ami a korábbiakban részletezett mechanizmusokon keresztül thromboticus microangiopathia kialakulását eredményezi. Az aHUS ezek alapján a komplement-túlaktiválódás modell-betegségnek is tekinthető és besorolható az ún. autoinflammatorikus szindrómák közé.

Már a 120-at is meghaladja a betegség hátterében meghúzódó azonosított mutációk száma, ezek az aHUS-os megbetegedések 50–60%-áért tehető felelőssé (12). A leggyakoribb és egyben legrosszabb prognózisú a H-faktor mutációja, amely leggyakrabban a molekulának a sejtmembránhoz és a C3b-hez való kötődésért felelős részt kódoló régiókat érinti (4). Az MCP-t érintő mutációk a második leggyakoribbak, prognózisuk viszonylag jó, az aHUS-t előidéző mutációk közül ezek vezetnek a legritkábban végstádiumú veseelégtelenséghez, ám ha mégis, a vesetranszplantáció utáni relapszus esélye e mutációk esetén a legkisebb (4). Ez nem meglepő, ugyanis a transzplantáció után a vesében a donor ép MCP molekulái fejeződnek ki (4). Az I-faktor-mutációk leggyakrabban az enzim katalitikus régióját érintik (12).

Az aHUS hátterében a komplementregulátorok funkcióvesztéses mutációi mellett igen ritkán előfordulnak az alternatív út aktivációjában részt vevő

komplementfaktorok, azaz a B-faktor és a C3 funkciónyeréses mutációi is (3).

Az esetek egy további részében a betegség kialakulásáért H-faktor ellenes gátló autoantitestek tehető felelőssé, amelyek a mutációkhoz hasonlóan leggyakrabban a kötődésért felelős régiókat veszik célba (12).

A mutációk penetranciája 50% körüli, azaz az aHUS manifesztálódásához további kiváltó okokra is szükség van (3). A TMA gyakran fertőző betegségek vagy terhesség kapcsán jelentkezik. Feltételezhetően a következményes komplementaktiválódás állhat a betegség megjelenésének hátterében, amely egy kritikus szintet elérve a károsodott regulációs mechanizmusok kimerülését eredményezi (12).

**D+ HUS** A komplementrendszer aktivációja D+ HUS során is megfigyelhető.(8)

A D+ HUS-t előidéző EHEC-fertőzés során maga a kórokozó ugyan nem jut be a keringésbe, az általa termelt Stx azonban igen. A Stx a globotriosylceramide (Gb<sub>3</sub>) nevű glikolipidhez történő kötődést követően kerül be a sejtekbe, ez a glikolipidmolekula különösen nagy számban van jelen a vese mikrovaszkuláris sejtjein, ami magyarázatot ad arra a tényre, hogy a betegség döntően a vesét érinti (13). A Stx subletális mennyiségben az endothelsejtek jellegzetes megváltozását idézi elő. E változások során fokozódik egyes adhéziós molekulák, mint a P-szelektin kifejeződése, ami kapcsolódási pontot jelenthet a komplementaktiváció felé. A P-szelektin ugyanis képes a C3 kötésére, ezzel elősegítve a komplementrendszer aktivációját az érintet sejt felszínén (8).

A megjelölt felszínen beinduló komplementaktiváció során keletkező szolubilis komplementfragmentumok a fent ismertetett módokon gyulladásos reakció váltanak ki és prothromboticus változásokat idéznek elő az endothelsejteken (8).

A komplementfaktornak a betegség kialakulásában játszott szerepére utalnak in vivo vizsgálatok eredményei is. A D+ HUS egérmodellje során ugyanis a B-faktor-hiányos egyedekben nem alakult ki súlyos veseérintettség, valamint C3aR-antagonista alkalmazása mellett szignifikánsan csökkent a glomeruláris thrombosis mértéke (8).

**TTP** Az új, molekuláris etiológián alapuló beosztás alapján azon TMA formák tartoznak ebbe a csoportba, amelyek kiváltó oka az ADAMTS13 enzim súlyosan csökkent aktivitása (3, 4). E proteáz funkciója az ULvWF hasítása. Az ULvWF egy adhezív óriásmolekula, amely az endothelsejtekből és a vérlemezkékből sza-

badul fel különféle szekrécións ingerek hatására. Mivel különösen nagy affinitást mutat a vérlemezkék GPIIb receptora iránt, ezért a hasítás elmaradása miatti tartós jelenléte az endothelsejtek felszínén a vérlemezkék ki-tapadását és aggregációját eredményezné (14).

A súlyos enzimhiány mégsem vezet minden esetben TTP kialakulásához, amint azt számos ADAMTS13-hiány ellenére remisszióban levő beteg példája tanúsítja. Az enzimaktivitás-csökkenés tehát predisponáló tényező, azonban a betegség kialakulásához közvetlen kiváltó okokra is szükség van. A TTP gyakran manifesztálódik komplementaktivációval járó állapotok után, ami felvetette a komplementrendszer oki szerepét a betegség patogenezisében (15).

Az ennek vizsgálatát célzó kísérletek során kimutatták egyes komplementaktivációs termékek, mint a C3a és sMAC emelkedett szintjét TTP akut szakában (15), valamint C3b és MAC lerakódását akut TTP-s betegek szérumával kezelt humán mikrovaszkuláris endothelsejteken (9).

Az utóbbi kísérlet tanúsága szerint az akut TTP-s betegekből izolált szérum képes továbbá nyugvó granulocyták aktiválására, és az endothelsejtek anti-inflammatorikus és antithromboticus potenciáljának csökkentésére (9). Mindezen hatások megakadályozhatók a komplementrendszer inaktiválásával, ami alátámasztja annak oki szerepét (9).

A TTP-s szérum hatására a P-szelektin kifejeződése is fokozódott az endothelsejtek felszínén (9). Ez az adhéziós molekula képes a C3 kötésén keresztül a komplementaktivációs folyamat felerősítésére (8). Még nagyobb jelentőséggel bír azonban, hogy a P-szelektin kifejeződése az azzal együtt tárolódó ULvWF szekréciónsának fokozódásával jár (16). Az ULvWF elsődleges szerepe az endothelsejtek TTP-s szérum által kiváltott prothromboticus változásainak hátterében kísérletesen is igazolódott (9).

Ha a komplementaktiváció az ULvWF szekrécións olyan mértékű fokozódását idézi elő, amivel a kórosan alacsony enzimaktivitás nem tud lépést tartani, az trombocytáaggregátumok képződését vonja maga után. Az aktiválódó trombocyták és trombocytáaggregátumok ideális felszín biztosítanak a további komplementaktivációhoz, ami a folyamat felerősödését és szisztémássá válását eredményezheti (11). A testszerte kialakuló trombocytathrombusok végül TTP kialakulásához vezethetnek.

## Új lehetőségek a TMA terápiájában

A fentiek tükrében megállapítható, hogy bár az egyes TMA formák kialakulásában eltérő mechanizmusok vesznek részt, a komplementrendszer minden esetben szerepet játszik a jellegzetes patológiai elváltozások létrejöttében az endothelkárosodás és trombocytá-aktiváció előidézésé révén. Ennek fényében a komplementrendszer gátlása ígéretes lehetőségek tűnik a TMA kezelésében.

A legtöbb klinikai tapasztalat e téren az ecilizumab nevű monoklonális antitesttel van, amely a C5 faktorkhoz kötődve megakadályozza annak hasítását, meggátolva a terminális reakciót lezajlását és a C5a anafilatoxin keletkezését. Az ecilizumab eredményesnek bizonyult az atípusos HUS kezelésében, még plazmate-rápiára rezisztens betegek esetében is. Ennek megfelelően ez a szer már az atípusos HUS törzskönyvezett terápiái közé tartozik, habár magas ára és korlátozott elérhetősége miatt alkalmazása nem tekinthető általánosnak (17). Az ecilizumab egyéb thromboticus microangiopathiák terápiájában egyelőre nincs regisztrálva, ennek ellenére alkalmazásával eredményeket értek el D+ HUS és TTP rutin terápiára rezisztens esetekben is (18, 19), bár a németországi 2011-es EHEC-járvány kezelési eredményeit elemelve nem volt igazolható terápiás előny (20).

A komplementaktiváció gátlásával elért eredmények a TMA-k kezelésében igazolják a komplementrendszer fontosságát ezen kórállapotok kialakulásában és a folyamat minél részletesebb megismerésére és további, célzott terápiás eljárások kifejlesztésére ösztönöznek.

## Útravaló-tudnivaló

- ▶ A komplementrendszer kóros aktivációja általánosan jellemző a microangiopathiás folyamatra.
- ▶ A kóros komplementaktiváció és endothelsejtkárosodás több kapcsolódási ponton találkoznak, és patogenetikai szereppel bírnak a microangiopathiás folyamat kialakításában.
- ▶ Indokolt a klinikailag HUS/TTP szindrómaként diagnosztizált kórképekben végrehajtani az etiológiát is feltáró diagnosztikát, mert célzott terápiás lehetőségek (pl. B-sejt gátlás vagy a komplementaktiváció gátlása) állnak már rendelkezésre.

*Irodalom*

1. George JN, How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*, 2010; 116(20), 4060-4069.
2. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM, Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. *Arch. Pathol. Lab. Med*, 2003; 127, 834-839.
3. Prohászka Z. A haemolyticus uraemiás szindróma és a thromboticus thrombocytopeniás purpura molekuláris szemléletű klasszifikációja és diagnosztikájuknak aktuális kérdései. *Orv. Hetil*, 2008; 149(27), 1251-1261.
4. Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int*, 2006; 70, 423-431.
5. Prohászka Z. A komplementrendszer felépítése és aktivációja. In: *Az immunológia alapjai*. Ed, Falus, Buzás, Rajnavölgyi. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007; 58-70.
6. Runza VL, Schwaeble W, Männel DN, Ficolins: novel pattern recognition molecules of the innate immune response. *Immunobiology*, 2008; 213(3-4), 297-306.
7. Tedesco F et al. The cytolytically inactive terminal complement complex activates endothelial cells to express adhesion molecules and tissue factor procoagulant activity. *J. Exp. Med* 1997; 185,1619-1627.
8. Morigi M et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J. Immunol*, 2011; 187, 172-180.
9. Ruiz-Torres MP et al. Complement activation: the missing link between ADAMTS-13 deficiency and microvascular thrombosis of thrombotic microangiopathies. *Thromb. Haemost*, 2005; 93, 443-52.
10. Wiedmer T, Sims PJ. Effect of complement proteins C5b-9 on blood platelets. Evidence for reversible depolarization of membrane potential. *J. Biol. Chem*, 1985; 260, 8014-8019.
11. Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis. *Mol. Immunol*, 2010; 47, 2170-2175.
12. Noris M, Mescia F, Remuzzi G STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat. Rev. Nephrol*, 2012; 8, 622-633.
13. Obrig TG et al. Endothelial heterogeneity in Shiga toxin receptors and responses. *J. Biol. Chem*, 1993; 268, 15484-15488.
14. Moake J, Thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*, 2009; 22, 567-576.
15. Réti M, Farkas P et al. Complement activation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Thromb. Haemost*, 2012; 10, 791-798.
16. Dong, JF. Cleavage of ultra-large von Willebrand factor by ADAMTS-13 under flow conditions. *J. Thromb. Haemost*, 2005; 3, 1710-1716.
17. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J. Rare Dis*, 2011; 6, 60.
18. Lapeyraque AL, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N. Engl. J. Med*, 2011; 364, 2561-2563.
19. Chapin J, Weksler B, Magro C, et al. Eculizumab in the treatment of refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol*, 2012; 157, 772-774.
20. Menne J, Nitschke M, Stingele R, et al. Validation or treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *Br. Med. J*, 2012; 345, e4565

## Magas bilirubinérték (icterus) újszülött- és csecsemőkorban

Hyperbilirubinemia in infancy and in children

### Dezsőfi Antal

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu](mailto:dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az icterus az egyik gyakori, általában jóindulatú állapot, mely orvosi ellátást igényel az újszülöttben, csecsemőkori jelentkezése viszont egyértelműen patológiás. Érett újszülöttek 50–60%-ában, koraszülöttek 80%-ában jelentkezik sárgaság az élet első hetében. Az anyatejvel táplált csecsemők mintegy 10%-a még icterusos 1 hónapos korban. Az újszülöttkori sárgaság legtöbbször ártalmatlan, de az indirekt bilirubin magas koncentrációja tartós idegrendszeri károsodást okozhat (kernicterus). Szerencsére ez ritkán jelentkezik, de ha kialakul, mentális retardatio, mozgászavar, sükettség jellemzi. Ugyanakkor a sárgaság súlyos májbetegség tünete is lehet, mint pl. epeút-atresia, melynél a prognózist a korai (6 hét előtti) diagnózis határozza meg. A csecsemőkorban jelentkező icterus hátterében leggyakrabban májbetegséget kell keresni.

A sárgaság korai felismerése és a diagnózis felállítása éppen ezért rendkívüli fontosságú, mert csak így van lehetőség az adekvát kezelésre, legyen ez kékfény terápia vagy porto-enterostomia elvégzése. A dolgozatban az újszülött és csecsemőkorban jelentkező icterus differenciáldiagnosztikáját ismertetjük.

**KULCSSZAVAK** újszülött, icterus, cholestasis

**SUMMARY** Neonatal jaundice is one of the most common conditions needing medical attention in newborn babies. About 50-60% of term and 80% of preterm babies develop jaundice in the first week of life, and about 10% of breast fed babies are still jaundiced at age 1 month. Neonatal jaundice is generally harmless, but high concentrations of unconjugated bilirubin may occasionally cause kernicterus (permanent brain damage). This is a rare condition and sequelae include choreoathetoid cerebral palsy, deafness, and upgaze palsy. Jaundice can also be a sign of serious liver disease, such as biliary atresia, the prognosis for which is better if it is treated before age 6 weeks. Icterus presenting in infancy is usually due to liver disease. Early recognition of jaundice is vital for treatment of any underlying condition. This article summarises the most recent recommendations for differential diagnosis for neonatal and infantile jaundice.

**KEY WORDS** neonate, icterus, cholestasis

### Definíciók

**Hyperbilirubinaemiáról** definíció szerint akkor beszélünk, ha a bilirubin koncentrációja a laboratóriumi normáltartomány felső értékét (19  $\mu\text{mol/l}$ ) meghaladja. Sárgaság 40–50  $\mu\text{mol/l}$  körüli szérumbilirubin-értéknél alakul ki, amikor is a bilirubin láthatóvá válik a sclerán, a bőrön és a nyálkahártyákon. Régebbi, didaktikus osztályozás alapján a hyperbilirubinaemia eredet szerint lehet praehepaticus (pl. hemolízis), hepaticus (parenchyma betegség) és posthepaticus (obstrukciós).

Kórosnak tekintjük a direkt vagy konjugált bilirubin koncentrációját, ha meghaladja a 40  $\mu\text{mol/l}$  szintet, avagy a direkt bilirubin/össz bilirubin arány meghaladja a 15%-ot.

**Újszülöttkori konjugált hyperbilirubinaemiáról** akkor beszélhetünk, ha a konjugált frakció >30  $\mu\text{mol/l}$  vagy >15% a totál szérumbilirubinnak, valamint több,

mint 2 hétig fennáll érett újszülöttben, illetve több, mint 3 hétig koraszülöttekben.

**Cholestasisnak** nevezzük a csökkent canalicularis epeelfolyást, mely nemcsak a bilirubin, hanem az epe-savak pangását is jelenti.

Manapság az icterusok felosztása inkább a szerint történik, hogy a bilirubin konjugációja az epe-savakkal megtörtént-e, így megkülönböztetünk indirekt (nem-konjugált) és direkt (konjugált) hyperbilirubinaemiát.

### A bilirubin metabolizmusa

A bilirubin a májban zajló konjugációt megelőzően kifejezetten toxikus. A sejtekben lévő makromolekulához kötődve sejtkárosodást és végül sejthalált hoz létre. A keringésben a bilirubin az albuminhoz kötődve szállítódik, így szabad koncentrációja nagyon alacsony. Egyes esetekben, pl. gyógyszerek szedésekor



(szulfonamidok, furosemid, benzoát) vagy lipid infúzió adásakor (szabad zsírsavak hatására) a bilirubin albuminhoz való kötődése zavart szenved, a vérben megemelkedik a szabad bilirubin szintje, mely tüneteket okozhat. A bilirubin toxicitását fokozza az acidosis, hypoxia, hypothermia, hypoglykaemia, ezért érhető módon a koraszülöttek még érzékenyebbek a bilirubin károsító hatásaival szemben. Az indirekt hyperbilirubinaemia legsúlyosabb következménye a kernicterus, amikor is a bilirubin az agy speciális területeinek (agytörzsi magvak) károsodását okozza, a szellemi fejlődés elmaradásával, mozgászavarral és süketiséggel (1).

### Fiziológiás sárgaság

Mivel a máj glukuronil-transzferáz aktivitása megszületéskor alacsony, szinte minden újszülöttnél megemelkedik a szérumbilirubin szintje az első héten. Az érett újszülöttek kb. fele sárgul be az első héten, súlyosabb sárgaság az esetek 8–20%-ban fordul elő. Magasabb bilirubinszint kialakulására hajlamosít az anyatejes táplálás, nagymértékű iniciais súlyvesztés, anyai diabetes, szülés során kialakuló haematómák, valamint ha a szülést oxytocinnal indították. Koraszülötteknél hosszabban és súlyosabban jelentkezhet. A fiziológiás sárgaság sosincs jelen az 1. napon, általában a 3. életnapon tetőzik és akár két hétig is elhúzódhat (2).

A súlyos fiziológiás sárgaság pontos mechanizmusa máig sem ismert. Úgy tűnik a genetikai faktorok nagyobb jelentőségűek, mint a környezeti tényezők. Kezelésre általában nincs szükség, ha igen, akkor intravénás folyadékpótlást és fénykezelést használnak a legelterjedtebben. A fénykezelés indikációja nemcsak a szérumbilirubin szintjétől függ, hanem egyéb tényezők is befolyásolják, mint az újszülött súlya, gestatiós ideje, vércsoportja, a bilirubinintermelődés üteme (1).

### Anyatejes sárgaság

Az egészséges, érett, anyatejjel táplált újszülöttek 0,5–2%-ban alakul ki közepesen súlyos indirekt hyperbilirubinaemia. A sárgaság általában a 4. életnap után jelentkezik és a 14. nap előtt eléri csúcspontját. Sokszor az anyatejes sárgaság a fiziológiás sárgaságot követi, és akár 1–2 hónapig is elhúzódhat. Az anyatejes sárgaság patomechanizmusáról megoszlanak a vélemények. Az anyatej tartalmazhat olyan anyagokat (Pl. szabad zsírsavak), melyek a bélbe jutva fokozzák a bilirubin visszaszívódását. A nem észterifikált hosszú szénláncú

zsírsavak kompetitív módon gátolják a glukuronil-transzferázt. Más feltételezések szerint az anyatej tartalmaz B-glukoronidáz enzimet, mely a már konjugált bilirubint ismét felszabadítja, és így az könnyebben visszaszívódik. Gyakori szoptatás esetén fokozódik a belek perisztaltikája, nő a széklet mennyisége, és így a széklettel több bilirubin távozik. A diagnózis felállítható, amennyiben egy kizárólag anyatejjel táplált újszülöttnél indirekt hyperbilirubinaemiát találunk, normális hemoglobin, reticulocytá, direkt bilirubinszint mellett, valamint nincs az anya és a gyerek között vércsoport-inkompatibilitás. A diagnózist alátámaszthatja, ha az anyatejes táplálás 48 órás felfüggesztése a bilirubin szint rapid csökkenését okozza. Anyatejes sárgaság esetén azonban nem javasolt a szoptatás felfüggesztése (1)! Amennyiben a sárgaság 1-2 hónapos korig is elhúzódik, indokolt az újszülött szoros gyermekorvosi ellenőrzése (3).

### Elhúzódó sárgaság

Elhúzódó sárgaságról akkor beszélhetünk, ha az icterus tovább tart 14 napnál érett újszülöttekben, illetve 21 napnál koraszülöttekben.

Elhúzódó icterus esetén javasolt vizsgálatok (4):

- ▶ teljes vérkép,
- ▶ szérumbilirubin és direkt bilirubin meghatározás,
- ▶ anyai és gyermek vércsoport-meghatározás, Coombs-teszt,
- ▶ vizeletbakteriológia,
- ▶ újszülöttkori szűrő anyagcserevizsgálat megtörténe ellenőrzése,
- ▶ 25  $\mu\text{mol/l}$  feletti direkt bilirubin szint esetén konzultáció gyermekhepatológussal.

### Egyéb megbetegedésekhez társuló sárgaság

A vörösvértestek fokozott szétesése következtében emelkedik a feldolgozandó bilirubin mennyisége a vérben. Fokozott vörösvértest széteséshez vezethet, ha vércsoport-inkompatibilitás van az anya és a gyerek között, ha belső vérzés (agy, tüdő) lép fel, vagy ha haematómák alakulnak ki, pl. szülés során a szülőcsatornán való áthaladáskor.

Szintén sárgaság alakulhat ki veleszületett pajzsmirigy-elégtelenség esetén is. Ezért minden elhúzódóan sárga újszülöttnél indokolt a pajzsmirigyfunkciók vizsgálata.

Indirekt bilirubinszint emelkedéssel járnak a felső tápcsatorna elzáródásával járó állapotok, mint a pylorusstenosis vagy a duodenomatresia, illetve egyéb

vékonybélszakaszok elzáródása. Ilyen esetekben fokozódik az enterohepaticus recirkuláció az elzáródás előtti bélszakaszokból.

Egyéb, súlyos betegségeket is kísérheti a nem konjugált bilirubin szint emelkedése, mint véráramfertőzés, oxigénhiányos állapot, alacsony vércukorszint, galactosaemia és fruktóztolerancia.

Bár nem csecsemőkori kórkép, de gyakorisága miatt érdemes megemlíteni a Gilbert-kórt. A tünetek jellemzően először a 10–30 életév között jelennek meg, mert serdülőkorig a legtöbb esetben a bilirubin képződése és lebontása egyensúlyban van. Előfordulása Közép-Európában 5 százalékra tehető, a skandináv országokban 2–3-szor gyakrabban fordul elő. A tünetek nem jellegzetesek, enyhék. Nagyobb pszichés vagy fizikai megterhelést követően, a sclera subicterusos lehet, de általában a bőr nem icterusos. A megterhelés lehet fizikai vagy lelki, pszichés stresszhelyzet vagy betegség. Mivel a konjugáló enzim működéséhez glükóz szükséges, egy esetleges éhezés is provokálja a tünetek megjelenését, ugyanis ilyenkor az alacsonyabb vércukorszint miatt, az egyébként is csökkent enzimműködés még tovább vesztí aktivitásából. Éjszakai munka, sportolás szintén provokáló hatású.

Sor kerülhet provokációs tesztre, az alábbi módon: 2 napig tartó csökkentett energiabevitel (400 kcal/nap) után meghatározzuk a szérum össz- és direkt bilirubin szintet, ami a provokáció hatására megemelkedik. Phenobarbital (enziminduktor) beadása után ismételt bilirubinszint-meghatározás történik, Gilbert-kór esetében a bilirubinszint jelentősen csökken. Önmagában a mérsékelten emelkedett szérumbilirubin-szint nem ártalmas, a kórkép a normális életvitelt nem befolyásolja. Újabb kutatások igazolták, hogy a mérsékelten emelkedett bilirubinszint protektív hatású cardiovascularis betegségekkel szemben (5, 6).

Az indirekt hyperbilirubinaemia leggyakoribb okai:

- ▶ Fiziológias icterus.
- ▶ Anyetejes icterus.
- ▶ Dehydratio.
- ▶ Fokozott bilirubin képződéssel járó formák:
  - ▶ szülési sérülések, cephalhaematoma,
  - ▶ vércsoport inkompatibilitás (Rh, AB0),
  - ▶ polycythaemia (fetofetalis, maternofetalis transzfúzió),
  - ▶ vörösvértest membrán defektusok (sphaerocytosis, ellipitocytosis, stomatocytosis),
  - ▶ haemoglobinopathiák, thalassemiák,
  - ▶ vörösvértest-enzimdefektusok (G6PDD = glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány, PKD = piruvát-kináz deficiencia),

- ▶ glukuronizációt és albumin kötődést gátló gyógyszerek,
- ▶ disszeminált intravascularis coagulopathia.
- ▶ Csökkent bilirubin konjugációval járó formák:
  - ▶ csökkent UDP-GT (= Uridine Diphosphate-Glucuronosyl Transferase) aktivitás (Crigler-Najjar- szindóma, Gilbert-kór),
  - ▶ hypothyreosis.

### Direkt hyperbilirubinaemia, cholestasis

Az icterusos újszülötteknél gyakran történik laboratóriumi vizsgálat. Izoláltan emelkedett GGT-érték (<200 U/l) normális transzaminázok és indirekt hyperbilirubinaemia mellett nem számít kórosnak.

Azonban, ha a csecsemő súlya nem fejlődik, vizelete sötét tónusú és a széklet pedig világos, agyagszerű, ez epeúti obstrukcióra, cholestasisra utal, emelkedett transzaminázszintek, különösen ALP-, GGT-szint-emelkedés társul hozzá. 2-4 hónapos korban a cholestasis leggyakoribb oka a biliriaris atresia (BA). Ez a sárgaság azonban már más jellegű, mint az újszülöttkori, mert a bőr inkább zöldessárgás tónusú. BA általában érett, normális súlyú újszülöttekben jelentkezik, az esetek kb. 20 %-ban egyéb fejlődési rendellenességek is kísérik, mint szívfejlődési zavar, polysplenia, situs inversus.

A hasi UH-vizsgálaton hepatomegalia, és 4 órás éhezést követően is hiányzó vagy kontrahált epehólyag ábrázolódik. További megerősítő vizsgálat a HIDA-val végzett biliaris szcintigráfia, ahol jó hepaticus izotópfelvétel, de csökkent/hiányzó exkréció figyelhető meg és a belekben nem jelenik meg az izotópakaktivitás. Gyakran előfordul, hogy részletes kivizsgálás ellenére sem állítható fel egyértelműen a diagnózis. Ilyen esetekben percutan vagy intraoperatív cholangiographia elvégzése javasolt. Emelkedő GGT, ALP, bilirubin a folyamat progressziójára utal, ascites megjelenése pedig a vascularis dekompenzáció tünete. Májszövetteni vizsgálat során portalis fibrosist, cholestasist és epeút-proliferációt találhatunk. Minél többet késlekedik a diagnózis felállítása, annál kisebb az esély, hogy a Kasaiműtét eredményes lesz. 100 napon túl végzett Kasaiműtét esetén májátültetésre lesz szükség az első életévben belül (7).

A kivizsgálás során számba kell venni az egyéb direkt hyperbilirubinaemiával járó csecsemőkori kórképeket is. A neonatalis cholestasis leggyakoribb okai csecsemőkorban

- ▶ *Intrahepaticus*
  - ▶ Idiopathiás neonatalis hepatitisz szindróma (óriássejtes hepatitis)

- ▶ Fertőzések
  - ▶ sepsis
  - ▶ TORCH (= toxoplasma, rubeola, herpes simplex, cytomegalovírus)
  - ▶ hepatotrop vírusok, HIV, parvo B-vírus, Coxsackie, echovírus, syphilis
- ▶ Epeút-hypoplasia (Alagille-szindróma)
- ▶ Progresszív familiaris inthehepaticus cholestasis (PFIC1-2-3)
- ▶ Gyógyszerek
- ▶ Kromoszóma rendellenességek (17, 18, 21 triszómia)
- ▶ Autoimmun betegségek
  - ▶ neonatalis lupus erythematodes
  - ▶ autoimmun haemolytikus anaemia
- ▶ Endocrin betegségek
  - ▶ hypopituitarizmus (septo-opticus dysplasia)
  - ▶ hypothyreosis
  - ▶ congenitalis adrenalis hyperplasia
- ▶ Cystás fibrosis
- ▶ Alfa-1-antitripszin-hiány
- ▶ Tartós parenteralis táplálás
- ▶ Anyagcsere-betegségek:
  - ▶ amino / organikus aciduriák,
  - ▶ thyrosinaemia 1. típus,
  - ▶ galactosaemia (későn),
  - ▶ GSD IV. (=GSD IV: glycogenosis IV típus),
  - ▶ hereditaer fruktóztolerancia,
  - ▶ Nieman-Pick C,
  - ▶ cholesterol ester storage disease,
  - ▶ Wolman-betegség,
  - ▶ Gaucher-kór,
  - ▶ Epesavszintézis-zavarok.
- ▶ Zellweger-szindróma.
- ▶ Histiocytosis.
- ▶ *Extrahepaticus*
  - ▶ Biliaris atresia.
  - ▶ Epeút-obstrukció:
    - ▶ choledochocysta.
  - ▶ Cholelithiasis/choledocholithiasis.
  - ▶ Epedugó szindróma (bile plug syndrome).

Sárgaságban szenvedő gyermek kivizsgálása során az anamnézis felvétele igen fontos. A családi anamnézisben szereplő autoimmun betegség (Pl. SLE) neonatalis lupusra hívhatja fel a figyelmet, illetve egyéb autoimmun eredetű betegségekre utalhat, bár ebben az életkorban ezek meglehetősen ritkák. SLE-s édesanya keringéséből a placéntán keresztül jutnak át az ellenanyagok, melyek a tünetekért felelősek, az ellenanyagok kb. 4-6 hónap alatt ürülnek ki a keringésből.

Autoszomális domináns öröklődésmentet mutat az Alagille-szindróma, ahol a cholestasis mellett jellegzetes arc, csigolyafejlődési rendellenesség, vitium, szemészeti rendellenesség is megtalálható. Az intrahepaticus epeutak hiánya csak májbiopsiával igazolható, de a jellegzetes extrahepaticus tünetek jelenléte segítheti a diagnózist.

Fokozódó icterusszal, viszketéssel, cholestasissal jelentkezik a progresszív familiaris intrahepaticus cholestasis (PFIC). A betegség lefolyása hullámzó, de előbb utóbb krónikus májelégtelenséghez vezet. A laboratóriumi leletek közül az alacsony-normális GGT szint (PFIC1, 2) hívja fel rá a figyelmet. A genetikai májbetegségek közül fontos megemlíteni az alfa-1-antitripszin-hiányt (AAT). Az AAT hiány az endoplazmás reticulum (ER) raktározási betegségei közé tartozik. Ebben a betegségben a kórosan szintetizálódó AAT molekula nem tud kijutni az ER-ből és ott felszaporodva hepatocytá károsodást okoz. Az AAT hiányos csecsemők mintegy 70%-ban jelentkeznek májbetegségre utaló eltérések, azonban cirrhosis csak az esetek 2-3%-ban alakul ki.

Ha a neonatalis periódusban meconiumileus jelentkezik, ez cystás fibrosis asszociált hepatopathiára hívhatja fel a figyelmet a későbbiekben.

Igen gyakran szisztémás vagy véráram fertőzéseket követően jelentkezik sárgaság, melyhez az epehólyagban besűrűsödött epe (sludge) is társulhat. Általában jóindulatú, nem progrediáló folyamatról van szó, mely kőoldó kezelés (ursodeoxikolsav) mellett fokozatosan megszűnik.

A kiterjesztett újszülöttkori anyagcserezsűrés bevezetése óta könnyebb dolgunk van I. típusú tyrosinaemia, aminoaciduriák, galactosaemia diagnosztizálására. Gyanú esetén a szűrővizsgálat ismétlése javasolt, kiegészítve vizelet gázkromatográfiás meghatározással. Tartós totalis parenteralis táplálás szövődményeként szinte mindig jelentkezik enyhébb-súlyosabb mértékű cholestasis. Kezdetben csak a GGT-szint emelkedik meg, később ezt transzaminázszint-emelkedés, és direkt hyperbilirubinaemia is kíséri. Javulás csak az enterális táplálás visszavezetésével és a parenteralis táplálás minimalizálásával jelentkezik.

### Útravaló-tudnivaló

- ▶ Elhúzódó sárgaság, mely 14 napon túl (koraszülöttekben 21 napon túl) is fennáll kivizsgálást igényel, még akkor is, ha kizárólag anyatejjel táplált csecsemőről van szó.

- ▶ Minden érett újszülöttben, aki 2 héten túl is icterusos meg kell vizsgálni a széklet és a vizelet színét, és ha ezek eltérést mutatnak (sötét vizelet, világos, agyagszerű széklet) szérumban direkt és indirekt bilirubin meghatározást kell végezni.
- ▶ A legtöbb biliaris atresiás csecsemő az első pár hétben jól van, és a családi anamnézisben sincs említésre méltó májbetegség.
- ▶ A biliaris atresia korai diagnózisa az egyik záloga a sikeres Kasai műtétnek, mely jó epeelfolyás esetén késlelteti a krónikus májbetegség kialakulását. Késői diagnózis vagy sikertelen Kasai-műtét esetén hosszú távú megoldást csak a májátültetés jelent.

---

*Irodalom*

1. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114(1):297-316.
2. Schwartz HP, Haberman BE, Ruddy RM, Hyperbilirubinemia: current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care* 2011;27(9):884-9.
3. Gartner LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(2):389-99.
4. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:2409.
5. Mendoza Hernandez JL, et al. (Diagnosis of Gilbert's syndrome: current status of the fasting test. Review of the literature). *An Med Interna* 1997; 14(2):57-61.
6. Bulmer AC, Verkade HJ, Wagner KH. Bilirubin and beyond: A review of lipid status in Gilbert's syndrome and its relevance to cardiovascular disease protection. *Prog Lipid Res* 2012; 52(2):193-205.
7. Hartley J, Harnden A, Kelly D. Biliary atresia. *BMJ* 2010; 340:2383.



## Akut és krónikus arthritisek gyermekkorban

### Acute and chronic arthritis in pediatrics

#### Dérfalvi Beáta

II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [derfalvi.betata@mail.semmelweis-univ.hu](mailto:derfalvi.betata@mail.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szubjektív arthralgiától elkülönítve arthritiseknek nevezzük a gyulladt, duzzadt, meleg tapintatú ízületet, mely általában beszűkült mozgástartományokkal jár. Oka lehet akut (pl. akut infekció, Kawasaki-betegség, bevérzés), illetve krónikus gyulladás; ellátás szempontjából igényelhet sürgőséget (széptikus, trauma/coagulopathia miatt bevérzett, lokális/szisztémás malignus folyamathoz társuló), de az esetek nagyrésztében nem szteroid gyulladáscsökkentés mellett van idő a kivizsgálásra (pl. JIA: juvenilis idiopathiás arthritis, szisztémás autoimmun betegségek). A leggyakoribb krónikus ízületi gyulladás a JIA, mely ezerből 1-2 gyermeket érint. Heterogén betegségecsoportokat foglal magába, szisztémás, oligo-, polyarticularis, pikkelysömörhöz kapcsolódó, illetve enthesopathiás formái ismertek. A kezelés célja a korai agresszív gyulladáscsökkentés. Az egyre több alcsoportban elfogadott biológiai terápiás lehetőségeknek köszönhetően (TNF-alfa-, T-sejt-kostimuláció- és IL6-gátlás) a gyermekek életminősége egyre jobb és akár tartós egészségkárosodás nélkül léphetnek a felnőttkorba.

**KULCSSZAVAK** arthralgia, arthritis, JIA, szisztémás autoimmun betegségek

**SUMMARY** We have to differentiate the subjective arthralgia from the arthritis, which is a swollen, warm, inflamed joint with restricted range of motions. There are acute arthritides (eg.: acute infection, Kawasaki-disease, joint haemorrhage), and chronic arthritides. Usually we start with nonsteroid anti-inflammatory drug treatment and we have time to evaluate the patients (eg.: in juvenile idiopathic arthritis (JIA), systemic autoimmune diseases), although there are emergency situations like septic arthritis, trauma, haemorrhage due to coagulopathy, local or systemic malignancies. The most common chronic arthritis is the JIA, which affects 1-2/1000 children. It is a heterogenous group of diseases, we differentiate the systemic, oligo-, polyarticular, psoriasis associated and enthesopathy related forms. The early aggressive anti-inflammatory treatment is essential. Due to the biological treatments (anti-TNF-alpha, anti-IL-6, T-cell costimulatory blocking) in more and more JIA subgroups the quality of life of the children improves and they can enter adulthood even without loss of functions or health damage.

**KEY WORDS** arthralgia, arthritis, JIA, systemic autoimmune diseases

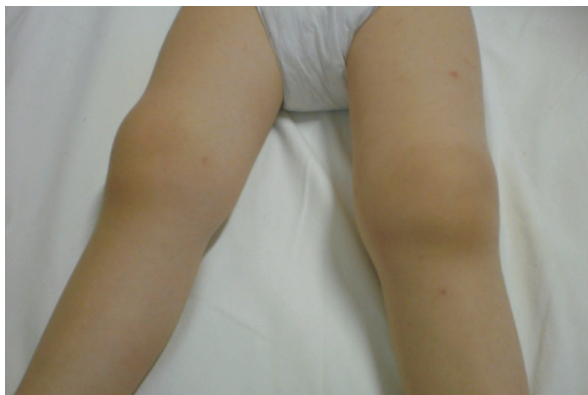
**Arthritisnek** nevezzük a gyulladt, duzzadt, meleg tapintatú ízületet, mely általában beszűkült mozgástartományokkal jár. Aktív vagy passzív mozgás során a beteg fájdalmat jelezhet. Néha erythema is látható az érintett ízület felett. Bizonytalanság esetén UH-gal látott ízületi folyadékgyülem segít igazolni az arthritis jelenlétét.

Az arthritist fontos megkülönböztetni az **arthralgiától**, mely szubjektív tünet és gyulladás nem kíséri. Leggyakoribb oka a hiper mobilis ízület és a növekedési fájdalom. Mindkettő esetében általában az esti órákban jelez a gyermek fájdalmat és jellemzően másnap reggel panaszmentes. A hiper mobilitás túlnyújtható ízületeket jelent, többnyire alkati adottság, laza szalagokkal, ritkábban a kötőszövet genetikai rendellenességeihez társul. A növekedési fájdalom a 3-12 éves gyermekek 10–20%-át érinti, inkább kiterjedt, változó lokalizáció-

jú csontfájdalom jellemző rá, mely masszírozásra megszűnik. Arthralgia gyakran csatlakozhat vírusinfekciókhoz, és egyéb okai is lehetnek pl. aszeptikus csontnecrosisok (Perthes-kór, Schlatter–Osgood-betegség, Sever-kór), osteoid osteoma, chondromalacia patellae, meniscus sérülés.

#### Akut arthritisek

**Szeptikus arthritis** Lázzal, rossz általános állapottal, emelkedett gyulladási paraméterekkel jár; általában egy ízület érintett, passzív mozgásra is nagyon fájdalmas, felette a bőr erythemás. Ízületi punkcióval a mintából a kórokozót igazolni kell, többhetes, parenterális antibiotikum-kezelést, néha ízületi drainálást igényel. Csípőízületi érintettségnél gyermekortopédiára irányítjuk a beteget.



1. ábra. Mindkét térdízületét érintő gyulladás, a bőrön vírus-exanthema

**Parainfekciós arthritisek** Jóindulatú, egy vagy sok ízületet érintő ízületi gyulladás, rendszerint felső légúti vagy egyéb vírusinfekciókhoz, esetleg *Streptococcus*-fertőzéshez társul. Speciális formája a kisgyermek hirtelen sántítással, lábra állási képtelenséggel jelentkező tranzitorikus coxitis felső légúti huruthoz kapcsolódóan. A csípő mozgásakor nagy fájdalmat jeleznek, UH-vizsgálattal igazolható az ízületi folyadékgyülem. Pár nap alatt ágynyugalom és nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID, cataflam, naproxen) mellett rendeződik (1. ábra).

**Posztinfektív, illetve reaktív arthritisek** Az akut és krónikus arthritisek között átmenetet képez. Kettő-hat héttel az enterális, urogenitális, illetve légúti infekciót követően jelentkezik az arthritisek. Kullancscsípésre, illetve erythema chronicum migrans bőrtünetre is rá kell kérdezni! A lezajlott *Shigella*-, *Salmonella*-, *Campylobacter*-, *Yersinia*-, *Chlamydia*-, *Streptococcus*-, *Borrelia*-fertőzést szerológiai vizsgálatokkal igazolhatjuk. Az akut fázis laborparaméterek emelkedettek. Néhány héttől hónapokig tarthat a betegség, gyakori a HLA-B27 pozitivitás. Ha conjunctivitisszel, balanitisszel, cervicitissel társul, akkor Reiter-szindrómának hívjuk.

## Krónikus arthritisek

### Juvenilis idiopathiás arthritisek (JIA)

A krónikus arthritisek között a leggyakoribb, régi nevén juvenilis reumatoid/krónikus arthritisek. Ez egy ismeretlen eredetű autoimmun betegség, és ahhoz, hogy kimondhassuk, minden egyéb ismerten ízületi gyulladást okozó betegséget ki kell zárunk. (Ezeket a kizárandó betegségeket lásd a fejezet végén) A JIA a gyermek 16. születésnapja előtt indul és legalább 6 hete

fennálló és legalább 1 ízületet érintő krónikus arthritisek. Tünetekben, lefolyásban, prognózisban, genetikában eltérő, heterogén betegségrcsoportokat foglal magába. Nem ritka betegség, prevalenciája 1–2/1000 gyermek. A duzzadt ízületek gyakran nem fájnak, sokszor észre sem veszik, de típusos panasz a reggeli ízületi merevség, és gyakori lelet az extenziós mozgás beszűkülése, azaz flexiós kontraktúra!

A betegség felléptével megjelenő ízületi elváltozásokat a szülők sokszor sérüléssel hozzák összefüggésbe, de valójában az már a betegség következménye.

A gyulladás során a hyperaemiás ízületi membrán megvastagodik, majd rákúszik a porcra. A kontrollálatlan, progrediáló betegséget granulációs szövet felhalmozódása, pannus képződés jellemzi, mely végül ízületi porcdestrukcióhoz és csonterosióhoz vezet. A gyulladással szövet metaplasziája következtében új csont, porc és kötőszövet képződés indul, ami ankylosist eredményezhet.

Az ízületi duzzanat származhat az intraarticularis folyadékból, synovium-hypertrophiából vagy ritkábban periarticularis lágy szövetoedemből. Az ízületi folyadék felszaporodása könnyen tapintható, illetve UH-gal kimutatható, míg a synovium-hypertrophia jele az ízület mozgásakor hallható crepitatio. Fájdalmas tenosynovitis tovább szűkítheti a mozgástartományt, főleg a kéz és láb extensor inain alakul ki. A gyulladás bármelyik ízületet értheti, jellegzetes az al típusra jellemző mintázat: RF-pozitív polyarthritisekre a szimmetrikus, kisízületeket is érintő megjelenés, míg oligoarthritisekre és RF-negatív polyarthritisekre az alsó végtagi érintettség, enthesitis asszociáltra az alsó végtagi és csípő- érintettség jellemző, pikkelysömörhöz társuló formánál gyakori a korán erósióhoz vezető könyökérintettség és a dactylitis. A súlyos szövődmények miatt fontos figyelni a temporomandibularis ízületet és a gerinc ízületeit; előbbi micrognathiához és rágászavarhoz, utóbbinál az atlantoaxialis ízület sublaxatiója életveszélyes gerincvelő-sérüléshez vezethet.

### A JIA különböző altípusai és kritériumrendszere (1. táblázat)

► **Szisztémás forma:** a JIA betegek 10–20%-a tartozik ide. Bármely életkorban indulhat, de két életkori csoport, a 2–5 év közöttiek, valamint a 10 év felettek gyakrabban betegednek meg. Nagybeteg gyermekek napi 1–2 alkalommal jelentkező remittáló lázmenettel, ami legalább 2 hete tart. Gyakran ismeretlen eredetű láz a gyermek diagnózisa. Halvány, lazacsínű, nem viszkető maculosus kiütés gyakran csak a láz idején jelentkezik. A generalizált gyulla-

1. táblázat. A JIA különböző altípusai és kritériumrendszere

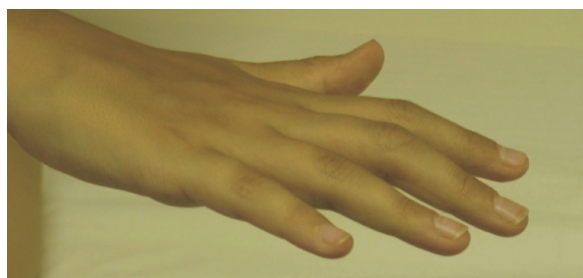
TÍPUS	DEFINÍCIÓ
<b>Szisztémás</b>	arthritis és láz + egy vagy több tünet: 1. kiütés, 2. lymphadenopathia, 3. hepato- vagy splenomegalia, 4. serositis
Oligoarthritis	az első 6 hónapban 1-4 ízület érintett
Perzisztáló	<5 ízület érintett a betegség lefolyása alatt
Extendáló	>4 ízület érintett a 6. hónap után
<b>RF-polyarthritis</b>	az első 6 hónapban >4 ízület érintett, RF-
<b>RF+ polyarthritis</b>	az első 6 hónapban >4 ízület érintett, RF+
<b>Enthesitishoz kapcsolt arthritis</b>	arthritis és enthesitis vagy arthritis vagy enthesitis + legalább 2 az alábbiak közül: a) sacroiliacalis érzékenység és/vagy gerincfájdalom b) HLA-B27 c) családban előfordult HLA-B27-asszociált betegség: morbus Bechterew, reaktív arthritis (Klebsiella, Yersinia, Shigella, Campylobacter, Salmonella, Chlamydia), colitis ulcerosa, morbus Crohn, Reiter-kór, morbus Behcet
<b>Arthritis psoriatica</b>	arthritis és psoriasis vagy arthritis és legalább 2 az alábbiak közül: a) dactylitis, b) körömeltérések c) családban psoriasis
<b>Egyéb arthritis</b>	egyik kritériumrendszer sem teljesítik, vagy >1 kritériumrendszerbe sorolhatók

dás jeleként lymphadenopathia, hepato- vagy splenomegalia, serositis (főként pericarditis) lehet jelen. Arthralgia szinte mindig észlelhető, de arthritis nem feltétlenül jelentkezik, és ha igen, akkor is gyakran csak a betegség indulása után hetekkel! Oligo- vagy polyarthritis észlelhető, kis- és nagy-izületi érintettséggel. A betegséget emelkedett akut fázis paraméterek és ferritin jellemzik, az RF negatív. Ki kell zárni a szepszist, leukaemiát, neuroblastomát, Kawasaki-betegséget, SLE-t, vasculitiseket. Nemritkán életveszélyes macrophagaktivációs szindrómával szövődhet. Az arthritis gyakori hiánya, a kontrollálatlan, nagyfokú szisztémás gyulladás, a jó terápiás válasz IL1-gátló biológiai szerekre felveti annak a szükségességét, hogy a jövőben ezt a kórképet inkább az autoinflammatorikus kórképekhez soroljuk, mint a JIA-hoz! Az IL1-gátló – egyelőre off-label – anakinra és canakinumab kezeléssel a betegek nagyrésznél gyors remisszió érhető el.

- ▶ **Oligoarticularis forma:** leggyakoribb altípus, a JIA betegek 50–60%-át teszi ki. Az első 6 hónapban 1-4 ízület érintett. Általában lányoknál (6 év alatt) jelentkezik. Aszimmetrikus nagyizületi érintettség (térdék, bokák), 75%-ban ANA-pozitivitás, 20%-

ban uveitis jellemzi. Ha az első 6 hónap után több, mint 5 ízület érintett, akkor extendált oligoarticularis formának nevezzük.

- ▶ **Rheumatoid faktor- (RF-) pozitív polyarthritis:** a JIA betegek 5–10%-ában, általában 10 éven felüli lányoknál alakul ki, több mint 5 ízület érintett. Gyakori a szimmetrikus kéz kisizületi duzzanat. Radiológiailag korai, progresszív erosiók igazolhatók. A betegek 75%-a ANA pozitív. Típusosan a felnőttkori rheumatoid arthritisbe megy át (2. ábra).
- ▶ **RF-negatív polyarthritis:** a JIA betegek 20–30%-a tartozik ebbe az alcsoportba. Egy-öt éves gyermekek betegsége, több mint 5 ízület érintett, RF negatív, 25%-ban ANA-pozitív, uveitisszel is társulhat. Gyakori a temporomandibularis ízület érintettsége.
- ▶ **Arthritis psoriatica:** 5%-ban fordul elő, arthritis és psoriasis együtt jelentkezik, esetleg psoriasisos szülő gyermekénél dactylitist („kolbászuji” jelenséget) észlelünk. Aszimmetrikus nagyizületi és kéz-, láb-kisizületi érintettséggel jár, gyakori a korai flexiós könyök kontraktúra. A körömeltérések árulkodóak lehetnek. Kezelése gyakran nagy kihívást jelent. ANA pozitivitással, uveitissel is társulhat (3. ábra).
- ▶ **Enthesitisszel (enthesitis= az ínak tapadási helye a csontokon) járó arthritisek:** a JIA betegek kb. 5%-ában, 8–10 év feletti fiúkban sarokfájás, és a tőizületek (sacroileacalis ízületek és csípők) érintettsége jellemző. Később spondylarthropathiába mehet át



2. ábra. Oliarticularis JIA-ban a kéz proximalis interphalangealis (PIP) ízületeinek gyulladása, flexiós kontraktúrája és interosseus izmok atrophijája



3. ábra. V. lábujjon dactylitis képe psoriasis asszociált JIA-ban

beszűkülte gerincmozgásokkal. Az enthesitises nyomáspontok érzékenyek. ANA-, RF-negatív, akut uveitis anterior szempirosodást okoz. Az érintettek többsége HLA-B27+, illetve a családban HLA-B27 asszociált betegség előfordult. A sacroileacalis és gerinc ízületi érintettség igazolására az MR-vizsgálat korán, hasznos információt nyújt.

- ▶ **Nem differenciált egyéb arthritis:** egyik fenti csoportba sem sorolható, vagy egyszerre több csoportba is beleillő krónikus arthritis.

A JIA kezelésének célja a mielőbbi remisszió elérése, illetve a betegség és a terápia hosszú távú szövődésének elkerülése. Fontos az interdiszciplináris konzultáció. A gyógyszeres kezelés elve a korai agresszív gyulladáscsökkentés, kiegészítve gyógytornával, fizioterápiával. Mono- vagy oligoarticularis JIA-ban, ha a nem szteroid gyulladáscsökkentő nem segít, akkor aspiráció, intraarticularis hosszú hatású kortikoszteroid injekció adandó, kisgyermeknél, illetve több ízület punkciója esetén rövid altatásban. Szisztémás betegségben NSAID, közepes, vagy nagy dózisu kortikoszteroid adása lehet szükséges. Perisztáló, aktív betegségben elsőként választandó másodvonalbeli terápia a methotrexat (mely alacsony dózisu prednizolon átmeneti alkalmazása mellett építi ki a hatását). Különböző korcsoportokban a polyarticularis, psoriasisasszociált, illetve az enthesopathiás JIA betegeknél, többnyire terápiarezisztens esetekben alkalmazhatók biológiai terápiák, melyek céltartozottan egy-egy, a gyulladásban alapvető molekula hatását semlegesítik. Jelenleg törzskönyvezett a TNF $\alpha$  citokint gátló etanercept és adalimumab kezelés, valamint a T-sejt kostimulációgátló abatacept. Szisztémás JIA-ban az IL6-gátló tocilizumab adható.

Prognózis, szövődés eredmények tekintetében sajnos nem ismertek még olyan tényezők, amik alapján az egyes beteg esetében előrejelzést adhatnánk. Jelentős magasságnövekedési elmaradás, végtaghosszletérések, kontraktúrák, kezeletlen krónikus uveitis esetén látásvesztés a leg súlyosabb maradványtünetek.

### További, krónikus arthritisszel járó szisztémás autoimmun betegségek

A gyermekkori szisztémás autoimmun betegségek közé tartoznak a következő kórképek: *szisztémás lupus erythematosus (SLE)*, *juvenilis dermatomyositis (JDM)*, *scleroderma* (lokális: morphea, linearis scleroderma, illetve szisztémás sclerosis), *kevert kötőszöveti betegség (MCTD)*, *Sjögren-szindróma* és a *szisztémás vasculitisek*.

A gyermekkori szisztémás autoimmun betegségek tüneteinek rendkívül változatosak. Muskuloskeletális panaszok, azon belül is arthritis azonban gyakran jelentkezik. Az arthritis mellett különböző szervi tünetekre az anamnézisben és a fizikális vizsgálattal céltartozottan keresni kell (2. táblázat). Az autoimmun labormarkerek közül az ANA (antinuklearis antitest) tekinthető szűrőtesztnek. Csak nagy hígításban (1:320, 1:640) számít szignifikánsan pozitívnak. Magas titerű ANA-pozitivitás esetén ELISA reakcióval teszteljük az ENA (extractabile nuclear antigen), azaz a magból kivonható antigének elleni autoantitesteket. Ezek mintázata a különböző szisztémás autoimmun betegségekre jellemző. SS-a, SS-a antitest pozitivitás pl. Sjögren-szindrómára, anti-Scl70 antitest jelenléte sclerodermára, anti-U1RNP MCTD-re jellemző. Sm antitest és kettősszálú anti-DNS pozitivitás SLE-ben fordul elő.

Vasculitisek közül a gyakori *Schönlein-Henoch-purpura*, *Kawasaki-betegség*, valamint a ritka *polyarteritis nodosa*, *Wegener-granulomatosis* jön szóba. Sarcoidosis, Crohn-betegség, colitis ulcerosa extraintestinalis tüneteként is megjelenhet az arthritis, fő-

2. táblázat. Szervi tünetek szisztémás autoimmun betegségekben

SZERVRENDSZER	TÜNET
Bőr	vasculitises csomók, fekélyek, papulák, tapintható purpura, livedo reticularis, urticaria, erythema nodosum, Raynaud-jelenség, palmaris erythema, kórómágyi elváltozások, Gottron-papula, alopecia, fényérzékenység, nyálkahártyafekélyek
Muskuloskeletális	arthralgia, arthritis, myalgia, myositis
Hematológiai	cytopeniák, hemolízis
Vese	izolált haematuria, proteinuria, glomerulonephritis, hypertensio
Idegrendszer	Központi: fejfájás, chorea, görcs, myelitis transversa, aszeptikus meningitis, kognitív diszfunkció, hangulatzavar, psychosis Perifériás: Guillain-Barré-szindróma, mononeuritis, polyneuropathia
Gyomor-bélrendszer	hasi fájdalom, hányás, hasmenés, peritonitis, ascites, mesenterialis arteritis és egyéb bél vasculitis, melena, gyulladós bélbetegség, hepatitis, pancreatitis, enteritis, dysphagia, GE reflux
Tüdő	pleuritis, alveolaris vérzés, atelectasiák, akut lupus pneumonitis, krónikus intersticiális pneumonitis, recidív pneumoniák, lymphocytás intersticiális pneumonia, tüdőfibrosis, rekeszdiszfunkció, „shrinking lung syndrome”, alveolitis, pulmonalis mikroembolizáció
Cardiovasculáris	pericarditis, myocarditis, endocarditis arteriális és vénás thrombosisok
Szem	retinitis, episcleritis, iridocyclitis



ként az aktív szakban. Malignus hematológiai kórképekre, leukaemiára, lymphomára minden atípusos esetben gondolni kell! Leukaemia 50–75%-ban indul osteoarticularis tünetekkel rá, függetlenül az érintett ízületek számától, gyanús esetekben csontvelő vizsgálat szükséges!

A gyakorlatban az **arthritisek differenciáldiagnosztikájában segíthet az érintett ízületek száma szerinti csoportosítás:**

- ▶ **Monarthrit** – lehetőség szerint punkció szükséges diagnosztikai célból, illetve a növekedési porc terhermentesítésére. Akut kezdet, láz, erythema, extrém fájdalom, gyulladási laborparaméterek emelkedése és pozitív aspirációs lelet esetén sürgősségi kórkép!
  - ▶ Ha az aspirátum:
    - ▶ Gennyet tartalmaz, **bakteriális arthrit**/szepszis valószínű. Tenyésztés, és célzott antimikrobás kezelés szükséges (immunkompromittáltakban gomba, Mycobacterium-infekció is szóba jön).
    - ▶ Vért tartalmaz – **haemarthros** – trauma/haemophylia/coagulopathia lehet az ok.
  - ▶ Röntgenvizsgálattal **csonttumor** kizárandó (Ewing-sarcoma, osteosarcoma)!
- ▶ Ha a beteg ANA pozitív, és/vagy bőrtünete is van, illetve uveitise is igazolható: **JIA** oligo/szisztémás/enthesopathiás/psoriasis asszociált forma jön szóba, illetve **Lyme-kór** vagy **IBD**.
- ▶ **Oligoarthrit**:
  - ▶ Ha a beteg ANA-pozitív és/vagy bőrtünete is van (pl. lazac színű rheumatoid rash, psoriasis, erythema chronicum migrans, pyoderma gangrenosum), illetve krónikus/acut uveitise is igazolható: **JIA** oligo/szisztémás/enthesitishez kapcsolt/psoriasis asszociált forma jön szóba, illetve **Lyme-kór**, **IBD**.
  - ▶ **Parainfekciós tünetként** jelentkezhet számos vírusinfekcióhoz (Parvo B19, Enterovírus, Hepatitis B, HHV5, HIV), esetleg Streptococcus-fertőzéshez kapcsolódóan. Jóindulatú, spontán vagy NSAID mellett rövid idő alatt szűnik.
  - ▶ **Reaktív arthrit**.
  - ▶ **SLE, vasculitisek, dermatomyositis:** bőrtünetek esetén keresni kell a kritériumrendszerekben felsoroltakat.
- ▶ **Polyarthrit**:
  - ▶ **JIA** szisztémás, polyarticularis forma

- ▶ Bőrtünetek, társuló autoimmun laboreltérések esetén **szisztémás autoimmun betegségek:** SLE, dermatomyositis, MCTD, Sjögren-szindróma
- ▶ **Vasculitisek** (Schönlein–Henoch-purpura, polyarteritis nodosa, Kawasaki-szindróma)
- ▶ Migráló arthrit, emelkedett AST esetén, ha a Jones-kritériumok teljesülnek: **rheumás láz**.

## Útravaló-tudnivaló

- ▶ Ne csak a panaszos, hanem minden ízületet vizsgáljunk meg, mert a diagnózis, illetve a JIA besorolás miatt nem mindegy, hogy hány ízület gyulladt a gyermeknek!
- ▶ Mindig meztelenül, tetőtől-talpig vizsgáljuk meg a gyermeket, keresve a sok információt rejtő bőrtüneteket! (vírusexanthema?, vasculitis?, reumatoid rash?, erythema chronicum migrans?, psoriasis?, Raynaud jelenség?...)
  - ▶ Fontos, hogy a sürgősségi ellátást igénylő szeptikus, trauma/coagulopathia miatt bevérzett, lokális/szisztémás malignus folyamathoz társuló arthritist gyorsan elkülönítsük a krónikusan zajló, leggyakoribb JIA-tól.

## Irodalom

1. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM. et al. Textbook of Pediatric Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.
2. Cimaz R, Lehman T. Pediatrics in systemic autoimmune diseases- Volume 6 in Handbook of systemic autoimmune diseases. Amsterdam: Elsevier; 2008.
3. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Pediatric rheumatology in Clinical practice. London: Springer; 2007.
4. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2011; 377: 2138-49.
5. Fantini F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria. J Rheumatol 2001; 28: 456-9.
5. Zombori L, Kovacs G, Csoka M et al: Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma - a ten-year retrospective study Pediatric Rheumatology online in press
6. Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M et al. Review for the generalist: the antinuclear antibody test in children – When to use it and what to do with a positive titer Ped Rheum 2010;8:27 doi:10.1186/1546-0096-8-27.
7. O’Neil KM. Progress in pediatric vasculitis, Curr Op Rheum 2009; 21:538-546.

## A gyermekdiabetológia újabb kihívásai

New challenges in pediatric diabetes

**Körner Anna**

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [korner.anna@med.semmelweis-univ.hu](mailto:korner.anna@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Gyermekkorban a diabeteses megbetegedések több mint 95%-a 1-es típusú diabetes. A modern laboratóriumi vizsgálatok segítenek a gyermekkorban fellépő ritkább diabeteses állapotok elkülönítésében, és a nem autoimmun patogenezisű kórformák minél alaposabb megismerésében. A gyermekkori 2-es típusú diabetes mellett – amely világviszonylatban még mindig ritka diagnózisnak számít –, a monogénes diabeteses számos formája is ismertté vált. Ezekben a kórállapotokban – amelyek a diabeteses esetek kb. 1–3%-át alkotják – a cukorbetegség általában valamilyen klinikai szindróma képében lép fel. A szervtranszplantációs eljárások egyre szélesebb körben történő alkalmazása egy új diabetes forma, a poszttranszplantációs diabetes megjelenéséhez vezetett. Kialakulásában a transzplantáció során alkalmazott glukokortikoid és immunszuppresszív kezelés játssza a legfontosabb szerepet.

**KULCSSZAVAK** diabetes mellitus, klasszifikáció, monogénes diabetes, poszttranszplantációs diabetes

**SUMMARY** More than 95 percent of childhood diabetes cases are type 1. With the aid of advanced techniques differentiation of rare forms of childhood diabetes and characterization of pediatric carbohydrate disorders with non autoimmune background became possible. Beside type 2 diabetes, with still low worldwide prevalence, different forms of monogenic diabetes are increasingly recognized. In these disorders, accounting for about 1-3 % of total diabetes cases, diabetes is generally manifested in the form of a rare syndrome. The broad distribution of organ transplantation led to the occurrence of a distinguished diabetes form, the posttransplantation diabetes. Its development is mainly due to glucocorticoid and immunosuppressive treatment required by transplantation.

**KEY WORDS** diabetes mellitus, classification, monogenic diabetes, posttransplantation diabetes

Egészen a közelmúltig az 1-es típusú diabetesen (T1DM) kívül – amely a diabeteses megbetegedések több mint 95%-át alkotja – alig diagnosztizáltak más kórformát gyermek- és serdülőkorban. Az utóbbi időben azonban egyre több közlemény foglalkozik a gyermekkorban fellépő 2-es típusú diabétesssel (T2DM) (1). Ugyanakkor az amerikai indiánok és afroamerikaiak kivételével alig van népesség alapú felmérés a gyermekkori T2DM-ről, így a betegség prevalenciája pontosan nem ismert. A modern laboratóriumi vizsgálatok elterjedésével a T1DM és a ritkább T2DM mellett a monogénes DM számos formája is ismertté vált. Ezekben a kórállapotokban – amelyek a diabeteses esetek kb. 1–3%-át alkotják – a cukorbetegség általában valamilyen speciális klinikai szindróma képében, illetve jellegzetes életkorban jelentkezik. Az egyre szélesebb körben elérhető molekuláris biológiai diagnózis nagy segítséget jelent ezeknek a betegségeknek a kezelésében, javítja az életminőséget, és nagy jelentőséggel bír a genetikai tanácsadásban (2).

1979 előtt a különböző diabetestípusoknak nem létezett általánosan elfogadott klasszifikációja. Ezért a Nemzeti Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health) egy Szakértői Bizottságot hozott létre, amely a klinikai jellemzőkön (életkor a diagnózis idején, a kezelés módja) alapuló osztályozást javasolta. Az obesitas „járványszerű” elterjedése azonban nyilvánvalóvá tette, hogy az egyes diabeteses kórformák klinikai fenotípuson alapuló osztályozása idejét múlta. A terápián alapuló klasszifikáció is tarthatatlanná vált, mert a korai inzulinkezelést a diabetes típusától függetlenül egyre szélesebb körben alkalmazták. Ezért 1997-ben az Amerikai Diabetes Társaság a patofiziológián alapuló osztályozást javasolta (3). A gyermekkorban fellépő szénhidrát-anyagcsere zavarok jelenleg elfogadott klasszifikációját az 1. táblázat szemlélteti (4).

Az elmúlt 10-20 évben a gyermekkori diabetes heterogenitása egyre nyilvánvalóbbá vált. A gyermekkorban továbbra is uralkodó T1DM incidenciája az utóbbi évtizedekben növekedett. A monogénes öröklődést

mutató „maturity onset diabetes in the young” (MODY) természetes lefolyása ismertté vált, az öröklött diabetes szindrómákat most már nemcsak klinikai, hanem molekuláris szinten is jellemezni tudjuk. Az obesitas elterjedésével párhuzamosan egyre nő a T2DM prevalenciája. Az ún. szekunder diabeteses kórformák is megjelentek; a poszttranszplantációs diabetesesek száma a transzplantációs aktivitás növekedésével párhuzamosan folyamatosan nő, amely az immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazásának, és a magas dózisu kortikoszteroid-terápiának köszönhető. Ezeknek az entitásoknak a felismerése alapvetően fontos, mert a betegek életkilátásai és a kezelésük eltér a T1DM-től. A jelen összefoglalóban ezeket az újonnan leírt, ritkább diabeteses kórformákat ismertetem.

1. táblázat. A szénhidrát-anyagcsere zavarak klasszifikációja	
TÍPUS	JELLEMZŐ
<b>I. T1DM</b>	$\beta$ -sejt destrukció, amely rendszerint abszolút inzulinhiányhoz vezet
A Immunmediált	A $\beta$ -sejtek cellulárisan mediált autoimmun destrukciójának a következménye. A betegek 85–90%-ában 1 vagy több kulcs szerepet játszó antitest mutatható ki. A z érintetteknek a túléléshez inzulinkezelésre van szüksége. A T1DM leggyakoribb formája („T1ADM”)
B Idiopathiás	Pontos etiológiája nem ismert. Sokkal ritkább, mint az immunmediált forma, leggyakrabban afrikai vagy ázsiai származású emberekben lép fel. Általában nincsenek antitestek, és a betegek egy ideig inzulinkezelés nélkül is életben maradhatnak („T1BDM”).
<b>II. T2DM</b>	A spektrum a túlnyomórészt inzulinrezisztencia által jellemzett (viszonylagos inzulinhiánnyal járó) kórképtől az elsősorban inzulin szekretoros zavar által meghatározott (inzulin rezisztenciával párosult) képig változhat
<b>III. Más speciális típusú diabeteses állapotok</b>	
B	A $\beta$ -sejt funkció genetikai zavara
C	Az inzulinhatás genetikai zavara
D	Az exokrin pancreas betegségei
E	Endokrinopátiák
F	Gyógyszer, ill. kemikáliák által okozott diabetes
G	Infekciók
H	Az immunmediált diabetes szokatlan formái
I	Egyéb, alkalmanként diabeteszel társuló genetikai szindrómák
<b>IV. Gestációs diabetes</b>	

## Nem autoimmun patogenezisű diabeteses formák gyermekkorban

### Monogénes öröklődésű diabetes (MODY)

A monogénes diabetes egy gén öröklött mutációjának vagy mutációinak a következménye. Ez lehet do-

mináns vagy recesszív öröklődésű, illetve de novo mutáció. Gyermekkorban szinte az összes monogénes diabetes a  $\beta$ -sejt funkcióját szabályozó gének mutációjának a következménye. Ritka esetben a diabetes súlyos inzulinrezisztenciát okozó génmutáció eredménye. A monogénes diabeteses leggyakoribb típusa a MODY, amely Európában az összes diabeteses kórforma 1–2%-át alkotja (2), és gyakran tévesen T1DM-nek vagy T2DM-nek diagnosztizálják. A beteget, akiket korábban klinikai jellemzőik alapján MODY-nak, permanens vagy tranziens neonatalis diabetesben szenvedőknek neveztek, ma genetikai alapon osztályozzuk. A genetikai klasszifikáció segít a megfelelő kezelés megtalálásában, a prognózis meghatározásában és a genetikai tanácsadásban.

Napjainkban tizenegy, egymástól jól elkülöníthető genetikai etiológiájú monogénes diabeteset ismerünk. Ez magyarázza azt a fenotipikus sokszínűséget, ami a klinikai tünetek alapján MODY-nak kórismézett beteget jellemzi. A különböző genetikai altípusok különböznek egymástól az életkorban, a hyperglykaemia jellegében, a kezelésre adott válaszbán és a társuló extrapancreaticus manifesztációkban, ami jól magyarázza, hogy miért nem lehet őket egy kategóriába beleerőltetni (5, 6).

#### A monogénes diabetes elkülönítése a T1DM-től

Azokban a T1DM-ként klasszifikált esetekben, ahol a családban 2 vagy 3 generációs, nem inzulindependens diabetes halmozódás áll fenn, gyanítható a monogénes diabetes. A pancreas antigének ellen termelődött antitestek hiánya, valamint a „mézeshetek” lezajlása utáni időszakban (5 évvel a diagnózis felállítása után) is kimutatható jelentősebb C peptidszint a hyperglykaemia mellett nem jellemző T1DM-re, és erősen felveti a monogénes diabetes lehetőségét

#### A monogénes diabetes elkülönítése a T2DM-től

Monogénes D gyanítható azokban a fiatal korban diagnosztizált T2DM-es betegekben, akik nem elhízottak, és az inzulinrezisztencia fenotipikus jegyei (acanthosis nigricans, polycystás ovarium szindróma) is hiányoznak náluk. Monogénes diabetesre utal, ha a HDL-koleszterin-szint normális vagy emelkedett, illetve a triglicerid szint normális vagy csökkent.

#### A monogénes diabetes 4 fenotipikusan elkülöníthető kategóriába sorolható:

##### 1. A 6 hónapnál fiatalabb korban manifesztálódó (neonatalis) diabetes

A neonatalis diabetesben (ND) szenvedő betegek kb. felében a diabetes meggyógyul. A tranziens neo-

natalis diabeteses (TNDM) betegek elsöprő többségében a 6q24 kromoszóma régióban található eltérés. A permanens neonatalis diabeteses gyermekek (PMND) mintegy felében az ATP szenzitív káliumcsatorna Kir6.2 és SUR1 alegységét kódoló *KCNJ11* vagy az *ABCC8* gén mutációja mutatható ki. Ezeknek a betegeknek az azonosítása alapvető jelentőségű, mert – bár inzulin függők – a leghatásosabban nagy adagú szulfanilureával kezelhetők. A *KCNJ11* és *ABCC8* gének mutációja TNDM-et is okozhat. A diagnózis pillanatában még nem dönthető el, hogy a tranzienst vagy a permanens formával állunk szemben. Átlagosan 14 éves kor táján a TNDM-ben szenvedő betegek 50–60%-ában relapszus következik be, amelynek hátterében sejt diszfunkció áll (7).

## 2. Familiáris enyhe éhezési hyperglykaemia (MODY2)

Az enyhe éhezési hyperglykaemiát mutató betegek, akikben az állapot az évek előrehaladtával nem romlik, nagy valószínűséggel heterozigóta glukokináz gén (*GCK*) mutációban szenvednek. Ez az állapot specifikus gyógyszeres kezelést nem igényel. A *GCK* gén kódolja a pancreas glükóz szenzoraként funkcionáló glukokináz enzimet, amely a glükózfoszforiláció meghatározó („rate limiting”) enzime. Bár enyhe hyperglykaemia a születés idején is már jelen lehet, a betegek legnagyobb részét későbbi időpontban diagnosztizálják. Az életkor, amikor a betegséget észlelik, határozza meg a klinikai klasszifikációt: gyermekkorban incidentális hyperglykaemiaként vagy akár T1DM-ként, terhesség alatt gestatiós diabetesként, felnőttkorban jól kontrollált T2DM-ként diagnosztizálják a kórállapotot (8).

## 3. Familiáris, fiatalkorban fellépő diabetes

Azokat a betegeket, akikben a diabetes 25 éves kor előtt jelentkezik, pozitív a családi anamnéziséük diabetesre nézve, és a fenotípus sem a T1DM-be, sem a T2DM-be nem illik bele, a különböző transzkripció faktorok mutációja, elsősorban a *HNF1A* által kódolt hepatikus nukleáris faktor HNF-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) irányába kell tesztelni (9). A diagnózis mielőbbi felállítása azért fontos, mert a betegek egy jelentős része kisdózisú szulfanilureával jól kezelhető. A többi transzkripció faktor gén (*HNF1A*, *HNF4A*, vagy *HNF1B*), ritkábban a *PDX1* vagy *NEUROD1* heterozigóta mutációja hasonló diabetes fenotípust eredményez. Ezekben a betegekben a vércukorszint születéskor normális, és az állapot progresszíven romlik. Kiterjedt vizsgálatok igazolják,

hogy a nagy érzékenységű CRP (hsCRP) a HNF1A-MODY klinikailag értékes biomarkere (10).

### ► *HNF1A* mutáció hordozók (MODY3)

A *HNF1A* mutáció a leggyakoribb a transzkripció faktor gén mutáció okozta monogénes diabetes formák között. A *HNF1A* mutációt hordozó betegeket általában tizenéves, vagy fiatal felnőtt korban diagnosztizálják. Kezdetben az éhezési vércukorszint normális, de a glükóz terhelés kóros. A mikro- és makrovaszkuláris szövődmények előfordulása hasonló a T1DM-hez és T2DM-hez, és szoros kapcsolatban áll az anyagcserekontroll minőségével. A hypertonia gyakorisága megfelel a T1DM-ben szenvedő betegekben észlelteknél, a koszorúér betegség prevalenciája ugyanakkor magasabb. Jellemző a magas HDL-koleszterin szint és a glycosuria, amely megelőzheti a diabetes fellépését (10).

### ► *HNF4A* mutáció hordozók (MODY1)

A klinikum nagyon hasonlít a *HNF1A* mutációt hordozó betegekhez. Markáns különbség mutatkozik ugyanakkor a lipid profilban; a *HNF1A* mutációt hordozó betegekben a lipoprotein A1, lipoprotein A2 és a HDL-koleszterin-szint csökkent, míg az LDL-koleszterin-szint emelkedett, ami leginkább a T2DM-es betegek lipid profiljához hasonlít (9).

### ► Egyéb transzkripció faktor gén mutáció által okozott kórállapotok

A *PDX1* (MODY4) és a *NEUROD1* (MODY6) gének mutációja által okozott kórállapotok nagyon ritkák. A fenotípus és a patofiziológia ezekben a D formákban hasonlít a HNF-1 $\alpha$  mutáció által okozott kórképhez.

A MODY 7-et a 2p25 kromoszómán elhelyezkedő *KLF11* gén, a MODY 8-at (exokrin pancreas diszfunkciós szindróma) a 9q34 kromoszómán található *CEL* gén, a MODY 9-et a 7q32 kromoszómán levő *PAX4* gén, a MODY 10-et a 11p15.5 kromoszómán elhelyezkedő inzulin gén, a MODY 11-et a 8p23 kromoszómán található *BLK* gén heterozigóta mutációja okozza (6).

## 4. Extrapancreaticus eltérések és diabetes

A meglehetősen ritka kórképeket, mint a Wolfram-szindróma és a tiamin-reszponzív megaloblastos anaemia (TRMA) a társuló jellegzetes kórállapotok miatt könnyű diagnosztizálni; a diabetes insipidus, diabetes mellitus, optikus atrophia és sükettség együttes jelenléte miatt DIDMOAD néven is ismert Wolfram-szindrómát progresszív neurodegeneráció jellemzi. A TRMA-ban szenvedő betegekben sükettség, szív fejlő-



dési rendellenesség és neurológiai eltérések is kimutathatók (6).

#### ▶ Vesecysták és diabetes (MODY5)

A *HNF1B* mutációja által okozott jellegzetes körképben vesefejlődési rendellenességek (leggyakrabban veseciszták, renalis dysplasia, húgyúti malformáció és/vagy familiáris hypoplasiás glomerulocystás vesebetegség) lépnek fel. Ivarrendszeri malformációk, köszvény és hyperurikaemia ugyancsak gyakran találhatók. A méhen belüli csökkent inzulinszekréció miatt a betegek születési súlya alacsony. A betegek mintegy felében a korán manifesztálódó D a *HNF1A* diabeteshez hasonlít, de a *HNF1B* mutáció hordozókban kifejezettebb az inzulinrezisztencia. A *HNF1A* és *HNF4A* mutációval összehasonlítva ritkábban fordulnak elő, de a vesefejlődési rendellenességben szenvedők között gyakoribbak (11). A familiaritás a vesebetegségben nem előfeltétele a szűrésnek, mert spontán mutációk is előfordulhatnak.

#### ▶ Anyai öröklődésű diabetes és sükettség (Maternally inherited diabetes and Deafness; MIDD)

A kórállapot általában fiatakorban jelentkezik, bilaterális szenzoneuronos sükettség jellemzi. Ennek jelenlétekor a beteget a leggyakoribb mitokondriális pontmutáció irányába (m.3243A>G) kell vizsgálni. A mutáció mitokondriális diszfunkciót eredményez, aminek következtében a betegség a metabolikusan legaktívabb szerveket érinti. A tünetek széles spektrumban jelentkeznek, a legsúlyosabb kórállapotok a mitokondriális myopathia, az encephalopathia, laktát-acidosis és a stroke-jellegű epizódok (12, 13).

#### Szénhidrát-anyagcsereszavar cystás fibrosisban (CF)

A CF-ben előforduló kezdeti glükózintolerancia változó tünetekkel jelentkezik: intermittáló postprandialis HG; csökkent glükóztolerancia; diabetes éhezési HG-val vagy anélkül. A CF-re jellemző tényezők, amelyek a vércukorszint-ingadozáshoz vezetnek: légzőrendszeri fertőzések, gyulladás; fokozott energiafelhasználás; malnutritio; a glukagonhiány; gyomor-bélrendszeri eltérések. A CF-ben fellépő cukorbetegség (CFRD) mind a T1DM-től, mind a T2DM-től különbözik. A különbségeket a 2. táblázat foglalja össze. A betegség prevalenciája változó, a diagnosztikus, illetve szűrési kritériumok változékonysága miatt. CFRD bármely életkorban felléphet, a prevalencia az életkor előrehaladtával nő. A CFRD kialakulásában a legfontosabb tényező a súlyos, de nem abszolút inzulinhány. A diabetezzel nem járó CF-ben az inzulinérzékenység változó (infekció esetén csökken). A diabetezzel szövődött CF esetekben inzulinrezisztencia áll fenn a csökkent perifériás glükózfelvétel, illetve a hepatikus glükózprodukciónak nem megfelelő gátlása miatt (14-16).

A CFRD általában alattomosan fejlődik ki, és több évig tünetmentes maradhat. A tünetek a következők: megmagyarázhatatlan polyuria és polydipsia; a táplálkozási intervenciók ellenére nem megfelelő súlygyarapodás, illetve fogyás; növekedéskor elmaradás; a pubertás késése; megmagyarázhatatlan rosszabbodás a tüdőfunkcióban. A diabeteses ketoacidosis (DKA) ritka, részben a fennmaradó inzulinszekréció, részben a glukagonhiány miatt. A CFRD általában akkor jelentkezik, amikor az inzulinrezisztencia fokozódik, mint akut tüdőgyulladás, krónikus súlyos tüdőbetegség, glukokortikoid-kezelés, magas kalóriájú étrend kiegészítés (orális, intravénás, nasogastricus vagy percutan gastrostomán keresztül történő táplálás). A tüdőtranszplan-

2. táblázat. Az 1-es típusú diabetes (T1DM), 2-es típusú diabetes (T2DM) és a cystás fibrosisban jelentkező diabetes (CFRD) összehasonlítása

	T1DM	T2DM	CFRD
<b>Kezdet</b>	akut	alattomos	alattomos
<b>Életkor a diagnózis idején</b>	gyerek és serdülő	felnőtt	18-24 év
<b>Antitest (+)</b>	igen	nem	v. sz. nem
<b>Inzulinszekréció</b>	idővel leáll	csökkent jelentősen	csökkent, de nem hiányzik
<b>Inzulinérzékenység</b>	v. melyest csökkent	súlyosan csökkent	v. melyest csökkent*
<b>Kezelés</b>	inzulin	diéta, orális szer, inzulin	inzulin
<b>Microvasc. szöv.</b>	igen	igen	igen, de kismértékben
<b>Macrovasc. szöv.</b>	igen	igen	nem
<b>A halál oka</b>	cardiovasc. betegség	cardiovasc. betegség	tüdőbetegség, nephropathia

\*Az inzulinérzékenység jelentősen romlik akut megbetegedések idején

tációt követő immunszuppresszív kezelés tovább növeli a CFRD fellépésének kockázatát. A májbetegséggel járó CF-ben a CFRD incidenciája magasabb. A CFRD-ben szenvedő betegekben a diabetesben nem szenvedő CF-es betegekkel összehasonlítva magasabb a mortalitás. Ismert a kapcsolat a proteinkatabolizmus, a malnutritio és a halálozás között CF-ben.

Minthogy a CFRD kifejlődése alattomos, és a betegség évekkal a tünetek kialakulása előtt már elkezdődik, szűrővizsgálat végzése indokolt. Ez a következő módszerekkel történhet:

- ▶ hemoglobin A1c (HbA1c) – eredménye nem mindig megbízható,
- ▶ orális glükóztolerancia teszt (OGTT) – standard diagnosztikus teszt,
- ▶ random vagy éhezési vércukorvizsgálat,
- ▶ folyamatos szöveti cukormonitorozás (CGM).

CF-ben speciális táplálkozásterápiára van szükség; a magas kalória-és zsírtartalmú diéta alapvetően fontos; a kalória megszorítás kontraindikált. A CFRD kezelésében az inzulin a kizárólagosan ajánlott gyógyszerelés kezelés. Elősegíti a tüdőfunkció stabilizálását, és javítja a tápláltságot. Az orális antidiabetikumok használata CFRD-ben nem ajánlott (14).

### Poszttranszplantációs diabetes

A poszttranszplantációs diabetes (PTDM) incidenciája 7–45% között változik. Kialakulásában a transzplantációt kísérő immunszuppresszív kezelés, az életkor, a testtömeg index (BMI) növekedése, a családi diabetes terheltség és a transzplantáció előtti szénhidrát anyagcsere zavar játszanak szerepet. A hyperglykaemia fokozza a vérlemezkék összecsapódását, elősegíti a seb befertőződését és dehidrációhoz vezet. A DM hosszú távú szövődményeinek – mint a coronariamegbetegedés, illetve perifériás érbetegség – fellépését az immunszuppresszív kezelés ismert mellékhatásain keresztül (hyperglykaemia, hyperlipidaemia, hypertonia) segíti elő. Ezek a hatások allograft elégtelenséghez vezethetnek (17).

#### Májtranszplantációt követő diabetes mellitus

A gyermekek kb. 10%-ában a májtranszplantáció után 2 éven belül DM alakul ki. A betegség fellépését a kortikoszteroiddal és calcineurin inhibitorokkal végzett gyógyszeres kezelés váltja ki. Cisztás fibrosisban szenvedő betegekben a PTDM prevalenciája a transzplantációt megelőző időben már meglévő pancreas-

károsodás miatt 50%. A rizikófaktorok (CF nélküli betegekben) az 5 évnél magasabb életkor, az afroamerikai származás, a súlyos akut rejekció és a primer szklerotizáló cholangitis és/vagy akut májnecrosis mint alapdiagnózis. Ezekben a betegcsoportokban a transzplantáció után évente ajánlatos az OGTT elvégzése (18).

#### Vesetranszplantációt követő diabetes mellitus

A de novo poszttranszplantációs diabetes incidenciája vesetranszplantációt követően 2-3% között változik. A DM ezekben az esetekben a károsodott inzulin szekréció és a perifériás inzulinrezisztencia kombinált hatásának a következménye. A rizikófaktorok itt is az életkor, az obesitas, a metabolikus szindróma, a családi hajlam, a cadaver graft, az etnikai hovatartozás, a megelőző hepatitis C fertőzés és az immunszuppresszív kezelés. A PTDM alapvetően meghatározza mind a graft, mind a beteg túlélését, amit a transzplantációt követő hypertónia, nephropathia, a fertőzésekre való hajlam, a malignitások kialakulása, valamint a magas cardiovascularis morbiditás külön-külön és együttesen is negatív irányba befolyásol (19).

#### Tüdőtranszplantációt követő diabetes mellitus cystás fibrosisban és egyéb tüdőbetegségekben

A gyermekkorban leggyakrabban a cystás fibrosis és a pulmonalis hypertonia talaján kialakult krónikus tüdőbetegség igényel transzplantációt. A tüdőtranszplantációt követő diabetes prevalencia az egyéb solid szerv transzplantációkkal összehasonlítva kevésbé ismert (36), gyermekadatok a szakirodalomban alig találhatóak. Egy holland centrum 16 évnél idősebb CF-es betegek között – a transzplantáció előtt – a DM prevalenciáját 63%-nak találta, ami a nem CF-es betegek prevalenciájánál (6%) sokkal magasabbnak mutatkozott. A transzplantációt követően az újonnan kialakult DM incidenciája mindkét csoportban azonosnak, kb 60%-nak mutatkozott. A DM-ben szenvedő CF-es betegek halálzásának okai között a posztoperatív haemorrhagiás shock kulcsszerepet játszott. Feltételezik, hogy a magas százalékban megjelenő posztoperatív vérzés hátterében a tüdőnek a mellkasfalhoz való erőteljesebb hozzátapadása állhat, amit a diabeteses betegekben – a transzplantáció előtti időszakban – megfigyelhető gyakoribb pulmonalis infekciók okozhatnak (20).

#### Útravaló-tudnivaló

- ▶ Gyermekkorban még mindig a T1DM az uralkodó diabetes forma, amely az esetek 95%-áért felelős.

- ▶ Az obesitas „járványos” méretű terjedésével párhuzamosan egyrészt nő a T2DM-ben szenvedő gyermekek száma, másrészt a diabetes kizárólag fenotípuson alapuló osztályozása bonyolulttá vált.
- ▶ A nem T1DM-os esetek száma a gyermekkorban összességében nem magas, alig 1–3%. Megismerésük és diagnosztizálásuk mégis alapvető jelentőségű, mivel ezeknek a kórállapotoknak a kezelése és a prognózisa markánsan eltérhet mind az 1-es, mind a 2-es típusú diabetesétől.

### Irodalom

1. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:159-67.
2. Rubio-Cabezas O, Argente J. Current insights into the genetic basis of diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21:917-40.
3. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-97.
4. Craig ME, Hattersley A, Kim C, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes. 2009;10(suppl. 12): 3-12.
5. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley, AT & European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group: Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 2008;51:546-53.
6. Murphy R, Sian Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic  $\beta$ -cell diabetes. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism 2008;4:200-13.
7. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. Diabetes 2007;56:1930-7.
8. Matyka KA, Beards F, Appleton M, et al. Genetic testing for maturity onset diabetes of the young in childhood hyperglycaemia. Arch Dis Child 1998;78:552-4.
9. Ellard S and Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 (*HNF1A*) and 4 (*HNF4A*) in maturity-onset diabetes of the young. Hum Mutat 2006;27:854-69.
10. Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M, et al. A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes. Diabetologia 2011;54: 2801-10.
11. Ulinski T, Lescure S, Beaufile S, et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  (TCF2) mutations in a pediatric cohort. J Am Soc Nephrol 2006;17: 497-503.
12. Goto Y-i, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA Leu(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. Nature 1990; 348: 651-3.
13. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia 2010;53:2504-8.
14. O’Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, et al. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes 2009, 10: Suppl. 12: 43–50 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium
15. Lek, N, Carlo L, Acerini CL. Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus – Diagnostic and Management Challenges Current Diabetes Reviews. 2010;6:9-16.
16. O’Riordan SM, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Childhood. Horm Res Paediatr 2010;73:15-24.
17. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. Transplantation. 2003; 75: SS3–SS24.
18. Höglér W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:313-21
19. Prokai A, Fekete A, Kis E, et al. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. Pediatr Transplant 2008;12:643-9
20. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. Diabet Med 2012;29:159-62.

## Elhízás gyermekkorban

Obesity in pediatrics

### Derzbach László

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [derzbach.laszlo@med.semmelweis-univ.hu](mailto:derzbach.laszlo@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az elhízás az utóbbi időszakban drámai mértékben növekszik, és ez a gyermek populációra is igaz. Mintegy 170 millió elhízott gyermekkel számolhatunk világszerte. Az elhízás hátterében elsősorban a fokozott kalóriabevitel és mozgásszegény életmód áll. és csak kis százalékban találunk endokrin betegségeket (hypothyreosis, hypercorticismus), elhízással társuló genetikai szindrómát, illetve egyéb szekunder megbetegedést. A WHO az elhízást a legsúlyosabb egészségügyi problémák között tartja számon, ugyanis krónikus szövődményei jelentős egészségügyi és gazdasági terhet rónak a nemzetgazdaságokra. A túlsúlyos gyermekekből jelentős arányban túlsúlyos felnőttek válnak, ezért a gyermekkorban elkezdett prevenció kiemelt jelentőségű. Az elhízással kapcsolatos szövődmények már a serdülő- és gyermekkorban is jelentkeznek, sőt egyre gyakoribb a szénhidrát-anyagcsere-zavar, hypertonia, hyperlipidaemia együttes megjelenése, melyet metabolikus szindrómaként azonosítunk. Ezt felismerve, az IDF (International Diabetes Federation – Nemzetközi Diabetes Szövetség) kidolgozta a gyermek- és serdülőkorban alkalmazható diagnosztikus kritériumokat, melynek segítségével az elhízott populációból kiemelhetőek azon egyének, akik fokozottabb rizikóval bírnak a különféle cardiovascularis események tekintetében.

**KULCSSZAVAK** elhízás, gyermek- és serdülőkor, hyperlipidaemia, hypertonia, metabolikus szindróma

**SUMMARY** The prevalence of obesity is dramatically increasing. More than 170 million children are affected worldwide. The main causes of obesity are high calorie intake and lack of physical activity. Secondary causes (endocrin diseases, genetic syndromes etc.) are rare. Obesity and co-morbidities contribute significantly to medical costs of the nations. WHO considers, that obesity is one of the most important public health challenge. The prevention is very important, because obese children are likely to remain obese into adulthood. The complications may occur at younger age also, and metabolic syndrome is no longer rare in childhood. The International Diabetes Federation (IDF) has created a new definition for metabolic syndrome to identify children at increased risk of developing cardiovascular disease.

**KEY WORDS** obesity, childhood, hyperlipidemia, hypertension, metabolic syndrome

Az utóbbi évtizedekben az elhízás járványszerű terjedésének lehetünk tanúi, melynek kialakulásában genetikai hajlamon kívül kiemelt szerepet játszik a helytelen táplálkozás és a mozgásszegény életmód is. A WHO az elhízást a 10 legsúlyosabb egészségügyi probléma között tartja számon. Stratégiai cselekvési programot dolgoztak ki ebben a témában, legalább akkora figyelem irányul erre a kérdéskörre manapság, mint például a dohányzás elleni küzdelemre. A döntéshozók kezdik felismerni, hogy eredményeket elérni csak széleskörű összefogással, nemzeti cselekvésprogramok kidolgozásával lehet. A növekedés a gyermek populációban még kifejezettebb. Világszerte mintegy 170 millióra becsülik az elhízott gyermekek számát, döntő többségük a fejlett világban él (1).

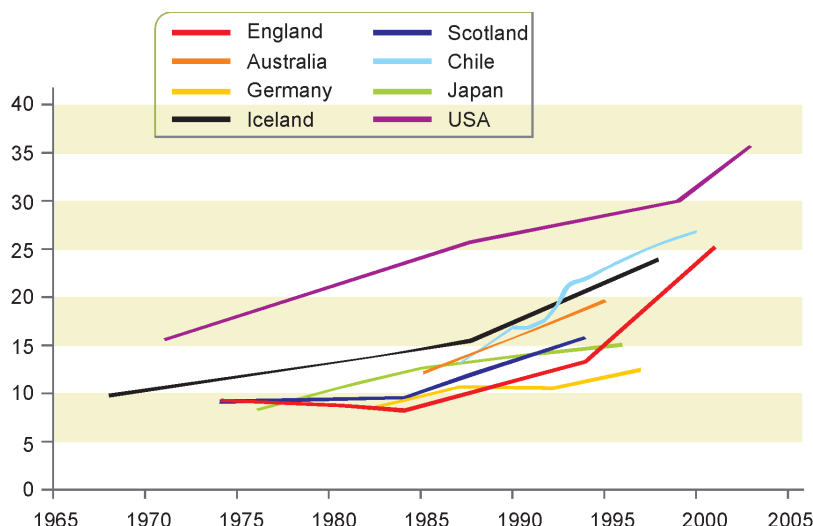
Az elhízott gyermekekből nagy százalékban elhízott felnőttek lesznek, ezért a tápláltsági állapot felmé-

rése és a prevenció kiemelt jelentőségű ebben a korszakban. Az elhízással kapcsolatos szövődmények (szénhidrát-anyagcsere-zavar, magas vérnyomás, hyperlipidaemia stb.) már gyermekkorban is megjelenhetnek, sőt nem ritka a gyermekkorban észlelt metabolikus szindróma sem. Éppen ezen okok miatt tűztük ki célul, hogy beszéljünk a néhány, a gyermekkori elhízással kapcsolatos kérdéskörrel.

### Előfordulás, gyakoriság

Növekedett a prevalencia az egész világon. Az Európai Unióban az állampolgárok több mint 45%-a túlsúlyos vagy elhízott (2) (1. ábra). Egy 2009-es felmérés alapján, Magyarországon a túlsúlyos vagy elhízott férfiak aránya a 18–34 éves korosztályban 41%, nők körében kb. 21%, ugyanezek a számok a 35–64 éves populá-





1. ábra. Az elhízott gyermekek százalékos aránya országonként az elmúlt időszakban.  
Forrás: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7151813.stm>

cióban már közel 70%, ill. 57%-osak. Mindezen adatokhoz érdemes hozzátenni, hogy a felnőtt lakosság fele egyáltalán nem végez intenzív testmozgást, harmada még mérsékelt testmozgást sem, ötöde nem is gyalogol, még napi 10 perccel sem (3). Elszomorítóak és elgondolkodtatók ezek az adatok.

Egy, az Egészségügyi Világszervezettel együttműködésben zajló nemzetközi kutatás eredményei alapján 6 éves kor felett a gyerekek 20%-a túlsúlyos vagy elhízott ma Magyarországon. Az elmúlt 20 évben pedig megháromszorozódott az elhízott gyerekek létszáma, tehát a prevalencia növekedés a gyermek populációra is igaz (4).

## Az elhízás okai

Az elhízáshoz vezető okok az alábbiakban foglalhatóak össze: túltáplálás, inaktivitás, genetikai háttér, pszichés tényezők, környezeti hatások, gyógyszerek, endokrin eredet, hypophysis-hypothalamus rendszer. Kiemeljük, hogy az esetek döntő többségében a kórok a túlzott energiabevitel és a mozgásszegény életmód (adipogén környezet), ritkán áll mögötte igazolható betegség. Egy korábban, a *Pediatrics*-ban megjelent közlemény már a nyolcvanas években felhívta a figyelmet arra, hogy a televízió előtt eltöltött idő hogyan áll arányban az elhízással. Megfigyelésük szerint minden napi 1 óra tévénézés 2%-kal növeli az elhízás előfordulását, az elhízás mintegy 5-ször gyakoribb a naponta több mint 5 órát tévénézők között, mint a 0-2 órát tévénézők között. Gondoljunk bele ennek az egészségügyi következményeibe, hiszen az azóta eltelt időszakban a számítógép,

az internethasználat nagyfokban előtérbe került, a gyermekek egy része napi több órát tölt számítógépe előtt és egyesek szociális kapcsolataikat is a közösségi oldalakon élik ki (5).

**Az elhízás háttérben álló másodlagos okok** (ezeket a cikk terjedelme miatt csak néhány szóban érintjük). Az endokrin okokat az 1. táblázatban foglaljuk össze.

A szekunder okok második nagy csoportja azon obezitással járó ritka genetikai szindrómák, melyekben főként az étvágyszabályozó rendszer károsodik (2. táblázat).

1. táblázat. Az elhízás endokrin okai

A BETEGSÉG MEGNEVEZÉSE	NÉHÁNY KLINIKAI JELLEMZŐ
Hypothyreosis	primer, szekunder ill. tercier formákra osztható, pajzsmirigy funkciós eltérés, esetlegesen társuló mentális retardáció és növekedési elmaradás
Cushing-szindróma	hiperkortizmus, centrális típusú elhízás, sovány végtagok, holdvilágszerű arc, jellegzetes livid sztríák
Fröhlich-szindróma ( <i>dystrophia adiposogenitalis</i> )	gyulladás, daganat, fejlődési rendellenességek következtében kialakuló hypothalamicus károsodás, hypogonadismus, növekedésbeli elmaradás
<i>Pseudohypoparathyreosis I-es típus</i>	parathormon iránti célszervdefektus, mentális és növekedési retardáció, magas parathormon- és alacsony szérumkalcium-szintek
<i>Polycystás ovarium szindróma</i>	anovuláció, oligoamorrhoea, fokozott szőrnövekedés, acnék
Növekedési hormon hiány ( <i>GH-hiány</i> )	izom/zsírtömeg arány kialakításában a GH meghatározó, hiányában inzulinrezisztencia és főként hasi típusú elhízás jellemző

2. táblázat. Obesitással járó ritka genetikai szindrómák

A BETEGSÉG MEGNEVEZÉSE	NÉHÁNY KLINIKAI JELLEMZŐ
Prader–Willi-szindróma	mentális retardáció, nanoszómia, végtagokra is kiterjedő elhízás, újszülött kori hypotonia, fokozott étvágy, hypogonadismus, magatartászavar, csökkent súlygyarapodás az élet első hónapjaiban
Carpenter-szindróma	mélyen ülő fülek, microphthalmia, rövid ujjak, micrognathia, varratok korai csontosodása, pubertás késése, szomatomentális retardáció
Laurence–Moon–Biedl-szindróma	polydactylia, microcephalia, hypogonadismus, nagy születési súly, retinitis pigmentosa, nemi szervek fejlődési rendellenessége, pubertás tarda, epilepszia és mentális károsodás
Alstrom–Hallgren-szindróma	diabetes, idegi eredetű sükettség, retina eredetű vaklás
Cohen-szindróma	rövid, vaskos végtagok, ízületek hiperextenzibilitása, microcephalia, micrognathia, széles orrgyök, gótikus szájpad, gerincdeformitás tapeto-retinealis degeneráció, chorioidea abnormalitások
Down-szindróma Turner-szindróma	jól ismert Down-szindrómás és Turner-szindrómás fenotípusos jegyek, melyeket itt nem részletezünk külön

A fentiek segítséget nyújtanak ahhoz, hogy milyen jelenségek társulása esetén gondoljunk inkább szekunder kórforma lehetőségére. Ha az elhízás mentális retardációval jár, az elhízás nem egyenletes eloszlású, hirtelen alakul ki, craniofacialis dysmorphia van jelen, ízületi eltérések, hallás-látás károsodás társul vagy éppen hypogonadismus, pubertás tarda van jelen, jussanak eszünkbe a fenti ritka betegségek is (6).

## Diagnózis

Az elhízás a zsírtartalom afiziológiás mértékű felzaporodása, melyet leginkább a testtömeg index (kg/m<sup>2</sup>) alapján definiálhatunk. A bőrredővastagság mérése is használható, mely kóros, ha az életkornak és nemnek megfelelő értéke 95 percentil feletti. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés vizsgálat (7) percentilis görbéi nyújtanak segítséget a fentiek megítéléséhez, külön táblázatban a fiúk és leányok adataival. A felnőttkorban alkalmazott BMI határértékek gyermekkorban nem alkalmazhatóak, hiszen folyamatosan változik a gyermek testfelépítése és így BMI értéke.

A 10 és 75 percentilis közé eső BMI értékek normális tápláltságot jeleznek. A 75 és 90 percentilis közé eső BMI-érték súlyfelesleget jelez. 90 és 97 percentilis közötti BMI-érték esetén túlsúlyos egyénről beszélünk. A 97 percentilisével nagyobb BMI-érték kóros elhízásra

utal. Ezen paraméterek nem adnak felvilágosítást az izom-zsír arányról, az izomtömeg nagyságáról, ebben segítséget nyújthatnak képalkotó vizsgálatok, mint pl. az MRI. A bőrredővastagság mérése bőrredő vastagság mérő készülékkel (caliper) történik. A vizsgálandó régiók és a mérés részletes leírása a fenti módszertani levélben részletesen megtalálható. Kiemelendő, hogy ez a mérés a viscerális zsírmennyiségről közvetlen információt nem ad. Több vizsgálat igazolta azonban, hogy a „köpeny zsír” bőrredő vastagsággal történő becslése jól korrelál a visceralis zsír mennyiségével, mely viszont az elhízással kapcsolatos szövődeményekkel mutat összefüggést.

## Az elhízás és metabolikus eltérései, szövődményei

### Hyperlipidaemia

Az elhízott gyermekekben gyakran találunk emelkedett koleszterin értéket, vagy hypertriglyceridaemiát, de nem ritka a kevert hyperlipidaemia jelensége sem. Ezen eltérések csökkent HDL-koleszterin szintekkel is társulhatnak. Extrém magas értékeknél fel kell, hogy vetődjön a familiáris lipidanyagcsere zavar (familiáris hypercholesterinaemia, familiáris hypertriglyceridaemia) lehetősége is, ezért fontos a családi anamnézis a korai cardiovascularis események (fiatalkori myocardialis infarctus, stroke, perifériás verőérbetegség) irányában is, illetve felvetődhet a családtagok vizsgálatának szükségessége is. Ezen ritka, familiáris esetekben, egyéni engedélykérelem alapján szóba jöhet lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés bevezetése. Az elhízással összefüggésbe hozható, szekunder hypercholesterinaemia, illetve hypertriglyceridaemia esetén a gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés nem jön szóba, ugyanis ezek a szerek gyermekkorban nincsenek törzskönyvezve. Életmód-változtatással, testsúlycsökkenéssel a szekunder lipideltérések rendeződésére lehet számítani.

### Hiperurikaemia

A metabolikus szindróma diagnosztikus kritériumaiban a szénhidrát-anyagcserezavar, elhízás és dyslipidaemia szerepel, azonban több más metabolikus eltérés is gyakran társul a metabolikus szindrómával. Ezek közül kiemelendő az emelkedett húgysavszint, azaz a hiperurikaemia. Mivel gyermekkorban általában nincsenek jelen azok a felnőttkorban jellemző krónikus eltérések, melyek a húgysavanyagcserét befolyásolják, ezért lehetőség van az elhízás és hiperurikaemia közötti „tisztá” összefüggések vizsgálatára.

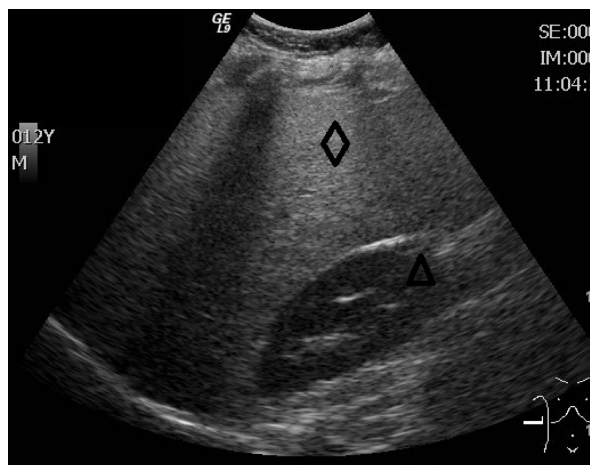
Egy a *Circulation*-ban megjelent egyesült államokbeli tanulmány (8), több mint 1300 gyerek és serdülő adatait dolgozta fel és a következő összefüggéseket találta. A szérumhúgysavszinttel az abdominalis elhízás, a hypertriglyceridaemia, hyperglykaemia mutattak összefüggést, a vizsgálat során nemre, életkorra, rasszra, BMI Z-score-ra adjusztálták az eredményeket. Hyperurikaemia gyakrabban fordult elő a metabolikus szindrómában szenvedő egyéneknél. Ennek hátterében több mechanizmus állhat. Az inzulinrezisztencia foka és az urát renalis kiválasztása között fordított összefüggés áll fenn (9). Az inzulin nagyobb koncentrációban csökkenti az urát vesén át történő kiválasztását (10). Ezt a hatást exogén adagolt inzulinkészítménnyel is ki tudták mutatni. Ezeket az irodalmi adatokat a bekezdés elején taglalt tanulmány is alátámasztja, hiszen a fentiek kivül a húgysavszint és az inzulinszintek között is találtak összefüggést a vizsgálatban. Az inzulin fenti hatásait, a vese proximális tubulusaiban történő urát-reabszorpció fokozásával éri el (fokozza a nátriumdependens anion-kotranszporter aktivitását). Mivel az urát- és a leptinszintek között összefüggés van, feltételezik, hogy a leptinnek is szerepe van az urát kiválasztás csökkenésében (11). A gyermekkori obesitasban megjelenő hyperurikaemia hátterében tehát más faktorok a meghatározóak, mint felnőtkorban, ahol a fentiek túl főként a beszűkült vesefunkció, krónikus diuretikum-használat, alkoholfogyasztás, cardiovascularis megbetegedések játszanak fontos szerepet a hyperurikaemia kialakulásában. De miért káros a hyperurikaemia? Direkt kedvezőtlen hatása van, vagy csak markere az inzulinrezisztenciának, prediktora a jövő-

beni cardiovascularis eseményeknek? Több vizsgálat látott napvilágot, melyek a húgysav endothelialis diszfunkciót okozó hatását hangsúlyozzák, ugyanis irodalmi adatok szerint a húgysav a nitrogén-monoxid (NO) „befogásával” csökkenti az NO mennyiségét. A NO pedig az érrendszer homeosztázisában alapvető szerepet játszik. Irodalmi adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a húgysavszintet csökkentő allopurinol kezelés javítja az endotheldiszfunkciót (12). Mindezek ellenére nyitott a kérdés, hogy a hyperurikaemiának szerepe van-e a cardiovascularis szövödmények kialakításában, vagy csupán markere a fokozott szív-érrendszeri rizikónak.

### Steatosis hepatis – zsírmáj

A nem alkoholos eredetű zsírmáj, melyet a nemzetközi szakirodalom NAFLD (non alcoholic fatty liver disease)-nek nevez, krónikus szövödménye lehet a gyermekkori elhízásnak is (2. ábra). Prevalenciája széles határok között változik, egyes tanulmányok 6–23% közötti előfordulással számolnak (13).

Az irodalmi adatok gyermekkorban egyértelmű fő dominanciát mutatnak (14). Az NAFLD széles spektrumban jelenik meg és a spektrum egyes elemei egymásból következnek, fejlődnek ki. A „tisztá” zsíros infiltrációtól (steatosis) a gyulladásos folyamaton (NASH – nem alkoholos steatohepatitis) át fibrosis-cirrhosisig progrediálhat a folyamat. A posztmenopauza után tapasztalt zsírmáj incidenciája növekedés (15) és a fenti nemi különbség a sex hormonok befolyásoló szerepét tételezi fel a zsírmáj kialakulásában. Egy tanulmányban megfigyelték, hogy a zsírmájjal bíró gyermekek és serdülők derékkörfogata, vérnyomásértékei, trigliceridszintje, éhgyomri inzulinszintje, az orális glükóztolerancia 120. percében vett vércukorértéke szignifikánsan nagyobb volt, mint a zsírmájjal nem rendelkező egyéneké. Szoros összefüggést mutattak ki a zsírmáj, a vizszerális zsírszövet mennyisége és az inzulinrezisztencia között (16). A zsírmáj szűrése, diagnosztizálása és követése feltétlen indokolt elhízott egyéneknél, mivel a betegséget számos egyéb kórállapottal hozták összefüggésbe, és az állapot magában hordozza a progresszivitás lehetőségét, akár végállapotú májbetegség kialakulásához is vezethet. Természetesen a fenti stádiumok (NAFLD, NASH, fibrosis-cirrhosis) pontosan csak májbiopsia kapcsán nyert minta szövettani feldolgozásával állapíthatóak meg, azonban ez a vizsgálat invazív, szövödmények kialakulásával járhat, ezért csak indokolt esetben, gondos mérlegelést követően végezzük el, valamint követésre nehezen alkalmazható. Egy viszonylag új módszer a fibroscan alkalmazása. A



2. ábra. Zsírmáj ultrahangos képe. Rombusszal jelöltük a májat, háromszöggel a vesét. Jól látható, hogy a máj hiperreflexív, melyet a vese kéregállományának reflektivitásához viszonyítottunk. Forrás: SE. I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Radiológia, Dr. Nyitrai Anna

vizsgálat elvi alapja, hogy egy ultrahang-lökéshullám terjedésének sebessége a máj rugalmasságától függ, így a hullám terjedési sebesség mérése alkalmas a máj-fibrosis mértékének megállapítására (17). A vizsgálat már hazánkban is egyre több helyen elérhető.

### Hypertonia

Az obesus gyermekeknél természetesen szükség van a vérnyomás ellenőrzésére, közöttük a magas vérnyomás prevalenciája egyes irodalmi adatok szerint kb. 17%-ra tehető (18). A vizsgálat gold standardja a 24 órás, ambuláns vérnyomás-monitorozás. Értékelhetőek az összes időszak, illetve külön a nappali és az éjszakai időszak átlag systolés és diastolés vérnyomásértékei, melyek normálértékei függnek a nemtől és a gyermek magasságától. Normális esetben az éjszakai időszakban a vérnyomás alacsonyabb, ezt a diurnális index fejezi ki, mely fiziológiásan több mint 10%. Az esetlegesen fennálló hypertonia krónikus voltának megítélésére szemészeti vizsgálatot javasolunk. Hypertonia fennállásakor természetesen a szekunder okok (renovascularis, endokrin ok stb.) vizsgálata is szükséges. A terápia elsődlegesen életmód változtatás és testúlcycsökkentés. A gyógyszeres kezelés megkezdése vagy éppen posztponálása gondos mérlegelést igényel.

### Szénhidrát-anyagcsere zavarok

Csupán az éhgyomri vércukorszint vizsgálatával nem mindig azonosíthatóak a szénhidrát-anyagcsere zavarban szenvedők. Sokszor csak a terhelés során nyert vércukorgörbék, inzulinszintek és a Hba1c-érték együttes értékelésével derülhet fény a cukoranyagcsere zavarral bíró egyénekre, mint azt *Barkai és mtsai* egy korábban megjelent közleményükben taglalják (19).

Vizsgálatukban az összes elhízott gyermek között a kóros vércukorérték gyakorisága mintegy 14%-ban volt jelen, a prevalenciaadatok egybevágóak a már korábban említett multicentrikus vizsgálat adataival (18), melyben az emelkedett éhgyomri vércukor és kóros glükóztolerancia együttes előfordulását mintegy 15%-ban adták meg. A szénhidrát-anyagcsere zavarokról részletesen a lap egy másik cikkében olvashat az érdeklődő.

### Metabolikus szindróma gyermekkorban

Az elhízott serdülők felől elhízott felnőtt válik, ezért a gyermekkori elhízásnak komoly népegészségügyi vonatkozásai vannak. A metabolikus szindrómában szenvedő egyének többszörös rizikóval bírnak a szív-érrendszeri betegségek vonatkozásában, ezért nagyon fontos az elhízott populációból ezen egyéneket „kiemelni” és korai, agresszív intervencióban részesíteni. A metabolikus szindróma kritériumrendszere az utóbbi időszakban sokat változott és számos szervezet alkotta meg saját kritériumrendszerét, ezért egyre nagyobb volt az igény arra, hogy egységes elvek mentén konszenzus szülessen. A Nemzetközi Diabétesz Szövetség (IDF-International Diabetes Federation) megalakította a gyermek és serdülőkben alkalmazható metabolikus szindróma konszenzus definícióját (20), melyet 2007-ben a *Lancet*-ben publikált. A metabolikus szindróma azokat a legfontosabb rizikótényezőket tartalmazza, melyek a 2-es típusú diabetes és cardiovascularis betegségek kialakulásához vezetnek. A definíció egyszerű és könnyen használható, fő komponense a derék körfogat mérése. Életkor alapján korcsoportokat hoztak létre: 6-10 éves, 10-16 év, 16 év feletti csoportja. Az IDF definíciója alapján nem lehet 10 éves

3. táblázat. Metabolikus szindróma diagnózisa. *Lancet* 2007;369:2059-2061

ÉLETKORI CSOPORTOK	ELHÍZÁS (DERÉKKÖRFOGAT)	TRIGLICERID	HDL-KOLESZTERIN	VÉRNYOMÁS	ÉHOMI PLAZMAGLÜKÓZ VAGY ISMERT T2DM
6 – <10 év	>90pc	Metabolikus szindróma nem állítható fel, de további vizsgálatok szükségesek, ha a családban van metabolikus szindróma, kettes típusú cukorbetegség, dyslipidaemia, cardiovascularis betegség, hypertonia és vagy obesitas			
10 – <16 év	>90 pc, vagy ha eléri a felnőttértéket, akkor ez az irányadó	≥1,7 mmol/l	<1,03 mmol/l	Systolés ≥130Hgmm vagy diastolés ≥85 Hgmm	≥5,6 mmol/l (javasolt, de nem kötelező OGTT vizsgálat)
>16 év	Használjuk a felnőtt kritérium rendszert: centrális elhízás (derék körfogat europaï népességben ≥94 cm a férfiaknál, ?80cm a nőknél (más etnikumoknál figyelembe kell venni az etnikumra jellemző referencia értékeket) kettő a következő kritériumok közül: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ triglicerid ≥1,7 mmol/l</li> <li>▶ HDL férfiaknál &lt;1,03, nőknél &lt;1,29 mmol/l vagy fennálló lipidcsökkentő kezelés</li> <li>▶ Systolés vérnyomás ≥130 Hgmm vagy diastolés ≥85Hgmm vagy fennálló antihipertenzív kezelés</li> <li>▶ emelkedett éhgyomri vércukor (IFG – impaired fasting glucose), éhezési plazmaglükózsint ≥5,6 mmol/l, vagy ismert 2-es típusú diabetes</li> </ul>				



kor alatt metabolikus szindrómáról beszélni, de a 10 év alatti, abdominalisan elhízott gyermekek számára a testsúlycsökkentést kifejezetten ajánlja. A metabolikus szindróma diagnózisát 10 éves életkor felett lehet felállítani, ha a gyermek abdominalisan obes és kettő vagy több más klinikai paramétere az alábbi eltéréseket mutatja (3. táblázat).

### Útravaló-tudnivaló

- ▶ Az elhízás hátterében döntő többségében életmódbeli tényezők állnak, igazolható betegség (endokrinok, ritka, elhízással járó genetikai szindrómák stb.) csak kis százalékban van jelen.
- ▶ A metabolikus szindróma gyermekkorban is jelentkezhet, az új IDF klasszifikáció szerint már 10 éves életkor felett diagnosztizálható a tünetegyüttes (elhízás illetve hyperlipidaemia, hypertonia, szénhidrát anyagcsere zavar közül kettő jelenléte). Az elhízást a derékkörfogat alapján definiálják, ugyanis ez az adat jól korrelál a visceralis zsírszövet mennyiségével.
- ▶ A metabolikus szindróma diagnosztikus tényezői mellett elhízott egyénben fontos hogy keressük, igazoljuk az esetleges steatosis-zsír-máj jelenlétét, ugyanis egyes irodalmi adatok szerint a zsír-máj jelenléte korrelációt mutat a vizszerális zsírszövet mennyiségével és az inzulin rezisztenciával.

### Irodalom

1. Population-based approaches to childhood obesity prevention. WHO, 2012.
2. Központi Statisztikai Hivatal, [http://www.ksh.hu/szamlap/hosszuel\\_ehs.html](http://www.ksh.hu/szamlap/hosszuel_ehs.html)
3. Központi Statisztikai Hivatal, <http://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/gyor/jel/jel310021.pdf>
4. Serdülőkorú fiatalok egészsége és életmódja 2010. Az Iskoláskorú gyermekek egészségmagatartása című, az Egészségügyi Világszervezettel együttműködésben zajló nemzetközi kutatás 2010. évi felméréséről készült nemzeti jelentés. [http://www.ogyei.hu/anyagok/HBSC\\_2010.pdf](http://www.ogyei.hu/anyagok/HBSC_2010.pdf)
5. Diets WH, Gortmaker SL. Do We Fatten Our Children at the Television Set? Obesity and Television Viewing in Children and Adolescents. Pediatrics 1985; 75:807-812.
6. Kliegman R, Behrman RE, Jenson HB. Nelson, Textbook of Pediatrics, 18 th edition. Philadelphia (PA): Saunders Elsevier; 2007.
7. 3. sz. Módszertani levél, Útmutató és táblázatok a gyermekkor tápláltság megítéléséhez. Testtömeg index (BMI), Bőrredő-vastagság mérés. Országos Gyermek-egészségügyi Intézet, OGYEI 2003.
8. Ford ES, Chaoyang L, Cook S, et al. Serum Concentrations of Uric Acid and the Metabolic Syndrome Among US Children and Adolescents. Circulation 2007;115:2526-32.
9. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. JAMA 1991;266:3008-11.
10. Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. Am J Hypertens 1996;9:746-752.
11. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 2002;417:447-452.
12. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol 2006; 290: F625-F631.
13. Straus RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. J Pediatr 2000;136:727-733.
14. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005;42:641-9.
15. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Non alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 122: 1649-57.
16. Denzer C, Thiere D, Mucbe R, et al. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(10): 3872-81.
17. Afdhal NH. Fibroscan (transient elastography) for the measurement of liver fibrosis. Gastroenterol Hepatol (N Y) 2012; 8(9): 605-7.
18. Reinehr T, Wiegand S, Siegfried W, et al. Comorbidities in overweight children and adolescents: do we treat them effectively? Int J Obes (Lond) 2012; doi: 10.1038/ijo.2012.184. [Epub ahead of print]
19. Tobisch B, Blatniczky L, Barkai L. Inzulinrezisztencia és pubertás kapcsolata megnövekedett kardiometabolikus kockázatú gyermekekben. Orvosi Hetilap 2011;152: 1068-74.
20. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007;369: 2059-61.

## Növekedési retardáció a gyermekkorban

Growth failure in pediatrics

### Halász Zita

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [halasz.zita@med.semmelweis-univ.hu](mailto:halasz.zita@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A gyermek ideálisnak vélt testmagasságának elérése napjainkban is a figyelem középpontjában áll. A szomatikus fejlődés rendszeres követése a növekedési retardáció korai felismerését biztosítja.

Az individuális antropometriai adatok, a fejlődés dinamikájának ismerete a teendők meghatározásához nélkülözhetetlenek. Az etiológiai diagnózis felállításához a lehetséges terápia szempontjából alapvető. Az endokrinológiai vizsgálatokat az általános vizelet- és szérumszint-TSH-meghatározást is magába foglaló „tájékozódó” laboratóriumi vizsgálatok elvégzése előzi meg. Felszívódási zavar, krónikus megbetegedés fennállásának kizárása a hormonális kivizsgálás előtti feladat. Dismorfiás jelek szindromatológiai besorolást tesznek lehetővé. Az endokrinológiai vizsgálatok sorrendje meghatározott algoritmus követ. Növekedéshormon-hiány, Turner-szindróma, krónikus veseelégtelenség esetén a növekedéshormon-kezelés indokolt, intrauterin retardációban, Prader-Willi-szindrómában, igazolt SHOX gén defektusban, fokozott glükokortikoid-hatás okozta növekedési retardációban a növekedési hormon kezelés kedvező hatása várható.

**KULCSSZAVAK** alacsony-növekedés, növekedési görbe, növekedéshormon-hiány

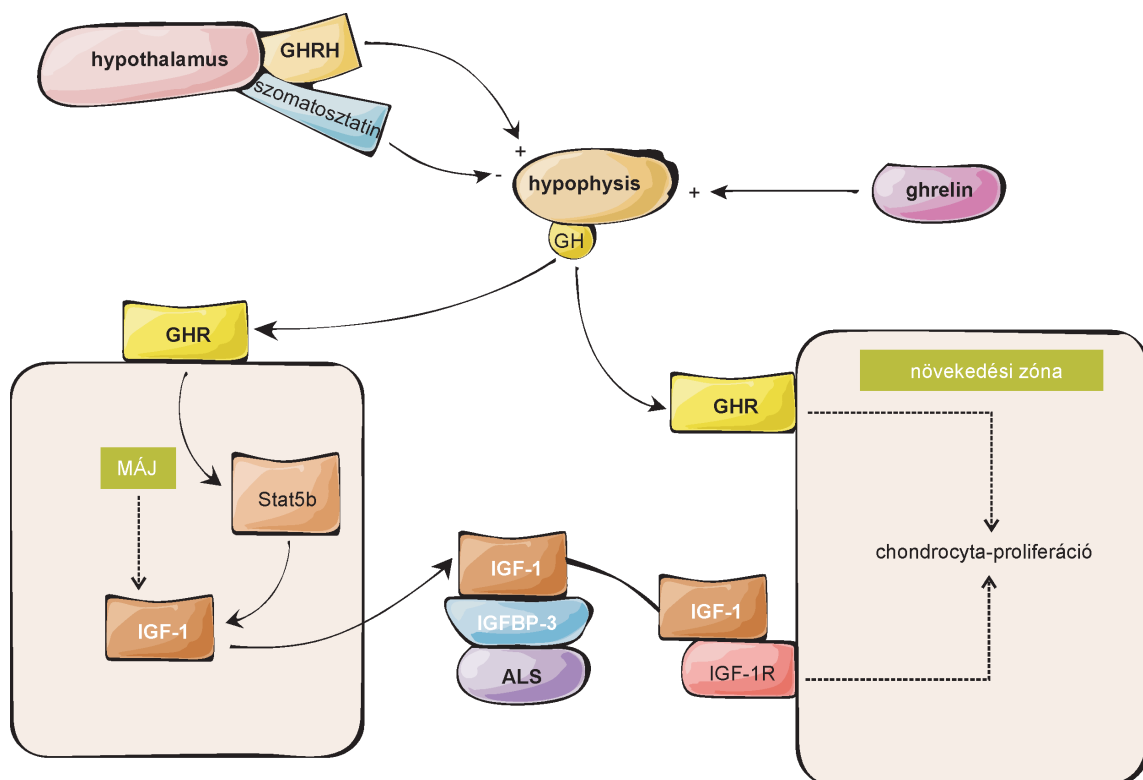
**SUMMARY** Achievement of the ideal body height in children is still in limelight. Regular follow-up of somatic development from the newborn period until the end of adolescence is the only one method which may lead to the early diagnosis of growth retardation. Individual auxiological data and the type of somatic development is essential to determine what is to be done. Etiological diagnosis of growth retardation is the prerequisite for the initiation of the most efficient therapy. Routine laboratory investigations including complete blood count, serum electrolytes, liver and hepatic function tests as well as TSH and routine urinary tests are necessary for the exclusion of chronic disorders most importantly malabsorption. Recognition of dysmorphic features may result in syndromatologic diagnosis. Hormonal investigations should be performed according to the contemporary diagnostic guidelines. Growth hormone treatment is indicated in severe and partial growth hormone deficiency, Turner's syndrome, chronic renal insufficiency, this therapy can effect better growth in intrauterine growth retardation, Prader-Willi syndrome, genetically established SHOX gene defect and in growth retardation caused by chronic glucocorticoid treatment.

**KEY WORDS** short stature, growth curve, growth hormone deficiency

Az „alacsony-növekedés” megítélése a gyermek, a család és a szakember számára nem mindig azonos. A növekedésükben elmaradott gyermekekkel szemben számos, teljességgel megalapozatlan sztereotípiát ismert, mint pl. az alacsony emberek fusztráltabbak, szociabilitásuk nem megfelelő, iskolai teljesítményük nem kielégítő, intelligenciaszintjük nem éri el kortársaiékat. Az ideális növekedés legfontosabb feltételei az adekvát táplálkozás és az energiabevitel biztosítása, krónikus betegség hiánya, a neuroendokrin rendszer ép működése és a sejt/csont növekedést gátló hibák hiánya.

A testhossz- és testmagassági adatokat a nem, életkor- és populációfüggő referenciagörbék alapján értékeljük. A hazai referenciát *Joubert Kálmán* és munkatársai 2006-ban közzétett magyarországi longitudinális

vizsgálat adatai jelentik (1). Sok esetben nemzetközi, úgynevezett betegségspecifikus növekedési görbével rendelkezünk (Turner-szindróma, Prader-Willi-szindróma, Down-szindróma). A növekedési retardáció nemzetközileg elfogadott definíciója szerint alacsony-növekedésről beszélünk, ha az aktuális testhossz/testmagasság az életkor-, nem- és populációspecifikus átlagértékektől való elmaradottsága 2 SDS-nél nagyobb (azaz a testmagasság <3 percentil). Az aktuális testmagasság érték mellett a növekedési ráta információt nyújt az egyéves időtartam során észlelt testmagasság-változásról, a növekedés dinamikájáról. A célmagasság a szülői testmagasság alapján kiszámolható adat. Leány esetében a szülői testmagasság -6,5 cm, fiú esetében a szülői testmagasság +6,5 cm. A csont érettség-csontkor meg-



1. ábra. A GH-IGF tengely felépítése

határozás a nem domináns oldal kéz-csukló felvétele alapján történik, az értékelés leggyakrabban Greulich–Pyle és Tanner–Whitehouse-módszerével kerül sor (2-4).

### A növekedési folyamat meghatározói. A növekedés szakaszai

Az egészséges gyermek fejlődését és a végmagasságot alapvetően a genetikai háttér szabja meg. A genetikai tényezők egyrészt a növekedési faktorok termelésének szabályozásában játszanak szerepet, részben pedig a hosszú csöves csontok epiphysisében lévő növekedési porclemek működését befolyásolják. A genetikai tényezők hatását azonban a különböző környezeti faktorok módosítják. A növekedés folyamatát döntően meghatározó növekedési hormon (GH, growth hormone) termelésének szabályozásában a GHRH/GH/IGF-I tengelynek van meghatározó szerepe (1. ábra). A hypothalamusban termelődő GHRH (growth hormone releasing hormone) hatására a hypophysisből pulzatilis jelleggel GH (growth hormone, növekedési hormon) szabadul fel. A gyomorban termelődő ghrelin növekedési hormon szekréciót fokozó hatása ismert. A szomatostatin a GH-termelés

szabályozásában negatív hatást fejt ki, gátolja a GHRH által stimulált növekedési hormon- felzabarádást. A növekedési hormon a GH-receptorhoz kötődve számos, így a sejt differenciálódásában, proliferációjában, növekedésében szerepet játszó génaktiváció mellett a májban termelődő IGF-I (insulin-like growth factor-I) produkcióját eredményezi. Az IGF-I elősegíti a hosszú csöves csontok növekedési zónájában a prekursor sejtek chondrocytákká való differenciálódását, az epiphysifugákban stimulálja a chondrocyták mitózisát, valamint fokozza az IGF-I-termelést magukban a porcsejtekben is. Az IGF-I-szintézis szabályozása mellett a GH anyagcserehatása ismert, pl. anabolikus, lipolitikus, diabetogén. A növekedési hormon a porcsejtekre közvetlen hatással is rendelkezik.

Az extrauterin növekedési folyamat három fő szakaszra bontható. Az infantilis kori fázis 2 éves korig tart. Jellemzője a gyors, de az idő előrehaladásával csökkenő mértékű testhossz változás. A két éves szakasz ideje alatt a növekedés mértéke 30–35 cm.

A gyermekkor időszakában a növekedés általában kiegyensúlyozott, a növekedési ráta átlagosan 5–7 cm.

A pubertáskorban 8–14 cm-es növekedési ráta detektálható. Ezt az időszakot a növekedési hormon-szekréció fokozódása, a nemi hormonok növekedést stimu-

láló hatása jellemzi. Míg leányoknál a legnagyobb növekedési sebesség a menarche előtt, a pubertás középső időszakában várható, a fiúknál a pubertás késői szakaszában, általában a Tanner IV. stádium elérését követően észlelhető (5-7).

## A növekedési retardáció nem patológiás okai

### Idiopathiás familiáris alacsonynövés (ISS – idiopathic short stature)

A növekedési elmaradottság kórosnak nem tekinthető ezen formáját a családi halmozódás jellemzi. A növekedési retardáció ismert okai (így GH-hiány, anyagcsere-betegség) nem igazolható. A növekedési ráta az esetek többségében a normáltartomány alsó határához közelít. A gyermek növekedési percentilis görbéje a célmagasság percentilisnek megfelelő. A szérum IGF-I, IGFBP-3 szint normális, a növekedési hormon szekréciós kapacitása jó. Növekedési hormon-kezelés hatásossága kérdéses.

### Konstitucionális lassú növés, késői serdülés

Fiúknál gyakrabban előforduló állapot. A késői pubertás egyik leggyakoribb formája. Komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelent.

Jellemzője a pozitív anamnézis: édesapa, nagypapa, nagybácsi esetében is lassúbb fejlődés és a serdülés késése ismert. Ezen esetekben a testmagasság korai gyermekkortól a 3 percentilisnek megfelelő. A növekedési ráta a mérsékelten retardált csontkorral korrelál. Az adrenarche és a gonadarche is késik. A növekedési elmaradottság csak átmeneti, végmagasság a 3–97 percentil közötti értéknek megfelelően alakul.

### Elsődleges növekedési zavarok

Az elsődleges növekedési zavarok jelentős részét képezik a *csontdysplasiák* (achondroplasia, hypochondroplasia) és *egyéb csontanyagcsere-zavarok* (osteogenesis imperfecta, mucopolysaccharidosis, hypophosphataemiás rachitis). A betegségek egy részét a normál testarányok megváltozása jellemzi (diszproporcionált alacsonynövés). Ennek megfelelően az auxiológiai adatok közül a testmagasság mellett fontos a fejkörfogat, ülőmagasság, kar fesztávolság, felső/alsó testfél hányados kiszámítása és értékelése. Hypochondroplasia esetén a típus besorolás komoly differenciáldiagnosztikai nehézséget jelent, a csonteltérések röntgenképének értékelése hozzáértő radiológussal történő konzultációt tesz szükségessé. Növekedési hormon-kezelés nem hatásos, GH-kezelés test aránytalanságot fokozhatja.

Növekedési retardációt eredményező *kromoszóma-rendellenesség* pl. a Turner-szindróma, Down-szindróma. A Turner-szindróma gyakorisága élve született leányok között 2:2500.

A növekedésükben elmaradott leányok esetében a citogenetikai vizsgálat elvégzése szükséges. Turner-szindrómában a második nemi kromoszóma teljes vagy részleges hiányát igazolja a genetikai vizsgálat, a szervezetet érintve teljességgel vagy csak mozaik formában. A mozaik forma diagnosztizálására alkalmas a FISH-próba (fluoreszcens in situ hibridizáció). A Turner-szindróma újszülöttkori felismerését teszi lehetővé a neonatológusok által jó ismert klinikai jel, az átmeneti kéz-, lábát-oedema, mely az esetek jelentős részében nem mindegyik végtagon manifesztálódik. A Turner-szindróma legfontosabb jellemzője a növekedésbeli elmaradottság (>80%), arc-dysmorphia, pterygium colli, csont-, vázrendszeri deformitások, vitium, coarctatio aortae, hallás-, látászavar, húgyúti malformáció (pl. patkóvese). Az endokrin diszfunkció közül a szindróma egyik jellegzetességét képező gonadinsufficiencia mellett thyreoiditis és a szénhidrát-háztartászavar kialakulása gyakori. Turner-szindrómában a növekedésbeli elmaradottság hátterében GH-rezisztencia áll. A növekedési hormon-hiányban alkalmazott GH-adaghoz képest megnövelt dóziszú növekedési hormon-kezeléssel a végmagasság kedvezően befolyásolható. A gonadalis insuficiencia mértékétől függően nemi hormon pótlás szükséges. Turner-szindróma egyes eseteiben Y marker kromoszóma jelenléte igazolható, ekkor a gonadoblastoma kialakulásának veszélye miatt preventív gonadectomia elvégzése indokolt.

*Kromoszómaeltérés nélküli növekedési zavarral járó szindrómák* pl. Noonan-szindróma, Prader-Willi-szindróma, Russel-Silver-szindróma, SHOX gén defektus.

A Noonan-szindróma incidenciája 1:1000-1:2500. Fiúknál gyakrabban fordul elő. A betegek külleme a Turner szindrómához viszonyítva hasonlóságot mutat. (Innen adódott korábbi megnevezése „fiú Turner”, „Turner-like szindróma”). Monogénes betegség, a 12. kromoszóma q24.1 régiójában elhelyezkedő PTPN11 gén mutáció a Noonan-szindrómás betegek felében igazolható. Jellemzője a proporcionált alacsonynövés, facialis dysmorphia, gyakran vitiumok megléte. Általában mentális retardációval és gonadfunkció-zavarral társul. Mérsékelt GH-rezisztencia jellemzi. A növekedési hormon kezelés a végmagasság szempontjából kedvező lehet.

Az alacsonynövést eredményező monogénes elváltozások másik leggyakoribb oka a *SHOX gén* (Short



stature homeobox gén) izolált haploinsufficienciája. Előfordulási gyakorisága 1/2000–1/5000. A gén mindkét szex kromoszóma rövid karjának a pszeudoautoszómális régiójában helyezkedik el, az X kromoszóma inaktivációja nem érvényesül rajta. A génhiba okozta klinikai kép nagyon változatos. A kórképre jellemző, hogy a klinikai tünetek, a növekedésbeli elmaradottság kivételével, az életkor előrehaladásával súlyosbodnak. A SHOX gén hibája esetén az átlagos felnőttkori testmagasság SDS: -2,2 SD. A diagnózis felállításában kulcsfontosságú az auxológiai adatok pontos értékelése (mesomelia), a minor anomáliák és a radiológiai eltérések keresése. SHOX gén defektusban a végmagasság GH kezeléssel kedvezően befolyásolható (8).

A primer növekedési retardációhoz tartozik az intrauterin retardáció azon formája, ahol behozó növekedés nem tapasztalható. Intrauterin retardációban (IUGR) a gyermekek születési hossza és/vagy testsúlya a gestációs korhoz képest 3 percentilnél kisebb. Igen heterogén csoport, az elmaradást eredményező okok között anyai, placentális és magzati patológiás eltérés egyaránt szerepelhet. A gyermekek jelentős részében postnatalisan ún. catch-up-growth, behozó növekedés észlelhető, a gyermekek kb. 10%-ánál a testmagassága 2 éves korban sem éri el a 3 percentilis értéket. Növekedési hormon kezeléssel a végmagasság kedvezően befolyásolható. A kezelés kapcsán a szénhidrátháztartás, vérszírok, a vérnyomás rendszeres ellenőrzésére van szükség, ismételt EKG és echokardiográfiás vizsgálat mellett.

### Másodlagos növekedési zavar

*Elégtelen táplálék bevitel, malnutritio. Krónikus megbetegedés* pl. (cardialis, pulmonalis, hepaticus, renalis, autoimmun megbetegedés, felszívódási zavar, gyulladásoz bélbetegség). A növekedési zavar leggyakoribb okai, ennek megfelelően az endokrinológiai kivizsgálást megelőzően a felszívódási zavar és krónikus megbetegedések kizárása szükséges! A növekedésbeli elmaradottság kialakulásában több tényező (pl. genetikai faktorok, elégtelen kalóriabevitel, malnutritio tartós szteroid terápia) játszik szerepet. A krónikus megbetegedésekben a korszerű gyógyszeres terápia, a megfelelő kalorizálás és a szükséges sebészeti beavatkozások során a kezelőorvos célja az alapbetegség kezelése mellett az optimális növekedés és serdülés feltételeinek megteremtése is. Egyes esetekben jelentős növekedésbeli retardáció kialakulása esetén kiegészítő kezelési lehetőséget jelenthet a rhGH szubsztitúció alkalmazása (pl. tartós szteroid kezelés okozta alacsonynövés).

*Endokrinológiai diszfunkciók.* A növekedési zavart okozó leggyakoribb endokrinológiai eltérés a hypothyreosis. A növekedési retardáció miatt végzett kivizsgálás egyik első lépcsője a pajzsmirigy funkció meghatározása. Hypothyreoticus állapotban végzett növekedési hormon-szekréciós vizsgálat eredménye nem értékelhető. A hypothyreoticus állapot megszüntetését követően ún. behozó növekedésre lehet számítani.

Növekedési retardációt eredményező a GH-IGF-I tengely primer funkció zavarán kívül jelentkező egyéb endokrinológiai diszfunkciók, pseudohypoparathyreosis, rachitis, D-vitamin-rezisztens rachitis, Cushing-szindróma, nem megfelelően kezelt diabetes mellitus. A GH-IGF-I tengely működésének zavarát külön fejezet tartalmazza.

A fokozott nemi hormon hatás alatt álló gyermekek (pl. kezeletlen congenitalis adrenalis hyperplasia, pubertas praecox) az akcelerált szomatikus fejlődése miatt egyes életkorban a kortársaikhoz képest kifejezetten magasak, azonban a jelentős csontkor akceleráció az epiphysisfűgák korai záródása következtében alacsonynövést eredményez.

Ugyancsak másodlagos növekedési elmaradást eredményeznek egyes anyagcsere-betegségek, pszichoszociális zavarok.

*Daganatos megbetegedések* radio- és kemoterápiás kezelése az endokrin rendszer sokféle és változatos eltérését eredményezheti, mely az esetek jelentős részében a hormonháztartás késői működészavarához vezet. A kemoterápiás szerek megváltoztatják a hormonok képződését, a hormonkötő fehérjék termelődését, ezen fehérjék hormonkötő képességét, a hormonok metabolizmusát és exkrécióját. Irradiációra a hypophysis növekedési-hormon termelő sejtjei a legérzékenyebbek, így általában ez az első, némely esetben az egyetlen agyalapimirigy mellsőlebenszövet hormon, melyet a koponya besugárzás befolyásol. Irodalmi adatok szerint craniospinalis irradiációt követően a növekedési-hormon hiány kialakulása 2400–3500 cGy irradiációs dózis alkalmazásakor 75%-ban, 3500 cGy-nél nagyobb dózis esetén 100%-ban várható. A növekedési-hormon-szekréció elégtelensége az esetek jelentős részében a besugárzást követően 5 éven belül manifesztálódik. Az irradiáció következtében kialakuló növekedési-hormon-hiány és a centrális pubertas praecox sok esetben egymással kombinálódik, így a serdülés folyamata kapcsán jelentkező növekedési „spurt” a növekedési-hormon hiány tüneteit elfedheti. Ezen esetekben a serdülés már amúgy is korán kialakuló folyamata rövidebb a fiziológiás folyamatától, mely a beteg elérhető végmagasságának további csökkenését eredményezi.

A koponyasérülést követő növekedési zavar felismerése napjainkban egyre gyakoribbá vált.

A koponyatraumát követő endokrinológiai diszfunkciók első leírása az 1918-as évekre nyúlik vissza (Cyran). A legtöbb koponyasérülést az autóbalesetek okozzák. Kb. 80%-ban 11-29 éves fiúk/férfiak sérülnek. Enyhe koponyatrauma is súlyos diszfunkciót eredményezhet. A kép klinikailag nem jellegzetes, a latenciaidő változatos. Ezért a GH-hiány gyanújának megállapítására traumát követően a növekedési ütem rendszeres ellenőrzése javasolt.

### A GH-IGF-I tengely zavara

A GH-hiány lehet izolált vagy többszörös hypophysishormon-hiány részeként megjelenő hormonhiány. Általában sporadikus, de familiáris formái is ismertek. Lehet veleszületett vagy kialakulhat szerzett formában. A növekedési elmaradottság hátterében a GH-IGF-1 tengely zavarának lehetőségét veti fel a növekedési retardáció progresszív jellege, változó mértékű csontkor retardáció, a hosszkor csontkorhoz viszonyított elmaradása. Az aktuális testmagasság percentilis a célmagasság percentilis értékétől elmarad. GH-hiányban a szérum IGF-1-szint alacsony, a ritka IGF-rezisztenciában emelkedett. A GH-IGF-I tengely működési zavarainak ismert genetikai okait az 1. táblázat mutatja be (9).

1. táblázat. A GH-IGF-I tengely diszfunkciójának ismert genetikai okai	
FAJTÁI	MEGJEGYZÉS
GHRH receptor gén defektus (izolált GH-hiány 1/b)	Mérsékelt növekedési retardáció
GH1 gén deléció (izolált GH-hiány 1/a)	GH-adásra antitestképződés, hypoplasiás arckoponya
GH-hiány agammaglobulinaemiával	
Bioinaktív GH (Kowarski-szindróma)	létezése nem egységesen elfogadott
GH-receptor-hiba (Laron-szindróma, GH-inszenzitivitás)	rhIGF-I kezelés hatásos
GH szignál átviteli hiba (pl. STAT5B defektus)	GH szint emelkedett, IGF-I, IGFBP3 csökkent, immundefektus, súlyos infekciók, tüdő megbetegedés
ALS hiány	GH-szint emelkedett, IGF-I, IGFBP3 csökkent
IGF-I gén defektus	GH-szint emelkedett, IGF-I, IGFBP3 csökkent, súlyos mentális retardáció
IGF-1R gén defektus (IGF rezisztencia)	IGF-1 kezelés hatástalan
Hypophysis transzkripció faktor kódoló gén defektus (HESX1, LHX3,4, PROP1, POU1F1)	többszörös hypophysishormonhiány

Gyermekkorban a GH-termelő kapacitás meghatározása két különböző standard dinamikus (stimulációs) teszt eredményén alapul (inzulin hypoglykaemiás teszt, levodopa, l-arginin teszt, clonidin-teszt). A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően gyermekkorban a GH-hiány diagnózisa felállítható, ha a stimuláció utáni szérum-GH-koncentráció minden időpontban <10 ng/ml.

A GH-hiány a többszörös hypophysishormonhiány részekén is jelentkezhet veleszületett vagy szerzett formában. Okozhatja például magzati hypoxia, asphyxia és szülési sérülés. A központi idegrendszer középvonalbeli fejlődési rendellenességei (pl. corpus callosum agenesia) gyakran társulnak hypophysis elégtelenséggel. Nyúlajak esetén hypopituitarismus 4%-ban fordul elő, amennyiben a fejlődési rendellenesség növekedésbeli elmaradottsággal is társul, a GH-hiány gyakorisága 32%. A többszörös hypophysishormonhiányhoz vezető leggyakoribb okokat a 2. táblázat mutatja be (10).

2. táblázat. A többszörös hypophysis hormon-hiány veleszületett és szerzett okai (Rácz, 2007) (10).

<b>Hypophysisfejlődési rendellenesség</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hypophysis-aplasia, -dysplasia</li> <li>▶ Primer empty sella</li> <li>▶ Transzkripció faktorok elégtelen hatása</li> </ul>
<b>Vascularis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Postpartum hypophysis-necrosis</li> <li>▶ Hypophysis apoplexia</li> </ul>
<b>Daganat</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hypophysis-adenoma</li> <li>▶ Sellatájéki daganat</li> <li>▶ Rathke-tasak-cysta</li> <li>▶ Daganatmetasztázis</li> <li>▶ Lymphoma</li> <li>▶ Hypothalamus hamartoma</li> </ul>
<b>Trauma/mechanicus laesio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hypophysis- és sellatájéki műtét</li> <li>▶ Koponyatrauma</li> <li>▶ Aneurysma, subarachnoidealis vérzés</li> </ul>
<b>Gyulladás és infiltratív betegség</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Lymphocytás hypophysitis</li> <li>▶ Histiocytosis X</li> <li>▶ Granulomatous hypophysitis</li> <li>▶ Bakteriális meningitis, abscessus</li> </ul>
<b>Sugárkezelés</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sellatájéki daganatok</li> <li>▶ Fej-nyak daganatok</li> </ul>

A veleszületett többszörös hypophysishormonhiány leggyakoribb (és az esetek többségében legfeltűnőbb) klinikai tünete a növekedési hormon elégtelen szekréciója miatt kialakuló alacsonynövés, amelyhez a hypopituitarismus egyéb tünetei társulnak. A hypophysis fejlődésének különböző szakaszait és a különböző hormontermelő képességű sejtvonalak differenci-

álódását különböző hypophysis transzkripciók faktorok szabályozzák, a növekedési hormon termelő sejtek differenciálódásában elsődlegesen szerepet játszó transzkripciók faktorok az alábbiak: LHX3, LHX4 (LIM homeobox transzkripciók faktor 3,) PROP1 (prophet of pit1), POU1F1 (POU domain, class 1, transcription factor1, Pit1) (11-13).

### A növekedési hormon-hiány kezelése

Kezelés nélkül a GH-hiányban szenvedő betegek végmagasság elmaradása körülbelül -5 SDS. *Raben* 1958-ban közzétett klasszikus megfigyelése óta ismert, hogy hypophysiselegtelenességgel összefüggő alacsony-növés esetén az epiphysisfugák záródását megelőzően alkalmazott humán-GH-készítmény kedvező hatást fejt ki a növekedésre (14). E felismerést követő években és évtizedekben világszerte átfogó munkával cadaverek-ből gyűjtötték az agyalapi mirigyeket és az ezekből kivont humán GH-készítményekkel végezték a kezelést. Világszerte több mint 27 000 gyermeket kezeltek cadaver-hypophysisből kivont GH-készítménnyel (*Fraiser*, 1983). 1985-ben számoltak be elsőként arról, hogy human hypophysisből származó GH-készítménnyel kezelt betegekben évekkal a kezelés befejezése után a kezeléssel összefüggésbe hozható Creutzfeldt–Jakob-betegség alakult ki, amelyet a nem megfelelően tisztított GH-készítménnyel átvitt lassú-vírus fertőzés okozott (*Brown és mtsai*, 1985, *Powell-Jackson és mtsai*, 1985) (15). Ezért a humán hypophysisből kivont GH-készítmények forgalmazását megszüntették, és ezek helyét az ekkorra már rendelkezésre álló rekombináns géntechnológiai eljárással készült szintetikus GH-készítmények foglalták el. Hazánkban agyalapi mirigyből származó humán-GH-készítménnyel összefüggésbe hozható Creutzfeldt–Jakob-betegség nem ismert. Jelenleg naponta, subcutan injekció formájában adagoljuk az rhGH-készítményeket (depo GH-készítmények a klinikai vizsgálatok folytak). A GH-kezelés hatásosságát számos tényező befolyásolja, genetikai tényezők mellett az életkor, testmagasság és csontkor a terápia megkezdésekor, az alkalmazott dózis, a kezelés gyakorisága, időtartama, a serdülés kezdete, szérum IGF-I-szint a kezelés megkezdése előtt. A növekedési hormon-kezelés kapcsán a testmagasság változása az epiphysisfugák záródásáig lehetséges. A gyermekkorban kezdődő újraigazolt GH-

hiányos betegek esetében a felnőttkorban a rhGH-kezelés folytatása javasolt. Izolált GH-hiány egyes örökletes formájában a növekedési hormonnal szemben termelődő antitest képződés miatt a GH-kezelés hatástalanságával kell számolni.

### Útravaló-tudnivaló

- ▶ A célmagasság kiszámítása: leánynál a szülői testmagasság átlaga -6,5 cm, fiúknál + 6,5 cm.
- ▶ Turner-szindróma legfontosabb jellemzője (>80%) a növekedésbeli elmaradás, oka: GH rezisztencia.
- ▶ GH-hiány diagnózisa felállítható, ha a stimuláció utáni szérum-GH-koncentráció minden időpontban <10 ng/ml.
- ▶ Növekedési hormonkezelés nélkül a GH hiányban szenvedők testmagassága -5 SDS.

### Irodalom

1. Joubert K: Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedési vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig. KSH Népegyésztudományi Kutatóintézet, Budapest, 2006.
2. Gács G: Növekedés és serdülés. Medicina, 1984.
3. Péter F: Gyermekendokrinológia. Semmelweis Kiadó, 2010.
4. Greulich WW, Pyle SI: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd edition. Stanford University Press, Stanford, USA, 1959.
5. Rogol AD, Roemmich JN & Clark PA. Growth at puberty. *J Adolesc Health* 2002;31:192-2000.
6. Brook CGD, Clayton PE, Brown RS.: Brook' Clinical Pediatric Endocrinology. Blackwell Publishing, 2005.
7. Rosenfeld RG., Cohen P: Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In *Pediatric Endocrinology* (ed: Mark A. Sperling) Elsevier Science, 2002.
8. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B: Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306-313.
9. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH (eds): ESPE classification of pediatric endocrine diagnosis. Karger, Basel, 2007.
10. Rácz K :Az endokrin rendszer betegségei. A hypothalamus és hypophysis betegségei. In: Tulassay Zs (szerk.). *A belgyógyászat alapjai. Medicina Könyvkiadó ZRT, Budapest, 2007.*

11. Parks JS, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajnrajch MP: Heritable disorders of pituitary development. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84:4362-4370.
12. Cohen LE, Radovick S. (2000) Molecular bases of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2000; 23:431-442.
13. Zhu X, Lin CR, Prefontaine GG, Tollkuhn J, Rosenfeld MG. (2005) Genetic control of pituitary development and hypopituitarism. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:332-340.
14. Raben MS: Treatment of pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18:901-903.
15. Brown P, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Asher DM.: Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *New Engl J Med* 1985;313:728-731.



## A krónikus hasmenés differenciáldiagnózisa

Differentialdiagnosis in chronic diarrhoea

### Arató András

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [arato.andras@med.semmelweis-univ.hu](mailto:arato.andras@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A 14 napon túl tartó krónikus hasmenés gyakori tünet a csecsemő- és gyermekkorban, kialakulását számos kórkép okozhatja, amiknek az elkülönítése sokszor nehéz feladatot jelent. Az egyes kórképek legjobban patomechanizmusuk szerint csoportosíthatóak, így elkülöníthetők az intraluminalis emésztés zavara, a bélnyálkahártya felszívó felületének károsodása és végül az erjedés következtében kialakuló krónikus hasmenések. A krónikus hasmenés az esetek túlnyomó többségében malabsorptióval is társul. A dolgozat tárgyalja a differenciáldiagnózisban fontos módszereket, így az anamnézist, a laboratóriumi és funkcionális vizsgálatokat, valamint a vékonybél-nyálkahártya szövettani eltéréseit. Ezt követően patogenetikai csoportosítás szerint tekinti át a szerző a jelentősebb krónikus hasmenéshez vezető állapotokat és ismerteti az intractabilis hasmenésekhez vezető kórképeket, valamint a funkcionális eredetű krónikus hasmenést.

**KULCSSZAVAK** krónikus hasmenés, malabsorptio, vékonybél-nyálkahártya, emésztőenzimek, erjedéses hasmenés

**SUMMARY** Chronic diarrhoea lasting longer than 14 days is a frequently occurring symptom in infants and children. The differential diagnosis of the many disorders which may provoke chronic diarrhoea is a challenging task. Disorders leading to chronic diarrhoeas can be classified best by their pathomechanism. We can separate entities which are caused by the disturbance of intraluminal digestion, the damage of absorptive surface of intestinal mucosa or by fermentation. Chronic diarrhoea associated very frequently with malabsorption. This paper overviews the important methods in the differential diagnosis of chronic diarrhoea, such as the history, laboratory and functional examinations and the histological changes of the intestinal mucosa. Following this, the author delineate the most significant diseases causing chronic diarrhoea by pathogenetical grouping. Disorders causing intractable diarrhoea and chronic diarrhoea of functional origin are also reviewed.

**KEY WORDS** Chronic diarrhoea, malabsorption, maldigestion, intractable diarrhoea, functional diarrhoea

Elhúzódó vagy krónikus hasmenésről akkor áll fenn, ha a beteg több mint két hétig naponta többször ürít vizes, más esetekben nagy tömegű, zsíros székletet (1). Azokban az esetekben, amikor egy akut hasmenés elhúzódásáról van szó, ami az esetek döntő többségében infekció következménye, akkor inkább a perzisztáló vagy protrahált hasmenésről beszélünk, bár ilyenkor is krónikus hasmenésről van szó. A fejlődő világban főként az infekció okozta perzisztáló hasmenések képezik a krónikus hasmenések legnagyobb hányadát.

A krónikus hasmenés elhúzódása következtében malabsorptiószindróma alakul ki, aminek a vezető tünetei közé tartozik a haspuffadás, az anaemia és a vitaminhiány. Súlyos és elhanyagolt esetekben fejlődésbeli elmaradás, teljes leromlás és atrophia alakulhat ki.

### A krónikus hasmenést okozó kórképek csoportosítása

A krónikus hasmenést fenntartó kórképeket a fő patofiziológiai történések alapján három fő csoportba sorolhatjuk (2, 3). Az 1. táblázat foglalja össze az intraluminalis emésztés zavara következtében kialakuló kórképeket

Az exokrin pancreas elégtelensége fordul elő leggyakrabban, aminek hátterében gyermekkorban legtöbbször a cystás fibrosis áll. Ilyenkor észleljük a legnagyobb mértékű steatorrhoeát, a széklet zsírtartalma csecsemőkben és kisdedekben elérheti 10 g/napot, 5–10 éves gyermekekben pedig az akár a napi 30 grammot is. A székletnitrogén és rövidszénláncú zsírsavtartalma is magas. Ez utóbbi a 30 mmol/nap körül mozog (normálisan kevesebb, mint 10 mmol/nap). A széklet laktáttartalma azonban alacsony. Ritka az olyan eset,

1. táblázat. Az intraluminalis emésztés zavara következtében kialakuló kórképek		
PATOFIZIOLÓGIAI HÁTTER	KÓRKÉP	DIAGNOSZTIKA
Mindegyik alapvető tápanyag emésztésének zavara		
	Cystás fibrosis	A verejtékteszt pozitív
	Pancreas-hypoplasia lipomatosissal (Shwachman-szindróma)	Neutropenia
	Metaphysealis chondrodysplasia Johanson–Blizzard-szindróma Fibrosis (Pearson-szindróma)	Morfológiai eltérések: az orrszárnnyak aplasiája, anusatresia Sideroblasticus anaemia
	Cystinosis	Tubularis acidosis
Egyik fő tápanyag emésztésének zavara		
Zsírok	Izolált lipáz- vagy kolipáz-hiány	Direkt enzimaktivitás-mérés a duodenumnedvben
	Kóros micellaképzés	Epesavfrakciók vizsgálata a vérben, a duodenumban és a székletben
	Kóros epesavsintézis	Cholestasis
	Epeút-atresia	Anamnézis
	Az epesavak enterohepaticus körforgásának zavara (ileumresectio, Crohn betegség)	Anamnézis
	Az epesavak felszívódási zavara	Epesavfrakciók vizsgálata a vérben, a duodenumban és a székletben
	Vak bélkacs szindróma	Anamnézis, H <sub>2</sub> -kilégzési teszt
Fehérjék	Congenitalis tripszinogénhiány	Enzimaktivitás mérése a duodenumnedvben
	Congenitalis enterokinázhány	Enzimaktivitás mérése a duodenum-nyálkahártyában

amikor csak egy tápanyag emésztésének zavarával találkozunk. A congenitalis tripszinogénhiány igen ritkán jelentkezik, gyakoribb a congenitalis enterokinázhány. Ebben az esetben exogén enterokináz bevitellel

normalizálhatjuk a duodenumnedv proteolitikus aktivitását.

Az intestinalis malabsorptio következtében kialakuló kórképekre általában a laza vagy vizes széklet jel-

2. táblázat. Intestinalis malabsorptio következtében kialakuló kórképek		
A VÉkonyBÉL-BIOPSIÁS KÉP	KÓRKÉP	DIAGNOSZTIKA
Nemspecifikus elváltozás		
Súlyos enteropathia (totális vagy szubtotális boholyatrophia, flat mucosa)*	Coeliakia	Antiendomizium, antiretikulin, antitranszglutamináz pozitivitás
Enye enteropathia (részleges boholyatrophia)**	Táplálékfehérjék okozta enteropathiák: tehéntej, szója, búza, rizs stb.	Az adott fehérje eliminációjára a klinikai tünetek megszűnnek, terheléskor ismét jelentkeznek
	Dermatitis herpetiformis Duhring	Dermalis IgA-depozitumok
	<i>Giardia lamblia</i> -infekció	A biopsiás mintában kimutatható a <i>Giardia</i>
	Egyes immunhiányos állapotok	Speciális immunológiai vizsgálatok
	Bakteriális felülnövekedés	A baktériumszám vizsgálata a duodenumnedvben, kilégzési H <sub>2</sub> -vizsgálat
	Postenteritis szindróma	Anamnézis
Specifikus elváltozás		
Zsírral telt enterocyták	Abetalipoproteinaemia	A plazma LDL és apoB hiánya, acanthocytosis
Tágult nyirokerek	Lymphangiectasia	Lymphocytopenia, hypalbuminaemia, fokozott $\alpha$ -antitripszin koncentráció a székletben
Monomorph lymphoplasmocytás infiltrátum a lamina propriaiban	Alfa-lánc-betegség	Kóros monoklonális IgA a plazmában
* Ritkán, elsősorban a betegség kezdeti stádiumában az atrophia csak részleges		
** Súlyos esetekben szubtotális boholyatrophia is előfordulhat		

3. táblázat. Erjedés következtében kialakuló hasmenések

A VÉkonyBÉL-BIOPSIÁS LELET	KÖRKÉP	DIAGNOSZTIKA
Normális vagy közel normális	Velesztületett szukráz-izomaltáz-hiány Velesztületett laktázhány Késői laktázhány	A kilégzett levegő H <sub>2</sub> -tartalmának vizsgálata a gyanúba hozott cukorral történő terhelés után. A diszacharidáz enzimek aktivitásának vizsgálata a mucosa homogenizátumban. Egy enzim aktivitása károsodott
	Velesztületett glükóz-galaktóz malabsorptio	Nem jön létre áram gluükóz jelenlétében a Ussing-kamrában
Nem specifikus elváltozások	A boholyatropiát okozó kórképek (lásd 2. táblázat) leggyakrabban ▶ coeliakia ▶ tehéntejfehérje-intolerancia ▶ postenteritis szindróma	A kilégzett levegő H <sub>2</sub> -tartalmának vizsgálata. A diszacharidáz enzimek aktivitásának vizsgálata a mucosa homogenizátumban. Mindegyik diszacharidáz enzim aktivitása érintett lehet.

lemző, ami sok esetben savanyú szagú. A steatorrhoe mértéke ritkán haladja meg a 10 g/napot, a zsírfelszívódási koefficiens általában 70–85% között mozog. Jellemző, hogy a rövid szénláncú zsírsavakon kívül megnő a laktátürítés is. Az egyes kórképeket a 2. táblázat tünteti fel. Ilyen hasmenések esetén szükségessé válik a vékonybélbiopsia elvégzése, aminek során kimutathatóak a vékonybél-nyálkahártya specifikus vagy nem specifikus gyulladásos elváltozásai.

Erjedés következtében kialakuló hasmenések esetén a széklet vizes, vegyhatása savanyú, a pH-ja kisebb, mint 5,5, és nagymértékű a bélgázok képződése. A széklet mennyisége arányos a fel nem szívódott szénhidrátok mennyiségével. Steatorrhoe az esetek többségében nem fordul elő. A széklet nagy mennyiségben tartalmaz rövid szénláncú zsírsavakat (ecetsav, propionsav, butánsav) és tejsavat. Ez utóbbi következtében igen alacsony széklet pH-ja. Ebben a csoportban gyakorlatilag mindig mono- vagy diszacharid felszívódási zavar mutatható ki a háttérben. A fermentáció következtében létrejövő hasmenések lehetséges okait 3. táblázat mutatja.

A diagnózis felállításában segít a diétás anamnézis pontos felvétele, aminek alapján már feltételezhető, hogy melyik szénhidrát malabsorptiójáról lehet szó. Az elsődleges vagy congenitalis szénhidrát-malabsorptiókban a vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete normális. A velesztületett szénhidrát-felszívódási zavarok közül leggyakoribb a szukráz-izomaltáz-hiány, a congenitalis laktázélegtenség sokkal ritkább. Különösen a nem kaukázusi embercsoportokban gyakori a késői típusú, általában enyhe tünetekkel járó laktázhány. Ha a diszacharidáz enzim aktivitás normális a vékonybél-nyálkahártyában, akkor lehetséges, hogy a panaszok háttérben glükóz-galaktóz malabsorptio áll.

Az előbb említett állapotoknál azonban sokkal gyakoribb, hogy a vékonybél-nyálkahártya enyhébb, vagy

súlyosabb fokú boholyatropiát mutat. Ilyenkor a diszacharidázaktivitás másodlagosan csökken.

A krónikus hasmenéseknek azt a csoportját, ami súlyos malnutritióhoz vezet, s kezeléssel befolyásolhatatlan, intractabilis hasmenéseknek nevezzük. Korábban a krónikus hasmenések többsége ebbe a csoportba tartozott, ma már azonban ritka az olyan kórkép, aminek specifikus kezelése nincs. Ez utóbbiak közé tartozik a congenitalis microvillus atrophia, a tufting enteropathia, a fenotípus abnormalitással járó intractabilis hasmenés és az autoimmun enteropathia (4). Jellemző ezekre a kórképekre, hogy a krónikus hasmenés az esetek jelentős részében már az újszülöttkorban elkezdődik. Ugyancsak újszülöttkortól kezdődő krónikus hasmenéssel járnak a congenitalis intestinalis transzport defektus miatt kialakuló ritka, velesztületett betegségek, így a glükóz-galaktóz malabsorptio, a klorid diarrhoea és a jejunalis Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> csere defektusa.

### A krónikus hasmenés következményei

A krónikus hasmenés háttérben felszívódási zavar áll fenn, aminek következtében malnutritio alakul ki. A malabsorptio legtöbbször a súlyfejlődés zavarához vezet, ami enyhe esetekben csak lassult súlyfejlődést jelent, súlyosabb állapotban azonban súlyállást, vagy súlyesést okoz. A hosszabb ideig tartó súlyfejlődési elmaradás következtében a növekedés is lelassul, majd megáll. Ilyenkor már életveszélyes helyzet alakulhat ki, amit korábban gyakran figyeltek meg coeliakiás betegekben. A malabsorptio következtében kialakuló K-vitamin-hiány a haemostasis zavarát hozhatja létre, a kalcium- és D-vitamin hiány pedig rachitishez vezet. A csontok ásványianyag-tartalma ezért jelentősen csökken. Jellemző következménye a felszívódási zavar következtében kialakuló malabsorptiónak a vashiány, a microcytaer anaemia alacsony reticulocytaszámmal,

a folsavhiány, és az alacsony A- és E-vitamin-szint. A malnutritio kialakulásában jelentős szerepe van az anorexiának is, ami különösen jellemző Crohn-betegség és aktív coeliakia esetén. Ezzel szemben exokrin pancreaselégtelenségben az igen jó étvágy kompenzálhatja a széklettel történő jelentős tápanyagvesztést.

### A krónikus hasmenés diagnosztikája

**Anamnézis és fizikális vizsgálat** A felszívódási zavar elkülönítő diagnosztikájában igen fontos szerepe van a gondos anamnéziszfelvételnek. Igen lényeges a naponta ürített székletek számának, mennyiségének, konzisztenciájának, színének és szagának a megítélése. A széklet lehet homogén, vagy tartalmazhat zöldségmaradványokat vagy nyákot. Lehet vizes és ilyenkor sokszor savanyú szagú, vagy nagytömegű és zsíros. Coeliakia és exokrin pancreasinsufficiencia esetén a széklet legtöbbször igen bűzös. Fontos összefüggést keresni a hasmenések fellépése és a diéta egyes komponensei, mint pl. a búzaliszt, tehéntej, laktóz és szukróz között. Mint már említettük, az anorexia inkább intestinalis malabsorptióra, a fokozott étvágy pedig exokrin pancreasinsufficienciára jellemző. A haspuffadás, a hasi görcsös fájdalom a fokozott fermentációval járó kórképekre jellemző, a hányás gyakori fehérjeintoleranciáknál, míg asthenia és gyengeség sokszor észlelhető coeliakia vagy Crohn-betegség esetén.

A fizikális vizsgálat során igen fontos a gyermek súly és hosszfejlődésének a felmérése, amihez a korábbi hossz- és súlyadatok ismerete is szükséges. A haspuffadás mértéke legjobban álló helyzetben ítélt meg. A tápláltsági állapotra jól használható információt kapunk a bőrredő mérésekkel és az izomzat tömegének és tónusának a vizsgálatával.

Az esetek többségében további vizsgálatokra van szükség a felszívódási zavar pontos okának a tisztázásához (5).

**Laboratóriumi vizsgálatok** A legfontosabb vizsgálatokat az 4. táblázat mutatja. A vizsgálatok egyik részével a felszívódási zavar következtében kialakult hiányállapotokat tudjuk felmérni, másik részük pedig segít felismerni olyan gyulladáshoz vezető jeleket, amelyek malabsorptióhoz vezethetnek. Gyulladásos bélbetegségekben rendszerint emelkedett a CRP és a süllyedés. Elengedhetetlenül fontos a vérkép értékelése. Jellemző az anaemia előfordulása, ami többnyire vashiány következtében jön létre, de kialakulhat macrocytaer vérszegénység is, különösen az ileum érintettsé-

#### 4. táblázat. Klinikai kémiai módszerek a felszívódási zavarok diagnosztikájában

- ▶ Vérkép (kvantitatív és kvalitatív)
- ▶ Süllyedés, CRP
- ▶ Szérumvas, -transzferrin, -ferritin
- ▶ Szérum kalcium, foszfor, alkalikus foszfatáz
- ▶ Szérum-összfehérje
- ▶ SGOT, SGPT, gamma-GT
- ▶ Szérum karbamid nitrogén, kreatinin
- ▶ Kvantitatív immunglobulin-meghatározás
- ▶ Széklet alfa-1-antitripszin
- ▶ Szérumbilirubin, szérumepesav
- ▶ Szerológiai vizsgálatok (antiendomysium, transzglutamináz, nutritív allergének elleni antitestek, antiepitelialis antitestek)
- ▶ Verejtékklorid

ge esetén, amikor zavart szenvedhet a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódása.

A szérum összfehérje és az albumin csökkenése felhívhatja a figyelmet az enterális fehérjevesztés lehetőségére, amennyiben a veséken történő fehérjevesztés kizárható, a máj működése normális és a fehérjebevitel is megfelelő. A szérum vasszintjének csökkenése igen jellemző a felszívódási zavarokra, és értékük nagyon alacsony Crohn-betegségben is.

Az immunglobulinok szérumszintjének meghatározásának is nagy diagnosztikus jelentősége van. Igazolhatja a szelektív IgA-hiány vagy egyéb immunhiányos állapotok fennállását. Az egyes ellenanyagok meghatározása segít a coeliakia, a fehérjeszenzitív enteropathiák diagnosztikájában és az autoimmun enteropathia kórismézésében. A máj és vesefunkciós vizsgálatok olyan krónikus betegségekre deríthetnek fényt, amelyeknek a következménye lehet a szomatikus retardáció. Előfordulhat, hogy a choestasis okozó májbetegség első prezentációs tünetegyüttese a felszívódási zavar. Ennek felismerésében segít a májenzimek és a szérumbilirubin vizsgálata A széklet  $\alpha$ 1-antitripszin-tartalmának emelkedése jelzi az intestinalis fehérjevesztés mértékét. A verejték kloridkoncentrációjának emelkedése mucoviscidosisra utal.

**Kilégzési tesztek** Nagy gyakorlati jelentősége van a hidrogénkilégzési teszteknek különböző szubsztrátok elfogyasztása után. A vizsgálat lényege, hogy amennyiben az adott anyag, legtöbbször valamelyik diszacharid a vékonybélben nem szívódik fel, akkor abból a vastagbélben bakteriális bomlás következtében hidrogén képződik, ami a felszívódás után a véráramon keresztül a tüdőbe kerül, és megjelenik a kilélegzett levegőben. Az ilyen típusú vizsgálatokat elsősorban a mono- vagy diszacharidfelszívódási zavarok kimutatására használhatjuk fel. Kóros esetben a terhelést követően 60–120 perccel, amikor a fel nem szívódott szénhidrát eléri a



colont, a kilélegzett levegő hidrogéntartalma 20 ppm (pars per million) fölé emelkedik. A terhelés kezdetétől a kilélegzett levegő hidrogénion-koncentrációjának megemelkedéséig eltelt idő felel meg az orocoecalis tranzitidőnek. Amennyiben már a vékonybél is magas csíraszámában tartalmaz baktériumokat, akkor a tesztanyag bakteriális bomlása már a beadás után 15–30 perccel megemelkedhet. Az orocoecalis tranzitidő meghatározásához olyan diszacharid alkalmas, amely emészthetetlen, vagyis az egészséges szervezet sem rendelkezik a bontáshoz szükséges enzimmal. Ilyen a laktulóz, amely mindenképpen emészthetetlen formában eljut a vastagbélbe.

**Kettős cukorterhelések** A vékonybél-nyálkahártya sérülése esetén az egészséges bélen keresztül felszívódó cukrok (pl. mannitol, ramnóz, d-xilóz) abszorpciója csökken, míg azok a cukrok, amelyek normális körülmények között nem szívódnak fel (pl. laktulóz), az epithelialis sejtek közötti sérüléseken kóros helyzetben felszívódnak. Így kóros körülmények között az egyik típusú cukor koncentrációja csökken, míg a másiké növekszik a szérumban és a vizeletben a terhelés után. A kétféle cukor szérumkoncentrációjának az aránya segítséget jelent a vékonybél-nyálkahártya permeabilitásának a megítélésében. A gyakorlatban jól használható a laktulóz-mannitol-teszt, normálisan a laktulóz/mannitol arány alacsony, vékonybél-nyálkahártya károsodás esetén pedig növekedést mutat.

**A széklet zsírtartalmának vizsgálata** Szokványos étrend mellett a széklettel ürített napi zsírmennyiség nem haladja meg a 3–4 g/napot. Emelkedése érzékeny jelzője a felszívódási zavar fennállásának. Informatívabb a zsírfelszívódási koefficiens meghatározása, ami azt mutatja, hogy a táplálékkal bekerülő zsírmennyiségnek hány százaléka szívódik fel; normális körülmények között értéke 95% felett van.

**Vékonybél-biopszia** A vékonybél-biopsziás mintát a felső endoszkópia során vesszük a duodenumból. Az orientált mintát formalinban fixáljuk, illetve speciális immunhisztológiai vizsgálatokhoz fagyasztani kell. A leggyakoribb kóros eltérés a boholyatrophia, ami nem specifikus elváltozás, hiszen az számos ok következtében létrejöhet (2. táblázat). Boholyatrophia esetén a bolyhok ellapulnak, a Lieberkühn-crypták pedig a fokozott epithelialis proliferáció következtében megnyúlnak, így helyesebb hyperplasiás villus atrophiairól vagy enteropathiáról beszélni. Az enteropathia fokának megítélésre legalkalmasabb a bolyhok magasságá-

nak és a crypták mélységének egymáshoz viszonyított arányát meghatározni. A normális vékonybél-nyálkahártyában ez az arány általában 2 és 3 között mozog, a bolyhok ilyenkor ujj, levél, vagy nyelv alakúak. Enyhe enteropathia esetén a boholy/crypta arány 1 körül mozog, ilyenkor használatos a részleges boholyatrophia megjelölés. Súlyos enteropathiáról beszélünk, ha a boholy/crypta arány egynél kisebb. Totalis boholyatrophia esetén villusok egyáltalán nem láthatóak (flat mucosa) és ilyenkor a bolyhok hiánya és a Lieberkühn crypták látható nyílásai jellegzetes mozaik mintázatú képet mutatnak. Használatos még a subtotalis boholyatrophia kifejezés is. Egyesek ezt alkalmazzák a flat mucosa megjelölésére, mások viszont olyan súlyos atrophiat értenek alatta, amikor még igen alacsony bolyhok még megfigyelhetőek. Előfordulhat az is, hogy a mintavétel helyétől függően a nyálkahártya képe változik, ún. foltos atrophia mutatható ki, így egyes helyeken enyhe, máshol súlyos enteropathia figyelhető meg. Oyan specifikus eltérések, amelyek egyes kórképekre egyértelműen jellemzőek, csak ritkán mutathatók ki.

A vékonybél-biopsziás minta fénymikroszkóppal történő értékelésénél fontos megfigyelni az epitheliomot és az egyes epithelialis sejteket. Boholyatrophiaival járó kórképekben általában az epithelialis sejtek magassága csökken. Ezekben a sejtekben kifejezett vakuolizáció figyelhető meg abetalipoproteinaemia és hypobetalipoproteinaemia esetén. Fontos értékelni az intraepithelialis lymphocyták számát is, amit 100 epithelialis sejthez viszonyítva adunk meg. Egészséges gyermekekben ez az érték 20/100 epithelialis sejt alatt van. Számuk emelkedést mutat számos vékonybél-betegségben, így coeliakiában, ételallergia okozta enteropathiában, giardiasisban. A cryptákban a proliferáló sejtek száma a legtöbb boholyatrophiaival járó kórképben emelkedett. Fontos megfigyelni, hogy a lamina propriaiban előfordulnak-e tágult nyirokerek, amelyeknek kimutatása lehetővé teszi az intestinalis lymphangiectasia diagnózisát.

Bizonyos esetekben a biopsziás mintából elektronmikroszkópos feldolgozás is szükséges. Az ultrastrukturális elemzés igen fontos az intractabilis hasmenések diagnosztikájában. Így elektronmikroszkóppal igazolhatjuk a microvillusatrophiat, vagyis azt, hogy az epithelialis sejtek felszínén a microvillusok hiányoznak, vagy deformáltak, apicalis részükben pedig microvillus inclusiók mutathatók ki.

Végül a biopsziával nyert és fagyasztott szövetmintákban meghatározhatjuk egyes enzimek aktivitását, aminek elsősorban a primer diszacharid-malabsorptók kórismézésében van nagy jelentősége.

## Krónikus hasmenést okozó fontosabb kórképek

Ebben a fejezetben a krónikus hasmenést okozó fontosabb kórképeket fogom részletesebben ismertetni a korábban tárgyalt patogenetikai csoportosítás szerint.

### Az intraluminalis emésztés zavarai következtében kialakuló kórképek

#### ▶ Az exokrin pancreas működésének zavarai cystás fibrosisban

A kórképet a CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance protein) gén valamilyen mutációja okozza. A gén a 7-es kromoszómán helyezkedik el, s ma már több mint 1500 mutációja ismert. Ez a gén kódolja a legkülönbözőbb szervek epithelialis sejtjeinek apicalis membránjában elhelyezkedő egyik fehérjét, ami lényegében a kloridcsatorna. A kórkép genetikusan determinált, autoszomális recesszív öröklődésmentet mutat.

A patomechanizmus legfontosabb mozzanata, hogy a CFTR-protein hiánya vagy zavart működése következtében olyan generalizált elektrolittranszport-zavar jön létre, ami az exokrin mirigyek viszkózus nyákelválasztásához és következményes obstrukciójához vezet. A pancreas működési zavarát a kivezetőcsövek obstrukciója okozza, aminek következtében károsodnak a ductalis és centroacinaris sejtek.

A tünetek közül újszülöttkorban legjellegzetesebb a meconiumileus, amikor a viszkózus meconium elzárja a vékonybeleket. Csecsemő- és kisgyermekkorban az exokrin pancreaselégtelenség tünetei dominálnak. Jellemző a krónikus hasmenés, nagy tömegű zsíros székletek, valamint a haspuffadás és a malnutritio. Gyakran észleljük a zsírban oldódó vitaminok hiányára jellemző tüneteket. Gyakori szövődmény a rectumprolapsus a nagy tömegű székletek és a gyenge izomzat következtében. Érdekes, hogy az étvágy a legtöbb esetben jó, szemben más malabsorptiós kórképekkel. Nagyobb gyermekekben a fenti tünetek mellett előfordulhat heves hasi fájdalom kíséretében meconiumileus ekvivalens szindróma is, aminek kialakulásában szerepet játszik a bélbe kerülő besűrűsödött szekréta és a nagy mennyiségű emésztetlen táplálék (6).

A diagnosztikában legfontosabb a verejtékvizsgálat, a verejték  $Cl^-$ -koncentrációja 60 mmol/l felett van. Ritkán álpozitív esetek is előfordulhatnak, így újszülöttekben, mellékvesekéreg-elégtelenségben, renalis diabetes insipidusban, Byler-kórban és néha más okból kialakult felszívódási zavarokban. A DNS-vizsgálattal a CFTR gén mutációjának kimutatása egyértelművé teszi a diagnózist. Negatív eredmény azonban nem zárja ki a

mucoviscidosis lehetőségét, hiszen a CFTR génnek nagyszámú mutációja létezik, s nem mindegyik kimutatása lehetséges.

#### ▶ Schwachman-szindróma

Ez a tünetegyüttes ritkán fordul elő, incidenciája 1:100 000, de mégis a gyermekkori exokrin pancreaselégtelenség második leggyakoribb oka. A kórkép genetikailag meghatározott, autoszomális recesszív öröklődésmentet mutat (7).

Az exokrin pancreaselégtelenség tünetei mindig kimutathatók. Jellemzőek a hematológiai eltérések, leggyakrabban neutropenia észlelhető, így érthető az infekciók gyakori előfordulása. Ritkábban jelentkezik thrombocytopenia és hypoplasticus anaemia. Lymphoproliferatív betegségek is kialakulhatnak. Gyakran megfigyelhetőek csontfejlődési zavarok is. Növekedési elmaradás minden esetben előfordul.

### Intestinalis malabsorptio következtében kialakuló kórképek

Az ebbe a csoportba tartozó kórképekben a bélnyálkahártya kóros eltérése, leggyakrabban boholyatrophia különböző súlyossági foka mutatható ki, ezért csupán ennek alapján a differenciáldiagnózis nehéz

#### ▶ Coeliakia

A coeliakia a vékonybél-nyálkahártya atrophijával járó klasszikus malabsorptiós kórkép. Populáció szűrés alapján igazolódott, hogy a betegség tényleges előfordulási aránya 0,5 és 1% körül mozog, az eseteknek azonban csak kisebb hányada jelentkezik klasszikus malabsorptiós kórképként.

Az etiológia csak 1950-ben tisztázódott, amikor a holland Dicke megállapította, hogy a coeliakia kiváltásáért a búzában, az árpában, a rozsban és a zabban levő siker (glutén) egyik fehérjecsoportja, a gliadin felelős. A gliadin a betegség trigger faktora. A coeliakia csak HLA DQ2 és/vagy DQ8 jelenléte esetén alakul ki

A gliadinszenzitivitás kialakulására a genetikus meghatározottság mellett valószínűleg környezeti faktorok, így például a csecsemőtáplálás is befolyásolja. A patomechanizmus pontosan nem ismert, de az bizonyosra vehető, hogy immunológiai tényezők szerepet játszanak a gliadin vékonybélnyálkahártya-károsító hatásában. Kiderült, hogy a coeliakiás betegekben kimutatható *endomizium elleni ellenanyag* a szöveti transzglutamináz, vagyis egy autoantigén ellen termelődik. A transzglutamináz elleni immunreakció feltétlenül szerepet játszik a coeliakia kialakulásában, ami

ezen újabb felismerés tükrében *autoimmun betegségnek* tekinthető.

A betegség klasszikus formájára jellemző a gyarapodási zavar, a gyakori, nagy tömegű, zsíros és bűzös székletürítések, a puffadt has, a hasfájás, a gracilis végtagok, a jellegzetes apathia, a szekunder vitaminhiányok és vashiány következtében kialakult tünetek, így többek között a rachitis, a vérzékenység és az anaemia.

A diagnosztika ilyenkor egyszerű. Napjainkban azonban már ritkán jelentkezik a kórkép ezekkel a jellegzetes tünetekkel. Ennek az az oka, hogy a csecsemők étrendjébe a gliadin bevezetésére újabban később kerül sor és ismert, hogy minél későbbi a gliadinbevitel, annál később és enyhébb tünetekkel indul a betegség. Jelentkezhet a coeliakia monoszimptomás formában is, így például az egyetlen tünet lehet a növekedéscsökkenés. A betegség „csendes” formában is perzisztálhat, klinikai tünetek nélkül, és ilyenkor csak a szerológiai szűrővizsgálatok vetik fel a coeliakia gyanúját. A vékonybél-nyálkahártya ilyen esetekben is boholyatrophia mutat. Latens coeliakiáról akkor beszélünk, ha egy betegben egy bizonyos időpontban a vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete gliadintartalmú étrend fogyasztása mellett nem mutat fénymikroszkópos eltérést, majd a későbbiekben mégis boholyatrophia alakul ki, ami gliadinmentes diétán normalizálódik (8).

A laboratóriumi eltérések közül jellemző az alacsony szérumszfehérje- és -vasszint; alacsonyabb lehet a szérumkalciumszint is. A széklet zsírtartalma jelentősen meghaladja az elfogadható 4 g/nap értéket. A diagnosztikában legjobban az antitranszglutamináz és antiendomizium antitestek kimutatása használható fel. Amennyiben a szérumtranszglutamináz elleni titer a normálérték 10-szeresét meghaladja, jellemző klinikai tünetek állnak fenn (hasmenés, haspuffadás, fogyás), a jellemző genetikai háttér igazolható és az EMA-teszt is pozitív, akkor a biopsia elvégzése nem szükséges. Minden más esetben ma is nélkülözhetetlen a vékonybélbiopsia elvégzése. Coeliakia esetén subtotalis vagy totalis boholyatrophia képe mutatható ki. A vékonybél-nyálkahártya epitheliumában megemelkedik az intraepithelialis lymphocyták száma és magas a gamma/delta receptor pozitív T-lymphocyták száma is, ami gliadinmentes diétán is magas marad (9).

Bizonyos betegségekben, pl. inzulindependens diabetes mellitusban, szelektív IgA-hiányban, fogzománcrendellenességben, Down-szindrómában, ismeretlen eredetű krónikus hepatitisben gyakoribb a coeliakia előfordulása. Ilyenkor a coeliakia általában csendes formában jelentkezik, malabsorptiók tünetek nélkül, így ezekben a betegcsoportokban feltétlenül indokolt a

szerológiai szűrővizsgálat elvégzése. Indokolt a szűrővizsgálat a coeliakiás betegek elsőfokú rokonaiban is. Dermatitis herpetiformis Duhringban, ami a gluténszenzitív kórképek közé tartozik, az esetek többségében kimutatható a coeliakiára jellemző vékonybél-nyálkahártya károsodása.

#### ▶ **Ételallergia enteropathiával járó formája (nem IgE-mediált)**

Enteropathiát leggyakrabban tehéntejfehérje allergia okoz igen szerteágazó tünetekkel. Gyakoriak a bőr- és légúti manifesztációk, pl. az ekzema, az urticaria és az obstructív bronchitis, de előfordulhat anaphylaxiás shock is. Sokszor a tejallergia kizárólag enterális tünetekkel jár.

Az etiológia ismert, a tejallergia tüneteit a tehéntejfehérjéi váltják ki, leggyakrabban az alfa-laktalbumin, béta-laktoglobulin és a kazein. Genetikai tényezők szerepét jelzi, hogy amennyiben mindkét szülőben előfordult atopiás betegség, akkor a tejallergia kialakulásának a valószínűsége 23%, míg egyébként csak 2–3% körüli.

A gastrointestinalis tünetek jelentős részében a kóros történések háttérében a IV. típusú, nem IgE-mediált sejtközvetített immunreakció áll. Erre utal az a megfigyelés, hogy az enterális tünetekkel járó tejallergia esetén a lymphokinek, így pl. a leukocytamigratiót gátló faktor és a tumornecrosis faktor-alfa felszabadulása fokozott. Ez utóbbi növeli az újszülött- és csecsemőkori egyébként is nagyobb bélpermeabilitást, s így még több idegen fehérje képes felszívódni a bélen keresztül, ami erősíti a kóros tüneteket előidéző immunreakciót.

A tünetek közül a legjellegzetesebbek a hasmenés, a haspuffadás, a súlyállás vagy súlyesés, de előfordulhat véres széklet is tejallergia által kiváltott colitisben. Elhanyagolt esetben súlyos sorvadás alakulhat ki.

Tejallergiát kiválthat kizárólagosan szoptatott gyermekekben az anyatejjel bekerülő minimális tehéntejfehérje mennyiség is.

A diagnosztika egyedüli megbízható módját az jelenti, ha a tehéntejfehérje-tartalmú ételek eliminációjára a tünetek megszűnnek, majd a tejexpozícióra ismét jelentkeznek. A klinikai diagnosztikát nem helyettesítheti semmilyen egyéb módszer, így a szerológiai vizsgálatok sem. A tejallergia enterális formájában általában nem mutatható ki az azonnali allergiás reakcióra jellemző tejfehérje elleni specifikus IgE. A tejfehérje-ellenes IgG antitest titeremelkedése nem bizonyítja a tejallergia fennállását. Amennyiben a csecsemőben a feltételezett tejallergia kifejezett enterális tünetekkel jár, akkor a tehéntej-provokációval várni kell, mivel a terhelés igen súlyos klinikai állapotot idézhet elő. Célsze-

rűbb ilyen esetekben a terhelést 6 hónapos kor után elvégezni. A provokációt orvosi felügyelet mellett kell elkezdeni, mivel a tej adása ritkán anaphylaxiás shock tüneteit is okozhatja. Az orvosi megfigyelés lehetővé teszi a tünetek objektívebb értékelését is (10).

A tejterhelést bőrpróbával javasolt kezdeni, s amennyiben kifejezett lokális reakció alakul ki, akkor azt nem szabad folytatni. Ha nincs reakció, akkor a terhelést 5 ml tej adásával kezdjük, majd az adagot fokozatosan emeljük. Gastrointestinalis tünetek egy hét után is jelentkezhetnek, tehát csak több mint egy hétig tartó provokációval igazolhatjuk vagy zárhatjuk ki egyértelműen a tejallergia lehetőségét.

A tejallergia enterális formájában a vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete többnyire kóros; parciális vagy szubtotális boholyatrophia mutatható ki. Ha a csecsemő a tehéntej mellett már gluténtartalmú táplálásban is részesült, akkor nehéz lehet a coeliakiától való elkülönítés. A differenciáldiagnózisban segítségünkre vannak a coeliakiában pozitív antiendomizium vagy antitranszglutamináz szerológiai vizsgálatok.

A tehéntejfehérjén kívül gyakran okoznak enterális allergiás tüneteket a tojás, a hal, a rizs, a szója és a csirkehús. A patomechanizmus és a diagnosztika hasonló, mint a tejallergiában.

#### ▶ *Giardia lamblia*-fertőzés

A *Giardia lamblia* igen elterjedt parazita, különösen rossz higiénés körülmények között. Csecsemő- és kisdedekben gyakori etiológiai tényező a malabsorptiós szindróma hátterében, gyermekközösségekben sokszor tömegesen fordul elő.

A patomechanizmus lényege, hogy a trophozoiták alakok a vékonybél-nyálkahártyához tapadnak és azt közvetlenül károsítják, gyakran kiterjedt nyálkahártya-felületet elfoglalva, csökkentik annak szabad felszívi felületét.

A giardiasis tünetei közül legjellemzőbbek az elhúzó hasmenés, a haspuffadás és a malnutritio. Sokszor előfordul azonban, hogy a parazita tünetmentesen tartósan jelen van a vékonybélben.

A diagnosztika fontos része a protozoon kimutatása a székletről vagy a bélnedvből. A széklelet negativitása nem zárja ki biztonsággal a giardiasis lehetőségét, ezért gyanú esetén a diagnózishoz szükséges a duodenumnedv vizsgálata is (11).

#### ▶ Postenteritis szindróma

Ez a tünetegyüttes főként csecsemőkben és kisdedekben fordul elő. Jellemző, hogy általában baktériumok vagy vírusok által okozott enteritist követően az

enteritises tünetek elhúzódnak, és a hasmenés két héten túl is perzisztál.

A betegség alapját az enterális infekció okozta nyálkahártya-károsodás képezi, ami a vékonybél bakteriális kontaminációjához vezet és másodlagos laktózmalabsorptiót okoz. Hajlamosít a kórkép kialakulására a szelektív IgA hiány.

A patomechanizmus fontos mozzanata, hogy a nyálkahártya károsodása miatt nagy mennyiségű antigén jut a bél lumenéből a keringésbe, amely szisztémás szenzitizációhoz vezethet, következményes másodlagos fehérjeszenzitív enteropathiát, leggyakrabban tehéntejfehérje-allergiát okozva (1).

Jellemző az elhúzó hasmenés, ami fogyást okoz. Elhanyagolt esetekben a kórkép súlyos leromláshoz, malnutritióhoz vezethet.

A diagnosztika a pontos anamnézisen alapul. Fontos feltárni, hogy a betegséget akut gastroenteritis vezette be. A szekunder laktóz felszívódási zavar igazolására laktózterhelés elvégzése szükséges. Indokolt a szérum-IgA-szint ellenőrzése is.

#### ▶ Kontaminált vékonybél szindróma

Normális körülmények között a vékonybélnedv kevesebb, mint  $10^4$ /ml baktériumot tartalmaz. Malabsorptiós szindrómát gyakran okoz a vékonybél baktériumokkal történő kolonizációja. A vékonybélben a baktériumproliferációt több tényező gátolja, így a normális gyomorsav-elválasztás, az intestinalis motilitás és az ileocecalis billentyű működése, ami gátolja a baktériumok ascenzióját a vastagbélből.

Az etiológia ennek megfelelően többrétű; a betegség létrejöhet hypaciditasban, a vékonybél motilitási zavarában, rövidbél-szindrómában, különösen akkor, ha bélresectio kapcsán az ileocecalis billentyűt is eltávolították. Az anatómiai rendellenességek és egyes sebészeti beavatkozások megszakítják a bél normális motilitását és stasishoz vezetnek, ami a baktériumok felszaporodását idézi elő. Az intestinalis motilitási zavarok szintén a bélnedv pangása révén vezetnek a csiraszám növekedéséhez. A patomechanizmus összetett, szerepet játszanak benne a bakteriális enzimek, amelyek károsíthatják a vékonybél-nyálkahártya epitheliumát, elsősorban a kefeszegélyt. A baktériumtoxinok a bélben fokozott elektrolit- és vízszekréciót váltanak ki. A mikroorganizmusok a konjugált epesavakat dekonjugálják. Az ily módon képződött szabad epesavak nem képesek a zsírok emulgeálására, így a zsírfelszívódás zavart szenved (12).

A kórkép tünetei közé tartozik a steatorrhea és a hasmenés. A diagnosztika legmegbízhatóbb módja a



szondával vett bélnedvben a csíraszám meghatározása, ami kóros esetben  $10^4$ /ml felett van. Ez azonban invazív vizsgálat és igen jó aerob és anaerob mintavételi technikát igényel. A gyakorlatban ezért inkább az indirekt diagnosztikai módszerek jönnek szóba. Ilyen a laktulóz vagy glükóz adása után végzett kilégzési hidrogén teszt. Kóros esetben a kilélegzett levegőben már a beadás után 10–15 perccel megemelkedik a hidrogénion koncentrációja.

#### ▶ Rövidbél-szindróma

A rövidbél-szindrómában a malabsorptio bélresectio következtében jön létre. A gyermekkori bélresectiót szükségessé tevő okok két fő csoportba sorolhatók. Az egyikbe a veleszületett fejlődési rendellenességek tartoznak, így a gastroschisis és a bélatriasiák, a másikba pedig a gyulladásos kórképek, leggyakrabban a nekrotizáló enterocolitis és a Crohn-betegség.

A patomechanizmus meghatározó tényezője, hogy az abszorptív felület jelentős csökkenése következtében, annak kiterjedésétől függően átmenetileg vagy véglegesen, felszívódási elégtelenség alakul ki. A kórképet sokszor súlyosbítja a rövidbél-szindrómában gyakori vékonybél-kontamináció.

A klinikai kép középpontjában a felszívódási zavar tünetei, és a jelentős fokú malnutritio állnak, a diagnosztika ezek felmérésére irányul. Jellemző a kórképre az igen rövid tranzitidő és az emésztetlen táplálékot tartalmazó széklet (13).

#### Intractabilis hasmenések

Ahogy azt már korábban említettem, az intractabilis hasmenések csoportjába több különböző, már a kora csecsemőkorban induló olyan kórkép tartozik, amelyek közös vonása, hogy terápiásan gyakorlatilag alig befolyásolható a hasmenés, s a beteg életben tartásához nélkülözhetetlen a teljes parenterális táplálás.

#### ▶ Congenitalis microvillus atrophia

A vékonybél-nyálkahártya jellegzetes ultrastrukturális elváltozásával járó és intractabilis hasmenést okozó kórképet Davidson írta le először 1978-ban. Az etiologia és a patomechanizmus nem ismert. A kórkép genetikailag meghatározott, autoszomális recessiv módon öröklődik. Jellemző a betegségre a születéstől fennálló súlyos hasmenés és a fejlődés leállása.

A diagnosztika alapja a vékonybél-biopsiával vett minta szövettani elemzése. Fénymikroszkóposan jellemző a boholyatrophia, amit nem kísér a Lieberkühncrypták hyperplasiája. Az epithelialis sejtek apicalis ré-

szében PAS-pozitív granulomok figyelhetőek meg. Elektronmikroszkóposan a legjellemzőbb eltérés, hogy az epithelialis sejtek felszínén a microvillusok hiányoznak vagy deformáltak, apicalis részükben pedig microvillus inclusiók mutathatók ki (14).

#### ▶ Intestinalis epithelialis dysplasia (tufting enteropathia)

A kórképre jellemző, hogy a befolyásolhatatlan vizes hasmenés már az első életnapokban elkezdődik. A vékonybél-nyálkahártya különböző súlyosságú atrophija mindig kimutatható és típusos, a felszíni epithelialis sejtek dezorganizált elhelyezkedése, több helyen ezek a sejtek boholyzerű képet (tufting) mutatnak. Ezt valószínűleg a bazális membrán szerkezeti változása idézi elő a kóros az  $\alpha 2\beta 1$  integrin és a desmoglein expresszió következtében. Egyes esetekben kedvező kimenetel lehetséges (15).

#### ▶ Autoimmun enteropathia

Ez az intractabilis hasmenések közé tartozó kórkép egyre gyakrabban kerül kóriszmérésre. Az etiologia ismeretlen, genetikai meghatározottság nem ismert. A patomechanizmusban autoimmun folyamatok játszanak alapvető szerepet.

A fő tünetek a súlyos hasmenés és a sorvadás. A vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete subtotalis villusatrophia mutat. Az autoimmun enteropathiára utal, hogy míg egyéb boholyatrophiaival járó kórképekben az intraepithelialis lymphocyták száma növekszik, addig ebben a betegségben csökken.

Az autoimmun enteropathia lehet az IPEX szindróma egyik megnyilvánulása is. A tünetegyüttesre jellemző az immunreguláció zavara, a poliendocrinopathia, az enteropathia és az X kromoszómához kötöttség. A regulátor T-sejtek zavarát a FOXP3 gén mutációja okozza (16, 17). A diagnosztika alapvető része azonban a keringő autoantitestek, s közöttük az antiepithelialis antitestek kimutatása.

#### ▶ Krónikus, nem specifikus hasmenés (tipegők hasmenése, Toddler's diarrhoea)

Ez a hasmenéssel járó, krónikus, nem specifikus kórkép, amelyik soha nem okoz malabsorptiót, megfelel a felnőttkori „colon irritabile”-nek, s mivel főként csecsemő- és kisdédkorban jelentkezik, a tipegők hasmenésének is nevezik.

A kórkép etiológiája nem tisztázott, kialakulásában genetikai tényezők nem ismertek.

A patomechanizmus részét képezheti a vékonybél-nyálkahártya fokozott prosztaglandin-E2-terme-

lése, ami fokozza a bél motilitását és a bélnyálkahártya secretióját, s így hasmenést okoz. A kórkép kialakulásában szerepe lehet a fokozott folyadékfelvételnél és a csökkent zsírbevitelnek is. Valószínű, hogy a nagymennyiségű fruktóz fogyasztása is hozzájárul a tünetek kialakulásához (18).

Jellemző a naponta többszöri székletürítés. A széklet laza, nem vizes, benne sokszor megfigyelhetők emésztetlen főzelékmaradványok, így pl. borsó vagy sárgarépa, feltéve, hogy ezeket etették a kisgyermekkel. A diagnosztika alapvető fontosságú része a tünetek pontos értékelése és az elkülönítés az organikus okok miatt kialakuló krónikus hasmenésektől (19).

### Útravaló-tudnivaló

- ▶ A 14 napon túl fennálló hasmenés tekinthető krónikusnak, ami könnyen okozhat malnutritiót és malabsorptiós tüneteket.
- ▶ A nagyfokú steatorrhoea elsősorban az exokrin pancreas működési zavarára utal, amit gyermekkorban leggyakrabban cystás fibrosis okoz.
- ▶ Coeliakiában típusos klinikai tünetek esetén, a normális tízszeresét meghaladó antitranszglutamináz titer, endomysium antitest pozitivitás és HLA-DQ2 vagy HLA-DQ8 antigén jelenléte esetén a diagnózis vékonybél-biopsia nélkül is felállítható. Minden más esetben elengedhetetlen a biopsiás mintavétel.
- ▶ Ételallergia okozta enteropathiában a diagnózis egyértelműen csak az eliminációra és a provokációra adott klinikai válasz alapján állítható fel. Az allergénspecifikus IgE- és IgG-szinteknek nincs diagnosztikus jelentőségük.
- ▶ A tipegők hasmenése (toddler's hasmenés) funkcionális kórképnek tekinthető, ami nem vezet malnutritióhoz, a kisdted fejlődése normális.

### Irodalom

1. Bhutta ZA, Ghishan F, Lindly K et al. Persistent and chronic diarrhea and malabsorption: Working group report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:S711-716.
2. Cezard JP. Normal Physiology of intestinal digestion and absorption. In: Walker's Pediatric Gastrointestinal

Disease, 5<sup>th</sup> edition. People's Medical Publishing House, Shelton, CT, USA 2008. pp. 245-252.

3. Lee WS, Boey CC. Chronic diarrhoea in infants and young children: causes, clinical features and outcome. *J Paediatr Child Health* 1999;35:260-263.
4. Halac U, Lacaille F, Joly F, et al. Microvillous inclusion disease: how to improve the prognosis of a severe congenital enterocyte disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:460-5.
5. Guarino A, Lo Vecchio A, Berni Canani R. Chronic diarrhoea in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 649-61.
6. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:35-49.
7. Dall'oca C, Bondi M, Merlini M et al. Shwachman-Diamond syndrome. *Musculoskelet Surg*. 2012;96:81-8.
8. Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol* 2012;34:473-8.
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60.
10. Koletzko S, Niggemann B, Arato A et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:221-9.
11. Ali SA, Hill DR. Giardia intestinalis. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16:453-60.
12. Duro D, Kamin D, Duggan C. Overview of pediatric short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47 Suppl 1: S33-6.
13. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(2): 118-26.
14. Ruemmele FM, Schmitz J, Goulet O. Microvillous inclusion disease (microvillous atrophy). *Orphanet J Rare Dis* 2006;26;1:22.
15. Lemale J, Coulomb A, Dubern B et al. Intractable diarrhea with tufting enteropathy: a favorable outcome is possible. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:734-9.
16. N, Rieux-Laucat F, Begue B et al. Reduced expression of FOXP3 and regulatory T-cell function in severe forms of early-onset autoimmune enteropathy. *Gastroenterology* 2010;139:770-8.
17. Katoh H, Zheng P, Liu Y. FOXP3: Genetic and epigenetic implications for autoimmunity. *J Autoimmun* 2013; 41:72-8.
18. Hoekstra JH. Toddler diarrhoea: more a nutritional disorder than a disease. *Arch Dis Child* 1998;79:2-5.
19. Powell CV, Jenkins HR. Toddler diarrhoea: is it a useful diagnostic label? *Arch Dis Child* 2012;97:84-6.

## Hypoproteinaemia és fehérjevesztő enteropathia

### Hypoproteinemia and protein losing enteropathy

Müller Katalin Eszter, Veres Gábor

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu](mailto:veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A gyermekkorban jelentkező proteinvesztő enteropathia (PLE: Protein Losing Enteropathy) előfordulása nem gyakori, de oedemával, hypoproteinaemiával érkező betegeinknél gondolni kell rá. A hypoproteinaemia háttérében rendszerint vese- és májbetegséget keresünk, de előfordulhat malnutritio és égési sérülésnél is. Proteinvesztő enteropathiára rendszerint ezek kizárása után gondolunk. A béltraktuson keresztüli fehérjevesztés nem szelektív jellegű, megítélése az alfa-1-antitripszin széklemben történő meghatározásával lehetséges. Az etiológiai tényezők közül az infekciók (*Helicobacter pylori*, CMV) mellett az egyéb gyulladásos (coeliakia, gyulladásos bélbetegség) folyamatok és a nyirokkeringés zavarai említendők. A PLE terápiája a kiváltó ok kezeléséből és szükség esetén albuminpótlásból áll. A PLE néhány igen gyakori gastrointestinalis kórkép szövődményeként is kialakulhat – coeliakia, bakteriális vékonybél kontamináció –, melyek prognózisa lényegesen jobb, mint az oedema kapcsán elsőként felmerülő vesebetegségek, májbetegségek egy része.

**KULCSSZAVAK** oedema, hypoalbuminaemia, fehérjevesztő enteropathia, Menetrier óriásredős gastritis, coeliakia

**SUMMARY** Protein losing enteropathy is a rare condition in childhood, but it should be considered in a patient presenting with edema and hypoproteinemia. The most common etiologies of hypoproteinemia are renal and liver diseases, malnutrition and burning. After ruling out the main causes of hypoalbuminemia, differential diagnosis should also include protein losing enteropathy (PLE). The loss of protein through the gastrointestinal tract is not selective. Determination of plasma clearance (PC) of alpha1-antitrypsin is useful in the diagnosis of PLE. The reasons of PLE include infections (*Helicobacter pylori*, CMV), inflammation of the gastrointestinal tract (celiac disease, inflammatory bowel disease) and disorders of the lymphatic circulation. Therapeutic approaches for PLE depend on the underlying etiology and albumin substitution may be indicated.

PLE may be the result of some frequent gastrointestinal disorders (celiac disease, bacterial overgrowth). The causes that should be evaluated before PLE (renal and liver diseases) are less frequent and have poorer prognosis than the aforementioned gastrointestinal diseases.

**KEY WORDS** edema, hypoproteinemia, protein losing enteropathy, Menetrier's disease, hyperplastic gastropathy, celiac disease

A fehérjevesztő enteropathia egyik legjellemzőbb klinikai tünete az oedema. Mindennapi orvosi gyakorlatunkban, ha egy gyermek oedema tüneteivel érkezik, akkor lokalizált oedema esetében elsősorban allergiás reakcióra, rovarcsípésre és lokális gyulladásra (pl. ethmoiditis), generalizált oedema esetén leginkább szívelégtelenségre, vesebetegségre, májbetegségre gondolunk. Azonban az oedema háttérében állhat az előbbieknél gyakoribb, de talán oedemát ritkábban okozó betegség is, pl. coeliakia. Gyermekkorban az oedema kezdetben ott jelentkezik, ahol a bőr, a kötőszövet lazább: a szem, kéz- és láb hát, herék, ellentétben a függőleges testhelyzetű felnőttek anasarcájával.

Lényeges, hogy elkülönítsük a **fizikális vizsgálat** során a generalizált oedemát a lokális oedemától. Az utóbbi gyakran aszimmetrikus elhelyezkedésű, míg a generalizált forma rendszerint szimmetrikus. A lokális

oedema háttérében gyermekkorban allergiás reakció, rovarcsípés, gyulladásos ok (ekzema, napégés, infekció), ritkábban ízületi gyulladás, helyi vénás keringési zavar, hormonális zavar (myxoedma) áll. A generalizált oedema nephrosis szindrómában az arcon, periorbitalis régióban jelentkezik, cardialis betegségben jellemzőbb kezdetben az alsó végtagi oedema (fekvőbetegen sacralisan). Hepaticus oedemában, portalis hipertenzióban az ascites lehet az első jel. Generalizált oedemát látunk továbbá súlyos anaemiában, malnutritióban (kwashiorkor), fehérjevesztő enteropathiában, szteroidterápia következményeként.

Az oedema eredete gyakran részletes anamnézissel, fizikális vizsgálattal felderíthető, és további segítséget nyújthatnak a laboratóriumi vizsgálatok. Ezek közül a legszembetűnőbb eredmény a hypoproteinaemia (összfehérje szint 60 g/l alatt), **hypoalbuminaemia**

(albuminszint 35 g/l alatt, oedemát rendszerint csak 25 g/l alatt látunk). Jellemző, hogy az immunglobulinok szintje is csökken, kivéve szelektív proteinuria esetén, ami elősegítheti a differenciáldiagnózist.

Hypoalbuminaemia esetén 5 fő etiológiai tényezőt kell mindenképpen szem előtt tartanunk: 1. nephrosis-szindróma, 2. hepatopathia, 3. proteinvesztő enteropathia, 4. égés, 5. malnutritio (1. táblázat). Kialakulásában a csökkent szintézis – elégtelen fehérje bevétel (malnutritio) és csökkent szintetikus kapacitás (májbetegség) mellett elsősorban a fokozott fehérjevesztés játszhat szerepet: égés, nephrosis, fehérjevesztő enteropathia. Hypoalbuminaemiát láthatunk emellett súlyos vérvesztés, pangásos szívelégtelenség, akut és krónikus gyulladásos folyamatok részjelenségeként. Utóbbi esetben oedemát mégis ritkán látunk, mert az akut fázis fehérjék és immunglobulinok felszaporodása következtében nem alakul ki hypoproteinaemia, és így az onkotikus nyomás sem csökken (1).

1. táblázat. Hypoalbuminaemia leggyakoribb okai gyermekkorban

- ▶ Nephrosis-szindróma
- ▶ Hepatopathia
- ▶ Fehérjevesztő enteropathia
- ▶ Malnutritio
- ▶ Égés

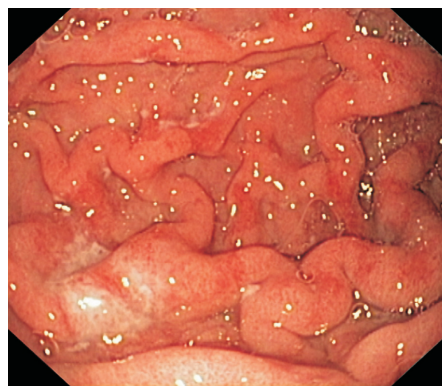
Az említett 5 ok közül az égés egyértelműen tisztázható a hypoalbuminaemia hátterében. A fizikális vizsgálat során talált epigastriumot kitöltő máj, splenomegalia, tág hasfali vénák a hypoalbuminaemia máj eredetére utalnak. Ezt alátámasztják a csökkent májfunkciós paraméterek. A vese eredetű fehérjevesztést egyszerű vizeletvizsgálat tisztázhatja. Lényeges, hogy nem minden vese eredetű proteinuria nephrosis-szindróma, azonban oedemát okozó proteinuriát elsősorban nephrosis-szindrómában láthatunk. Kiemelendő, hogy malnutritio gyermekeknél nemcsak távoli országokban fordul elő, hanem diétát nem tartó anyagcsere-betegeknél, hosszan hospitalizált leromlott állapotú betegeknél (malignus betegség, gyulladásos bélbetegség, cisztás fibrózis) és éhezésnél, éheztetésnél is. Malnutritio esetén a várt testsúlycsökkenés esetenként nem feltűnő – az oedema elfedheti a csökkent izomtömeget, kísérheti meteorismus. Azonban az anamnézis mellett (éhezés, anyagcsere-betegség, krónikus hasmenés) a vérszegénység, alacsony fehérvérsejtszám, kreatinin, transzferrinszint megerősíti a diagnózist.

Amennyiben azonban a korábban felsorolt etiológiai tényezők nem állnak fent, gondolnunk kell a fehérjevesztés intestinalis eredetére is, ami egy 15 hónapos kisded esetén keresztül mutatunk be.

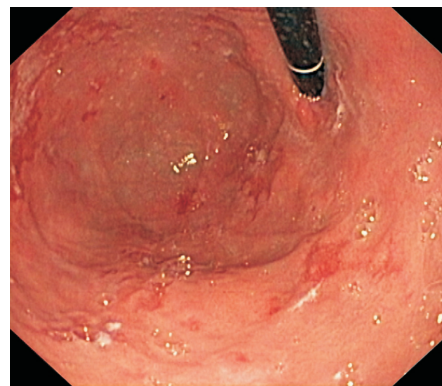
## Esetbemutató

A von Willebrand betegség miatt gondozott kisdedet három hete kezdődő hányás, étvágycsökkenés, hasi fájdalom, periorbitalis oedema miatt vettük fel osztályunkra. A von Willebrand-betegség egy autoszóm domináns módon öröklődő, vérzékenységgel járó kórkép, melyben a vérlemezkék adhéziója, aggregációja károsodik a véralvadás során. A fizikális vizsgálat során észlelt periorbitalis oedemát sem viszketés, sem urticaria, sem conjunctivitis nem kísérte. Lázás állapot, hurutos tünetek hiányában ethmoiditis, sinusitis nem merült fel. A periorbitalis oedemát így elsősorban generalizált oedema első jelének tartottuk.

A laboreredmények megerősítették ezt, a gyermek oedemája hátterében alacsony albuminszintet találtunk. Vérképében érdemi eltérés nem volt, máj- és vesefunkciós paraméterei normális tartományban voltak. Proteinuriát nem tudtunk igazolni. Égésre utaló sérülés nem volt a gyermekben, és az anamnézis alapján malnutritio sem állt fenn. Szívzörejt nem hallottunk, és az EKG is normális volt. A hasi ultrahangvizsgálat során



1. ábra Gyomor corpusának endoszkópos képe: oedemás, megvastagodott, gyulladt nyálkahártyaredők (Menetrier óriásredők CMV fertőzés következtében)



2. ábra. Gyomor fundusában talált foltos erythema. CMV-fertőzés következtében kialakult fehérjevesztő enteropathia



azonban 6 mm vastag gyomorfalat írtak le. Mindezek alapján a hypoalbuminaemia háttérben elsősorban PLE merült fel, ezért felső endoszkópos vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat során a corpusban megvastagodott, oedemás nyálkahártyaredőket, a fundusban foltos erythemát láttunk, az antrum azonban ép volt (1. és 2. ábra). A nyelőcső és a duodenum szintén eltérés nélkül. Ez a kép Menetrier- féle óriásredős gastritisnek felel meg.

A fehérjevesztő enteropathiát okozó Menetrier-gastritis háttérben a későbbiekben CMV-infekciót sikerült igazolnunk. Ezt megerősítette, hogy ismételt rákérdezésre kiderült, hogy a tünetek kezdetekor, három héttel korábban, a gyermeknek egyszer jelentkező láza, néhány napos náthája és kiütései voltak. Nehézséget okozott a CMV-fertőzés igazolása, mivel a szövettani vizsgálat során a jellegzetes cytomegaliás sejteket intranukleáris („bagolyszem”) és intracitoplazmatikus zárványokkal jelenlétét nem igazolta, és a szerológiai vizsgálatok is negatívak voltak. Azonban a gyermek alapbetegsége (Von Willebrand-betegség) miatt három héttel korábban levett vérmintából sikerült szerológiai vizsgálatokkal aktív CMV-fertőzést igazolnunk, ennek ismeretében a gyomorból vett szövettani mintából végzett célzott PCR-vizsgálattal pedig meg tudtuk erősíteni a CMV jelenlétét a gastrointestinalis traktusban.

A megkezdett protonpumpa-gátló kezelés és albuminpótlás a gyermek állapotának lassú javulását eredményezte. Hat hónappal később a kontroll-endoszkópia már nem mutatott a gyomorban eltérést.

## Megbeszélés

Betegünknel a kezdeti periorbitalis oedema PLE következményeként alakult ki. A bélnyálkahártyán keresztül történő fehérjevesztés számos gastrointestinalis és nem gastrointestinalis kórkép következtében létrejöhet. Egészséges állapotban a normális fehérjeürítés a gastrointestinalis traktuson keresztül elsősorban a le sodródó enterocytákból, epéből és pancreasnedvből áll össze. A bél eredetű fehérjevesztés nem szelektív, az albuminvesztés jól jellemzi mértékét. PLE-ben a plazmaalbumin mennyiségének 30%-a vész el, amivel már az egészséges máj szintetizáló kapacitása nem tud lépést tartani, és következményeként oedema jelentkezik (2).

Mivel a fehérjevesztés a gastrointestinalis traktuson belül nemcsak a béltraktuson keresztül történhet, hanem a nyelőcső és gyomor nyálkahártyáján keresztül, így egyes szerzők a tünetegyüttest fehérjevesztő gastroenteropathiaként említik.

A fehérjevesztő enteropathia többféle mechanizmussal jöhet létre, gyakran ezek a tényezők egy-egy betegségben együttesen is előfordulnak. Kialakulhat a nyirokerekek obstrukciója esetén a nyirok pangás következtében. A mesenterialis vénákban kialakuló nyomás fokozódása, valamint a bélnyálkahártya permeabilitásának fokozódásával járó kórképek (infekció, egyéb gyulladási folyamatok) szintén fehérjevesztéshez vezethetnek (3).

Az 1990-es években egy szülő megfigyelte, hogy Fontan-műtéten átesett gyermeke, akinek ezt követően proteínvesztő enteropathiája alakult ki, mindig jobban lett, amikor a heparinra váltották a megszokott anti-koaguláns gyógyszerét (4). Ez a megfigyelés vezetett ahhoz a felismeréshez, hogy a heparán-szulfát-proteoglikánok alapvető szerepet játszanak a PLE kialakulásában. Ezt megerősíti, hogy súlyos PLE-vel találkozhatunk azon az újszülöttnél, akinek a heparán-szulfát-proteoglikánok szintézise károsodott (5), illetve, ha glikoziláció zavarának következtében a heparán-szulfát-proteoglikánok sejten belüli lokalizációja megváltozik (congenital disorder of glycosylation, CDG) (6). Az elmúlt években a tisztázódott, hogy az albumin membránon át történő áramlásának fő szabályozói az olyan negatív töltésű szulfatált glükózaminoglikánok, mint a heparán-szulfát. Így a bél permeabilitás egyik meghatározó tényezőjének számít az epithelium basolaterális felszínén a heparán-szulfát-proteoglikánok glükózaminoglikán láncainak expressziója (7).

Bár a PLE-t okozó kórképek esetében rendszerint a fenti patofiziológiai folyamatok egyszerre vannak jelen, didaktikai szempontokból rendszerint olyan **felosztással** találkozunk (2. táblázat), ahol fehérjevesztés kétféle mechanizmussal jön létre:

1. fokozott permeabilitás – gyulladt nyálkahártya gastrointestinalis traktusban (infekció, lisztérzékenység),
2. nyirok eredetű fehérjevesztés (malrotatio, lymphoma, primer intestinalis lymphangiectasia).

A PLE leggyakoribb **okai** gyermekkorban a bélnyálkahártya gyulladása következtében fokozott permeabilitást kiváltó **infekciók**. A legjellemzőbb kórokozó a CMV- és a *Helicobacter (H.) pylori*. Mindkét kórokozó a gyomor nyálkahártyáján keresztül okoz fehérjevesztést. Ritkábban, de okozhat fehérjevesztő enteropathiát az EBV (8), rotavírus, *Giradia lamblia*-, *Clostridium difficile*-, *Salmonella*-, *Shigella*-fertőzés és esetleg vékonybél-kontamináció is.

A permeabilitás fokozódásával járó, a gyomor-bélrendszer **egyéb gyulladási folyamatai** következtében

is kialakulhat PLE. Ezek közül a leggyakoribb kórképek közé az ételallergiák, eosinophil gastroenteropathiák, gyulladásos bélbetegség (IBD) tartoznak. A gyulladásos folyamatokban az erodált nyálkahártyán keresztül magas fehérjetartalmú exsudatum lép ki, továbbá gyulladásos bélbetegségben emellett lymphangiectasia is súlyosbíthatja a fehérjevesztést (9). Továbbá kiemelünk két veleszületett kórállapotot, melyek ritkák, de ismerünk kell. Az egyik a fehérjék N-glikozilációjának zavarával járó congenitalis glikozilációs zavar (CGD). Az első tünetek rendszerint már csecsemőkorban kialakulnak: idegrendszeri érintettség (ataxia, görcs, dysmorphia, fejlődési elmaradás) mellett izomgyengeség, májfibrózis jelentkezhet (6). A diagnózis a transferrin izoelektromos fókuszálási vizsgálatával igazolható. A PLE kórlelettanának megértéséhez hozzájáruló enterocyta congenitalis heparán-szulfát-deficiencia az élet első heteiben súlyos PLE, szekretoros hasmenés és táplálási intolerancia formájában jelentkezik (10).

A **nyirokkeringési zavarai** rendszerint másodlagos eredetűek. A primer eredetű congenitalis intestinalis lymphangiectasiában a béltraktus nyirokerei tágultak, elvezetésük lassú. Ennek következtében alakul ki a bélfalban oedema. A kórképre a hypoproteinaemia mellett lymphocytopenia, hypogammaglobulinaemia és hasmenés hívhatják fel a figyelmet. A diagnózis szövettani vizsgálaton alapul: a duodenum biopsziában oedema, tágult nyirokerek láthatóak. *Hennekam-szindrómában* az intestinalis lymphangiectasiához, dysmorphiás küllem, közepesúlyos mentális retardáció társul (11). A szekunder lymphangiectasia hátterében állhat cardialis betegség (kongesztív szívelégtelenség – tricuspidalis insufficiencia –, cardiomyopathia), illetve a béltraktus nyirokkeringésének zavara pl. malrotatio, sarcoidosis, tuberculosis, lymphoma, Gaucher-kór, „thoracic outlet” szindróma, Fontan-műtét, Whipple-kór, endometriosis.

A kivizsgálás során elsőként elvégzett laborvizsgálatokban észlelt hypoproteinaemia, nemcsak hypoalbuminaemiát jelent, hiszen a gastrointestinalis traktusban a fehérjevesztés nem szelektív, minden plazmafehérje frakció (immunglobulinok stb.) szintje is csökken. Nephrosis-szindrómában azonban találkozhatunk a proteinuria szelektív és nem szelektív formájával, továbbá számos májbetegségben etiológiától függően a hypoalbuminaemia mellett a többi plazmafehérje szintje lehet alacsonyabb vagy éppen magasabb.

A PLE **diagnosztikájának** alapvető része a renalis, cardialis és hepaticus eredet kizárása mellett az enteralis fehérjevesztés kimutatása. Ez azonban nem könnyű feladat. A  $^{51}\text{Cr}$ -izotóppal jelölt intravénás albu-

minnal történő szcintigráfias vizsgálat nemcsak a bél eredetű fehérjevesztést igazolja, hanem annak lokalizációjáról is nyújt információt. Ugyanakkor elérhetősége nehézkes, sugárterheléssel jár, ami gyermekkorban mindig szem előtt tartandó. Jobb módszernek tekinthető az alfa-1-antitripszin-clearance meghatározása. Ehhez a vizsgálat kezdetén vérvételre, valamint 24 órán gyűjtött széklet mennyiségének és az alfa-1-antitripszin szintjének meghatározására van szükség (kóros 24 ml/24 óra felett). Megjegyzendő, hogy a gyomor eredetű proteinvesztés mérésére nem alkalmas, mert pH 3 alatt lebomlik (2). Az etiológiai okok tisztázásában teljes vérkép, immunglobulin meghatározás (lymphopenia, alacsony immunglobulinok: lymphangiectasia), szöveti transzglutamináz elleni antitestek (coeliakia), gyulladásos paraméterek (IBD, vasculitis) segíthetnek. Alapvető feladat a diagnosztika során az infekció (vírusszerológia, székletbakterológia, parazitológia, *H. pylori* – urea kilégzési teszt), vékonybél inkontamináció, szívbetegség kizárása. Kiemelendő, hogy a ***H. pylori***-infekció urea kilégzési teszttel (UBT, 95% megbízható), valamint endoszkópia során vett biopsziás mintából igazolható (CLO teszt, tenyésztés). Jellemző, hogy a felső endoszkópia során az antrumban lymphonodularis hyperplasia, esetleg fekély, erosio látható. A szövettani mintából végzett vizsgálatok rendkívül specifikusak (közel 100%), de a *H. pylori* mozaikos elhelyezkedése nem elég szenzitív (kb. 50%) (12). Lényeges, hogy a szerológiai vizsgálat nem megbízható, ezekre diagnózist alapozni nem lehet. A másik leggyakoribb ok PLE hátterében a **CMV** okozta infekció, ami a felső légúti tünetek mellett láz, hányás, hasi fájdalom, kiütés képében jelentkezhet. A diagnózishoz a szerológiai vizsgálatok (két mintavétel!), és a CMV antigenaemia vizsgálható. A legmegbízhatóbb a CMV kimutatása gyomorbiopsziából PCR technikával. A szövettani mintában feltűnhetnek a jellegzetes zárványos sejtek (CMV „bagolyszem”).

Gyakran szükséges endoszkópos vizsgálat a pontos etiológiai háttér tisztázására, amennyiben a felső endoszkópia nem informatív, a colonoscopia is megfontolandó (2. táblázat). Amennyiben az említett vizsgálatok nem vezetnek diagnózishoz, akkor javasolható echokardiográfia a cardialis eredet felderítésére, kiegészítő vizsgálatok (MRI, CT, kapszula-endoszkóp) gyulladásos bélbetegségre, lymphangiectasiára utalhatnak. Az intestinalis limfoszcintigráfia a lymphangiectasia lokalizációját tisztázhatja. Végül a ritkább okok felderítésére verejtékteszt, HIV-szerológia, transferrin-glikozilációs teszt elvégzése jöhet szóba.

<i>2. táblázat. A PLE okai</i>	
<b>Nyirokkeringési zavar</b>	
▶ Lymphaticus keringés obstrukciója	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Primer intestinalis lymphangiectasia</li> <li>▶ Szerzett formák <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Thoracic outlet szindróma</li> <li>▶ Sarcoidosis</li> <li>▶ Tuberculosis</li> <li>▶ Lymphoma</li> <li>▶ Whipple-kór</li> <li>▶ Gaucher-kór</li> </ul> </li> </ul>
▶ Fokozott mesenterialis vénás nyomás	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Pangásos szívelégtelenség (tricuspidalis insufficiantia)</li> <li>▶ Constrictiv pericarditis</li> <li>▶ Malrotáció</li> <li>▶ Fontan – műtét utáni állapot</li> </ul>
<b>Fokozott permeabilitás</b>	
▶ Infekció	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Vékonybél-inkontamináció</li> <li>▶ C. difficile, perfringens, Salmonella, Shigella</li> <li>▶ CMV, Rotavirus, EBV</li> <li>▶ Helicobacter pylori, Giardia lamblia</li> </ul>
▶ Nem inféktív gyulladásos folyamatok	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gyomor <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Eosinophil gastritis</li> <li>▶ Menetrier-gastritis</li> </ul> </li> <li>▶ Vékonybél <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Coeliakia</li> <li>▶ Allergiás enteropathia (tej, szója allergia)</li> <li>▶ Graft versus host betegség</li> <li>▶ Autoimmun enteropathia</li> <li>▶ Ulceratív jejunitis, anastomosis ulcerációja</li> </ul> </li> <li>▶ Vastagbél <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Gyulladásos bélbetegség</li> <li>▶ Eosinophil colitis</li> <li>▶ Nekrotizáló enterocolitis</li> </ul> </li> <li>▶ Egyéb <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Vasculitisek (Schönlein–Henoch-purpura, SLE)</li> <li>▶ Kevert kötőszöveti betegségek</li> <li>▶ Veszülettett szénhidráthiányos glikoprotein szindróma (CDG)</li> </ul> </li> </ul>

A PLE **terápiája** elsősorban az etiológiai tényezőtől függ: *H. pylori* esetében eradikációra, CMV-infekció esetén ganciclovirre lehet szükség. Allergiás colitisban vagy coeliakiában a helyes diéta kialakítása jelenthet megoldást. Fontan-műtétet követően kialakult fehérjevesztő enteropathiában heparinnal és szteroidokkal értek el javulást, de gyakran újabb műtétre van szükség. Gyulladásos bélbetegségben, vasculitisban szteroid-, valamint immunuszuppresszív kezelést lehet alkalmazni. Primer intestinalis lymphangiectasiában szintén diétás bevezetése jelentheti megoldást: magas fehérje, alacsony zsír bevitel (közepes lánccú zsírsavakból). Emellett a szupportív terápia (fehérjedús diéta, albuminpótlás) jön szóba a tünetek súlyosságától függően. Az albuminpótlás azonban csak átmeneti megoldást jelent. Fontos, hogy a folyadékbevitelt monitorozzuk, a túlzott folyadékbevitel súlyosbíthatja a hypoalbuminaemiát. Továbbá a kezelés során lényeges szempont a

megfelelő tápláltsági állapot és a katabolikus folyamatok túlsúlyának elkerülése (13). A fehérjevesztés megelőzése érdekében fontos, hogy a malnutritio kialakulásának prevenciója arra hajlamos betegpopulációban.

A betegünkönél talált Menetrier-féle óriásredős gastritis gyermekkorban irodalmi ritkaság, mintegy 6–80 esetet közöltek eddig. A jellegzetes endoszkópos kép mellett jellemző a szövettani lelet: foveolaris hyperplasia, atrophias mirigyek. Gyermekkorban leggyakrabban fertőzés áll a háttérben CMV vagy *H. pylori*, de egyes beszámolók szerint *Campylobacter*, *Giardia lamblia*, HSV is okozhatja. Szemben a felnőttkori formával gyermekeknél a Menetrier-gastritis néhány hét alatt spontán gyógyul, tüneti kezelést (fehérjepótlás, protonpumpa gátló) igénylő kórkép (14).

Összefoglalva a fentieket kiemelő, hogy oedema, hypoalbuminaemia kapcsán a vese-, máj-, szívbetegségek és malnutritio mellett gondolnunk kell fehérjevesztő enteropathiára is. Bár a kórkép igen ritka, jobb prognózisú, mint a felmerülő egyéb kórképek, ezért lényeges ezektől való elkülönítése.

### Útravaló-tudnivaló

- ▶ Hypoalbuminaemia esetén a szív-, vese-, és májbetegségek mellett gondoljunk fehérjevesztő enteropathiára.
- ▶ A fehérjevesztő enteropathiákat didaktikailag 2 fő csoportra lehet osztani: nyirokkeringés zavarát okozó kórképekre és a gyomor-béltraktus gyulladását okozó betegségekre.
- ▶ A PLE leggyakoribb oka gyermekkorban infekció (*Helicobacter pylori*, CMV), valamint a Crohn-betegség és coeliakia.
- ▶ A béleredetű fehérjevesztés nem szelektív jellegű, az alfa-1-antitripszin-clearance meghatározásával mutatható ki.

### Irdalom

1. Müller K, Veres G. Hypoproteinaemiás oedema. In: Tulassay T, Veres G, (szerk.) Gyermekgyógyászati differenciáldiagnosztika. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2012. 136-138.
2. Arató A, Szőnyi L. Gyermekgasztroenterológia. Medicina, 2003. 283-285.
3. Walker A. Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. B. C. Decker, 2000. 194-202.

4. Ryerson L, Goldberg C, Rosenthal A, és mtsai. Usefulness of heparin therapy in protein-losing enteropathy associated with single ventricle palliation. *Am J Cardiol* 2008;101:248-251.
5. Murch SH, Wineyard PJD, Koletzko S, et al. Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency is associated with massive albumin loss, secretory diarrhoea and malnutrition. *Lancet* 1996;347(9011):1299-301.
6. Westphal V, Murch SH, Kim S, et al. A congenital disorder of glycosylation (CDG-1c) impairs heparan sulphate proteoglycan accumulation in small intestine epithelial cells and contributes to protein losing enteropathy. *Am J Pathol* 2000;157:1917-1925.
7. Bode L, Eklund EA, Murch SH, et al. Heparan sulphate loss causes protein leakage and amplifies TNF $\alpha$ -response in an in vitro model of protein-losing enteropathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G1015-G1023.
8. Veres G, Bodánszky H, Dezsőfi A, és mtsai. Átmeneti fehérjevesztő enteropathia és Epstein-Barr-vírusfertőzés együttes előfordulása egy immunkompetens gyermekben. *Orv Hetil* 2004;145:579-581.
9. Baert D, Wulfrank D, Burvenich P, et al. Lymph loss in the bowel and severe nutritional disturbances in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:277-279.
10. Murch SH, Wineyard PJ, Koletzko S, et al. Congenital enterocyte heparan sulphate deficiency with massive albumin loss, secretory diarrhoea, and malnutrition. *Lancet* 1996;347:1299-301.
11. Hennekam RC, Geerdink RA, Hamel BC, et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989;34:593-600.
12. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2011;53:230-243.
13. Braamskamp M, Dolman K, Tabbers M. Clinical practice: Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Oediatr* 2010;169:1179-1185.
14. Graham-Maar RC, Russo P, Johnson AM, et al. A 2-year-old boy with emesis and facial edema. *Med Gen Med* 2006;15(8):75.



## Gyermek- és serdülőkori hypertonia

### Hypertension in children and teenagers

#### Reusz György

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [reusz.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu](mailto:reusz.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A gyermekkori hypertonia ma már nem tekinthető ritka betegségnek, mivel a túlsúly és az ehhez kapcsolódó metabolikus elváltozások, valamint a magas vérnyomás a gyermeklakosság akár 15–18 százalékát is érintheti. Serdülőkor előtt továbbra is a másodlagos, ezen belül a renalis eredetű hypertonia dominál, míg serdülőkor után jelentősen megnő a primer hypertonia előfordulási gyakorisága. Külön kategóriát képeznek a volt koraszülöttek, akiknél az intenzív ellátást követő szövődmények vezethetnek hypertoniához. A kivizsgálás során kizárjuk az organikus-renalis okot, a kövér serdülőknél felmérjük az anyagcsere-állapotot (csökkent glükóztolerancia, hyperurikaemia). A beteg további sorsa és ellátása szempontjából elengedhetetlen a másodlagos szervkárosodás felderítése (szem-, szívizom-, veseszövődmények), rögzítése. A terápiában törekszünk a korszerű, tartós hatású, első vonalbeli szerek – diuretikumok, kalciumantagonisták, béta-blokkolók, ACE-gátlók, illetve angiotenzinreceptor-blokkolók – alkalmazására, amelyeket súlyos esetben kombinációban alkalmazunk. A megfelelő irányelveket, terápiás javaslatokat a Magyar Hypertonia Társaság rendszeresen frissíti, honlapján közzé teszi ([www.hypertension.hu](http://www.hypertension.hu)).

**KULCSSZAVAK** hypertonia, gyermekkori, szervkárosodás, kísérőbetegségek, elhízás

**SUMMARY** Hypertension in children and adolescents has become an important socioeconomic burden in the affluent part of the world. This is due to the epidemic of obesity among children and its consequences as metabolic syndrome, hypertension, type II. diabetes. More than 15-18% of the adolescents are obese; one third of them suffer from hypertension. In prepubertal children the incidence of hypertension is still only about 0.5% and the secondary causes, (mainly renal) are predominant, while after puberty primary hypertension becomes dominant.

During medical evaluation all secondary causes of hypertension should be ruled out. In obese patients signs and symptoms of metabolic syndrome should be checked (impaired glucose tolerance, hyperuricemia). Late consequences of hypertension should be monitored by fundoscopy, echocardiography, kidney function should be checked).

Treatment consists of long-acting first line drugs as diuretics, calcium channel blockers, beta blockers, ACE inhibitors and angiotensin receptor blocking agents, that may be given alone or in severe cases in combination. Guide-lines are regularly updated and published at the website of the Hungarian Society of Hypertension ([www.hypertension.hu](http://www.hypertension.hu)).

**KEY WORDS** hypertension, pediatrics, end-organ damage, obesity

### A hypertonia jelentősége gyermekkorban

A hypertonia a felnőttkori morbiditás és mortalitás meghatározó tényezője. Prevalenciája az életkorral nő, 10 éves kor alatt csak 1–2%, 8–29 éves kor között mintegy 9–10%, 70 év felett pedig a lakosság több mint 50–70 százalékát érinti. Néhány évvel ezelőtt a gyermekkori magas vérnyomás ritkaságnak számított. Az életmód változása, az obesitas epidémiás megjelenése drámaian megváltoztatta a epidemiológiai helyzetet. Míg kora gyermekkorban továbbra is ritka a hypertensio, pubertás körül és azt követően robbanásszerűen megnő a túlsúlyos, illetve kórosan elhízott gyermekek száma, akiknél mintegy 30%-ban kell hypertonia fennállásával számolnunk (1).

A technikai buktatók miatt újszülött- és csecsemőkorban a vérnyomásmérés még ma sem része a rutin betegvizsgálatnak, pedig az intenzív terápia és a koraszülött-ellátás fejlődése e korcsoportban is új kórképeket hozott létre, nő az újszülöttkori, jelentős vérnyomás-emelkedéssel járó állapotok száma. Maga az alacsony születési súly, az intrauterin „éhezés” olyan kóreltani folyamatokat indít el, melyek kihatással lesznek a postnatalis hormonális szabályozásra, és ezzel a vérnyomás alakulására is.

A felnőttkori hypertonia a gyermekkorban gyökerezik. Ismert az ún. „tracking” jelenség: a gyermekkorban a magasabb vérnyomás-percentilisen fekvő értékek a felnőttkori hypertonia előjeleként foghatók fel. Az egészséges életmódra neveléssel sokkal költséghatékó-

nyabban lehetne a hypertoniát megelőzni (lásd a metabolikus szindróma elterjedtsége), mint a már kialakult tüneteket kezelni.

### A vérnyomás vizsgálata gyermekkorban

A növekedéssel együtt járó antropometriai és életkori változások miatt a vérnyomás normálértéke az életkorral (és a testméretekkel) párhuzamosan változik. Utóbbinak elsősorban a növekedési elmaradással járó kórképekben – így például a krónikus vesebetegségekben – van jelentősége. Az életkor alapján normálisnak számító vérnyomás egy – a növekedésben jelentősen elmaradt gyermeknél akár súlyos hypertoniának is minősülhet (lásd később).

Újszülött- és kisdedkorban a hagyományos vérnyomásmérési technika nem alkalmazható biztonsággal, a mérőeszközt, valamint a mérési technikát adaptálni kell a gyermek testméreteihez.

A gyermekkori vérnyomásmérés általánosan elfogadott technikáját és normálértékeit a Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004-es frissítése tartalmazza (2). A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelveinek gyermekkorral foglalkozó része is ezen alapszik (3).

A mérést legcélyszerűbb rendszeresen kalibrált anerooid vérnyomásmérővel végezni. A digitális készülékek csak akkor megfelelőek, ha gyermekmandzsettával is rendelkeznek, és gyermekeken is megtörtént a készülékek validálása. Az értékelhető mérés feltétele, hogy a gyermek megnyugodjon. A mandzsettának a beteg testméreteihez kell alkalmazkodnia. Szélessége a felkar kerületének 40–44 százaléka legyen, a gyakorlatban a felkar mintegy 2/3-át kell fednie. A mérést néhány (3–5) perces időközzel meg kell ismételni, a két mérést átlagoljuk.

Újszülöttekben, csecsemőkben az automatikus, *oszillometriás* készülékek a korábbi technikák használatát háttérbe szorították. Csak validált, megfelelő mandzsettát kezelni tudó készülékek alkalmazhatóak. E technikák részletes leírása meghaladja e dolgozat kereteit, a részleteket illetően utalunk a megfelelő szakönyvekre (1, 5).

A felnőttekben **24 órás vérnyomás-monitorozás** (ABPM) kapcsán mért paraméterek az eseti méréseknél jobban korrelálnak a betegekben megfigyelt célszerv-károsodásokkal (6). Az ABPM gyermekkorban is alkalmazható, indikációja: (a) a hypertonia igazolása, amennyiben az ismételt egyedi vérnyomásmérések eredménye alapján az nem zárható ki; (b) a „rendelői hypertonia”, illetve a „fehéreköpeny-effektus” kiszűré-

se; (c) a vérnyomás napszaki ritmusának megítélése. Ez mind hypertoniás betegekben, mind normotoniás vesebetegekben indokolt, mivel utóbbi csoportban az éjszakai vérnyomáscsökkenés elmaradását gyermekekben is leírták; (d) a gyógyszeres kezelés hatásának ellenőrzése.

**Gyermekkori normálértékek** Mind az egyedi mérésekre, mind az ABPM-hez rendelkezünk gyermekkori normálértékekkel. Mivel a gyermekek növekedésének üteme egymástól jelentősen eltérhet (például krónikus betegség, veseelégtelenség esetén), a gyermekek vérnyomása nem pusztán a kronológiai kor, sokkal inkább a testmagasság, a nem és az életkor együttes függvénye. E normálérték-táblázatok az eredeti források mellett hazai kézikönyvekben, irányelvekben is hozzáférhetőek (2-4). A legújabb, 2009 decemberében frissített irányelvek és a táblázatok a [www.hypertension.hu](http://www.hypertension.hu) honlapon a „szakmai információk” menüpont alatt, „irányelvek” részben letölthető formában is megtalálhatóak.

Normális a vérnyomás, ha a systolés és diastolés vérnyomás az életkornak, nemnek és magasságnak megfelelő 90-es percentil (pc) alatt van. Definitív a hypertonia, ha a systolés és/vagy a diastolés vérnyomás a megfelelő 95-ös pc felett van. Súlyos a hypertonia, ha legalább 5 Hgmm-rel meghaladja a 99-es pc-t. A 90 és 95-ös pc között elhelyezkedő systolés és/vagy diastolés vérnyomást határértéknek tekintjük (praehypertonia), ami feltétlenül szoros további megfigyelést igényel.

### Etiológia

Serdülőkor előtt a hypertonia 85 százalékában renalis [renoparenchymás (75%), illetve renovascularis (10%)] eredetű. Mintegy 10 százalékban fordul elő *coarctatio aortae*, 5% az endocrin, illetve egyéb okok (2, 3, 8). *Újszülöttkorban* a fejlődési rendellenességek mellett az intenzív újszülöttellátás következtében kialakuló okok dominálnak: köldöktereterezés után thrombosis, illetve embolia. Gépi lélegeztetés, illetve bronchopulmonalis dysplasia is emeli a vérnyomást. Hypertoniás csecsemőben keresni kell a „bántalmazott gyermek” tünetegyüttest. Egy-tíz éves kor között a renoparenchymás okok dominálnak. A iatrogén okok: a volumenterhelés (inadekvát infúzió), gyógyszerek (orcsepp, asztmaellenes szerek, szteroidok). A serdülőkor után előtérbe kerül a primer hypertonia, illetve az obesitas (BMI > 95 percentil). Gondolni kell a teljesítményfokozók (koffein [cola, energitalok], diszkódrogok, kokain) eseti hatására is.

## A hypertonia vizsgálata

Elsőként egyszerű, tájékoztató vizsgálatokat végzünk az igazoltan hypertoniás esetekben. A második fázis vizsgálatait az első eredményeinek ismeretében végezzük, ha azok valamely másodlagos okra utalnak, illetve akkor, ha a hypertonia súlyos, fixált és/vagy célszerv-károsodás már kimutatható.

**Anamnézis** A kérdéseknek az aktuális panaszok és tünetek, azok kialakulásának dinamikája mellett a familiaritás lehetőségét kell feltárniuk: haematuria, proteinuria, nagyothallás, sükettség, veseelégtelenség, polycystás vese-megbetegedés, egyéb renalis malformatio, recidív húgyúti infekciók, sclerosis tuberosa, neurofibromatosis, subarachnoidalis vérzés, korai cardiovascularis történések (infarctus, thrombosis). Ugyancsak ki kell térni a perinatalis történésekre: adaptációs zavar, tartós gépi lélegeztetés, köldökkatéterezés, újszülöttkori sepsis. Tisztázni kell a megelőző húgyúti infekciók, belgyógyászati vesebetegség, trauma előfordulását, az étkezési szokásokat (só- és kalóriabevitel, zsírfogyasztás).

**Fizikális vizsgálat** Fontos adat a szomatikus fejlődés üteme, elmaradása lehet renalis nanosomia következménye. A vesebetegség első tünete lehet a renalis rachitis. A bőr és nyálkahártyák sápadtsága anaemiára utalhat (renalis anaemia), de lehet fokozott sympaticotonus kísérőjelensége is (phaeochromocytoma). Tachycardia hyperhyreosis (thyroiditis) fennállására utalhat. Petchiák kísérhetik a Schönlein–Henoch-nephritist (jellegzetesen a végtagok feszítő oldalán, valamint a farpofákon), illetve a haemolyticus-uraemiás szindrómát (thrombocytopenia-pathia). Exanthemákkal, ízületi gyulladással járhatnak az (auto)immun vasculitisek, az SLE. Jellegzetes elhízás, acnék, hirsutismus és striák kísérik a Cushing-szindrómát. A sclerosis tuberosa újszülöttkorban pigmenthiányos foltokkal járhat, serdülőkorban bőrlaesiói az acnéval összetéveszthetők. A café au lait foltok neurofibromatosisra jellemzőek. Angiokeratomák (sötét, kékesvörös, nyomásra nem elhalványuló, enyhén kiemelkedő képletek) jellemzik a Fábry-betegséget. Körömhypoplasia/aplasia, patellahiány, könyökdisplasia jellemzi az autoszom domináns öröklődésű, köröm–patella szindrómát. Lányoknál keresni kell a Turner-szindróma jegeit: pterygium colli, pajzs alakú mellkas, újszülöttkorban lábfejoedema, később növekedési elmaradás, serdülőkorban a nemi érés elmaradása. Tapintható hasi terime oka lehet polycystás vesebetegség, Wilms-

tumor és neuroblastoma. Izomgyengeség és polyuria hypokalaemia tünete lehet, okozhatja primer renalis káliumvesztés, illetve mineralokortikoid túlsúly.

**Laboratóriumi és eszközös vizsgálatok** Ezek lényegében megegyeznek a felnőtteknél alkalmazottakkal. Az eredmények értékelése gyermekkori hypertonia ellátásában járatos centrumban kell történnjen, ahol a korfüggő normálértékeket és jellemzőket ismerik. A vizsgálatokat lépcsőzetesen, a kevésbé invazív, költségkímélő módszerekkel kezdve az invazívabb, illetve költségigényes vizsgálatok felé haladva végezzük.

**Rutin vizeletvizsgálat:** a pozitív vizeletlelet (haematuria, proteinuria, leucocyturia, cylinderek, isosthenuria, hyposthenuria, [renalis] glycosuria) irányíthatja a további vizsgálódásunkat. Negatív lelet azonban nem zárja ki a hypertonia renalis eredetét.

**Vérkép:** az uraemia gyakran első prezentációs tünete a renalis anaemia. Mivel a gyermekeknél a fölösleges vérvételt egyébként igyekszünk elkerülni, az anaemiával kapcsolatos kivizsgáláskor a kreatinint és a szérumban elektrolitokat is célszerű meghatározni. Specifikus diagnosztikus értékű a vérkép haemolyticus uraemiás szindrómában (fragmentocyták, thrombopenia).

**Kreatinin:** normálértéke korfüggő. Újszülöttben az anyai kreatininszintet tükrözi. A születést követően fokozatosan csökken az alacsony izomtömeg és a fokozatosan emelkedő glomeruláris filtrációs ráta (GFR) eredőjeként, majd a növekedéssel összefüggésben ismét emelkedést mutat. Óvodáskorban mért 100  $\mu\text{mol/l}$ -es kreatinin jelentős funkciókiesést tükröz, ugyanezen érték serdülő fiatalemberben normális. Alacsonyabb a kreatinin izomsorvadásban, malnutritióban. **Hypokalaemia** és hypertonia társulása mineralokortikoid túlprodukciónak jele.

**Képalkotó vizsgálatok:** az első vizsgálat a hasi ultrahang. Normális ultrahangkép sem zár ki azonban néhány komolyabb malformációt, így III–IV. fokú vesicoureteralis refluxot. Tájékoztató a retroperitonealis folyamatokról (mellékvese, neuroblastoma). Az erek Doppler-vizsgálata elvben alkalmas az arteria renalis stenosis kimutatására, gyermekkorban azonban a fibromuscularis dysplasia a domináló elváltozás, mely több eret és a kis ereket is érintheti, ezért a vizsgálat még a technikában jártas gyermekradiológus számára is kihívást jelent a szenzitivitása pedig alacsony.

Az intravénás urografiát a gyakorlatban nem végzünk, helyét az ultrahang- és izotópvizsgálatok vették át (MAG3 és DMSA szcintigráfia).

A szemfenék, az EKG-vizsgálat, a mellkasröntgen-felvétel, illetve súlyos, tartós hypertonia esetén

echokardiografiás vizsgálata másodlagos szervkárosodás kizárására szolgál.

*További diagnosztikus lépések:* CT-, MR-vizsgálatok, angiográfia: ezek részletezése meghaladja e munka kereteit, a részleteket illetően utalunk a megfelelő irányelvekre illetve kézikönyvekre (3-5).

## A hypertonia terápiaja

A kezelés elvei az utóbbi évtizedekben lényegesen módosultak (2-4, 9). Felismerték, hogy egyes rizikópopulációkban (diabetes, proteinuria) az eddigieknél is erősebb és szigorúbb vérnyomáscsökkentés szükséges, s új gyógyszercsoportok jelentek meg. Mindezek a gyermekkori hypertonia kezelésére is hatással vannak. Sajnos, a korszerű antihipertenzívumok többsége (tartós hatású béta-blokkolók, kalciumantagonisták, angiotenzinkonvertáló enzim [ACE] inhibitorok, angiotenzin-II-receptor-antagonisták, centrális hatású szerek stb.) alkalmazási leírásában gyermekadagok nem szerepelnek. A dózisok meghatározása általában empirikus, ennek megfelelően a terápia beállítása a gyermekkori hypertonia kezelésében járatos központban kell történjen. Az egyes gyógyszerek és gyógyszeradagok tekintetében a MHT irányelvei mérvadóak (2).

**Nem gyógyszeres kezelés** Az életmód és környezeti tényezők szerepe jól ismert. A sóbevitel ésszerű megszorítása lényegében mindenkinek ajánlható. Csak néhány, a hypertoniát kísérő speciális állapot (sóvesztő vese, tubulopathiák) jelent kivételt. Praehypertoniában önmagában is normalizálhatja a vérnyomást, definitív hypertoniában a vérnyomáscsökkentő szerek hatását fokozza. A sóbevitel és a súlyfelesleg csökkentése, valamint a dinamikus testezés egymástól függetlenül csökkentik a vérnyomást, ezért kövér/prahypertoniás esetekben feltétlenül ajánlott.

**Gyógyszeres kezelés** Felnőttekben számos, multicentrikus terápiai vizsgálatot ismerünk hosszú távú cardiovascularis morbiditásra és mortalitásra vonatkozóan, ilyen típusú vizsgálatok gyermekkorban hiányoznak. A vizsgálatok az egyes gyógyszerek hatásosságára és (rövid távú) biztonságos alkalmazhatóságára korlátozódnak.

*A gyógyszeres kezelés alapelvei.* A gyermekkori hypertonia kezelésével kapcsolatban nem állnak rendelkezésre a felnőtt vizsgálatokhoz hasonló multicentrikus, követéses vizsgálatok, melyek a terápiai intervenció morbiditásra és kemény végpontokra (szív-érrendszeri történések, infarctus, stroke) kifejtett hatá-

sát vizsgálnák. Gyermekkorban elsősorban egy-egy gyógyszerre vonatkozó rövid távú, keresztmetszeti, ill. hatásossági és biztonságossági vizsgálatok történtek. Ezért a terápiai elveket a felnőtteken történt vizsgálatokból extrapoláljuk, illetve köztes végpontokat vizsgálunk (érfal rugalmasság, carotis intima-media távolság). A terápiai ajánlások gyermekkorban ezért elsősorban konszenzusvélemények, melyeket a későbbiekben követéses vizsgálatokkal kell igazolni.

Ugyancsak fontos momentum a beteg gazdasági és szociális hátterének megismerése. A betegek egy része tartósan beteg, ezért a rendszeresen felírt gyógyszerek költségeivel is számolnunk kell. Egy vadonatúj, de drága gyógyszert a beteg nem feltétlenül fog kiváltani és tartósan szedni, ezért sok esetben a hagyományos, kipróbált és hatásos első vonalbeli szer összességében hatásosabb, mert a beteg együttműködése megnyerhető.

Praehypertonia stádiumában gyógyszeres kezelés indítása csak társbetegség vagy másodlagos szervkárosodás esetén (veseelégtelenség, diabetes mellitus, szívelégtelenség és balkamra-hypertrophia) javasolt. Magasabb, 95–99 pc systolés és/vagy diastolés értékek esetén gyógyszeres kezelés alkalmazása akkor szükséges, ha a hypertonia nem gyógyszeres kezelés ellenére perzisztál, illetve ha a hypertonia tüneteket okoz, másodlagos hypertonia áll fenn, 1-es és 2-es típusú cukorbetegséghez társul, illetve célszerv-károsodás mutatható ki. Súlyos (99pc feletti systolés és/vagy diastolés hypertoniában első már lépésben gyógyszer alkalmazását ajánljuk (3-5, 9, 10).

*Oki kezelés.* Szekunder hypertoniában egyrészt tüneti, antihipertenzív kezelést kell alkalmaznunk, másrészt törekednünk kell a hypertoniát kiváltó ok felszámolására. Ez történhet sebészi úton (például arteria renalis szűkület, coarctatio aortae, phaeochromocytoma, mellékvesekéreg-tumor stb.), belgyógyászati vesebetegség esetén pedig gyógyszeres kezeléssel. Újabb adatok szerint az ACE-gátlók, illetve angiotenzin-II receptor antagonisták antiproliferatív hatásuk révén proteinúriával járó vesebetegségekben normotenzio esetén is lassíthatják az alapbetegség progresszióját. A műtéti beavatkozással korrigálható esetekben szintén szükség van a speciális szempontok figyelembevételével a tüneti terápiaira.

A kezelés felépítése lépcsőzetes. Ha adott gyógyszerrel nem megfelelő az eredmény, szekvenciálisan próbálkozhatunk további első vonalbeli szerekkel. Két kisebb adagú gyógyszer kombinációja hatásosabb, és kevesebb mellékhatással bír, mint a nagyadagú monoterápia. Kombinációban adott gyógyszerek támadás-



pontja különböző legyen. Meg kell győződnünk arról is, hogy a beteg (és szülei) a tartós kezelés anyagi költségeit tudják-e (akarják-e) fedezni.

*Terápiás célkitűzés.* A vérnyomást a korfüggő 90 percentilis érték alá kell csökkenteni, semmiképpen sem engedjük a 95-ös percentil fölé. A vérnyomás napi ritmusának fennmaradására is ügyelünk, az éjszakai vérnyomáscsökkenés legalább 10 százalékos legyen. Társuló rizikófaktor (diabetes, proteinuria, beszűkült vesefunkció) különös odafigyelést igényel. Ilyenkor a célvérnyomásra nincs gyermekkori ajánlás, valószínűleg célszerű a kornak/testméretnek megfelelő 50-es percentilis értéket alapul venni.

*Elsőként választott szerek:* diureticum, béta-blokkoló, kalciumantagonista, ACE-gátló.

*Gyógyszer-kombinációk:* az első vonalbeli szerek kombinációban egymás hatását potenciózzák. A diuretikumok jól kombinálhatók ACE-gátlókkal, béta-blokkolóval, kalciumcsatorna-blokkolóval. E szerek egymással való kombinációja is megfelelő.

A kombinációt az alapbetegségnek megfelelően választjuk – lásd a proteinuria és az angiotenzin-rendszer gátlása. Többszörös kombinációkat szinte kizárólag csak idült veseelégtelenség miatt dializált gyermekekben alkalmazunk.

## Útravaló-tudnivaló

- ▶ Serdülőkör előtt a hypertonia ritka, előfordulása 0,5%.
- ▶ A serdülőkör előtti hypertonia 85%-ában renalis eredetű, ezen belül a renoparenchymás 75% és renovascularis 10%-os.

- ▶ Serdülőkörben és azt követően az előfordulás ug-rásszerűen megnő, 6%-ot is elérheti. Az ok az elhízás térhódítása: a gyermekek akár 18–20%-a elhízott, egyharmaduk pedig hypertoniás.

## Irodalom

1. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, et al. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension* 2012;60:1047.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth report on the diagnosis, Evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
3. A Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása és ajánlása. A hypertonia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. 2009, 9. kiadás. Online elérhetőség: <http://www.hypertension.hu/>
4. Tulassay T, Reusz Gy. A gyermekkori hypertonia. In: Farsang Cs. (szerk.): A hypertonia kézikönyve. Budapest, Medintel 2000. 322–60.
5. Reusz Gy, Tulassay T, Fekete FP. (szerk.): Hypertonia a gyermekkorban. Budapest: Golden Book, 2001.
6. Lurbe E, Sorof JM, Daniels SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004; 144:7-16.
7. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130:178-84.
8. Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 366-72.
9. Germino FW. JNC 8: expectations, challenges, and wishes-a primary care perspective. *J Clin Hypertens* 2009; 11:573-76.
10. Meyers RS, Siu A. Pharmacotherapy Review of Chronic Pediatric Hypertension. *Clinical Therapeutics* 2011; 33:1331-56.

## Haematuria gyermekkorban

Haematuria in childhood

### Szabó J Attila

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu](mailto:szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Gyermekkorban a vizeletvizsgálat során észlelt egyik gyakori lelet a haematuria. A haematuria okának tisztázása elengedhetetlen, mert számos kóros tényező állhat a háttérben. Fontos tudnunk, hogy a vizelet elszíneződése még nem jelent feltétlenül haematuriát. A haematuria differenciáldiagnosztikájában a megjelenés és a vizeletüledékben látható vörösvérsejtek morfológiája alapján történő csoportosítás segíthet. Gyűrű alakú, „füles” (acanthocyt) és dysmorph vörösvérsejtek, valamint vörösvérsejt-cilinderek jelenléte renalis eredetre utalnak. A renalis eredetű haematuria kivizsgálását nefrológus szakember végezze. Nem renalis eredetű haematuria esetén gondolni kell a traumára, vesekőre, hypercalciuriára és a húgyutak gyulladására is. Az elkülönítésben a pontos anamnézis és a fizikális vizsgálat, valamint a hasi UH lehet segítségünkre.

**KULCSSZAVAK** haematuria, vizeletüledék, vörösvértest-morfológia, differenciáldiagnosztika

**SUMMARY** Haematuria is a common finding during urine examination in childhood. Most important is to clarify the underlying problem since different diseases may contribute to the development of haematuria. Discolouration of the urine alone is not necessarily haematuria. The colour of urine and the morphology of red blood cells may help to differentiate between the possible underlying diseases. Different renal diseases cause acanthocytes, ring-forming or dysmorphic red blood cells. In case of renal haematuria nephrological examination is needed.

Extra renal haematuria may be caused by trauma, stone, hypercalciuria and different type of urinary tract infections. Precise anamnesis, physical examination and ultrasound are necessary to differentiate between the possible causes.

**KEY WORDS** haematuria, urine sediment, red blood cells morphology, differential diagnostic

Az egyik gyakori és sokszor tünetek nélkül jelentkező eltérés gyermekeknél a vizelet vizsgálata során felfedezett haematuria. Iskolaorvosi szűrővizsgálat, sportorvosi vizsgálat vagy egyéb okból elvégzett vizeletvizsgálat során észlelhetjük a vörösvérsejtek kóros mennyiségű megjelenését. Természetesen előfordulhat egyéb tünetek kísérőjeként is, ilyenkor általában egyszerűbb a háttérben álló ok felderítése. Egyes esetekben pedig a gyermek vagy szülő a vizelet szemmel is látható, pirosbarnás elszíneződése miatt fordul orvoshoz.

A teljes lakosság körében a haematuria előfordulása 2,5–3%-ra tehető. Gyermekkorban ez az arány szűrővizsgálattal akár 6%, ismételt vizsgálatokkal pedig 1–3% körüli lehet (1). Így a haematuria hazai viszonylatban szűrővizsgálat esetén 100 000–120 000, míg ismételt vizsgálatokkal 20 000–60 000 gyermeket érinthet.

Haematuriának nevezzük vér (vörösvérsejtek – vvt) megjelenését a vizeletben. Vizelet üledékvizsgálata során mikroszkóppal, 400x nagyítást alkalmazva több

mint 4 vvt/látótér, gyorssteszt esetén  $>10/\mu\text{l}$  vvt, automata számlálóval mérve  $>2000/\text{ml}$  vvt. esetén beszélünk haematuriaról.

A későbbiekben részletezett makroszkópos haematuria megjelenéséhez már 0,5 ml vér 500 ml vizeletben történő jelenléte is elégséges.

A vizeletben megjelenő vér okának tisztázása nagyon fontos, mert súlyos nefrológiai betegségek első megjelenése is lehet. A háttérben álló ok(ok) gyors tisztázása segít a további kezelés megtervezésében. Első lépésben a véres vizeletet érdemes megjelenési formái szerint csoportosítani.

### Haematuria csoportosítása

#### Haematuria csoportosítása megjelenés szerint

A haematuria lehet makroszkópos vagy mikroszkópos.

- ▶ **Makroszkópos haematuria** esetén vizelet színe függ a pH értékétől, és világos pirostól a sötét füstös feketéig változhat. A makroszkópos haematuria elkülönítése nagyon fontos, más a vizelet elszíneződését okozó állapotoktól. Az elkülönítés legegyszerűbb módja a részletes anamnéziszfelmérés és fizikális vizsgálat. További segítséget nyújt a differenciáldiagnosztikában:
  - ▶ Vizelet centrifugálása. Amennyiben a centrifugálás után a felülúszó tiszta és gyorstesztzel (stix) negatív, üledékben pedig mikroszkóppal vvt-k láthatóak, valóban haematuriás a beteg. Amennyiben a vizelet centrifugálása után a felülúszó színe nem változik, gyorsteszt pozitív, diagnózisunk haemoglobinuria vagy myoglobinuria (extrarenalis haemolysis, sejtészés).
  - ▶ Haemoglobinuria esetében a vérvétel során nyert plazma piros, míg myoglobinuria (rhabdomyolysis) esetén a plazma tiszta. Amennyiben a vizelet centrifugálása után a felülúszó színe nem változik, gyorsteszt negatív, az elszíneződést leginkább gyógyszerek (pl. ibuprofen, salicilat, phenazopyridin, sulfasalazin, rifampin, metronidazol, phenolphthalein, chloroquin, phenothiazin, deferoxamin, vas-sorbitol) vagy festékszerek (pl. cékla, fekete ribizli, ételszínezék (italok), porphyrin, melanin, homogentisinsav, methaemoglobin, urát) okozhatják (1. ábra).

Vizelet tesztsík kimutatás alapja a hemoglobin és mioglobin peroxidáz aktivitása. Érzékenysége 5–10 vvt/μl. Haematuria esetén álnegatív eredményt adhat túlságosan koncentrált vagy nagyon alacsony pH-jú vizelet, továbbá peroxidáz reakcióra képes anyagok pl. C-vitamin, tetracyclin esetében (2). Az álnegatív eredményt adó vizsgálat a valóban haematuriás betegnél, a további diagnosztikai lépések elmaradásához, így a túl késői diagnózishoz vezethet.

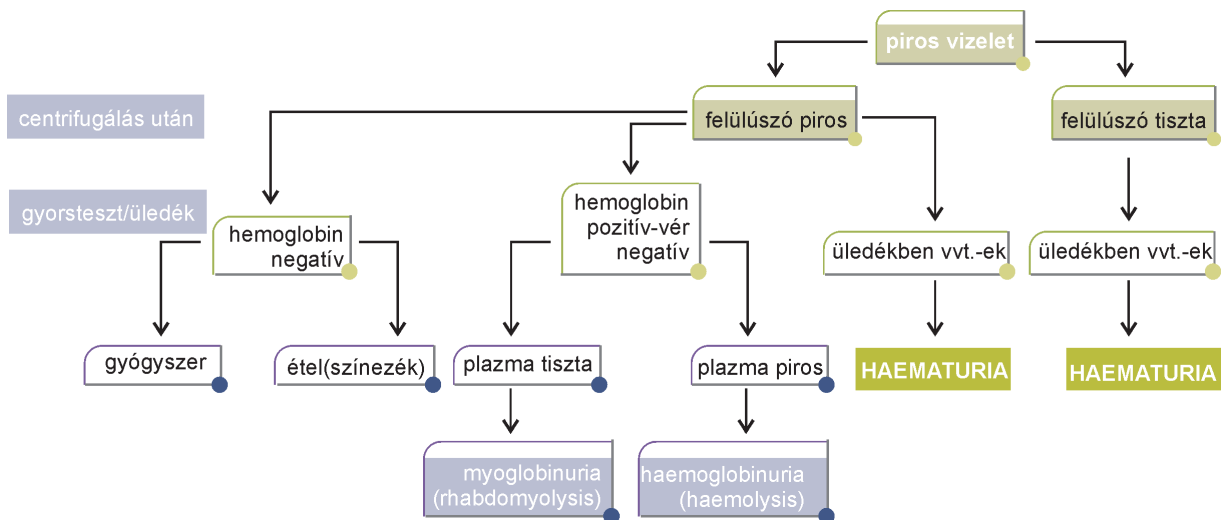
A tesztsíkkal történő vizeletvizsgálat szenzitivitása: 90–100%, specificitása: 65–99%.

- ▶ **Mikroszkópos haematuria** esetén a vizelet szemmel tiszta, sárga színű vizelet, csak mikroszkóp alatt vagy automata segítségével látható, mérhető káros mennyiségű vvt a vizeletben. (Mikroszkópos vizsgálathoz 10 ml vizelet, centrifugálás 2000/perc fordulattal 10 percig, szükséges. A vizsgálat során 400x nagyítást használunk.)

### Haematuria csoportosítása a vvt-k alakja szerint

(Csak friss vizeletben vizsgálható!)

Megjelenésük alapján mikroszkópos vizsgálattal jól elkülöníthetők a veséből származó ún. renalis vagy glomerularis vörösvérsejtek a húgyutakból származó ép vagy zsugorodott sejtektől. Az elkülönítés a legfontosabb alapja a további diagnosztikai lépéseknek (3). A vörösvérsejtek eltérő morfológiáját mutatja a 2. ábra. A vörösvérsejtek morfológiája mellett egyéb eltérések is segíthetnek a glomerularis és nem glomerularis

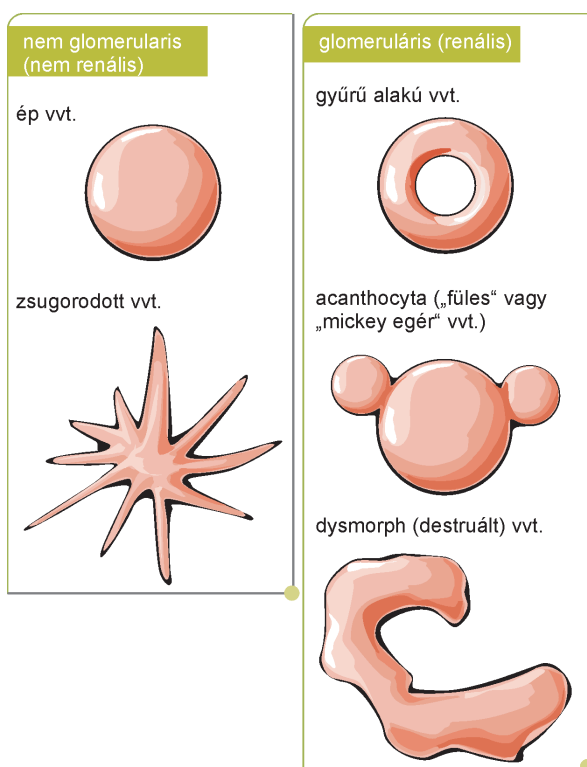


1. ábra. A haematuria elkülönítése egyéb, a vizelet elszíneződését okozó állapotoktól

haematuria differenciáldiagnosztikájában (1. táblázat). Fontos, hogy mikroszkópos vizsgálathoz mindig frissen vett vizelet álljon rendelkezésre.

1. táblázat. Glomerularis és nem glomerularis haematuria differenciáldiagnosztikája		
	NEM GLOMERULARIS	GLOMERULARIS
Vizelet színe	Piros-rózsaszín	Vörös-füstös-hűslész erű-kólaszínű
Vvt-konglomerátum	Lehet	Nincs
Proteinuria	Nincs (csekély)	Gyakori (akár nephroticus mértékű)
Vvt-morfológia	Ép, zsugorodott	Gyűrű, dysmorph, acanthocyta
Vvt-cylinder	Nincs	Sokszor

- ▶ Normális morfológiájú (két koncentrikus gyűrű, „fánk” vagy „úszógumi alak”) vagy zsugorodott → vvt-k az üledékben extrarenalis eredetre utalnak.
- ▶ Az ún. dysmorph vagy acanthocyta-glomerularis vvt („füles” vagy „Mickey egér” vvt-ek) → az észlelt haematuria háttérben renalis eredetet valószínűsít. Amennyiben vvt-cylinder és/vagy proteinuria is kíséri az elváltozást, renalis eredetet kell keresni.



2. ábra. Vörösvérsejtek morfológiája a vizeletben

## Haematuria okai

A haematuria differenciáldiagnosztikájának első lépései után (valóban haematuria, renalis vagy nem renalis eredet) a háttérben álló ok minél pontosabb és gyorsabb tisztázása szükséges. A nem renalis és renalis haematuria elkülönítését tovább finomíthatjuk, ha megkülönböztetünk extrarenalis (húgyutakban lévő elváltozások), extraglomerularis (vesét érintő, de nem a glomerulusok károsodásán alapuló) és glomerularis (glomerularis érintettséget, károsodást jelentő) vérvizelést.

### Extrarenalis okok

- ▶ **Trauma**, mely esetében a pontos és részletes anamnézis, valamint a fizikális vizsgálat döntő jelentőségű. További lépésként segítséget nyújthat a képalakító vizsgálat (elsősorban UH) elvégzése. Felmerülhet idegentest okozta haematuria is. Ennek tisztázásában a pontos anamnézis mellett a külső urogenitalis régió vizsgálata segíthet.
- ▶ **Vesekő**. A húgyutak bármely részén előforduló és bármekkora kő kiválthat makroszkópos és mikroszkópos haematuriát is. Diagnosztikájában az anamnézis mellett (fontos a családi anamnézis felvétele is), a sokszor típusos panaszok és tünetek, valamint a fizikális vizsgálat segíthet. Képalakító módszerek közül az UH-ra támaszkodhatunk (4).
- ▶ **Hypercalciuria** is okozhat extrarenális haematuriát. A leggyakoribb gyermekkori vesekő kalcium-oxalátból alakul ki. Ennek első lépése a fokozott kalciumürítés. Jele lehet a vizeletüledék mikroszkópos vizsgálata során kalcium-oxalát kristályok jelenléte (típusos boríték formájú kristályok), de ezek hosszú ideig álló vizeletben is kicsapódhatnak. Diagnosztikus a 24 órás gyűjtött vizeletben mért emelkedett kalciumürítés [kalcium/ kreatinin >0,6 vagy >0,1 mmol (=4 mg) /kg/nap (gyerekekben)] (4).
- ▶ A **haemorrhagiás cystitis** jellemzően gyakori és fájdalmas vizeléssel, a vizelés végén jelentkező makroszkópos haematuriával jár. Oka lehet: vírus vagy gyógyszer (pl. cyclophosphamid). A típusosan vizelet végén jelentkező makroszkópos haematuriát, a gyulladt és igen sérülékeny hólyagfalak egymáshoz dörzsölődése és az ezáltal kiváltott sérülés és vérzés okozza.
- ▶ **Cystitis** esetében is jelentkezhet haematuria. A cystitis gyakori és fájdalmas vizelés láz nélkül. Vizeletüledékben dominálón leukocyturia, amelyet



kísérhet mikroszkópos haematuria. Oka leggyakrabban bakteriális infekció. Gyakran előfordulhat visszatérő alsó húgyúti infekciók esetén kislányokban. Ennek hátterében, a rossz pozícióban (zárt combokkal) történő vizelés és következményes vizelet retenció és gyulladás állhat. Kislányok visszatérő alsó húgyúti infekciói esetén a vizelési szokások részletes kikérdezése és a helyes vizeletürítési pozíció (nagyterpeszben) megtanítása nagyon fontos. Visszatérő problémaként jelentkezhet még serdülőkorú lányok szexuális életének kezdetén. Itt a helyes higiéniai szabályok elsajátítása (szexuális együttlét utáni hólyagürítés) segíthet a visszatérő infekciók leküzdésében.

- ▶ *Urethritis* fennállásakor jellemző az igen kifejezett, fájdalmas vizelés. A húgycső égő fájdalma vizelés alatt és a vizelés kezdetén jelentkező makroszkópos haematuria a megjelenő típusos tünetek.
- ▶ A gyermekkorban ritkább *infekciók* is okozhatnak haematuriát (pl. prostatitis, tbc, *Schistosoma*), illetve immunszupprimáltakban érdemes gondolni pl. tbc fertőzésre is.
- ▶ *Véralvadási zavar, véralvadást befolyásoló gyógyszerek* szintén állhatnak a nem renalis haematuria hátterében. Itt az anamnézis részletes felvétele lehet segítségünkre.
- ▶ Ritkán tumor, gyermekkorban elsősorban a hólyagban előforduló *haemangioma* is okozhat véres vizeletet. Egyéb tumorok előfordulása gyermekkorban extrém ritka.

### Extraglomerularis okok

- ▶ Extraglomerularis haematuriával járhatnak különböző *vascularis eltérések*. Ezeket leggyakrabban a következők okozhatják:
  - ▶ Vesevéna thrombosis: elsősorban újszülötteknél fordul elő. Vizsgálatában a hasi UH van segítségünkre.
  - ▶ Malignus hypertonia. Gyermekkorban ritkán fordul elő.
  - ▶ Arteriovenosus malformáció. Kimutatása doppler ultrahang segítségével lehetséges. Ritkán vesebiopsziát követően is előfordulhat.
  - ▶ „Nutcracker” szindróma. Gyakran találkozunk úgynevezett monoszimptomás, más okkal nem magyarázható haematuriával. Amennyiben az egyéb okokat kizártuk, esetleg az anamnézisben terhelésre jelentkező, akár makroszkópos haematuria szerepel, érdemes erre az eltérésre is gondolni. Diagnosztikájában a hasi UH segít.

A diagnózis felállításához azonban a radiológusnak tudnia kell, hogy felmerült a diótörő („nutcracker”) szindróma lehetősége, hiszen csak így tudja célzottan vizsgálni a gyermeket. A fenti diagnózis hátterében az áll, hogy a bal vena renalis az aorta és az arteria mesenterica superior között fut, így főleg terhelésre (nagyobb vérátáramlás) komprimálódik és a bal oldali vesében pangás alakul ki. Időnként a haematuriát derékfájdalmi (vesefájdalmi) fájdalom kísérheti a bal oldalon és megjelenhet fehérjeürítés is (5). Terápiás beavatkozásra (sebészeti korrekció) csak ritkán van szükség.

- ▶ Szintén extraglomerularis haematuriával járhatnak *interstitialis okok*, amelyek a következők lehetnek:
  - ▶ *Akut pyelonephritis*. Az akut pyelonephritis bakteriális infekció, lázzal és általános tünetekkel. Vizelet üledékben leukocyturia és bacteriuria a vezető tünet, mikroszkópos haematuria kísérheti, de nem ez a jellemző.
  - ▶ *Cystás vesebetegségek*. A különféle cystás vesebetegségek esetén kísérő tünet lehet a mikroszkópos haematuria. Elsősorban autoszomális domináns polycystás vesebetegségben (ADPKD) előfordulhat makroszkópos haematuria is, ez azonban a felnőttkorra jellemző.
  - ▶ Gyógyszer indukálta (analgesia) nephropathia.
  - ▶ Allergiás interstitialis nephritis.
  - ▶ Nagyfokú hydronephrosis.
- ▶ *Trauma*. Nemcsak a húgyutakat ért sérülés, hanem a vese traumája is vezethet haematuriához.
- ▶ *Tumorok*. Gyermekkorban Wilms-tumor és angio-myolipoma (sclerosis tuberosa esetén kell rá gondolni) fordul elő. Utóbbi sclerosis tuberosa kísérője lehet, így ezeket a betegeket nefrológusnak is látnia kell.

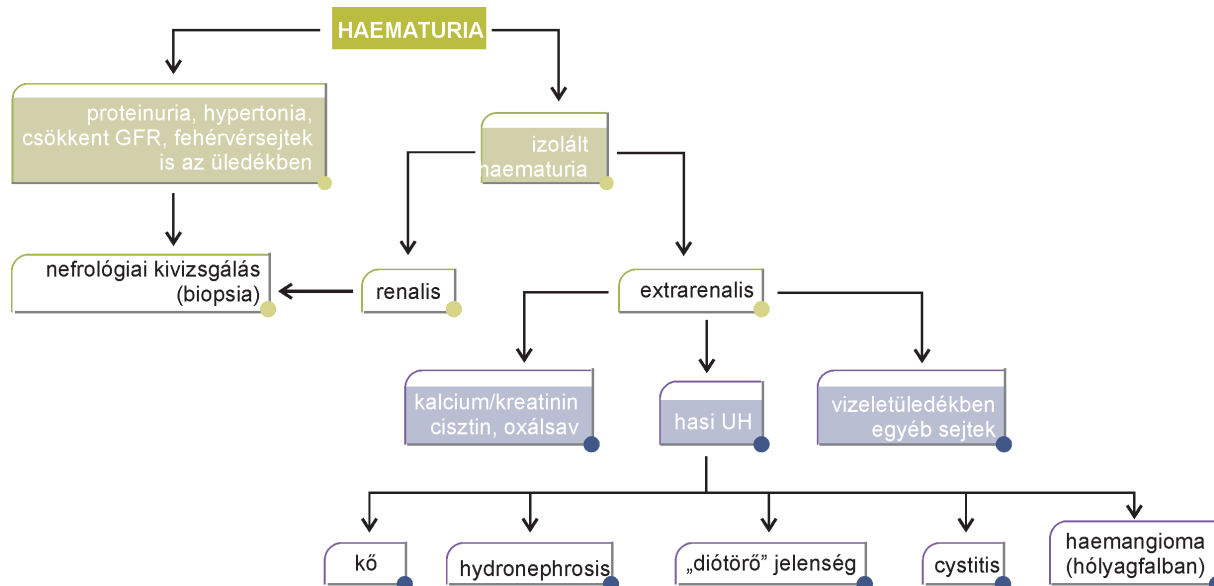
### Glomerularis okok

A glomerularis haematuriát okozó betegségek esetében a pontos diagnózis felállításában nemcsak az anamnézis, fizikális vizsgálat és képalkotó vizsgálatok segíthetnek, hanem speciális labor diagnosztikai mérések és a vesebiopszia is elengedhetetlen lehet. Fontos tudnunk, hogy a glomerulonephritisek klinikai jellemzői a következők: glomerularis haematuria, oliguria, oedema, hypertonia és veselégtelenség (azotaemia).

- ▶ Glomerularis haematuria hátterében állhatnak *proliferatív glomerulonephritisek*, amelyek a következők:

- ▶ *IgA-nephropathia*. Diffúz, minden glomerulust érintő, elsősorban a glomerulusok mesangiómára lokalizálódó IgA-lerakódás. Klinikailag mikroszkópos haematuria, felső légúti infekciók kapcsán visszatérően jelentkező makroszkópos haematuriával, esetenként proteinuriával, nephrosis-szindróma tüneteivel. A diagnózist a típusos kórlefolyás és a vesebiopsia elvégzése adhatja meg (6).
- ▶ Poststreptococcalis vagy posztinfekciós glomerulonephritis. Streptococcus vagy más bakteriális (Pneumococcus, Staphylococcus), virális vagy egyéb fertőzés által kiváltott glomerulonephritis, amelyet a glomerulus kapilláris-kacsokon belüli heveny sejtproliferációja jellemez. Típusosan az anamnézisben felső légúti fertőzés szerepel, de ritkábban más lokalizációjú (bőr) gyulladásos folyamatait követően is jelentkezhet. Általában 1-4 héttel az fertőzés lezajlását követően makroszkópos haematuria (coca-cola színű vizelet) az első tünet. Az esetek döntő többségében spontán gyógyulást mutat (7).
- ▶ *Mesangiocapillaris/membranoproliferatív glomerulonephritis*. Kifejezett diffúz mesangialis proliferációval és kapillárisfal megvastagodással járó, elsősorban immunkomplex mediálta glomerulonephritis. Leggyakrabban immunkomplex betegségekhez (pl. SLE) vagy fertőzésekhez (hepatitis-B, -C) társulhatnak.
- ▶ *Idiopathiás rapidan progrediáló glomerulonephritis (RPGN)*. Gyors lefolyású glomerulonephritis különböző eredetű és patogenetikai vesebetegségek okozhatják. Jellemző a rapid és súlyos, akut veseelégtelenséget okozó lefolyás, amely az esetek egy részében krónikus végállapotú veseelégtelenségbe mehet át (8).
- ▶ *Schönlein-Henoch-nephritis*. A leggyakoribb gyermekkori vasculitis. Általában jóindulató, intercurrents betegség után kezdődő állapot, amelyre a bőrön megjelenő purpurák, arthritis, esetleg hasi fájdalom occult vérzéssel és mikroszkópos haematuria a jellemző. Ritkán makroszkópos haematuria, proteinuria és rapidan progrediáló glomerulonephritis is kialakulhat. Diagnózisa a jellemző tüneteken alapul. Kezelést csak a gastrointestinalis vérzés és/vagy a proteinuria megjelenése esetén kell alkalmazni. A gyakran jelentkező haematuria önmagában nem képezi gyógyszeres terápia indikációját (6).
- ▶ *Egyéb vasculitisek*. A szervezet különböző méretű és lokalizációjú ereinek a gyulladása. Általában mikroszkópos haematuria jellemzi, de a RPGN hátterében gyakran találunk szisztémás vasculitis szindrómát (8).
- ▶ Szintén okozhatnak glomerularis haematuriát a *nem-proliferatív glomerulonephritisek*:
  - ▶ *Minimal change nephropathia*. Jellemzően nephrotikus mértékű proteinuria és a nephrosis jellemző tünete (hypoalbuminaemia, proteinuria, oedema és hyperlipidaemia) jelentkeznek. Alapvetően a haematuria nem jellemző. A nephrosis típusos tünete mellett azonban, ritkán mikroszkópos haematuria is jelentkezhet.
  - ▶ *Membranosus glomerulopathia*. A glomerularis basalmembrán subepithelialis oldalán történő immunkomplex-lerakódás. Gyermekekben ritka. Nagyfokú proteinuria mellett mikroszkópos haematuria elsősorban gyermekkorra jellemző. Kiváltó oka lehet gyógyszer, fertőző betegség, autoimmun eredet, immunológiai betegség, malignitás vagy hemodinamikai eltérés is (9).
  - ▶ *Focalis segmentalis glomerulosclerosis (FSGS)*. A szövettani vizsgálat során észlelhető glomerularis elváltozás, amely primer vagy szekunder módon jöhet létre. Vezető tünete a nem-szelektív nephrotikus mértékű proteinuria, de az esetek felében mikroszkópos haematuria is kísérheti.
  - ▶ *Haemolyticus uraemiás szindróma (HUS)*. A leggyakoribb gyermekkori akut veseelégtelenséget okozó kórkép. Jellemzője a microangiopathiás haemolyticus anaemia, thrombocytopenia és akut veseelégtelenség. Hátterében leggyakrabban Shiga- vagy verocytotoxin termelő baktériumok által okozott fertőzések eredet áll. Más esetben neuraminidáz-termelő kórokozók is kiválthatják (Pneumococcus). Az ún. atípusos formában pedig a komplement-rendszer regulációs zavara állhat, amely lehet genetikai hátterű vagy szerzett (pl. autoantitestek). Kezelése és kimenetele a kiváltó októl, valamint a gyors diagnózistól és időben elkezdett terápiától függ (10).

A fenti kórállapotok a HUS kivételével jellemzően nem járnak haematuriával, az csak kísérő tünetként jelentkezhet. Ezekben az állapotokban a haematuria nem tartozik a betegség diagnosztikus kritériumai közé.



3. ábra. A haematuria kivizsgálásnak folyamata

### Örökletes okok

Végül glomerularis haematuriát okozhatnak különböző örökletes betegségek is, amelyek közül a legfontosabbak a következők:

- ▶ *Vékony basalmembrán betegség vagy familiáris benignus essentialis haematuria.* Egy jóindulatú, izolált perzisztáló glomerularis haematuriát okozó elváltozás. Hátterében a basalis membrán struktúráját csak kismértékben befolyásoló kollagénszintézis zavarok állnak. Családon belül halmozódást mutat. Diagnózisa vesebiopsia elektronmikroszkópos feldolgozását követően mondható ki biztonsággal (11).
- ▶ *Alport-szindróma:* a IV. típusú kollagén veleszületett szintézisének zavara, amely miatt a vesében, a belső fülben és a szemben alakulnak ki elváltozások. Kezdetben mikroszkópos haematuria, majd progrediáló veseelégtelenség jellemzi nagyothallással-süketséggel társulva (11).

A glomerularis eredetű haematuriák esetében a vesebiopsia elvégzése segíthet a diagnózis felállításában.

A haematuria javasolt kivizsgálását a 3. ábra mutatja.

### Útravaló-tudnivaló

Összefoglalva a következőket érdemes megjegyezni a haematuriával kapcsolatban (12):

- ▶ A piros, barna (színes) vizelet önmagában nem jelent haematuriát.
- ▶ Az anamnézis, a részletes fizikális vizsgálat és a vizelet üledék vizsgálata a haematuria differenciáldiagnosztikájának legfontosabb lépései. A fentiekkel már az első ellátó is felállíthatja a valószínű diagnózist.
- ▶ A renalis és nem renalis haematuria elkülönítése a további diagnosztikai lépések és terápia szempontjából elengedhetetlen. Ennek egyszerű módja a vizelet üledék és ebben a vörösvérsejtek morfológiájának vizsgálata. Renalis eredetű haematuria további vizsgálatát nefrológus szakorvos végezze!

### Irodalom

1. Parakh P, Bhatta NK, Mishra OP, Shrestha P, Budhathoki S, Majhi S, Sinha A, Dhungel K, Prabhakar R, Haldhar N. Urinary screening for detection of renal abnormalities in asymptomatic school children. *Nephrourol Mon* 2012 Summer;4(3):551-5.
2. van den Broek D, Keularts IM, Wielders JP, Kraaijenhagen RJ. Benefits of the iQ200 automated urine microscopy analyser in routine urinalysis. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(11):1635-40.
3. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, Mihatsch MJ, Messa P. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008 Jul;23(7):1093-100.

4. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011Dec;80(12):1278-91.
5. Bhanji A, Malcolm P, Karim M. Nutcracker syndrome and radiographic evaluation of loin pain and hematuria. *Am J Kidney Dis*. 2010 Jun;55(6):1142-5.
6. Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Apr 2. doi: 10.1038/nrneph.2013.59.
7. Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. *Adv Anat Pathol* 2012 Sep;19(5):338-47.
8. Birck R, Van Der Woude FJ. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenesis and clinical management. *Internist (Berl)*. 2003 Sep;44(9):1107-19.
9. Ronco P, Debiec H. Idiopathic and secondary membranous nephropathies. *Presse Med*. 2012 Mar;41(3Pt 1):290-7.
10. Reusz GS, Szabo AJ, Reti M, Györke Z, Szilagyi A, Farkas P, Prohaszka Z. Diagnosis and classification of hemolytic uremic syndrome: the Hungarian experience. *Transplantation Proceedings* 2011;43:(4) pp. 1247-1249.
11. Kashtan CE, Segal Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes. *Nephron Clin Pract* 2011;118(1):c9-c18
12. Szabó JA: Haematuria. In: Tulassay T, Veres G (szerk.) *Gyermekgyógyászati differenciáldiagnosztika*. Semmelweis Kiadó, 2012. 151-154.



## Köhögés differenciáldiagnosztikája

### Differentialdiagnosis for cough

#### Krikovszky Dóra, Kovács Lajos

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [krikovszky.dora@med.semmelweis-univ.hu](mailto:krikovszky.dora@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** A köhögés a légutak tisztítását szolgáló védekező reflex. Gyermekkorban leggyakrabban akut formában, vírusfertőzés tüneteként találkozunk vele. Jellegzetes köhögési hangot hallunk laryngitis subglottica, trachea stenosis, pertussis fertőzés esetén. Négy hétnél hosszabb ideig tartó köhögés háttérben számos kezelendő krónikus betegség állhat, ezért részletesebb kivizsgálása javasolt.

**KULCSSZAVAK** köhögés, gyermekkor, cystás fibrosis, bronchiectasia, laryngitis subglottica

**SUMMARY** Cough is a protective reflex that serves to clear the airways. The most common form in childhood is acute cough, often due to a viral infection. The sound of cough can be specific for a disease like laryngitis subglottica, stenosis of the trachea and pertussis infection. Cough lasting more than four weeks can be a symptom of a treatable chronic disease and should be evaluated.

**KEY WORDS** cough, childhood, cystic fibrosis, bronchiectasia, laryngitis subglottica

A köhögés (ami a háziorvosi rendelésen való megjelenés egyik leggyakoribb oka) a légutak védelmét, szekrétum-, irritáló anyag-, mikroba-, idegentest eltávolítását szolgáló reflex. Átlagosan napi 8-12 alkalommal a köhögés egészséges gyermekeknél is észlelhető (1). Receptorai mechanoreceptorok (sűrűbben a proximális légutakban) és kemoreceptorok (főleg a distalis légutakban). Megtalálhatóak az orrban, a melléküregekben, a gégétől a szegmentális bronchusok nyálkahártyájában, a garatban, a külső hallójáratban, a rekeszizomban, a pleurában, a pericardiumban és a gyomorban is. Afferens ágak a n. vagus, a n. trigeminus, a n. glossopharyngeus és a n. phrenicus (központ az agytörzs), efferens idegek a n. vagus, n. phrenicus és a spinalis motoros idegek. Effektor szervek a légzőizmok. A köhögés három fázisból áll: belégzésből, zárt glottis melletti erőltetett kilégzésből és a glottis megnyílását követő hirtelen kilégzésből. A köhögést kiváltó receptorok érzékenysége betegségek és gyógyszeres terápia kapcsán változhat, légúti vírusfertőzések, hörgőasthma, gastrooesophagealis reflux betegség, angiotenzin-konvertáló enzim gátló kezelés fokozza a szenzitivitást.

#### Akut köhögés

A köhögést feloszthatjuk a tünet fennállásának időtartama alapján akut, elhúzódó és krónikus köhögésre. **Akut esetben** a tünet kevesebb, mint két hétig tart. Leggyakrabban (70%) **vírusfertőzés** következménye (2), a fertőzésre jellemző egyéb tünetekkel (hőemelkedés, láz, orrfolyás). A vírus a köhögést kiváltva a saját szóródását, terjedését is elősegíti.

Évés, szájba vett bármilyen kis tárgy mellett hirtelen kialakuló fuldokló köhögési roham esetén fel kell, hogy merüljön **idegentest-aspiráció** lehetősége (1. áb-



1. ábra. Idegentest a jobb főhörgőben (bronchoszkópos kép)

ra). Elsősorban kisdedeket érint, típusos esetben fizikálisan az érintett oldalon gyengültebb légzési hang hallható, a be- és kilégzésben is elvégzett mellkas röntgenfelvételen, vagy átvilágítás során Holzknicht-tünet látható (a középpárnyék belégzésben az érintett oldal felé, kilégzésben az ellenkező oldal felé mozdul el). Amennyiben az idegentest nem kerül felismerésre rövid időn belül, az aspirátum mögötti tüdőterület krónikus gyulladása, károsodása alakulhat ki, a köhögés krónikussá válhat. Idegentest képződhet a hörgőrendszerben magas fehérjetartalmú váladék besűrűsödése során – **bronchitis plastica fibrinosa**.

Jellegzetes, rohamokban fellépő köhögés, majd hangos húzó belégzés **pertussis** tünete lehet. Fiatal, oltatlan csecsemőkben vagy megfelelő ellenanyagtiterrel már nem rendelkező felnőttekben is előfordulhat, szerológiai vizsgálattal igazolhatjuk.

Nagyon jellegzetes, hirtelen (elsősorban éjszaka) kezdődő ugató köhögés, belégzési stridor, a **laryngitis subglottica** tünete (2. ábra). A betegség elsősorban csecsemőkre-kisdedekre jellemző, akiknél leggyakrabban vírusfertőzés miatt fellépő subglotticus terület körkörös duzzanata jelentős légúti szűkületet okoz. Hatéves kor után – a tágabb légutak miatt – előfordulási gyakorisága jelentősen csökken.



2. ábra. Laryngitis subglottica – a subglotticus terület körkörös duzzanata (bronchoszkópos kép)

Fiatal csecsemők, különösen koraszülöttek vagy szívhibával született, neurológiailag sérült, illetve immunhiányban szenvedő csecsemők súlyos betegsége a **bronchiolitis** (3). Leggyakrabban RSV-fertőzés okozza, klinikailag tachydyspnoe, oxigenizációs zavar, a tüdők felett diffúzan hallható apró hólyagú szörtyözegek jellemzik. A mellkas-röntgenfelvétel nem specifikus, hyperinflatio és foltos atelectasia fordulhat elő.

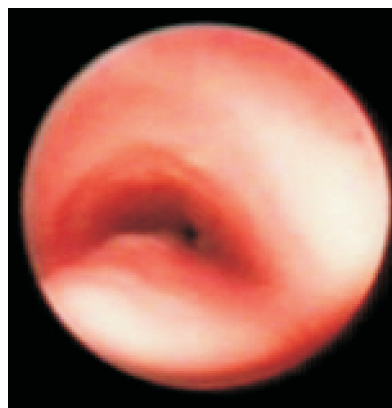
Akut felső légúti vírusfertőzés esetén a köhögés a betegek felénél kevesebb, mint egy hétig tart, 70–80%-ban két héten belül megszűnik és kb. 5%-ánál tart négy hétnél hosszabb ideig.

### Krónikus köhögés

Krónikus köhögés háttérében állhat **obstruktív bronchitis**, illetve **hörgőasthma**. Kisebb gyermekek fulladását elsősorban vírusfertőzés provokálja, míg ismert allergia és pozitív családi anamnézis nagyobb gyermekeknél az allergiás asthma diagnózisát erősíti meg. Klinikailag a kilégzés megnyúlt, a mellkas felett diffúzan sípolás-búgás hallható és béta2-mimetikum inhalálása jó terápiás effektust mutat.

Elhúzódó, elsősorban fekvő pozícióban, éjszaka jelentkező köhögési rohamokat okozhat **adenoid vegetáció, sinusitis maxillaris**. Ezekben az esetekben a köhögést a garat felé csorgó váladék okozza, ami a garatfalon gennycsorgóként látható lehet. Gátolt orrlégzés, adenoidos arc, horkolás jellemző adenoid vegetáció esetén.

A **tracheaszűkület** (4) gyanúja a jellegzetes köhögési hang alapján vetődik fel (3. ábra). Ezen stenotikus hang kis csecsemőkortól, fertőzésektől függetlenül is

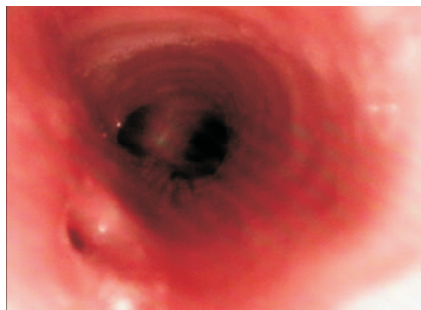


3. ábra. Tracheaszűkület (bronchoszkópos kép)

hallható. Trachea szűkület oesophagus atresia, illetve tracheooesophagealis fistula esetén majdnem mindig fennáll, azonban ettől függetlenül is előfordulhat, például porchypoplasia, vaszkuláris ring, illetve körkörös trachea porc esetén. A szűkület megnehezíti az alsó légutakból a váladék eltávolítását, mivel köhögéskor a megnövekedett mellúri nyomás miatt a trachea szűkülete fokozódik. Bizonyos esetekben a váladék eltávolítása céljából bronchoszkópos leszívásra lehet szükség.

**Gastrooesophagealis reflux betegség** (GORD) a gyomornedv nyelőcsőbe jutásával vált ki köhögést (5). A nyelőcsőben is vannak köhögést kiváltó receptorok, illetve a garatig feljutó gyomornedv esetleges aspirációhoz vezethet. Gyakori bukások, hányások jellemezhetik, melyek etetési nehezítettséghez, hasfájáshoz, fejlődésbeli elmaradáshoz vezetnek. Masszív reflux és aspiráció gyakran neurológiailag károsodott gyermekeknél okoz visszatérő pneumóniát, a hörgők elhelyezkedése miatt elsősorban a jobb felső lebenyben. Elsődleges gyógymód a reflux megszüntetése.

Etetés kapcsán jelentkező köhögés **tracheoesophagealis sipoly** (6) gyanúját veti fel (4. ábra). A sipoly lehet primeren, már születéskor jelen. Ilyenkor elsősorban oesophagusatresiához társul, a megszületéstől észlelhető a táplálás kapcsán jelentkező köhögés. Kimutatása röntgenátvilágító készülék alatti kontrasztanyag itatásával (hason fekve, hiszen a nyelőcső a légcső mögött helyezkedik el), illetve bronchoszkópos vizsgálattal mutatható ki. Ritkábban sipoly kialakulhat mediastinalis műtetet, gyulladást követően is. Köhögés elsősorban folyadék fogyasztása kapcsán jelentkezik. Megoldása elsősorban sebészi beavatkozás, de speciális esetekben megkísérélhető endoszkóppal a sipolyba fecskendezett szövetragasztó anyaggal való zárás is.



4. ábra. Tracheoesophagealis fistula (bronchoszkópos kép)

A sipolyhoz klinikailag hasonló tünetekkel, folyadék kapcsán jelentkező köhögéssel és gyakori aspirációval jár a gége egy ritka fejlődési rendellenessége, a **cleft** (7) is, ami az ary porcok közötti területről kiindulva a trachea és a nyelőcső közötti hasadékot jelent. Tünet akkor jelentkezik, ha a hasadék a hangszalagok alá terjed. Súlyos esetben a hasadék a teljes tracheára kiterjed és a nyelőcső és a trachea közös lumennel rendelkezik. Ezen súlyos eset gyakorlatilag inoperábilis.

Krónikus produktív köhögéshez vezethet bronchusdeformáció, illetve bronchiectasia is. **Bronchusdeformáció** a tőle distalisan elhelyezkedő légutak tisztulását gátolhatja meg. A mögöttesen felgyülemelő váladék fertőződéssel krónikus gyulladás alakulhat ki,

ami végül bronchiectasiához vezet. A **bronchiectasia** tulajdonképpen a közepes méretű bronchusok falának krónikus gyulladás miatt bekövetkező pusztulása. A nyálkahártya, majd izom és porcréteg is pusztul, a bronchus fala elvékonyodik és kitér. Leggyakrabban cisztás fibrózis következményeként látjuk, de krónikus idegentest, immundefektus, ciliaris dyskinesia is okozhatja. A diagnózis mellkasi CT vizsgálattal állítható meg.

Alsó és felső légúti infekciók szintén krónikus köhögéshez vezethetnek. A bakteriális tüdőgyulladás esetén megkülönböztetünk típusos *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*) és atípusos (*Chlamydia*, *Mycoplasma*) kórokozók okozta pneumóniát. Az elkülönítésnek elsősorban a különböző terápia miatt van jelentősége. Köhögés szempontjából is különbség figyelhető meg, az atípusos kórokozók hónapokig tartó légúti nyálkahártya hyperreaktivitást és ez idő alatt kízó köhögést okoznak.

A tüdőgyulladása kémiai ágensek következtében vagy immunológiai okból is bekövetkezik – pneumonitis. A betegséget jellemzően köhécselés kíséri. A diagnózist a légzésfunkció (restriktív légzészavar) és a képalkotók – mellkasröntgen vagy CT – finom fátyolozottságtól a fibrózisig progrediáló elváltozásai biztosítják.

**Immunhiány és genetikai okok.** Immunhiány esetén a krónikus köhögés oka a krónikus légúti fertőzés, mely szintén lehet felső, illetve alsó légúti (8). Alsó légúti krónikus fertőzés a korábban említett bronchusdeformációhoz, bronchiectasiához, illetve tüdőtályog kialakulásához vezethet.

A légutak nem megfelelő tisztulásán, váladék és egyéb légutakba jutó, illetve ott képződő anyag elégtelen eltávolításán keresztül vezet krónikus gyulladáshoz, krónikus otitis mediához, sinusistishez, bronchiectasiához és krónikus köhögéshez a **primer ciliaris dyskinesia** (9). A betegség lényege a légutakat bélelő csillószőrök genetikai (általában autoszomalis recesszív) hibája miatt kialakuló funkciózavara. Az esetek 50%-ában (tekintettel arra, hogy a méhen belüli élet során a szervek forgásában szintén csillószőrök játszanak fontos szerepet) a betegség situs inversus totalisszal jár. Ezen eseteket (bronchiectasia, situs inversus és krónikus sinusistis/orrpolypois) Kartagener-szindrómának nevezzük.

A **cystás fibrosis** (10) a kaukázusi populációban a leggyakoribb recesszíven öröklődő, életet veszélyeztető betegség. Nehezen gyógyuló légúti fertőzések (orrpolypois, sinusitis maxillaris, visszatérő pneumóniák, bronchiectasia), a felszívódás zavarának tünetei

(nagy mennyiségű, emésztetlen, zsíros széklet), májműködés, epekiválasztás zavara és a fejlődésben való visszamaradás a legjellemzőbb korai tünetei. A betegek ~10%-ában meconium ileus formájában már újszülöttkorban jelentkeznek. A betegség a klorid csatornát (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) kódoló gén mutációjának a következménye. A csatornán történő só, és víztranszport zavart szenved, a kivezető csatornákkal rendelkező szervekben a szekrétaum besűrűsödése lép fel. A légutakban károsodik a nyák, illetve a bennük megtapadó baktériumok ürülése, mely krónikus obstrukcióhoz, visszatérő fertőzésekhez, bronchusfal károsodáshoz, bronchiectasiához, a tüdő roncsolódásához vezet.

**Egyéb okok.** Krónikus köhögés organikus betegség nélkül, **pszichés tünetképzés** következtében is kialakulhat. Ilyenkor bizarr hangú, teátrális köhögési rohamokat hallunk, elsősorban akkor, amikor az orvos/szülő jelen van. A köhögés valamilyen más feladatra koncentráció idején csökken, éjszaka, alvásban nem jelentkezik. Elsősorban serdülőkor betege. A háttér pszichés feltárása igazolhatja a diagnózist.

A fentiekben is felsorolt, illetve egyéb ismert háttérű betegségek (veleszületett/szerzett hörgőrendszeri anomáliák, bronchitis obstructiva, cardialis kórállapotok, táplálási nehézségek, immundefektus, gyógyszermellékhatás, neurológiai patológiás folyamatok) mellett a köhögések egy részének háttere ismeretlen marad.

A köhögést osztályozni lehet a hangjelenség minősége alapján is. Jellegzetes érces, ugató köhögést okoz a laryngitis subglottica, a tracheaszűkület és a pszichogén köhögés. Pertussis esetén a köhögés rohamokban lép fel, amit húzó jellegű belégzés követ. Szaggatott köhögés jellemzi a csecsemőkori *Chlamydia*-fertőzést. A nem kórképre specifikus köhögés lehet száraz, vagy nedves. A gyermekkori akut légúti fertőzések kezdetén jellemzően száraz köhögés észlelhető, ami a lefolyás során produktív válik. Folyamatos, elhúzódó pro-

duktív köhögés, szörtyözörek purulens tüdőfolyamat, bronchiectasia gyanúját veti fel.

### Útravaló-tudnivaló

- ▶ A köhögés a szervezetet védő reflex, ritka kivételektől eltekintve nem csillapítjuk.
- ▶ Az akut köhögés leggyakrabban felső légúti vírusfertőzés következménye.
- ▶ A krónikus köhögés mindig részletes kivizsgálást tesz szükségessé.

### Irodalom

1. Munyard P et al. How much coughing is normal? Arch Dis Child. 1996;74(6):531-4.
2. Goldsobel AB et al. Cough in the pediatric population. J. Pediatr. 2010;156(3): 352-8.
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 2006;118(4): 1774-93.
4. Ywakim R et al. Congenital tracheal stenosis managed conservatively: systematic review of the literature. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Aug;41(4):288-302.
5. Wunderlich AW et al. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci 2003;48:1050-6.
6. Chetcuti P et al. Respiratory morbidity after repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. Arch Dis Child 1993;68:167-70.
7. Reza Rahbar et al. The Presentation and Management of Laryngeal Cleft. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1335-41.
8. Rosen MJ. Cough in the immunocompromised host: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 Jan;129:204S-5S.
9. Margaret W Leigh et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. Genetics in Medicine 2009;11:473-87.
10. Steven M et al. Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2005;352:1992-2001.



## Gyermekkori csonttumорок

### Bone malignancies in childhood

**Garami Miklós, Jakab Zsuzsanna, Györgyi Zoltán**

II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [garami.miklos@med.semmelweis-univ.hu](mailto:garami.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

**ÖSSZEFOGLALÁS** Gyermekkorban a malignus csontdaganatok viszonylag ritkák. Az új malignus megbetegedések megközelítőleg 5%-át teszik ki. Két leggyakoribb forma az osteosarcoma és a Ewing-sarcoma, ritkábban találkozunk a csontok non-Hodgkin-lymphomájával, fibrosarcomájával és a chondrosarcomával. A legtöbb csonttumor a laesio helyének megfelelően fájdalommal, gyakran lokális duzzanattal, hyperaemiával hívja fel magára a figyelmet, amelyet az érintett végtag mozgásának beszűkülése kísér, nemritkán a meggyengült csont patológiás törése az első tünet. A szülők gyakran konkrét sérülésekkel hozzák összefüggésbe a panaszokat, de nem ritka a tüneteizény, elhúzódó kórelfolyás sem. A diagnózis első lépése az érintett csont régió hagyományos röntgenfelvételének elkészítése. A kórisme és a betegség stádiumának (staging) megállapítása után terápiás tervet kell felállítani, amely multidiszciplináris megközelítés keretében sebészi, kemoterápiás és esetenként radiológiai kezelést foglal magába. A legtöbb esetben a terápia célja a teljes gyógyulás elérése.

**KULCSSZAVAK** gyermekonkológia, csonttumорок, osteosarcoma, Ewing-sarcoma

**SUMMARY** Malignant bone tumors are relatively rare disorders in childhood. New malignancies are approximately 5% of the total one in childhood. The two most common forms are osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Other bone tumors (non-Hodgkin's lymphoma, fibrosarcoma and chondrosarcoma) are rarely observed. Impairment of the affected limb movements and often a weakened bone pathologic fracture is the first symptom of bone tumor. Parents are commonly associated the symptoms with specific injuries. However, bone tumor can develop gradually with rare clinical signs. Conventional X-ray – about the involved region – has to be taken as first step in preparing the diagnosis. After setting up diagnosis and determination the stage of the disease shall be established a treatment plan in a multidisciplinary approach to surgery, chemotherapy and sometimes includes radiological treatment, too. In most cases, the purpose of anti-cancer therapy is to achieve complete recovery.

**KEY WORDS** pediatric oncology, bone tumors, osteosarcoma, Ewing's sarcoma

### Bevezetés

A gyermekkori malignus megbetegedések a felnőttkori tumoros betegségeknél lényegesen ritkábban fordulnak elő; incidenciájuk 2012-ben 0,3-0,5/100 000 volt, s emelkedő tendenciát mutat. Ennek a számnak a gyermekkori csonttumорок megközelítőleg 10–15%-át teszik ki. A két leggyakoribb daganattípus az osteosarcoma és a Ewing-sarcoma. A várható gyógyulási arány 65–75%, melyet nagyban befolyásol a tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között eltelt idő. A betegség esetenként nem feltűnő tünetei miatt ugyanis sok esetben már csak előrehaladott állapotban kerül felismerésre, amikor csont-, csontvelői vagy tüdőáttétek alakulnak ki. Bár a gyógyulási esélyeket nagymértékben rontja a betegség előrehaladottsága, intenzívebb kezelés mellett ilyenkor is lehetséges végleges gyógyulást elérni. Ezért alapvető fontosságúnak

tartjuk a minél korábban elkészült képalkotó vizsgálatokat, és tumorgyanú esetén a területileg illetékes gyermekonkológiai centrumba való beutalást. A komplex onkológiai és ortopédiai kezelés mellett kiemelt helyet kap a gyermekek mozgásszervi és pszichoszociális rehabilitációja.

### Prezentációs tünetek

A gyermekkori csontdaganatoknak nincsenek olyan sajátos tünetei, amelyekről könnyen felismerhetőek lennének (1-3). Leggyakoribb tüneteik lehetnek: lokális fájdalom, duzzanat, ízületi mozgáskorlátozottság, csonttörés, helyi gyulladás, ritkán láz. A növekvő daganat fájdalmat okoz, amit a betegek egy elszenvedett kisebb traumához próbálnak kötni, illetve növekedéssel magyarázzák (1. táblázat). Éjszakai, a gyermeket álmából felébresztő csontfájdalmat mindig vegyünk

Distalis femur	30%
Proximalis tibia	16%
Proximalis femur	10%
Proximalis humerus	9%
Koponya, állkapocs	8%
Medence	8%

komolyan! A betegség okaként egyes betegek a csonttörést feltételezik, mely valójában a betegség következménye! A növekvő daganat elfoglalja a szabályos szerkezetű, nagyon ellenálló csontállomány helyét, mely így elveszti stabilitását. A meggyengült csontállományban egészen banális ütés is törést okozhat (úgynevezett patológiai törést), nemegyszer a csonttörés lehet a betegség első tünete.

## Daganattípusok

Az *osteosarcoma* a primitív (mesenchymalis) csontképző őssejtekből, rendszerint a hosszú csöves csontok metaphysisén, leggyakrabban a térd körül (distalis femur, proximalis tibia) és a humerusban ala-

A) SKELETALIS OSTEOSARCOMÁK
<b>I. Primer osteosarcomák</b>
▶ Intramedullaris osteosarcoma
1. Klasszikus (konvencionális) centrális nagy malignitású osteosarcoma <ol style="list-style-type: none"> <li>chondroblastos</li> <li>fibroblastos</li> <li>osteoblastos</li> <li>óriássejtes (MFH-szerű)</li> </ol>
2. Teleangiectaticus osteosarcoma
3. Kissejtes osteosarcoma
4. Centrális alacsony malignitású osteosarcoma
▶ Intracorticalis osteosarcoma
▶ Perifériás vagy juxtacorticalis osteosarcomák
1. Parostealis (vagy juxtacorticalis) osteosarcoma
2. Periostealis osteosarcoma
3. Csontfelszínen növekvő nagy malignitású osteosarcoma
<b>II. Szekunder osteosarcomák</b>
1. radioterápia utáni
2. Paget-kór talaján kialakuló
3. fibrosus dysplasia talaján kialakuló
4. egyéb (csontinfarctus, osteomyelitis talaján stb.)
B) EXTRASKELETALIS OSTEOSARCOMÁK

kul ki (4) (2. táblázat). A tumor a környező lágyrészeket gyakran érinti, a velőúron keresztül sajátos módon ugyanazon csont másik szakaszán is kialakulhat az ún. skip-metasztázis. Távoli metasztázis leggyakrabban a tüdőben jelentkezik.

A *Ewing-sarcoma* a csontok velőüregéből induló daganattípus, mely az esetek körülbelül felében a végtagokon, a másik részében axiálisan (medence, gerinc, paravertebrális régió) helyezkedik el. Elsősorban más csontokban (csontvelőben) és tüdőben képez áttéteket (3. táblázat).

### 3. táblázat. Az áttétképződés helyei

- ▶ Tüdők (túlnyomó többségben)
- ▶ Nyirokcsomók
- ▶ Egyéb csontok
- ▶ Csontvelő
- ▶ Agy
- ▶ Vese

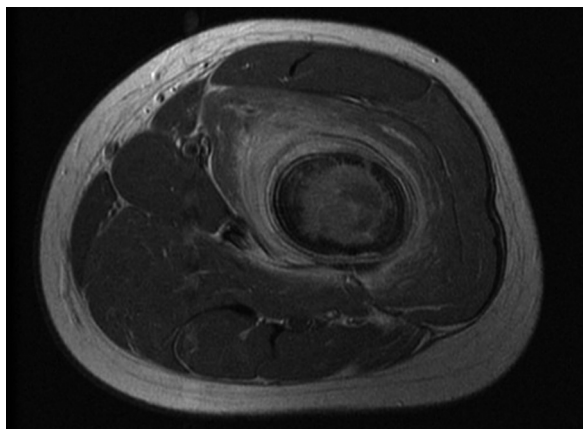
Ritkán találkozunk *egyéb* szövettani típusokkal is (a csontok non-Hodgkin-lymphomája, a synovialis sarcoma és a chondrosarcoma) (4).

## Diagnózis

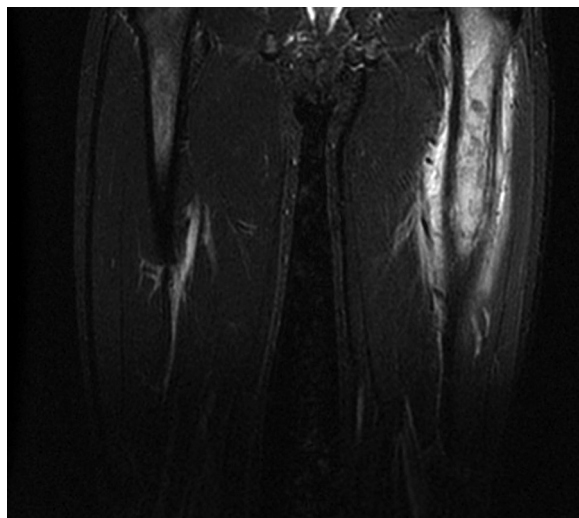
A diagnosztika első lépése minden esetben a hagyományos röntgenfelvétel, melyet a fájdalmas területről, illetve ízületi fájdalom esetén minden határoló csontról elkészítünk. A malignus elváltozásokra jellemző radiológiai eltérések (1., 2. ábra):

- ▶ egy területen molyrágásszerűen fellazult csontállomány,
- ▶ periostealis reakció (periosteum elemelkedése vagy ún. Codman-háromszög),
- ▶ „napkitörés-jelenség” (a csont tengelyére merőleges irányú csontképződés),
- ▶ „hagymalevél-szerkezet” (párhuzamos csontgerendák képződése).

Gyakran már az első felvételen azonosítható a daganat lágyrészekbe való terjedése is. Amennyiben az említett jelek valamelyikét látjuk, a tumor pontos kiterjedésének tisztázására kiegészítő vizsgálatokat kérünk; leggyakrabban MRI-t, amennyiben ez nem hozzáférhető vagy nem kivitelezhető, CT-t. Fontos a szisztémás érintettség felmérése is: mellkasi CT-t rendelünk a tüdőmetasztázisok azonosítására, izotópos vizsgálattal keressük a csontáttéteket, csontvelővizsgálatot végzünk. A csontdaganatokra specifikus laboratóriumi vizsgálat eddig nem áll rendelkezésünkre. A végleges



1. ábra. Ewing sarcoma: Axialis T1 súlyozott (zsírszuppressziós) MRI metszet (femur)



2. ábra. Ewing sarcoma: Coronalis STIR MRI metszet (femur)

diagnózist minden esetben a szövettani vizsgálat adja, melyet műtéti mintavétel útján nyerünk. Patológiás törés esetén végzett primer helyreállító műtét szakmai hibának minősül, mivel nagymértékben fokozza az áttétképződés valószínűségét, így ilyen esetekben is csak szövettani mintavétel javasolt (4-6)!

Láthatjuk, hogy a betegek szempontjából kritikus, hogy az első röntgenfelvétel és szövettani feldolgozás között minél kevesebb idő teljen el, ezért ezeket a vizsgálatokat gyermekonkológiai centrumokban érdemes végezni, ahol minden szükséges vizsgálat a lehető leg-  
rövidebb időn belül elérhető.

### Kezelési séma

Általánosságban beszélve a komplex onkológiai és ortopédiai kezelés célja a teljes gyógyulás elérése. Ez csupán akkor lehetséges, ha az összes beteget megfelelő, szakemberekkel és diagnosztikai, terápiás feltételekkel rendelkező központokban kezelik. (7) Ezért alakult meg hazánkban a Gyermekonkológiai Hálózat, mely 8 központtal rendelkezik (Semmelweis Egyetem ÁOK II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, a budapesti Heim Pál Kórház, miskolci Gyermekegészségügyi Központ, a debreceni, szegedi, pécsi egyetemek gyermek-klinikái, a Szombathelyi Kórház gyermekosztálya, bakonyszücsi Daganatos Gyerekek Rehabilitációs Lelki Otthona).

A kezelés fő lehetőségei a csonttumорок esetében is a sebészi, a gyógyszeres (kemo-) és a sugárterápia. A kezeléseket nemzetközi, folyamatosan frissülő protokollok alapján végezzük (2, 8-10). Első lépésben a tumor-méret-csökkentés és a sebészeti lehetőségek javításának céljából (ún. neoadjuváns) kemoterápia történik.

Ezt követően a definitív műtéti megoldás, csöves csontok esetében protézisbeültetés a következő lépés. A daganatot hordozó csont, illetve protetikai szempontból legnagyobb csontterület eltávolítását végezzük, kiterjedt esetekben azonban az érintett végtag amputációjára kényszerülünk. A műtét kapcsán újabb szövettani vizsgálat is történik, mely alapján prognosztikai következtetéseket vonhatunk le, illetve a későbbi kezelést intenzitását is meghatározza. A műtétet követő kemoterápia mellett válogatott esetekben a metasztázis-sebészet is szóba jön. A tumorok egy részében a rossz prognózis miatt a kemoterápia intenzitását oly mértékig kell fokozni, hogy csontvelő transzplantáció szükséges.

### Kezelések mellékhatásai, szupportáció

Intenzív onkológiai kezelés megfelelő szupportív terápia és kellő tapasztalat nélkül nem végezhető. A legtöbb esetben a tartós kezelés miatt szükség van centrális vénás kanül beültetésére. Az intenzív kemoterápia rövid távú hatásai a napokon belül jelentkeznek: átmeneti csontvelő-depresszió képében (anaemia, thrombopenia, alacsony fehérvérsejtszám) és az immunvédekezés meggyengülésével a fertőzésveszély is fokozódik. A beteg gyermek számára életmentő és szükséges, hogy infekció és/vagy csontvelő-elégtelenség tünetei esetén azonnal mentővel, egy fő kísérettel, más betegtől elkülönítve, legkésőbb hat órán belül a kezelő Gyermekonkológiai Centrumba jusson. Itt a beteg állapotának figyelembevételével megkezdik a támogató, szupportív kezelést (6, 7).

A kemoterápia számos késői mellékhatással is járhat, melyek a még fejlődő szervezetben különös jelentőséggel bírnak az életminőség szempontjából. Ezért a terápia során törekedni kell arra, hogy az intenzitást csak a rossz prognózisú esetekben növeljük, s lehetőleg kevesebb mellékhatást okozó szerekkel kezeljünk. A késői mellékhatások közül a kardiális, endokrin, nefrológiai, immunológiai, neuropszichológiai eltérések és újabb malignus betegség megjelenése emelendő ki, valamint a központi idegrendszer tumorainak változó mértékű neurológiai mellékhatásai. A kardiális mellékhatások közül a dilatatív cardiomyopathia a leglényegesebb, mely a terápia befejezése után akár 5–10 évvel is jelentkezhet. Csaknem mindig az antraciklin terápia okozza. Az endokrin hatások közül a növekedés és a pajzsmirigy működésének mérsékelt csökkenése, a reprodukció zavara említendő. Ez utóbbi leginkább a gonadokat is érintő besugárzás vagy alkilálószer (elsősorban a cyclophosphamid, procarbazin) adása után fordul elő. Az esetek többségében azonban a reprodukciós képesség megmarad, s az utódokban sem a dagantos betegségek, sem a fejlődési rendellenességek előfordulása nem gyakoribb, mint az egészséges populációban. A vesék tartós károsítása ritka mellékhatás, s leginkább cisplatin kezelés után figyelhető meg. A citosztatikus kezelés immunszuppressziót jelent, mely mind a humorális, mind a celluláris védekezésre kiterjed. Ilyenkor a szervezetet különösen védeni kell a fertőzésektől, s a kötelező védőoltások is csak a kezelés befejezése után 2 évvel javasoltak, bár egyesek szerint a nem élő vakcinával való oltások már egy év múlva is elvégezhetők. A gyógyult esetek mintegy 5–7%-ában lép fel második malignitás általában az első tumor gyógyulása után 4–15 évvel, mely természetesen szintén kezelhető, s az esetek egy részében meggyógyítható.

Pszichológiai problémák azonban minden esetben jelentkeznek; vizsgálataink szerint 100%-ban szorongás, 92%-ban izolációs ártalom, 64%-ban az önkép változása. A diagnózis közlésekor megkezdett, rendszeres pszichoterápiával azonban e mellékhatások nagymértékben csökkenthetők. E területen is fontos a team munka: a kezelő-gondozó orvos, és az úgynevezett oncoteam tagjainak (orvosok, nővérek, pszichológus, szociális munkás) és az iskola együttműködése. Iskolás gyermekek esetében a tanulás folytatása és a minél előbbi iskolába engedés, a jövőkép kialakítása, a szocializáció elősegítése alapvető feladat az életminőség javítása céljából. Sokat segítenek a közös programok, az onkológiai beteg gyermekek részére létesített üdülő (mint a bakonyszücsi rehabilitációs otthon) 1-2 hétre való igénybevétele, ahol gyermekonko-pszichológus és

segítői gondoskodnak a megfelelő kreatív, s a szocializációt elősegítő programokról. Sok segítséget jelent, hogy a bakonyszücsi rehabilitációs otthonban a még fenntartó kezelés alatt álló és a gyógyult betegek együtt vannak, s találkoznak a falu gyermekeivel is (11-13).

A késő mellékhatások detektálása és lehetőség szerinti csökkentése, továbbá a visszaesések korai felismerése egyaránt szükségessé teszi a gyermekek egész életén át tartó évi kontrollálását anélkül, hogy bennük betegség érzetét keltené. E vonatkozásban is nélkülözhetetlen az alapellátó orvos és az onkológiai központok közötti együttműködés.

Egyre gyakrabban fordul elő, hogy a szülők – különösen a visszaeső vagy a konvencionális kezelésre már nem reagáló esetekben – a nem konvencionális, alternatív terápiás eljárások felé fordulnak. Ezeket, ha nem károsak, a konvencionális kezelés mellett nem célszerű ellenezni, azonban amíg a konvencionális kezeléstől eredmény várható, annak abbahagyása, illetve alternatív terápiával való helyettesítése a gyógyulási lehetőség elvesztését jelenti. Az alternatív terápia népszerűségét mutatja, hogy pl. Hollandiában a gyermekonkológiai betegek 31%-a, illetve a recidivált gyermekek 73%-a részben nem konvencionális terápiában (14).

### Útravaló tudnivalók

- ▶ A gyermekkori csontdaganatok tünetei aspecifikusak (lokális fájdalom, duzzanat, ízületi mozgáskorlátozottság, csonttörés, helyi gyulladás, ritkán láz).
- ▶ Két hét vagy annál hosszabban fennálló, egy helyre lokalizált fájdalom esetében organikus okot kell keresni (gyulladásos góc, csontszerkezetet érintő eltérés).
- ▶ A legtöbb gyermek nem tud differenciálni a fájdalmat és a kisugárzó fájdalmat között (sz.e. a fájdalom régiótól proximalisan elhelyezkedő ízület röntgen-, MR-vizsgálata is szükséges).

### Irodalom

1. Enzsöl V, Jakab Zs, Hauser P, Garami M. A korai diagnózis felállításának nehézségei a gyermekonkológiában – fókuszban a Ewing-szarkóma és a neuroblasztóma. *Gyermekgyógyászat* 2012; 63(1): 11-5.
2. Müller J, Schuler D, Hauser P, Ponyi A, Babosa M, Szendrői M, a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat, Garami M. Gyermekkori Ewing szarkómával szerzett magyarországi tapasztalataink. *Focus Medicinæ* 2004; 6(1): 12-7.

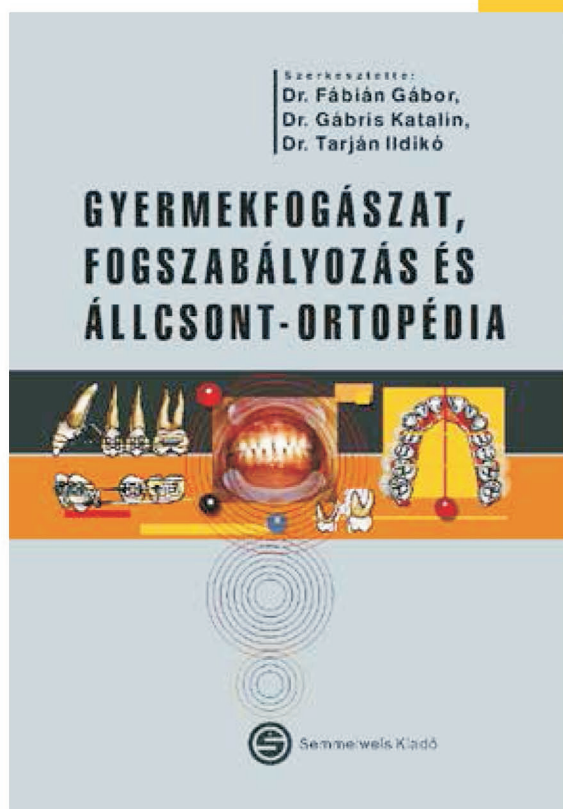


3. Babosa M, Garami M, Hauser P, Schuler D, Szendrői M. Ewing-sarcomás betegek tünetmentes túlélési esélyeinek értékelése a Gyermekonkológiai Szekció eredményei alapján. *Magy Onkol* 2000; 44(4):261-64.
4. Szendrői M. Csontképző daganatok. In: Szendrői M. és Vízkelety T. szerk. *Csont-ízületi daganatok és daganatszerű elváltozások*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Ztr., 2007; P.109-46.
5. Garami M, Hauser P. Ewing-sarcoma / perifériás primitív neuroectodermális tumor (pNET). In: Szendrői M, Vízkelety T (szerk.) *Csont-ízületi daganatok és daganatszerű elváltozások*. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2007. 179-86.
6. Kajtár P. Csontdaganatok. In: Oláh É (szerk.) *Gyermekgyógyászati kézikönyv*. Budapest, Medicina Könyvkiadó, 2004; 1452-7.
7. Schuler D. A hazai gyermekonkológia az ezredfordulón. *LAM* 2001 11(10): 636-9.
8. Hegyi M, Félné Semsei A, Jakab Z, Antal I, Kiss J, Szendrői M, Csóka M, Kovács G. Az osteosarcoma kezelésének eredményei gyermekkorban – hazai adatok. *Magy Onkol* 2012; 56(1): 30-37.
9. Sampson VB, Gorlick R, Kamara D, Anders Kolb E. A review of targeted therapies evaluated by the pediatric preclinical testing program for osteosarcoma. *Front Oncol* 2013;3:132.
10. Hegyi M, Gulácsi A, Cságoly E, Csordás K, Eipel OT, Erdélyi DJ, Müller J, Nemes K, Lautner-Csorba O, Kovács GT. Clinical relations of methotrexate pharmacokinetics in the treatment for pediatric osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(10):1697-702.
11. Fekete G. Daganatos gyermekek rehabilitációja. *Rehabilitáció* 2006;16(1):3-5.
12. Andor I. Mozgásszervi rehabilitáció. *Rehabilitáció* 2006; 16(1):6-12.
13. Varga M. Visszatérés az egészséges kortársak közé. *Rehabilitáció* 2006;16(1):35-6.
14. Zuzak TJ, Bořković J, Careddu D, Garami M, Hadjipanayis A, Jazbec J, Merrick J, Miller J, Ozturk C, Persson IA, Petrova G, Szaz Peiró P, Schraub S, Simões-Wüst AP, Steinsbekk A, Stockert K, Stoimenova A, Styczynski J, Tzenova-Savova A, Ventegodt S, Vlieger AM, Längler A. Use of complementary and alternative medicine by children in Europe: published data and expert perspectives. *Complement Ther Med* 2013; 21(S1):S34-47.

*Dr. Fábián Gábor, Dr. Gábris Katalin, Dr. Tarján Ildikó*

**szerkesztésében:**

## **Gyermekfogászat, fogszabályozás és állcsont-ortopédia**



A könyv a gyermekfogászat, a dento-alveolaris rendellenességeket kezelő fogszabályozás és a skeletalis anomáliákat korrigáló állcsont-ortopédia naprakész elméleti és gyakorlati ismereteit összegzi. Elkészítésében a négy orvosegyetem szaktárgyi oktatói és gyakorló fogorvosok is részt vettek. Megírásával a fogorvostan-hallgatók tanulmányait és a két szaktárgy vizsgájára történő felkészülését kívántuk segíteni. Emellett azonban ajánljuk a könyvet gyermekfogászat és fogszabályozás szakvizsgára készülőknek, a két szakterületet művelő fogorvosoknak és minden, a téma iránt érdeklődő kollégának.



Megvásárolható könyvesboltjainkban vagy megrendelhető a Semmelweis Kiadó honlapjáról.  
E-könyvként is kapható.

<http://www.semmelweiskiado.hu>

## Az orvostudomány sikerei: a diftériás megbetegedés története

Diphtheria-story: success in Medicine

### Cserháti Endre

I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem

E-levél: [cserhati.endre@mail.semmelweis-univ.hu](mailto:cserhati.endre@mail.semmelweis-univ.hu)

Az orvostudomány ősi törekvése, hogy a széles körben fellépő, súlyos, halált okozó, járványos formában is fellépő megbetegedéseket felismerje, a kórokozót tisztázza és közegészségügyi módszerekkel, valamint gyógyszerekkel kezelje és lehetőleg a társadalom számára a problémát megoldja. Természetesen ezt az utóbbi feladatot csak a viszonylagos közelmúltban lehetett részben, vagy jelentős mértékben megoldani. Az orvostudomány – reméljük végleges – diadala a valódi himlő betegség évtizedek óta történő megszüntetése a világon. Részleges ilyen eredményeket lehetett elérni pl. a Heine–Medin (gyermekbénulás) megszüntetésében.

A tömeges, súlyos következményekkel járó, gyakran járványosan fellépő kórképek egy részénél a megszűnésükhöz közeleső állapotot csupán a magasabb technikai fejlettség szintjén álló és szervezett közegészségüggyel rendelkező államokban lehetett elérni. Így a lepra, a malária, a pestis, a kolera stb. csupán ezen előbb említett országokat, társadalmakat kíméli meg. Ezen kórképek közé sorolhatjuk a diftériát is. A megbetegedés története, alakulása az orvostudomány nagy sikerei közé tartozik. Egyetemünk I. Sz. Gyermekklinikájának (Stefánia Szegénygyermek Kórház) múltja tele van ezen kórkép elleni küzdelemmel és sikerekkel. Ezt a történetet szeretném a következőkben összefoglalni.

A betegséget valószínűleg az ókorban is ismerték; a korszak jelentős orvosai leírtak olyan megjelenési formákat, amelyek feltehetően megfeleltek a diftériának. Az első, aki mai szemmel nézve is pontos leírását adja a diftériának *Pierre Fidèle Bretonneau* (1778–1862) francia orvos, aki a tours-i kórházban működött, és közölte megfigyeléseit egy olyan betegségről, amelyet „diphthérite” néven jelölt meg. Városában 1818 és 1820 között járvány tört ki és elemezve a kórképeket tapasztalta, hogy a nyálkahártyákon hártya (croup) képződik, legtöbbször az orrüreg vagy a mandulák felszínén. A betegség a fültre és a garatképletekre, valamint a gégeire is ráterjedhet és az itteni gyulladás és hártya következtében a légzés nehezített. Azt is megfigyelte, hogy a lokalizációtól függetlenül általános „mérgező”

tünetek léptek fel, amelyek hozzájárultak a kórkép súlyosságához, a beteg halálához.



*Diftériás croup; a halott gyermekből eltávolított hártya, amely kirajzolja a légutakat a másodlagos hörgőkig bezárólag*

Miután észlelte, hogy betegeinél gyakran légszomj lép fel, ennek leküzdésére kidolgozta a légcsőmetszés (tracheotomia) műtéti módszerét. Sikertelen próbálkozásokat végzett embereken, ezért áttért a kutyákon végzett beavatkozásra és ennek sikere alapján 1825-ben egy négyéves kislányon eredményesen végezte el a légcsőmetszést. Bretonneau a megbetegedést fertőzőnek tartotta, és elsősorban a közösen használt ivóedényeket gondolta a terjedés forrásának (7).

Az ezen betegségben szenvedő beteg halálának egyik oka a légutakban – elsősorban a gégeben – de akár a légcsőben és a hörgőkben lehúzódóan keletkezett hártya (croup) volt, amely fokozatosan csökkentette a gége és a légcső átjárhatóságát és ennek eredménye volt a fulladásos halál. Később tisztázódott, hogy a másik oka a végzetes kimenetelnek a baktérium toxinja által okozott szervi károsodás, elsősorban a szívizomzatban kifejlődő myocarditis és idegbénulás.

Hosszú évtizedek teltek el, amíg specifikus kórokozót felismerték. Ennek a bakteriológia kialakulása volt



az előfeltétele. *Edwin Klebs* 1883-ban írja le a kórokozót, amelyet *Corynebacterium diphtheriae*-nek nevez. A következő néhány évben *Löffler* erősítette meg ezt a felfedezést. Ismeretessé vált, hogy a légutakban zajló helyi tünetek mellett a kórokozó speciális méreganyagot (diftéria toxin) termel és ez a keringésből a szívizomhoz, májhoz, a veséhez és az idegrendszerhez kötődik. A légutakon kívül a legfontosabb bántalmakként írja le *Bókay János* a diftériás szívhűdést és a paralyisis post diphtheriticát. A garatívek bénulása és a szemizmok működészavara a leggyakoribb, de a rekeszizom bénulása is súlyosbíthatja a légzési zavart. Végül is a halál általános bénulás következtében is beállhat. Megjegyezzük, hogy a diftériás bénulásokat már az 1860-as években *Bókay senior* is néhány esetben leírta.

*Bókay*, aki nagy érdeklődéssel foglalkozott a kórképpel, először a légúti szűkület komponenssel vehette fel a küzdelmet (3). Átvette az USA-ból származó ötletet és technikát: a gége fémcsővel való tágan tartását. *Joseph O'Dwyer* által kidolgozott módszer (1885) lényege a következő volt: a gyermek nagysága szerint alkalmas méretű fémcső speciális célszerszám segítségével került a gégébe és néhány napig ott is maradt, amíg a betegség gyógyulni nem kezdett (8). Ezután távolították el a fémcsövet. Az eljárást 1890-ben *Bókay* személyesen alkalmazta egy diftériás gyermeknél, és ezzel megelőzött mindenki mást Magyarországon és majdnem mindenkit a világon. A későbbiekben fém helyett az ebonit nevű keménygumi-féleséget is alkalmazták ugyanerre a célra.

Az eljárás annyira elterjedt, hogy 1913-ban már emléktáblát helyeztek el a *Stefánia Szegénygyermek Kórház* huszonnégy ágyas diftéria-pavilonjának falán an-



*Bókay János junior*



*O'Dwyer-féle intubációs eszköz*



*Ferroud-féle intubációs eszköz*

nak emlékére, hogy ezen módszert addig már kétezer gyermeknél alkalmazták. Az eljárás az esetek jelentős részében lehetővé tette a nagyon magas halálozással járó légcsőmetszés elkerülését. Itt csupán említem, hogy Magyarországon valószínűleg *Balassa János* 1844-ben végezte el az első tracheotomiát.



*A volt diftéria-pavilonon jelenleg is elhelyezett emléktábla*



Henoch leírja, hogy ismeri O'Dwyer intubációs gyakorlatát, személy szerint azonban úgy gondolja, az eljárás nem ad jobb eredményeket, mint a tracheotomia. Tud olyan esetekről és nem is ritkán, amikor a sikertelen intubáció után mégis tracheotomiát kellett csinálni. A német sebészek szinte egyhangúan ellene voltak a stent-kezelésnek, de a gégszék és a gyermekgyógyászok inkább mellette voltak.

Henoch tankönyvében leírja, hogy a valódi croup (diftéria) nemcsak a nyelöcsőben, hanem a nagy és közepes bronchusokban is gyulladást okoz, és valójában ezeknek a légutaknak öntvényét hozza létre. Ilyen cylinder formájú törmelékek az esetek mintegy felében kiköphögésre kerülnek. Nem ritka az, hogy a megijedt anyák ezeket a törmelékeket saját ujjukkal próbálják a gyermek szájából kihúzni és ilyen módon a fulladástól megóvni. Ez a manőver általában a gyermekeknél megkönnyebbüléshez vezet. Ezek a súlyos esetek azonban legtöbbször végül halállal végződnek (1).

A diftériás megbetegedés történetébe még beletartozik a kórokozóban található szemcsék leírása is. Ezeket ma Ernst-Babes-szemcséknek nevezzük. Babes Viktor (1854–1926) ezen leírást megelőző időben Klinikánkon, akkor Pesti-Szegénygyermek Kórházban dolgozott, mint a kórbonctan vezetője.

A következő és most már a kezelésben is szerepet kapó lépés a diftéria gyógyítása antitestek segítségével. A szerológia kezdetének alapvető felismerése, hogy a szervezetbe került káros anyagokkal, ún. toxinokkal szemben immunrendszerünk ellenanyagot (antitoxint) termel, amelyik az előbbinek károsító hatását közömbösíti. Két sikeres tudós (*Emil Behring*, 1854–1917 német, *Sibasaburo Kitaszató* japán, 1856–1931) alapvető



*Emil Adolf von Behring*

közleménye a „diftéria immunitás” és a „tetanusz immunitás” létrejötte állatokban címmel a „Deutsche Medizinische Wochenschrift-ben jelent meg. Röviddel ezután Behring a diftéria szérumkezelésről írt cikket.

Mindkét tudós Robert Koch intézetéből került ki.

Vizsgálataik eredménye a következő volt: a szervezetbe bejuttatott toxin védekező ellenanyag keletkezését váltja ki és ez semlegesíti a mérge biológiai hatását. A kezdeti kísérletek tetanusz, ill. diftéria toxinnal történtek. Megállapították, hogy ha az ily módon kezelt állatok vérsavóját egy másik állatba visszük át, az a toxin okozta károsító hatást ezekben kivédi. Rövidesen sikerült tengerimalacokat hatásosan immunizálni diftéria ellen. A tengerimalacokon megfigyelt folyamatokat úgy lehetett emberi terápiában alkalmazni, hogy az immunizálás nagy testű (ló, tehén) állatokban történt. Ezek megbetegedést okozó, de nem letális mennyiségű toxint kaptak és ellenanyagot termeltek ezzel szemben. Ezt a savót adták be a diftériában megbetegedett egyéneknek. Ennek az eljárásnak nagyon gyorsan kellett történnie, mert a sejtekhez már lekötött toxin nem volt semlegesíthető. Az eljárás sikeres volt. 1892-ben Németországban a diftéria antitoxin kereskedelmi előállítására elkezdődött.

A következő években a nagyobb európai országokban és az Amerikai Egyesült Államokban ezt az eljárást bevezették. Az ipari méretekben történő előállítás a Behring-Werke elnevezésű és ma is működő intézményben történt. Behringet minden lehetséges erkölcsi és anyagi siker elérte, 1901-ben az első orvosi Nobel-díjat kapta meg ezen munkásságáért. Munkatársa, a japán Kitaszató hamar visszament Japánba, ahol Yersin-nel egyidejűleg, de tőle függetlenül felfedezte a pestist okozó bacilust. A diftériánál alkalmazott antitoxikus eljárást több más betegség kezelésében is felhasználták.

A Behring által kidolgozott eljárást szinte a kezdetől fogva alkalmazta Bókay János junior, aki az előállítótól klinikai kipróbálásra rendszeresen kapott savót és az eredményeiről tájékoztatta Behringet. Ez utóbbi Bókaynak aláírt fényképét is elküldte, amelyet Klinikánk könyvtárában a mai napig is őrzünk.

A két eljárás, az intubáció és az antitoxikus savó együttesen rohamosan javította a betegség prognózisát, amelyik az 1890-es évek 30%-os halálozásáról a XX. századra 10%-ra, majd rövidesen jóval ez alá csökkent.

Az állati savó embernél történő alkalmazása az esetek egy részében anafilaxiás típusú, akár tragikusan is végződő reakciót váltott ki. A fajdegen savóra fellépő jelenséget szérumbetegségnek nevezték; tisztázása és



Az O'Dwyer működéséről szóló előadás részeként a fölvelt és intubált diftériás betegek számát bemutató grafikon, melyet Bókay János 1922-ben prezentált

részletes leírása Pirquet-hez és a magyar családból származó és hazánkban született *Schick Béla* nevéhez fűződik. Az ő munkásságára azonban nem Magyarországon, hanem Ausztriában, majd az Egyesült Államokban került sor. A diftéria toxin iránti fogékonyságot kimutató, ún. Schick-féle reakciót vagy tesztet évtizedeken keresztül alkalmazták.

*Birk* 1920-ban kiadott tankönyve természetesen már kötelezőnek tartja a diftériánál az antitoxikus szérumbeadását a betegségben szenvedő csecsemőknek és gyermekeknek. Véleménye szerint az adag (600–3000 egység IE) a gyulladás lokalizációjától függ. A maximális adag a súlyos betegeknél gégeszeti folyamat esetén indokolt. Profilaktikus kezelést javasol azoknak a szopós csecsemőknek, akiknek édesanyja diftériában betegszik meg. Leírása szerint elsősorban orrdiftériánál a diftéria szérumot lokálisan is alkalmazzák belesöpögtetve az orrba, majd egy idő után lehetőség szerint ezt a hárttyákkal együtt kiszívják (2).

Az 1920-as és még inkább a 30-as években intenzív kutatási munkák eredményeként kifejlesztették a diftéria elleni aktív védőoltást. Az 1930-as évek legvégén és a 40-es elején kötelező oltás lett már a diftéria toxoid segítségével. Ezt az oltási formát egészítették ki évek múlva a számarkóhögés és a tetanusz elleni, most már kombinált oltóanyaggal (diperte). Rövidesen kialakult a csecsemőkortól a kamaszkor kezdetéig tartó, több oltásból álló sorozat alkalmazása.

A II. világháború után hazánkban is megjelenő penicillin-kezelés lehetőséget adott a diftériás megbetegedés antibiotikus kezelésére. *Fanconi* 1950-ben kiadott tankönyve még mindig az antitoxikus szérumkezelést tartja alapvetőnek, de megemlíti, hogy a közelmúlt tapasztalatai a penicillinnel kapcsolatosan kedvezőek. (4)

*Petényi Géza* tankönyve az aktív védőoltás alumíniumcsapadék formáját is ismerteti már. A diftériás betegség kezelését továbbra is antitoxikus savó adásával kell elvégezni, ez azonban nem baktericid hatású, hanem megköti azt a diftériatoxint, ami a vérben és szövetnedvekben található. A már sejtekhez kötött toxinnal szemben hatástalan, ezért kell minél előbb megfelelő adagot beadni. A betegség lokalizációjától és súlyosságától függően 5000–50 000 antitoxikus egység a javasolt (5).

*Linneweh* 1962-ben kiadott tankönyve már javasolja, hogy a diftéria védőoltás után esetleg ellenőrizni kell az ellenanyagszint emelkedést 4-6 hét múlva. Védőoltási rendet ír le, és szükségesnek tartja ötéves korban az emlékeztető oltás beadását (6).

A diftériás megbetegedések a civilizált, megfelelő egészségügyi ellátással rendelkező országokban ritkássá váltak és kezelésük – az esetleges fellépés esetén – hatékonyan megoldható. Ez a kedvező helyzet természetesen nem vonatkozik a világ elmaradottabb részeire és azokra az országokra, ahol a hatékony védőoltási rendszer nem működik. A történet, amelynek kezdete az 1800-as évek első harmadánál kezdődik, az orvostudomány, és ezen belül a gyermekgyógyászat, a közegészségtan nagy sikere.

## Útravaló-tudnivaló

Az ókor óta ismert és a XIX. század eleje óta pontosan leírt diftéria megbetegedés az egyik legnagyobb, halálózással járó gyermekkori fertőző betegség volt. A betegség és következményeinek megszűnése a fejlett országokban másfél évszázados sikeres orvosi – közegészségtani tevékenység eredménye. A folyamat fontosabb lépései a következők:

- ▶ *Bretonneau* 1820-ban leírja a kórkép klinikumát és tisztázza, hogy a betegek légúti szűkület és belső szervi toxikus ártalmak következtében halnak meg. 1825-től légcsőmetszéssel kísérli meg a fulladás elkerülését.
- ▶ 1883-ban *Klebs* írja le a kórképet okozó *Corynebacterium diphtheriae*-t.
- ▶ *Joseph O'Dwyer* (USA) 1885-ben bevezeti a légúti szűkületet elkerülő fémtubus (stent) behelyezését a gégebe.
- ▶ Ezt az eljárást alkalmazza több ezer betegen *Bókay János junior* (1890).
- ▶ *Behring* és munkatársa antitoxikus savót termel lovakban és ennek segítségével a belső szervi toxikus károsodásokat csökkenti, megakadályozza. Ezért kapja 1901-ben az első orvosi Nobel-díjat.
- ▶ A XX. század 30-as éveiben diftéria toxoid segítségével aktív védőoltást vezetnek be, amely drámai módon csökkenti a diftériás megbetegedések számát.
- ▶ Az 1940-es években a penicillin segítségével sikeresen gyógyíthatók a megbetegedett gyermekek.
- ▶ A fejlett és jó oltási fegyelemmel rendelkező országokban a betegség gyakorlatilag megszűnt.

**A diftéria ma:** az 1920-as években az USA-ban még 125 ezer gyermek betegedett meg évente diftériában és közülük 10 ezren meg is haltak. Az aktív védőoltások és az antibiotikus kezelés eredményeként az USA-ban mostanában évente legfeljebb 5 megbetegedés fordul elő. Magyarországon a kórkép gyakorlatilag nem észlel-

hető. Több évben egyszer-ször kerül sor egy behurcolt megbetegedésre. Ahol az oltási fegyelem aránylag jó, azaz a gyermekek 70–80%-a a teljes diftéria védőoltási sorozatban részesül, már nemigen fordul elő a kórkép. Az általános és fegyelmezett védőoltási rendszer hiányosságai tömeges megbetegedéseket is létrehozhatnak. Így pl. 1990–96 között a felbomlott Szovjetunió területén több mint 150 ezer gyermek betegedett meg diftériában. A kb. 12 éves korig tartó oltási sorozat hosszan tartó védettséget hoz létre, a sporadikus megbetegedések gyakorlatilag mindig 25 év feletti egyéneknél lépnek fel.

---

### Irodalom

1. Henoch E: Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 7. kiadás, August Hirschwald Verlag, Berlin, 1893.
2. Birk W: Leitfaden der Kinderheilkunde, 4. kiadás, Marcus és Webers Verlag, Bonn, 1920.
3. Bókay J, Flesch Á, Bókay Z: A gyermekorvoslás tankönyve. 3. kiadás, Mai Henrik és Fia Kiadó, Budapest, 1921.
4. Fanconi G, Wallgren A: Lehrbuch der Paediatric, Benno Schwabe & Co Verlag, Basel, 1950.
5. Petényi G: Gyermekgyógyászat, Medicina Kiadó. Budapest, 1961.
6. Linneweh F: Paediatric in der Praxis. Urban & Schwarzenberg Verlag, München, 1962.
7. Schott H et al: A medicina krónikája. Chronik Verlag, Dortmund, 1993.
8. Cserháti E, Tulassay T: A múlt öröksége, The Heritage of the Past. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2007.



## ORVOSKÉPZÉS folyóirat szerzői útmutatója

**A folyóirat célja:** Az 1911-óta megjelenő Orvostudomány legfontosabb célja a hazai orvosképzés folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezi-dens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fiatal doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

**A kézirat:** A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinus írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílusjavítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

**A kézirat felépítése** a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrarajezék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolat-tartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszó az összefoglalók oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezet-

tő”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kézírathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell megszerkeszteni. *Referálók közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10 000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

**Irodalom:** a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

**Hivatkozás címre:** sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai): cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve) év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN: Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. *Hivatkozás könyvfejezetre*, sorrendben: a fejezet szerzői: a fejezet címe. In: szerkesztők (editors): a könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296-316.

**Ábrarajezék:** a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

**Táblázatok:** külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

**Ábrák:** külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:

Dr. Szelid Zsolt szerkesztőségi titkár  
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ  
1122 Budapest, Városmajor u. 68  
Tel: (06-1) 458-6810  
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu



# 100 éves

ORVOSKÉPZÉS a  
GRADUÁLIS ÉS  
POSTGRADUÁLIS KÉPZÉS  
folyóirata

2011. LXXXVI. évfolyam, 1. szám

2011.  
LXXXVI.  
évfolyam,  
1. szám

A GRADUÁLIS ÉS POSTGRADUÁLIS KÉPZÉS folyóirata  
Alapítva 1911-ben

# ORVOS- KÉPZÉS

## ORVOSKÉPZÉS

KIADJA

AZ ORVOSI TOVÁBBKÉPZÉS KÖZPONTI BIZOTTSÁGA:

A bizottság elnöke: **Tóth Lajos dr.** miniszeri tanácsos, a magyar királyi vallás- és közoktatásügyi miniszter képviselője; alelnöke: **Grósz Emil dr.** egyetemi tanár, a budapesti kir. magyar tud.-egyetem orvosi facultásának egyik képviselője; titkára: **Scholtz Kornél dr.** egyet. magántanár. A bizottság tagjai: **Téry Ödön dr.** min. o. tanácsos, a m. kir. belügyminiszter, **Szilágyi József dr.** m. kir. főorvosorvos, a magyar kir. honvédelmi miniszter, **Fogarassy Viktor dr.** cs. és kir. főorvosorvos, a cs. és kir. közös hadügyminiszter, **Dollinger Gyula dr.**, **Liebermann Leó dr.** és báró **Korányi Sándor dr.** egyet. tanárok, a budapesti kir. magyar tudományegyetem, **Buday Kálmán dr.**, **Makara Lajos dr.** és **Imre József dr.** egyetemi tanárok, a kolozsvári **Ferenz József tud.-egyetem** orvosi facultásának, báró **Müller Kálmán dr.** egyetemi tanár, az orsz. közegészségi tanács, **Réczey Imre dr.** egyetemi tanár, az igazságügyi orvosi tanács, **Ángyán Béla dr.** egyet. tanár és **Ludvik Endre dr.** kórházi igazgató, Budapest 12.-főv. kórházában, **Schmid Hugó dr.** kórházi főorvos, a pozsonyi magyar királyi állami kórház, **Fröss Gyula dr.** egyetemi tanár, a budapesti poliklinika, **Magyarovits Mladen dr.** tiszti főorvos, Budapesti székesszécheni kórházában, **Kétyl Károly dr.** egyetemi tanár, az országos orvos-társaság, **Lenhossék Mihály dr.** egyetemi tanár, a magyar orvosi lapok syndikátusának, **Tóth István dr.** egyet. tanár, az első szűzidei orvosi carsusok elnökének, **Petz Lajos dr.** igazgató főorvos, a vidéki kórházigazgatók képviselői.

EGYETEMI TANÁROK ÉS MAGÁNTANÁROK KÖZREMŰKÖDÉSÉVEL

SZERKESZTIK

**GRÓSZ EMIL dr.** és **SCHOLTZ KORNÉL dr.**  
egyetemi tanár, alelnök. egyetemi magántanár, titkár



## Jubileumi lapszám

Az „orvosképzés” folyóirat **első száz éve**

A mellkas kopogtatásától a huszonegyedik századi **tüdőgyógyászatig**

Az **aneszteziológia** és intenzív terápia fejlődése a XX-XXI. században

A **sebészet** az elmúlt 100 évben

A hazai **szervátültetések** kezdeteiről

Az **epilepsia** gyógyításáról. Mit tudunk erről 100 év után?

A **farmakológiai-kutatás** 100 éve

**Gyermekorvoslás** a XXI. század elején,

A korszerű terápia és genetika hatása a **bőrgyógyászat** fejlődésére



Semmelweis Kiadó

**MEGRENDELHETŐ** a Semmelweis Kiadótól  
vagy **e-folyóiratként** letölthető a kiadó honlapjáról!

://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/