

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

8
kreditpont



- Akut nekrotizáló encephalopathia
- Hirtelen csecsemőhalál szindróma megelőzése – Biztonságos alvási környezet
- Az elhízás összetett patogenezise
- A rotavírus hepatotrop hatásának vizsgálata vérképző őssejt transzplantált gyermekekben
- A szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata különböző életkorú egészséges gyermekeknél
- Egy gyakori, genetikailag determinált, örökletes arrhythmia szindróma ritka altípusa
- Egy ritka neurológiai betegség diagnosztikus nehézségei – Miller Fisher-szindróma
- Csípőspaprika okozta extrém hypernatraemia kisdedkorban

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtítkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András	Gyurkovits Kálmán	Madácsy László	Reusz György	Szabó László
Balla György	Ilyés István	Maródi László	Simon Gábor	Sztríha László
Cholnoky Péter	Kajtár Pál	Mészner Zsófia	Soltész Gyula	Tímár László
Cserháti Endre	Kálmán Mihály	Nagy Kálmán	Sólyom Enikő	Tulassay Tivadar
Decsi Tamás	Kovács Julianna	Oroszlán György	Sólyom János	Várkonyi Ágnes
Ertl Tibor	Kovács Zoltán	Orvos Hajnalka	Sulyok Endre	Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Fekete György	Kovács Tamás	Péter Ferenc	Szabó András	Velkey György
Füzesi Kristóf	Machay Tamás	Pintér Sándor	Szabó Attila	Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczy@gmail.com	Kovács Tamás	kovacs@med.unideb.hu
Balajthy András	balajthy.andras@med.unideb.hu	Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Cseh Áron	cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu	Laki István	gyermektudo@gmail.com
Dezsőfi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu	Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Erhardt Éva	erhardt.eva@pte.hu	Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Fogarasi András	fog.andy@gmail.com	Nemes Éva	enemes@dote.hu
Halász Zita	halasz.zita@gmail.com	Nyul Zoltán	nyul.zoltan@pte.hu
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu	Pászthy Bea	drpaszthybea@gmail.com
Hollódy Katalin	hollody.katalin@pte.hu	Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Kálmán Attila	kalman.attila@med.semmelweis-univ.hu	Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Katona Gábor	katonagbor@gmail.com	Tajti Zsanett	tajti.zsanett@med.u-szeged.hu
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu	Tálosi Gyula	talosigy@gmail.hu
Kiss Csongor	kisscs@med.unideb.hu	Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Ákos	akos.kovacs@gmail.com	Trethon András	trethona@gmail.com
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu	Ujhelyi Enikő	eni_ujhelyi@dpckorhaz.hu
Kovács Márta	kovacsm1011@gmail.com		

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

Kiadó: Semmelweis Kiadó Kft.
Igazgató: Táncos László dr.

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.
Postacím: 1445 Budapest, Pf. 370

Telefon: 210-4403

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20-221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő
www.angyangergely.hu
E-posta: angyan.gergely@kepzo.hu

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20-221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Érdi Rózsa Nyomda Kft.

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (10 000 Ft, nyugdíjasoknak 3000 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 20 000 Ft/év. Megrendelhető az MGYT-nél.

© Semmelweis Kiadó, 2014-2021
Minden jog fenntartva.
HU-ISSN 0017-5900

MR-SAROK

- Akut nekrotizáló encephalopathia
*Siegler Zsuzsa dr., Csapody Marcell dr.,
Kovács Éva dr., Fogarasi András dr.* 71
Acute necrotizing encephalopathy

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- Hirtelen csecsemőhalál szindróma megelőzése –
Biztonságos alvási környezet
*Pölöskey Péter dr., Kovács Ákos dr., Sutka Melinda dr.,
Tordas Dániel dr.* 73
*Sudden infant death syndrome prevention – Safe sleeping
environment*

- Az elhízás összetett patogenezise.
Az elhízás kialakulásában szerepet játszó biológiai
mechanizmusok. Irodalmi áttekintés
*Ságodi László dr., Sólyom Enikő dr., Ságodi László dr.,
Almási Andrea dr.* 79
*Autoimmune polyglandular syndrome – review with a case
Complex pathogenesis of obesity. Biological mechanisms
involved in the development of obesity. Literature review*

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- A rotavírus hepatotrop hatásának vizsgálata vérképző
őssejt transzplantált gyermekekben
*Szkiba Zsófia dr., Csordás Katalin dr., Goda Vera dr.,
Hau Lília dr., Kassa Csaba dr., Kertész Gabriella dr.,
Stréhn Anita dr., Kriván Gergely dr., Kállay Krisztián dr.* 86
*Study of the hepatotropic effect of rotavirus in children
with hematopoietic stem cell transplantation*

- A szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata különböző
életkorú egészséges gyermekek
*Oláh Alexandra dr., Szűcs Mónika, Rácz Katalin dr.,
Katona Márta dr.* 92
*Assessment of heart rate variability according to
the age and gender of healthy children*

- Egy gyakori, genetikailag determinált, örökletes
arrhythmia szindróma ritka altípusa
Oláh Alexandra dr., Katona Márta dr. 100
*A rare subtype of a common, inherited, genetically
determined arrhythmia syndrome*

ESETISMERTETÉS

- Egy ritka neurológiai betegség diagnosztikus nehézségei –
Miller Fisher-szindróma
*Kovács Mónika dr., Péter István dr., Kiss Judit dr.,
Hollódy Katalin dr.* 107
*Diagnostic difficulties of a rare neurological disease- Miller
Fisher syndrome*

- Csípőspaprika okozta extrém hypernatraemia
kisdedkorban
*Szabó Erna dr., Fitala Réka dr., Ormay Cecília dr.,
Pauleczki Annamária dr.* 111
Hot chilli pepper eating caused hypernatraemia in childhood

BESZÁMOLÓ

- Beszámoló az Isztambuli Gyermekegyógyász
Kongresszusról
Harmath György 118

KÉPZŐMŰVÉSZET

- Kitett gyermekek Európában, a lelencházak VI.
Angyalcsinálók
Harmat György dr. 119

Akut nekrotizáló encephalopathia

Acute necrotizing encephalopathy

Siegler Zsuzsa dr.¹, Csapody Marcell dr.²,
Kovács Éva dr.³, Fogarasi András dr.¹

¹Bethesda Gyermekkorház, Neurológiai Osztály
(Igazgató: Velkey György János dr.)

²Bethesda Gyermekkorház, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztály
(Igazgató: Dr. Velkey György János dr.)

³Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet
Gyermek MR/CT Diagnosztikai Központ
(Igazgató: Nagy Anikó dr.)

E-posta: fogarasi@bethesda.hu-t

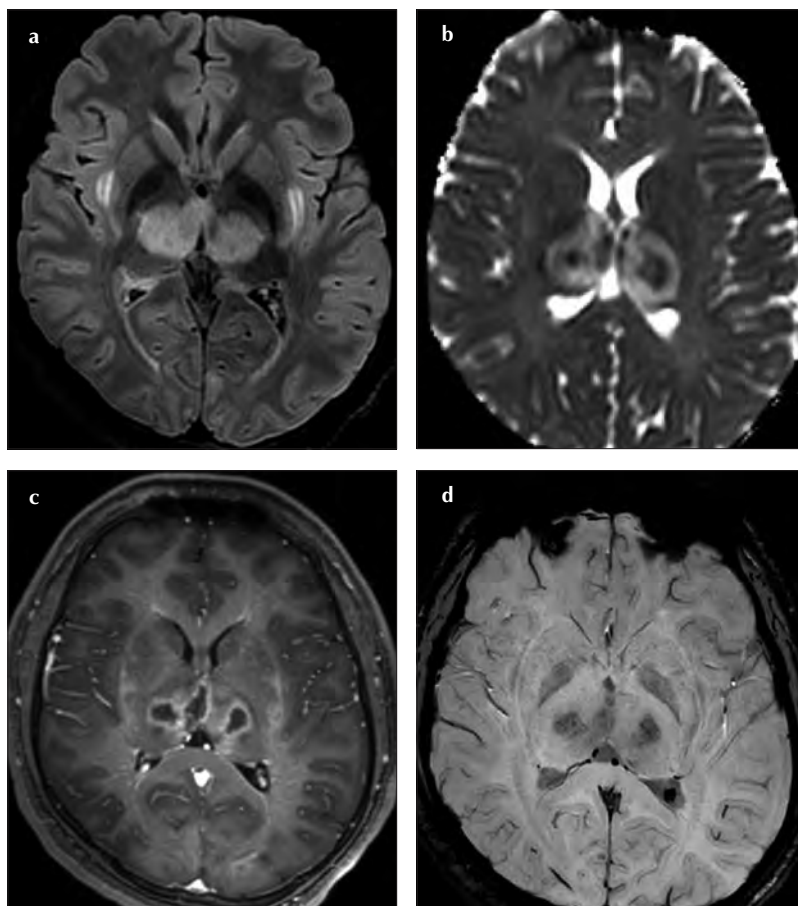
punctióra került sor. A liquorfehérje 8,8 g/l, a sejtszám 7/μl volt. Súlyosabb kísérő szervdiszfunkció (veseelégtelenség, DIC) nem alakult ki, de magas szérumtranszamináz-értékek jelentkeztek (a 2. ápolási napon GPT 1050 U/l, GOT 1197 U/l). Extrem inzulinigény (max. 80 E/óra) mutatkozott. A 3. napon SARS-CoV-2 IgG- pozitivitásra derült fény, mely előzetesen lezajlott koronavírusfertőzést igazolt. Az 5. napon garatmintából influenza-A PCR-pozitivitás leletét kaptuk meg.

Az EEG-n egyértelműen agyi eredetű hullám nem jelentkezett. Genetikai vizsgálatra vérvétel történt. A beteget a 6. ápolási napon elvesztettük.

Esetleírás

A 14 éves fiú betegsége 38,6 °C-os lázzal, köhögéssel indult. Másnap reggel 41,7 °C-os láz mellett ébreszthetetlen volt. A területileg illetékes kórházba szállították, ahol generalizált tónusos-clonusos görcsrohamra zajlott. Rohamát midazolammal oldották, methylprednisolont és ceftriaxont kapott, és kórházunk Intenzív Terápiás Osztályára szállították át. Itt eszméletlen állapotot észleltünk kezdetben még minimális reaktivitással, neurológiai gócjelek nélkül, kezdődő keringési instabilitás jeleivel. Ozmodiuretikus terápiát, iv. szteroid és acyclovir kezelést indítottunk, és gépi lélegeztetés mellett koponya-MR-vizsgálatra szállítottuk. A vizsgálat az 1. ábra képeit mutatta.

A klinikai kép és az MR alapján az akut nekrotizáló encephalopathia diagnózisa született meg. Az MR-kép ismeretében idegsebészeti konzíliumot kértünk, mely idegsebészeti beavatkozást nem tartott indokoltnak. A továbbiakban súlyos vegetatív instabilitás, az agytörzsi funkciók beszűkülése jelentkezett. Nagydózisú iv. methylprednisolon és immunglobulin kezelést adtunk. A következő napon a diagnózis megerősítése céljából lumbal-



1. ábra: A FLAIR mérésen (a) mindkét thalamus és capsula externa területében szimmetrikus jelfokozódás látszik. Az ADC térképen (b) a thalamusban lévő gócok jellegzetes, koncentrikus szerkezetűek: centrálisan citotoxikus oedemára utalóan alacsony jelűek, a periférián vazogén oedemára utalóan jelfokozottak, a kontrasztos mérésen (c) a thalamicus gócok széli részén halmozás, az SWI mérésen (d) bennük bevérzés jele



Megbeszélés

Az akut nekrotizáló encephalopathia (ANE) ritka, magas mortalitású betegség. Az esetek egy részében (ANE1) a *RANBP2* gén mutációja áll a háttérben. A genetikai predispozíció mellett akut infekció, leggyakrabban influenza-A, -B, H1N1 szerepel triggerként a betegség kiváltásában, de egyéb vírusok is előidézhethet. A SARS-CoV-2 pandémia idején ezen vírus szerepéről is születtek közlemények. A patomechanizmusban a citokinvihar játszik központi szerepet. A gyulladásos mediátorok (interferonok, interleukinek, kemokinek) feedback szabályozása sérül. A betegség többnyire, de nem mindig akut infekcióval, légúti vagy gastrointestinalis tünetekkel indul, majd gyorsan, többnyire comáig progrediáló tudatzavar alakul ki. Görcsrohamok és neurológiai gócjelek jelentkezhetnek. Döntő jelentőségű a jellegzetes képet mutató

koponya-MR-vizsgálat. Legjellemzőbb a szimmetrikus T2 jelfokozódás a thalamusokban és a ponsban, de más agyi területeken és a nyaki gerincvelőben is lehetnek eltérések. Patognomikusnak mondható a DWI/ADC képeken a thalamusléziók koncentrikus szerkezete. Progresszió lehet az oedematól a vérzésig és necrosisig. A liquorképre fehérje-sejt disszociáció jellemző.

Differenciáldiagnosztikában akut vírus-encephalitisek, nem típusos mitochondrialis betegség, a vena cerebri internákat, vagy a sinus rectust érintő thrombosis, szén-monoxid-mérgezés jönnek szóba.

A betegség ritkasága miatt a terápiára nincsenek kontrollált vizsgálatok. Korai szteroidkezelés jó hatásáról vannak közlemények. Próbálkozások történtek IL6-receptor-ellenes antitesttel (Tocilizumab).

Útravaló tudnivaló

- Fontos a genetikai diagnózis, az ANE1 az esetek felében visszatérhet, és a beteg családja számára is nagy jelentőségű az esetleges jövőbeli esetek felismeréséhez.

2022. évi tesztkitöltő verseny eredménye

A *Gyermekegyógyászat* folyóirat 8 pontos kredittel rendelkezik, tehát 8 gyermekgyógyászati kreditpontban részesülnek a helyes megoldásokat beküldők. Ehhez legalább 5 lapszám tesztjét szükséges kitölteni és összességében a kérdések minimum 70%-ára helyesen kell válaszolni. Az első helyezett a 8 kreditponton felül 100 000 Ft-os jutalomban részesül.

2022-ben összesen 112 kérdés volt. Nagyon szoros volt a verseny: az első helyen négyes holtverseny volt, közülük sorsolással választották ki a sorrendet.

A *Gyermekegyógyászat* folyóiratban meghirdetett tesztek kitöltői közül:

I. díjazott helyezett lett **dr. Földi Mária**, aki 112 kérdésből 111-re válaszolt helyesen, további **I. helyezettek** holtversenyben: **dr. Csizsár Béla**, **dr. Orbán Katalin** és **Sándorné dr. Dancsi Katalin**, akik 112 kérdésből szintén 111-re válaszoltak helyesen.

II. helyezett lett holtversenyben: **dr. Al Banna Ahmed**, **Bárkányiné dr. Czétényi Orsolya**, **dr. Kocsis Réka Izabella** és **dr. Vargay Éva**, akik 112 kérdésből 110-re válaszoltak helyesen.

III. helyezett lett holtversenyben: **dr. Balasa Éva**, **dr. Horváth Klára Rózsa**, **dr. Nagy Marietta**, **dr. Vass Éva**, akik 112 kérdésből 109-re válaszoltak helyesen.

A helyezést elért résztvevőknek gratulálunk, és minden tesztkitöltő kollégának köszönjük a részvételt!



Dr. Földi Mária

2013-ban nyertem felvételt a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karára. Tanulmányaim mellett részt vettem a Joint Program for European Medical Studies programban, tudományos diákköri munkám részeként számos hazai és nemzetközi konferencián mutattam be kutatási eredményeimet. Egyetemi éveim alatt kiemelt tanulmányi ösztöndíjat, nemzeti felsőoktatási ösztöndíjat, SZTE Talent ösztöndíjat és Szeged Város Ösztöndíjat nyertem el. 2019-ben szereztem meg summa cum laude minősítéssel okleveles orvosdoktor diplomámat, valamint angol egészségügyi szakfordító- és tolmács diplomámat. Ezt követően a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Orvostudományi doktori iskolában kezdtem meg PhD-tanulmányaimat, amely alatt nemcsak tudományos munkát végeztem, hanem részt vettem angol és magyar nyelvű kórélettan oktatásban, kutatómódszertani képzéseket tartottam PhD-hallgató társaimnak, illetve a tudomány iránt érdeklődő klinikusoknak. 2020/2021-es tanévben Új Nemzeti Kiválósági Program ösztöndíjban, 2022-ben pedig a Pécsi Tudományegyetem Kiváló Szerző díjában részesültem. 2021 ősszel a Heim Pál Országos Gyermekegyógyászati Intézetben kezdtem meg csecsemő- és gyermekgyógyász rezidens képzésemet. PhD-védésem 2023 áprilisában tervezett.

Hirtelen csecsemőhalál szindróma megelőzése – Biztonságos alvási környezet*

**Pölöskey Péter dr.¹, Kovács Ákos dr.², Sutka Melinda dr.³,
Tordas Dániel dr.⁴**

Alapellátó Gyermekorvosi Praxis

¹ Szombathely, ² Hernád, ³ Debrecen, ⁴ Budakalász

LEVELEZÉSI CÍM:

Pölöskey Péter dr.

9700 Szombathely, Deák Ferenc utca 3.

E-posta: poloskeyp@gmail.com

* A cikk másodközés, eredeti cikk megjelent: Hírvivő 2022/1.

ÖSSZEFOGLALÁS A fejlett egészségüggyel rendelkező országokban a hirtelen csecsemőhalál szindróma (SIDS) a csecsemőkori halálozás vezető okai között szerepel. Hazánkban évi 25-30 csecsemőt veszítünk el alvással összefüggő, váratlan esemény következtében. Miközben az SIDS pontos patogenezise jelenleg még nem ismert, számos olyan kockázatot jelentő tényezőt sikerült azonosítani, amelyek kialakulásával összefüggésbe hozhatók. Ezekre a bizonyított statisztikai kapcsolatokra alapozott megelőzési programokkal az SIDS előfordulását számos országban sikeresen csökkentették az elmúlt évtizedekben.

Magyarországon nem áll rendelkezésre olyan SIDS prevenciók protokoll, amit a szakemberek vagy családok általánosan követhetnének. A közlemény célja, hogy a legújabb nemzetközi ajánlások alapján összefoglalja az alkalmazható SIDS megelőzési stratégiákat a gyermekorvosi alapellátásban dolgozó szakemberek számára.

KULCSSZAVAK hirtelen csecsemőhalál szindróma (SIDS), biztonságos alvási környezet, megelőzés

Bevezető

A csecsemőkkel és gyermekekkel kapcsolatos prevenciók tevékenység a gyermekorvosi alapellátás egyik fő pillére, amelynek a mindennapi gyermekorvosi munkában betöltött szerepe folyamatosan növekszik, és a jövőben remélhetőleg az értékét is fel- és elismerik. Hazai specialitás, hogy ebben a megelőző tevékenységben a védőnők a családoknak adott életmóddal kapcsolatos tanácsadással, az egészséges életvitelhez szükséges ismeretek nyújtásával, valamint a környezeti veszélyeztetettség felismerésével és jelzésével is segítik a gyermek gondozóorvosát. A csecsemőkori prevenció abból a szempontból is sajátos terület, hogy arra a várandósgondozás minősége, a szülés során és az újszülöttosztályon megélt tapasztalatok és a neonatológustól kapott tanácsok is jelentősen hatnak. Több szakterület összehangolt munkájára lenne szükség ahhoz, hogy egy olyan, mindenki által ismert és a legtöbb család által rettegett – bár ritka – kórkép, mint a hirtelen csecsemőhalál szindróma (sudden infant death syndrome – SIDS) kialakulását eredményesen megelőzzük vagy időben felismerve kezeljük.

Bár a legújabb, 2018-as kiadású hazai gyermekgyógyászati tankönyv külön fejezetben foglalja össze a hirtelen csecsemőhalállal kapcsolatos is-

mereteket (1), jelenleg nem áll rendelkezésre olyan hazai SIDS-prevenciók útmutató vagy ajánlás, amit a fenti szakterületek egységesen követhetnének. A mindennapi gyakorlatban az SIDS-sel kapcsolatos megelőző tevékenységet valószínűleg általános vagy helyi tapasztalatok és szokások, esetleg korábbi – akár elavult – ismeretek irányítják.

Közleményünk célja, hogy a nemzetközi szakirodalom áttekintésével összefoglalja az SIDS megelőzésével kapcsolatos legfrissebb ismereteket. Aktualitását és az írás vázát a gyermekorvosi prevencióval foglalkozó legjelentősebb szakmai szervezetek legújabb ajánlásait összegző közlemények adják (2).

Definíció

Hirtelen csecsemőhalál szindróma alatt az egy év-nél fiatalabb csecsemők olyan hirtelen bekövetkező halálát értjük, amikor a halál pontos oka a kórboncolást, az esemény helyszínének alapos megtekintését és a kórelőzmény felvételét is magában foglaló részletes vizsgálatokkal sem tisztázható. A hirtelen, váratlan csecsemőhalál (sudden unexpected infant death – SUID) egy ennél tágabb fogalom, mely az SIDS esetei mellett a haláleset pillanatában még nem egyértelmű, de később bizo-



nyílt okkal (pl. fulladás, metabolikus vagy fertőző betegség) megmagyarázható haláleseteket is magában foglalja. Részben az SIDS diagnózisának összetettségéből, részben a rizikótényezők közötti jelentős átfedésből adódik, hogy a SUID fogalmát egyre szélesebb körben használják, az SIDS-eseteket „megmagyarázatlan SUID” megjelöléssel megkülönböztetve (2, 3).

Előfordulás

Az SIDS valódi előfordulását a meghatározásából adódó (végső soron kizárásos diagnózis) bizonytalanságon túl a geográfiai különbségek, a kulturális hagyományok, a nemzeti, szakmai útmutatók eltérései, valamint a kódolási praktikák is nehezítik. A gazdaságilag fejlett országokban az SIDS a három leggyakoribb csecsemőkorai halálok között található, egyes helyeken a 28 és 364 nap között bekövetkező halálozások vezető oka. Leggyakrabban 2 és 4 hónap között fordul elő, az esetek 90%-a 6 hónapos életkor előtt következik be (3). Tizennégy európai ország 2005 és 2015 közötti adatainak vizsgálata alapján átlagos előfordulása 19,8/100 000 élveszülés, a vizsgált országok közötti jelentős eltérésekkel (1,4–29,2) (2). A 2010 és 2019 közötti magyarországi adatok is az átlagérték közelében mozognak (14–24/100 000), 2019-ben kiugróan magas, 32,5/100 000-es értékkel. A 2021-ben megjelent hazai közlemény alapján a késői (28–364 nap) csecsemőhalálozás növekvő tendenciát mutat, elsősorban a nem gyógyintézeti halálozás – főként SIDS – következményeként, jól meghatározható területi különbségekkel az országban. Idehaza évente 25–30 csecsemőt veszítünk el hirtelen, váratlan csecsemőhalál következtében (4).

Megelőzés

Bár definíció szerint SIDS esetén a halál pontos oka nem határozható meg, időközben számos független kockázati tényezőt sikerült azonosítani megfigyelés és eset-kontroll vizsgálatokkal. Az SIDS legtöbb rizikófaktorát megegyezik a más okból bekövetkező, alvással kapcsolatos csecsemőhalál veszélyeztető tényezőivel. Az SIDS-esetek több mint 95%-a egy vagy több kockázati tényezőhöz kapcsolódik, és sok esetben azok megváltoztathatók lettek volna (pl. alvási pozíció, alvási környezet vagy szülői dohányzás) (3). Bár a rizikótényezők és az SIDS előfordulása között igazolhatóan fennálló statisztikai összefüggések nem jelentenek automatikusan ok-okozati kapcsolódást vagy magyarázatot a halál bekövetkezésére, az ezek ismeretében megfogalmazott megelőzési stratégiák hasznának

és kockázatának mérlegelésével együtt az összefüggések feltárása lehetőséget teremt olyan ajánlások megfogalmazására, amelyek várhatóan csökkentik a bölcsőhalál előfordulását. Nem ismert és etikai okokból a jövőben sem várható olyan randomizált, kontrollált vizsgálat megjelenése, amely a preventív stratégiák eredményességét magasabb evidenciaszinten igazolhatja (2).

A biztonságos alvási környezet kialakítását célzó prevenciós programokat következetesen és széles körben alkalmazó országok képesek voltak az utóbbi húsz-harminc évben akár 40–90%-kal csökkenteni az SIDS előfordulását. Az első kampányokat követően akár egy-két éven belül megfeleződött az SIDS-esetek száma, s a csökkenő tendenciák sokszor ezután is tartósan bizonyultak, bár az SIDS sehol sem tűnt el teljesen. Ezekben az országokban az SIDS-esetek általánosan ritkuló előfordulásával párhuzamosan az esetszámok egyre szorosabban kapcsolódnak a veszélyeztetett családi, szocioökonómiai helyzethez és a többszörös kockázati tényezők meglétéhez (3).

Ajánlások a biztonságos alvási környezet kialakításához

(1. táblázat)

Csecsemő altatása háton fekvő pozícióban minden altatásnál egyéves életkorig (2, 5, 6)

Számos eset-kontroll vizsgálat, valamint a háton alvást népszerűsítő, úgynevezett back to sleep kampányok sikeressége egyaránt azt igazolja, hogy az SIDS jelenleg ismert legfontosabb megváltoztatható rizikófaktor a hason altatás. A hason alvó babánál a különböző vizsgálatokban 2,3–13,1-szer nagyobb volt a kockázata az SIDS előfordulásának. Ezt a kockázatot az oldalt fektetés is csak részben csökkenti. Ez a számított kockázat az Egyesült Államokban, az Egyesült Királyságban és húsz európai országban 1992 és 2000 között bekövetkező 1432 SIDS-esetet feldolgozó öt eset-kontroll vizsgálatból származik. Azokban az országokban, ahol széles körű back to sleep kampányok zajlottak, az SIDS-hez társított halálozás 30–50%-kal csökkent. Az útmutatók külön kiemelik, hogy háton alvó pozícióban nem nő az aspiráció és a fulladás veszélye, mivel a légutak felépítése és működése képes tőle megvédeni a csecsemőt már fiatal életkorban is. A korábbi ajánlásokhoz képest változás, hogy gastrooesophagealis reflux betegség esetén sem javasolják az ettől eltérő alvási pozíciót, mivel az SIDS kockázatának növekedése meghaladhatja a megváltoztatott pozícióból származó bizonytalan előnyöket. Kórházban és otthon gondozott koraszülötteknél is hangsúlyozzák a háton altatás fontosságát, főként mivel a koraszülöttség az SIDS

**1. táblázat:** A Previnfad és az AAP ajánlásainak és azok erősségének összefoglalása (2)

Hatékony stratégiák az SIDS előfordulásának csökkentésére	Previnfad, 2016	AAP, 2016
Az alvási környezettel és a táplálással kapcsolatos magatartás és gondozás módosítása		
Háton altatás	A	A
Kemény felületen altatás	ajánlott, de nem súlyozott	A
Puha tárgyak, laza ágynemű eltávolítása az alvóhelyről	ajánlott, de nem súlyozott	A
Túlmelegítés, túlóltóztatás és a fej takarásának elkerülése	I	A
Közös hálószobában, de külön alvófelületen altatás	B	A
Szülői dohányzás, alkohol és idegrendszerre ható gyógyszer fogyasztásának, kimerültség esetén a közös ágyban alvás kerülése	B	ajánlott, de nem súlyozott
Cumi kínálása elalváshoz és szundikáláshoz	B	A
Igény szerinti szoptatás	A	A
Tanácsok az anyai tényezőkkel kapcsolatos magatartás és gondozás módosításához		
Rendszeres várandósgondozás	B	A
Dohányzás mellőzése a terhesség alatt és a szülés után	A	A
Alkohol- és drogfogyasztás mellőzése a terhesség alatt és a szülés után	A	A
Csecsemőkhöz kapcsolódó rizikótényezők		
Koraszülöttség és alacsony születési súly	nem súlyozott	nem vizsgált
SIDS-ben elhunyt testvér	nem súlyozott	nem vizsgált
Egyéb viselkedésmódosító stratégiák		
Kötelező és ajánlott védőoltások felvétele	I	A
Otthoni légzésfigyelő használata nem javasolt az SIDS rizikójának csökkentésére	I	A
A csecsemőket gondozó intézményeknek és szakembereknek támogatniuk és modellezniük kell az SIDS veszélyét csökkentő eljárásokat	nem vizsgált	A
A gyártóknak és a médiának a hirdetésekben követniük kell a biztonságos alvással kapcsolatos ajánlásokat	nem vizsgált	A
A biztonságos alvási környezetet megismertető, az SIDS-rizikó csökkentésének módjait bemutató kampányok széles körű folytatása	nem vizsgált	A
Az SIDS kockázatát, okait, patofiziológiáját kutató vizsgálatok és megfigyelések folytatása	nem vizsgált	C

Previnfad: a Spanyol Alapellátó Gyermekorvosok Társaságának megelőzéssel foglalkozó munkacsoportja.

AAP: Amerikai Gyermekorvosok Társasága.

A: ajánlott eljárás, erős bizonyítékkal a várható haszonra. B: ajánlott eljárás, erős bizonyítékkal a közepes haszonra vagy közepes erősségű bizonyíték a közepes/jelentős haszonra. I: a jelenlegi ismeretek nem elegendők az eljárás előnyei és veszélye közötti egyensúly felmérésére; hiányzó, rossz minőségű vagy egymásnak ellentmondó bizonyítékok.

önálló rizikótényezője. Csak olyan ritka körképekben, mint például a 3-as és 4-es típusú gégehasadék, nő meg az aspiráció veszélye annyira, hogy a hason altatástól nagyobb előny várható.

A már alvás közben is önállóan hasra vagy oldalra forduló csecsemőt nem szükséges ismét a hátára fektetni, de fontos, hogy a későbbiekben tárgyalta biztonságos alvási környezetet folyamatosan biztosítsuk neki.

Kemény alvási felület (2, 5, 6)

A kiságyba jól illeszkedő, kemény, alakját megtartó matrac és a feszesen rögzített lepedő növeli az alvó csecsemő biztonságát. A puha alvófelület 260 eset vizsgálata alapján 5-szörös kockozatnövekedést jelentett SIDS-re, amit a hason alvás még tovább növelt, a 21-szeresére.

A csecsemő feje alatt könnyedén benyomódó matrac vagy felgyűrődő lepedő lehetőséget teremt az alvó baba feje körül így kialakult „zsebben” a



szén-dioxid felszaporodására, az elhasznált levegő tartós visszalégzésére és akár a következményes fulladásra.

Puha tárgyak eltávolítása, laza ágynemű kerülése (2, 5, 6)

Számos tanulmány mutatott rá, hogy az alvó csecsemő közelében a puha tárgyak (párna, plüssjátékok, paplan, bárányszőnyeg) és elmozdítható takarók, a nem jól rögzített lepedő a légutak obstrukciójával megnövelik a fulladás, a visszalégzés és az SIDS veszélyét. Ez a kockázatonövekedés számítások szerint 2-3-szoros, amit az egyidejű hason fekvés tovább ront, 11,8-szeresre.

A szoba túlmelegítésének, a csecsemő túlöltöztetésének és a fej takarásának kerülése (2, 5, 6)

A csecsemő és környezetének túlmelegítése – főként a fej egyidejű takarásával – az SIDS rizikóját növelő tényező. Mivel az ismert vizsgálatokban különböző volt a túlmelegítés definíciója, azok nem alkalmasak a javasolt ideális szobahőmérséklet meghatározására. Általában 20–22 °C-os, a felnőtteknek könnyű öltözetben komfortos tartomány az elfogadott szobahőmérséklet, a csecsemő túlöltöztetésének elkerülésével. Általános tanácsként a felnőttek számára kellemes viseletnél egy réteggel több használatát javasolják a csecsemőknek. A csecsemő testhőjének ellenőrzésére elsősorban a mellkas vagy a hát bőrének tapintása a legalkalmasabb, a hideg kezek, lábak nem jelentik automatikusan azt, hogy a baba fázik. A csecsemő izzadása, arcának kipirulása egyértelmű jele a túlöltöztetésnek.

A csecsemők testhőmérsékletének szabályozásában a testfelületükhöz képest nagyobb méretű fejük és arcuk központi szerepet játszik, ezért fedésük csökkentheti a felesleges hő leadásának hatékonyságát. 1958 és 2003 között előforduló SIDS-eseteket vizsgálva minden negyediknél előfordult a fej takarása, a hozzájuk igazított kontrollcsoportban ez az arány mindössze 3% volt. Ennek a független és jelentős rizikónak az elkerülését célozzák az úgynevezett feet to foot (lábat a lábhoz) kampányok, melyek az alvó csecsemő lábaihoz közelebbi kiságyvégbe fektetést javasolják, így elkerülve, hogy a baba feje a takaró alá csússzon. Ugyanerre alkalmasak a megfelelően használt hálósák is.

A szülőkkel közös szobában, de külön alvófelületen alvás (2, 5, 6)

Az együtt alvás (co-sleeping) és a közös ágyhasználat (bed-sharing) nem azonos fogalmak. Az együtt alvás a szülők és a csecsemő egymás közvetlen közelében (legtöbbször közös szobában) való alvása, akár egy ágyban, akár külön alvófelületen. A közös szobában alvás jelentősen, akár 50%-kal csökkenti az SIDS előfordulását, a közös ágyhasználat hatása

viszont továbbra is ellentmondásos. Ez elsősorban abból adódik, hogy az anya és csecsemőjének intim közelsége javítja az igény szerinti szoptatás sikerességét, ami önmagában jelentősen csökkenti az SIDS rizikóját (lásd alább). Bár a szülőkkel közös ágyban alvás valószínűleg növeli az SIDS veszélyét, a két ellentétes hatás végső eredménye a tudományos vitákban még nem eldöntött.

Egy új-zélandi vizsgálat alapján olyan egyszerű szabályok betartásával, mint a csecsemő szülői hálószobában, de külön ágyban és háton fekvő pozícióban altatása, akár 80%-kal csökkenthető az SIDS kialakulásának esélye. (3)

Az 1987 és 2006 közötti SIDS-eseteket elemző metaanalízis következtetése alapján a közös ágyhasználat csaknem háromszorosára növeli az SIDS veszélyét, a három hónapnál fiatalabb babáknál pedig akár 10-szeres is lehet ez a növekedés. További rizikótényezők (szülői dohányzás, gyógyszerhasználat, anyatejes táplálás hiánya, puha matrac) megléte esetén a szülőkkel közös ágyban alvás a vizsgálatokban konzekvensen és jelentősen, akár 15-szörösére növelte az SIDS előfordulását. Az egyéb veszélyeztető tényező által nem érintett, kizárólag szoptatott csecsemőknél ez a rizikónövekedés a legtöbb vizsgálatban nem igazolódott.

Az ajánlások egyetértenek abban, hogy a csecsemő egyéves, de legalább hat hónapos életkoráig a kiságy ideális helye a szülői hálószobában, az anyához minél közelebb van. A szülők dohányzása – akár házon kívül is –, alkoholfogyasztása, kimerültsége, idegrendszerre ható gyógyszerhasználat esetén tilos a közös ágyban alvás. Külön felhívják a figyelmet a nem a csecsemő alvására kialakított helyen – például nappaliban kanapén, fotelben – való együtt alvás kiemelt veszélyére. A legtöbb ajánlás a három hónapnál fiatalabb csecsemőknél sem javasolja a szülővel közös alvást. A kizárólag szoptatott csecsemők szüleit érdemes tájékoztatni a lehetséges előnyökről és a veszélyekről is. Közös ágyhasználat esetén a feszes lepedő, a párna eltávolítása, az egyik szülő oldalán való háton alvás jelentősen fokozza a biztonságot.

Cumi kínálása elalváshoz és szundikáláshoz (2, 5, 6)

Bár a pontos hatásmechanizmus nem ismeretes, a vizsgálatok a cumi használatának védő szerepéről számolnak be, még akkor is, ha az elalvást követően kiesik a csecsemő szájából. A legnagyobb szisztematikus áttekintésből származó statisztikai adat alapján, körülbelül 2733 cumizó csecsemő szükséges egy SIDS-eset megelőzéséhez.

A nem szoptatott csecsemőknek a cumi már korán felkínálható, az anyatejjel táplált babáknál ez csak a szoptatás sikeres megindulása után javasolt. Nem szabad azonban erőltetni, a kiesett cumit nem kell



visszarakni a nyugodtan alvó csecsemő szájába. A cuminak az alvó csecsemő ruhájához rögzítése sem javasolt, mivel az megnöveli a stranguláció veszélyét.

Igény szerinti szoptatás (2, 5, 6)

A szoptatás az SIDS kialakulása szempontjából az egyéb körülményektől függetlenül és egyértelműen védőhatással bír. A kizárólagos anyatejes táplálás támogatása ebből a szempontból is kiemelt jelentőségű. Bármilyen mértékű szoptatás önmagában képes a felére csökkenteni a bölcsőhalál rizikóját, a kizárólagos szoptatásnak pedig ennél is erősebb védőhatása van.

Dohányzás kerülése a várandósság alatt és a születés után (2, 5, 6)

Az anya várandósság alatti dohányzása és a csecsemő környezetében való dohányzás is erős és független rizikófaktor a SIDS-nek. A rizikó mindkét esetben dóziszfüggő, és különösen magas, ha a dohányzó szülők a csecsemővel közös ágyban alsznak, még akkor is, ha a hálószobában nem dohányoznak.

Az anyák figyelmét fel kell hívni a várandósság alatti dohányzás elkerülésének fontosságára, és hogy nagyon szigorú szabályokat vezessenek be a dohányzás mellőzésére abban a házban, autóban, ahol a csecsemő tartózkodik.

Alkohol és idegrendszerre ható gyógyszerek fogyasztásának kerülése a várandósság alatt és a születés után (2, 5, 6)

A dohányzáshoz hasonlóan, az alkohol és az idegrendszerre ható gyógyszerek megnövelik az SIDS előfordulásának esélyét, főként ha a drog- vagy alkoholhasználó szülő közös ágyban alszik a csecsemővel.

Rendszeres várandósgondozás (2, 5, 6)

Jelentős epidemiológiai bizonyítékok szólnak amellett, hogy a szakmai ajánlásokat követő, rendszeres várandósgondozás csökkenti az SIDS rizikóját.

Otthoni monitorizálás

Az otthoni légzésfigyelők, szív működést ellenőrző vagy oxigénszaturációt mérő monitorok népszerűsége töretlen, és az újonnan megjelenő okos eszközök valószínűleg tovább növelik majd a fiatal szülők körében.

A rendelkezésre álló magas szintű evidenciák alapján ma már biztonságosan kijelenthető, hogy ezek az eszközök nem alkalmasak az SIDS megelőzésére (5-7). Az 1970-es években általánosan elfogadott volt, hogy a centrális apnoék a későbbi SIDS korai, akár első megjelenési formái lehetnek. Ez az

úgynevezett apnoe-hipotézis azonban később számos vizsgálat alapján megdőlt. Számos csecsemő a folyamatos monitorizálás ellenére is életét veszítette, amit a szakirodalomban az úgynevezett death tracing (a halál követése) jelenség ír le. Egy összefoglaló közleményben tizenegy 1980–90-es évekbeli vizsgálatban, összesen 12 160 (átlagosan 5,5) hónapig monitorizált 2210 csecsemő között 11 SIDS-haláleset fordult elő, ami 5/1000-es gyakoriságnak felelt meg. Ez az érték nem különbözött szignifikánsan a nem monitorizált csecsemők között előforduló 1,2–5,6/1000-es számtól (7).

Epidemiológiai vizsgálatok és több évtized klinikai tapasztalata mutatja, hogy még a családi kockázattal bíró csecsemőknél sem várható az SIDS-halálozás rizikójának csökkenése az otthoni monitorok használatától. Alkalmazásuk ráadásul a szülőknek hamis biztonságérzetet adhat, így kevésbé figyelnek az egyéb, bizonyítottan hatékony megelőzési lehetőségekre. A légzésfigyelők gyakori téves riasztása növelheti a szülők szorongását, és felesleges kivizsgálásokat indíthat. A téves riasztások miatt a szülők egy része elhagyja a csecsemő alvás alatti monitorizálását, a biztonságos alvási környezettel kapcsolatban pedig kevés ismerettel rendelkezik, vagy nem követi az ajánlásokat (7).

Azoknál a családoknál, ahol az otthoni monitorizálástól valódi előny várható – például koraszülöttek esetében a 43. posztmenstruációs hétig, neurológiai és metabolikus betegségeknél, bronchopulmonalis dysplasia bizonyos eseteiben, droghasználó anyák gyermekei esetében stb. – még jelentősebb, hogy a bevezetésére az egyéb megelőzési lehetőségeket bemutató és az alapvető újraélesztési eljárásokat megtanító orvosi konzultációt követően kerüljön sor (7).

Összefoglalás

A kizárólag a légzésfigyelők használatára alapozott SIDS-megelőzési gyakorlat hibás, a legújabb tudományos ismereteknek nem megfelelő stratégia. A biztonságos alvási környezet széles körű megismertetése felvilágosító kampányokkal, célzottan a veszélyeztetett területen és szociális környezetben élő családok körében igazoltan és hatékonyan csökkenti az SIDS előfordulását, ellentétben az otthoni monitorok használatával. A veszélyeztetett csecsemőknél, illetve a biztonságos alvási környezet hiányában a légzésfigyelők használata – a szülőkkel folytatott megbeszélést követően – bizonyos esetekben támogatható, de valódi előny csak a szülők eszközhasználatra és alapszintű csecsemő-újraélesztési ismeretekre oktatásával várható.

A prevenciós hangsúly megváltoztatásához, a biztonságos alvási környezet fogalmának széles körű



megismertetéséhez, a légzésfigyelő racionális használatához a gyermekorvosok, újszülöttgyógyászok és védőnők közös összefogására lenne szükség. A biztonságos alvási környezetet megis-

metető és népszerűsítő kampányok egészségpolitikai döntést is igényelnének, kivitelezésükhöz a gyermekorvosi praxisközösségek megfelelő hátteret nyújthatnak.

Summary

Sudden infant death syndrome prevention – Safe sleeping environment

Peter Poloskey¹, Akos Kovacs², Melinda Sutka³, Daniel Tordas⁴; Paediatric Primary Care Service, ¹Szombathely, ²Hernád, ³Debrecen, ⁴Budakalasz

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is one of the leading cause of infant mortality in developed countries. In Hungary 25-30 babies die over a year due to an unexpected slepp-related event. While the exact pathogenesis of SIDS is currently unknown, a number of risk factors have been identified related with the SIDS. Preventive campaigns based on these evidence supported statistical associations have successfully reduced the incidence of SIDS in many countries in recent decades.

There is no SIDS prevention protocol available in Hungary for professionals or families. Based on the latest international recommendations we summerized the SIDS preventive interventions applied to infants under one year for health promotion in primary child care.

KEYWORDS sudden infant death syndrome (SIDS), safe sleeping environment, prevention

Irodalom

1. Bereczki Cs, Gál P: Hirtelen csecsemőhalál. Klinikai gyermekgyógyászat. Medicina, 2018. 183–185.
2. Jullien S: Sudden infant death syndrome prevention. BMC Pediatr 21, 320 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02536-z>
3. Corwin MJ: Sudden infant death syndrome: Risk factors and risk reduction strategies. UpToDate. 14 Dec 2021
4. Valek A, Vitrai J, Erdei L, Branyiczkiné Géczy G, Pászthy B, Szabó A, Szabó M: A hazai csecsemőhalandóságban 2019-ben tapasztalt emelkedés lehetséges okainak vizsgálata. Orv. Hetil. 2021; 162(21): 830–838.
5. AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2016 Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. Pediatrics. 2016; 138(5):e20162938
6. Sánchez R-CJ: Prevención del síndrome de la muerte súbita del lactante [Internet]. Recomendaciones PrevInfad/PAPPS. 2016 [cited 2019 Jul 25]. p. 1–14. previnfad.aepap.org/monografia/muertesubita-lactante
7. Corwin MJ: Use of home cardiorespiratory monitors in infants. UpToDate. 16 Feb 2021

Útravaló tudnivaló

- A biztonságos alvási környezet fogalmának megismertetésére és kialakítására alapozott, széleskörű ismeretterjesztéssel az SIDS előfordulása jelentősen csökkenthető.
- A csecsemőnek a szülőkkel közös hálósobában, külön alvófelületen és háton fekvő pozícióban történő altatása, az igény szerinti szoptatással együtt a legfontosabb SIDS-t megelőző eljárások.
- Önmagában a légzésfigyelő használatára alapozott prevenció gyakorlat már nem elfogadható és megváltoztatásra szorul.

Tesztkérdések

1. Melyik nem tartozik a biztonságos alvási környezet feltételei közé?

- a) Dohányfüstmentes hálósoba.
- b) Anya közelsége a szoptatás eredményesebb kivitelezése érdekében.
- c) Télen meleg (24–26 °C-os) hálósoba, vékony sapka a csecsemő fejére a megfázások megelőzésére.
- d) A már jól szoptó csecsemőnek cumi kínálása az elalváshoz.
- e) Csecsemő babaöbölben történő háton altatása.

2. A nemzetközi ajánlásokban a légzésfigyelő használata továbbra is az SIDS megelőzésének egyik legfontosabb eleme.

- a) IGAZ
- b) HAMIS

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



Az elhízás összetett patogenezise. Az elhízás kialakulásában szerepet játszó biológiai mechanizmusok. Irodalmi áttekintés

Ságodi László dr.¹, Sólyom Enikő dr.², Ságodi László dr.³,
Almási Andrea dr.²

¹ Miskolci Egyetem Egészségtudományi Kar, Alkalmazott Egészségtudományok Intézete, Preventív Egészségtudományi Tanszék (Igazgató: (Kiss-Tóth Emőke dr.)

² Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc (Igazgató: Hauser Péter dr.)

³ Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház (Igazgató: Tőreki-Vörös Ibolya dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Ságodi László dr.

3524 Miskolc, Adler K. utca 6.

E-posta: lsagodi@freemail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az elhízás multifaktoriális betegség, amely az energia-homeosztázist, az étvágyat, testtömeget szabályozó gének, transzkripciók és anyagszerekutak diszregulációja miatt következik be. A genetikai hajlam mindig fennáll, de az esetek 95%-ában a káros mikro- és makrokörnyezeti tényezők döntő szerepet játszanak az elhízás kialakulásában. A környezeti hatások az epigenetikai módosítás révén az elhízásban szereplő gének expresszióját módosíthatják anélkül, hogy a DNS-szerkezet megváltozna. A teljes genomika, transzkriptomika és mikrobiomika adatainak ismerete feltárhatja az elhízással összefüggő génexpressziós jelátvitelleket, hozzájárulva a jobb terápiás beavatkozások kifejlesztéséhez. Célunk, a feltárt mechanizmusok áttekintésével segítséget nyújtani az elhízás kezelésére, illetve biomarkerként való alkalmazásukkal az elhízással összefüggő anyagszere-rendellenességek azonosítására.

KULCSSZAVAK elhízás, genetika, környezeti tényezők, epigenetika, transzkripciók faktorok

Bevezetés

Az elhízás egy komplex és multifaktoriális betegség, amely jelenleg a világ lakosságának több mint egyharmadát érinti (1). A hozzákapcsolódó anyagcserét érintő szövődményekkel együtt világszerte komoly kihívást jelent a közegészségügy számára (2). Napjainkban a kevesebb testmozgás, a túlzott táplálékbevitel, az ülő életmód, a gyorsételzés és felnőttkorban az alkoholfogyasztás, dohányzás döntő tényezők az elhízás kifejlődésében. Az elhízás az energia-homeosztázis szabályozásának zavara miatt következik be (3). A szabályozásban részt vevő gének: a leptin/Ob gén, leptinreceptor, inzulin, gherin, proopiomelanokortin (POMC), neuropeptid-Y (NPY), melanokortin-receptor (MC4R), valamint a zsírtömeghez és elhízáshoz kapcsolódó gén (FTO) variánsai (4). A gének szerepe az elhízásban még nem teljesen tisztázott, továbbá ismeretlenek azok a gének, amelyek befolyásolhatják az egyéni hajlamot az elhízásra. A legújabb kutatások azt bizonyítják, hogy a környezeti tényezők, különösen a fejlődés korai szakaszában, hatással vannak a genetikai tényezőkre (5). Az elhízás patogenezisében egyértelművé vált a genetikai, epigenetikai és a környezeti (makro- és mikrokörnyezet) tényezők közötti összefüggés. A gyermekeknél célszerű az elhízás fenotípusát rögzíteni, mivel a metabolikus,

a genetikai tényezők, a transzkripciók faktorok, a mikro- és makrokörnyezeti hatások elemzése lehetővé teszi a személyre szabott prognosztikai, diagnosztikai és terápiás megközelítéseket, valamint az elhízás biomarkerekénti hasznosítását (6). Célunk az elhízásban szerepet játszó biológiai mechanizmusok áttekintése, segítve ezzel az elhízás megelőzését, diagnózisát és kezelését.

A hormonok szerepe az étvágy és a testsúly szabályozásában

Egyre jobban tisztázott az étvágy és a jóllakottság szabályozásában a hormonok, a bélhormonok, a zsírszövetek, illetve a bélmikrobióta szerepe (7). A központi idegrendszer, különösen a hypothalamus, alapvető szerepet játszik az étvágy és az energia-homeosztázis szabályozásában. A perifériás jelek (pl. hormonok és tápanyagok) fogadása és integrálása elsősorban a nucleus arcuatusban (ARC) történik. Az ARC két különböző idegsejt-populációt tartalmaz, az egyik agouti rokon fehérjét (AgRP) és a másik proopiomelanokortint (POMC) szabadít fel (8). Hypothalamusban a leptin a leptinreceptorhoz kötődik, amely a POMC neuronok aktiválásával és a neuropeptid-Y (NPY), AgRP, gamma-aminovajsav (GABA) neuronok gátlásával,



anorexigén hatást fejt ki. A leptin kevés zsírtartalék esetén fokozza a táplálékfelvételt. Az inzulin az inzulinreceptorhoz (IRS) kötődve szintén anorexigén hatású. Az NPY/AgRP növeli az étvágyat, mivel az MC3R (melanokortin-3-receptor) és az MC4R (melanokortin-4-receptor) antagonistája a hypothalamus magokban. Az AgRP a melanokortinreceptorokon (MCR) keresztül szabályozza az étkezést, és szerepet játszik a testsúly szabályozásában (9, 10). POMC étvágycsökkentő molekula, amely α -, β - és γ -MSH-t (melanocytastimuláló hormon) termel, és főként az MC4R és MC3R receptorokon keresztül csökkenti az étvágyat (10). Az AgRP és POMC neuronok aktivitása antagonisták. Étkezés után az AgRP neuronok aktivitása csökken, míg a POMC neuronok aktivitása megnő. Éhezési állapotban az ellenkezője történik. A prohormon-konvertáz (PC) az inaktív hormonokat biológiailag aktív szekréciós peptidekké alakítja át (1. ábra). Az emésztőrendszeri hormonok közül a kolecisztokinin peptid hormon (CCK) az étkezés megkezdésekor dóziszfüggően csökkenti az étkezést, amely a CCK-B receptorhoz kötődik és telítettséget vált ki (8). A polipeptid-YY (PYY) és a glukagonszerű-1-peptid (GLP1), melyeket a vékonybél L-sejtjei termelnek, szintén étvágycsökkentő hatásúak. Az étkezés során a PYY plazmakoncentrációja nő, jelezve az étvágy szabályozó szerepét. A GLP1 a receptorához kötődése után aktiválja a ciklikus adenosinmonofoszfát (cAMP) termelését, és ezáltal csökkenti az étvágyat. Ezzel szemben a ghrelin anyagcsere hatása ellentétes, az étvágyat fokozza. A ghrelin „éhség hormon”, üres gyomor esetén termelődik, és kiváltja az éhségérzetet. A ghrelin a receptorához, a növekedési hormon szekretagóg receptorhoz (GHSR) kötődve, az AgRP neuronok aktivitása és a POMC neuronok gátlása révén fejt ki orexigén hatását (8).

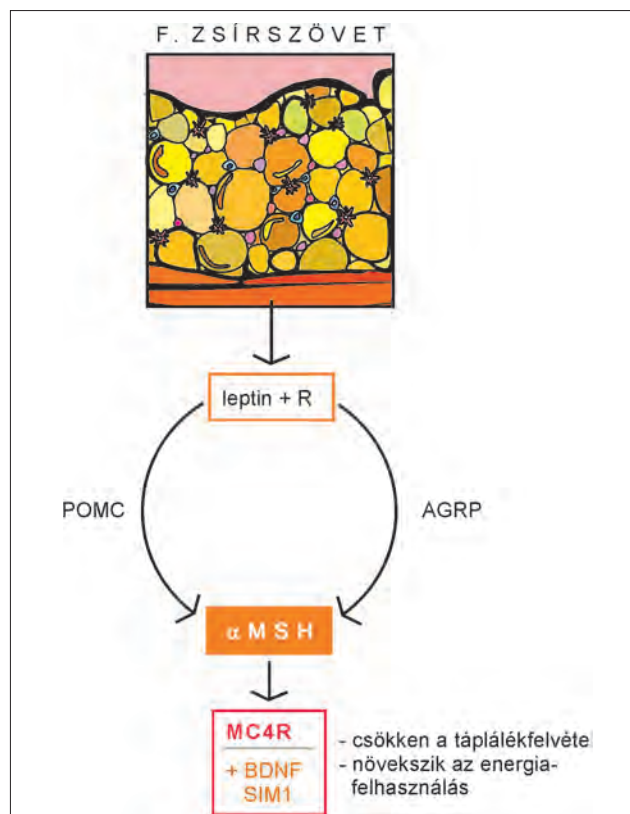
Az obesitas genetikai háttere

A genetikai tényezők által kiváltott elhízás 3 csoportra osztható: monogén, poligén és szindrómás elhízásra (1. táblázat).

1. táblázat: Genetikai tényezők az elhízás hátterében

Genetikai obesitas		
Monogén obesitas	Poligén obesitas	Szindrómás obesitas
Leptinhiány Leptinreceptor mutáció POMC-hiány PC mutáció MC4R mutáció SIM1, BDNF, TRKB mutációk	MC4R mutáció FTO mutáció INSIG2 mutáció	Bardet–Biedl-szindróma Prader Willi-szindróma Alstrom-szindróma Smith–Magenis-szindróma Cohen-szindróma

POMC: proopiomelanokortin, PC: prohormon-konvertáz, MC4R: melanokortin-4-receptor, SIM1: single-minded homolog 1, BDNF: agyból származó neurotrop faktor, TRKB: tirozinreceptor-kináz-B (BDNF receptora), FTO: zsírtömeg és elhízással összefüggő gén, INSIG2: inzulin által indukált 2 gén



1. ábra: A leptin+R szintet a POMC és AGRP neuronok érzékelik. A POMC jelátvitel után az α MSH (α -melanocytastimuláló hormon) termelődik, amely kötődik az MC4R-hez. Az MC4R, valamint a neurotrop faktor (BDNF) és SIM1 aktiválásával anorexigén hatás érvényesül, az MC4R gátlása esetén orexigén hatás érvényesül.

Monogén obesitas

A monogén elhízást egyetlen gén mutációja vagy hiánya okozza (11). Azon gének mutációi ezek, amelyek szerepet játszanak a hypothalamus–leptin–melanokortin energiaegyensúly rendszerében. További három gén, a single-minded homolog 1 (SIM1), a neurotrop faktor (BDNF) és a tirozinreceptor-kináz-B (TRKB) mutációi okoznak elhízást (12) (1. ábra). Az említett gének mutációi rendkívül ritkák. A SIM1 gén a 6. kromoszómán található, haploinsufficienciája hyperphagiát és elhízást



okoz. BDNF és annak TRKB-receptor hiányosságait is összefüggésbe hozták a korai elhízással (13, 14). BDNF aktiválja a TRKB-receptort, inaktivitása elhízást okoz. A leptin gén és receptorának mutációi súlyos korai elhízást, valamint a hypogonadotrop hypogonadismust és az immunrendszer károsodását okozzák (10, 15). A POMC mutáció az adenokortikotrop hormon (ACTH) és az α -MSH hiányát okozza. Az α -MSH-hiány okozta MC4R inaktivitása hyperphagiát, súlyos elhízást és vörös haját, míg az ACTH-hiány mellékvese-elégtelenséget okoz. A PC 1/3 mutáció súlyos korai elhízással, súlyos endocrinopathiával (mellékvese-elégtelenség, hypogonadismus, növekedési zavar és hypothyreosis), vékonybél-felszívódási zavarral, valamint a glükóz-homeosztázis rendellenességével jár. Az MC4R (18q21.3) mutációk, mind domináns, mind recesszív formában, az eddig ismert monogén elhízás leggyakoribb okai (13). *INSIG2* (inzulin által indukált 2) génmutáció is hozzájárul az elhízási hajlamhoz. A veleszületett leptin, a leptin-receptor, a *POMC*, a *PC1*, az *MC4R* génmutáción kívül az *SH2B1* (SH2 domént tartalmazó adapter protein 1) génhánya okoz még elhízást számos egyéb tünettel, mentális retardáció nélkül.

Szindrómás elhízás

A szindrómás elhízások közé tartoznak a Bardet–Biedl-, Prader Willi-, Alström- és Smith–Magenis-szindrómák, amelyeknél az elhízás mellett olyan

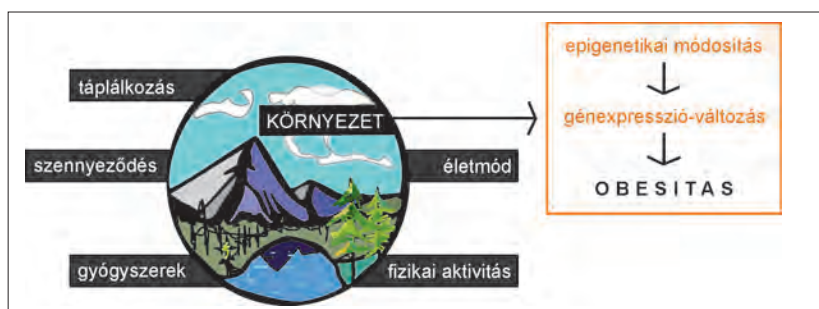
rendellenességek társulnak, mint a mentális retardáció, a veleszületett szervi rendellenességek, a végtagok diszmorfizmus. További elhízással és fejlődési zavarral járó genetikai szindrómák: a törékeny X szindróma, a SIM1-hiány, a Cohen-szindróma és Albright örökletes osteodystrophia (AHO). A kövérséggel járó szindrómák klinikai tüneteit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Poligénus elhízás

A poligénus elhízás (más néven gyakori elhízás) több száz polimorfizmus eredménye, amely elhízásra hajlamosít. A poligénus elhízás olyan öröklődési mintát követ, amely hasonló más összetett tulajdonságokhoz és betegségekhez. Noha két különálló formának tekintik a monogénus és poligénus elhízást, a génvizsgálatok azt mutatják, hogy nagyjából hasonló genetikai és biológiai hátterük van. A központi idegrendszer és a táplálékfelvételt irányító neuronális útvonalak szabályozzák a testtömeget mind a monogénus, mind a poligénus elhízás esetében (16). A két elhízás között lényeges különbség az, hogy a poligénus elhízásban sok a génváltozat, alacsony a penetrancia és a génpolimorfizmusok mérsékelten járulnak hozzá az elhízás kialakulásához. A környezet kulcsfontosságú meghatározó tényező az elhízás e formájában (16). A poligénus elhízás nagyszámú gén és környezeti tényezők együttes hatására alakul ki. A környezeti hatások okozta epigenetikai módosítások a gén-

2. táblázat: Elhízással járó szindrómák

Szindrómák	Klinikai tünetek	Öröklődés módja
Bardet–Biedl-szindróma	Obesitas, polydactylia, mentális retardáció, retinadegeneráció	Több kromoszómán elhelyezkedő számtalan génmutáció
Prader Willi-szindróma	Csecsemőkori táplálási nehezítettség, obesitas, típusos arc, acromicria, izomhypotonia, alacsony termet, hyperphagia, szemészeti eltérések, hypogonadismus, hypogonitalismus	15-ös kromoszóma hosszú karján az apai eredetű 15q11q13 régióban található gének expressziójának hiánya
Alstrom-szindróma	Obesitas, retinadegeneráció, idegi halláscsökkenés, esetenként hypogonadismus	Autoszomális recesszív öröklődés ALMS1 gén mutációi miatt
Smith–Magenis szindróma	Csecsemőkori táplálási nehezítettség, izomhypotonia, alacsony termet, rövid lapos fej, mélyen ülő szemek, alvási zavarok, gerincferdülés, viselkedési zavarok	17-es kromoszóma mikrodeleció vagy mutáció
Cohen-szindróma	Obesitas, izomhypotonia, ízületek hiperextenzibilitása, jellegzetes arckifejezés (széles orrgyök, rövid felsőajak, micrognathia, maxillaris hypoplasia), mentális retardáció, esetenként myopia, strabismus, keskeny kéz és láb, rövid metacarpusok, lordosis	Autoszomális recesszív öröklődés COH1 gén mutációi miatt
Törékeny X szindróma	Nagy fekerület, keskeny, hosszúkás arc, magas homlok, elálló fülek, gótikus szápadlás, fiúknál nagy herék, változó mértékű értelmi fogyatékoság, megkészt beszédfejlődés	X kromoszóma FMR1 génmutáció
Albright örökletes osteodystrophia (AHO)	Alacsony termet, elhízás, kerek arc, bőr alatti csontképződés, rövid ujjak és lábujjak	Autoszomális domináns öröklődés GNAS génmutáció miatt. Anyai öröklődés esetén 1a típusú pseudo-hypoparathyreosis, apai öröklődés esetén nincs hormonzavar, pseudo-pseudohypoparathyreosis a diagnózis



2. ábra: Genetika és epigenetika kapcsolata az elhízásban

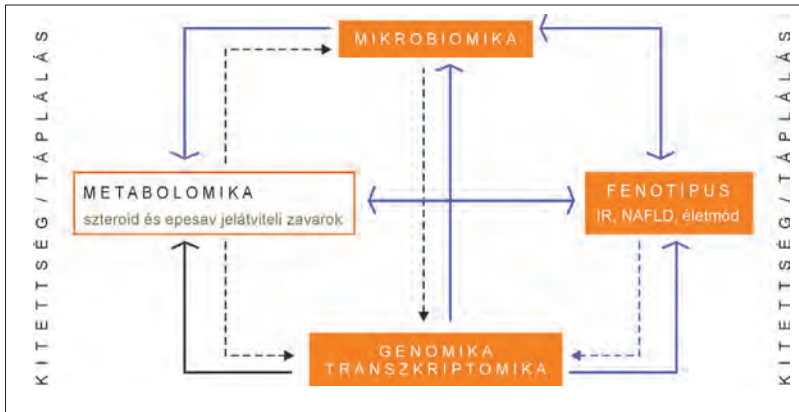
funkció öröklődő változását okozzák a DNS-szekvenciák módosítása nélkül. Jelenleg két gént azonosítottak, az *MC4R* és az *FTO* (zsírtömeg és elhízással összefüggő) gént, amelyek hatással vannak a testtömegre (17).

Epigenetikai módosítások szerepe az elhízásban

Több kutató igazolta, hogy a környezeti tényezők közül a tartós stresszhatás, az életkor előrehaladása, a toxikus anyagok vagy a megváltozott táplálkozás módosíthatja a génexpressziót és olyan epigenetikai változásokat idéz elő, amelyek utódnemzedékeken keresztül öröklődnek (18, 19) (2. ábra). Az epigenetikai módosítások a DNS reverzibilis és öröklődő változását okozzák, amelyek a kromatin szerkezetét és a génexpressziót szabályozzák, a DNS-szekvencia megváltoztatása nélkül. A környezeti tényezők, beleértve a bélmikrobióta hatását is, befolyásolhatják a szülői ivarsejtek epigenetikus programozását a pre- és posztnatalis időszakban (5). A programozásba bevont epigenetikai molekuláris mechanizmusok bizonyos betegségek, pl. az elhízás, cukorbetegség, szív- és érrendszeri betegségek, neurodegeneratív betegségek és rák kialakulásához vezethetnek az élet későbbi szakaszaiban. A környezeti expozíciók a későbbi életkorban is kifejtethetik káros hatásukat. A génexpresszióban az epigenetikai módosítások genetikai rendellenességeket okoznak a fejlődés során, vagy bizonyos betegségekre való fokozott fogékonyságot eredményeznek (20), melyek transzgenerációs öröklődnek még akkor is, ha az utód maga soha nem volt kitéve ennek a hatásnak (21). Jelenleg azonosított epigenetikai mechanizmusok a DNS-metiláció, kromatinremodelling, a hisztonfehérjék módosítása és a nem kódoló mikro-RNS (miRNS) okozta géncsökkentés. E lehetséges mechanizmusok alapos ismerete elengedhetetlen annak megértéséhez, hogy a környezeti expozíció hogyan vezethet örökletes fogékonysághoz olyan betegségekben, mint például az elhízás. Úgy tűnik, hogy a DNS-metiláció a legfontosabb epigenetikai mechanizmus a génexpresszió szabályozásában.

A DNS-metiláció egy olyan folyamat, amelyben a citozin átalakul 5-metilcitozinná (5-mC) a DNS-metiltranszferázok (DNMT) segítségével a CpG dinukleotidoknál. A metilcitozin-dioxigenáz (TET) enzimek a demetilálás révén a gén expresszióját újra aktiválhatják. A DNS-metiláció megakadályozza a transzkripciós faktorok (TF) kötődését a kötőhelyekhez, és befolyásolja a géntranszkripciót (22). A peroxisóma proliferátor aktivált γ -receptor (*PPAR γ*) gén CpG metilációja befolyásolja a *PPAR γ* expresszióját, amely összefüggésbe hozható az elhízással és a cukorbetegséggel (23). A hisztonfehérjék módosulásai az adipogenezis öt kulcsfontosságú szabályozó génjét, a CCAAT erősítő-kötő fehérje β (C/EBP β), a pre-adipocita-faktor-1 (Pref-1), az adipocita protein 2 (aP2), a *PPAR γ* és a C/EBP α géneket modulálják az adipocyták differenciálódása során (24). A kromatin-remodelling a kromatinarchitektúra dinamikus módosulása, mely megnyitja a hozzáférést a szabályozó TF fehérjéihez, és kondenzálja a DNS-t a génexpresszió szabályozására. A kromatinátalakító hisztonmódosító enzimek például hiszton-acetiltranszferáz (HAT), hiszton-deacetiláz (HDAC) (25). A miRNS-ek is kulcsszerepet játszanak az elhízásban. A miRNS 18–25 nukleotid hosszúságú, rövid, nem kódoló RNS-szekvenciák, amelyek génexpressziót szabályozhatnak géncsökkentéssel és poszttranszkripciós módosításokkal. Számos tanulmány kimutatta, hogy az egészséges táplálkozás pozitívan befolyásolhatja az egyéni epigenetikai profilt (26). A tárgyalt epigenetikai mechanizmusok mindegyike valószínűleg hozzájárul a transzgenerációs öröklődéshez, azonban továbbra is tisztázatlan milyen mértékben.

A zsírszövet adipogenezisében és lipogenezisében a TF-k kritikus szerepet játszanak (27). *PPAR γ* kulcsszerepet játszik az adipogenezisben a transzkripciós korepresszorokkal és koaktivátorokkal együtt (28). A korepresszorok HDAC-aktivitással rendelkeznek, melyek blokkolják a transzkripciós aktivitást. A koaktivátorok HAT-aktivitással rendelkeznek, az acetylcsoporthoz (-COCH₃) hozzákapcsolják a hisztonfehérjék lizin komponenséhez. Az összetevők dinamikus változása biztosítja a specifikus célgén transzaktivitását a központi transzkripciós hálózaton belül. A ligandum által aktivált *PPAR γ* a retinoid-X-receptorral (RXR) heterodimerizálódik, és a célgénhez kötődés után nemcsak elősegíti az adipocyták szaporodását és differenciálódását, hanem a zsírszövet inzulinérzékenységét is fokozza, amely növeli a zsírszövet tárolási hatékonyságát. A C/EBP α , C/EBP β és C/EBP δ is fontos tényezők az adipocita differenciálódásban. A szte-



3. ábra: A bélmikrobióta, gazdaszervezeti genom, metabolomika és transzkriptációs faktorok, valamint az étrend és a környezeti tényezők expozíciója közötti összefüggések

rol szabályozó elemet kötő protein-1 (SREBP1) elősegíti a trigliceridek szintézisét, továbbá fokozza a PPAR γ aktivitását, ami növeli az adipogén adipocita differenciálódást (29). A fenti TF-k mellett a ciklikus AMP válaszlem-kötő fehérje (CREB), az aktivált T-sejtek nukleáris faktora (NFAT), a kruppel-szerű faktor (KLF) és a forkhead transzkriptációs faktor (FOX) fehérjék befolyásolják az adipogenezist. (30). A NAD $^{+}$ -függő deacetiláz sirtuin-1 (SIRT1) dezacetilezésével gátolja az SREBP1-aktivitást, csökkenti a lipidtermelést. Jelenleg hét szirtuint azonosítottak emlőssőkben, amelyek szabályozzák az anyagcserét, a gyulladást, az oxidatív stresszt és a mitokondriális funkciót (31).

Kísérleti modellek alapján ismert, hogy a bélmikrobióta számos mechanizmus révén hozzájárulhat az elhízáshoz. Ma már elfogadott tény, hogy a táplálkozás és életmód, mint környezeti tényezők nagymértékben befolyásolják a bélmikrobióta összetételét (32). A magas zsírtartalmú étrend hatására csökken a mikrobióta diverzitása, növekszik a *Firmicutes* és *Oscillibacter* fajok és csökken *Bacteroidetes* és *Lactobacillus* baktériumok száma (33). A bélflóraváltozás okozta rövidláncú zsírsavak fermentációjának csökkenése hozzájárul a bélgát integritás károsodásához. A fokozott bélpermeabilitás következtében a keringésbe jutott baktériumkomponensek (DNS, LPS) a zsírszövet diszfunkcióját okozzák, melyre a szervezet alacsony fokú tartós szisztémás gyulladással reagál. Ez elhízáshoz és anyagcsere-betegségek kialakulásához vezet (15, 34). Az egyénre jellemző kóros mikrobióta kialakulásának feltételei átprogramozás révén elkezdődhetnek már a magzati életben, és folytatódhatnak az első két életévben. Bizonyítékok vannak arra, hogy a graviditás alatti anyai egészségtelen táplálkozás, később az anyatejes táplálás hiánya, az első élethónapokban alkalmazott antibiotikum szorosan összefügg az utódok elhízásával (35). Az epigenetikai hatások érvényesülésére az élet első 1000 napja a legérzékenyebb

életszakasz. A prevenció számára is ez a legalkalmasabb periódus.

Az elhízás komplex patogenezeise indokolja a genetikai tényezők, a TF-ek, a mikro- és makrokörnyezeti hatások (bélmikrobióta) elemzését (36). Az elemzés megkönnyíti a személyre szabott prognosztikai, diagnosztikai és terápiás megközelítéseket (3. ábra). A rendszerszemlélet és az adatok számítógépes felhasználása lehetővé teszi az elhízás eredményesebb megelőzését és hatékonyabb kezelését.

Megbeszélés

A genetikai tényezők döntő szerepet játszanak az egyén elhízásra való hajlamában. Az elhízás genetikai meghatározottsága állandó, de esetenként ez a hatás változik. A monogén és szindrómás elhízások ritkák, az esetek kb. 5%-ban fordulnak elő. Az obesitas döntően poligén, multifaktoriális. A sok génpolimorfizmus mellett döntő szerepe van a kóros környezeti tényezőknek az elhízás kialakulásában (5). Az elmúlt két évtizedben vizsgálták az elhízás genetikai tényezőit, a genomra kiterjedő kapcsolódási vizsgálatok (GWLS), valamint a genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok (GWAS) és a jelölt gének azonosítása révén. GWAS tanulmányok sok elhízásra hajlamosító gént (127 lókuszt az emberi genomon) azonosítottak. Az egy nukleotid-polimorfizmus (SNP) és az állatmodellek genom szintű vizsgálatait javasolják az elhízással kapcsolatos gyakori génváltozások meghatározására. GWAS eredmények közül az első elhízásra hajlamosító gén az *FTO* volt (37). Ez a gén jár a legnagyobb elhízási kockázattal. Humán- és állatkísérletek azt mutatják, hogy az *FTO* szerepet játszik az étvágy szabályozásában, növeli a táplálékfelvételt, és csökkenti a jóllakottság érzését (38). GWAS több más olyan génváltozatot fedezett fel, amely a BMI-hez, a derékkörfogathoz és a derék-csípő arányhoz kapcsolódik (39). Az elhízást okozó génmutációk kulcsfontosságúak az étvágy és az anyagcsere szabályozásában. Különösen a leptin-melanokortin rendszerhez kapcsolódó gének vesznek részt az elhízás patogenezésében. Ezen felfedezések ellenére sem lehet az elhízást alapvetően genetikai tényezőkre visszavezetni. Egyre több a bizonyíték arra, hogy az elhízás és a kapcsolódó szövődmények összefüggnek a környezetszennyező anyagokkal (obezogének), a megváltozott életmóddal és életstílussal, a bélmikrobióta megváltozásával (dysbiosis). E tényezők a szükségletet meghaladó energiabevitelen túl, epigenetikai mechanizmusok révén is súlygyarapodást és kóros anyagcsere folyamatokat válthatnak ki (40).



Következtetések, javaslatok

A WHO kidolgozott stratégiái ellenére továbbra is kihívás marad az elhízás hatékony kezelése (41). Az emelkedő gyakorisága részben epigenetikai átalakulás következménye lehet. A sejtek genomja egyaránt tartalmaz öröklött DNS és epigenetikai információkat. A két specifikus tényező közötti kölcsönhatás hangolja össze a sejtek, szövetek működését. A korai életszakasz (a fogantatástól 2 éves korig) kritikus időszak, amely alatt a környezeti tényezők programozhatnak adaptációs mechanizmusokat, melyek mind szerkezetileg, mind funkcionálisan érintik a sejteket. A sejtek epigenetikai módosulása során a génexpresszió megváltozik, és az imprinting a sejtosztódás során átadódik az utódsejtekbe. Egyre több bizonyíték támasztja alá az epigenetika részvételét az elhízásban (8). Az epigenetikai öröklődés mechanizmusainak alapismerete nagy jelentőséggel bír a megelőzésben és

kezelésben. Az első beavatkozás az ideális feltételek megteremtésére az élet első 1000 napja a magzat, illetve csecsemő/kisded egészséges táplálása. Később is bármely életkorban az energiafelvétel/leadás egyensúlyának megteremtésével célszerű megakadályozni a felesleges energiatárolást. Ugyanakkor eubiosisra kell törekedni. A dysbiosis kezelésének hatásos módszere a bélmikrobióta összetételének javítása, melyet a prebiotikumok és probiotikumok alkalmazásával érhetünk el. A bélmikrobióta összetételének megváltoztatásának drasztikus módja a széklet mikrobióta transzplantáció. A jövő terápiás lehetőségeit a centrális étvágy szabályozók bővíthetik. PI. DNS-metiltranszferáz-gátlók (DNMTis), a fehérje-arginin-metiltranszferáz-gátlók (PRMTis), a hiszton-acetiltranszferáz-inhibitorok (HATi), a hiszton-deacetiláz-gátlók (HDACi), a szirtuinaktiváló vegyületek (STAC) és a hiszton-demetilező inhibitorok (HDMis) kifejlesztése.

Summary

Complex pathogenesis of obesity. Biological mechanisms involved in the development of obesity. Literature review

Ságodi L et al. Faculty of Health University of Miskolc

Obesity is a multifactorial disease caused by genes that regulate energy homeostasis, appetite, weight, and dysregulation of transcriptional and metabolic pathways. Genetic predisposition is always present, but in 95% of cases, harmful micro (intestinal microbiota) and macro environmental factors play a crucial role in the development of obesity. Environmental effects through epigenetic modification may modify the expression of genes in obesity without altering DNA structure. Knowledge of complete genomics, transcriptomics, and microbiomics data may reveal obesity-related gene expression signaling that contributes to the development of better therapeutic interventions. Our aim is to help treat obesity by reviewing the mechanisms identified and to identify metabolic abnormalities associated with obesity by using it as a biomarker.

KEYWORDS obesity, genetics, environmental factors, epigenetics, transcription factors

Irodalom

1. Janssen F, Bardoutsos A, Vidra N. Obesity prevalence in the long-term future in 18 European countries and in the USA. *Obes Facts*. 2020; 13:514-27.
2. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, et al. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med*. 2019; 17:1-13.
3. Romieu I. On behalf of the IARC working group on Energy Balance and Obesity. Dossus L, Barquera S, Blotière HM, et al. Energy balance and obesity: What are the main drivers? *Cancer Causes Control*. 2017; 28:247-58.
4. Chiurazzi M, Cozzolino M, Orsini R C, et al. Impact of Genetic Variations and Epigenetic Mechanisms on the Risk of Obesity. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:9035.
5. Dubern B. Genetics and Epigenetics of Obesity: Keys to Understand. *Rev Prat*. 2019; 69:1016-9.
6. Gawlik A, Salonen A, Jian C, al. Personalized approach to childhood obesity: Lessons from gut microbiota and omics studies. Narrative review and insights from the 29th European childhood obesity congress. *Pediatric Obesity*. 2021; e12835.
7. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:706978.
8. Chiurazzi M, Di Maro M, Cozzolino M, et al. Mitochondrial Dynamics and Microglia as New Targets in Metabolism Regulation. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21:3450.
9. Yupanqui-Lozano H, Bastarrachea RA, Yupanqui-Velazco ME, et al. Congenital Leptin Deficiency and Leptin Gene Missense Mutation Found in Two Colombian Sisters with Severe Obesity. *Genes*. 2019; 10:342.
10. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, et al. Genetics of Severe Obesity. *Curr. Diabetes Rep*. 2018; 18:1-9.
11. Huvenne H, Dubern B, Clément K, et al. Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes. Facts*. 2016; 9:158-73.
12. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann. New York Acad. Sci*. 2013; 1281:178-90.
13. Ranadive SA, Vaisse C. Lessons from extreme human obesity: Monogenic disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am*. 2008; 37:733-51.
14. Xu B., Xie X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. *Nat. Rev. Neurosci*. 2016; 17: 282-92.
15. Di Blasio AM. Faculty Opinions recommendation of Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007; 356:237-47.
16. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022; 23(2): 120-33.
17. Doulla M, McIntyre A D, Hegele RA, et al. A novel MC4R mutation associated with childhood-onset obesity. *Paediatr Child Health*. 2014; 19:515-8.
18. Martínez JA, Milagro FI, Claycombe KJ, et al. Epigenetics in Adipose



- Tissue, Obesity, Weight Loss, and Diabetes. *Adv. Nutr.* 2014; 5:71-81.
19. Skinner MK. Environmental Epigenetics and a Unified Theory of the Molecular Aspects of Evolution: A Neo-Lamarckian Concept That Facilitates Neo-Darwinian Evolution. *Genome Biol Evol.* 2015; 7:1296-302.
 20. Mohajer N, Joloya E M, Seo J, et al. Epigenetic Transgenerational Inheritance of the Effects of Obesogen Exposure. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:787580.
 21. Morgan DK, Whitelaw E. The role of epigenetics in mediating environmental effects on phenotype. *Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Prog.* 2009; 63:109-17.
 22. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2019; 29:1028-44.
 23. Sánchez J, Picó C, Ahrens W, et al. Transcriptome analysis in blood cells from children reveals potential early biomarkers of metabolic alterations. *Int J Obes.* 2017; 41:1481-1488.
 24. Ma X, Wang D, Zhao W, et al. Deciphering the Roles of PPAR γ in Adipocytes via Dynamic Change of Transcription Complex. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:473.
 25. Kim JB, Wright HM, Wright M, et al. ADD1/SREBP1 activates PPAR γ through the production of endogenous ligand. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:4333-7.
 26. Chatterjee R, Vinson C. CpG methylation recruits sequence specific transcription factors essential for tissue specific gene expression. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1819:763-70.
 27. Volberg V, Yousefi P, Huen K, et al. CpG Methylation across the adipogenic PPAR γ gene and its relationship with birthweight and child BMI at 9 years. *BMC Med Genet.* 2017; 18:7-10.
 28. Micelli C, Rastelli G. Histone deacetylases: structural determinants of inhibitor selectivity. *Drug Discov Today.* 2015; 20:718-35.
 29. Lee JH, Lee HH, Ye BJ, et al. TonEBP suppresses adipogenesis and insulin sensitivity by blocking epigenetic transition of PPAR γ . *Sci Rep.* 2015; 5:10937.
 30. Huang Q, Ma C, Chen L, et al. Mechanistic Insights Into the Interaction Between Transcription Factors and Epigenetic Modifications and the Contribution to the Development of Obesity. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:370.
 31. Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Sirtuins and Type 2 Diabetes: Role in Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:187.
 32. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018; 555: 210-5.
 33. Olsthoorn L, Vreeken D, and Kiliaan A J. Gut Microbiome, Inflammation, and Cerebrovascular Function: Link Between Obesity and Cognition. *Front Neurosci.* 2021; 15:761456.
 34. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021; 320(3):C375-C391.
 35. Li Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front. Genet.* 2018; 9:1-13.
 36. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals From the Gut Microbiota to Distant Organs in Physiology and Disease. *Nat Med.* 2016; 22:1079-89.
 37. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* 2007; 3:e115.
 38. Singh RK, Kumar P. Mahalingam K. Molecular Genetics of Human Obesity: A Comprehensive Review. *C R Biol.* 2017; 340 (2):87-108.
 39. Wang T, Ma X, Peng D, et al. Effects of Obesity Related Genetic Variations on Visceral and Subcutaneous Fat Distribution in a Chinese Population. *Sci Rep.* 2016; 6:20691.
 40. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of Obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016; 140:151-84.
 41. Phan HD, Nguyen T, Bui PL, Pham TT, Doan TV, Nguyen, et al. Overweight and Obesity Among Vietnamese School-Aged Children: National Prevalence Estimates Based on the World Health Organization and International Obesity Task Force Definition. *PloS One.* 2020; 15:e0240459.

Útravaló tudnivaló

- Az elhízás multifaktoriális betegség, döntően az energia homeosztázis zavara miatt következik be.
- A szabályozásban genetikai és epigenetikai, környezeti (mikro és makró), metabolikus tényezők, és transzkripció faktorok vesznek részt.
- A patogenezis összetett hatásainak elemzése lehetővé teszi az elhízás személyre szabott prognózisát, diagnózisát és kezelését.
- A rendszerszemlélet biztosítja az elhízás hatékonyabb kezelését, illetve megelőzését.
- A gyermekgyógyászati tevékenység legeredményesebbnek tekinthető periódusa az élet első 1000 napja.

Tesztkérdések

1. Miért szükséges a gyermekeknél az elhízás patogenezisében szerepet játszó tényezők ismerete?

- a) Lehetővé teszi az elhízás személyre szabott prognosztikai, diagnosztikai terápiás megközelítését.
- b) Az elhízásban szereplő gének azonosítását biztosítja.
- c) Nincs gyakorlati jelentősége.

2. Az elhízás kialakulásában az epigenetikai mechanizmusok fontos szerepet játszanak. Melyik állítás igaz?

- a) Az epigenetikai módosítások az energia homeosztázisban szereplő gének reverzibilis és öröklődő változatát okozzák a DNS-szekvencia megváltozása nélkül.
- b) Az elhízás kialakulásában döntő a genetikai tényezők szerepe, a környezeti hatásoknak nincs szerepük.
- c) Az epigenetikai módosulások reverzibilisek, nem befolyásolják az adipogenezisben, lipogenezisben szereplő transzkripció faktorok hatását.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorvosarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

A rotavírus hepatotrop hatásának vizsgálata vérképző őssejt transzplantált gyermekekben

Szkiba Zsófia dr.¹, Csordás Katalin dr.², Goda Vera dr.², Hau Lídia dr.², Kassa Csaba dr.², Kertész Gabriella dr.², Stréhn Anita dr.², Kriván Gergely dr.², Kállay Krisztián dr.²

¹Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet; Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

²Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály; Budapest (Igazgató: Vályi-Nagy István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szkiba Zsófia dr.

1089 Budapest, Üllői út 86.

E-posta: zsofi.szkiba@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Kutatásunkban vizsgáltuk, hogy őssejt-transzplantált gyermekek rotavírus-fertőzése esetén szignifikánsan gyakrabban mérhető-e máj nekroenzimszint-emelkedés normál populációhoz képest.

Vizsgálatunk során őssejttranszplantált, rotavírus-fertőzött és alapbetegséggel nem rendelkező, rotavírus-fertőzött gyermekek májenzim értékeit hasonlítottuk össze.

Szignifikáns GOT ($p<0,01$), GPT ($p=0,04$), összes bilirubin- ($p=0,01$) és konjugált bilirubin- ($p=0,01$) szint-emelkedés, valamint albumin- ($p<0,01$) és globulin- ($p<0,01$) szint-csökkenés volt mérhető. A GGT ($p=0,06$) szintben trendszerű eltérést tapasztaltunk.

Megfigyeléseink szerint felmerül a rotavírus hepatotrop hatásának lehetősége, melyet figyelembe kell venni az őssejt-transzplantált gyermekek emelkedett májenzim értékeinek differenciáldiagnosztikája során.

KULCSSZAVAK vérképző őssejt transzplantáció, rotavírus-gastroenteritis, transzaminázérték-emelkedés

A rotavírus a *Reoviridae* családba tartozó duplaszálú RNS-vírus. A virion 11 szegmentből álló örökítőanyagát egy hármasszögletű kapszid réteg veszi körül, kialakítva ikozaéder alakját. A rotavírus-infekció az egyik leggyakoribb oka a 6–24 hónapos gyermekek súlyos gastroenteritisének. Jellemzően faecalis úton terjed, leggyakrabban szennyezett kéz, evőeszköz közvetítésével (1, 2). A klinikum változatos, tünetmentes hordozás, enyhe vizes hasmenés, illetve súlyos, kiszáradáshoz vezető hányással és lázzal társuló hasmenés egyaránt előfordulhat, a jellegzetes klinikai triász a hasmenés, hányás és láz. Immunkompetens gyermekekben a súlyos megbetegedés szövődményeként kialakulhat kiszáradás, melyhez elektroliteltolódás és metabolikus acidosis társulhat. A betegség átlagosan 3–7 napig tart, súlyosabb esetben akár két hétig is elhúzódhat (3). A kórokozó kimutatásához enzim-immunoassay-t, illetve latexagglutinációs tesztet használnak (4). A kórházba került gyermekek elsősorban tüneti terápiában részesülnek. A kiszáradás megelőzésére és kezelésére különböző összetételű orális rehidrációs oldatok állnak rendelkezésre; eredménytelen orális rehidráció esetén nasogastri-

cus szonda levezetésére, esetleg intravénás folyadék- és elektrolitpótlásra lehet szükség (5). A rotavírus-fertőzés megelőzésére jelenleg két, szájon át alkalmazható vakcina érhető el Európában, az élő attenuált, humán eredetű rotavírus törzset tartalmazó Rotarix, illetve az 5 élő humán-bovin reassortáns rotavírus törzsből álló RotaTeq (6–8). A vérképzőőssejt-transzplantált gyermekek legyengült immunstátuszuk következtében fokozottan hajlamosak a fertőzésekre. Az átültetést megelőző myeloablatív terápia, immunszuppresszív gyógyszerek, illetve az esetlegesen kialakuló graft versus host (GvHD) növeli a fertőzéses szövődmények kockázatát. Meghatározó tényező még a donor és recipiens közötti HLA-kompatibilitás. Az átültetést követő immunszupprimált időszakot klinikai és immunológiai jellemzők alapján három részre lehet osztani, mely intervallumokra különböző fertőző ágensek jellemzők. Az átültetést követő 2–4 hétben (pre-engraftment fázis) a fő kockázati tényező a neutropenia, illetve a nyálkahártya károsodás. Ebben az időszakban jellemzően bakteriális fertőzések fordulnak elő. A transzplantációt követő 2–3. hónapban (korai post-engraftment periódus) a



GvHD és immunszuppresszív terápiája által előidézett infekciók, illetve a katéterasszociált fertőzések jellemzők. Ebben az időszakban az enterális baktériumok mellett egyes vírusok (adenovírus, BK-vírus, légúti vírusok), a *Pneumocystis jirovecii*, illetve gombák (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) által okozott fertőzések gyakorisága növekszik meg. Az átültetett sejtek megtapadását követő harmadik hónap elteltével kezdődik a késői szakasz, melyben a varicella-zoster vírus, illetve tokos baktériumok által okozott fertőzések jelennek meg. Az ekkor fellépő krónikus GvHD jelentős kockázatot jelent a kezelésére alkalmazott immunszuppresszív terápia, illetve az immunrendszer helyreállítását lassító hatása miatt (9).

Saját megfigyelésünk, hogy allogén őssejttranszplantált, rotavírus-fertőzött gyermekeknél gyakran észlelni jelentős májenzimszint-emelkedést, illetve elhúzódó kórházi tartózkodást. Kutatásunkban azt vizsgáltuk, hogy a transzplantált gyermekek rotavírus-fertőzésében szignifikánsan gyakrabban mérhető-e máj nekroenzimszint emelkedése normál populációhoz képest, illetve szignifikánsan több napot töltenek-e kórházban az infekció miatt.

Módszerek

Kutatásunk során két gyermekcsoportot vizsgáltunk. A transzplantációs (TX) csoportba a Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekhematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztályán 2007–2018 között allogén őssejt-transzplantáción átesett, rotavírus-fertőzött gyermekek kerültek. A kutatást esetlegesen torzító tényezők számának csökkentése érdekében kizártunk minden olyan esetet, amikor fel-

merült egyéb hepatotrop vírus szerepe a májenzimszint-emelkedés hátterében (pl. cytomegalovírus, Epstein–Barr-vírus, adenovírus). Ugyancsak kizáró tényezőnek bizonyult, ha a gyermek a májműködést befolyásoló társbetegségben szenvedett, illetve a rotavírus-fertőzéssel párhuzamosan fennálló, májat érintő GvHD zajlott. Ennek megfelelően alakult ki a vizsgált időszak 248 allogén őssejt-transzplantált gyermekéből a 9 fős TX csoport. A kontroll csoportba Intézetünk Gyermekinfektológiai Osztályára 2019.01.01 – 2020.08.16 között felvett rotavírus-fertőzött gyermekek kerültek. Így jött létre a 117 fős ROTA csoport.

Az adatgyűjtés retrospektív módon történt. Demográfiai paraméterként vizsgáltuk a gyermekek nemét és életkorát, valamint a transzplantáltak körében az átültetés és a fertőzés között eltelt időt. A TX csoportba 6 fiú és 3 lány került, medián életkoruk a fertőzés kezdetekor 8 év (1–14) volt, szemben a ROTA csoporttal, ahol a 70 fiúból és 47 lányból álló csoport medián életkora mindössze 2 év (0,04–15) volt. Vizsgáltuk továbbá a transzplantációk indikációját. 4 esetben akut leukaemia állt a háttérben (3 akut lymphoid leukaemia, 1 akut myeloid leukaemia). β -thalassaemia major, illetve myelodysplasia vezetett további két gyermek transzplantációjához. További két betegnél primer immunhiányos állapot (Wiskott–Aldrich-szindróma, X-kromoszómához kötött limfoproliferatív betegség) fennállása miatt döntöttek az átültetés mellett. Végül egy esetben mucopolysaccharidosis I. típusa indikálta a beavatkozást.

Transzplantációs paraméterként vizsgáltuk a donorok típusát, az átültetés során használt graftot, a beavatkozást megelőző kondicionálási módszert, illetve a transzplantációt követő GvHD kialakulását (1. táblázat).

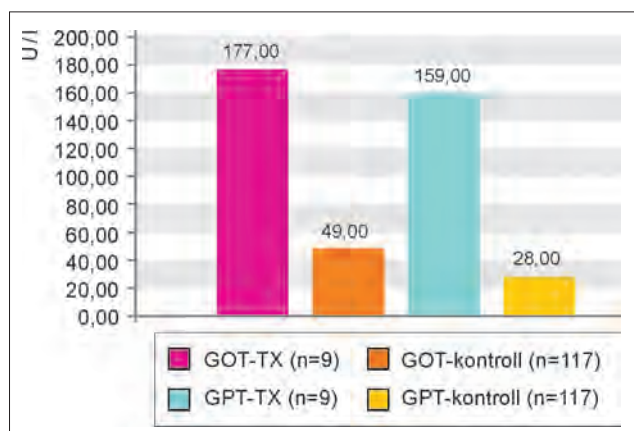
1. táblázat: Transzplantációs paraméterek. A TX csoportban vizsgáltuk az őssejt donor típusát, az átültetés során alkalmazott graftot, a beavatkozást megelőző kondicionálási módszert, illetve feljegyeztük, hogy a transzplantációt követően kialakult-e GvHD és amennyiben igen, az mely szerveket érintette

Diagnózis	Donor	Graft	Kondicionálás	GvHD
Akut lymphoid leukaemia (ALL)	idegen	periféria	myeloablatív	Gr.2 bél, Gr.1 bőr, máj
Wiskott–Aldrich-szindróma	idegen	csontvelő	myeloablatív	Gr.3 bőr
X-kromoszómához kötött limfoproliferatív betegség	testvér	csontvelő	redukált	Gr.4 bél, Gr.2 bőr Gr.3 máj
B-thalassaemia major	idegen	csontvelő	redukált	-
Myelodysplasia	idegen	csontvelő	redukált	-
Akut myeloid leukaemia	idegen	csontvelő	myeloablatív	-
Mucopolysaccharidosis I.	idegen	köldökvér	myeloablatív	Gr.3 bőr
ALL	idegen	csontvelő	myeloablatív	-
ALL	idegen	periféria	myeloablatív	bőr



Laborértékek közül a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), gamma-glutamil-transzferáz (GGT), alkalis foszfatáz (ALP), szérum összes (Se össz. Bi) és konjugált bilirubin (Se konj. Bi), valamint albumin- és globulinszinteket vizsgáltuk; a rotavírus-fertőzés során talált legmagasabb, illetve legalacsonyabb értékeket a transzplantáció előtt mért normál szintekhez viszonyítottuk.

A betegség lefolyásának elemzéséhez feljegyeztük a rotavírus-fertőzés következtében kórházban, illetve intenzív osztályon töltött napok számát. A rotavírus infekció igazolása a vírus antigén székletből történő kimutatásával történt. A vizsgált időszak kezdetét az első pozitív, végét pedig az első negatív rotavírus teszt határozta meg, ezzel elkerülve az egyéb okok miatt kórházban töltött napok torzító hatását.

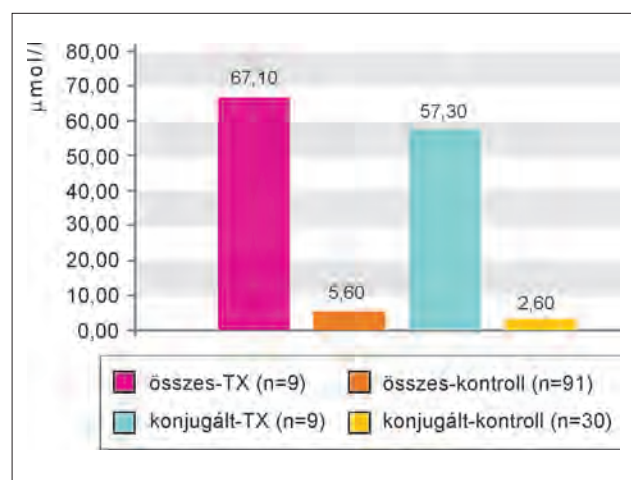


1. ábra: Glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT; $p<0,01$) és glutamát-piruvát-transzamináz (GPT, $p=0,04$) szintek rotavírus-fertőzött TX és kontroll csoportban

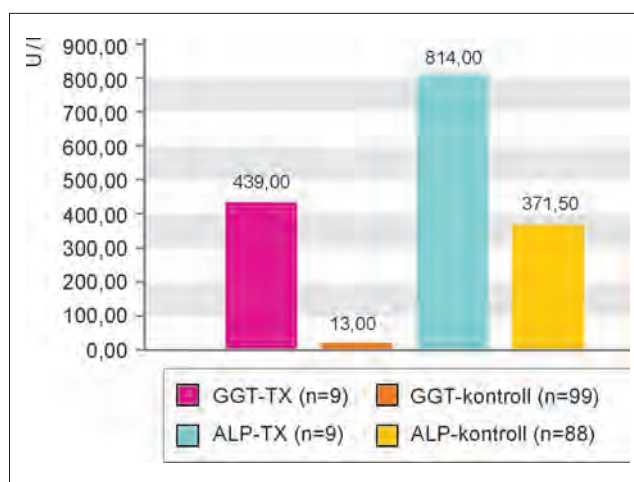
Eredmények

A TX csoportban az átültetés és a rotavírus-fertőzés között medián 44 nap (17–296) telt el. A csoport 9 betegéből négyen életüket veszítették a későbbiekben fellépő fertőzések, illetve sokszervi elégtelenség következtében. Ez az adat is mutatja, hogy a transzplantált gyermekek egy igen sérülékeny, immungyenge betegcsoportot alkotnak.

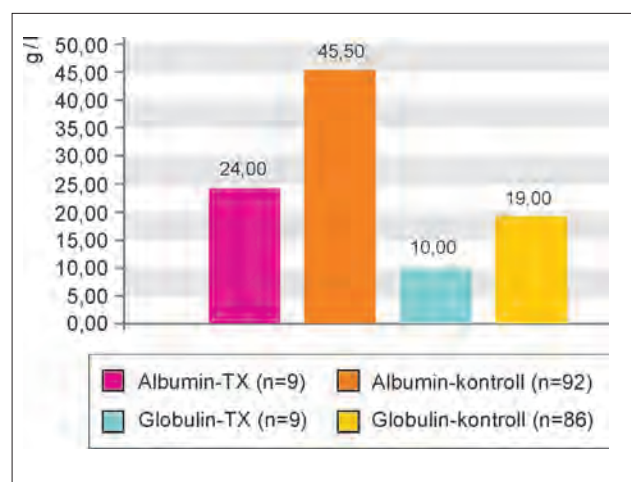
A TX csoportban 177 U/l (76–401 U/l) medián GOT-értéket mértünk, szemben a ROTA csoport 49 U/l-ével (19–104 U/l). A különbség szignifikánsnak ($p<0,01$) bizonyult. A GPT-szintekben ugyancsak szignifikáns eltérést ($p=0,04$) tapasztaltunk. Míg a transzplantáltak körében 159 U/l (40–781 U/l) medián értéket mértünk, addig a kontroll csoportban 28 U/l-t (11–92 U/l) jegyeztünk fel (1. ábra).



3. ábra: Szérum összes ($p=0,01$) és konjugált bilirubin ($p=0,01$) szintek a rotavírus-fertőzött TX és kontroll csoportban



2. ábra: Gamma-glutamil-transzferáz (GGT; $p=0,06$) és alkalis foszfatáz (ALP; $p=0,16$) szintek rotavírus-fertőzött TX és kontroll csoportban



4. ábra: Albumin- ($p<0,01$) és globulin ($p<0,01$) szintek rotavírus-fertőzött TX és kontroll csoportban

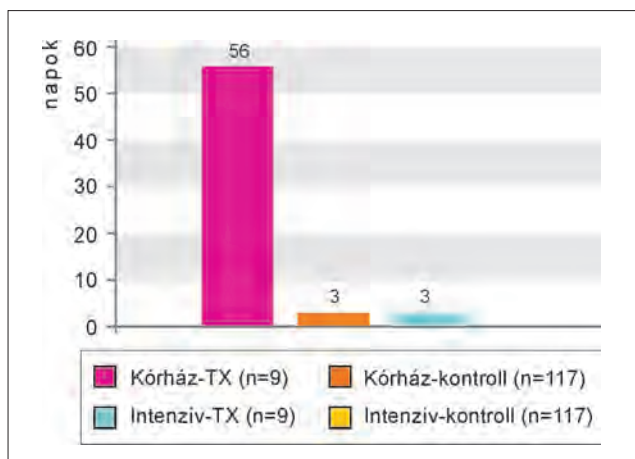


A medián GGT a TX csoportban 439 U/l (21–3880 U/l) volt, míg a ROTA csoportban 13 U/l (5–121 U/l), a két csoport között trendszerű eltérés igazolódott ($p=0,06$). A transzplantáltak körében a medián ALP szint 814 U/l (302–5742 U/l) volt, ezzel szemben a kontroll csoportban 371,5 U/l (142–718 U/l), a két csoport közötti különbség nem bizonyult sem szignifikánsnak, sem trendszerűnek ($p=0,16$) (2. ábra).

A TX csoportban 67,1 $\mu\text{mol/l}$ (7,7–243,9 $\mu\text{mol/l}$) medián szérumszintet mértünk, a ROTA csoport 5,6 $\mu\text{mol/l}$ -jével (1,3–60,6 $\mu\text{mol/l}$) szemben, mely különbség ugyancsak szignifikánsnak bizonyult ($p=0,01$). A konjugált bilirubin értékek mediánja a transzplantált gyermekek körében 57,3 $\mu\text{mol/l}$ (1,7–171,4 $\mu\text{mol/l}$) volt, míg a kontroll csoport gyermekei között 2,6 $\mu\text{mol/l}$ (0,5–11 $\mu\text{mol/l}$), szignifikáns eltéréssel a két csoport között ($p=0,01$) (3. ábra).

Szignifikánsan gyakrabban tapasztaltunk albumin-, illetve globulinszint csökkenést a transzplantált gyermekekben. Az albuminszint a TX csoportban 24 g/l (18–35 g/l), míg a ROTA csoportban 45,5 g/l (31–53 g/l) volt ($p<0,01$). A globulinszint a transzplantált gyermekeknél 10 g/l (8–16 g/l), a kontroll csoportban pedig 19 g/l (9–31 g/l) volt ($p<0,01$) (4. ábra).

A betegség lefolyását jellemző paraméterek közül a rotavírus miatt kórházban töltött napok száma a TX csoportban medián 56 (8–98) nap, a ROTA csoportban medián 3 (1–15) volt, mely ugyancsak szignifikáns eltérésnek bizonyult a két csoport között ($p<0,01$). A fertőzés következtében intenzív osztályon töltött napok száma a transzplantált gyermekek között medián 3 (0–30) nap, a kontroll gyermekek körében medián 0 (0–4) nap volt, mely eltérés trendszerűnek bizonyult ($p=0,05$) (5. ábra).



5. ábra: Kórházban ($p<0,01$), illetve intenzív osztályon ($p=0,05$) töltött napok száma rotavírus-fertőzött TX és kontroll csoportban

Megbeszélés

Az összejt-transzplantált, rotavírus-fertőzött gyermekek körében szignifikánsan gyakrabban mértünk GOT- ($p<0,01$), illetve GPT- ($p=0,04$) szintemelkedést a kontroll csoporthoz képest. A GGT ($p=0,06$) szintben azonban mindössze trendszerű, míg az ALP értékekben sem szignifikáns, sem trendszerű eltérést nem találtunk. A máj nekroenzimek obstrukciós enzimekkel szemben tapasztalt jelentősebb emelkedése felveti a rotavírus következtében kialakuló hepatocellularis károsodás lehetőségét, szemben a várt, fertőzés miatt gyuladt nyálkahártya által okozott obstrukcióval.

A rotavírus transzaminázszintet befolyásoló hatását vizsgálták Kovacs és mtsai, akik hasmenés és kiszáradás miatt hospitalizált csecsemők májenzimértékeit elemezték. A rotavírus-pozitív esetekben magasabb medián GOT-, GPT-értékeket találtak, mint az egyéb patogén okozta megbetegedésekben. Felvetették, hogy a rotavírus gastroenteritisben gyakori eltérés lehet a transzaminázszint-emelkedés (10).

Grimwood és mtsai 39 rotavírus gastroenteritis miatt hospitalizált immunkompetens gyermek GOT-, illetve GGT-értékeit vizsgálták. Míg a GOT-szintekben mérsékelt emelkedést tapasztaltak, a GGT-értékek a normál tartományban maradtak. Felvetették, hogy a GOT, mint kevésbé májspecifikus enzim emelkedése nem a hepatocellularis károsodás eredménye, hanem a gastrointestinalis infekció következtében károsodott enterocytákból származik, mely elméletet a GGT párhuzamos emelkedésének elmaradása is alátámaszt (11).

Ugyanakkor Teitelbaum és mtsai, akik ugyancsak ép immunrendszerű, rotavírus-fertőzött gyermekeket vizsgáltak, 75 betegből 15-nél (20%) mind a GOT- (80 IU/l), mind a GPT- (56 IU/l) érték emelkedését találtak. Mivel a GPT egy relatíve specifikus marker a májkárosodásra, a betegek 20%-ában tapasztalt párhuzamos emelkedés alapján elvetették azt a feltevést, hogy az eltérést egyedül a károsodott enterocyták okoznák. A transzaminázszintek ALP-vel szemben tapasztalt emelkedése alapján felvetették a hepatocellularis károsodás lehetőségét (12).

Az előbbi kutatások alapján elmondható, hogy immunkompetens, rotavírus-fertőzött betegek körében is előfordulhat mérsékelt transzaminázszint-emelkedés, azonban ezek nagy részében elsősorban a kevésbé májspecifikus GOT-szintekben tapasztalt emelkedést. Valószínűsíthető, hogy immunkompetens gyermekekben a rotavírus-fertőzés következtében mindössze enyhe, átmeneti májkárosodás alakul ki. Ezzel szemben kutatásunkban mind a GOT, mind a májkárosodást specifikusabban jelző GPT-szintekben szignifikáns emelkedést tapasztaltunk a transzplantáltak köré-



ben, mely eredmény megerősítheti azt a feltevést, hogy immungyenge betegekben jelentősebb májkárosodás alakulhat ki a rotavírus-fertőzés következtében.

További kutatási lehetőség a feltételezett hepatocellularis károsodás bizonyítása. Ehhez biopsiára lenne szükség, melyet számos tényező nehezít. A transzplantált gyermekeknél komoly veszélyt jelenthetnek az alacsony thrombocytaszám következtében fellépő vérzések, így fokozott kockázattal járna egy invazív mintavétel elvégzése. A kontroll csoportban ugyanakkor felesleges kockázatnak tennénk ki a kutatásunk szerint mindössze medián 3 napos kórházi kezelést igénylő hasmenéssel érkező gyermeket. Tekintve, hogy a vizsgálat eredménye nagy valószínűséggel nem jelentene változást a terápia szempontjából, etikailag ugyancsak kifogásolható lenne egy ilyen invazív beavatkozást elvégezni, pusztán a patomechanizmus tisztázásának céljából. Megoldást jelenthet a jóval alacsonyabb morbiditással és mortalitással járó transjugularis májbiopsia-vétel. Jelenleg azonban csak néhány centrumban van mód az eljárás elvégzésére (13).

Osztályunkon jelenleg is zajlik kutatás azzal kapcsolatban, hogy a transzplantált gyermekekben a mikrobiom mennyiségi és minőségi értelemben is megváltozik, ennek megfelelően az egészséges gyermekekre kevésbé jellemző, illetve rájuk kisebb veszélyt jelentő vírusok jelenhetnek meg gastrointestinalis rendszerükben. Elképzelhető, hogy a bél meggyengült barrier funkciója következtében rotavírus átjut a bélfalon és extraintestinalis tüneteket okoz.

A vírus extraintestinalis manifesztációját kutatták *Gilger és mtsai*, akik 4 rotavírus-fertőzött immundeficiens gyermek szövettani mintáit vizsgálták. Kutatásukban sikerült kimutatni a rotavírus antigént a májban és vesében, mely alapján feltételezhető a fertőzés extraintestinalis manifesztációja. Fontos megemlíteni azonban, hogy a gyermekeknél a rotavírus-infekcióval párhuzamosan egyéb fertőzések is fennálltak, valamint rendelkeztek olyan betegségekkel, melyek befolyásolhatták a kapott patológiai eredményeket (14).

A transzplantált gyermekek körében szignifikánsan gyakrabban tapasztaltunk albumin- ($p < 0,01$) és globulin- ($p < 0,01$) szint csökkenést a kontroll csoporthoz képest. Elképzelhető, hogy az átültetést követő különböző fertőzések, illetve megváltozott mikrobiom következtében a bél nyálkahártyája át-

eresztővé válik, amely albuminvesztést eredményez.

Az összejt-transzplantált betegekben fellépő rotavírus okozta gastroenteritis lefolyását elemezték *Liakopoulou és mtsai*. A 21 fős betegcsoport medián életkora 6,5 év volt. A fertőzések 62%-a a transzplantációt követő 100 napon belül lépett fel (medián 16 nap) és az esetek több, mint felében társult hozzá akut vagy krónikus GvHD. A fertőzés jellemzően hasmenés és hányás formájában manifesztálódott, a tünetek medián 15 napig tartottak. Fontos megemlíteni, hogy 12 gyermeknél a rotavírus mellett más patogén is jelen volt, náluk tovább tartott a vírusűrtés és a betegség lefolyása is elhúzódóbb volt (15).

Kutatásunkban szignifikánsan több napot töltenek kórházban rotavírus-fertőzés következtében a transzplantált gyermekek, mint a kontroll csoport. Míg az immunkompetens gyermekek mindössze medián 3 napot tartózkodtak kórházban, addig a transzplantált betegek esetén ez medián 56 nap volt. Ez a közel két hónap jelentős terhet ró mind a beteg gyermek családjára, mind az egészségügyi ellátórendszerre. Továbbá a transzplantált gyermekek medián 3 napos intenzív ellátásra szorultak, ezzel szemben az immunkompetens betegek közül mindössze egyetlen gyermeket kellett intenzív osztályon ápolni, a kontroll csoport medián 0 napot töltött intenzív osztályon.

Kutatásunk alapján felmerül a rotavírus hepatotrop hatása, melyet figyelembe kell venni az összejt-transzplantált gyermekek emelkedett májenzim értékeinek differenciáldiagnosztikája során.

A kutatás eredményeit torzító tényező lehet a májat érintő GvHD, mely a TX csoportban két gyermeknél lépett fel. Az első betegnél a GvHD az átültetést követő 24. napon jelentkezett, míg a fertőzés a 296. napon indult. A második gyermeknél bár a két kórkép közel párhuzamosan zajlott, klinikailag elvetették a GvHD szerepét az emelkedett májenzimértékek hátterében. További torzító tényező lehet egy esetlegesen májtoxikus gyógyszer (pl. azol gombaprofilaxis). Vizsgálatunk során ilyen nem fordult elő. Fontos megjegyezni, hogy a transzplantált gyermekek sokszor súlyos alapbetegségekkel rendelkeznek, melyek érinthetik a májat is, befolyásolva ezzel a kapott eredményeket. Végül meg kell említeni, hogy a vizsgált időszakban a laboratóriumban metodikaváltás történt az ALP-szint mérésében.



Summary

Study of the hepatotropic effect of rotavirus in children with hematopoietic stem cell transplantation

Zsófia Szkiba M.D.; Heim Pal Children's Hospital

We investigated whether an increase in liver enzyme levels can be measured significantly more frequently in children with hematopoietic stem cell transplantation during rotavirus infection compared to the normal population.

We compared the liver enzyme parameters of rotavirus infected stem cell transplanted children and rotavirus infected children without underlying disease.

A significant increase in GOT ($p < 0,01$), GPT ($p = 0,04$), total bilirubin ($p = 0,01$) and direct bilirubin ($p = 0,01$) levels and a decrease in albumin ($p < 0,01$) and globulin ($p < 0,01$) levels were measured. We observed a trend-like difference in GGT ($p = 0,06$) levels.

Based on our study, the hepatotropic effect of rotavirus arises, which should be considered during the differential diagnosis of elevated liver enzyme values in children with stem cell transplants.

KEYWORDS hematopoietic stem cell transplantation, rotavirus gastroenteritis, transaminase elevation

Irodalom

1. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Prim* 2017 31. 2017 Nov 9; 3(1): 1-16.
2. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther*. 2005; 22(5): 476-87.
3. Esona MD, Gautam R. Rotavirus. *Clin Lab Med*. 2015 Jun 1; 35(2):363-91.
4. Kalocsai K. Rotavírusok. In: Tulassay T, editor. *Klinikai gyermekgyógyászat*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2018. 736.
5. Posovszky C, Buderus S, Classen M, Lawrenz B, Keller K-M, Koletzko S. Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Sep 11; 117(37): 615-24.
6. Rotarix | European Medicines Agency [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rotarix>
7. RotaTeq | European Medicines Agency [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rota-teq>
8. Keating GM. Rotavirus Vaccine (RotaTeq®). *Pediatr Drugs* 2006 83. 2012 Aug 22; 8(3):197-202.
9. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016 Aug 1; 22(8):505-14.
10. Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C, Overturf G, Portnoy B. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986; 5(6):873-7.
11. Grimwood K, Coakley JC, Hudson IL, Bishop RF, Barnes GL. Serum aspartate aminotransferase levels after rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr*. 1988 Apr 1; 112(4): 597-600.
12. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus Causes Hepatic Transaminase Elevation. *Dig Dis Sci* 2007 5212. 2007 Apr 12; 52(12): 3396-8.
13. Dohan A, Guerrache Y, Boudiaf M, Gavini J-P, Kaci R, Soyer P. Transjugular liver biopsy: Indications, technique and results. *Diagn Interv Imaging*. 2014 Jan 1; 95(1):11-5.
14. Gilger MA, Matson DO, Conner ME, Rosenblatt HM, Finegold MJ, Estes MK. Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr*. 1992 Jun 1; 120(6):912-7.
15. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D, Robinson S, Steward CG, Goulden NJ, et al. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005 368. 2005 Aug 22; 36(8):691-4.

Útravaló tudnivaló

- A vérképző őssejt-transzplantált gyermekekben az immunrekonstitúció alatt a súlyos és elhúzódó rotavírus-fertőzés kockázata magas.
- Őssejt-transzplantáción átesett gyermekekben a rotavírus-fertőzés nagyfokú májenzim emelkedéssel járhat.

Tesztkérdések

1. A korai post-engraftment periódusra jellemző kórokozó, KIVÉVE:

- a) adenovírus
- b) *Pneumocystis jirovecii*
- c) *Candida* spp.
- d) Varicella-zoster vírus
- e) enterális baktériumok

2. Melyik korosztályban áll a leggyakrabban rotavírus fertőzés a gastroenteritis hátterében?

- a) 2-6 hónap
- b) 6-24 hónap
- c) 2-3 év
- d) serdülőkor
- e) 65 év felett

3. A rotavírus-fertőzés szignifikáns következményei a májműködést jellemző laborparaméterekben, KIVÉVE:

- a) glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) érték emelkedése
- b) glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) érték emelkedése
- c) szérumalbumin szint-csökkenése
- d) szérumbilirubin-szint emelkedése
- e) szérumammónia-szint emelkedése

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztet jól megoldóknak!

A szívfrekvencia-variabilitás vizsgálata különböző életkorú egészséges gyermekekben

Oláh Alexandra dr.¹, Szűcs Mónika², Rácz Katalin dr.¹, Katona Márta dr.¹

¹SZTE, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

²SZTE, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged (Igazgató: Peták Ferenc dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Oláh Alexandra dr.

6720 Szeged, Korányi fasor 14–15.

E-posta: olah.alexandra@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) vizsgálata, az egymást követő szívciklusok változékonyságát mérő noninvazív módszer, mely az autonóm idegrendszer szinusz csomóra kifejtett hatását jellemzi. Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a HRV-ről gyermekkorban. Célunk egy korcsoportokra lebontott, nemek szerinti normál intervallum adatbázis létrehozása az egészséges gyermekek esetében.

Vizsgált gyermekek és módszerek: 24 órás Holter EKG-vizsgálaton átesett 261 fő egészséges gyermek HRV idő, és frekvencia domén értékeit határoztuk meg, illetve hasonlítottuk össze, nem és életkor (0–3, 4–6, 7–12, 13–18, 18+ év) szerinti felbontásban, Argusys-, illetve Labtech Holter EKG segítségével.

Eredmények: A HRV-értékek változást mutattak az életkor előrehaladtával, a fiatalabb korban szignifikáns nagyságrenddel. Nemek között jelentős különbséget nem találtunk.

Következtetés: A HRV-értékek életkor szerint változnak. Lényeges eltérés a HRV-értékek terén a nemek között nem volt az egészséges csoportjainkban. A 24 órás Holter EKG-val mért HRV-meghatározás egy megbízható, reprodukálható, fájdalomtalan és viszonylag olcsó módszer, mellyel a kardiális státusz egy új megközelítésből is nyomon követhető.

KULCSSZAVAK szívfrekvencia-variabilitás, frekvencia domén, idő domén, Holter EKG, autonóm idegrendszer

Bevezetés

A szívfrekvencia-variabilitás mérése, az egymást követő szívciklusok változékonyságát mérő nem-invazív módszer, mely az autonóm idegrendszer szimpatikus és paraszimpatikus komponenseinek szinuscsonomóra kifejtett hatását jellemzi. A szimpatikus idegrendszer pozitív chrono-, bathmo-, dromo-, luzi-, inotrop hatást, míg a paraszimpatikus idegrendszer negatív chrono-, bathmo- és dromotrop hatást fejt ki a szívben, ezen belül is a szinuscsonomóban a chronotrop és bathmotrop hatások érvényesülnek (1). Egy egészséges, intakt beidegzéssel rendelkező szívben az egymást követő szívciklusok folyamatos, fiziológias változékonysága figyelhető meg, mely az autonóm idegrendszer szinuscsonomóra gyakorolt hatásának köszönhető, minél nagyobb ez a különbség annál nagyobb a HRV. Számos módszer létezik az autonóm idegrendszer működésének vizsgálatára, ilyen a neminvazív módszerek közül pl. baroreflex-szenzitivitás (BRS)

mérése, bőr konduktancia teszt, HRV mérése Holter EKG-val, invazív módszerek közül pl. mikroneurográfia, mikrodialízis, farmakológiai blokádját a szimpatikus/paraszimpatikus idegrendszernek. A felsorolt vizsgálatok közül a nem-invazivitása, valamint az autonóm idegrendszer kardiális hatásainak legjobb vizsgálhatósága miatt a HRV mérése választandó.

A HRV különböző domének révén elemezhető, ezek a frekvencia, idő és geometriai domének (2). Az idő domén analízisa a szívfrekvenciában adódó változásokat és az egymást követő szívciklusok közötti intervallumokat. A szimpatikus aktivitást az összes normális ütés (NN) standard deviációja (SDNN), az átlagos NN ütések standard deviációja (SDANN) és az összes öt perc alatt mért NN ütések standard deviációja (ASDNN) jellemzi. Paraszimpatikus aktivitást a pNN50 és az RMSSD, a szimpatikus és paraszimpatikus aktivitást egyben az SDNN értéke tükrözi (1. táblázat) (1).

**1. táblázat:** HRV idő domén paraméterek

Idő domén paraméterek	Egység	Definíció
SDNN	ms	az összes NN-intervallum-standard deviációja
SDANN	ms	az egész felvétel összes 5 perces intervallumában mért NN-intervallumok átlagának a standard deviációja
SD (SDSD)	ms	az egymást követő NN-intervallumok különbségeinek a standard deviációja
RMSSD	ms	egymást követő NN-intervallumok különbségeinek négyzetének az összegének az átlagának a négyzetgyöke
pNN50	%	a különbség %-a olyan egymást követő NN-intervallumok esetén, ami nagyobb, mint 50 ms

A sinuscsomóban paraszimpatikus hatásra létrejövő hiperpolarizáció 400 ms alatt létrejön, míg a szimpatikus idegrendszer sinuscsomóra gyakorolt hatását másodpercek alatt fejti ki. A szimpatikus idegrendszer 7 s-nél rövidebb periódusidejű/0,15 Hz-nél nagyobb frekvenciájú szívfrekvencia-változásokat nem képes közvetíteni. Ezért csak a szimpatikus idegrendszer sinuscsomóra gyakorolt hatását a paraszimpatikus hatás nélkül nehéz jellemezni (3).

A frekvencia domén a szívfrekvencia periodikus oszcillációit írja le, különböző frekvenciákon és amplitúdókon, és információt ad az egymáshoz viszonyított intenzitásokról a sinuscsomóban. Matematikailag a gyors Fourier-transzformáció képezi az alapját, mely a szívfrekvencia-variabilitást különböző frekvenciájú komponenseire bontva vizsgálja, pl. a magas frekvenciájú légzési arrhythmiát

2. táblázat: HRV frekvencia domén paraméterek

Frekvencia domén paraméterek	Egység	Definíció	Frekvencia
Total power	ms ²	az össz. NN-intervallum közötti variancia	<0,4 Hz
ULF	ms ²	ultra-alacsony frekvencia	<0,003 Hz
VLF	ms ²	nagyon alacsony frekvencia	0,003–0,04 Hz
LF	ms ²	alacsony frekvencia	0,04–0,15 Hz
HF	ms ²	magas frekvencia	0,15–0,4 Hz
LF/HF arány		alacsony/magas frekvencia aránya	

és az alacsonyabb frekvenciájú változást létrehozó baroreflexet. Zajra, extrasystolákra érzékenyen változik (4). A frekvencia domén részéről a paraszimpatikus aktivitást a magas frekvencia (HF), a szimpatikus és paraszimpatikus aktivitást az alacsony frekvencia (LF), a szimpatovagális egyensúlyt pedig az LF/HF értéke tükrözi, melynek értéke felnőttkorban, nyugalmi állapotban 1 és 2 között van (2. táblázat) (1, 5).

A geometriai domén a normál RR-intervallum-szekvenciákból származik. Különböző geometriai ábrázolások léteznek, ilyen például a 24 órás hisztogram, a triangularis interpolációja az NN-intervallum hisztogramoknak, a Lorenz-görbék, valamint a leggyakrabban használt HRV triangularis index. A geometriai analízis előnye, hogy általa a nem sinus eredetű ütések és a zaj is könnyen kiszűrhetők.

Az alacsony HRV kardiális mortalitásban betöltött prognosztikus szerepe már régóta ismert. Az alacsony HRV és a magas kardiális mortalitás közötti kapcsolat a Framingham-tanulmány alapján a szív-és érrendszeri betegségben nem szenvedő átlagpopulációban is fennáll. Gyermekekben *Tory és munkatársai* vizsgálata alapján a gyermekkori veselégtelenségben is megfigyelhető a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése alapján az autonóm diszfunkció, mely a glomerularis filtrációs ráta (GFR) csökkenésével romlik. A transzplantált betegekben azonban a GFR növekedésével jelentős javulás látható, mely az autonóm diszfunkció reverzibilitását bizonyítja. A csökkent HRV a myocardialis diszfunkciót hamarabb jelezheti, mint, ahogy az képalkotó eszközzel detektálható volna (4).

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a HRV-ről gyermekkorban, hiányzik egy korcsoportokra lebontott, nemek szerinti normál intervallum adatbázis az egészséges gyermekek esetében. Több cikk hivatott egészséges gyermekekről Holter EKG-val készült HRV-paraméterek meghatározására. Ezen cikkek limitációja legtöbbször a létszámban, a korcsoportonkénti felbontás hiányában, a rövidebb – 1 perces, 5 perces – EKG-felvételekben, továbbá mindezek miatt a kevés HRV-paraméter mérésében áll (6–8).

Vizsgált gyermekek és módszer

Célunk az egészséges gyermekek HRV-értékeinek meghatározása, nemek (férfi-f, nő-n) szerinti és korcsoportonkénti (csecsemő-kisded: 0–3 év, kisgyermek: 4–6 év, preadoleszcens: 7–12 év, adoleszcens: 13–18 év, fiatal felnőtt: 18+ év) felosztásban.

Egészséges gyermekek esetében a kiválasztási kritériumaink a következők voltak: ismert betegségben nem szenvedő, a szívre, keringési rendszerre



hatással lévő gyógyszert nem fogyasztó gyermekek és fiatal felnőttek; akiknél fizikális vizsgálattal, EKG-val, Holter EKG-val, echokardiográfiával kóros eltérés nem volt kimutatható.

Az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek-egészségügyi Központjában vizsgált 261 fő egészséges gyermek HRV idő és frekvencia domén értékeit hasonlítottuk össze, nem, illetve életkor szerinti felbontásban. A 24 órás Holter EKG-val felvett adatokat Argusys (ArguScan A3) és Labtech (Labtech Ltd. Cardiospy v5.04.03.) számítógépes szoftverekkel analizáltuk.

Az egészséges csoportban 155 fő HRV-értékeit határoztuk meg Argusys program segítségével, Labtech programmal 106 fő egészséges gyermek adatait elemeztük. Időközben Argusys programról Labtech programra történő váltásra, a Labtech

program több és részletesebb információval szolgáló volta miatt döntöttünk.

A feltevésünk volt, hogy a frekvencia, illetve idő domén részéről a különböző korcsoportokban más-más normál intervallum mérhető, illetve kérdésünk volt, hogy a nemek között, azonos korcsoportban szignifikáns különbség mérhető-e a vizsgált gyermekek esetében.

Eredmények

Az egészséges gyermekek esetén, a fent részletezett életkor és nem szerinti felbontásban kétmintás t-próba segítségével hasonlítottuk össze az Argusys, illetve Labtech programok által mért HRV

3. táblázat: Kontroll-egészséges gyermekek HRV idő domén értékei életkor szerinti lebontásban (Argusys-program)

Nem	Korcsoport (év)	n (fő)	SDNN mean (ms)	SDNN SD (ms)	SDANN mean (ms)	SDANN SD (ms)	ASDNN mean (ms)	ASDNN SD (ms)	pNN50 mean (%)	pNN50 SD (%)	RMSSD mean (ms)	RMSSD SD (ms)
f	0–3	1	99,00	-	93,00	-	37,00	-	10,00	-	34,00	-
f	4–6	9	129,80	41,73	143,6	100,1	77,44	29,38	23,56	14,37	75,11	36,07
f	7–12	21	162	45,25	137	39,87	89,38	27,9	30,62	13,15	80,43	34,02
f	13–18	43	170,8	59,76	144,7	55,88	90,77	32,56	24,72	15,47	71,05	38,08
f	18–	5	201,00	38,71	175,40	30,41	101,40	25,87	28,00	12,25	68,00	25,17
n	0–3	1	90,00	-	93,00	-	51,00	-	13,00	-	47,00	-
n	4–6	8	132,00	73,66	104,50	54,35	74,00	41,20	22,88	18,04	76,38	52,21
n	7–12	15	124,7	28,38	108,6	22,41	65,67	22,36	20,33	14,52	57	32,02
n	13–18	48	161,9	37,37	146,5	44,31	83,25	25,82	25,58	11,81	68,9	29,05
n	18–	4	139,25	45,09	127,50	44,67	66,00	18,76	17,50	11,68	51,50	25,11

4. táblázat: Kontroll egészséges gyermekek HRV frekvencia domén értékei életkor szerinti lebontásban (Argusys-program)

Nem	Korcsoport (év)	n (fő)	VLF mean (ms ²)	VLF SD (ms ²)	LF mean (ms ²)	LF SD (ms ²)	HF mean (ms ²)	HF SD (ms ²)	LF/HF mean	LF/HF SD
f	0–3	1	316,00	-	352,00	-	449,00	-	0,78	-
f	4–6	9	480,2	148,3	506,2	160	502,8	167,2	1,027	0,1287
f	7–12	21	594,5	140,1	657,3	160,4	585	133,2	1,136	0,1818
f	13–18	43	607	171,8	635,9	170,2	496,9	137,6	1,313	0,2529
f	18–	5	693,20	121,07	766,00	55,89	541,00	112,99	1,45	0,23
n	0–3	1	279,00	-	330,00	-	364,00	-	0,91	-
n	4–6	8	465,25	194,41	500,38	194,14	446,62	132,23	1,14	0,32
n	7–12	15	470	127,3	506,3	149,5	521,4	153,7	0,9876	0,1897
n	13–18	48	551,2	124,1	614,3	145,3	536,4	121,8	1,17	0,2534
n	18–	4	465,25	98,06	556,25	144,71	452,25	124,60	1,25	0,14

frekvencia és idő domén értékeket, szignifikáns különbségnek a $p < 0,05$ értéket vettük.

Korcsopontonként és nem szerinti felbontást követően, fiúknál a 0–3, 4–6, 7–12, 13–18 éves, lányok esetében a 7–12, 13–18 éves korosztályban volt elegendő adatunk a két program statisztikai összehasonlítására. Minden vizsgálható csoportban a HRV frekvencia domén értékei terén szignifikáns különbséget találtunk, a Labtech programmal magasabb HRV frekvencia domén értékeket mértünk. Fiúkban a 0–3, 4–6 éves korosztályban az LF/HF érték, a 7–12 és 13–18 éves korosztályban az LF, HF, LF/HF értékekben, lányoknál a 7–12, 13–18 éves korosztályukban szintén az LF, HF, LF/HF értékekben mértünk szignifikánsan magasabb értékeket Labtech programmal. Idő domén terén az alkalmazott statisztikai próbával szignifikáns különbséget nem találtunk a két program között. Így a két program által vizsgált gyermekek értékeit külön választ-

tottuk, átlagot és standard deviációt számoltunk az idő domén SDNN, SDANN, ASDNN, pNN50, rMSSD, a frekvencia domén VLF, LF, HF, LF/HF értékei terén (3–6. táblázatok). Az általunk használt Labtech programmal az ASDNN, illetve VLF értékek nem meghatározhatók. A két program által a frekvencia domén terén mért szignifikáns különbségek, illetve az idő domén terén látott szignifikáns különbség hiánya, a Labtech és Argusys programok által a HRV frekvencia spektrális elemzésére használt különböző (nonparametrikus, illetve parametrikus) módszerekkel magyarázható.

Egészséges gyermekekben az egymást követő korcsoportjainkban varianciaanalízissel a HRV-értékek növekvő tendenciát mutattak, a fiatalabb korcsoportok között szignifikáns nagyságrenddel (1–4. ábrák).

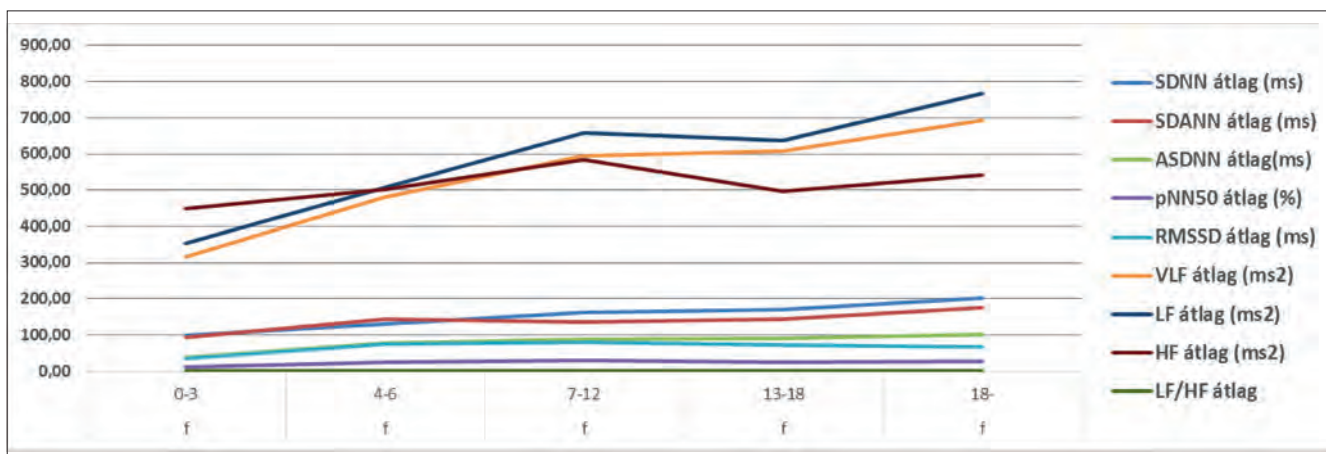
Egészséges csoportjainkban, nem, illetve életkor szerinti lebontásban és a két program különválasz-

5. ábra: Kontroll-egészséges gyermekek HRV idő domén értékei életkor szerinti lebontásban (Labtech-program)

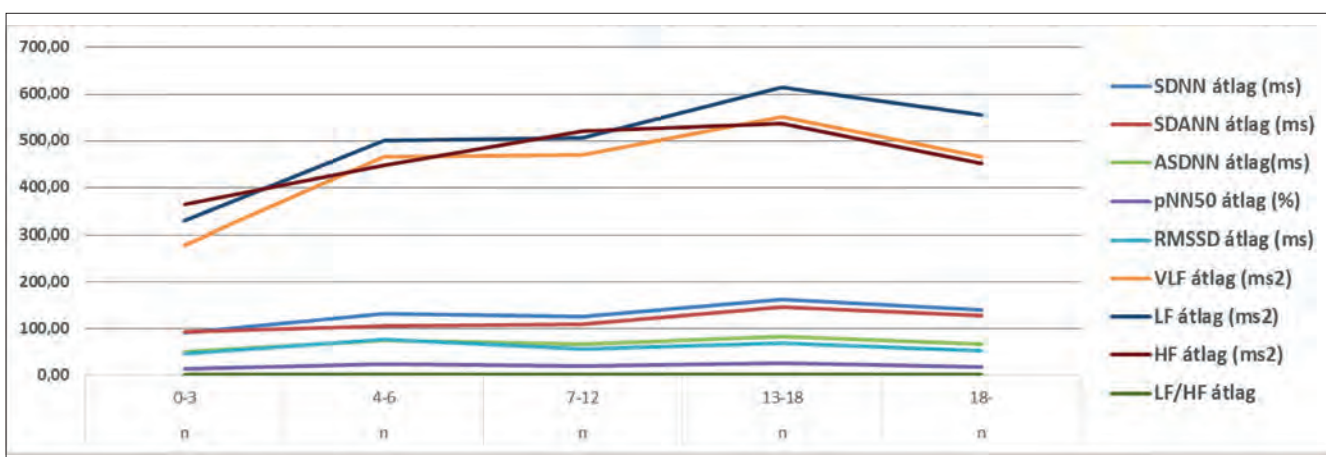
Nem	Korcsoport (év)	n (fő)	SDNN mean (ms)	SDNN SD (ms)	SDANN mean (ms)	SDANN SD (ms)	ASDNN mean (ms)	ASDNN SD (ms)	pNN50 mean (%)	pNN50 SD (%)	RMSSD mean (ms)	RMSSD SD (ms)
f	0–3	4	69,25	21,48	55,25	16,88	-	-	4,603	4,716	26	11,34
f	4–6	3	103,3	11,02	84,33	7,506	-	-	13,93	7,759	55,33	24,03
f	7–12	18	146,7	43,46	119,3	33,35	-	-	27,58	18,37	70,56	44,09
f	13–18	31	166,5	42,3	143	39,47	-	-	20,24	11,85	52,84	21,24
f	18–	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n	0–3	1	124	-	93	-	-	-	22,51	-	92	-
n	4–6	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n	7–12	11	135,4	35,35	109,6	33,83	-	-	23,13	15,05	60,55	25,96
n	13–18	38	157,9	39,16	134	36,14	-	-	21,47	14,85	62,34	36,22
n	18–	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

6. táblázat: Kontroll-egészséges gyermekek HRV frekvencia domén értékei életkor szerinti lebontásban (Labtech-program)

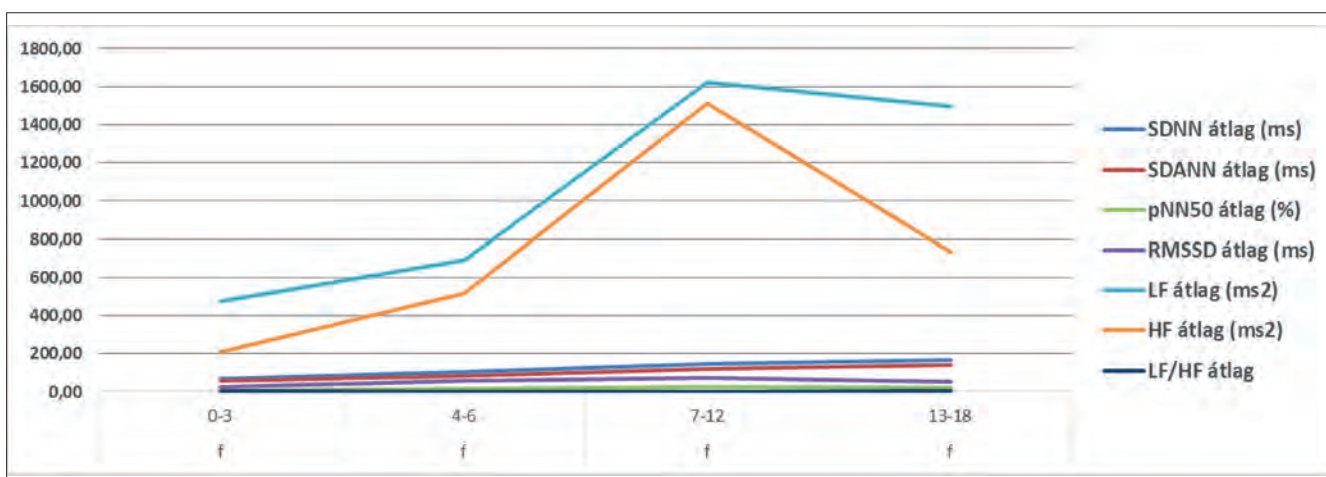
Nem	Korcsoport (év)	n (fő)	VLF mean (ms ²)	VLF SD (ms ²)	LF mean (ms ²)	LF SD (ms ²)	HF mean (ms ²)	HF SD (ms ²)	LF/HF mean	LF/HF SD
f	0–3	4	-	-	478,1	394,4	210,8	179	2,4	0,3727
f	4–6	3	-	-	691,9	110,8	516,4	183,1	1,439	0,4413
f	7–12	18	-	-	1622	1074	1514	1491	1,625	0,7623
f	13–18	31	-	-	1498	852,1	729,4	508,3	2,346	0,9328
f	18–	0	-	-	-	-	-	-	-	-
n	0–3	1	-	-	1151	-	1182	-	0,9731	-
n	4–6	0	-	-	-	-	-	-	-	-
n	7–12	11	-	-	1198	715,7	841,1	649,5	1,736	0,6662
n	13–18	38	-	-	1307	781	932,8	878,9	1,809	0,6638
n	18–	0	-	-	-	-	-	-	-	-



1. ábra: HRV-értékek változása egészséges fiúkban – Argusys programmal mért értékek



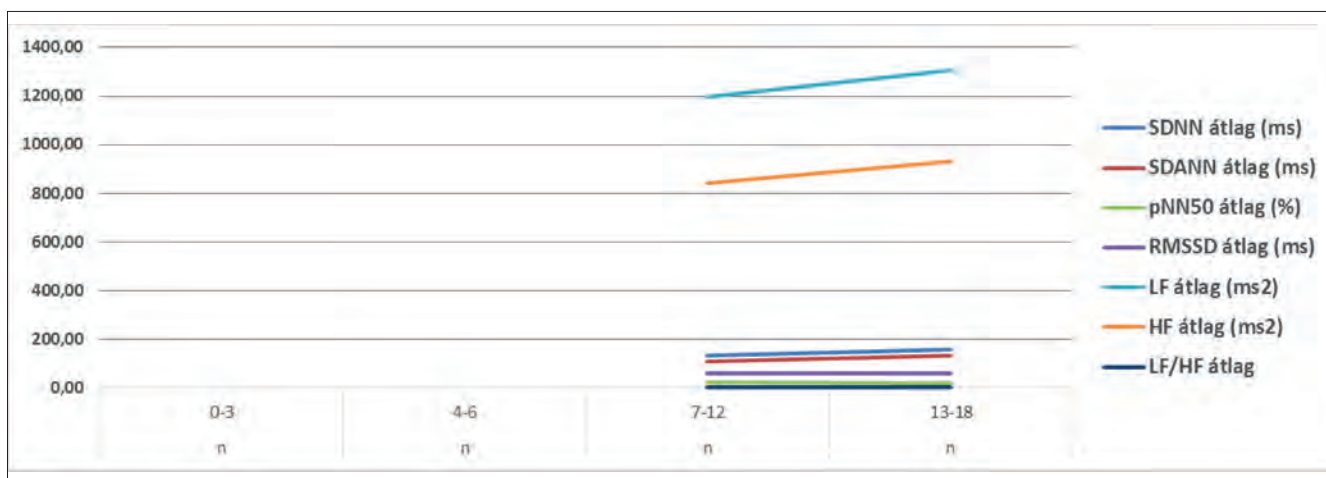
2. ábra: HRV-értékek változása egészséges lányokban – Argusys programmal mért értékek



3. ábra: HRV-értékek változása egészséges fiúkban – Labtech programmal mért értékek

tását követően, az azonos életkorú fiúk és lányok HRV-értékeit kétszempontos ANOVA-val elemeztük, a páronkénti összehasonlításokat Bonferroni-korrekcióval kiegészített két-mintás t-próbával vé-

geztük, szignifikáns különbségnek $p < 0,05$ -t tekintettük. Argusys programmal a 0–3 éves korosztályban a kevés főre való tekintettel statisztikai program nem volt futtatható, a 4–6 éves korosztályban



4. ábra: HRV-értékek változása egészséges lányokban – Labtech programmal mért értékek

nemek között nem volt szignifikáns különbség. A 7–12 éves korcsoportban minden általunk vizsgált frekvencia, illetve idő domén paraméter fiúkban szignifikánsan magasabbnak bizonyult. A 13–18 éves korosztályban az LF/HF, a 18 év felettiekben a VLF- és LF-értékek mutatott szignifikánsan magasabb értékeket a fiúk esetében. Labtech programmal a kevés létszámú 0–3, 4–6 éves korosztály nem volt vizsgálható, a 7–12 éves korosztályban nemek között a vizsgált paraméterekben nem volt szignifikáns különbség. A 13–18 évesek között az LF/HF szignifikánsan magasabbnak bizonyult fiúkban.

Megbeszélés és következtetés

A HRV-értékek életkor szerinti változást mutatnak, így a különböző korcsoportokhoz tartozó normál tartományok meghatározása elengedhetetlen feladat. A legtöbb kutatás pozitív korrelációt írt le a gyermek életkora, valamint a HRV-frekvencia és idő domén értékei között, mely a paraszimpatikus idegrendszer szívre gyakorolt hatásának fokozott aktivitására utal az életkor előrehaladtával gyermekkorban. Ez a növekedés a csecsemő és kisdédkorban a legkifejezettebb, majd kisgyermekkoról serdülőkor végéig az értékek növekedési ütemének lassulása látható, melyet a mi vizsgálatunk is alátámasztanak (9, 10).

Egészséges gyermekeknél azonos korcsoportban, nemek között összehasonlítva a HRV-értékeket, az irodalomban nincs egyértelmű álláspont. Néhány kutatásban nemek között nem találtak szignifikáns különbséget, míg más kutatásokban a fiúknál magasabb HRV-értékeket határoztak meg (11–13). A vizsgálatunkban szignifikáns eltérést találtunk a HRV értékek terén, nemek között Argusys programmal a 7–12 éves korcsoportban minden általunk

vizsgált frekvencia, illetve idő domén paraméter, míg a 13–18 éves korosztályban az LF/HF fiúkban szignifikánsan magasabbnak bizonyult. Labtech programmal a 7–12 éves korosztályban nemek között a vizsgált paraméterekben nem volt szignifikáns különbség, viszont a 13–18 évesek között az LF/HF bizonyult szignifikánsan magasabbnak fiúkban. Ezen adatok kifejezettebb vagotoniát feltételeznek lányokban, mint fiúkban. A szív autonóm modulációjában a női nemi hormonok a muszkarinreceptoron ható kolinerg hatást facilitálják. Lányokban a serdülőkor előtti alacsonyabb, majd a magasabb vagus aktivitást összefüggésbe hozták az emelkedő ösztrogén szinttel. Állatmodellekben androgén hormonok alkalmazásával a n. vagus szívre gyakorolt hatásának csökkenését tapasztalták, valamint androgén antagonisták adása az ellenkező hatást váltották ki. Fiúkban az androgének növekvő szintje hozzájárul a prepubertásban tapasztalható, lányokhoz viszonyított relatív paraszimpatikus dominanciához, majd a serdülőkorban tapasztalható csökkent vagusaktivitáshoz (14). Az irodalmi adatok áttekintése után, tudomásunk szerint, ekkora létszámú gyermekpopulációban, nem és életkor szerinti lebontásban, 24 órás Holter EKG segítségével még nem határozták meg a HRV idő és frekvencia domén értékeket. Az általunk készített normálérték-táblázatban jól látható, hogy néhány korcsoportban nem áll rendelkezésre elegendő adat, így ezekben a korcsoportokban a következtetésektől tartózkodtunk. A jelenleg közölt előzetes adatok, az adatbázisunk folyamatos bővülése mellett, bizonyos mértékű eltérést mutathatnak a jövőben. A továbbiakban tehát tervezzük bővíteni az egészséges gyermekek HRV-értékeiből készített adatbázisunkat, ugyanis ennek az adatbázisnak a jelentőségét adja, hogy a HRV mérése Holter EKG segítségével egy megbízható, reprodukálható, fájdalommentes és viszonylag olcsó módszer,



mellyel a kardiális státusz nyomon követhető. Továbbá tervezzük rendszeresen vizsgálni a szívbeteg gyermekek HRV-jét, amely kezdeti tapasztalataink alapján csökkent. Az irodalmi adatok alapján a HRV-érték csökkenése a myocardialis diszfunkciót hamarabb jelezheti, mint ahogy képalkotó eszközzel, pl. echokardiográfiával detektálható lenne az. Így további terveink között szerepel a conge-

nitalis vitiumos gyermekek HRV-értékeinek vizsgálata, ez alapján a legnagyobb rizikóval rendelkező, szívűtétet igénylő betegek kiválasztása, valamint egyéb, nem szívbeteg gyermekeknek tekintett betegek, pl. diabetes mellitusos, hematoonkológiai, pszichiátriai betegek HRV értékeinek vizsgálata is, ahol az autonóm innerváció érintett lehet (6).

Summary

Assessment of heart rate variability according to the age and gender of healthy children

Olah, Alexandra MD et al; Department of Pediatrics and Pediatric Health Center, University of Szeged

Purpose: Heart rate variability (HRV) is a noninvasive method, which reflects the activity of the autonomic nervous system on the sinus node. There is currently little data available on HRV in children. Our aim was to determine the normal values of HRV in healthy children regarding the age and gender of the patients. We analysed twelve-lead, 24-hour Holter electrocardiograms (ECG).

Methods: We compared the time and frequency domain of HRV, taken the age and gender into consideration in 261 healthy children. Twelve-lead, 24-hour Holter electrocardiograms were undertaken, Argusys and Labtech computer softwares were used to analyse the data.

Results and conclusion: HRV changes during child development, so there are different normal intervals for different age groups, and these must be determined with the help of a new database in the near future. Important significant gender difference was not found in our control group. Cardiac status can be followed-up with the determination of the HRV with 24-hour Holter ECG, which is a reliable, painless, reproducible and relatively cheap method.

KEYWORDS heart rate variability, frequency domain, time domain, Holter ECG, autonomic nervous system

Irodalom

1. Szatjzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Medical Weekly*, 2004; 134:514-22.
2. Electrophysiology T. Heart Rate Variability. *Circulation*, 1996; 93(5):1043-65.
3. Nederend I, Jongbloed M, de Geus E, et al. Postnatal Cardiac Autonomic Nervous Control in Pediatric Congenital Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2016; 3(2):16.
4. Tory K, Sallay P, Tóth-Heyn P, Szabó A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Signs of autonomic neuropathy in childhood uremia. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:25-8.
5. Gąsior J, Sacha J, Pawłowski M, et al. Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Frontiers in Physiology*, 2018. 9.
6. Rukmani MR, Seshadri SP, Thennarasu K, et al. Heart Rate Variability in Children with Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: A Pilot Study 2016; *Ann Neurosci*, 23:81-8.
7. Fazlıy, Ç. Pediatric Heart Rate Variability Normative Values Related to Average Heart Rate and Age in a Developing Country. *Online Journal of Cardiovascular Research*, 2019; 2(5).
8. van den Berg, M, Rijnbeek, P, Niemeijer, M, Hofman, A, van Herpen, G, Bots, M, Hillege, H, Swenne, C, Eijgelsheim, M, Stricker, B. and Kors, J, Normal Values of Corrected Heart-Rate Variability in 10-Second Electrocardiograms for All Ages. *Frontiers in Physiology*, 2018; 9.
9. Heragu, N, Scott W. Heart rate variability in healthy children and in those with congenital heart disease both before and after operation. *The American Journal of Cardiology*, 1999; 83(12):1654-7.
10. Seppälä S, Laitinen T, Tarvainen M, et al. Normal values for heart rate variability parameters in children 6–8 years of age: the PANIC Study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2013; 34(4): 290-6.
11. Faulkner M, Hathaway D, Tolley B. Cardiovascular autonomic function in healthy adolescents. *Heart & Lung*, 2003; 32(1):10-22.
12. Michels N, Clays E, De Buyzere M, et al. Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children. *European Journal of Applied Physiology*, 2012; 113(6):1477-88.
13. Bobkowski W, Stefaniak M, Krauze T, et al. Measures of Heart Rate Variability in 24-h ECGs Depend on Age but Not Gender of Healthy Children. *Frontiers in Physiology*, 2017. 8.
14. Koenig J, Rash JA, Campbell TS, et al. A Meta-Analysis on Sex Differences in Resting-State Vagal Activity in Children and Adolescents. *Front. Physiol.* 2017; 8:582.

Útravaló tudnivaló

- A szívfrekvencia-variabilitás (HRV) mérése, az egymást követő szívciklusok változékonyságát mérő neminvaszív módszer, mely az autonóm idegrendszer szimpatikus és paraszimpatikus komponenseinek sinuscsomóra kifejtett hatását jellemzi.
- A szívfrekvencia-variabilitás az idő, a frekvencia, illetve a geometriai domén révén értelmezhető.

- A HRV-értékek életkor szerint változnak, így különböző normál intervallumok jellemzik az egyes életkor szerinti csoportokat.
- A 24 órás Holter EKG-val mért HRV-meghatározás egy megbízható, reprodukálható, fájdalomtalan és viszonylag olcsó módszer, mellyel a kardiális státusz nyomon követhető.

Tesztkérdések

1. A szívfrekvencia variabilitás az alábbi domének leírásával jellemezhető:

- amplitúdó, idő, geometriai
- idő, frekvencia, energia
- idő, geometriai, frekvencia
- geometriai, energia, amplitúdó
- geometriai, idő, amplitúdó

2. A szívfrekvencia variabilitásra nem igaz:

- A HRV-értékek gyermekekben az életkor előrehaladtával változnak, így a különböző életkorokra jellemző HRV-értékek meghatározása elengedhetetlen feladat.
- Egy egészséges, intakt beidegzéssel rendelkező szívben az egymást követő szívciklusok folyamatos, fiziológiás változékonysága figyelhető meg, mely az autonóm idegrendszer szinuszcsomóra gyakorolt hatásának köszönhető.
- Az idő domén analízis a szívfrekvenciában adódó változásokat és az egymást követő szívciklusok közötti intervallumokat.
- A geometriai domén az NN-intervallum szekvenciákból származik. Különböző geometriai ábrázolások léteznek, ilyen például a 24 órás hisztogram és a HRV triangularis index.
- A legtöbb kutatás negatív korrelációt írt le a gyermek életkora, valamint a HRV frekvencia és idő domén értékei között.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

Orvosi tan- és szakkönyvek

Merkely Béla, Becker Dávid

SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZAT 1-2.

Jelen kiadvány számos ábra, kép, grafikon segítségével a klinikai alapoktól a legkorszerűbb diagnosztikus és terápiás eljárások bemutatásáig, a kardiológia területén érintettek széles körének szól, az orvostanhallgatóktól a szakorvosokig.

■ 215x275 mm ■ 936 oldal ■ Ára: 22 000 Ft*



Szegedi Nándor

KARDIOLÓGIA

Zsebkönyv (szak)vizsgára
készülőknek

■ 125x195 mm
■ 208 oldal
■ Ára: 4200 Ft*



Dr. Kiss Orsolya,
Dr. Merkely Béla,
Dr. Vágó Hajnalka

SPORTORVOSTAN

■ 125x195 mm
■ 196 oldal
■ Ára: 4000 Ft*

* Honlapunkról és a Legendus könyvesboltban tájékozódjon kedvezményes árainkról!

www.semmelweisikiado.hu

Egy gyakori, genetikailag determinált, örökletes arrhythmia szindróma ritka altípusa

Oláh Alexandra dr., Katona Márta dr.¹

SZTE, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged
(Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Oláh Alexandra dr.

6720 Szeged, Korányi fasor 14–15.

E-posta: olah.alexandra@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: Az Andersen–Tawil-szindrómát (ATS) a kamrai arrhythmia, fejlődési rendellenességek, illetve a periodikus paralysis triásza jellemzi, valamint gyakran társul kognitív funkciók terén való elmaradással. A szindróma kardiológiai tünettanát a tünetmentességtől a hirtelen szívhalálig terjedő skála jellemzi.

Betegek: Az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központjában gondozott 4 ATS-es gyermeket mutatjuk be. Ezen gyermekek esetén a diagnózis felállításának az idejében, a tünettanában és a terápiájában egyéni különbségek figyelhetők meg, mely a génmutáció változó penetranciájával és fenotipikus különbséggel magyarázható.

Összefoglalás: Az ATS diagnózisa felállítható a típusos klinikai tünetek, illetve a KCNJ2 gén mutációjának kimutatása alapján. Az EKG-felvételen észlelt megnyúlt korrigált QT-intervallum (QTc), periodikus paralysis, csökkent kognitív funkció, facialis dysmorphia esetén minden esetben gondoljunk ATS-re.

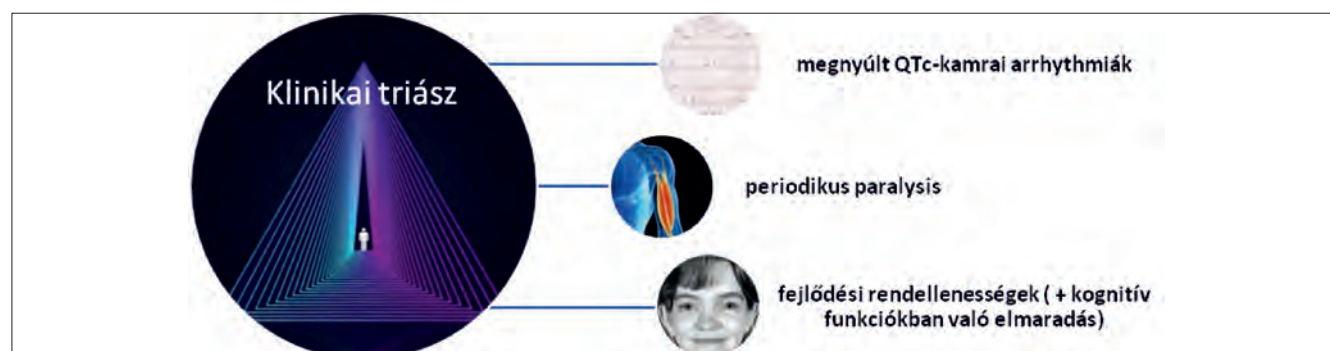
KULCSSZAVAK hosszú QT-szindróma, Andersen-Tawil-szindróma, klinikai triász, KCNJ2 gén

Bevezetés

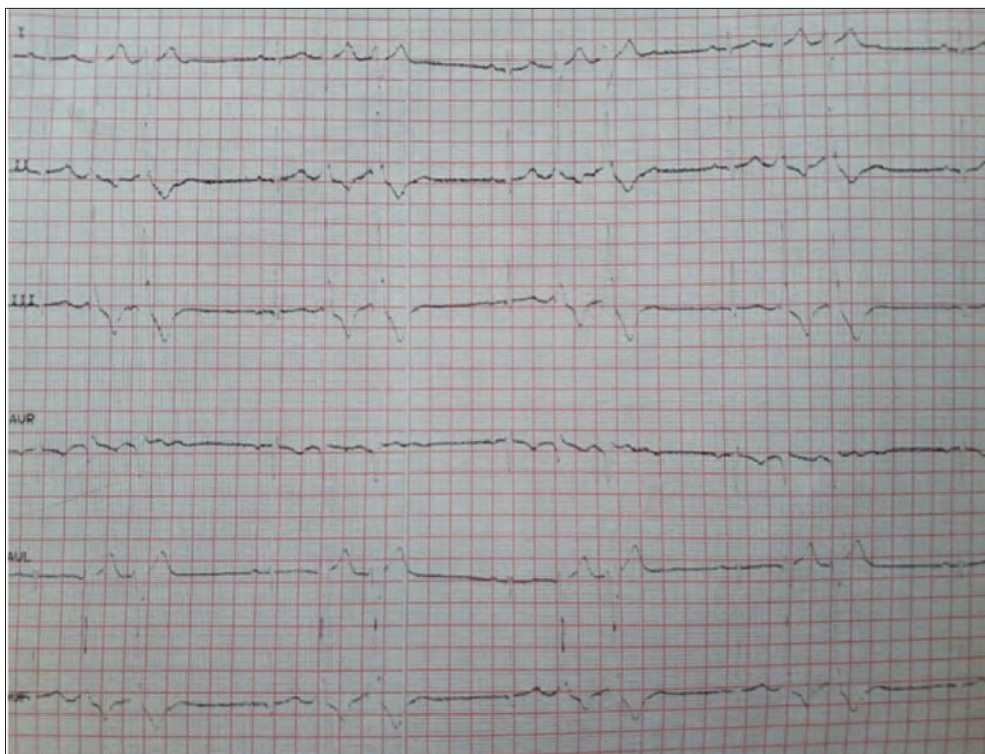
Az Andersen–Tawil-szindróma a hosszú QT-szindróma (LQTS) 7-es altípusa (LQT7), melyet a megnyúlt QTc, kamrai arrhythmia, periodikus paralysis és a craniofacialis és skeletális fejlődési rendellenességek triásza jellemez (1) (1. ábra).

A szindróma autoszóm domináns (AD) öröklődésmenetet mutat, a mutáció által érintett gén legtöbbször az I_{K1} -transzmembrán káliumáram létrejöttét biztosító, befelé irányuló K^+ -csatorna fő pórusfor-

máló alegységét, a Kir2.1-es fehérjét kódoló KCNJ2 gén (2). Kardiális tünettanát a gyakori kamrai extrasystolia (VES-lia) (2. ábra) és bidirekcionális kamrai tachycardia (VT) – a QRS tengely 180° -kal való változása minden egymást követő szívciklus esetén – (3. ábra) jellemzi. A nonkardiális tünetek közé a gyakran hypokalaemiával társuló periodikus paralysis, a craniofacialis, skeletális deformitások és a mentális elmaradás sorolandó. Az ATS diagnózisa a tünettan és a genetikai vizsgálaton alapszik (1) (1. táblázat).



1. ábra: Andersen-Tawil-szindrómát jellemző klinikai triász (forrás: saját ábra)



2. ábra: Kapcsolt monofokális kamrai extrasystolek (forrás: saját ábra)



3. ábra: Bidirectionalis kamrai tachycardia (forrás: <https://www.dovepress.com/bidirectional-ventricular-tachycardia-challenges-and-solutions-peer-reviewed-fulltext-article-VHRM>)

1. táblázat Andersen–Tawil-szindróma diagnosztikus kritériumai tünettan alapján (forrás: Veerapandiyan A, Statland JM, Tawil R. (2018) "Andersen-Tawil Syndrome" Gene Reviews, U.S. National Library of Medicine on internet <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1264/>)

Diagnózis valószínű	Tünet
1. eset: 2 tünet megléte a 3-ból	Periodikus paralysis Arrhythmia, prominens U-hullámok, VES, megnyúlt QTc vagy QUc Jellemző craniofacialis eltérések, kis kéz- és lábméret mellett min. 2 további eltérés: ■ szélesen álló szemek ■ alacsonyan ülő fülek ■ kis mandibula ■ kisujjat érintő clinodactylia ■ 2-3 ujjat érintő syndactylia
2. eset	A fenti tünetek közül 1 megléte, ha van elsőági családtag, akiben a fenti klinikai kritériumok közül 2 megtalálható



A gyakori VES-lia és a periodikus paralysis összefüggéséről először 1963-ban *Klein és munkatársai* számoltak be, a szindrómára jellemző klinikai triáshoz az 1970-es években *Andersen és munkatársai* írták le. 1994-ben a már Andersen-szindrómaként ismert betegség tünettartát *Tawil és munkatársai* tovább pontosították, és közölték diagnosztikus kritériumait (1. táblázat). 2003-tól ezt az örökletes arrhythmia szindrómát az elsőként leíró orvosok tiszteletként Andersen–Tawil-szindrómaként tartjuk számon. Az ATS prevalenciája megközelítőleg 1/1 000 000 (3).

A betegség patomechanizmusa

Az Andersen–Tawil-szindrómának sporadikusan előforduló és autoszóm domininánsan öröklődő formája is ismert, a mutáció által érintett gén a *KCNJ2* gén, mely leginkább a vázizomban és a szívizomban expresszálódik, a szívizomzatban belül is főleg a kamrák területén. Azon betegek, akikben ez a génmutáció kimutatható, alkotják az ATS 1-es, minden más ATS tünettart, *KCNJ2* gén mutáció nélkül mutató beteg az ATS 2-es altípust (4). Normál esetben a *KCNJ2* gén által kódolt kálium-ioncsatorna által létrehozott I_{K1} -áram a nyugalmi membránpotenciál legjelentősebb meghatározója. A *KCNJ2* gént érintő mutációk funkcióvesztéses mutációk, melyek az I_{K1} -áram csökkenése révén QT-intervallum-megnyúláshoz és fokozott kamrai aktivitáshoz vezetnek. A csökkent I_{K1} -áram a negatív membránpotenciál pozitív irányú növekedését okozza, mely ellentétes eredményt okozna, viszont a membránpolarizáció miatt megváltozik az *SCN5A* gén által kódolt nátriumcsatornák aktiválása is, ennek a változásnak a következménye a csökkent membráningerelhetőség, mely magyarázatul szolgál az ATS-ben tapasztalt izomgyengeségre és periodikus paralysissre. A sejtekbe beáramló nátriumáram növeli a nátrium-kálium-pumpa aktivitását, mely következményes hypokalaemiával jár (5, 6).

Tünettart

Kardiális tünetek

Az ATS-re jellemző EKG eltérések a leggyakoribb figyelemfelkeltő eltérések. A legjellemzőbb EKG eltérések a kifejezett U hullámok (melyek kifejezetten a precordiális elvezetésekben, ezeken belül is a V2-V3 elvezetésekben figyelhetők meg), a jelentősen megnyúlt korrigált QU-intervallum (QUc) vagy az enyhe QTc megnyúlás. Az ATS-ben jellemző ritmuszavarok a gyakori VES-lia, a bidirekcionális VES-lia, a bidirekcionális VT, illetve a

polymorph VT-k. Ebben a szindrómában ezen ritmuszavarok az esetek többségében nem tartósak, és a VT lassú, átlagosan a szívfrekvencia kevesebb, mint 150/perc. Mivel a kamrai ritmuszavarok ebben a betegségben gyakoriak, de nem állnak fenn tartósan, és a relatíve alacsony frekvencia miatt jól tolerálhatóak, így a betegekben a tachycardia indukálta cardiomyopathia (CMP) kialakulásának esélye jelentős. A bidirekcionális VT egy ritkán látott ritmuszavar, melyet leggyakrabban digitális-intoxikációban, katecholaminerg polymorph ventricularis tachycardiában (CPVT), illetve ATS-ben figyelhetünk meg. A CPVT-s betegekkel ellentétben, ATS-ben az életveszélyes kamrai ritmuszavar kialakulása ritka. A két betegség elkülönítése a terápia és a prognózis szempontjából nélkülözhetetlen (3, 7).

Nonkardiális tünetek

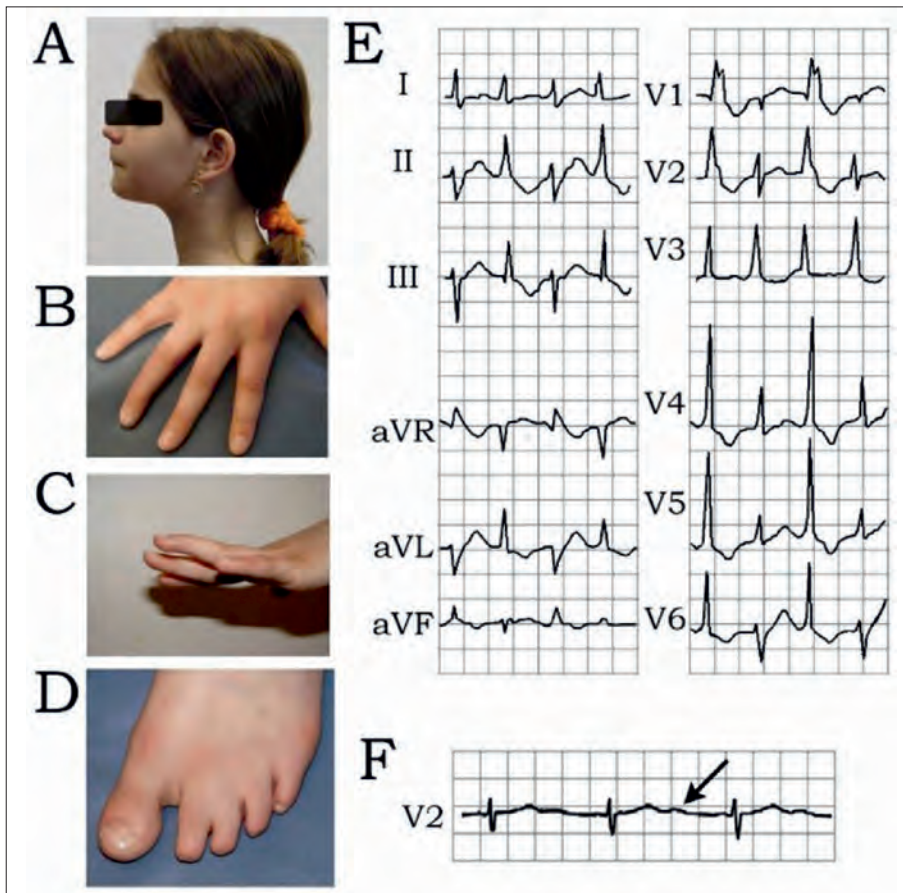
- **Periodikus paralysis:** Hirtelen kezdődő, percek-től akár napokig fennálló paralyticus tünetek kísérik a betegséget, melyek manifesztálódhatnak hypo-, normo-, illetve hyperkalaemia mellett egyaránt, azonban leggyakrabban hypokalaemia figyelhető meg a paralysisek idején. A paralysisek száma és ideje is növekvő tendenciát mutat hypokalaemiás állapotban. A vázizom-manifesztációk gyakran akár évekkal a kardiális tünetek előtt jelentkeznek. A paralyticus shubok triggerként a mentális és fizikai kimerülés, stresszhelyzetek, illetve alacsony hőmérsékleti viszonyok is szerepet játszhatnak (3, 8, 9).
- **Craniofacialis, sceletalis dysmorphismák:** A fejlődési rendellenességek már kora gyermekkortól felismerhetők, ilyen pl. a scoliosis, clinodactylia, syndactylia, széles orr, hypertelorismus, ptosis, mandibula-maxilla hypoplasia, fogfejlődési anomáliák (8, 10) (4. ábra).

Diagnózis

Klinikailag az ATS diagnózisa a **táblázatban** részletezett kritériumok alapján valószínűsíthető. Az ATS diagnózisa a betegséget valószínűsítő klinikai kritériumok, illetve a *KCNJ2* gén pathogen mutációja alapján állítható fel. Önmagában a *KCNJ2* gén mutációja nem diagnosztikus ATS-re, ugyanis ezen gén mutációja okozza pl. a rövid QT-szindróma III-as altípusát, illetve a familiáris pitvarfibrilláció 9-es altípusát is (1).

Terápiás lehetőségek

ATS-es betegek kezelése multidiszciplináris feladat, mely gyermekgyógyászok, gyermekkardiológ-



4. ábra: Andersen–Tawil-szindrómára jellemző tünettan
(forrás:
<https://healthjade.net/andersen-tawil-syndrome/>)

gusok, gyermekneurológusok együttműködésével történik.

Nonkardiális tünetek közül a beteg életszínvonalát legjobban a periodikus paralysisok gyakorisága, illetve időtartama befolyásolja. Az ATS-ben tapasztalt periodikus paralysisok száma, illetve időtartama is hypokalaemia mellett növekszik, így a káliumszint magas-normál tartományban való tartása javasolt, mely a vázizomtünetek javítása mellett a QT-intervallum megnyúlást és a kamrai arrhythmia kialakulásának az esélyét is csökkenti. A paralysis alatt tapasztalt hypokalaemia esetén orális, szükség esetén vénás káliumpótlás ajánlott. Tüneti terápiájaként karboanhidráz-gátlók (acetazolamid, dichlorphenamid) is használhatók. Hyperkalaemiás periodikus paralysis esetén a gyorsan felszívódó szénhidrátok fogyasztása, illetve könnyű fizikai aktivitás is lerövidíti a rosszullétek idejét és súlyosságát (1, 3).

A LQT7-re jellemző gyakori multifokális VES-lia, illetve benignus kamrai arrhythmia nem katecholaminérzékenyek, a CPVT-vel ellentétben, melyet az a megfigyelés is támogat, hogy ATS-ben a béta-receptor-blokkolók monoterápiában alkalmazva nagyrészt hatástalanok a VES-lia kezelésében. A kalciumcsatorna-blokkolók közül a verapamil hatásosnak bizonyult néhány betegben, de volt, akinél polimorf VT alakult ki az alkalmazása mellett. Tapasztalatok alapján a Vaughan Williams

I/C osztályba tartozó flecainid és béta-receptor-blokkoló kombinációjával érték el a legjobb tapasztalatokat az ATS-ben kialakuló VES-lia, kamrai arrhythmia megakadályozásában (1, 3, 11-15). ATS-ben kialakuló arrhythmia kezelésében nem javasoltak a Vaughan Williams I. osztályba tartozó szerek, illetve ezen szerek a neuromuszkuláris tüneteket is súlyosbítják. A QT intervallumot nyújtó szerek használata, illetve abláció is kerülendő. Az ablációk sikertelensége az arrhythmogen szubsztrát egész szívben való jelenlétével magyarázható. Implantálható kardioverter defibrillátor (ICD) implantáció indokolt szekunder prevenció célból abortált szívhalál után; akinél bal kamra diszfunkció áll fenn, illetve gyógyszeres terápiára rezisztens polimorf VT vagy gyakori syncopék esetén (1, 3, 16).

Betegek

Klinikánkon gondozott 4 ATS-es gyermeknél különböző életkorokban, különböző kezdeti tünetekkel került sor a diagnózis felállítására, valamint a terápia beállítására.

Két, jelenleg hat és nyolc éves gyermek esetében az ATS-re pozitív családi anamnézisre való tekintettel már csecsemőkorban kardiológiai szakvizsgálat, illetve genetikai vizsgálat történt. Mindkét

**2. táblázat** SZTE Gyermekklinikán gondozott ATS-es gyermekek

	1.	2.	3.	4.
Életkor a diagnózis idején	Csecsemőkor (1 hónaposan genetika)	17 év	15 év	csecsemőkor
Családi anamnézis	Édesanya ATS - ICD	Édesanya, nagybácsi: kamrai ritmuszavar – pontosabb anamnézis nem volt nyerhető	-	Édesanya + 5 családtag ATS
Tünet – a diagnózis időpontjában	-	Szédülés, fejfájás, collapsus, arrhythmias szív működés, korábban: túlmozgás, szelektív mutizmus	Periodikus paralysis, arrhythmias szív működés	-
Sceletalis, craniofacialis eltérés megléte	Clinodactylia, mélyen ülő fülek, enyhe scoliosis	Széles ornyereg, alacsony ülő fülek	Alacsony testmagasság, mélyen ülő fülek, széles ornyereg, hypertelorismus	-
Periodikus paralysis megléte	-	-	igen	-
Kognitív funkció	Korának megfelelő	Elmaradt	Jelentősen elmaradt	Korának megfelelő

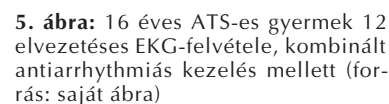
gyermeknél béta-receptor-blokkoló terápiát indítottunk prevenció célzattal, a megnyúlt QTc-re, illetve VES-lia hiányára való tekintettel.

A második páciensünk 17 éves korában (5 éve) került felvételre kardiológiai osztályunkra szédülés,

arrhythmias szív működés és korábban egy alkalommal zajlott syncopét követően. Felvételi státuszából kiemelendő az arrhythmias szív működésén kívül a széles ornyerge, alacsony ülő fülei, illetve enyhe mentális elmaradása. Holter-EKG-

3. táblázat SZTE Gyermekklinikán gondozott ATS-es gyermekek

	1.	2.	3.	4.
Életkor a diagnózis idején	Csecsemőkor (1 hónaposan genetika)	17 év	15 év	Csecsemőkor
EKG-eltérés – diagnózis időpontjában	- Később: megnyúlt QTc	Megnyúlt QTc, multifocalis kamrai extrasystolia, bigeminia, coupletek, tripleteket és rövid kamrai run-ok	Prominens U hullámok, megnyúlt QUc, unifocalis, izolált VES, gyakran trigemin elrendezésben, kevés couplet és néhány 3-5 tagú kamrai run	- Később: megnyúlt QTc
Terápia	metoprolol	1. metoprolol 2. metoprolol + amiodaron	1. propranolol (ATS diagnózis előtt) 2. metoprolol + amiodaron – hyperthyreosis, majdhypothyreosis 3. metoprolol + sotalol 4. metoprolol (diagnózis felállításakor) 5. metoprolol + sotalol 6. metoprolol + propafenon 7. metoprolol	propranolol
EKG-eltérés – gyógyszeres terápia mellett	24 órás Holter EKG-n: QTc >450 ms 97,6%-ban, QTc > 490 ms 57,66 %-ban	24 órás Holter EKG-n: sinus bradycardia, megnyúlt QTc, unifocalis VES-ek	24 órás Holter-EKG-n megnyúlt QTc, coupletek, tripleteket, bigeminia, trigeminia, 10 ütésből álló VES run	- 24 órás EKG folyamatban



A harmadik betegünk az egyik alkalommal, infekcióhoz kapcsolódó végtaggyengeség miatt került hospitalizációra, felvételekor a dystrophiás gyermeknél arrhythmias szív működés volt észlelhető, a készített Holter EKG-n multifokális VES-lia, valamint rövid, széles QRS-sel járó paroxysmalis tachycardia volt látható. Ezen gyermek esetében a kombinált antiarrhythmias kezelés ellenére is a Holter-EKG-n megnyúlt QTc, coupletek, tripletek, bigeminia, trigeminia 10, ütésből álló VES run volt megfigyelhető (5. ábra). Ezen gyermek 13 éves korától több alkalommal került hospitalizációra, többféle terápiás próbálkozás sikertelen volt, de csak 15 éves korában derült ki az ATS diagnózisa, akkor vált elérhetővé a genetikai vizsgálat. A kamrai extrasystolék miatt indított béta-receptor-blokkoló az akkori gyermekgyógyászati ajánlásoknak (13 éve) megfelelően történt, majd a rövid

Összefoglalás

Az ATS diagnózisra felállítható a típusos klinikai tünetek, illetve a *KCNJ2* gén mutációjának kimutatása alapján. A *KCNJ2* génben való eltérés önmagában a típusos tünettan nélkül nem diagnosztikus ATS-re, ugyanis egyéb ritmuszavarok hátterében is állhat a gén mutációja. EKG-felvételen észlelt megnyúlt QTc/QUc és arrhythmiára, hirtelen szívhalálra pozitív családi anamnézis, periodikus paralysis, csökkent kognitív funkció, facialis dysmorphia és egyéb minor anomáliák esetén minden esetben gondoljunk ATS-re.

A rare subtype of a common, inherited, genetically determined arrhythmia syndrome

Introduction: Andersen-Tawil syndrome is characterized by a triad of symptoms, namely ventricular arrhythmias, congenital malformations and flaccid paralysis, which usually accompanied by cognitive impairment as well. The cardiology signs of this disease include a continuum from asymptomatic state to sudden cardiac death.

Patients: In this article we present four pediatric patients whom were treated at the Department of Pediatrics and Pediatric Health Center, at the University of Szeged. Differences could be seen in the time of diagnosis, the characteristics of symptoms and therefore in the treatment as well. This observation underlies the variable penetrance and different phenotypic manifestations of the causative genetic mutation of this disease.



Summary: The diagnosis of ATS can be established by confirming the characteristic signs of the patient and the mutation of KCNJ2 gene. We recommend to consider ATS, in case when the patient presents with periodic paralysis, prolonged QTc on ECG, facial dysmorphism and cognitive impairment.

KEYWORDS Long QT Syndrome, Andersen-Tawil syndrome, triad of symptoms, KCNJ2 gene

Irodalom

1. Veerapandian A, Statland JM, Tawil R. „Andersen-Tawil Syndrome” Gene Reviews, U.S. National Library of Medicine on internet, 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1264/>.
2. Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. Pediatric Cardiology, 2019; 40(7):1419-30.
3. Borbás, J, Erdős B, Katona M. és mtsai. „Congenitalis dysmorfia, Kamrai Aritmia és Periodikus Paralízissal Járó ioncsatorna-betegség: Andersen-Tawil-Szindróma,” Cardiologia Hungarica. 2019; 49(5): 358-64.
4. Kimura H, Zhou J, Kawamura M, et al. Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. Circ Cardiovasc Genet 2012; 5(3):344-53.
5. Ördög B, Hategan L, Kovács M, et al. Identification and functional characterisation of a novel KCNJ2 mutation, Val302del, causing Andersen-Tawil syndrome. Can J Physiol Pharmacol, 2015; 93(7):569-75.
6. Wang H, Ma Y, Huynh J, et al. Functional characterization of KCNJ2 missense variants identified in patients with Andersen-Tawil syndrome. J. Am Coll Cardiol 2012; 59(Suppl)E:718.
7. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT Syndrome: From Genetics to management, Circulation. Arrhythmia and electrophysiology. U.S. National Library of Medicine. 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895603/>.
8. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles and multiple developmental anomalies. A new syndrome? Acta Paediatr Scand 1971; 60:559-64.
9. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy and dysmorphic features. Ann Neurol 1994; 35:326-30.
10. Rajakulendran S, Tan SV, Hanna MG. Muscle weakness, palpitations and a small chin: the Andersen-Tawil syndrome. Pract Neurol 2010; 10(4):227-31.
11. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, et al. Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations, Heart rhythm. U.S. National Library of Medicine. 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496985/>
12. Kannankeril PJ, Roden DM, Fish FA. Suppression of bidirectional ventricular tachycardia and unmasking of prolonged QT interval with verapamil in Andersen's syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. 2004; 15(1):119.
13. Bokenkamp R, Wilde AA, Schalij MJ, et al. Flecainid for recurrent malignant ventricular arrhythmias in two siblings with Andersen-Tawil syndrome. Heart Rhythm 2006; 4:508-11.
14. Pellizzon OA, Kalaizich L, Ptacek LJ, et al. Flecainid suppresses bidirectional ventricular tachycardia and reverses tachycardia-induced cardiomyopathy in Andersen-Tawil syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 2008; 1:95-7.
15. Delannoy E, Sacher F, Maury P, et al. Cardiac characteristics and long-term outcome in Andersen-Tawil syndrome patients related to KCNJ2 mutation. Europace 2013; 15:1805-11.
16. Wilde AA. Andersen-Tawil syndrome, scarier for a doctor than for the patient? Who, when, and how to treat. Europace 2013; 15:1690-2.

Útavaló tudnivaló

- Az Andersen-Tawil-szindróma a hosszú QT-szindróma (LQTS) 7-es altípusa, melyet a megnyúlt QTc - kamrai arrhythmia, periodikus paralysis és a craniofaciális és skeletális fejlődési rendellenességek triászja jellemez.
- A szindróma autoszóm domináns öröklődésmenetet mutat, a mutáció által érintett gén legtöbbször, a KCNJ2 gén.
- Jelenleg a Vaughan Williams I/C osztályba tartozó flecainiddel, mint legújabb terápiás lehetőséggel érték el a legjobb tapasztalatokat az ATS-ben kialakuló VES-lia, kamrai arrhythmia megakadályozásában.

Tesztkérdések

1. Az Andersen-Tawil szindróma egy genetikailag determinált arrhythmia szindróma, ...

- a) mely EKG-n Brugada-mintázatot vehet fel.
- b) mely a CPVT-vel megegyező EKG felvételt mutathat kamrai arrhythmia alatt.
- c) mely esetén, tünetes esetben az elsőként javasolt terápiás választás az abláció.
- d) tünetes esetben, multifokális kamrai arrhythmia esetén, az első választás a labetalol monoterápia.
- e) mely esetén flecainid terápia ellenjavallott.

2. Hamis állítás:

- a) Az ATS-t jellemző klinikai triásznak nem része a mentális képességekben való elmaradás.
- b) Tünetes ATS-es betegek terápiajára a béta-receptor-blokkoló monoterápia javasolt.
- c) Vaughan Williams I/A osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek nem javasoltak ATS-es betegek kezelésére.
- d) ATS-es betegek szérum-K-szintjét javasolt magas-normál tartományban tartani.
- e) ATS-ben a periodikus paralysisek leggyakrabban hypokalaemiával szövődnek.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorvosok.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztet jól megoldóknak!

Egy ritka neurológiai betegség diagnosztikus nehézségei – Miller Fisher-szindróma

Kovács Mónika dr., Péter István dr., Kiss Judit dr., Hollódy Katalin dr.

PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Neurológiai Tanszék, Pécs (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kovács Mónika dr.

7623 Pécs, József Attila u. 7.

E-posta: kovacs.monika2@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A Miller Fisher-szindróma az akut immunmediált polyneuropathiák ritka formája, az externális ophthalmoplegia, ataxia, areflexia hármastünetegyüttese jellemzi. A klinikai kép mellett az anti-GQ1b IgG antitest, valamint a liquorban észlelt sejt-fehérje disszociáció kimutatása erősíti meg a kórismét. Az általunk ismertett eset érdekessége, hogy a diagnózis felállítását rövid ideig késleltette a közvetlenül a neurológiai tünetek jelentkezése előtt elszenvedett koponyatrauma, illetve a szemhéjptosis hátterében felmerülő myasthenia gravis.

KULCSSZAVAK Miller Fisher-szindróma, ophthalmoplegia, Guillain-Barré-szindróma, anti-GQ1b IgG antitest, *Campylobacter jejuni*

Bevezetés

Miller Fisher 1956-ban három betegénél írta le a szindrómára jellemző, akutan kialakuló ophthalmoplegia, ataxia, areflexia triászát (1). A Miller Fisher-szindróma az akutan kialakuló immunmediált polyneuropathiák egyik ritka variánsa. Incidenciája 1–2/1 millió lakos/év (2). Férfiaknál gyakoribb. A nyugati-országokban a Guillain-Barré-szindrómás betegek 1–5 százalékánál, Japánban 19–25 százalékánál diagnosztizálnak Miller Fisher-szindrómát. A közlések szerint a legfiatalabb betegek 11–16 hónaposak voltak. Tavasszal a leggyakoribb az előfordulása (3, 4).

A betegség kialakulásában szerepet játszik egy megelőző infekció, ami immunválaszt vált ki és a bakteriális epitópok ellen induló immunreakció károsítja a gangliozidokat magukba foglaló neuroaxonális struktúrákat (5). Az anti-GQ1b IgG antitestet, mint diagnosztikai markert először Chiba és mtsai (6) írták le hat betegüknél. Panagiota és mtsai (7) megfigyelései szerint az anti-GQ1b antitest a betegek több, mint 90%-ában pozitív. Az anti-GQ1b antitest jelen lehet Guillain-Barré-szindróma, Bickerstaff-féle agytörzsi encephalitis, akut ophthalmoplegia esetén is (6).

A betegek nagy részében a neurológiai tünetek fellépése előtt 1–4 héttel légúti vagy gyomor-bélrendszeri fertőzés zajlik. A leggyakoribb kórokozók a

Campylobacter jejuni, valamint a *Haemophilus influenzae*. További kiváltó tényező lehet az Epstein-Barr-vírus, Cytomegalovírus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Varicella-zoster* vírus, *Adenovírus*, *Influenza A* vírus, *Coxiella Burnetti*. Egy 17 hónapos kisdied esetében a H1N1-influenza fertőzés volt a feltételezett oki tényező (8). SARS-CoV-2 vírusherfertőzés után kialakuló Miller Fisher-szindrómát hét felnőt és egy hét éves fiú esetében írtak le, akinek állapota immunoglobulin, majd öt alkalommal elvégzett plazmaferézis után fokozatosan javult, négy héttel a tünetek jelentkezése után teljesen felépült. (9)

A diagnózis felállításában segítséget nyújt az anti-gangliozid ellenes antitestek jelenlétének (anti-GQ1b IgG) és a liquorban a sejt-fehérje disszociációnak (emelkedett fehérje érték minimális/nulla sejtszám mellett) a kimutatása. Az elektromiográfiai (EMG), elektroneuronográfiái (ENG) vizsgálatok a kórismét megerősítik.

Plazmaferézis vagy immunoglobulin adása a választandó terápia. A plazmaferézis végzése kétnaponta 5 alkalommal ajánlott. Az immunoglobulin dózisa 2 g/ttkg 5 napon át egyenlő részre elosztva. A két kezelési mód között a betegség kimenetelét illetően nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget (10, 11).



Esetismertetés

A 11 éves fiú anamnézisében komolyabb megbetegedés nem szerepelt. A tünetek megjelenése előtt két héttel két napig tartó lázas betegségen esett át. Két nappal kórházi felvétele előtt éjszakai alvására közben homlokát ablakkeretbe ütötte. Másnap reggelre bal szemét kevésbé tudta mozgatni, szédült, feje fájt. Az elsődleges ellátóhely sürgősségi osztályán az elszenvedett enyhe koponyatraumára való tekintettel koponya-CT-vizsgálatot rendeltek, amely traumás eltérést nem igazolt. Neurológiai tünetei progrediáltak: mindkét szemével homályosan látott, kétoldali ptosis és pupillatágulat, bal oldali ophthalmoplegia, mindkét oldali alsó végtagi izomgyengeség, valamint ataxia alakult ki. Felnőtt neurológiai konzílium felvetette myasthenia gravis lehetőségét, és klinikánkra irányították a beteget további ellátás céljából.

A klinikai felvételekor kifejezetten tág, fényre renyhén, akkomodációra nem reagáló pupillákat észleltünk, szemmozgásai egyik irányban sem voltak kiválthatók. Izomereje testszerte csökkent volt, az alsó végtagokon a mélyreflexeket nem tudtuk kiváltani. Az orr-ujjhegy próbát félremutatással hajtott végre. Latens paresis próba során mind a felső, mind az alsó végtag süllyedését észleltük, nehezített Romberg-helyzetben irány nélkül dőlt. Másnapra rágási, nyelési nehezítettsége lépett fel, izomgyengesége fokozódott, az előző nap még járóképes gyermek felülni sem tudott.

Rutin laboratóriumi vizsgálata során a vérkép, ionok, máj-, illetve vesefunkciók, gyulladásos értékek eltérést nem jeleztek. Az első ápolási napon elvégzett lumbálpunkció során nyert liquorban sejt-fehérje disszociációra utaló jel nem volt. A *Borrelia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* szerológia, az acetilkolin-, illetve MUSK ellenes autoantitest vizsgálata negatív eredményű lett. EMG és ENG vizsgálatok kórjelzőt nem igazoltak. Betegünknel a gangliozid ellenes antitestek közül a GT1A kétes/pozitív, az anti-GQ1b negatív eredményt adott. A székletleoltás során *Campylobacter jejuni* tenyésztett ki.

A klinikai kép alapján Miller Fisher-szindróma diagnózisát állítottuk fel. A gyermek öt alkalommal részesült plazmaferézisben, valamint per os clarithromycin adását kezdtük. A kezelések között alacsony fibrinogénszint miatt három alkalommal kapott friss fagyasztott plazmát. Az első plazmaferézis után a jobb szemét résnyire már ki tudta nyitni. A harmadik plazmaferézis után a jobb szemének mozgásai minden irányban javultak, izomereje is fokozatosan növekedett, egyre többet mozgott. Az ötödik plazmaferézis után járása még széles alapú, bizonytalan volt, azonban az első plazmaferézis előtt felülni sem tudó gyermek képes volt ismét járni.

A szindróma lezajlása után egy évvel történt szemészeti kontrollvizsgálat során a bal szemhéjon minimális ptosis és ezen a szemén csökkent visus észlelhető. Tekintettel arra, hogy a klinikánkra történő felvételkor a ptosis és a kooperáció hiánya miatt visusvizsgálat nem történt, a visus csökkenése valószínűleg amblyopiával magyarázható (1. ábra). Neurológiai vizsgálata során a patellareflex nem volt még kiváltható, egyéb eltérést nem észleltünk.



1. ábra: Fent: Betegünk szemei a betegség kezdetekor, bal oldali szemhéjptosis. Lent: A betegség gyógyulása után néhány hónappal minimális ptosis látható csak

Klinikánkon két évtizeddel ezelőtt szintén kezeltünk Miller Fisher-szindrómás gyermeket. A 8 éves leány hat napja tartó fejfájás, láz, hasi fájdalom, gyengeség miatt került felvételre az elsődleges ellátóhelyre. A klinikánkra való felvételét megelőző napon egy alkalommal hányt, köhögése, hasmenése, hólyagürítési nehézsége kezdődött. Rutin laboratóriumi vizsgálata során gyulladásos értékek emelkedettek voltak (CRP 50 mg/l, We: 28/óra). Hasi ultrahangvizsgálat során jobb oldalon szabad hasüri folyadék, echoszegényebb falú bélkacs ábrázolódott. Vizeletéből szignifikáns csíraszámban *E. coli* tenyésztett ki. Appendicitis lehetősége miatt appendectomy és hasi exploratio történt, melynek során gyulladásmentes appendixet távolítottak el. Lymphadenitis mesenterialis igazolódott.

A felvétele utáni harmadik napon mindkét oldali tág, fényre alig reagáló pupillákat, széli helyzetű, tekintésirányú horisonto-rotatoricus nystagmust, testszerte csökkent izomtónust, areflexiát észleltünk. Nehezebben tudott lábra állni, járása ataxiás volt, célkísérleteket pontatlanul tudta elvégezni. A túlcsordulásos vizelet- és széklet-inkontinenciája miatt thoracolumbalis gerinc-MR-vizsgálatot kértünk, amelyen sem myelitisre, sem térfoglalásra utaló radiológiai jel nem ábrázolódott. Lumbálpunkció során mérsékelten emelkedett liquor-



fehérje-érték (első alkalommal 574 mg/l, majd néhány nap múlva 928 mg/l volt), sejt-fehérje disszociáció igazolódott, az elektroforézis szisztémás gyulladás jeleit, közepes fokú vér-liquor gát károsodás jeleit mutatta. Botulismus, porphyria irányában végzett vizsgálatok negatívak voltak. ENG vizsgálat axonlaesiót igazolt. Immunglobulin terápiaiban részesült. A felső végtagi renyhe mélyreflexek, az alsó végtagi areflexia, enyhén ataxiás járás, mélyérzészavar évekkal később is fennállt.

Megbeszélés

A Miller Fisher-szindróma előfordulása a gyermekeknél még ritkább, mint a felnőtteknél, 2–8 eset jut 10 millió gyermekre. (12) A magyar gyermekpopulációt figyelembe véve évi 1-2 új esettel számolhatunk. Kollár és mtsai (13) 38 akutan kialakuló polyradiculoneuropathiás betege közül csupán egy volt Miller Fisher-szindrómás.

A szindrómára jellemző triász az ophthalmoplegia + ataxia + areflexia. Az akutan kialakuló szemhéjptosis megtévesztő lehet, első betegünkben is myasthenia gravis lehetőségét vetette fel az első konzíliumot adó felnőtt neurológus. Ophthalmoplegia esetén a differenciáldiagnosztikai gondolkodás kapcsán felmerülhet még botulizmus lehetősége is, myositis, mitokondriális betegség, meningitis, stroke, tumor, sclerosis multiplex vagy Wernicke-encephalopathia is.

A szindrómára jellemző sejt-fehérje disszociáció hiánya megtévesztő lehet, azonban, ha a tünetek jelentkezése után túl korán történik a liquor vizsgálata, ez előfordulhat, mint első betegünkben is. Ebben az esetben a diagnózis megerősítése céljából újabb lumbálpunkció elvégzése indokolt lehet. Nishimoto és mtsai szerint (14) a sejt-fehérje disszociáció az első héten a betegek 25%-ában, a második héten 71%-ában, míg a harmadik héten 84%-ában észlelhető. Yeoni Jang és mtsai szerint (15) a sejt-fehérje disszociáció jellemzőbb a gyermekeknél (63%), mint a felnőtteknél (12%).

Mindkét betegünk anamnézisében szerepelt a megelőző lázas állapot. Fiúbetegünk székletének bakteriológiai vizsgálata igazolta a *Campylobacter*-fertőzést. A lánynál *Mycoplasma pneumoniae*

ellenes antitesteket mutattak ki. *Campylobacter*-fertőzés következtében kialakuló Miller Fisher-szindróma leggyakrabban 10-20 éves életkor között fordul elő. Ito és mtsai (11) betegeinek egyötödében igazolódott *Campylobacter*-infekció, míg a többi páciensnél *Haemophilus influenzae*, cytomegalovírus, *Mycoplasma pneumoniae* eredet volt bizonyítható.

Az anti-GQ1b antitest kimutathatósága megbízható diagnosztikai marker, az első héten 81%-ban, míg a tünetek kezdete utáni harmadik héten 100%-ban pozitív. Ito és mtsai (11) 466 Miller Fisher-szindrómás betegének 83%-ában az anti-GQ1b antitest, 78%-ában az anti-GT1a antitest volt pozitív. Az anti-GT1a antitest ritkábban pozitív Miller Fisher-szindrómában, mint a GQ1b.

140 GT1a antitest-pozitív beteg közül 64 páciensnél diagnosztizáltak Miller Fisher-szindrómát Takahide N és mtsai (16).

Felnőtt populációban nagyobb arányban lehet igazolni az anti-GQ1b antitestet, mint gyermekekben (75%–22%), vagyis úgy tűnik, hogy a gyermekek esetében az anti-GQ1b antitest diagnosztikai szerepe kisebb (15). Ezzel szemben kimutatható anti-GQ1b antitest esetén a prognózis kedvezőbbnek bizonyul (17). Más antitesteknek is szerepe lehet a szindróma kialakulásában, ilyen például az anti-GM1b, GD1c, GT1a, GalNAc-GM1b antitest (5).

A kórkép jó prognózisú, a legtöbb esetben a kezelés mellett a tünetek megjelenését követő 2-4. héten elkezdődik a javulás. Az ataxia és az ophthalmoplegia 1-3 hónapon belül múlik, a betegek többsége 6 hónapon belül teljesen felépül. Relapszus nem jellemző, az esetek kevesebb, mint három százalékában fordul elő. A leggyakrabban és leg hosszabban perzisztáló tünet az areflexia (18).

Következtetések

A Miller Fisher-szindróma diagnózisának felállítása nem tűnik nehéznek a hármas tünetegyüttes (externalis ophthalmoplegia, ataxia, areflexia) alapján, mégis a kórkép ritkasága és a kezdeti neurológiai tünetek alapján (pl. szemhéjptosis, kettős látás) okozhat némi késedelmet.

Summary

Diagnostic difficulties of a rare neurological disease- Miller Fisher syndrome

Mónika Kovács; Department of Pediatrics, Neurology, University of Pécs

Miller Fisher syndrome is a rare form of acute immune mediated polyneuropathies, it is characterized by external ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia. The detection of anti-GQ1b IgG antibody and increased CSF (cerebrospinal fluid) protein with normal cell count confirms the diagnosis. The correct diagnosis was delayed for a short time by the cranial trauma the child suffered immediately before the onset of the neurological symptoms and by the eyelid ptosis that gave rise to suspicion of myasthenia gravis.

KEYWORDS Miller Fisher syndrome, ophthalmoplegia, Guillain-Barré syndrome, anti-GQ1b IgG antibody, *Campylobacter jejuni*



Irodalom

1. Fisher CM. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med. 1956;255:57-65.
2. Cabrero FR, Morrison EH. Miller Fisher Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.07.20
3. Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher Syndrome Review of the Literature. Journal of Clinical Neuro-ophthalmology. 1992;12(1):57-63.
4. Beni-Leon J, Bravo J, Mateos F, et al. Miller Fisher syndrome in infancy. Child's Nerv Syst. 1996; 12:559-61.
5. Lee KY. Anti-GQ1b-Negative Miller Fisher Syndrome after Campylobacter jejuni Enteritis. Pediatr Neurol. 2012;47(3):213-5.
6. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. Ann Neurol. 1992;31(6):677-9.
7. Xioufi PS, Ntoulis G, Ladomenou F, et al. Miller Fisher Syndrome Triggered by Infections: A Review of the Literature and a Case Report. Journal of Child Neurology. 2021; 36(9):785-94.
8. Brusa R, Faravelli I, Gagliardi D, et al. Ophthalmoplegia Due to Miller Fisher Syndrome in a Patient With Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2019; 10:823.
9. Yepishin IV, Allison RZ, Kaminskas AD, et al. Miller Fisher Syndrome: A Case Report Highlighting Heterogeneity of Clinical Features and Focused Differential Diagnosis. Hawaii J Med Public Health, 2016; 75(7):196-9.
10. Uralpu KS, Saad M, Bhandari P, et al. Miller Fisher Variant of Guillain-Barré Syndrome: A Great Masquerader Cureus, 2020; 12(10):e11045.
11. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. J Neurol. 2008; 255:674-682.
12. Tan H, Caner I, Deniz O, et al. Miller Fisher Syndrome with negative anti-GQ1b immunoglobulin G antibodies. Pediatr Neurol. 2003; 29(4):349-50.
13. Kollár K, Liptai Z, Rosdy B és mtsai. Guillain-Barré-szindróma gyermekkorban. Ideggyógyászati Szemle. 2009; 62(11-12).
14. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, et al. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. J Neuroimmunol. 2004; 148(1-2):200-5.
15. Jang Y, Choi JH, Chae JH, et al. Pediatric Miller Fisher Syndrome; Characteristic Presentation and Comparison with Adult Miller Fisher Syndrome. J Clin Med. 2020; 9(12):3930.
16. Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. Journal of the Neurological Sciences. 2004; 219(1-2):139-45.
17. Cai L, Hu Z, Liao J, et al. Clinical Characterization of Anti-GQ1b Antibody Syndrome in Childhood. Front Pediatr. 2021;9:649053.
18. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. Muscle Nerve. 2007; 36(5):615-27.

Útravaló tudnivaló

- A Miller Fisher-szindróma az akut polyradiculoneuropathiák egyik ritka variánsa.
- Ophthalmoplegia, ataxia, areflexia triászja jellemzi.
- Plazmaferézissel vagy immunglobulin adásával gyógyítható.

Tesztkérdések

1. Mely fő tünetek jellemzők a Miller Fisher- szindrómára?
 - a) ataxia
 - b) areflexia
 - c) ophthalmoplegia
 - d) a és b válasz igaz
 - e) mindegyik
2. Az alábbiak közül a leggyakrabban melyik antitest-pozitivitás jellemző Miller Fisher-szindróma esetén?
 - a) GT1a
 - b) GQ1b
 - c) GD1c
 - d) GM1b

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyseg.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jó megoldásáért!

Müller Veronika (főszerk.)

TÜDŐGYÓGYÁSZAT

Zsebkönyv vizsgára készülőknek

Rövid, fő kórképekre koncentráló, tömören felépített zsebkönyv a beteg melletti diagnosztikus és terápiás döntésekben kíván segítséget nyújtani.

Mérete: 125x195 mm ■ Terjedelme: 316 oldal ■ Ára: 4000 Ft



www.semmelweisiskiaido.hu

Csípőspaprika okozta extrém hypernatraemia kisdedkorban

Szabó Erna dr.¹, Fitala Réka dr.¹, Ormay Cecília dr.¹,
Pauleczki Annamária dr.²

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Gyermek Aneszteziológiai és Intenzív Osztály, Miskolc (Igazgató: Hauser Péter dr.)

²Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Velkey László Gyermekegészségügyi Központ Gyermek Onkohaematológiai és Csontvelőtranszplantációs Osztály, Miskolc (Igazgató: Hauser Péter dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szabó Erna dr.

3525 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

E-posta: ernuka76@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A belső homeosztázis alapvető eleme az izoionia, mely a sejten belüli és kívüli tér ion-egyensúlyán alapul. A szervezet folyadékháztartását a részt vevő szervrendszerek bonyolult egymásra hatás mellett izooszmolaritásra törekedve döntően nátrium és víz ürítésén, illetve visszatartásán keresztül éri el.

Esetismertetés: A 15 hónapos negatív anamnézisű kisdéd extrém hypernatraemiával, altered tudattal került felvételre az intenzív osztályra. Ionegyensúlya 72 óra alatt állt helyre, tudatzavara 12 óra elteltével szűnt meg. Az anyagcsere-kisiklás hátterében extrém táplálási hiba, kapszaicin-intoxikáció, az ezzel járó magas nátriumterhelés, valamint aktuálisan zajló SARS-CoV2 infekció együttes hatása állhatott.

Következtetés: Intenzív terápiát igénylő betegeknek a hypernatraemia nem ritkán előforduló eltérés (10–20%), extrém magas szint esetén irreális excesszív bevitel lehetőségére is gondolnunk kell.

KULCSSZAVAK hypernatraemia, tudatzavar, kapszaicin-intoxikáció, gyermekkor

Bevezetés

A belső homeosztázis alapvető eleme az izoionia, mely a sejten belüli és kívüli tér ionegyensúlyán alapul. A balansz fenntartásában a kationok közül extracellulárisan döntő többségében a nátrium, kismértékben a magnézium és a kalcium, intracellulárisan a káliumionok vesznek részt, anionként a klór és a bikarbonát tart egyensúlyt (1). A szervezet folyadékháztartását bonyolult egymásra hatás mellett a hypothalamus–hypophysis, a szimpatikus idegrendszer, a vese és a mellékvese szabályozza izooszmolaritásra törekedve, döntően

a nátrium- és vízürítésen, illetve -visszatartáson keresztül éri el célját. Összességében a nátriumszint változását mindig a víztartalom változása is követi (2).

Esetismertetés

A 15 hónapos leány kisdéd, 5. zavartalan terhességből, ötödik élő gyermekként, 39. héten, per vias naturales, 3200 grammal, Apgar 9/10 állapotban született. Újszülöttkori adaptációja és korai pszichomotoros fejlődése zavartalanul zajlott. Nevelőszülő vitte a területileg illetékes kórház ambulanciájára aznap kezdődő, 3 alkalommal észlelt hányás és 3 híg székletürítés, aluszékonyság miatt. Anyai ágon halmozott retardáció, hallássérülés fordult elő, a gyermek édesanyja részleges érintettsége miatt a gyermek 10 hónapos korától nevelőszülőknél élt, 13 hónapos koráig kizárólag tápszerrel táplálták, majd a vegyes étrendre prompt tértek át. Ezt követően székletei rendszeresen emésztetlen ételmaradványokat tartalmaztak.

Megjelenésekor dystrophiás küllem mellett, mérsékelt bradycardiát (P: 85/min), súlyos dehidráció tünetei mellett a tájékozódó vizsgálatok extrém hypernatraemiát (198 mmol/l; norm. érték:

Rövidítések

ACEII	angiotenzin II
ADH	antidiuretikus hormon
ANP	pitvari natriuretikus hormon
BE	bázisbőbblet (base excess)
COVID	koronavírus-19 okozta betegség
IBD	gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease)
IL6	interleukin-6
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron rendszer
SARS-CoV-2	súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2 által
TRPV1	tranzien receptor pontenciál vanilloid 1



135–145 mmol/l), hypokalaemiát (2,4 mmol/l, norm. érték: 3,5–5,1 mmol/l), emelkedett laktátszintet (4,1 mmol/l, norm. érték: 0,5–2,2 mmol/l), metabolikus acidosist (pH: 7,27, HCO_3^- : 16,5 mmol/l, pCO_2 : 33 Hgmm) igazoltak. Sürgősséggel kérték intenzív osztályos átvételét intézményünkbe. Szállításig meningitis gyanúja miatt empirikus antimikrobás terápia mellett sokktalanítást kezdtek (Isolyte 10ml/kg dózisban), káliumpótlást indítottak (1 ml 7,45 % KCl /óra), melynek hatására szívfrekvenciája normalizálódott, tudati szintje javult. Transzport során a gyermekspecifikus mentőegység a sokktalanítást, oxigén-supplementáció mellett folytatta. Az aktuális járványügyi eljárásrendnek megfelelően SARS-CoV-19 antigén gyorseszteszt készült, pozitív eredménnyel.

Intézetünkbe érkezéskor még enyhén aluszékony, de normopnoés (lsz: 24/min), szívfrekvenciája 150/min, RR: 95/56 Hgmm, vérgázparamétereiben Na: 196 mmol/l, K: 2,7 mmol/l, pH: 7,30, HCO_3^- : 15,3 mmol/l, pCO_2 : 31,7 Hgmm, laktát: 2,6 mmol/l (1. táblázat). A bágyadt, sápadt, ledált perifériás keringésű, fizikális ingerekre szemnyitással reagáló,

distrophiás kisded állán hámhórszolást, hasbőrén és karjain számos excoriált hegvonalat, glutealis tájékon kiterjedt dermatitist észleltünk. Testüregi folyadékretencióra utaló eltérést nem találtunk. Felvételi laboreredményekben gyulladásra, szervdiszfunkcióra utaló eltérés nem volt (2. táblázat), érkezésekor észlelt vérgáz- és ionértékei célzott terápia mellett fokozatosan javultak (1. táblázat). A felvételkor elvégzett SARS-CoV2 PCR vizsgálat alátámasztotta a COVID-19-fertőzés tényét.

További sokktalanítás során kiegyensúlyozott krisztalloid oldatról fokozatosan hipotóniás oldat adására tértünk át, hypernatraemiája 72 óra alatt fokozatosan rendeződött, hypokalaemiáját célzottan korrigáltuk. 12 óra múlva tudata teljesen fel-tisztult, erőnléte fokozatosan javult, vitális paraméterei stabilizálódtak. Kezelése során hányást nem észleltünk, székletet első alkalommal 8 óra múlva ürített, mely több alkalommal ismétlődött, valamennyiszer csípős szagú, emésztetlen erős-paprikának imponáló béltartalom távozott (1. kép). Széklettenyésztés virális és bakteriális kórokozót

1. táblázat: Vérgázparaméterek felvételnél, és a kezelés során

Idő	pH	HCO_3^- mmol/l	BE	pCO_2 Hgmm	pO_2 Hgmm	sO_2 %	Na mmol/l	K mmol/l	Ca(i) mmol/l	Lact. mmol/l	cukor mmol/l
1. nap	7,3	15,3	-11,04	31	122	97	196	2,7	-	2,6	4,5
2. nap	7,33	19,5	-5,6	38	67	93	170	4,1	1,15	3	6,4
3. nap	7,43	24,5	0,38	37,6	50	89	146	4,7	1,17	1,8	3,9
4. nap	7,41	24,2	-0,33	38	71	93	142	4,6	1,18	2,5	4,6

2. táblázat: Felvételi laborvizsgálati eredmények

Megnevezés	Érték	Mértékegység	Eltérés	Normál tartomány
Szérum cukor	5,5	mmol/l		3,7–6,0
Karbamid meghatározás szérumból	5,0	mmol /l		2,50–7,50
Keratinin meghatározás (enzimatis)	49	mikromol/l	↓	51–97
Na-meghatározás szérumból	186	mmol/l	↑↑↑	137–150
K-meghatározás szérumból	2,5	mmol/l	↓↓↓	3,5–5,1
Cl-meghatározás szérumból	162	mmol/l	↑↑↑	98–106
GOT	26	U/l		5–45
GPT	55	U/l	↑	5–45
L-Tglutamil-transzferáz	14	U/l		12–52
Alkalikus foszfatáz	355	U/l	↑	100–300
Össz-bilirubinszint	2,3	μmol /l	↓↓	5–21
Laktát-dehidrogenáz	587	U/l	↑	240–480
Alfa-amiláz	38	U/l		0–99
Lipáz	55	U/l		12–53
C reaktív protein	1	mg/l		0,01–10,00
Prokalcitonin	0,402	ng/ml		0,00–0,50
IL6	445,4	pg/ml	↑↑↑	0,0–7,0
Szérum-összfehérje	52	g/ml		63–80
Albumin	41	g/l		36–52



1. ábra: Székletminta az intenzív osztályos ellátás során

nem igazolt. Diuresise végig spontán egyensúlyi, szomjazzatásos próba során vizeletfajsúly élettani volt. Iatrogén szteroid hatás, hormonális zavar a klinikai lefolyás alapján nem merült fel, képalkotó vizsgálat normál mellékveséket detektált. Conjunctivitis és glutealis dermatitis lokális terápia alkalmazása mellett szanálódott. A zajló COVID-infekciót nyomon követő kontroll laboratóriumi értékei jó ütemű regressziót mutattak, légúti tünetek nem manifesztálódtak. A továbbiakban a per os folyadékbevitelt és az óvatos enteralis táplálás felépítését tolerálta. 4 nap múltán intenzív osztályról emittálhatóvá vált. A súlyos diétahiba lehetősége miatt a rendőrséget és a helyi védőnői szolgálatot értesítettük, szomatikus, értelmi, és emocionális elmaradása hátterében későbbiekben gasztroenterológiai, neurológiai kivizsgálás történt, organikus ok kizárását követően komplex fejlesztésbe vették, nevelőszülei diétás edukációban részesültek. Utánkövetése során a fenti intézkedéseket követően további kóros eltérés – sem laboratóriumi, sem fizikális – nem volt észlelhető.

Megbeszélés

A szervezet izoionióra (Na 135–145 mmol/l), isovolaemiára, isoosmosisra (290–300 mosmol/l), isohydriára (pH 7,35–7,42) és isothermiára (36,5 °C fok) törekszik (3). A nátrium, mint fő extracelluláris kation a membránpotenciál fenntartásában is nélkülözhetetlen.

Az isoosmosis és az isovolaemia két egymással erősen összefüggő rendszer, melyek állandóságának fenntartásáért az ozmoreguláció (vízterek ozmotikus koncentrációja) és a volumenreguláció (vízterek térfogatának fenntartása) felelős.

Az ozmoreguláció a víz, mint oldószer mennyiségének változásával valósul meg, miközben az ozmotikusan aktív ion, a nátrium mennyisége nem változik. Az ozmotikus és onkotikus nyomásoknak megfelelően jelentős térfogatváltozások alakulnak ki a különböző folyadéktérben (4). A homeosztázis fenntartásában a hypothalamus–hypophysis tengely (ADH), a szimpatikus idegrendszer, a mellékvese, a vese, a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer (RAAS), a pitvari natriuretikus hormon (ANP) a meghatározó. Több ponton összekapcsolódva együttesen befolyásolják a nátrium- és a szabadvíz-mozgást, ezzel a szervezet ozmolaritását, folyadéktérét. A szervezet ozmolaritásának 1%-os változása is jelentősen befolyásolja a nátrium- és szabadvíz-szintet. 280–294 mosmol/l szintig nincs ADH(antidiuretikus hormon) elválasztás, azonban ha az ozmolaritás e szint felé emelkedik (szomjazzási küszöb), beindul az ADH-elválasztás, fokozódik a vesék víz visszatartása, koncentráltabb és kevesebb mennyiségű vizelet képződik. Az ADH-elválasztás inadekvát, nem ozmotikust úton is aktiválódhat (műtéti megterhelés, egyéb stressz, fájdalom, hypoglykaemia, bizonyos gyógyszerek (antipszichotikumok, ozmotikus diuretikumok, szalicil-intoxikáció), tüdő-, központi idegrendszeri, GI-betegségek, nem specifikus – IL6-szint-emelkedéssel járó – gyulladásos állapotok. (5).

A hypernatraemia definíció szerint 150 mmol/l feletti nátriumszint. Legtöbbször dehidrációval társul. Hypernatraemiához számos ok vezethet (3. táblázat). Ha az extracelluláris térben megnő a nátrium mennyisége, azt szabadvíz vándorlás követi,

3. táblázat: Hypernatraemia okai

Hypernatraemiához vezető állapotok		
Vízvesztés		Sóbevitel/Sóretenció
Tisztán vízvesztés	Hipotóniás folyadékvesztés	
- Interstialis (dermalis, respiratoricus) - neurogén diabetes insipidus (trauma, tumor, meningitis, encephalitis) - hypodipsia - congenitalis nefrogén diabetes insipidus - szerzett nefrogén diabetes insipidus	- Vese eredet (kacsiuretikum, ozmotikus diuresis, posztobstruktív diuresis, intrinsic vesebetegség polyuria) - gastrointestinalis okok (hányás, hasmenés, nasogastricus szonda, enterocutan fistula) - bőrelváltozások (égés, verejtékezés)	- hipertóniás NaHCO₃⁻-bevitel - primer hyperaldosteronismus (Conn-szindróma) - NaCl túlzott bevitel - Cushing-szindróma



az intracelluláris térből az extracelluláris tér felé, sejtzsugorodást okozva, illetve az extracelluláris tér vízterhelését növelve. Az így kialakult sejt-diszfunkció klinikai tünetei részben szervspecifikusak is – a központi idegrendszerben például a sejtmembrán elektromos nyugalmi potenciál megváltozását is okozzák –, de a hypernatraemia tünetei függenek az alapbetegségtől, a kiváltó tényezőktől és a kóros állapotok fennállásnak időtartamától is (6). Leggyakoribb idegrendszeri tünetek a nyugtalanság, letargia, kóma, de agyvérzés (subduralis, intracerebralis) is bekövetkezhet. Hemodinamikai szempontból hypertoniával, szívelégtelenséggel, pericardialis folyadékgyülemmel, tüdőoedémával, hidrothoraxszal, ascitesszel találkozhatunk.

A hypernatraemia kezelésében elsődleges a kiváltó ok kezelése. Sóretenció, túlzott sóbevitel esetén hormonháztartás rendezése, iatrogén sóbevitel csökkentése merül fel kórkép specifikusan, vízvesztéses formáknál folyadékvesztés gátlása az alapvető. A cél mindig a szérumnátrium 145 mmol/l szintig való lassú csökkentése (7, 9).

Súlyos dehidrációhoz társuló hypernatraemia terápiájának alapja a célzott folyadékháztartás rendezés, sokkalanítás balanszírozott oldattal (pl. Isolyte, Ringer-laktát) 10 ml/ttkg mennyiségben, 20 perc alatt (iv, io). Ezt követően fokozatosan 1–2 óránként készített vérgáz (pH, ionok, BE, HCO_3 , laktát, cukor) analízis alapján váltunk a nátrium szempontjából 1/2, 1/3-os töménységű, illetve Na-mentes (Isodex5%) oldatokra. 72 óra alatt törekszünk a teljes korrekcióra, a nátriumszint-csökkenés maximum 0,5–0,8 mmol/óra lehet, az agyoedema kialakulásának elkerülése végett, ami a hirtelen nátriumszint-csökkenés legsúlyosabb szövődménye (8). A folyadékháztartás rendezését követően a nátriumürítés fokozására mérlegelhetjük kacsdiuretikum adását is, figyelembe véve ezen gyógyszerek egyéb farmakológiai hatásait is (10). A kapszaicin (capsicum) az erőspaprikában, chilli paprikában található alkaloid vegyület (11). Nagy mennyiségben, abúzus során fogyasztva lokális bélirritációval hányást, hasmenést, lokális gyulladást okoz, tartósítás során felhasznált só hozzáadása miatt jelentős nátriumtartalma lehet, az egyes készítmények összetétele eltérő.

Maga a kapszaicin az úgynevezett TRPV1-receptoron hatva (transziens receptor potenciál vanilloid 1) agonista. A TRPV1-csatorna egy nem szelektív kationcsatorna, a szomatoszenzoros rendszer része, aktiválódását a kapszaicin, a savas pH, gyulladásos mediátorok válthatják ki (15). A kapszaicin kiváltotta kezdeti fájdalomérzetet, steril gyulladást okozó hatása deszenzibilizáció kapcsán fájdalomcsillapító hatású, melyet neuropathiás, ízületi, posztoperatív fájdalom csökkentésében használnak ki, illetve enterális gyulladáscsökkentő hatását

is leírták, ez utóbbit IBD-ben (12). Mindezek mellett anyagcsere-fokozó és antidiabetogén tulajdonsága miatt testsúlycsökkentés érhető el fogyasztása során (13, 14), illetve a melegreceptorok izgatásán keresztül, hőhatás nélkül is meleg érzetet vált ki, így izzadást és átmeneti lázcsillapító hatást is okoz, de ennek hatásfoka egyéb farmakológiai szerekekhez viszonyítva elenyésző. Adicionális tényező, hogy a TRPV1-csatorna az emberi szervezetben több helyen is megtalálható nem szelektív kation csatornák tagjaként a nátriumion átengedése révén, egyes esetekben kifejezetten növelheti az extracelluláris nátriumszintet, másodlagosan beavatkozva a szervezet ion- és folyadék háztartásába.

Esetünkben retrospektíven, anamnesztikusan jelentős csípőspaprika abúzus igazolódott, ebben az ételek ízesítésén túl szerepet játszott a családban nevelkedő gyermekek azon szokása is, hogy felnőtt ellenőrzése nélkül játék keretében paprikakészítményt adtak a szájába testvérüknek. A gyermeknek nagy mennyiségben adott átlagos magyar paprikakészítmény 100 g/11,5 g sót tartalmaz, mely így egyrészt kifejezett nátriumterhelést jelent egy a csecsemőkorú éppen átlépő kisdéd számára, másrészt bélirritáció kapcsán jelentős folyadék-, szabadvízvesztést, és jellemzően káliumvesztést okoz, esetünkben is látható módon. Direkt ioncsatornahatás, illetve a krónikus táplálási hiba kapcsán kialakult krónikus bélboholy-irritáció, felszívódási zavar mind hozzájárulhattak a kórkép kiteljesedéséhez, rövid időn belül életveszélyes hypernatraemia kialakulásához.

Gyermekekori COVID-19-fertőzések kapcsán a gastrointestinalis manifesztáció nem ritka. A direkt ACEII-receptor-szinten mediált bélmucosa sejtgyulladás, illetve az indirekt gyulladásos kaskád aktiválódása mellett létrejövő bélirritáció együttesen bélnedvszekréció kifejezett fokozódásával járnak, szintén jelentős folyadékvesztést okozva, mely így hypertoniás dehidrációhoz, hypernatraemiához vezethet (16, 17).

Az intenzív terápiát igénylő hypernatraemia gyermekkorban nem ritka esemény. Hátterében leginkább hányás és hasmenés okozta hypertoniás dehidráció áll, de extrém magas értékeknél egyéb kóroki tényező lehetőségére is gondolni kell. Esetünkben az extrém hypernatraemia okaként az erőspaprikával bevitt exogén nátriumterhelés, a csípőspaprikában található kapszaicinhatás, a SARS CoV2 vírus okozta gastroenteritis, illetve az életkornak nem megfelelő táplálás miatti bél-diszfunkció együttes hatása feltételezhető. A kezdeti súlyos fokú hypernatraemia lassú, célzott ion- és folyadékháztartás korrekció mellett 72 óra alatt rendezhető volt, idegrendszeri szövődmény kialakulása nem volt észlelhető.



Summary

Hot chilli pepper eating caused hypernatraemia in childhood

Erna Szabó dr.; Borsod-Abaúj-Zemplén County Teaching Hospital Child Health Center, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Pediatric Emergency Unit, Miskolc

Background: Isoionia is an essential part of the human homeostasis which is based on the equilibrium of the extracellular and intracellular ions. In order to maintain the fluid balance it is required the precise coordination of complex organs but also adequate water and sodium input and output aiming to restore the osmolality balance at all times.

Case report: a 15 months-old child was admitted with extreme hypernatraemia and reduced level of consciousness to our intensive care unit. Her ion balance was corrected in 72 hours, and she regained normal level of consciousness in 12 hours. Extreme feeding mistake due to capsaicin intoxication with consecutive high sodium load and a concomitant SARS-CoV2 infection could have been in the background of this metabolic problem.

Conclusion: Hypernatraemia is commonly found in patients admitted to intensive care units (10-20%) but excessive intake of sodium should be always ruled out in case of finding an irrationally high blood level.

KEYWORDS hypernatraemia, reduced level of consciousness, capsaicin intoxication, childhood

Irodalom

- Ujhelyi E. A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata. Medicina, 2014. 83.
- Bogár L, Molnár Zs. Az intenzív terápia gyakorlata. Medicina, 2014. 72.
- Bogár L. Aneszteziológia és intenzív terápia. Medicina, 2014. 68.
- Ujhelyi E. A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata. Medicina, 2014. 85.
- Oláh É. Gyermekgyógyászati kézikönyv. Medicina, 2004. 628.
- Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. Am Fam Physician 2015 Mar 1; 91(5):299-307.
- Zieg J. Diagnosis and management of hypernatraemia in children. Acta Paediatr 2022 Mar; 111(3):505-10.
- Bogár L, Molnár Zs. Az intenzív terápia gyakorlata. Medicina, 2014. 78.
- Chauhan K, Pattharanitima P, Patel Net al. Rate of Correction of Hypernatremia and Health Outcomes in Critically Ill Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2019 May 7; 14(5):656-63.
- Peck TE, Hill SA. Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care. Fourth edition. Cambridge Univ Press. Medicina, 2014. 294-295.
- Chang A, Rosani A, Quick J. Capsaicin. StatPearls Publishing. 2022.
- Giacca LG, Aurilio C, Coppolino F, et al. Capsaicin 8% Patch and Chronic Postsurgical Neuropathic Pain. J Pers Med 2021 Sep 27; 11(10):960.
- Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV-1 Target Drugs in Development for Human Pain Conditions. Drugs 2021 Jan; 81(1):7-27.
- Mahalak KK, Bobokalonov J, Firman J, et al. Analysis of the Ability of Capsaicin to Modulate the Human Gut Microbiota In Vitro. Nutrients 2022 Mar 18; 14(6):1283.
- Payrits ME. Tranzienst Receptor Potenciál Vanilloid 1 és Ankirin 1 receptorok aktivációs és gátló mechanizmusainak in vitro és in vivo vizsgálata. Gyógyszertudományok Doktor Iskola Neurofarmakológiai Program. PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet 2018; 3.
- Deville JG, Song E, Ouellette CP. COVID-19: Management in children 2022. Feb
- Cuker A, Peyvandi F. COVID-19: Hypercoagulability 2022 Jan
- Huertas A, Montani D, Savale L, Pichon J, Tu L, Parent F, Guignabert C, Humbert M. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS CoV2 infection (COVID-19)? European respiratory Journal 2020 56: 2001634

Óravaló tudnivaló

- Az intenzív terápiát igénylő hypernatraemia gyermekkorban nem ritka esemény. Háttérben leginkább hányás és hasmenés okozta hipertóniás dehidráció áll, de extrém magas értékeknél egyéb kóros tényező lehetőségére is gondolni kell.
- A hypernatraemia kezelésében elsődleges a kiváltó ok kezelése. A cél a szérumnátrium 145 mmol/l szintig való lassú csökkentése.
- Súlyos dehidrációhoz társuló hypernatraemia terápiájának alapja első lépésben a sokktalanítás balanszírozott oldattal 10 ml/ttkg mennyiségben, majd változó nátriumtartalmú oldatokkal a fokozatos csökkentés a cél maximum 0,5–0,8 mmol/óra ütemben, mellyel így az idegrendszeri szövődmények elkerülhetők.

Tesztkérdések

1. Súlyos dehidrációval járó hypernatraemiában a sokktalanítás során mi az elsőnek választandó infúziós oldat?

- kristalloid (pl. Isolyte, Ringer-laktát)
- 1/2 Ringer 5% dextróz
- 1/3 Ringer 5% dextróz
- HAES
- Isodex

2. Súlyos dehidrációnál milyen ütemű a folyadékpótlás mértéke?

- 10 ml /ttkg 20 perc alatt iv./io. ami az első órában 3x megismételhető
- 10 ml/ttkg 20 perc alatt per os ami az első órában 3x megismételhető
- mindegy mennyit adunk csak gyorsan pótoljuk
- 10 ml /ttkg egyszer adva iv./io.
- 20 ml /ttkg 20 perc alatt iv./io. ami az első órában 3x megismételhető 60 ml /ttkg összdózisig.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekeorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jó megoldóknak!



14-FÉLE GYAKRAN HASZNÁLT ANTIBIOTIKUMNAK ÁLL ELEN¹⁻³

**A B. CLAUSII
4 BAKTÉRIUMTÖRZSE
14-FÉLE ANTIBIOTIKUMMAL
SZEMBEN MUTAT
REZISZTENCIÁT:**



1. PENICILLIN

8. TIAMFENIKOL

2. CEFALOSPORINOK

9. LINKOMICIN

3. TETRACIKLINEK

10. IZONIAZID

4. MAKROLIDOK

11. CIKLOSZERIN

5. AMINOGLIKOZIDOK

12. RIFAMPICIN

6. NOVOBIOCIN

13. NALIDIXSAV

7. KLÓRAMFENIKOL

14. PIPEMIDINSAV

**A B. CLAUSII-T TARTALMAZÓ NORMAFLORE GYÓGYSZEREK
ELŐNYÖS TULAJDONSÁGAIT KUTATÁSOK BIZONYÍTJÁK:^{4,5}**



**Képes túlélni a hő
és gyomorsav
hatását.⁴**



**Célzottan
a bélben
hat.^{4,5}**



**A B. clausii
szignifikánsan
sokszorozódik
a bélben.⁴**



**Akár 12 napon át
életképes marad
a bélben.⁶**

**BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL
A NORMAFLORE BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!**

**NORMAFLORE
belsőleges
szuszpenzió**



A Normaflore gyógyszerek használata az antibiotikum-kúra első napjától a kúra teljes ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig ajánlott. A Normaflore belsőleges szuszpenziót gyermekek és felnőttek kezelésére egyaránt alkalmazhatják. Négy fajta, többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* törzs (O/C, N/R, SIN, T) spóráit tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszer.

[1] Abbrescia A, et al. *Curr Med Chem.* 2014;1:102-110. [2] Lopetuso LR, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10:943-8. [3] Bozdogan B, et al. *Appl Environ Microbiol.* [4] Vecchione A, et al. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:59. [5] Celandroni F, et al. *PLoS ONE.* 2019;14:e0217021. [6] Ghelardi E, et al. *J Appl Microbiol.* 2015;119:552-9.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet
Telefon: (+36 1) 505 0050, Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.normaflore.hu MAT-HU-2300306 (2023.03.14.)

sanofi

**ANTIBIOTIKUM-KÚRA ESETÉN
VÉDI ÉS HELYREÁLLÍTJA
A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁT,
ÍGY HATÉKONYAN SEGÍTI A GYÓGYULÁS FOLYAMATÁT.**



**HOZZÁJÁRULHAT A SZERVEZET
VÉDEKEZŐKÉPESSÉGÉHEZ.**

CUKORMENTES



LAKTÓZMENTES



GLUTÉNMENTES



ADALÉKANYAG-
MENTES



NO.1.

Magyarország
első számú
probiotikuma*

**BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL
A NORMAFLORE BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!**

NORMAFLORE
belsőleges
szuszpenzió



*Az IQVIA Pharmatrend MAT 07/2021 adatok alapján a Normaflore a legnagyobb dobozszámban eladott termék a O3F1+O3D5 kategóriákban.

A Normaflore gyógyszerek használata az antibiotikum-kúra első napjától a kúra teljes ideje alatt, illetve azt követően legfeljebb 1 hétig ajánlott. A Normaflore belsőleges szuszpenziót gyermekek és felnőttek kezelésére egyaránt alkalmazhatják. Négy fajta, többszörösen antibiotikum-rezisztens *Bacillus clausii* törzs (O/C, N/R, SIN, T) spóráit tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszer.

Opella Healthcare Commercial Kft. 1138 Budapest, Váci út 133. E épület 3. emelet
Telefon: (+36 1) 505 0050 Gyógyszer- és termékinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.normaflore.hu MAT-HU-2300240 (2023.03.07.)

sanofi

Beszámoló az Isztambuli Gyermekegyógyász Kongresszusról

Tavaly decemberben rendezték meg a 4. Balkáni Gyermekkongresszust összekapcsolva a fiatal török gyermekgyógyászok konferenciájával. A Magyar Gyermekgyógyász Társaság részére küldött meghívás után hárman képviseltük társaságunkat a rendezvényen: Jakus Rita, Harmat György és Tóth-Heyn Péter. A szervezés kezdeti nehézségeit követően fantasztikusan megrendezett konferencián vettünk részt.

A 80 milliós törökországban közel 40 ezer (!!) gyermekorvos dolgozik. Számukra a konferencia első napján továbbképző előadások és referátumok hangoztak el. Több mint ezer regisztrált résztvevő, öt szekcióban hallgathatott igen színvonalas előadást és referátumokat a gyermekgyógyászat legkülönbözőbb szakterületeiről.

A szervezők biztosították a megbeszélte utazási időpontokat és a transzfert egyenesen a rendezvénynek helyt adó tengerparti hotelbe. A konferenciát megelőző héten történt robbantásos merénylet miatt fokozott biztonsági szabályok után kiváló szállodai elhelyezést kaptunk.

A konferencia 3. napján, 5. szekció programjában a balkáni konferencia keretében 28 külföldi referátum hangozott el érintve az aktuális témákat: első sorban a Covid pandémia tüneteit és kezelését.

Tóth-Heyn Péter is ebben a témakörben tartott felkért előadást: *The impact of the COVID-19 epidemic on childhood type 1 Diabetes Mellitus* címmel.

Jakus Rita Zoom előadásban ismertette az SMA terápia hazai eredményeit: *Our experiences with gene therapy for SMA disease in the Bethesda Children's Hospital of the Hungarian Reformed Church* címmel.



Harmat György előadása az akut gyermekgyógyászati ultrahangvizsgálatok témakörében hangozott el: *Acute pediatric abdominal and pelvic ultrasound: rational indications* címmel.

A konferenciát széleskörű kiállítás, gyógyszer-, valamint eszközbemutató rendezvények támogatták. A záró rendezvényen adták át a legjobb fiatal kutató előadás, illetve poszter szekció díjait.

Rövid szabadidőnk alatt sikerült Isztambul számos nevezetességét is megtekinteni.

Köszönet a Török Gyermekgyógyász Társaságnak és a Magyar Gyermekgyógyász Társaságnak a konferencia részvételének lehetőségéért!

Harmat György
Jakus Rita
Tóth-Heyn Péter



Kitett gyermekek Európában, a lelencházak VI. Angyalcsinálók

Harmat György dr.

Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar
(Dékán: Dörnyei Gabriella dr.)

E-posta: gyharmat1951@gmail.com

A lelenchgondozás sötét oldala az örökbe adott csecsemők korai halála, mely a nem megfelelő ápolás, etetés eredménye volt.

Angyalcsinálók néven ismertük azokat a nőket, akik csecsemőket, különösen házasságon kívüli született gyermekeket névleg tartásra, tényleg abból a célból fogadnak el, hogy feltűnés nélkül lassan elpusztítsák (Pallas nagylexikon).

Ugyancsak ezzel a névvel illették azokat a bábákat és javasasszonyokat, akik a nem kívánt terhesség megszakítását végezték.

Hippokratész elítélte az abortuszt, csak olyan esetben engedélyezte, ha az anya vagy a gyermek élete veszélyben volt. Platon nem ítélte el az abortuszt, főleg abban az esetben nem, ha a fogantatás rokonok között történt. Septimius Severus és Caracalla uralmáig nem tiltották a terhesség megszakítását, csak akkor, ha férj tudta nélkül történt. Iustinianus császár *Digesta* című törvénykönyvében is hasonló az abortusz büntetése, vagyis az abortuszt végző nőket száműzetéssel sújtották, egy másik tartományba kellett menniük, de ez általában a férj érdekeinek védelmét szolgálta. Az ókori Rómában az abortusz nem számított bűnnek, csak akkor büntették, ha az apa, a férj jogait sértette, azonban a magzat életének védelmét nem tartották fontosnak (1).

A 19. század ötvenes éveitől kezdve az első világháborúig tartó időszakban Magyarországon gyakori téma volt a közbeszédben, az újságok hasábjain vagy akár a parlamentben, a törvényhozók vitáiban az ún. angyalcsinálók körül kibontakozott botrányos helyzet.

Az európai nagyvárosok peremén, Magyarországon különösen Budapest külvárosi negyedeiben vagy a főváros körüli falvakban éltek azok a többnyire idősebb asszonyok, akik a városban született, nem kívánt gyermekeket fogadtak be. Például a *Pesti Napló* című fővárosi lap, amely a legtöbbet foglalkozott ezzel a szomorú jelenséggel, az egyik közérdekű rovatában így írt erről: „Az angyalcsinálók ellen. A kerületi elöljáróságok tekintetbe véve, hogy angyalcsinálók főfészkei nem a fővárosban, hanem annak környékén vannak, elhatározták, hogy az ily dajkák üzelveinek meggátlása szempontjából az iránt keresik meg a fővárosi tanácsot, hogy a környékbeli községek elöljáróságait hívja fel a dajkaságba fogadó asszonyoknak a fővárosban élő rendszer szerinti szigorú ellenőrzésére és nyilvántartására.”

Mindez nem kerülhette el a figyelmét azoknak az értelmiségieknek, íróknak, képzőművészeknek, akik érzékenyen reagáltak a társadalom kirívó jelenségeire. A Müncheni Képzőművészeti Akadémia (Akademie der Bildenden Künste München) magyar hallgatói és tanárai is sokat beszélgethettek az angyalcsinálók tragikus történeteiről, közülük Batitz Ottó (1849–1936)

egy nagyobb kompozícióban ragadta meg a témát, amelyről a Vasárnapi Újság 1881-ben – a műcsarnokbeli kiállításról beszámolva – így írt: „Az Angyalcsinálók a fővárosban és a környékén laknak. Ezeknél találnak menedéket azok a szerencsétlen gyermekek, kiket az anya nem ápolhat, mert szegényli, vagy mert napszámos lévén, nem ügyelhet rá. E százalomra méltó teremtek legnagyobb részéből csakhamar angyal lesz. Badicz képen egy nyomorult parasztszobát látunk. Egyik sarokban, a földre vetett pólya közt egy gyermek, közepén bölcsőben másik gyermek. Ez a kép hőse, egy beteges képű, ványadt kisded, vörös karikától környezett szemekkel. Épen most látogatja meg mamája, egy elegáns, szép fiatal nő. Ott van az angyalcsináló vénasszony is, a bölcső mellett térdelve és fölémelve a gyermek száraz, bágyadt fejét, hogy nézze a mamát. Szomorú kép, s az anya megdöbbenését e szegény teremtés láttára kifejezőleg adja vissza a fiatal művész.” (1. kép).



1. kép: Baditz Ottó: Angyalcsinálók. 1885. Olaj, vászon, 128x176 cm. A kép 1885. évi országos kiállításon került kiállításra, s nagy oklevelet kapott érte (Magyar Nemzeti Galéria)



A főváros északi kerülete miért éppen Angyalföld? A leginkább legendás névmagyarázat pedig az „angyalcsináló” bábától ered, ebben a változatban a környéken nagy számban élő prostituáltak gyakran éltek az ekkoriban még illegális abortusz eszközével, sőt az előkelőbb környékekről is ide jöttek ki az úrinők elvetetni a titokban fogant babákat, akikből így „kisangyalok” lettek. Hogy a köztudatban leginkább ez az utóbbi, legendás változat él a név eredete kapcsán, azért sokat tett az Angyalföldhöz életén és munkásságán keresztül is ezer szállal kapcsolódó Kassák Lajos, amikor az *Egyedül az éjszakában* című művében így írt: „Angyalföld, ki onnan kaptad a neved, hogy a bábák is boszorkányok asszonya-id öléből halva hozták világra a csecsemőket, sok ezer mécseszt kioltottak, mielőtt fellobogott a lángjuk és így neveztek el téged az angyalok földjének, ahelyett, hogy a sátán véres áldozatának neveztek volna.”

Gyárfás Jenő is ebből a témából meríthetett a *Gyermeklátogatás* című olajképének megfestésekor. A sepsiszentgyörgyi festőnövendék azonban nem annyira az elszomorító, nyomorúságos helyzetet igyekezett visszaadni, hanem azt az inkább elfogadható pillanatot ábrázolta, amikor az elegáns öltözetű anya meglátogatja az idegen-nél rejtgetett gyermekét. A képen látjuk, amint a díszes párnán ülő, jól táplált kislányt átöleli a fiatal anya. A gyermek kissé kitátott szája, az anya finom, figyelmes kézmozdulata és velük szemben az idős dajka figyelő tekintete jelzi, hogy azt az eseményt festette meg a művész, amikor a gyermek első fogai megjelennek (2. kép). A magántulajdonba került festmény hosszú időre eltűnt a közérdeklődés számára, és mind a mai napig a fest-

ménynek csak fekete-fehér másolatát ismertük. A budapesti *Kieselbach Galeria* honlapján látható az eredeti festmény fekete-fehér reprodukciója. A festmény 1991-ben váratlanul feltűnt egy aukción (Artnet), színes reprodukcióját is közölték, de sajnos használhatatlanul kis felbontásban. A festmény az aukción egy újabb nevet kapott, a *Les trois ages (Három életkor)* címet viselte. Ezen a képen egy fontos szimbolikus motívumra figyelhetünk fel, amelyet Gyárfás nem véletlenül ábrázolt a valósághű jelenet összefüggésében: a gyermek mellett a *Pesti Napló* címlapja tölcser alakú csomagolóanyagként van megfestve, amelyből piros cseresznyeszemek gurulnak ki. Gyárfás jól ismerhette a cseresznyének a tisztaságot, ártatlanságot jelentő keresztény jelképét az európai festészetben. Így az újságban gyakran kárhoztatott angyalcsináló (az idős dajka) és a gyermeki ártatlanság ellentétére tudatosan emlékeztet a képen.

Gyárfás Jenőnek egy másik, az angyalcsinálók témaköréhez tartozó festménye, a *Zöld kapu* című kompozíció, amelyen egy gazdag hölgy hagyja a fiatal „angyalcsináló” asszonyra a gyermekét. A kép 2019-ben Kieselbach téli akción szerepelt még az eredeti címen. Jelenleg aukciós bemutatón van „Alázat” címmel, amely feltehetően téves értelmezésből származik.

Forrás:

1. Az abortusz és fogamzásgátlás eszközei az ókori Rómában Gyermekkivevés és abortusz a Római Birodalomban Ujkor.hu Szerző: Lang Tünde 2020-08-02
2. Jánó Mihály: Gyárfás Jenő festménye Brüsszelben. Háromszék napilap Kultúra, 2022. július 25.



2. kép: Gyárfás Jenő (1857–1925): Első fog (magángyűjtemény)



3. kép: Gyárfás Jenő: Zöld kapu (1891)