

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

■ ENDOKRINOLÓGIA TEMATIKUS SZÁM

- Congenitalis hyperinsulinismus
- Autoimmun polyglandularis szindróma
- DiGeorge -22q11.2 mikrodeléciós szindróma
- Fókuszban az achondroplasia
- Antiepileptikumok endokrin rendszerre gyakorolt hatásai
- Pajzsmirigybetegek Down-szindrómában
- Basedow–Graves-kórral érintett anyák újszülöttjeinek pajzsmirigyhormon-státusa
- Adatok a gyermekkori növekedési hormon-hiány miatt gondozott betegeinkről
- A szteroid-21-hidroxiláz-defektus klinikai megjelenési formái
- Noonan-szindróma családi halmozódása
- Kicsi? Hízik? Vagy kutyabaja? – A Kidlongi-ONV2 szoftver használata
- Endokrinológia az alapellátásban – kérdések és válaszok

www.gyermekorvostarsasag.hu

Gyermekegyógyászat

„Nem az szor bajba, amit nem tudsz,
hanem amit holtbiztosan tudsz, csak épp rosszul.”
Mark Twain

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtítkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

A GYERMEKEGYÓGYÁSZAT 2022. 4. száma – ENDOKRINOLÓGIA tematikus szám
VENDÉGSZERKESZTŐJE: ERHARDT ÉVA, HALÁSZ ZITA

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

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

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczy@gmail.com	Kovács Tamás	kovacs@med.unideb.hu
Balajthy András	andras.balajthy@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. andras@gmail.com	Nemes Éva	enemes@dote.hu
Halász Zita	halaszszita@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	katonagabor@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: 210-4403, 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
Gyermekegyógyászati 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

CÍMLAPKÉP: KITETT GYERMEKEK EURÓPÁBAN, A LELENCHÁZAK II. (LÁSD 328. OLDAL):
Henry Nelson O'Neil, egy anya, aki gyermekét a párizsi Foundling Kórházban helyezi el, 1855 © The Foundling Museum

NECROLOG

Búcsú Dr. Szabó Lászlótól 251

KUTATÓI LABORSAROK

A fibroblastok funkcionális vizsgálata – II. rész: Sejtmigrációs mérések

Sepsi Zita, Bokrossy Péter, Szász Csenge, Pap Domonkos dr., Szebeni Beáta dr., Szabó J. Attila dr., Vannay Ádám dr., Veres-Székely Apor dr. 252

ENDOKRINOLÓGIA

SZERKESZTŐI ELŐSZÓ

Erhardt Éva dr. és Halász Zita dr. 255

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Congenitalis hyperinsulinismus – perzisztáló csecsemőkori hyperinsulinismos hypoglykaemia
Luczay Andrea dr. 256

Congenital hyperinsulinism – persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy

Autoimmun polyglandularis szindróma – összefoglaló tanulmány esetismertetéssel
Stomfai Sarolta dr., Nagy Noémi dr., Bokor Szilvia dr., Kozári Adrienne dr., Erhardt Éva dr. 264

Autoimmune polyglandular syndrome – review with a case report

DiGeorge -22q11.2 mikrodeleíciós szindróma
Csákváry Violetta dr. 269

DiGeorge- 22q11.2 microdeletion syndrome

Fókuszban az achondroplasia
Halász Zita dr. 274

Focus on Achondroplasia

Antiepileptikumok endokrin rendszerre gyakorolt hatásai
Tobisch Borbála dr. 279

Effects of antiepileptic drugs on the endocrine system

Pajzsmirigybetegek Down-szindrómában
Miklós Györgyi dr., Gellén Balázs dr. 283

Thyroid diseases in Down syndrome

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Basedow–Graves-kórral érintett anyák újszülöttjeinek pajzsmirigyhormon-státusa és ellátása
Benn Orsolya dr., Guóth Gábor dr., Szabó Hajnalka dr. 289

Thyroid hormone status and management of neonates born from mothers with Graves' disease

Adatok a gyermekkori növekedési hormon-hiány miatt gondozott betegeinkről
Széchenyi Renáta dr., Mórítz Melinda dr., Sallai Ágnes dr. 296

Data on our patients cared for due to childhood growth hormone deficiency

ESETISMERTETÉS

A szteroid-21-hidroxiláz-defektus klinikai megjelenési formái
Földházi Györgyi dr., Gellén Balázs dr. 302

The clinical features of steroid-21-hydroxylase deficiency

Noonan-szindróma családi halmozódása
Niederland Tamás dr. 308

Accumulation of Noonan syndrome in a family

SZAKMAI GYAKORLATI ÚTMUTATÓ

Kicsi? Hízik? Vagy kutyabaja?
A Kidlongi-ONV2 szoftver használata
Muzsnai Ágota dr., Joubert Kálmán dr., Zsákai Annamária dr. 312

Short? Getting fat? Is the child Doing fine? Introduction of Kidlongi-ONV2 software for assessing growth parameters

FÓRUM

Endokrinológia az alapellátásban – kérdések és válaszok
Válaszadók: *Felszeghy Enikő dr., Juhász Éva dr., Káposzta Rita dr., Vajda Zsolt dr.* 318

KÉPZŐMŰVÉS ZET

Kitett gyermekek Európában, a lelenházak II.
Harmat György dr. 323

Búcsú Dr. Szabó Lászlótól

Dr. Szabó László 1937. június 26-án született a Somogy megyei Som községben, tősgyökeres helyi családból. Vasutas édesapját – akit nagyon korán elvesztett – Baranya vezényelték szolgálatra. Így érettségizhetett a hírneves pécsi Nagy Lajos Gimnáziumban, és vették fel a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karára. Hallgató korában élénken részt vett az ifjúsági életben, emellett a PEAC-ban futballozott (1958-ban egyetemi és főiskolai bajnokságot nyert a csapattal), és az Élettani Intézet külsőse volt. 1961-ben kapott kitüntetéses diplomát. Első és egyetlen munkahelye a szombathelyi Markusovszky Kórház Csecsemő- és Gyermekosztálya volt. Tanítómestere Frank Kálmán professzor volt, akiről Szabó László később több cikket is írt, majd kórházi naplóját gondozta és „Kockás füzetek” címmel közreadta. Érdeklődése mindenre kiterjedt, ami gyermekgyógyászat. A ritka betegségek különösen érdekelték, többek között az öröklöttek és a fejlődési rendellenességekkel járó szindrómák. Magyarországon a legelső között nyújtott genetikai tanácsadást az érintett családok számára. Jeles szakvizsgát tett Prof. Kerpel-Fronius Ödönnél csecsemő- és gyermekgyógyászatból. Ettől kezdve mindvégig az osztályvezető főorvos első helyettese volt. Pályája közepén jegyezte el magát a gyermekkori diabéteszszel, melynek országos hírű szakemberévé vált. Egy ideig a Veszprémi Akadémiai Bizottság (VEAB) albizottságát is vezette.

A Győr-Sopron megyei Röjtökmuzsajon Magyarországon először ő szervezett diabéteszedukációs táborot. Ez akkor, 1974-ben egészen progresszív gondolat volt: elhitette a gyerekekkel és a szüleikkel, hogy ez nem betegség, csak egy állapot, amit jól karban tartva teljes életet élhetnek.

1987-ben csatlakozott a Gyermekdiabetológiai Szekció Epidemiológiai Munkacsoportjához.

1992-ben kezdeményezésére megalakult a Vas Megyei Diabéteszes Gyermekeket Segítő Egyesület. A havi találkozók legfőbb célja a gondozottak és családjaik diabétológiai ismereteinek bővítése, közös és személyes problémák megbeszélése, sorstárkapcsolatok megerősítése.



Diabétesztábor, 1974



1994-ben a POTE Egészségügyi Főiskola Védőnői Karán, Szombathelyen, bevezette a diabéteszedukáció oktatását.

2006-ban az I. Sz. Gyermekklinika támogatásával megszervezte az első „Gyermekekből diabétesz nap”-ot, amelyet azóta minden év január 11-hez, az inzulin első klinikai alkalmazásának évfordulójához legközelebb eső hétfőn rendeznek meg.

2007-ben a Gyermekdiabétesz Szekció kőszegi ülésén a Gyermekdiabétesz Gondozó munkáját Barta Lajos-emlékéremmel imerték el.

Michael Berger professzor, az Európai Diabétesz Társaság (EASD) egykori elnöke elismerően nyilatkozott a Szabó főorvos által vezetett szombathelyi gondozói tevékenységről: „Az itt folyó diabéteszgondozás olyan standard szerinti, mely megfelel a világ legjobban specializálódott és legszofisztikáltabb centrumaiban elérhető ellátásnak.”

Mindvégig követte szakmája szakirodalmát, és legutóbb is nagy örömet fejezte ki, hogy volt osztálya ilyen témájú közleménnyel örvendeztette meg.

Szabó László példás tevékenységét számos kitüntetéssel ismerték el, elsők közt az Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díjával.

1997-ben a „Pro Sanitate Emlékérem”, 1998-ban a „Vas Megye Közgyűlésének Vas Megyéért Díja”, 2004-ben „Dr. Frank Kálmán Emlékplakett”, 2014-ben „Pro Diabetologia”, 2016-ban „Pro SanitateSavariae” Életmű-díjat kapott.

Szülfaluja, Som is kitüntette 2006-ban a falu népszerűsítéséért végzett tevékenységéért. Az email-címe is mindig így kezdődött: „somi.szabo@...”

1967. január 22-én lépett házasságra Dr. Soroncz Márta laborszakos főorvossal, két fiúk és négy unokájuk van.

Szilárd keresztény meggyőződéséhez híven a szombathelyi református gyülekezet presbitere volt éveken keresztül.

Súlyos, rosszindulatú betegségével mindvégig szembenézett, és példásan viselte. 85. születésnapján még elfújta az ünnepi gyertyákat, másnap pedig végleg távozott körünkől.

Szombathely, 2022. június 28-án

Dr. Cholnoky Péter

A fibroblastok funkcionális vizsgálata – II. rész: Sejtmigrációs mérések

Sepsi Zita¹, Bokrossy Péter¹, Szász Csenge¹, Pap Domonkos dr.^{1,2},
Szebeni Beáta dr.^{1,2}, Szabó J. Attila dr.^{1,2}, Vannay Ádám dr.^{1,2},
Veres-Székely Apor dr.^{1,2}

¹ Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó J. Attila dr.)

² ELKH-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

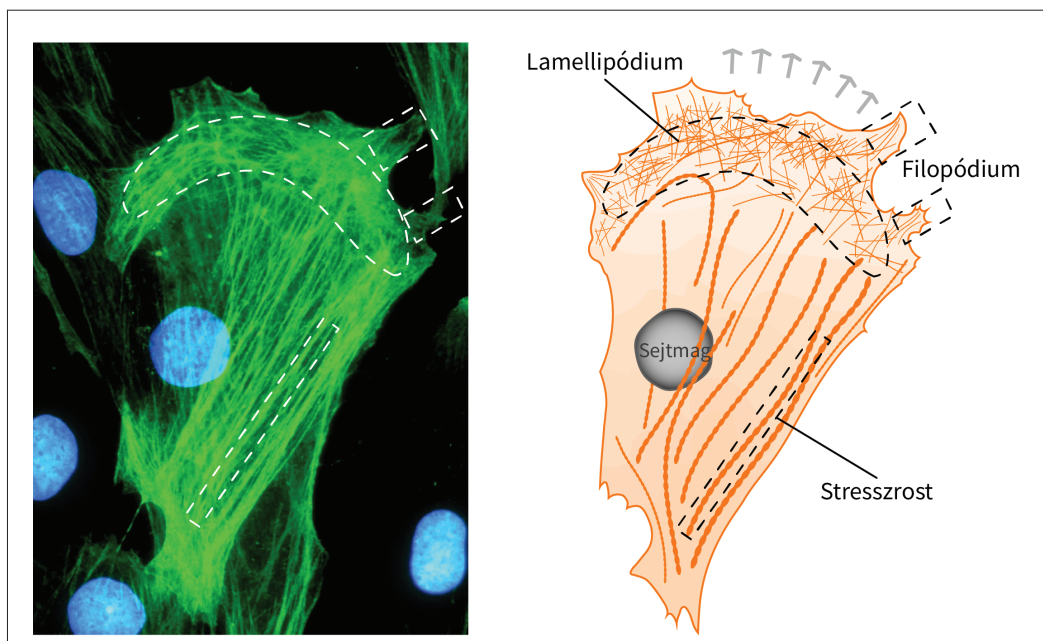
Veres-Székely Apor dr.

1083 Budapest, Bókay János utca 53-54.

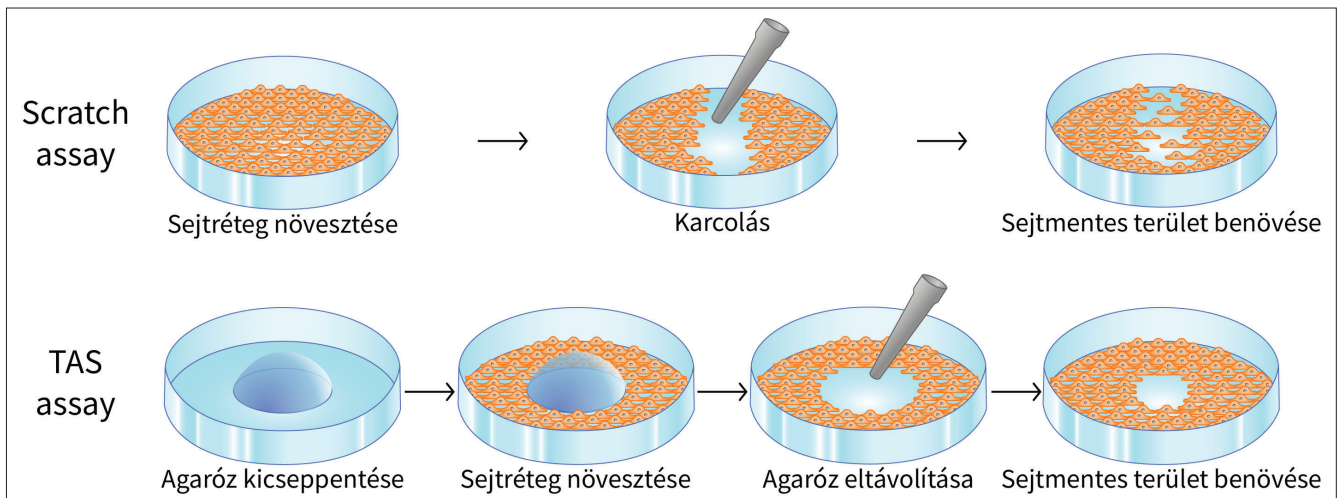
E-posta: veres-szekely.apor@med.semmelweis-univ.hu

Ahogy a bevezető cikkünkben részletesen ismertettük, a kóros szöveti átrendeződésért, a hegyszövet feldúsulásáért felelős legfőbb sejttípus a fibroblast, melynek legfontosabb tulajdonságai közé tartozik a sejtek fokozott vándorlása, proliferációja, illetve extracelluláris mátrix (ECM) termelése (1-3). Cikksorozatunk ezen részében a sejtvándorlást és annak vizsgálati lehetőségeit mutatjuk be. A migrációs folyamatokban esszenciális szerepet tölt be a sejtek citoszkéletális (sejtváz) hálózata (1. ábra) (4). Az aktin rostok, az intermedier filamentumok és a mikrotubulusok összehangolt működése, strukturális átrendeződése szükséges a különböző polarizációs, adhézis, illetve egyéb kont-

raktilitást igénylő folyamatok lezajlásához, ideértve a mozgást is. A helyváltoztatás alapvető elemei az aktinpolimerizáció által létrehozott kitüremkedések (tüskeszerű filopódium és lemezszerű lamellipódium), melyeknek irányultságát főleg a mikrotubulusok sejten belüli elhelyezkedése határozza meg. A nem izom eredetű sejtekben – mint amilyenek a fibroblastok is, a kontraktilis erők létrehozásához elengedhetetlenek a fokális adhézis elemekhez (pl. integrin, vinkulin, aktinin) horgonyzott aktomiozin stresszrostok. A sejt a stresszrostok összehúzódásának és elernyedésének változtatásával, illetve különböző adhézis molekulákkal kialakított kölcsönhatásai révén képes egy



1. ábra: Bőr eredetű fibroblast mikroszkópos képe (bal), illetve vázlatos ábrája (jobb) sejtvándorlás közben. A helyváltoztató sejt mozgási irányát (nyilak) az ábrán szaggatott vonalakkal jelzett, tüskéként kinyúló filopódiumok, a lemezként elterülő lamellipódiumok, illetve párhuzamosan elhelyezkedő stresszrosthálózat orientációja jelzi. Az immunfluoreszcens festés során a fibroblastok α -SMA fehérjéből álló sejtvázát (zöld), illetve a sejtmagot (kék) jelöltük (saját ábra). A kép Olympus IX81 epifluoreszcens mikroszkóppal készült, 100 $\times$ olajimmerziós objektívet használva.

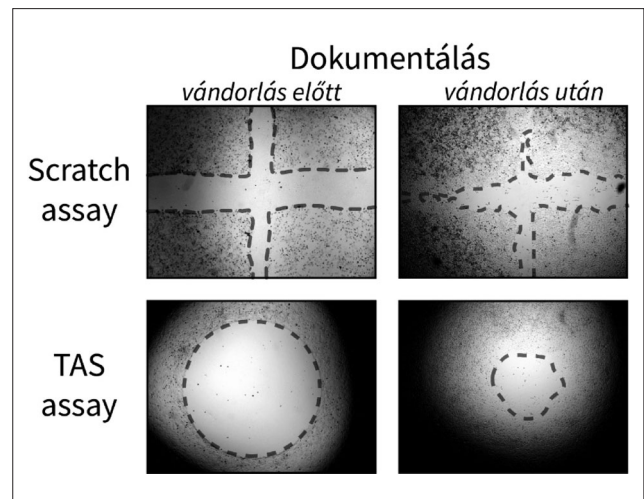


1. ábra: A fibroblastok migrációjának vizsgálatára alkalmas sebgyógyulás tesztek főbb lépései. A karcolós technika (scratch assay) során egy pipettahegy segítségével mechanikusan hozunk létre egy sejtmentes területet a konfluens sejtrétegen, míg az ideiglenes fizikai barriert használó technikák (pl. TAS assay) esetén az akadályt a sejtréteg növesztése előtt telepítjük, majd a sejtek letapadását követően eltávolítjuk.

adott irányba haladni. A fibroblastok egyik különleges sajátossága, hogy kötőszöveti sejt létükre sejtvázuk α -simaizom aktin (α -SMA) fehérjét tartalmaz, ami a stresszrost hálózatuk erőteljes kontrakcióját, ezáltal a sejt fokozott migrációs képességét biztosítja (5). Ennek köszönhetően az α -SMA az egyik legfontosabb biomarker, amely a fibroblastok azonosítására szolgál.

A sejtek mozgási képességét különböző funkcionális tesztek segítségével vizsgálhatjuk (6-8). A standard módszer a sebgyógyulási teszt néven is ismert, főként fibroblastokon végzett „scratch assay”, amely reprezentatívan modellezi a sebgyógyulás mechanizmusát, illetve ennek kóros formáját, a hegeseledést, mely folyamat hátterében a fibroblastok krónikus aktivációja áll (2. ábra). A vizsgálat végrehajtása során először egy pipettahegy segítségével karcolást ejtünk a sejtenyésző lemezen található konfluens sejtrétegen. A felkarcolt sejttörmelék lemosása után – a levált sejtek visszatapadásának elkerülése érdekében, elkészítjük a mikroszkópos felvételeket a kezelés előtti állapotról, majd a sejtekhez adjuk a vizsgálni kívánt vegyületet. Meghatározott időközönként újabb képeket rögzítünk a sejtenyésző lemezekről, majd különböző vizuális kiértékelő programok használatával meghatározzuk a karcolás területének sejtekkel való borítottságát, amiből következtethetünk a migráció dinamikájára, és ezáltal a kezelés hatékonyságára is.

A módszer ugyan költséghatékonysága és gyors, egyszerű kivitelezhetősége miatt népszerű, de jelentős hátrányai között említhető az inkonzisztens méretű karcolások, a durva mechanikai hatás által létrehozott sérülések a sejtréteg többi részén, vagy akár a letapadáshoz szükséges speciális felszínen (3. ábra). Mindezek az eredmények megbízhatósá-



3. ábra: Reprezentatív mikroszkópos képek sebgyógyulás tesztek különböző módszerei esetén. A karcolós technika (scratch assay) hátránya, hogy a sejtek egyenetlenül vándorolnak a szabad területre, ami rontja a teszt érzékenységét, reprodukálhatóságát. Ezzel szemben az ideiglenes fizikai akadályt használó technikák (pl. TAS assay) egyenletes területet, s ezzel együtt jól reprodukálható adatokat eredményeznek.

gának, reprodukálhatóságának jelentős romlásához vezetnek.

Az említett problémák kiküszöbölésére különböző alternatív módszereket fejlesztettek ki, a karcolás vákuummal, tripszines emésztéssel, hővel, lézerrel, illetve elektroporációval is helyettesíthető. Míg az első két technikánál továbbra is fennáll a sejtmentes terület egyenetlenségéből adódó gyenge reprodukálhatóság, az utóbbi három módszer esetén megmaradt a sejt, illetve a letapadást biztosító felület sérülésének problémája. Ígéretes megoldásnak tűnnek a sejtenyésző lemez aljára előre behelyezett műanyagból vagy biokompatibilis gélből készült akadállyal dolgozó migrációs tesztek.



Ezek a módszerek azonban hiába sokkal optimálisabb a kollektív sejtmozgás megfelelő tanulmányozására, használatuk mégsem vált széles körben elterjedté a kereskedelmi forgalomban kapható, előre gyártott eszközök magas ára miatt. Ezen módszerek alternatívája a kutatócsoportunk által a közelmúltban kifejlesztett módszer, a TAS (Transient Agarose Spot) migrációs teszt (2. ábra) (7). A módszer lényege, hogy a közel minden laboratóriumban megtalálható, biológiailag inert agaróz oldatból a sejtek kihelyezése előtt kisméretű cseppeket helyezünk a sejtenyésző lemezek közepére. A megszilárduló hidrogél az általa lefedett területről (átmenetileg) kiszorítja a sejteket. A sejtek letapadását követően az akadály pipetta segítségével könnyedén eltávolítható, majd a sejtmentes terület méretét a „scratch assay”-hez hasonló módon vizsgálhatjuk (3. ábra). A módszer magában hordozza az előzetesen elhelyezett akadállyal dolgozó technikák előnyeit, tehát nem okoz kárt sem a sejtrétegben sem a sejtenyésző lemez felületén, emellett mindenki számára elérhető, költséghatékony, könnyen kivitelezhető és nem igényel extra felszerelést sem. Továbbá az így nyert eredmények jó reprodukálhatóságán felül a képfeldolgozás automatizálásával lehetőség nyílik nagyszámú minta párhuzamos vizsgálatára emberi beavatkozás nélkül.

Kutatócsoportunk fő célkitűzései közé tartozik a szöveti átrendeződés mögötti molekuláris mechanizmusok feltárása, melyek ismeretében lehetőség nyílik antifibrotikus hatóanyagok azonosítására, tesztelésére. A migrációs tesztek mellett számos különböző tulajdonság vizsgálatára irányuló funkcionális vizsgálat alkalmazásával átfogó ismereteket kaphatunk a fibroblastok működéséről, a feltárni kívánt betegség patomechanizmusáról. Ilyen például ezen sejtek fokozott proliferációs képessége, illetve a kollagénben dús kötőszövet termelése. Ezen módszerek bemutatására a cikksorozat következő részeiben kerül sor.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a TKP2021-EGA-24, STAI-KFI-2021 és OTKA K125470 pályázatok támogatásával valósult meg.

Irodalom

1. Suganuma H, Sato A, Tamura R, Chida K. Enhanced migration of fibroblasts derived from lungs with fibrotic lesions. *Thorax*, 1995; 50(9):984-9.
2. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007; 127(3):526-37.

3. D'Urso M, Kurniawan NA. Mechanical and physical regulation of fibroblast-myofibroblast transition: From cellular mechanoreponse to tissue pathology. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020; 8:1459.
4. Seetharaman S, Etienne-Manneville S. Cytoskeletal crosstalk in cell migration. *Trends in Cell Biology*, 2020; 30(9):720-35.
5. Shinde AV, Humeres C, Frangogiannis NG. The role of α -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2017; 1863(1):298-309.
6. Pijuan J, Barceló C, Moreno DF, Maiques O, Sisó P, Martí RM, Panosa A. In vitro cell migration, invasion, and adhesion assays: from cell imaging to data analysis. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2019; 107.
7. Veres-Székely A, Pap D, Szebeni B, Örfi L, Szász C, Pajtók C, Vannay A. Transient Agarose Spot (TAS) Assay: A New Method to Investigate Cell Migration. *International journal of molecular sciences*, 2022; 23(4):2119.
8. De Ieso ML, Pei JV. An accurate and cost-effective alternative method for measuring cell migration with the circular wound closure assay. *Bioscience reports*, 2018; 38(5).

Útravaló tudnivaló

- A kötőszövet sejtsejtes elemeit alkotó fibroblastok mozgása az α -simaizomaktin-tartalmú, fokozott kontrakcióra képes stresszrost-hálózatuk, illetve citoskeletális váz elemeik által valósul meg, melyek segítségével meghatározott irányultságú kitüremkedéseket hoznak létre.
- A fibroblastok fokozott migrációs képessége a sejtek aktivációjára utal, amely a szöveti hegesedés kulcsfontosságú tényezője.
- A sebgyógyulási vizsgálatok során egy sejtmentes területre történő kollektív sejtvándorlást követhetünk nyomon, illetve különböző hatóanyagok ezen folyamatra történő fokozó vagy gátló hatását tesztelhetjük.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás igaz az alábbiak közül?

A fibroblastok migrációját biztosítja a sejtek...

- a) lemezszerű lamellipódiuma.
- b) tüskeszerű filopódiuma.
- c) stresszrost-hálózata.
- d) mindegyik.

2. Az alábbiak közül állítás igaz a Transient Agarose Spot (TAS) Assay-re?

- a) A teszthez szükséges speciális eszközök a kereskedelmi forgalomban magas áron beszerezhetők.
- b) Egy pipettahegy alkalmazásával karcotást ejtünk a sejtenyésző lemezen található sejtrétegen.
- c) A teszt eredményét mikroszkópos megfigyeléssel ellenőrizhetjük.
- d) A nehéz és időigényes kivitelezhetősége miatt nincs lehetőség a folyamat automatizálására.



Kedves Kolléga! Kedves Olvasó!

Az endokrinológia az orvoslás azon területeinek egyike, amelyek évtizedek óta a figyelem középpontjában állnak. Jelentőségét jól mutatja, hogy napjainkban alig ismert olyan megbetegedés, amelyet ne lehetne összefüggésbe hozni az endokrin rendszer működészavarával, így hormonok, endorfinok, endogén peptidek más szervrendszerre gyakorolt komplex hatásával. A tematikus lapszám összeállításakor az ország gyermekendokrinológusainak kis csapata célul tűzte ki, hogy színes körképet adjon az érdeklődőknek a terület gyakorlati kérdéseiről.

Hiánypótló, a gyermekgyógyászok és gyermekendokrinológusok számára is hasznos, módszertani útmutatóként szolgál a perzisztáló hyperinsulinismus hypoglykaemia diagnosztikáját és terápiás lehetőségeit ismertető összefoglaló. Alapvető célkitűzésünk volt, hogy az olvasó – áttekintő jelleggel – naprakész, átfogó információt kapjon olyan betegségekről, amelyek tünetei, klinikai jellegzetességei már régóta ismertek, de a kórképek patomechanizmusának megismerése és diagnosztizálása a genetikai ismeretek fejlődésével vált lehetővé. Így külön tanulmány keretében olvashatunk a DiGeorge- és Noonan-szindrómáról, valamint az autoimmun polyglandularis szindróma szakirodalmának újdonságairól.

Az alacsony növekedés az egyik leggyakoribb tünet, amellyel a gyermekendokrinológust felkeresik. Hazánkban az igazolt növekedési hormon-hiányos gyermekek növekedési hormon-kezelésére egységes protokoll betartásával kerül sor. E témában a lapszám az egyik növekedési hormon-kezelő centrum elemző összeállítását adja közre. Az új terápiás lehetőségek birtokában az aránytalan testalkattal járó skeletális dysplasiák ellátásában, a végtagasság kedvező befolyásolásában szerepet kap a

gyermekendokrinológus is. A kórkép komplex ellátását egy összefoglaló tanulmány ismerteti.

Ebből a lapszámból sem maradhatott ki a congenitalis adrenal hyperplasia, amely esetismertetés kapcsán kerül felelevenítésre. A Down-kóros gyermekek pajzsmirigy-diszfunkcióinak ismerete és a Basedow-kóros anyák újszülötteinek ellátása a gyermekgyógyászok számára is fontos ismeretanyagot közvetít. E témában eredeti közlemény formájában olvashatunk a székesfehérvári adatokról.

Gyakorlati szempontból fontos kérdéskör az antiepileptikumok használatának endokrin rendszerre gyakorolt hatása, mely a beteget ellátó neurológus és endokrinológus szakorvos szoros együttműködését teszi szükségessé.

A gyermekendokrinológiai ellátás kapcsán kiemelt feladata van a házi gyermekorvos kollégáknak, akik időben felismerik a szakellátás szükségességét, és a gyermekek ellátásához a megfelelő információt biztosítják számunkra. Szerepük a betegek gondozásában is kulcsfontosságú. Ez indított arra bennünket, hogy „fórum jelleggel” válaszoljunk olyan kérdésekre, amelyeket az endokrinológiai szakellátással kapcsolatban a házi gyermekorvosok megfogalmaztak felénk.

Végül, de nem utolsósorban ajánljuk mindenki figyelmébe a gyermekek növekedésének és testi fejlettségének megítélését segítő KidLongi-ONV2 webes felületen elérhető program bemutatását.

Reményeink szerint az olvasó egy izgalmas és informatív tematikus lapszámot tart kezében, mely segítséget nyújt azok számára, akik tájékozódni szeretnének a gyermekendokrinológia aktuális kérdéseiről.

Erhardt Éva dr. és Halász Zita dr.

Congenitalis hyperinsulinismus – perzisztáló csecsemőkori hyperinsulinismusos hypoglykaemia

Luczay Andrea dr.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Luczay Andrea dr.
1083 Budapest, Bókay J. u. 53.
E-posta: luczay.andrea@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A congenitalis hyperinsulinismus ritka betegség, de a perzisztáló hypoglykaemia leggyakoribb oka. A folyamat hátterében az inzulinszekréció glükózsztinttől független elválasztása áll. A hasonló klinikai kép mögött egymástól jelentősen eltérő patológiai okok és szövettani típusok állhatnak, így a diagnosztikus és terápiás megközelítés is különböző lehet. A jelen közleményben a szerző a rendelkezésre álló ismereteket foglalja össze, a diagnosztikus és terápiás algoritmust mutat be.

KULCSSZAVAK csecsemőkori hypoglykaemia, perzisztáló hyperinsulinismus, pancreas béta-sejt

Bevezetés

A congenitalis hyperinsulinismus (CHI) ritka betegség, de a perzisztáló csecsemőkori hypoglykaemia leggyakoribb oka. Két formája ismert: a monogénis forma, ahol egyetlen gén defektusa a felelős a tünetek kialakulásáért és a szindrómák (pl. Beckwith–Wiedemann) részjelenségeként előforduló forma. Az inzulinszekréció diszregulációja visszatérő súlyos hypoglykaemiákat eredményez, ezzel egy időben a zsírsav-oxidáció gátlása miatt csökken az agy számára alternatív tápanyagot jelentő ketontestek képződése. Ez a magyarázata annak, hogy az egyéb okú hypoglykaemiákhoz képest a CHI súlyosabb neuroglykopeniás tüneteket okoz, és gyakran figyelhető meg maradandó idegrendszeri károsodás: fejlődésbeli elmaradás, illetve epilepszia. A kezelés célja a súlyos hypoglykaemiás epizódok megelőzése. A korán felállított helyes diagnózis és a megfelelő terápia fontos szerepet játszik ezen súlyos következmények megakadályozásában. Gyógyszeres, illetve fokális forma esetén sebészeti terápia lehetséges.

Folyóiratunkban legutóbb két évtizede jelent meg összefoglaló e fontos betegségről (1). Az utóbbi években elérhető kiterjedt genetikai vizsgálatok és képalkotó eljárások segítségével a kezelés eredményessége jelentősen javult.

Epidemiológia

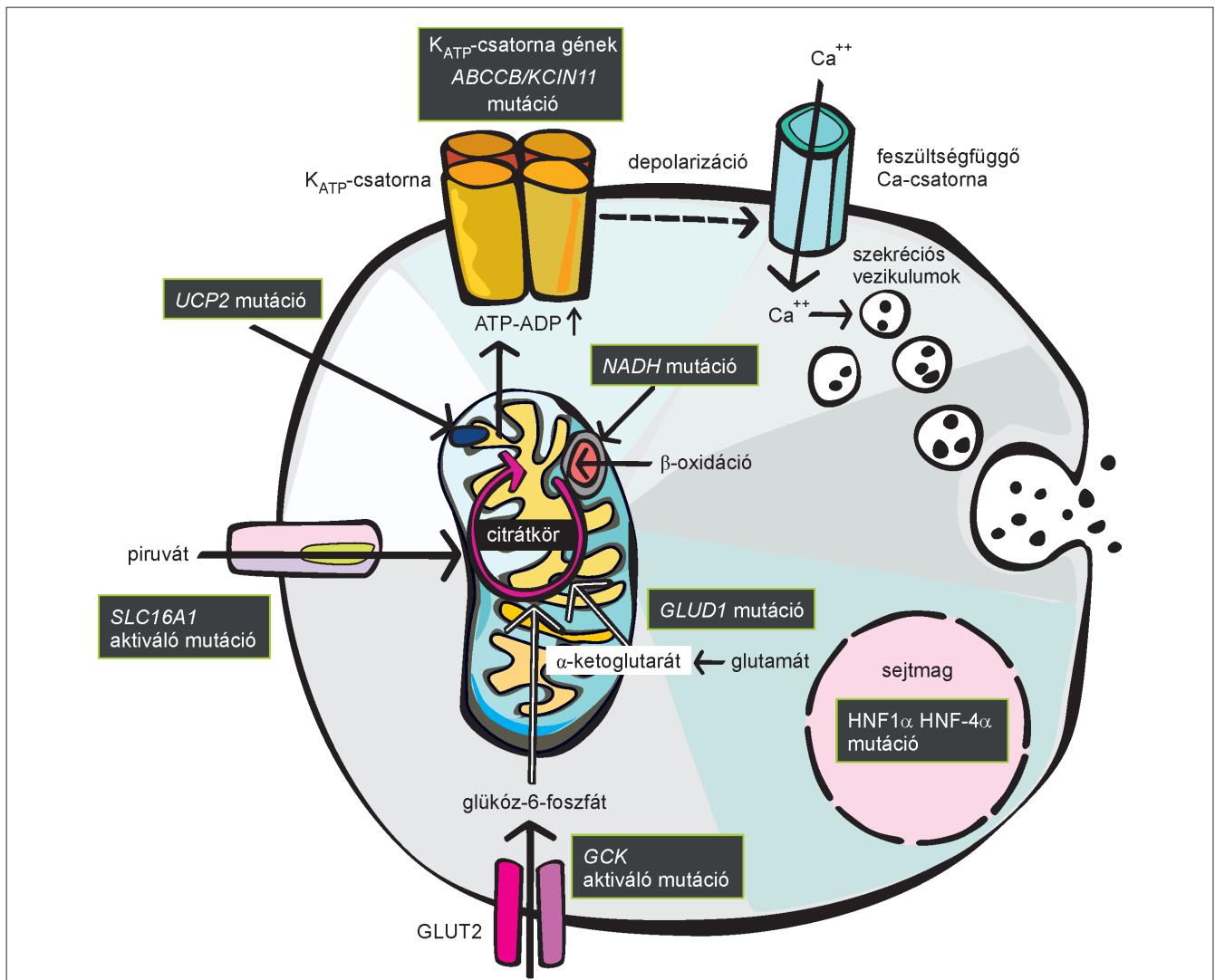
A monogénis eredetű CHI gyakorisága 1/28 000–50 000 élve születés. Olyan populációban ahol gyakori a vérrokon házasság ez 1/2700 is lehet (2).

Patogenezis

Emberben a hasnyálmirigy béta-sejtjei körülbelül 4,8 mmol/l-es vércukorszintnél kezdenek el inzulint termelni. A glükóz különböző plazmatranszporterekkel keresztül lép be a sejtbe, és metabolizációja során adenozil-difoszfátból (ADP) adenozil-trifoszfát (ATP) termelődik. Az ATP/ADP arány megnövekedése a plazmamambránban elhelyezkedő ATP-szenzitív K-csatorna bezáródását és ezzel a membrán depolarizációját eredményezi. Ennek hatására megnyílnak a sejtmembrán feszültségfüggő Ca-csatornái, a sejtbe beáramló Ca inzulinszekrécióhoz vezet. A folyamat bármely lépésének zavara inadekvát, az aktuális vércukor szinttől független inzulinelválasztáshoz vezethet (1. ábra).

A perzisztáló hyperinsulinismus formái

Monogénis forma. Kilenc az inzulin elválasztásában és a béta-sejt fejlődésében szerepet játszó gén mutációja eredményezhet perzisztáló congenitalis



1. ábra: A CHI patomechanizmusának lehetséges okai a pancreas béta-sejtben

hyperinsulinismust (1. táblázat). A gyakoribb formákat ismertetjük.

KATP HI – A congenitalis hyperinsulinismus leggyakoribb formája (3), melynek oka a sejtmembrán ATP-szenzitív káliumcsatornájának kóros működése. A háttérben a K-csatorna két alegységét (SUR1, KIR6,2) kódoló gének (ABCC8 és KCJN 11) inaktiváló mutációja áll. A mutációk különböző formában érinthetik a csatorna működését: súlyos éhomi hypoglykaemia, étkezés utáni hyperglykaemia és fehérjebevitel kiváltotta hypoglykaemia alakulhat ki. A kezelésre való reakció alapján diazoxidra érzékeny és rezisztens forma különíthető el (2. ábra). A diazoxid egy olyan vegyület, ami a KATP-csatorna SUR1 alegységéhez kötődve kinyitja a csatornát.

Diazoxid-rezisztencia: a KATP HI betegek többsége nem reagál a diazoxid kezelésre. Ezek a gyerekek nagy születési súllyal születnek, nagy glükóz-bevitelt igénylő súlyos hypoglykaemiáik vannak. A gyerekek felének a szövettani vizsgálat fokális formát igazol (lásd alább).

Diazoxid-érzékenység: Általában az ABCC8 és a KCJN11 domináns mutációi okozzák. A hypoglykaemia általában kevésbé súlyos. Gyakoribb a diffúz forma (4).

A szövettani kép alapján nagyjából azonos arányban fokális és diffúz forma igazolható. A pontos szövettani diagnózis felállítása a kezelés és a kimenetel szempontjából nagyon fontos.

Fokális forma: Nem reagál diazoxidra, de a sebészi eltávolítás végleges gyógyulást eredményez. Ebben a formában körülírt béta-sejt-hyperplasia figyelhető meg. A kialakulást az ún. két találat hipotézissel (two hits hypothesis) magyarázzák. Az ABCC vagy a KCJN 11 gének apai eredetű recesszív mutációja mellett az anyai eredetű 11p15 régió szomatikus (csak bizonyos sejtcsoportokban meglévő) hiánya együttesen áll fenn. Ennek eredményeképpen az érintett sejtekben apai eredetű uniparentalis disomia jön létre. Az anyai eredetű 11p15 régió tumor szuppresszor géneket tartalmaz, amik elvesztése az adott sejtek proliferációjához és fokális eltérés kialakulásához vezet (5).

**1. táblázat:** Perzisztáló congenitalis hyperinsulinismust okozó gének (3)

Elnevezés	Gén	Kromoszómakalibráció	Öröklődés	Diazoxid-érzékenység	Klinikai jellemzők
K-ATPáz HI	ABCC8/KCJN11	11p15	recesszív	nem	diffúz szövettan nagy születési súly fehérje indukálta hypoglykaemia fokozott glükózigény
			apai eredetű recesszív	nem	fokális szövettan 50% nagy születési súly fehérje indukálta hypoglykaemia mérséklet/fokozott glükózigény
			domináns	nem	diffúz szövettan klinikailag nem elkülönítható a recesszív formától
			domináns	igen	diffúz szövettan enyhébb tünetek fehérje indukálta hypoglykaemia
GDH HI	GLUD	10q23	domináns de novo	igen	hyperammonaemia, fehérje indukálta hypoglykaemia görcsök tanulási nehézségek
GCK HI	GCK	7p13	domináns de novo	változó	súlyossága és az életkori megjelenés széles spektrumot mutat
HNF4A HI	HNF4A	20q13	domináns	igen	nagy születési súly serdülő-felnőttkorban MODY
HNF1A HI	HNF1A	12q24	domináns	igen	serdülő és felnőttkorban MODY
SCHAD HI	HADH	4q25	recesszív	igen	fehérje indukálta hypoglykaemia, kóros acyl karnitin és vizelet szerves sav profil
UCP2 HI	UCP2	11q13	domináns	igen	enyhe hypoglykaemia
MCT1 HI	SL16A1	1p13	domináns	változó	anaerob terhelés kiváltotta hypoglykaemia

Diffúz forma: recesszív vagy ritkán domináns öröklődéssel jöhet létre. A pancreas egészére kiterjedő béta sejt hyperplasia jellemzi. Nagyon súlyos esetben megoldásként szubtotális pancreasresectio jöhet szóba.

Nagyszámú beteg adatainak feldolgozásával (6) az esetek 55%-a fokális, 45%-a diffúz formának bizonyult. A genetikai vizsgálat döntő jelentőségű a diagnózis felállításában és a helyes sebészeti megoldás megválasztásában.

A többi monogén formája ritkábban fordul elő és általában olyan biokémiai és klinikai jellemzők kísérik, amik megkönnyítik a diagnózis felállítását (1. táblázat).

GCK (glukokináz) HI – a glukóz mediálta inzulinsekreció első lépését katalizáló glukokináz enzim génjének domináns aktiváló mutációja okozza. A klinikai kép nagyon különböző lehet a mérsékelt hypoglykaemiától a szubtotális pancreasectomiát igénylő súlyos formáig. Az éhomi hypoglykaemia mellett jellemző, hogy a betegek mind orális, mind parenterális cukorbevitelre hypoglykaemiát okozó túlzott inzulinválasszal reagálnak. A diazoxid-érzékenység változó, sok esetben

van szükség kiegészítő terápiás lépésekre (folyamatos szondatáplálás, szomatostatinanalógok) (7).

HNF4A és HNF1A HI – a két hepatikus nukleáris faktor génjének inaktiváló mutációja diazoxidra érzékeny HI-t okoz. Az érintett újszülöttekre nagy születési súly jellemző. A HI az élet első évtizedében megszűnik, és a béta-sejt-funkció progresszív zavarára eredményeként az esetek egy részében fiatal felnőttkorra diabetes (MODY1, illetve MODY3) alakulhat ki (8).

SCHAD-HI – a *HADH* (3-hidroxi-acil-CoA-dehidrogenáz) gén recesszív mutációja okozza a rövid szénláncú 3-hidroxi CoA dehidrogenáz HI-t. Fehérje indukálta hypoglykaemiát okoz (9).

UCP2-HI – az *UCP2* (uncoupling protein 2) gén domináns mutációja okozza. Általában enyhe hypoglykaemiával jár (10).

MCT1-HI – az *SLC16A1* [solute carrier family 16 (monocarboxyl acid transzporter, member 1)] gén recesszív mutációja okozta MCT (monocarboxyl acid transzporter)-1 HI. A hypoglykaemiás epizódokat anaerob mozgás váltja ki (11).

**2. táblázat:** Hyperinsulinismusos hypoglykaemiával járó genetikai szindrómák (13)

Szindróma neve	Gén	Kromoszóma lokusz	Öröklődés	Egyéb tünetek
Beckwith–Wiedemann-szindróma	<i>H19; IGF2; KCNQ1; CDKN1C</i>	11p15	autoszóm domináns génduplikáció genomialis imprinting	macroglossia, hasfali hiány, hemihypertrophia, embrionális tumorok (Wilms-tumor)
Kabuki-szindróma	<i>MKMT2D; KDM6A</i>	12q13 Xp.11	domináns	arc: nagy rés a szemhéjak között, lógó szemhéj, hosszú szempillák, ívelt szemöldök (ún. festett arc) széles lapos orr lapos orrcsúccsal, nagy formátlan fülek alacsony növekedés szívfejlődési rendellenesség csont-rendellenességek mentális fejlődési zavarok
Sotos-szindróma	<i>NSD1</i>	5q35	domináns	prae- és postnatalis felgyorsult növekedés, előredomborodó homlok mentális fejlődési zavarok
Turner-szindróma		X monoszómia	sporadikus	alacsonyövé, primer petefészkek elégtelenség, szív- és vesefejlődési rendellenesség
Hyperinsulinismus hypopituitarismussal	<i>FOXA2</i>	20p11	domináns	hypopituitarismus, hypoplasias hypophysis és hypophysisnyél, arcdysmorphia
Hyperinsulinismus polycystás vesével	<i>PMM2</i>	16p13	recesszív	polycystás vesék és májciszták
1-es típusú tyrosinaemia	<i>FAH</i>	15q25	recesszív	májkárosodás, tubulopathia, rachitis, növekedési elmaradás
IC típusú Usher-szindróma	<i>ABCC8, KCJN11</i>	11p15	recesszív	szezonuronalis halláskárosodás, retinitis pigmentosa, vestibularis károsodás
Rubinstein–Taybi-szindróma	<i>CREBBP; EP300</i>	22q13 16p13	domináns	alacsony növekedés, distalis végtagfejlődési rendellenesség, mentális fejlődési zavar

Szindrómás forma. A hyperinsulinaemiás hypoglykaemia számos szindróma részjelensége lehet (2. táblázat).

meglevő fokozott inzulinelválasztás miatt kialakuló nagy születési súly (anyai diabetes nélkül).

Tünetek

Mivel az esetek nagyobb része az újszülött-, illetve fiatal csecsemőkorban jelentkezik, időbeni felismerésük egyik kulcsa az újszülöttkori hypoglykaemia tüneteinek ismerete (3. táblázat). A hypoglykaemiás újszülött csecsemők egy része tünetmentes, ezért fontos továbbá a rizikócsoporthoz tartozó szülést követő napokban a rendszeres vércukorszint-monitorozás.

A hypoglykaemia az újszülöttkorban az esetek többségében átmeneti jelenség. A perzisztens congenitalis hyperinsulinaemiás hypoglykaemia gyanúja akkor kell, hogy komolyan felmerüljön, ha a hypoglykaemia több nap után sem szűnik meg spontán. Fontos információ lehet a már fetalisan is

3. táblázat: A neonatalis hypoglykaemia tünetei

Környezeti hatásokkal nem magyarázható hypothermia <36,5 °C
Korai kezdetű szepszis vagy annak gyanúja
Cyanosis
Apnoe
Tudatzavar
Görcsök
Hypotonia
Letargia
Magas hangú sírás



Diagnózis

A nemzetközi ajánlások (13) alapján a hypoglykaemia irányába történő kivizsgálást 48 óráig kell elkezdeni, az átmeneti glükóz-szabályozási zavar okozta fals pozitív esetek számának, a feleslegesen elvégzett vizsgálatoknak, a családokra nehezedő pszichés terhek csökkentésére. A hypoglykaemia tüneteit kommunikálni még nem tudó újszülöttek, csecsemők esetén a kivizsgálást laboratóriumi körülmények között mért 3,3 mmol/l alatti vércukorértéknél javasolt elvégezni, a hypoglykaemia tüneteit már kommunikáló gyermekek esetén hypoglykaemia irányába akkor kell vizsgálatokat indítani, ha a klasszikus Whipple-triász fennáll (4. táblázat). A kivizsgálás során a szükséges vérmintákat 2,8 mmol/l alatti vércukorértékeknél ajánlott levenni. A hyperinsulinismus diagnózisa állítható fel, ha az alacsony vércukorszint mellett mérhető inzulinszint detektálható. Még mérhetetlenül alacsony inzulinszint esetén is hyperinsulinismus diagnózisa állítandó fel, ha a hypoglykaemia pillanatában mérhető ketonszint detektálható. A fokozott inzulintermelés miatt a máj glikogénraktárai túltelítettek, a hypoglykaemiás állapotban beadott 1 mg glukagon hatására az egészségesekhez viszonyítva jóval jelentősebb (>1,7 mmol/l) vércukorszint-emelkedés figyelhető meg.

4. táblázat: A Whipple-triász

Alacsony vércukorszintre utaló jelek és tünetek
Egyidejű alacsony vércukorszint
A tünetek a vércukorszint emelkedésére javulnak

Végül, fontos diagnosztikus információ a normoglykaemia fenntartásához szükséges magas infúziós glükózigény (vide infra).

Míndezeket a vizsgálatokat speciális felkészültségű endokrin osztályon kell végezni. A neonatológus és a nem specialista gyermekgyógyász feladata a normoglykaemia biztosítása glükóz infúzióval és a gyermek mielőbbi szakintézetbe szállítása.

Kezelés

Gyógyszeres kezelés

A kezelés célja akutan a hypoglykaemia megszüntetése, tartósan pedig annak a megfelelő kezelésnek a megtalálása, ami lehetővé teszi, hogy az életkorra jellemző táplálkozási szokások jelentős megváltoztatása nélkül megfelelő vércukorértékeket

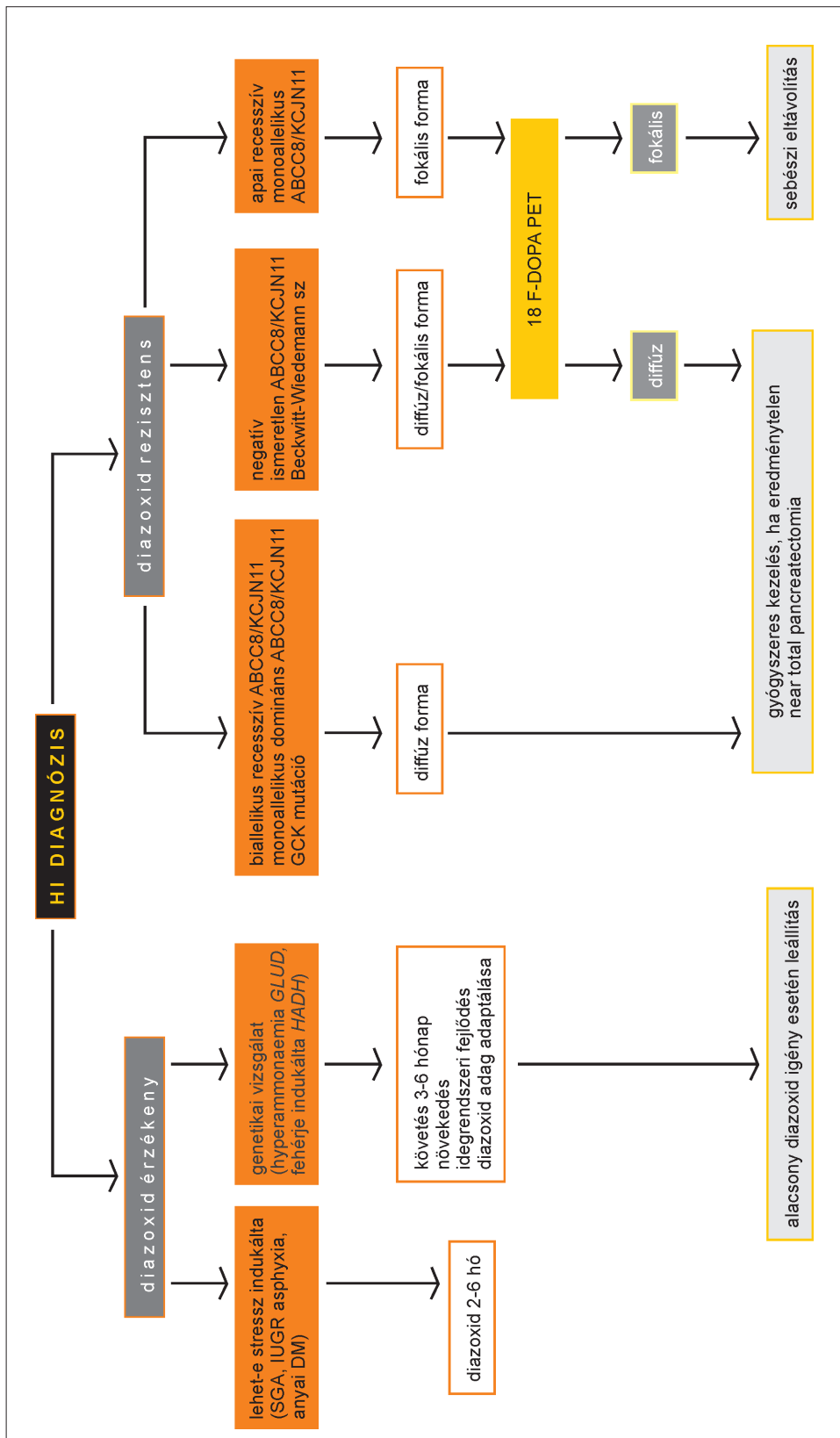
lehesse elérni, és ezzel ki lehessen védeni a recidiváló hypoglykaemiák okozta hosszú távú (első-sorban idegrendszeri) károsodásokat.

A vércukorszint gyors rendezésére 0,2 ml/ttkg 10%-os gluükóz intravénás adása javasolt. Fenntartó terápiaként induláskor 5–6 mg/ttkg/perc intravénás cukorbevitel javasolt, amit a beteg vércukorértékeinek alakulása alapján szükséges titrálni úgy, hogy 3,5 mmol/l feletti legyen. HI esetén nem ritka, hogy a betegek 10 mg/ttkg/perc feletti cukorbevitt igényelnek, ami egyes esetekben a 20–30 mg/ttkg/percet is elérheti. Az intravénás cukorbevitt csökkentésére, a folyadék túlterhelés elkerülésére megkísérélhető 1 mg/nap adagban iv. glukagon adása is.

A diagnózis felállítása után a HI betegek ellátási algoritmusát az 2. ábra foglalja össze. A további vizsgálatok között kiemelkedő fontosságúak a genetikai és képalkotó eljárások.

A hosszú távú kezelés megtervezésének első lépése a HI diagnózis felállítása után annak eldöntése, hogy diazoxid-érzékeny vagy diazoxid-rezisztens formáról van-e szó. Az ún. diazoxid-próba során 5 mg /ttkg (10 mg/ttkg/óra feletti glükózigény esetén 10 mg/ttkg) adagban kezdődik meg a diazoxid adása, amit maximum 20 mg/ttkg-ig lehetséges emelni. *Diazoxid-érzékeny* forma diagnózisa akkor állítható fel, ha 5 nap stabil gyógyszeradag mellett nem fordul elő 3,5 mmol/l alatti vércukorérték minimum 6 óra éhezés után (14). A diazoxid kezelés mellékhatásaként folyadékretenció alakulhat ki, ezért a kezelés hypotiazid adásával (0,7–1 mg/nap) javasolt kiegészíteni. A diazoxid adásának elsősorban a beteg környezetét zavaró krónikus mellékhatása az igen kifejezett hypertrichosis, mely az évek során lassú javulást mutat, és a kezelés leállításával teljesen eltűnik. A betegek követése során egyes esetekben a vércukorszint emelkedése figyelhető meg, ami lehetővé teszi a diazoxid adagjának csökkentését és egyes esetekben elhagyását.

Diazoxid-rezisztens esetben a hypoglykaemiák elkerülésére a gyógyszeres kezelésnek különböző lehetőségei vannak. A diazoxid után a leggyakrabban használt gyógyszerek a HI kezelésében a szomatostatinanalogok. Az SSTR-2 és SSTR-5 receptorokon keresztül gátolják az inzulinválasztást. A kezelés beállítása a rövid hatású octreotid (sandostatin) napi négyszeri subcutan adásával történik. A hatásos adag kititálása után célszerű átállni a havonta adandó hosszú hatású analógra: octreotide-LAR, lanreotid. A kezelés mellékhatásaként a májenzimérték emelkedése, epeköképződés jelenhet meg, ezért ennek rendszeres ellenőrzése szükséges. A gyermekek hosszúnövekedését a szomatostatinnal kezelés nem befolyásolja kedvezőtlenül (15). Terápiás sikertelenség esetén az évek során egyéb gyógyszer (nifedipin, sirolimus) alkalma-



2. ábra: A CHI kivizsgálási és terápiás algoritmus

zásának lehetősége merült fel, de a megfelelő hatás hiánya és a jelentős mellékhatások miatt jelenleg nem ajánlott az alkalmazásuk. Folyamatban vannak vizsgálatok, amik a stabil formájú glukagon (Dasiglucagon) folyamatos subcutan adását vizs-

gálják (14). Jövőbeli lehetőségként az inzulinreceptor-ellenes antitestek (16) és a GLP1-receptor-antagonista (extendin 9-39) (17) alkalmazása merül fel.



Sebészi kezelés

Fokális forma: amennyiben a klinikai lefolyás és a genetikai vizsgálatok eredménye alapján felmerül a fokális forma jelenléte, annak igazolására 18F-Dopa PET vizsgálat végzése javasolt a vizsgálat elvégzésében megfelelő gyakorlattal rendelkező centrumban. A vizsgálat altatásban történik, ami megfelelő anaeszteziológiai háttérrel igényel. Magyarországon jelenleg a Kaposvári Egyetem PET-CT Laboratóriumában van lehetőség ennek elvégzésére, de 2 éves kor alatt az anaeszteziológiai ellátást a kérő intézetnek kell biztosítani. Amennyiben a PET lokalizálja a fókust, annak sikeres sebészi eltávolítása a betegség végleges gyógyulását jelenti. A gyakorlott sebészi team mellett az intraoperatív ultrahang- és a fagyasztott metszetből történő immunhisztokémiai vizsgálat nélkülözhetetlen a sikeres műtéti megoldáshoz. Magyarországon ezidáig a szerző tudomása szerint a Semmelweis Egyetem I. Sz. (Bókay) Gyermekgyógyászati klinikáján történt két sikeres műtét (közlés alatt).

Diffúz forma: a gyógyszeres kezelés sikertelensége esetén, amennyiben a betegnek visszatérő tüneteket okozó hypoglykaemiái vannak, ezek kivédésére a „csaknem teljes” („near total”) pancreat-ectomy elvégzése jön szóba. A műtétek egy részében a nem eléggé kiterjedt resectio miatt a hypoglykaemiák nem szűnnek meg, máskor szövőd-ményként pancreatogén diabetes mellitus alakul ki. Mindezek alapján ezt a megoldást csak akkor szabad választani, ha semmilyen más esély nincs a tartós károsodás megakadályozására. Saját gyakorlatunkban eddig ilyen beavatkozásra nem volt szükség.

A betegek gondozása

A CHI diagnózisa, a megfelelő terápiás stratégia kidolgozása és megvalósítása a témában jártas szakélisták (gyermekendokrinológus, dietetikus, sebész, radiológus, patológus, táplálkozás terapeuta, fejlődés neurológus) együttműködésével lehetséges. A szülőket meg kell tanítani az otthoni rendszeres vércukorszint-mérésre és az akutan kialakuló alacsony vércukorszintek ellátására. A gyerekek egy részénél a kezelési módtól függetlenül különböző súlyosságú táplálkozási zavar alakul ki. Emiatt szükség lehet PEG-en át speciális szondatápszerrel történő táplálásra. A táplálási zavarok megoldása nemegyszer speciális táplálkozási terápiával lehetséges. Idővel általában a PEG eltávolítható és vissza lehet térni a kizárólagos per os táplálásra. A gyógyszeres kezelésre reagáló esetek nagyobbik felében lassú javulás figyelhető meg, ami szükségessé teszi a gyógyszeradagok rendszeres revízióját, illetve lehetővé teszi a kezelés leállítását. A szubtotális pancreatectomián át- esett gyerekeknél rendszeresen ellenőrizni kell az exokrin hasnyálmirigy-funkciókat és a szülők figyelmét fel kell hívni az esetleg megjelenő diabetes korai tüneteire. Az átélt hypoglykaemiás epizódok idegrendszeri következményei miatt a gyerekek rendszeres neurológiai ellenőrzést igényelnek. Irodalmi adatok (18) alapján a késői következmények súlyossága független a genetikai eltéréstől és a szövettani típustól, de a 7 napos életkor előtt kialakuló tünetek súlyosabb neurológiai eltérésekkel járnak együtt. A legjobb diagnosztikus, rövid és hosszú távú terápiás eredmények akkor érhetők el, ha a betegek ellátása centralizáltan 1-2 országos központban történik.

Summary

Congenital hyperinsulinism – persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy

Andrea Luczay dr.; Ist Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest

Congenital hyperinsulinism is a rare disease, but is the most frequent cause of persistent and severe hypoglycaemia in early childhood. There are different pathogenic causes and histological types behind the same clinical picture. According to that the diagnosis and the treatment are also different. The author summarises the current knowledge of the disease. Diagnostic and therapeutic algorithm are also recommended.

KEYWORDS infantile hypoglycaemia, persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, pancreatic beta cell

Irodalom

1. Soltész Gy. Persistens csecsemő- és gyermekkori hyperinsulinaemiás hypoglykaemia (PHHI). Gyermekgyógyászat. 2000; 51:308-13.
2. Yau D, Laver TW, Dastamani A, Senniappan S, Houghton JAL, Shaikh G et al. Using referral rates for genetic testing to determine the incidence of a rare disease: The minimal incidence of congenital hyperinsulinism in the UK is 1 in 28,389. PLoS One. 2020; 15(2):e0228417.
3. Snider KE, Becker S, Boyajian L, Shyng SL, MacMullen C, Hughes N, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98(2):E355.

- 
4. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, Lin YW, Hanna C, Thornton P, et al. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J. Clin Invest.* 2008; 118(8):2877.
 5. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, Gross-Morand MS, Devillers M, Rahier J, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998; 102(7):1286.
 6. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, Lord K, Bhatti TR, Becker SA, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: Results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg.* 2019; 54(1):27. Epub 2018 Oct 5.
 7. Sayed S, Langdon DR, Odili S, Chen P, Buettger C, Schiffman AB, et al. Extremes of clinical and enzymatic phenotypes in children with hyperinsulinism caused by glucokinase activating mutations. *Diabetes.* 2009., 2009; 58(6):1419. Epub 2009 Mar 31. . kötet.
 8. McGlacken -Byrne SM, Hawkes CP, Flanagan SE, Ellard S, McDonnell CM, Murphy NP. The evolving course of HNF4A hyperinsulinaemic hypoglycaemia—a case series. *Diabet Med.* 2014; 31(1):e1.
 9. Li C, Chen P, Palladino A, Narayan S, Russell LK, Sayed S et al. Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2010; 285(41): 31806. Epub 2010 Jul 29.
 10. González-Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, Anedda A, Bellanné-Chantelot C, Hubert L et al. Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One.* 2008; 3(12):e3850. Epub 2008 Dec 9.
 11. Meissner T, Otonkoski T, Feneberg R, Beinbrech B, Apostolidou S, Sipiläl, et al. Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism. *Arch Dis Child.* 2001; 84(3):254.
 12. Leon-Crutchlow D, Lord K. Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis of congenital hyperinsulinism, UpToDate 2021.
 13. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymon MW, Hussain K et al. Recommendation from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycaemia in neonates, infants and children *J Pediatr.* 2015; 167(2):238.
 14. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0369>.
 15. Corda H, Kummer S, Welters A, Teig N, Klee D, Mayatepek E, et al. Treatment with long-acting lanreotide autogel in early infancy in patients with severe neonatal hyperinsulinism. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12:108.
 16. Patel P, Charles L, Corbin J, Goldfine ID, Johnson K, Rubin P, et al. A unique allosteric insulin receptor monoclonal antibody that prevents hypoglycemia in the SUR-1(-/-) mouse model of KATP hyperinsulinism. *MAbs* 2018; 10:796-802.
 17. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, Stanley CA, De Leon DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes* 2012; 61:2585-91.
 18. Muukkonen L, Mannisto J, Jaaskelainen J, Hannonen R, Huopio H. The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61:451-7.

Útravaló tudnivaló

- Csecsemőkorban bizonytalan, ismeretlen okú tünetek hátterében a hypoglykaemiát is keresni kell.
- A hyperinsulinismus diagnózisa már alacsony vércukornál mérhető inzulinszint esetén is felállítható.

Tesztkérdések

1. Hypoglykaemia esetén mikor ajánlott a vizsgálatok kiterjesztése?

- a) rögtön megszületés után
- b) 48 órás életkor után
- c) 1 hetes kor után
- d) nem kell kiterjesztett vizsgálatokat folytatni
- e) 4,0 mmol/l vc alatt bármikor

2. Mi az első választandó gyógyszer a hyperinsulinismusos hypoglykaemia kezelésében?

- a) növekedési hormon
- b) sandostatin
- c) glucagon
- d) diazoxid
- e) nifedipin

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!

Autoimmun polyglandularis szindróma – összefoglaló tanulmány esetismertetéssel

**Stomfai Sarolta dr., Nagy Noémi dr., Bokor Szilvia dr.,
Kozári Adrienne dr., Erhardt Éva dr.**

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika
(Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Erhardt Éva dr.
7623 Pécs, József A. u. 7.
E-posta: erhardt.eva@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az autoimmun polyglandularis szindróma ritka, több autoimmun eredetű endokrinológiai betegség társulását jelenti, monogén és poligén eredettel. Két fő típusa az 1-es, ami autoszomális recesszív öröklődésű és az autoimmun regulator gén mutációjához kötött, míg a 2-es típus, poligén, melyben a humán leukocita antigén rendszer és bizonyos „immunregulátor” gének a meghatározók. Mindkét típusban az Addison-kór a vezető betegség, melyhez egyéb endokrin és nem endokrin autoimmun eltérések társulnak. Jelen összefoglaló közleményben egy, a gyermekkorban ritkán előforduló APS2 esetet is ismertetünk, ahol az 1-es típusú diabeteses beteg visszatérő, nem magyarázható hypoglykaemiái és hiperpigmentációja hívta fel a figyelmet a mellékvese-elégtelenségre. 1-es típusú diabeteses gyermekek, illetve APS2 esetén a családtagok rendszeres szűrése feltétlenül fontos.

KULCSSZAVAK autoimmun polyglandularis szindróma, 1-es típusú diabetes mellitus, Addison-kór, szűrés

Bevezetés

Az autoimmun polyglandularis szindróma vagy más néven autoimmun poliendokrin szindróma (APS) ritka, több (legalább kettő) endokrin szervet érintő megbetegedés, széles klinikai spektrummal, monogén és komplex poligén etiológiával. A betegek immuntoleranciája szenved zavart, immunrendszerük nem tesz különbséget saját és nem saját működésében, aminek oka a thymusműködés vagy a perifériás tolerancia vagy e kettő kombinációjának rendellenessége lehet. A központi (nevezetesen az autoreaktív T-sejtek eliminációja) és perifériás [a regulator T-sejtek (CD4+, CD25+ és FoxP3+) működése] immunregulációs mechaniz-

musok hibája autoimmun endokrinológiai betegségeket okozhatnak. Az APS-t elsőként 1926-ban Schmidt írta le, mint biglandularis betegség, majd 1964-ben Carpenter jegyezte le az 1-es típusú diabetes mellitus részjelenségét is (1). A jelenleg használt klasszifikáció szerint a monogén APS1, a poligén eredetű APS2 és APS3 formákat különítik el, mely utóbbi csoportban négy alcsoportot használnak. Vannak szerzők, akik APS4 elnevezést is alkalmaznak azokban az esetekben, melyek nem sorolhatók az APS1-3 formába, de ez egy heterogén csoport, s e betegek nagy részében klasszikus APS2 vagy APS3 alakul ki később (2). A három legismertebb forma jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: Az autoimmun polyglandularis szindróma típusai

	APS1	APS2	APS3
Szervrendszeri érintettség	Addison-kór, mucocutan candidiasis, hypoparathyreosis	Addison-kór, 1-es típusú diabetes mellitus, thyreoiditis	thyreoiditis, vitiligo, atopiás gastritis, anaemia perniciosa
Gyakoriság	1/100 000	1,4-2/100 000	
Genetikai háttér	21q22.3-as kromoszómán AIRE gén mutációja	HLA-DR3 és/vagy HLA-DR4 haplotípusok	HLA II gén variáció
Életkori megjelenés	gyermekkor	főként felnőttkor	felnőttkor

Rövidítések: APS: autoimmun polyglandularis/poliendokrin szindróma, AIRE: autoimmun regulator, HLA: humán leukocita antigén



Autoimmun polyglandularis szindróma típusai

APS1

Az APS1 típus APECED-ként is ismert, mint autoimmun polyendocrinopathia, candidiasis, ectodermalis dystrophia együttes megjelenése, mely autoszomális recesszív módon öröklődik. Definíció szerint e három betegségből legalább kettő társulása jelenti a diagnózist. Az első tünet típusosan a mucocutan candidiasis, ami már csecsemőkorban kialakulhat. Kora gyermekkorban a fenti tünetek megjelenése mellett egyrészt endokrin (Addison-kór, hypoparathyreosis, thyreoditis, 1-es típusú diabetes mellitus, hypophysitis, autoimmun hypogonadismus), másrészt nem endokrin eredetű kór-állapotok (anaemia perniciosa, atrophias gastritis, krónikus hepatitis, uveitis, alopecia, vitiligo, ectodermalis dystrophia, periódikus láz bőrkütsékekkel) léphetnek fel. A hypoparathyreosis általában 5-7 éves kor körül, míg a mellékvese-elégtelenség 13 éves korra alakul ki. Az első 25 évben biztosan megjelenik a három fő betegség, míg a minor tünetek legkésőbb 50 éves korig jelentkeznek (2). A betegség diagnózisához elengedhetetlen a genetikai vizsgálat, ami a 21-es kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő *autoimmun regulator (AIRE)* gén vizsgálatát jelenti, mivel a gén mutációi, deléciói és inzerciói felelősek a betegség kialakulásáért. A gén és az általa termelt AIRE fehérje magas koncentrációban található meg a thymus epithelialis sejteiben, a dendritikus, illetve antigénprezentáló sejtekben (2). A génnek több mint 100 mutációja ismert, melyből az első kimutatott és legjelentősebb mutáció a R257X, ami a finn betegek 82%-ában jelen van. Egy másik gyakori genotípus a hiszton-protein régió „plant homeodomain”-1 (PHD1) 13 bázispár deléciója (p.C322del13) (4). Jelen irodalmi adatok alapján az interferon-alfa és -omega ellen termelődő autoantitestek a betegek csaknem 100%-ában kimutathatók, ezért ennek vizsgálata a diagnózis megerősítéséhez fontos. Ezen autoantitestek már az első életévben jelen vannak, megelőzve az első tüneteket, és a betegség 30 éves időtartama alatt kimutathatók (2). Az APS1 tünetei – életkori megjelenés alapján – igen korán kialakulhatnak. A mortalitás aránya magas a karcinogén hajlam, illetve az adrenális és hypocalcaemiás krízis előfordulása miatt, ezért e betegek folyamatos gondozása szükséges, különösen az életveszélyes helyzetek megelőzése céljából, de élethosszig tartó pszichés vezetésük is elengedhetetlen (3,4).

APS2

Az APS2 típus bármely életkorban előfordulhat, de általában a harmincas, negyvenes évtizedben alakul ki, nő:férfi arány 3:1, gyakori a családi halmozódás.

Öröklődésmenete poligénes, változó expresszivitással. A betegség leggyakoribb komponente az Addison-kór, míg az autoimmun pajzsmirigybetege (Hashimoto-thyreoditis, Graves-Basedow-kór) 70–75%-ban, 1-es típusú diabetes 40–60%-ban van jelen (5). Mindemellett megjelenhet coeliakia, primer hypogonadismus, autoimmun hepatitis, alopecia, vitiligo, anaemia perniciosa, arthritis és myasthenia gravis is.

Genetikailag komplex, multifaktoriális betegség, azaz a humán leukocita antigén (HLA) rendszer és az ezzel kapcsolatban lévő „immunregulátor” gének a meghatározók. A HLA-DR3/DR4 haplotípusban gyakoribb az APS2 kialakulása, de a CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte 4) és a PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22) gének szerepe is kimutatott a betegség kialakulásában (2). Jelenleg nem áll rendelkezésre olyan vizsgálati módszer, mellyel direkt diagnosztizálható az APS2, azonban a megfelelő autoantitestek (pl. 21-hidroxiláz-ellenes, pajzsmirigy-ellenes, szigetsejtellenes autoantitestek) szűrésével, évekkel a manifesztálódás előtt, felismerhető a betegség kialakulásának kockázata.

APS3

Az APS3 típus esetén az autoimmun pajzsmirigy-érintettség egyéb különböző autoimmun eredetű, endokrin (kivéve az Addison-kórt) vagy nem endokrin kórképekkel (pl. alopecia, vitiligo, Sjögren-szindróma) társulhat.

Bár Neufeld és Blizzard klasszifikációja szerint az APS4 típusában kettő vagy több szerv autoimmun megbetegedése jelenik meg, mely az előző három szindróma egyikébe sem illeszthető bele, de ez egy heterogén csoport, mely esetén a betegek nagy részében később klasszikus APS2 vagy APS3 alakul ki (6). Jelen irodalmi adatok alapján az APS3 formában négy alcsoportot különítenek el (2. táblázat).

Az APS egy további lehetséges klasszifikációja szerint juvenilis (APS1) és felnőttkori (APS2-4) formák különíthetők el (7). A 3. táblázatban az egyes

2. táblázat: Autoimmun poliglandularis szindróma-3 (APS3) altípusai (2)

Autoimmun thyreoiditis és	
3A	más autoimmun endokrinopátia pl. 1-es típusú diabetes mellitus, limfocitás hypophysitis, kivéve Addison-kór
3B	autoimmun gastrointestinalis betegség (pl. anaemia perniciosa, coeliakia, autoimmun hepatitis)
3C	bőr- vagy neurológiai tünetek pl. alopecia, vitiligo, myasthenia gravis
3D	kötőszöveti betegségek pl. rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, szisztémás lupus erythematosus (SLE)



3. táblázat: Célszervek, autoantigének és klinikai megjelenés APS-ban

Célszerv	Autoantigén	Klinikai megjelenés
Pajzsmirigy	thyreoidea-peroxidáz, tireoglobulin	thyreoditis
Mellékpajzsmirigy	kalciumszenzor-receptor	hypoparathyreosis
Mellékvese	21-hidroxiláz, 17 α -hidroxiláz, P450 _{scc}	Addison-kór
Gonad	3 β -hidroxisztteroid-dehidrogenáz	primer hypogonadismus
Pancreas	GAD65, GAD67, inzulin, IA-2, ICA, ZnT8	1-es típusú diabetes mellitus
Gyomor	H/K-ATPáz protonpumpa	anaemia perniciosa
Máj	P450 1A2, P450 2A6, P450 D6,2C9	krónikus aktív hepatitis
Vékonybél	antigliadin triptofán-hidroxiláz	coeliakia, malabszorpció
Prostata	TGM4	infertilitás
Agyalapi mirigy	GH, TDRD6	hypopituitarismus
Melanocyt	tirozináz, tirozin-hidroxiláz	vitiligo, alopecia

Rövidítések: GAD65: glutaminsav-dekarboxiláz enzim 65 kD; GAD67: glutaminsav-dekarboxiláz enzim 67 kD; P450_{scc}: szteroidszintézisben szerepet játszó „side cleavage enzyme”; IA-2: tirozin-foszfátáz, ICA: szigetsejtellenes antitest, ZnT8: cink-transzporter-8, NALP5: NACHT-leucine-rich-repeat protein 5, mellékpajzsmirigy autoantigén; TGM4: prosztataspecifikus, transzglutamináz-4; TDRD6: tudor domain containing protein 6, GH: growth hormone, növekedési hormon

szervrendszeri megjelenések és a hozzájuk kapcsolódó autoantigén-pozitivitás, a klinikai manifestációval együttesen megjelenítve olvashatók (8).

IPEX

Fontos külön megemlíteni az IPEX tünetegyüttest, ami kifejezetten ritka, X-hez kötött immun-diszregulációs szindróma, felszívódási zavar és poliendocrionopathia együttes megjelenésével. Korai kezdetű 1-es típusú diabetes jellemzi, amihez autoimmun enteropathia társul súlyos hasmenéssel és malabszorpcióval. Érintheti a bőrt (ekzema, ichthyosis, psoriasis) és a pajzsmirigyet. Eosinophylia, valamint emelkedett IgE-szint jellemző, s néhány betegnél vesebetegség alakulhat ki (membranosus glomerulonephritis vagy interstitialis nephritis). Sok tünete átfedést mutat az APS1 tüneteivel, de ezek IPEX-ben jóval korábban fordulnak elő. A betegséget a *FOXP3* gén mutációja okozza. Az első életévben fordul elő, kizárólag fiú csecsemőket érint, és kezelés nélkül letális kimenetelű, hacsak a beteg nem részesül azonnali immunosuppresszív kezelésben, valamint haemopoeticus őssejt-transzplantáció jelent megoldást (2, 4).

Esetismertetés

Hétéves életkorban típusos tünetek és klinikai kép (HbA1c 10,8%) alapján 1-es típusú diabetes mellitust diagnosztizáltak, az előzőleg negatív anamnézisű gyermeknél. A kezelés kezdetekor naponta kétszeri premix inzulin terápiát kapott, amit – az állandó éjszakai hypoglykaemiák miatt – napi egyszeri, reggel adott premix inzulinra csökkentettek.

Estéknként csak alkalomszerűen, hyperglykaemiás tendencia esetén kapott inzulint. Lakhelyének megfelelő gyermekdiabetes központban történt gondozása, azonban – a gyermek jó általános állapota és a COVID-19 pandémia miatt – kezelőorvosával személyesen nem találkozott. A gyermeknek – 2020 novemberében – igazoltan COVID-19 fertőzése volt, enyhe légúti tünetekkel.

2021 májusában – a szülők által észlelt hiperpigmentáció miatt – magánrendelésen laboratóriumi vizsgálatokat kértek, ahol hyponatraemiát, alacsony reggeli szérumkortizol- és magas plazma-*ACTH*-értéket mértek.

A családi anamnézisből kiemelendő, hogy az édesanya 2013-tól, 30 éves korától (egy évvel a gyermek születését követően) autoimmun thyreoiditis, 2014-től pedig Addison-kór miatt kap kezelést. 2014-ben történt mellékvese-MR-vizsgálaton *gracilis* mellékveséket írtak le. 2021 áprilisában vashiányos anaemia igazolódott, aminek hátterében Crohn-betegség diagnózisát állították fel.

2021. júniusában, 9 évesen, került a gyermek a PTE Gyermekgyógyászati Klinikára, ahol a mellékvese-elégtelenség megerősítésre került, s társuló autoimmun betegségként thyreoiditist lehetett kimutatni. A beteg részletes laboratóriumi eredményeit a 4. táblázat tartalmazza. Hyponatraemiát (130 mmol/l) és hyperkalaemiát (5,3 mmol/l) lehetett mérni. A gyermek diabeteze a következő paraméterekkel volt jellemezhető: HbA1c 6,4% (norm. 5,0–5,6), C-peptid 0,5 ng/ml (norm. 1,1–4,4), GAD AAT >2000,0 U/ml (norm. <5,0). Inzulinigénye felvételkor 0,3 E/ttkg/nap dózis volt.

A gyermek glükó- és mineralokortikoid kezelését naponta kétszer adott Cortef tabletta (=9,2 mg/tfm²/nap) és egyszer adott Astonin-H tabl.

4. táblázat: A vizsgált beteg laboratóriumi eredményei

Mellékvese-funkciók (szérum/plazma)		Pajzsmirigyfunkciók (szérum)	
■ kortizol 96,2 nmol/l	(norm. 180,0–476,0)	■ TSH 78,0 mU/l	(norm. 0,6–4,8)
■ ACTH >1250 pg/ml	(norm. <46,0)	■ fT4 6,6 pmol/l	(norm. 12,5–21,5)
■ renin 65,9 ng/ml/h	(norm. 4–12)	■ fT3 6,6 pmol/l	(norm. 3,9–8,02)
■ aldoszteron 1,7 pg/ml	(norm. 115,0–419,0)	■ anti-TG 244,5 IU/ml	(norm. <40,0)
		■ anti-TPO 318,0 IU/ml	(norm. <35,0)

Rövidítések: ACTH: adrenokortikotrop hormon, TSH: thyreoideastimuláló hormon, fT4: szabad tiroxin, fT3: szabad trijód-tironin, anti-TG: anti-tireoglobulin; anti-TPO: anti-tireoperoxidáz antitestek

(=0,05 mg/nap) adásával megkezdtek, valamint tiroxinsubsztitúciót indítottunk hypothyreosisa miatt. Ezt követően az inzulinigénye fokozatosan nőtt, terápiáját a korábban is alkalmazott esti keverék inzulin adásával kiegészítettük, hazaadásakor 0,45 E/ttkg/nap dózisban kapta az inzulint. További gondozása során – a vércukorprofilnak megfelelően – ebédhez adott rövid hatástartamú inzulinnal is bővíteni kellett a kezelést. A beteg folyamatos szöveti glükózmérőt visel, s az Addison-kór kezelése óta a gyermeknél hypoglykaemia nagyon ritkán fordul elő, általában normoglykaemiás. Legutóbbi HbA1c-értéke 7,2% volt, inzulinigénye 0,7 E/ttkg/nap. Hypadreniás krízisállapot ezidáig nem alakult ki. A család genetikai vizsgálata folyamatban van.

Összefoglalva, jelen esetben a családi anamnézis és a szülők ébersége nagy segítséget jelentett az Addison-kór diagnózisához. Bár a gyermeknek hétéig volt visszatérően hypoglykaemiája, folyamatosan csökkentett inzulinadag mellett is, de súlyos hypoglykaemia és/vagy Addison-krízisállapot nem alakult ki, amiben nagy jelentősége volt a folyamatos szöveti vércukormérő használatának. Bár az APS2 előfordulása lányokban gyakoribb, s inkább későbbi életkorra tehető, jelen esetben gyermekkorban és fiúgyermeknél lehetett a kórképet diagnosztizálni.

Megbeszélés

Az autoimmun polyglandularis szindróma összetett kórkép, egyes elemei külön-külön is kihívást jelentenek a diagnosztika és terápia szempontjából egyaránt. Jelenlegi kezelésük azonban nem különbözik azoktól a betegekétől, akiknek egyetlen autoimmun betegségük ismert, azonban a polifarmácia és a sokszor előforduló bélérzékenységből adódó nem megfelelő felszívódás – a kezelés során – nagy kihívást jelent betegnek és orvosnak egyaránt. Minden APS-sel kezelt beteg folyamatos pszichés vezetését igényel, különösen kamaszkorban, amikor az adherencia romlik.

Azokban a betegekben, akik autoimmun megbetegedésben szenvednek, gyakoribb egy második vagy harmadik autoimmun betegség megjelenése. Az 1-es típusú diabeteses betegek mintegy 25%-ában lép fel egy második autoimmun betegség; s

amennyiben ez az Addison-kór, akkor még egyéb társbetegségek is nagy valószínűséggel kialakulhatnak.

Az eset kapcsán felmerülő kérdéseink között szerepel, hogy egy már fennálló alapbetegség esetén milyen gyakran szűrjük az esetleges társbetegségeket. 1-es típusú diabetes mellitus fennállásakor jelen ajánlás szerint a pajzsmirigyhormonok és autoantitestek vizsgálata évente, coeliakia szűrése kétfévente javasolt, tünet, panasz esetén soron kívül (10, 11). Addison-kór irányába rutinszerűen nem végzünk laboratóriumi vizsgálatot, azonban ha az autoimmun eredet tisztázása indokoltá válik, mellékvese kéreg ellenes autoantitest meghatározása az országban két centrumban, illetve magánúton érhető el.

Korábbi vizsgálatok alapján 1-es típusú diabetesben az autoimmun thyreoiditis gyakorisága 15–30%-ra, a coeliakiáé 4–9%-ra, míg a jelentősen ritkábban társuló Addison-kóré 0,5%-ra volt tehető (9). A diabeteses esetek számának emelkedésével és a szűrés általánosabbá válásával ezek a számok folyamatosan emelkednek. A *Barbara Davis Center for Childhood Diabetes* munkatársai 1-es típusú diabeteses gyermekek 32,6%-ban már a diabetes diagnózisának időpontjában legalább egy további szervspecifikus antitestet tudtak kimutatni, míg 18,6%-ukban már klinikailag manifeszt betegség is jelen volt. Ezek az adatok is hangsúlyozzák a társuló autoimmun megbetegedések felderítésére irányuló szűrés jelentőségét a diabeteses gyermekek gondozásában (12, 13).

Mindezek alapján a diabeteses beteg gondozása során mindig ébernek kell lenni, és gondolni kell a társuló autoimmun megbetegedésekre, valamint a szülők edukációja nagyon fontos nemcsak a hypoglykaemiák ellátása, hanem azok jelentősége és megelőzése szempontjából is.

A mellékvese-elégtelenség terápiájánál, a hormonpótló kezelés felépítésekor figyelembe kell venni a növekvő inzulinigényt, illetve elengedhetetlen, hogy a beteg és családja, környezete tisztában legyenek az esetleges sürgősségi állapot akut ellátásával és a gyors hatású parenterális szteroid készítmény alkalmazásával (9).

Szoros odafigyeléssel, megfelelő edukációval, gyakori kontrollvizsgálatokkal ez a nagyon kényes egyensúly fenntartható, s az ismertetett beteg ese-



tén is elengedhetetlenül fontos a többi, lehetséges autoimmun és nem autoimmun társbetegség élethosszig tartó szűrése.

Az APS diagnosztikájában a jövőképet a genetikai mechanizmus és a környezeti triggererek együttes és további részletes feltérképezése jelenti. Ezáltal időben elkezdett immunmoduláns terápia alkalma-

zásával megelőzhetővé válhatnak az irreverzibilis szervkárosodások.

Amennyiben már kialakult a megbetegedés, nagyon fontos a rendszeres szűrés és a célszervek hormonjainak meghatározása, szintjének követése az esetleges további diagnózishoz és a terápia helyességének monitorozásához is, melyekkel a beteg és családjuk életminősége is javítható (4, 14).

Summary

Autoimmune polyglandular syndrome – review with a case report

Stomfai S, Nagy N, Bokor S, Kozári A, Erhardt É;

Department of Paediatrics, University of Pécs, Pécs, Hungary

The autoimmune polyglandular syndromes are rare and cover a wide clinical spectrum of endocrine diseases with both monogenic and complex polygenic aetiologies. The two major types are type 1 with autosomal recessive inheritance related to mutations in the AutoImmune Regulator (AIRE) gene. Type 2 is a multifactorial syndrome that are strongly associated with Human Leukocyte Antigene system and certain „immune regulator” genes. Addison disease is the major endocrine component in both types with other endocrine and non-endocrine diseases. In this review a patient is also presented with type 2 which is very rare in childhood. This patient had type 1 diabetes. Recurrent, unexplained hypoglycaemias and hyperpigmentation were the first signs to diagnose the Addison disease. In a case of type 1 diabetes and in the family of patients suffering from APS2 regular screening is necessary.

KEYWORDS autoimmune polyglandular syndrome, type 1 diabetes mellitus, Addison disease, screening

Irodalom

1. Carpenter CC, Solomon N, Silvenberg SG, et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency). A review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 1964; 43:153-80.
2. Owen CJ, Abinun M, Pearce SHS et al. Polyglandular autoimmune syndromes. In: Dattani MT, Brook CGD, editors. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 7th ed Oxford, Wiley-Blackwell, 2020, 481-505.
3. Körner A. A gyermek- és serdülőkorú diabeteshez társuló egyéb betegségek. In: Barkai L, Madácsy L (szerk): *A gyermekdiabetológia kézikönyve*. SpringerMed, Budapest, 2019, 2015-23.
4. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018; 22;378(12):1132-41.
5. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(1):91-8.
6. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann*. 1980, 9 (4):154-62.
7. Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(10):4769-82.
8. Halász Z és Muzsnai Á. Szindrómák és genetikai hátterük. In: Péter F és mtsai: *Endokrin betegségek a gyermekkorban*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2019, 343-56.
9. H Nagy K, Erhardt É, Kozári A, Soltész Gy. 1-es típusú diabetes és mellékvese-elégtelenség esetei. *Gyermekegyógyász*. 2012; 63(3):101-104.
10. Barkai L, Körner A. szerk. *A gyermekkori diabetes ellátásának irányelve*. Egészségügyi Közlöny 2021, LXXI. évf. 7.
11. Routine monitoring of children and adolescents with type 1 diabetes for complications. www.uptodate.com 2022
12. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(Suppl 27):275-86.
13. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diab Care*. 2011; 34:1211-3.
14. Balázs Cs, Fehér J. Autoimmun endokrin kórképek társulásai. *Orvosi Hetilap* 2009; 150(34):1589-97.

Útravaló tudnivaló

- Az autoimmun polyglandularis szindróma-1 (APS1) diagnózisa sokszor kihívást jelent, már a korai életkorban jelen lévő, változatos klinikai kép miatt, pedig a minél korábbi diagnózis felállítása a súlyos szövődmények, életveszélyes helyzetek (adrenális és hypocalcaemiás krízis) megelőzése céljából elengedhetetlenül fontos.
- 1-es típusú diabetes mellitus esetén a társuló autoimmun betegségek irányába szükséges szűrést végezni, s visszatérően észlelt hypoglykaemia esetén mindig gondolni kell az adrenális eredetre, Addison-kórra.

Tesztkérdések

1. Mi NEM jellemző autoimmun polyglandularis szindróma 1-es típusára?

- a) gyermekkori kezdet
- b) AIRE génmutáció kimutatható
- c) immundeficiencia nem bizonyított
- d) mucocutan candidiasis

2. Milyen tünet esetén kell mellékvese-elégtelenségre gondolni 1-es típusú diabetes mellitusban?

- a) hasmenés
- b) láz
- c) visszatérő hypoglykaemia
- d) reggeli hyperglykaemia

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

DiGeorge -22q11.2 mikrodélíciós szindróma

Csákváry Violetta dr.

Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, Szombathely
(Főigazgató: Nagy Lajos dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Csákváry Violetta dr.
9700 Szombathely, Markusovszky u. 5.
E-posta: csakvary.violetta@markusovszky.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A DiGeorge-szindróma a harmadik és negyedik garattasak fejlődési zavara, hátterében leggyakrabban a 22q11.2 mikrodélíció áll, incidenciája 1/4000. A kórképet változatos klinikai tünetek jellemzik, a jellegzetes triász: conotruncalis és aortaív szívfejlődési rendellenesség, thymus-hypoplasia, hypocalcaemia. Arcdysmorphia, szájpad-rendellenességek, tanulási nehézség, magatartászavar gyakran társuló eltérések. A kórkép aluldiagnosztizált, ezért a klinikai tünetek birtokában citogenetikai vizsgálat elvégzése indokolt. A betegek ellátásában a legjobb eredmény multidiszciplináris team segítségével érhető el.

KULCSSZAVAK Di George-szindróma, 22q11.2 mikrodélíció, citogenetika, multidiszciplináris team

Bevezetés

A kórképet *Angelo Mari Di George*, amerikai gyermekorvos írta le 1967-ben. A betegség harmadik és negyedik garattasak fejlődési rendellenessége következtében alakul ki, melynek oka a 22-es kromoszóma hosszú karján (q) elhelyezkedő 11-es sáv interstitialis delíciója (1). A fenti genomiális szakasz instabil, törékeny, mutációra hajlamos. A nem allélikus homológ rekombináció következtében kialakuló instabilitás vezethet a 3 Mb hosszúságú, több mint 35 gént tartalmazó mikrodélícióhoz, melynek egyik kritikus génje a TBX-1. A szindróma molekuláris háttere nem minden részletében tisztázott (2). A régió által kódolt transzkripció faktor működésének elvesztése fontos patogenetikai tényezőnek tűnik, a 22q11.2 delíciós szindróma kli-

nikai tüneteinek kialakulásáért felelős, mely a garatívék, a szív, a csontrendszer, az agy korai morfogenezisét befolyásolja.

A leggyakoribb mikrodélíciós szindróma a 22q11.2 mikrodélícióval járó DiGeorge-szindróma (22qDS), becsült incidenciája élveszületettek között 1/4000. Fiú-lány arány azonos. A mikrodélíciós 22q11.2 kórképek közé tartozik még az autoszomális domináns öröklődésű velocardiofacialis, más néven Shprintzen-szindróma, valamint a Takao-szindróma vagy izolált kiáramlási pályadeфекtusok.

A nevezéktan egységesítése céljából a klasszikus tünetek ellenére genetikai vizsgálattal nem igazolt kórképek gyűjtőneve a DiGeorge-szindróma, míg klinikai tünetek birtokában a 22q11.1 mikrodélíciós szindróma (22qDS) elnevezés ajánlott (3). 22qDS-ben az esetek 90%-ban de novo mutáció következik be, 10%-ban autoszomális domináns módon öröklődik az érintett szülőtől, a mikrodélíció többnyire az anyai eredetű kromoszómát érinti (2). A mikrodélíció kimutatására többféle genetikai vizsgálómódszer közül a legelterjedtebb a fluoreszcens in situ hibridizációs vizsgálat (FISH) (1. ábra). Hazánkban a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika munkacsoportjának köszönhetően, országos Di George-szindróma regiszter áll rendelkezésre, közel 15 év (2005–2019) feldolgozott adatai alapján. A vizsgált időszak alatt a fenotípusjegyek alapján 227 gyermek kórtörté-

Rövidítések

TBX	T-box-1 (gén);
22qDS	22q11.2 mikrodélícióval járó DiGeorge-szindróma
FISH	fluoreszcens in situ hibridizáció
SCID	severe combined immunodeficiency (súlyos kombinált immundeficiencia)
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation (haematopoieticus őssejt-transzplantáció)
TREC	T-cell receptor excision circle (T-sejt-receptor excíziós körök)
IVIG	intravénás immunoglobulin
VSD	ventricular septum defect (kamrai sөvényhiány)
GH	growth hormone, növekedési hormon
TSH	thyreoidea stimuláló hormon



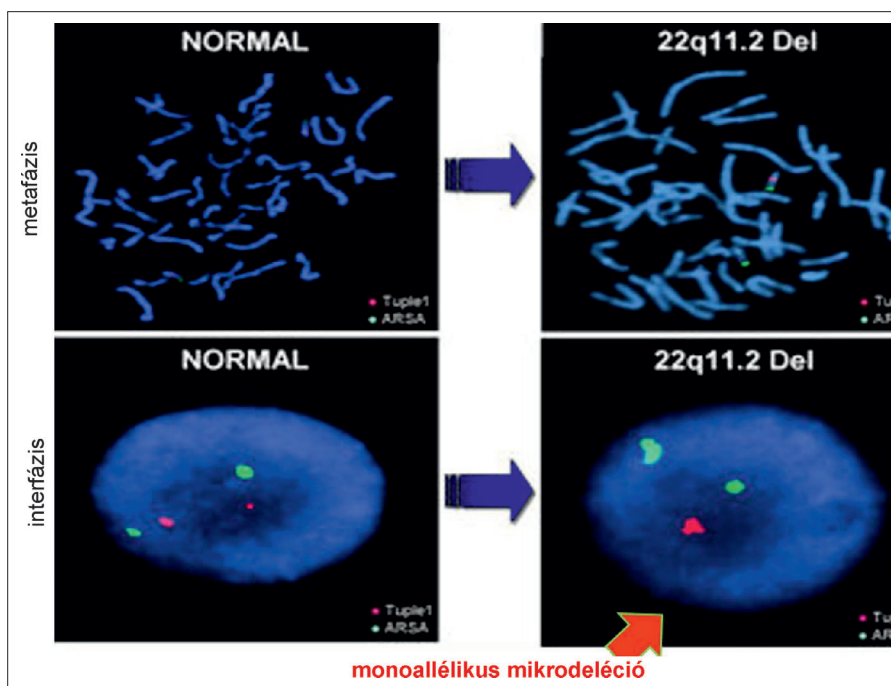
netét dolgozták fel. FISH vizsgálattal a gyermekek 50%-nál igazolódott microdeléció (2).

Ma már lehetőség van a 22qDS magzati szűrésére anyai vérből, a neminvazív Panorama Extra teszt segítségével, mely a terhesség 9. hetétől 90%-os szenzitivitással képes szűrni a szindrómát. Így a szülők kellő időben tájékoztatást kapnak és felkészülhetnek egy speciális igényű gyermek érkezésére.

A 22qDS klasszikus jellemzői: conotruncalis és aortaív szívfejlődési rendellenesség, hypoplasia thymus, hypocalcaemia a mellékpajzsmirigy hypoplasia fejlődése következtében alakul ki.

A 22qDS multisisztémás betegség, a klasszikus triáson kívül számos, az egyénenként és életkoronként eltérő változatos klinikai tünetek előfordulása függetlenek egymástól.

A 22q11.2 mikrodéléció szindróma klinikai tünetei életkoronként változnak (1. táblázat).



1. ábra: 22q11.2 mikrodéléció kimutatása FISH módszerrel

Újszülöttkorban kihívást jelentenek a súlyos cyanosissal járó conotruncalis vitiumok, mint a coarctatio aortae, truncus arteriosus, Fallot-tetralógia, valamint a mellékpajzsmirigy-hypoplasia követ-

1. táblázat: A 22q11.2 DiGeorge mikrodéléció szindróma klinikai tünetei és gyakorisága

	Százalék
Újszülöttkor	
Arcdysmorphia: megnyúlt arc, hypertelorizmus, hosszú philtrum, deformált fülkagyló, gótikus szájpap, széles, tömpe orrgyök, ornyereg	90
Szívfejlődési rendellenesség	75
Thymus fejlődési zavar	75
Komplett, súlyos forma	1
Szájpap-elégtelenség, submucosus és valódi szájpaphasadék	50–60
Mellékpajzsmirigy-aluműködés, hypocalcaemia	50
Vesebetegségek: agenesia, obstruktív uropathiák	30
Táplálási problémák, vontatott súlyfejlődés	30
Csontrendszeri eltérések, koponyadeformitás	30
Gyermekkor	
Hypernasalis beszéd, regurgitatio, légyszájpap-izomgyengeség	60–70
Tanulási nehézség, figyelemzavar	70–80
Megkésett mozgásfejlődés	30–40
Endokrin betegségek: hypothyreosis, alacsonynövés, növekedési hormon-hiány	30–40
Autoimmun betegségek: juvenilis idiopathiás arthritis, haemolyticus anaemia	10–20
Kamaszkor	
Tanulási nehézség, figyelemzavar, autizmus spektrum zavar	60–70
Felnőttkor	
Pszichiátriai betegségek: depresszió, szkizofrénia, autizmus spektrum zavar	30–40



keztében kialakuló súlyos, klinikai tünetekkel (tetania, görcsök) járó hypocalcaemia. A thymus fejlődési zavara miatt különböző fokú T-sejtes lymphopenia, kombinált immundeficiencia (SCID) felismerése és megfelelő kezelése.

A szívfejlődési rendellenességek praenatalis diagnosztikájában fontos a magzati echokardiográfia, optimálisan a terhesség 18–22. hetében ajánlott (2).

Klinikailag két kórkép különíthető el: komplett és részleges 22qDS.

Komplett forma

A thymus embryogenesisének defektusa, a haemopoieticus T-sejt-prekursorok érési zavara okozza a komplett, súlyos, az esetek 1%-ában előforduló DiGeorge-anomáliát, mely beavatkozás nélkül az első életévben halálhoz vezet. Az immundeficiencia felmerülésekor azonnali szigorú elkülönítés, intravénás immunglobulin (IVIG) adása, az opportunista fertőzések megelőzése, transzfúzió kizárólag leukocytamentesített, CMV-negatív, szűrt, irradiált vérkészítménnyel lehetséges. Kezelési lehetőség a thymus vagy az allogén haematopoieticus őssejt-transzplantáció (HSCT) HLA azonos donor bevonásával (4). Fontos kiemelni, a legkedvezőbb eredmények a betegség még tünetmentes időszakában, a fertőzések kialakulása előtt érhetők el (5).

A prognózist hosszú távon a transzplantációt követően a beteg immunológiai állapota, a szívfejlődési rendellenesség, a hypoparathyreosis mértéke és az intellektuális fejlődés határozza meg. Élvírus-tartalmú oltóanyag nem adható.

A SCID volt az első immunhiányos betegség, amely 2010-ben a világon elsőként az Egyesült Államokban bekerült az újszülöttkori szűrőprogramba. Az ún. TREC vizsgálattal a T-sejt-termelés és a kóros perifériás T-sejt veszteség is meghatározható. A teszt alkalmas a SCID és a veleszületett T-sejtes lymphopenia szűrővizsgálatára, követésére és a komplett, valamint a részleges 22qDS elkülönítésére (5). Hazánkban is tervezett a szűrővizsgálat bevezetése.

Részleges forma

A legtöbb részleges 22qDS-ben szenvedő újszülöttnél a thymus működési zavara, az alacsonyabb T-sejt-produkció immunsuppressziót nem eredményez. A fokozatosan emelkedő CD3+ sejt szám következtében megfelelő T- és B-sejtes immunitás alakul ki. Opportunista vagy életet veszélyeztető fertőzések nem jellemzőek, sinopulmonaris megbetegedések, IgA-hiány gyakori. Gondozás során javasolt 6–12 havonta flowcitometria, T-sejt funkció ellenőrzés, immunglobulin szint mérésekkel. Élvírus-tartalmú védőoltások részleges 22qDS-ben egyéni mérlegelést igényelnek a normál T-sejt-funkció és -szám figyelembevételével (5).

Autoimmun betegségek kialakulásában feltételezik az immunreguláció zavarát, autoimmun haemolyticus anaemia, autoimmun thyreoiditis, juvenilis idiopathiás arthritis gyakoribb előfordulásától számolnak be (2, 6–7).

Szájpad-rendellenességek közül a légyszájpad-izomgyengeség következtében kialakuló hypernasalis beszéd és regurgitatio gyakrabban fordul elő, mint submucosus és valódi szájpadhasadék. Az adenoidok és garatonsillák a velopharyngealis hasadék zárásában, a hangképzésben játszanak szerepet, eltávolításuk megfontolandó (8).

Alacsony növekedés hátterében hypothyreosis és növekedési hormon hiány is állhat. Pajzsmirigy-funkció (TSH) ellenőrzése és növekedési hormon-hiány igazolását követően, növekedési hormonnal történő kezelés során kedvező eredményekről számolnak be (9), amit saját anyagunk is megerősít. Sella-MR-vizsgálat során gyakran „empty sella” igazolódik (10), a szájpad és az adenohipophysis fejlődés-tana hasonló, teratogén faktorok közös hatásának eredményeképpen (11).

Gyermekekben gyakori tünet a megkésett beszédfejlődés, az orrhangú beszéd, a tanulási nehézség, a figyelem-, autizmus-spektrum-zavar, míg felnőttkorban a schizophrenia (2).

Esetismertetések

Beteg 1.

I/I. graviditásból, 38. gestációs hétre, 2520 g (<3 pc), születési súllyal, 47 cm (3 pc) testhosszal, 31,5 cm fejkörfogattal (3 pc) medencevégű fekvésből per vias naturales született, dysmaturus fiú újszülött.

Családi anamnézis: apai ágon magas vérnyomás, 2-es típusú diabetes mellitus (2TDM). Testvére nincsen, szülők citogenetikai vizsgálatokor 22qDS mikrodéléción nem igazolódott.

A fiú újszülöttnél észlelt arcdysmorphia: hosszirányban megnyúlt koponya, hypertelorismus, tömpe orr, kisméretű száj, alacsonyan ülő fülek mellett a megszületést követően igazolódott szívfejlődési rendellenesség (Fallot-tetralógia) emelendő ki (2. ábra). 2 hónapos korban kardiológiai műtét, a neurokognitív fejlődésbeli elmaradás megakadályozása érdekében fél éves korban scaphocephalia miatt idegsebészeti beavatkozás történt. Kétoldali pes calcaneovalgus congenitus miatt ortopédiai gondozásbavétel. Citogenetikai vizsgálat (FISH) 22q11.2 mikrodéléción igazolt. Klinikai tünetekkel nem járó T-sejt-szám csökkenése miatt 5 éves koráig IVIG kezelésben részesült. Krónikus fejfájás hátterében intracranialis nyomásfokozódásra utaló jel nem igazolódott, azonban 6 és 14 éves életkorban scaphocephalia miatt ismételt idegsebészeti korrekciós műtétre került sor (3. ábra).

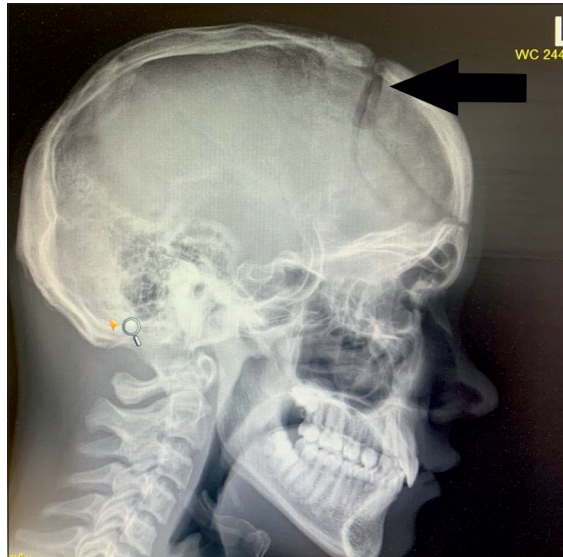


2. ábra: Arcdysmorphia klinikai tünetei újszülöttkorban (Szülői engedéllyel közölve)

Autoimmun thyroiditis talaján kialakuló hypothyreosis miatt levothyroxin pótlásban részesül 8 éves kora óta. A jelenleg közel 16 éves fiú testmagassága 50 pc, serdülése korának megfelelő, sajátos nevelési igényű, figyelem- és autista spektrum zavar tünetei észlelhetők. Tanulmányi eredménye közepes, matematikai gondolkodásmódja neheztett.

Rendszeres kardiológiai, endokrinológiai, immunológiai, pszichés követése szükséges.

Esetünk jól példázta a kórkép sokszínűségét és multidiszciplináris jellegét.



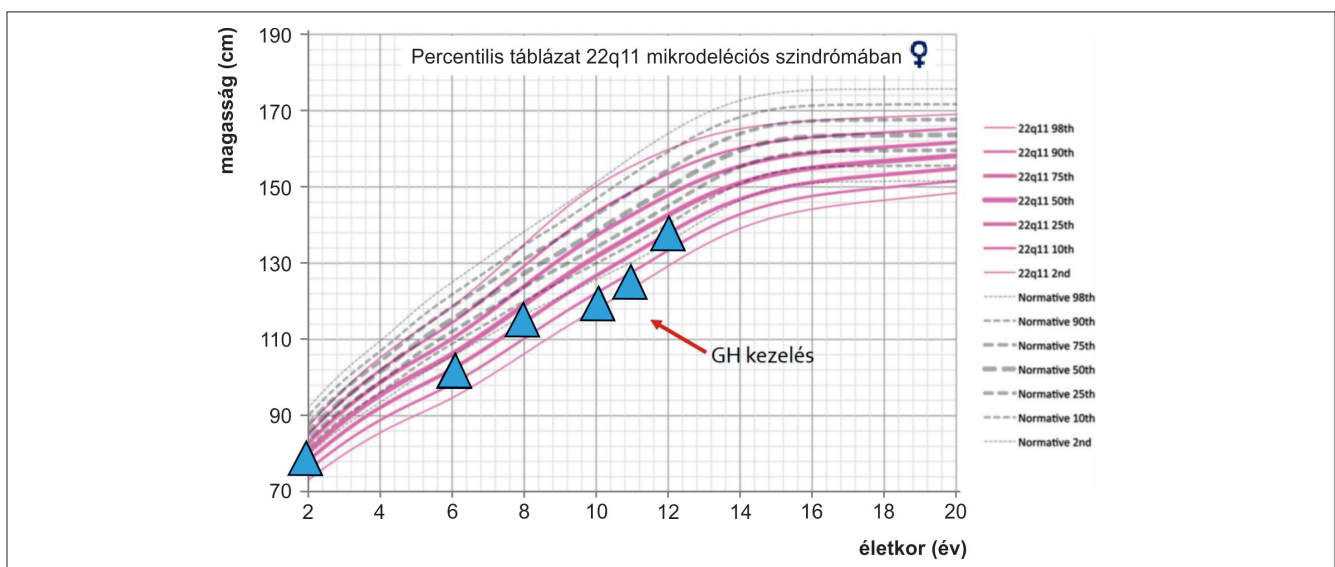
3. ábra: Frontálisan rekonstrukció, idegsebészeti műtét utáni állapot, egyenetlen kontúrú, széles vaskosabb csontlemez (nyírl)

Beteg 2.

I/I. zavartalan graviditásból, 40. gestatiós hétre, 3100 g (25 pc) születési súllyal, 50 cm (25 pc) testhosszal, császármetszéssel világra hozott leány újszülött.

Családi anamnézisében: Szülőknél, testvérénél 22q11.2 mikrodéláció nem igazolódott. Testvére azonban Wiedemann–Beckwith-szindróma, Wilms-tumor miatt gondozott, nephrectomia, illetve vesereseccio történt.

Újszülöttkorban észlelt morfogenetikai variánsok: besüppedt orrgyök, kis mandibula, lefelé ívelő szájjúgok, gótikus szájpad, hypertelorizmus, kétoldali epicanthus. Csecsemőkorban észlelt szívfejlődési rendellenesség, VSD miatt 2 éves korban műtét történt. Jobb oldali vesicoureteralis reflux miatt konzervatív kezelésben részesült. Thymus-



4. ábra: Növekedési ütem javulása GH kezelést követően 22q11.2 mikrodélációs szindrómában



hiány háttérben immunológiai eltérés, hypocalcaemia nem igazolódott. Kisdedkorban fogzománc hypoplasia, maradó fogak épek. 4 éves korban elvégzett adenotomiát követően a korábban is jelen lévő nasalis beszéd, regurgitatio romlott. 6 éves életkorban alacsony növekedési hormon hiány miatt GH kezelés indult. Microdeléciós szindróma növekedési ütemének követésére speciális percentilis táblázat áll rendelkezésre (4. ábra). Testmagassága jelenleg (50 pc).

Pszichomotoros fejlődése, serdülése rendben. Közepes tanuló.

A részleges 22qDS szindrómában alacsony növekedési ütem követés során a kórkép időben felismerhető és kezelhető. Folyamatos komplex endokrinológiai, kardiológiai, immunológiai, foniátriai követés szükséges. A szerteágazó klinikai tünetek multidiszciplináris team segítségével követhetők.

Summary

DiGeorge- 22q11.2 microdeletion syndrome

Csákváry V M.D. PhD; Paediatric Department, Markusovszky Teaching Hospital, Szombathely, Hungary

DiGeorge syndrome is a defective development of the third and fourth pharyngeal pouch system. Microdeletions in 22q11.2 are present in most patients, the estimated incidence is of 1/4000 livebirths. The phenotype is variable, the classic triad of features is conotruncal and aortic arch cardiac anomalies, hypoplastic thymus, and hypocalcemia. Craniofacial abnormalities, palatal defects, learning and behavioral difficulties are frequent in the patients. The syndrome is underdiagnosed, in the presence of clinical symptoms, cytogenetic testing is recommended. The patients with DiGeorge syndrome is generally best performed by a multidisciplinary team.

KEYWORDS Di George syndrome, 22q11.2 microdeletion, cytogenetic, multidisciplinary team

Irodalom

- Morrow BE, McDonald-McGinn, Emanuel BS, et al. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018; 176:2070-81.
- Szumutku F, Kádár K, Kovács ÁF, és mtsai. A 22q11.2-microdeléciós szindróma klinikai jellemzői. *Orvosi Hetilap*. 2022; 163:21-30.
- Till Á, Hadzsiev K, Lőcsei-FA, és mtsai. A 22-es csapdájá? A 22q11 kromoszóma deletiós szindróma változatos klinikai megjelenése két eset kapcsán. *Orvosi Hetilap*. 2015; 156:1834-38.
- Kwan AQ, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol*. 2015; 39:194-205.
- Erdős M. A súlyos kombinált immundefektusok újszülöttkori szűrővizsgálata. *Orvosi Hetilap*. 2018; 159:948-56.
- Gennery AR, Barge D, O'Sullivan JJ, et al. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arc Dis Child*. 2002; 86:422-25.
- Montin D, Marolda A, Licciardi F, et al. Immunophenotype Anomalies Predict the Development of Autoimmune cytopenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7:2369-376.
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159: 332-39.
- Bizzocchi A, Genoni G, Petri A, et al. Growth hormone deficiency associated with 22q11.2 deletion: a case report. *Minerva Pediatr*. 2011; 6:527-31.
- Kitsiou-TS, Aggeliki K, Mavriou A. Hormones. 2005;4: 200-9. Endocrine manifestations in DiGeorge and other microdeletion syndromes related to 22q11.2. *Hormones*. 2005;4: 200-9.
- Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al. Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics*. 1998; 101:929-32.

Útavaló tudnivaló

- Praenatalis echokardiográfiás eltérések: conotruncalis szívfejlődési rendellenességek, jelentős VSD esetén praenatalis citogenetikai vizsgálat javasolt.
- Arcdysmorphia, immunológiai eltérések, hypocalcaemia, szájpád-rendellenességek jelenléte esetén gondoljunk a kórképre.
- Az érintett gyermekek szüleinél citogenetikai vizsgálat javasolt, azonos mutáció igazolódása esetén az ismétlődés kockázata 50%.

Tesztkérdések

1. Melyek a Di George szindróma klinikai tünetei?

- Magasnyomás
- Conotruncalis és aortaív szívfejlődési rendellenesség
- Hypercalcaemia
- Hepatomegalia

2. Melyek a 22q11.2 microdeletioval járó kórképek?

- Noonan-szindróma
- DiGeorge-szindróma
- Takayasu-betegség
- Craniofacialis dysostosis szindróma

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!

Fókuszban az achondroplasia

Halász Zita dr.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Halász Zita dr.

1476 Budapest, Pf.181.

E-posta: halasz.zita@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az achondroplasia a skeletalis dysplasia leggyakoribb formája. A diagnózist a klinikai kép és a jellemző radiológiai eltérések biztosítják. A kórkép kialakulásáért az FGFR3 gén patogén mutációja felelős. A betegek komplex ellátást igényelnek. Fontos életszakasz az első három életév, a foramen magnum stenosis és az alvási apnoe időben történő felismerése miatt. A betegek ellátását nemzetközi protokoll segíti. A szerző áttekintést ad a kórkép megismert patomechanizmusa alapján már jelenleg is alkalmazható gyógyszeres kezelésről és a várható további terápiás lehetőségekről.

KULCSSZAVAK achondroplasia, FGFR3 gén defektus, gondozási protokoll, terápia

Bevezetés

Az achondroplasia (ACH, OMIM#100800) a növekedési retardáció diszproporcionált, aránytalan testalkattal járó formájának leggyakoribb oka. A kórkép a skeletalis dysplasiák egyik legszembetűnőbb fajtája. Az achondroplasia a növekedési zóna kóros biológiai folyamatának következménye, patológiai alapját a fokozott enchondralis osszifikáció adja. A kórkép gyakorisága: 3,72–4,6/100 000 születés (1, 2). Az élettartam megítélése szempontjából két fontos életszakaszt kell megemlíteni. Fokozott halálozási gyakorisággal jár a csecsemőkor – a hirtelen csecsemőhalál az ACH-s betegek között 2–5% –, a másik a 25–35 év közötti életszakasz, melyben a szívbetegség okozta halálozás gyakorisága a normál populációhoz képest 10-szeres, ezért az irodalmi adatok szerint az életkilátások 10 évvel rövidebbek (3-5).



1. ábra: Az achondroplasia jellegzetes klinikai tünete. Feltűnő a diszproporcionált testalkat, a relatív macrocephalia, rövid végtagok, a rhizomelia, tömzsi kezek, ujjak és a fokozott háti görbület (6) (A Springer kiadó engedélyével)

Klinikai kép

Az ACH-s betegek jellemző növekedési elmaradottsága, a feltűnő kóros testarányok (macrocephalia, rövid végtagok, rhizomelia, kicsiny kezek, lábak, tömzsi ujjak) a kórkép fennállását már a beteg megtekintésekor valószínűsítik (6) (1. ábra). A diagnózis a klinikai jelek és a radiológiai kép alapján mondható ki. A radiológiai jellegzetességek közül kiemelendő a négy-szög alakú medence, a horizontális csípőízületi vápatető, a végtagok proximalis részének rövidsége, rövid diaphysis, kiszélesedett epi-metaphysis, továbbá a legkifejezettebben az L1–L5 gerincszakaszon megfigyelhető beszűkült interpedicularis rés. A prenatális diagnosztika szempontjából fontos annak a ténynek az ismerete, hogy az achondroplasiára jellemző ultrahangeltérések a 24. gesztációs hét előtt nem ismerhetők fel. Ezért, ha a 24. gesztációs hét előtt a vizsgáló orvos foramen magnum stenosis-t vagy genu va-

rum abnormalitást talál, nem achondroplasiára, hanem a skeletalis dysplasia egyéb súlyos formájára kell gondolni (kivételt képez ez alól, ha egyik szülő achondroplasiás).

Genetikai háttér, patomechanizmus

Az achondroplasia kialakulásáért az *FGFR3* gén (*fibroblast growth factor receptor 3* gén) fokozott aktivitással járó, funkciónyerő mutációja felelős (7). 98–99%-ban Gly380Arg (c.1138G>A), közel 1%-ban Gly380Arg (c.1138G>C), ritkán Asn540Lys (c. 620C>A) vagy Asn540Lys (c.1621C>G) aminosavcsere következménye. Az achondroplasia és hypochondroplasia között a genotípus és fenotípus vonatkozásában is átfedés ismert. Ilyen példa a genetikai háttér vonatkozásában az *FGFR3* gén Gly380Arg és p.Asn540Lys aminosavcserét eredményező mutációja, mely mind achondroplasiában, mind hypochondroplasiában egyaránt előfordul (8).

Az *FGFR3* a tirozin-kináz-receptor család tagja, ligandja az FGF (*fibroblast growth factor*). A receptor három fő részből áll: extracelluláris, ligandkötő, azaz transzmembrán és intracelluláris kináz domén. Az ACH-t okozó mutáció a transzmembrán doménben fordul elő (9). Az *FGFR3*-hoz való ligandkötés a tirozin-kináz domén dimerizációját eredményezi, mely fokozza a tirozin-kináz-

aktivitást. A folyamat aktiválja a RAS-MAPK (mitogen activated protein kinase) útvonalat, számos szignál transzducert és transzkripciós faktort. A funkciónyerő mutáció következtében az *FGF3*-receptor ligand jelenléte nélkül is aktivált állapotba kerül. A receptor fokozott aktivitása a növekedési zónákon belüli élettani folyamatokat megzavarja. A hiperfunkció gátolja a chondrocyta-proliferációt és a chondrocyták differenciálódását, megakadályozva ezzel a csont és a mátrix állomány funkcionális egységét.

A kórkép autoszomális heterozigóta domináns módon öröklődik; közel 80%-ban *de novo* mutáció következménye. A penetrancia 100%, azaz minden egyén, aki az *FGFR3* génben az achondroplasiára jellemző patogén mutációt hordozza, a skeletalis dysplasia ezen formájában szenved. Amennyiben mind a két szülő achondroplasiás, a homozigóta *FGFR3* génmutációt hordozó utód általában életképtelen.

Prenatális diagnosztika céljából, a chorionbiopszia vagy amniocentézis akkor indokolt, ha a 24. gesztációs kor után a magzati ultrahangvizsgálat kapcsán achondroplasiára utaló radiológiai jelek mutathatók ki. A genetikai vizsgálat elvégzése akkor is javasolt, ha az egyik vagy mind a két szülő achondroplasiás, továbbá, ha a család egyik gyermeke a kórképben szenved. A prenatális diagnosztika kapcsán a neminvazív prenatális tesztek értékelhetősége erősen korlátozott.

1. táblázat: Achondroplasiás betegek gondozásának kiemelten fontos szempontjai a gyermekkor szakaszaiban

Csecsemő-kor	■ szomatikus, motoros és kognitív fejlődés követése, fejkörfogat-ellenőrzés (ACH specifikus referencia használatával!) ■ foramen magnum stenosis vizsgálata (MRI) ■ alvási apnoe kizárása ■ musculosceletalis rendellenességek felismerése ■ hallásvizsgálat
Gyermek-kor	■ szomatikus, motoros és kognitív fejlődés követése (ACH-specifikus referencia használatával!) ■ túlsúlyosság megelőzése ■ thoracolumbalis kyphosis, genu varum felismerése, szakellátása ■ cervicomedullaris kompresszió klinikai jeleinek észlelése ■ alvási apnoe vizsgálata, ellátása ■ fogászati-szájsebészeti szakellátás ■ rendszeres fül-orr-gégészeti szakvizsgálat, hallásvizsgálat
Serdülő-kor	■ fokozott testsúlygyarapodás megelőzése ■ gerincstenosis klinikai jeleinek felismerése ■ ortopédiai rendellenességek szakellátása ■ hallásvizsgálat ■ önellátás képességének fejlesztése, az önellátás körülményeinek biztosítása ■ pszichológiai gondozás

Gondozás

Az achondroplasiás betegek gondozása fontos, multidiszciplináris feladat. Kiemelkedő szerepe van ebben a csecsemő- és gyermekgyógyásznak, a neurológusnak és idegsebésznek, fül-orr-gégésznek, ortopéd szakorvosnak, alvás szakembernek, pszichológusnak.

Az ACH-s betegek szakellátását centrumban kell végezni, a kórkép ellátásában jártas szakembereknek. Az achondroplasiás betegek életminősége szempontjából fontos kérdések nemzetközi, multidiszciplináris megbeszélésére került sor az *Európai Achondroplasia Fórum* (European Achondroplasia Forum, EAF) 2020-ban megtartott egyeztetésén (10). A kórképpel kapcsolatos protokoll 2022-ben jelent meg a *Nature Reviews Endocrinology* hasábjain (11). Az ellátás szempontjai lényegesen különböznek a csecsemő-, a gyermekkor, illetve a serdülőkor különböző szakaszaiban (1. táblázat). A betegség-specifikus referenciaértékek alkalmazása az egyik legfontosabb szabály, amelyet minden ellátó szakembernek figyelembe kell vennie. Így például a szomatikus fejlődés, a fejkörfogat, a motoros és kognitív fejlődés normális vagy kóros megítélése csak az achondroplasiás betegek adataihoz való viszonyítás alapján ítéltethető meg (12-14).



Az első két életévben a szoros obszerváció elengedhetetlen. A foramen magnum stenosis elsősorban a csecsemő- és kisgyermekkorban jelent jelentős problémát, a későbbi életkorban ritkábban fordul elő. A craniocervicalis MR-vizsgálatok elvégzése a megszületést követően az első hónapokban javasolt, de mindenképpen egy éves életkor előtt. Három éves korig minden esetben szükséges a követés. Az esetlegesen bekövetkező hirtelen halálért a legtöbb esetben a foramen magnum stenosis felelős. A foramen magnum stenosisra hívja fel figyelmet a nem megfelelő testsúlygyarapodás és mozgásfejlődés, az apnoe, nyelési zavar, hypotonia vagy hypertonia fokozott reflexekkel, kóros reflexek kiválthatósága (extensor talp reflex), de a stenosis lehet aszimptomatikus is. Az állapot sürgős ideggyógyászati, képkalkotó vizsgálatot és idegsebészeti konzíliumot igényel. A későbbi életkorban a gerincstenosis klinikai jeleire külön figyelmet kell fordítani (fokozódó háti fájdalom, járásromlás, vizeletürítési vagy székelési zavarok).

Az *obstruktív alvási apnoe* gyakori komplikációja az achondroplasiának. Legfontosabb oka a középcarc hypoplasia és a szűk orrjáratok. Irodalmi adatok szerint a gyermekek 50–80%-ában, a felnőttek 60%-ában lehet obstruktív alvási apnoét igazolni. Az apnoés csecsemők és kisgyermekesek esetén a cervicomedullaris kompresszió tünete is lehet. Egy éves kor előtt alvásvizsgálat minden esetben javasolt, de légzéscsavar, apnoe esetén soron kívül is. Alvási apnoe esetén tonsillectomia és adenotomia elvégzése jelenti az elsődleges beavatkozást. A műtétet követő 2–4 hónapon belül polyszomnografiás kontroll szükséges. Amennyiben az alvási apnoe továbbra is fennáll, egyéb sebészeti beavatkozás is szükségessé válhat, melyet a kórkép ellátásában jártas speciális fül-orr-gégész, illetve arcsebész tud megítélni. Ha műtéti beavatkozást követően is megmarad az apnoe, állandó pozitív nyomású lélegeztetés válik szükségessé. Az achondroplasiás beteg számára a kisebb mellkas- és tüdőterefogat miatt a légúti fertőzés fokozott veszélyt jelent, ezért a nemzetközi ajánlás RSV (Respiratory Syncytial Virus) elleni profilaxis alkalmazását megfontolásra javasolja.

Az achondroplasiás gyermekek kb. 30%-ában megmarad a csecsemőkorban észlelt fokozott *háti görbület*. Ha az önálló járás kezdését követően egy éven belül a kyphosis nem szűnik meg vagy fokozódik, gerincsebészeti konzílium szükséges. Az esetek többségében azonban a fokozott testsúlygyarapodás elkerülésével, speciális gyógytornával az állapot megfelelően kezelhető. Súlyos esetben myelopathiás tünetek jelentkezhetnek. A genu varum az ízületi lazaság következménye, általában 2–12 éves kor között jelentősen fokozódik. Lehet egy vagy kétoldali, jellemző tünete a mozgásra fokozódó fájdalom.

Az achondroplasiás betegek esetében gyakori a *középfül-megbetegedés*, mely *halláscsökkentés* eredményez. A betegekben a halláscsavar részben az infekciók és az alapteregség részeként jelentkező craniofacialis dysmorphia miatt gyakori. Már a korai gyermekkorban évente audiológiai vizsgálat javasolt. A beszédfejlődés zavara a halláscsökkentés egyik legjellegzetesebb tünete. A hallásvizsgálat rendszeres ellenőrzése a későbbi életkorban is szükséges. ACH-ban a korai hallásvesztés gyakori. A betegek rendszeres fogászati ellenőrzése szükséges. Az arckoponya fejlődési rendellenessége, a maxillaris hypoplasia, mandibularis prognathia, macroglossia és III. fokozatú malocclusio nehezíti a helyzetet (15). A szükséges beavatkozás megítélésére multidiszciplináris szakvizsgálat javasolt fogorvos, fül-orr-gégész, arcsebész bevonásával öt-hatéves korban.

Minden altatással járó beavatkozás a speciális anatómiai körülmények figyelembevételét teszi szükségessé, ezért a betegség ellátásában jártas aneszteziológus közreműködése szükséges.

Gyermekekben és felnőttekben is jellemző a fokozott *testsúlygyarapodás*. A metabolikus szövődmények kialakulása mellett az obesitas jelentősen korlátozza a beteg fizikai aktivitását, súlyosbítja a musculoskeletális deformitásokat. Fontos a megfelelő fizikai aktivitásra buzdítás (elsősorban úszás) és az egészséges táplálkozásra való figyelem felhívás. Rendszeres vérnyomásmérés szükséges; a mérés az alkaron is végezhető, ha a jelentős könyök kontraktúra vagy a rövid felkar nehezíti a vizsgálatot.

A serdülőkorban az aránytalan testalkat nehezíti az önellátást, a családtól való függetlenedést, a társas kapcsolatokat. A *pszichológiai gondozás* kiemelten fontos az achondroplasiás beteg egész élete során, különösképpen az adolescens korban. Az ellátásba kezdettől fogva be kell vonni a szülőket és a beteg gyermek egészséges testvéreit is. Az achondroplasiás betegek gondozását és ellátást végző szakemberek munkáját segítő szakmai anyagok:

- nemzetközi protokoll (11),
- achondroplasiás betegek szomatikus, motoros és kognitív funkciók fejlődésének referenciaadatai (12–14),
- www.Achondroplasia.expert (achondroplasiás betegeket gondozó egészségügyi szakembereknek előzetes regisztrációt követően információkat nyújtó honlap).

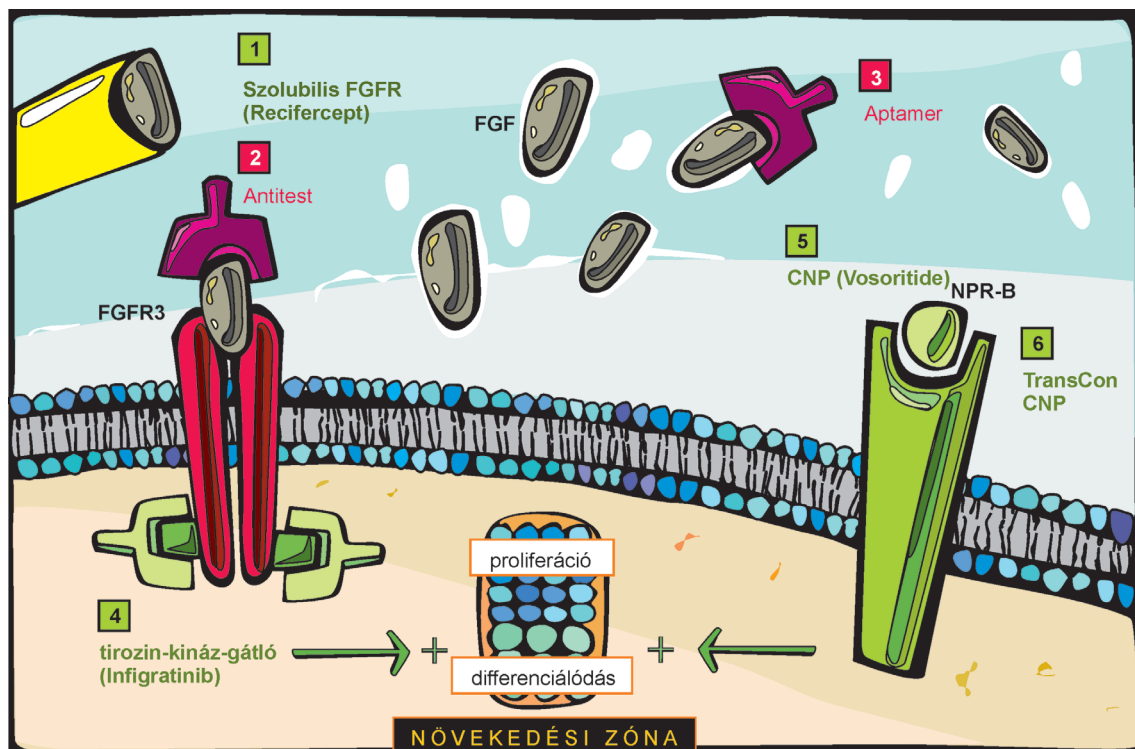
Az achondroplasiás betegek gyógyszeres kezelésének lehetőségei a jelenben, előrevetített jövőbeli terápiák

Achondroplasiában a növekedési hormon, az IGF1 (inzulin like growth factor 1) és a kötőfehérjék ter-

melődése normális. Növekedéshormon-rezisztenciát feltételezve került sor a rekombináns növekedési hormon készítmény alkalmazására a hosszanti növekedés fokozása és a végmagasság kedvező alakulása reményében. Az eredmények ellentmondóak. A készítmények alkalmazása a diszproporcionált testarányok további eltolódását eredményezte. Napjainkban az achondroplasia növekedési hormon kezelése zsákutcának tekinthető.

A korszerű terápiás lehetőségek feltérképezését az achondroplasia hátterében meghúzódó patológiás folyamatok kutatása és az FGF3-receptor funkciójának megismerése segítette. Az új terápiás próbálkozások több ponton veszik célba a növekedési zóna homeosztázis felbomlását eredményező útvonalat (16). Az egyik fő útvonal az FGF-ligand megkötésével, az FGF3-receptor működésének blokkolásával és a tirozin-kináz-aktivitás gátlásával fejt ki hatását. További terápiás lehetőség az FGF3-receptorhoz kapcsolódó intracelluláris jelátvitel blokkolása. A napjainkig állat- és klinikai vizsgálatokban alkalmazott készítmények támadáspontját a 2. ábra mutatja be, *Legai Mallet és munkatársai* közleménye alapján (16). Külön szín jelöli azokat a készítményeket, melyek alkalmazásával klinikai vizsgálatok vannak folyamatban. A feltüntetett készítmények közül a vosoritide készítmény Európában törzskönyvezésre került (17).

Az achondroplasia hatásos, célzott kezelését jelenti a C-natriuretikus peptid (CNP) analóg alkalmazása. A C-natriuretikus peptid és receptora, a B típusú natriuretikus peptid receptor (NPR-B, natriuretic peptid receptor B) a hosszú csöves csontok növekedésében fontos szerepet tölt be; hatását a MAP-kináz gátlásával fejt ki. A CNP-analóg vosoritide (Voxzago, BioMarin), meghosszabított felezési idővel rendelkezik. A klinikai vizsgálatok a készítmény alkalmazása során évente átlagosan 1,57 cm testhossznyerést igazoltak, a csontérés folyamatának gyorsítása nélkül (18, 19). A vosoritide orphan készítménynek minősül, a készítmény 2021 augusztusában az Európai Unióban törzskönyvezésre került. Az achondroplasiás gyermekek vosoritide kezelése Európa számos országában elérhetővé vált. A kezelést a növekedési zavarok ellátásában gyakorlott gyermekendokrinológiai centrumok végzik. Alkalmazására 2 éves kor felett, a növekedési folyamat befejezéséig, napi egyszeri, subcutan injekció formájában kerül sor. Súlyos mellékhatás nem ismert, gyakoribb mellékhatások a helyi reakciók kialakulása, hányás, vérnyomáscsökkenés. A készítmény várhatóan Magyarországon is elérhetővé válik, ezért az achondroplasiás gyermekek komplex ellátásának részeként gyermekendokrinológus bevonása is ajánlott. A TransCON CNP (Ascendis Pharma) heti egyszeri



2. ábra: Az achondroplasiás betegek gyógyszeres kezelésének lehetőségei (Legai-Mallet, 2020) (16). Az egyik útvonal szerint az FGF ligand megkötésével (1, 3), az FGFR blokkolásával (2) vagy a tirozin-kináz-aktivitás gátlásával (4), a másik útvonal az intracelluláris jelátvitel akadályozásával éri el az FGF3-receptor funkcionyerő aktivitásának blokkolását (5, 6). Az ábrán piros szín jelöli azokat a támadáspontokat, ahol folyamatban lévő klinikai vizsgálatról nincs tudomás, zöld szín pedig a folyamatban lévő klinikai vizsgálatokat jelzi. **A CNP, vosoritide (5) Európában törzskönyvezésre került.** Rövidítések: FGF: fibroblast growth factor, FGFR3: fibroblast growth factor receptor 3, CNP: C-type natriuretic peptid, NPR-B natriuretic peptid receptor B



subcutan injekció formájában folyamatos CNP hatást biztosít. A készítménnyel klinikai vizsgálatok vannak folyamatban.

Napjainkban a nemzetközi protokollok útmutatása alapján, az egyre bővülő terápiás lehetőségek bir- tokában biztosíthatjuk az achondroplasiás gyerme- kek multidiszciplináris, korszerű ellátását.

Summary

Focus on Achondroplasia

Halász Z; 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Achondroplasia is the most common form of skeletal dysplasia. Diagnosis is based on the clinical picture and characteristic radiological abnormalities. The pathogenic mutation in the FGFR3 gene is responsible for the pathogenesis of the disease. Patients require complex care. The first three years of life are an important period of life, due to the early detection of foramen magnum stenosis and sleep apnoea. The care of these patients is supported by an international protocol. The author gives an overview of the currently available drug treatment based on the known pathomechanism of the pathology of the disease and the expected further therapeutic options.

KEYWORDS achondroplasia, FGFR3 gene defect, care protocol, therapy

Irodalom

1. Coi A, Santoro M, Garne E, et al. Epidemiology of achondroplasia: A population-based study in Europe. *Am J Med Genet A* 2019;179:1791-8.
2. Foreman PK, van Kessel F, van Hoorn R, et al. Birth prevalence of achondroplasia: A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2020; 182:2297-316.
3. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone* 2021; 146:1158-72.
4. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, et al. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med* 2021;23:1498-1505.
5. Wynn J, King TM, Gambello MJ, et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. *Am J Med Genet A* 2007 ;143A:2502-11.
6. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet* 2007; 370:162-72.
7. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994; 371:252-4.
8. Xue Y, Sun A, Mekikian PB, et al. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2:497-503.
9. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, et al. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 1994; 78:335-42.
10. Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16:333.
11. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2022; 18:173-89.
12. Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *Am J Med Genet A* 2021; 185:401-12.
13. Del Pino M, Ramos Mejía R, Fano V. Leg length, sitting height, and body proportions references for achondroplasia: New tools for monitoring growth. *Am J Med Genet A* 2018; 176:896-906.
14. <https://www.achondroplasia-growthcharts.com/>
15. Gurdán Z, Szalma J, Benedek P. Az achondroplasia a fogsza- bályozás szemszögéből [Achondroplasia from the viewpoint of orthodontics]. *Orv Hetil* 2021; 162:683-8.
16. Legeai-Mallet L, Savarirayan R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia. *Bone* 2020; 141:115579.
17. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vozzogo>
18. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med* 2019; 381:25-35.
19. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 396: 684-92.

Ótavaló tudnivaló

- Az achondroplasiás gyermek esetében a szomatikus, motoros és kognitív funkció fejlődését a betegség-specifikus referenciaértékek alapján kell véleményezni.
- Az achondroplasiás gyermek korszerű komplex kezelésének része a növekedést serkentő, az FGFR3 fokozott hatást blokkoló készítmények alkalmazása.

Tesztkérdések

1. Melyik tünet nem jellemző az achondroplasiás gyermek megjelenésére?

- a) aránytalan testalkat
- b) rhizomelia
- c) relatíve nagy koponya
- d) növekedési retardáció
- e) széles tenyerek, hosszú, vékony ujjak

2. Az achondroplasia genetikai hátterét jelentő FGFR3 mu- táció jellemzője, kivéve:

- a) 80%-ban de novo mutáció
- b) autoszomális domináns öröklődésmenetű
- c) az FGFR3-receptor funkciónyerő mutációja
- d) 90%-ban öröklődik, ritkán de novo mutáció eredménye
- e) homozigóta formában általában letális

Antiepileptikumok endokrin rendszerre gyakorolt hatásai

Tobisch Borbála dr.

Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budai Gyermekkórház
Telephely (Igazgató: Ralovich Zsolt dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Tobisch Borbála dr.
1023 Budapest Bólyai u 5-7.
E-posta: budai.endodiab@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az epilepszia a gyermekkor leggyakoribb neurológiai rendellenessége, és számos ezen betegségben szenvedő gyermek szorul átmenetileg, vagy végleg antiepileptikus kezelésre. Amellett, hogy maga az epilepszia is hatást gyakorolhat az endokrin rendszer működésére, a kezelésére alkalmazott szerek többféle hatásmechanizmussal képesek a hormonháztartás működését befolyásolni. Ha az antiepileptikus kezelés mellett hormonzavarra utaló tünet észlelhető, fontos eldönteni, hogy a hormonzavar elsődleges vagy másodlagos, fel kell mérni annak súlyosságát és állást kell foglalni, hogy szükséges-e azonnali kezelés, vagy az állapot nem feltétlen indokol endokrinológiai beavatkozást. Jelen cikkünkben összefoglaljuk az epilepszia és annak kezelése kapcsán felmerülő lehetséges endokrinológiai eltéréseket.

KULCSSZAVAK epilepszia, antiepileptikus szerek, endokrin rendellenesség, hormonok, gyermekkor

Bevezetés

Az epilepszia a gyermekkor leggyakoribb neurológiai eltérése, 10 000-ből 5–7 gyermek érintett évente. Bár számos új terápiás lehetőség létezik, az elsődleges terápia ma is a gyógyszeres kezelés (antiepileptic drug, AED) mono- vagy még gyakrabban kombinált terápiában. Gyakran előfordul, hogy endokrinológiai vizsgálat szükséges egy antiepileptikus szerrel kezelt gyermeknél, mely endokrinológiai eltérés lehet független az epilepszia kezeléstől, de lehet annak következménye is. Míg magának az epilepsiának is vannak az endokrin rendszerre gyakorolt hatásai, úgy a kezelésükre használt gyógyszereknek is ismertek az endokrin rendszert érintő mellékhatásai. A gyakorló endokrinológus feladata ennek felismerése és elkülönítése, valamint a megfelelő kezelés kiválasztása, szoros együttműködve a gyermekneurológus szakemberrel. Jelen közleményben a gyermekkorban használt antiepileptikus szerek hatása kerül részletezésre, különös tekintettel a növekedésre, a súlyváltozásra, a csontrendszerre, a pubertásra, a pajzsmirigyműködésre és az ionháztartásra.

Az antiepileptikus szerek hatásmechanizmusa

A fenobarbitál (PB), a phenytoin (PHE) és a karbamazepin (CBZ) a citokróm-P450 (CYP), az epoxidhidroláz és az uridin-difoszfát-glükuronozil-

transzferáz (UDPGT) enzimrendszerek erős indukálói; az oxkarbazepin (OXC) a CYP enzimek gyenge induktora, valószínűleg csak néhány specifikus izoformára hat. Mindegyik stimulálja az anyagcsere sebességét és azon gyógyszerek kiürülését, melyeket az indukált enzimek katabolizálnak. A valproát (VP) különböző mértékben gátolja a májenzimrendszer számos, a gyógyszer-anyagcserében részt vevő tevékenységét, és jelentős mértékben képes kiszorítani a gyógyszereket a plazmaalbuminból. A felbamát egyes specifikus CYP izoformák és a mitokondriális béta-oxidáció inhibitora, míg más enzimrendszerek gyenge indukálója. A topiramát (TPM) specifikus CYP izoformák induktora és más izoformák inhibitora. Az etosuximidnek, vigabatrinnak, lamotriginnak (LTG), gabapentinnek és esetleg zonisamidnak és tiagabinnak nincs szignifikáns hatása a hepatikus gyógyszer-metabolizmusra (1).

Az AED kezelés megváltoztathatja a nemi hormonok szintjét, a hepatikus clearance megváltoztatása révén. Növelik a nemi hormonkötő globulin (SHBG) koncentrációját férfiakban és nőkben egyaránt. Idővel ez az emelkedés a bioaktív tesztoszteron (T) és ösztadiol (E2) alacsonyabb szintjéhez vezethet, ami menstruációs zavarokat, szexuális problémákat és csökkent termékenységet okozhat. A VPA férfiaknál és nőknél egyaránt súlygyarapodást okozhat. Nőkben a VPA fokozott androgénhatáshoz vezethet, emelkedett szérumszintű tesztoszteron-koncentrációval, menstruációs zavarokkal és

**1. táblázat:** Az antiepileptikumok által okozott endokrinológiai eltérések és ezek hatásmechanizmusa

	Pajzsmirigy	Reprodukció	Csonthatás	Testsúly, anyagcsere	Növekedés	Folyadék- és ionháztartás
Carbamazepine	FT3-, FT4-szint-csökkenés, TSH ↑ →	pubertás késése, csökkent testis- és penisméret	fokozott turnover, rachitis, osteomalatia, osteopenia	IR, hízás*		SIADH, hyponatraemia
Oxcarbazepine	FT3-, FT4-szint-csökkenés, TSH ↑ →	pubertás késése, csökkent testis- és penisméret (valószínű)	fokozott turnover, rachitis, osteomalatia, osteopenia	IR, hízás*		SIADH, hyponatraemia
Phenobarbital	T3-, FT4-szint-csökkenés, TSH ↑ → (hosszabb használat után)	pubertás késése, csökkent testis- és penisméret	fokozott turnover, rachitis, osteomalatia, osteopenia			
Valproat	T3-, FT4-szint-csökkenés, TSH ↑ → (valószínű)	nőkben: PCOS	fokozott turnover, rachitis, osteomalatia, osteopenia	IR, hízás*	csökken (ellentmondásos)	
Lamotrigin		pubertás késése, csökkent testis- és penisméret (valószínű)			csökken (ellentmondásos)	
Topiramát		erectilis diszfunkció, anorgasmia		fogyás		
Phenytoin			fokozott turnover, rachitis, osteomalatia, osteopenia			
Gabapentin				IR, hízás*		
Pregabalin				IR, hízás*		
Vigabatrin				IR, hízás*		
Felbamát				fogyás		
Zonisamid				fogyás		

Magyarázat: ↑: emelkedik, →: nem változik; *: következményes hypertensio, dyslipidaemia, atherosclerosis, diabetes;

Rövidítések: FT3: szabad trijótironin, FT4: szabad tiroxin, TSH: thyreoideastimuláló hormon, IR: inzulinrezisztencia, PCOS: polycystás ovarium szindróma

polycystás petefészkekkel (2). Az AED-k által okozott endokrin eltéréseket és ezek hatásmechanizmusát az 1. táblázat mutatja be.

Pajzsmirigyműködés. Az AED-k számos módon befolyásolják a pajzsmirigyhormon szintézisének lépéseit és hatásait: a fehérjeszintézist, -szekréciót, -transzportot, -metabolizmust. A CBZ, OXC és PB, valamint valproát használata után T3/FT3 és T4/FT4 szintek csökkenését figyelték meg a követett gyermekekben, viszont a TSH-szint változásáról ellentétes megfigyelések születtek (3), egyes esetekben emelkedést, más esetben csökkenést vagy semmiféle változást nem tapasztaltak. Emellett ismeretes, hogy a szubklinikus hypothyreosis hosszú távon memóriazavarokat, depressziót, lassabb gondolkodást és kognitív funkcióromlást okozhat; mindezek miatt kérdés, hogy az alacsonyabb perifériás hormonszint stagnáló TSH mellett kezelendő-e (4).

nyabb perifériás hormonszint stagnáló TSH mellett kezelendő-e (4).

Reproduktív funkciók. Az epilepszia önmagában képes hatást gyakorolni a reproduktív hormonrendszerre azáltal, hogy megzavarja a glutamát és nitrogén-oxid rendszert, melyek zavartalan működése elengedhetetlen a GnRH-pulzáció kialakulásához.

Nőkben VPA használat után figyelték meg csökkent szabad tesztoszteron- (FT), progeszteron- (P), ösztradiolszinteket, emelkedett tesztoszteron-, szexhormonkötő fehérje, luteinizáló hormon (LH), folliculus stimuláló hormon (FSH), kortizol- (K) szintet és csökkent kortizol/dehidroepiandrosteron (DHEAS) arányt. Ezek a hatások összességében hyperandrogenismus irányába változtatták a női hormonprofilt (5). Megfigyelések szerint 20 éves



koruk előtt VPA-t használó nők 60–80%-ában alakul ki későbbiekben polycystás ovarium szindróma (PCOS) (6).

Férfiak tekintetében egyértelműen a CBZ, VPA és PB használókban, nem teljesen egyértelműen a lamotrigin (LTG), OXC használókban csökkent here-méreteket és penishosszt figyeltek meg, továbbá a pubertás késését, amit magasabb T, E2, LH és FSH, de alacsonyabb FT-szintek kísérték (7).

Ezek hátterében egyrészt az AED-ek (pl. a VPA) enzim-inhibitor, másrészt a CBZ, PB, phenytoin enzim-induktor hatásai állhatnak (4). Topiramat esetén pedig erectilis diszfunkció és nőkben anorgasmia jelentkezett (8).

Csontanyagcsere. Az enzim-induktor (CBZ, OXC, VPA, PB, PHE) hatású AED kezelésben részesülőkben fokozódik a csontturnover, alacsonyabb a csontdenzitás (BMD), gyakoribb a rachitis, valamint az osteomalátia és osteopenia, emiatt következményesen nagyobb a törési rizikó. Mind az enzim-induktor, mind a nem enzim-induktor készítményeket használók esetében csökkent 25-OHD-szintet észleltek, különösen azokban, akik kombinált AED terápiában részesültek (4). Mások további csontanyagcsere-paraméter (alkalikus foszfátáz, ALP) csökkenését is megfigyelték (9). Egyes esetekben emelkedett parathormon- (PTH) és alacsony kalcitonin- szinteket is detektáltak. Mivel a csúcs-csonttömeg elérésének aktív időszaka gyermek- és serdülőkorra esik, fontos, hogy milyen minőségű csont képződik ebben az időszakban. Az AED-k csontra gyakorolt hatásmechanizmusai azonban nem teljesen tisztázottak. Az enzim-indukciós hatás mellett feltehető, hogy közvetlenül is hatnak az osteoblastokra és osteoclastokra, valamint a 25-OHD-molekulára is (4). Mindezek alapján fokozott D-vitamin-pótlás javasolt (9) ezekben a gyermekekben.

Testsúlyfejlődés. A növekedés és súlygyarapodás kérdése különösen fontos a gyermekgyógyász számára. Az elhízás következményei (dyslipidaemia, hypertensio, diabetes, atherosclerosis) önmagukban is kihívást jelentenek, a lelki következmények (pl. az elhízás miatti gyógyszereszedési non-compliance) kialakulása mellett. A testsúlygyarapodás VPA mellett az inzulin és leptin hormonok hatásával kapcsolatosak. Az inzulinszintek emelkednek, inzulinrezisztencia alakulhat ki. Emelkedik a neuropeptid Y, a leptin-, a galanin- és a ghrelin-szint (10), magasabb HOMA (Homeostasis Model Assessment) index és a glükóz-homeosztázis zavarai jelennek meg. Az adiponektin szintje csökken, emelkedik a triglicerid (TG) és csökken a HDL-koleszterin szintje (6, 11). Úgy tűnik, más AED kezelés is, pl. a gabapentin, pregabalin,

vigabatrin és a CBZ, valamint az OXC monoterápia is elhízáshoz vezethet (12).

Ugyanakkor topiramat (TPM) szedése kapcsán alacsonyabb leptin/adiponektin arányt, kifejezetten magas adiponektinszintet és fogyást találtak (11, 13), más szerzők a BMI csökkenése mellett a leptin-, az inzulin- és a kortizolszintek csökkenését is detektálták (14). Hasonló a helyzet felbamát és zonisamide (15, 16) használatakor. Úgy tűnik viszont, hogy az a LTG, PHE és levetiracetam használata nincs befolyással az energiaháztartás alakulására (4).

Növekedés. A növekedést illetően VPA használó gyermekekben csökkent IGF1-, IGFBP3-szinteket figyeltek meg. Egyes szerzők kisebb végmagasságot írtak le ezekben a gyermekekben (4). Ugyanakkor OXC és CBZ szedő gyermekekben magasabb IGF1-szinteket mértek, ez az emelkedés azonban nem okozott accelerált növekedést hosszú távon. Ugyanígy nem találtak szignifikáns végmagasság eltérést a mono-, illetve kombinált terápiában részesülő gyermekek csoportja és a kontroll csoport között (17).

Folyadék- és elektrolitháztartás. A CBZ gyakran okoz hyponatraemiát, ami paradox módon növelheti a görcsök számát és súlyosságát, az amúgy jól beállított epilepszia mellett is, bár a hyponatraemia leggyakrabban aszimptomatikus formában van jelen. A CBZ hyponatraemiát okozó fő mechanizmusa a fokozott antidiuretikus hormon (ADH) szekréció, de összefüggésbe hozható a vesetubulusok fokozott ADH-aktivitásával, valamint a vesetubulusban az aquaporin-2-csatorna fokozott expressziójával is (18).

Megbeszélés

A gyakorló endokrinológus feladata az antiepileptikumokkal kezelt gyermekek esetében a lehetséges endokrinológiai eltérések felismerése, és annak eldöntése, hogy az endokrin eltérés primer vagy szekunder elváltozás-e, fontos továbbá annak megítélése, hogy melyik eltérés igényel kezelést. Minden egyes eset egyénileg mérlegelendő. Konzultáció szükséges a gyermekneurológussal a gyógyszerelés módosítása, vagy a gyógyszerelváltás kérdéseiben. Biztosan kezelendő a súlyosabb hypothyreosis, de a hyperandrogenismus, az inzulinrezisztencia, az elhízás megelőzése is fontos, a menstruációs ciklus rendezésével együtt. A csúcs-csonttömeg elérése érdekében szükséges fokozott mértékben a D-vitamin pótlása, a szimptomás hyponatraemia esetén pedig gyógyszerelváltást indokolt sürgetni.



Summary

Effects of antiepileptic drugs on the endocrine system

Tobisch B; North-Central Buda Center, New St. John's Hospital and Clinic Buda Children's Hospital

Epilepsy is the most common neurological disorder in childhood, therefore many children need temporary or permanent antiepileptic treatment. Epilepsy itself is able to affect the hormonal system, the drugs used to treat it have a variety of mechanisms that disturb the hormonal system. In children treated with antiepileptic drugs it is important to determine whether the hormonal disorder is primary or secondary, to assess its severity, and to determine what to be treated. In this paper, we summarize the potential endocrinological abnormalities associated with epilepsy and its treatment.

KEYWORDS epilepsy, antiepileptic drugs, endocrine disorder, hormones, childhood

Irodalom

1. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. Clin Pharmacokinet. 1996; 31(6):470-93.
2. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubfll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. Seizure. 2015; 28:12-7.
3. Cansu A, Serdarodlu A, Camurdan O, Hirfanodlu T, Bideci A, Gücüyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. Epilepsia. 2006; 47(11):1855-9.
4. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. Epilepsy Res. 2010; 89(1):89-95.
5. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: a prospective study. Eur J Paediatr Neurol. 2014; 18(6):759-65.
6. Sidhu HS, Srinivas R, Sadhotra A. Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. Seizure. 2017; 48:15-21.
7. Goldberg-Stern H, Itzhaki T, Landau Z, de Vries L. Endocrine Effects of Valproate versus Carbamazepine in Males with Epilepsy: A Prospective Study. Horm Res Paediatr. 2015; 83(5):332-9.
8. Chen LW, Chen MY, Chen KY, Lin HS, Chien CC, Yin HL. Topiramate-associated sexual dysfunction: A systematic review. Epilepsy Behav. 2017; 73:10-7.
9. McNamara NA, Romanowski EMF, Olson DP, Shellhaas RA. Bone Health and Endocrine Comorbidities in Pediatric Epilepsy. Semin Pediatr Neurol. 2017; 24(4):301-9.
10. Cansu A, Serdaroglu A, Camurdan O, Hırfanodlu T, Cinaz P. Serum insulin, cortisol, leptin, neuropeptide Y, galanin and ghrelin levels in epileptic children receiving valproate. Horm Res Paediatr. 2011; 76(1):65-71.
11. Sonmez FM, Zaman D, Aksoy A, Deger O, Aliyazicioglu R, Karaguzel G, et al. The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. Seizure. 2013; 22(10):856-61.
12. Garoufi A, Vartzelis G, Tsentidis C, Attilakos A, Koemtziidou E, Kossiva L, et al. Weight gain in children on oxcarbazepine monotherapy. Epilepsy Res. 2016; 122:110-3.
13. Hamed SA. Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015; 8(1):103-14.
14. Ozcelik AA, Serdaroglu A, Bideci A, Arhan E, Soysal S, Demir E, et al. The effect of topiramate on body weight and ghrelin, leptin, and neuropeptide-Y levels of prepubertal children with epilepsy. Pediatr Neurol. 2014; 51(2):220-4.
15. Kim DW, Yoo MW, Park KS. Low serum leptin level is associated with zonisamide-induced weight loss in overweight female epilepsy patients. Epilepsy Behav. 2012; 23(4):497-9.
16. Lagae L, Meshram C, Giorgi L, Patten A. Effects of adjunctive zonisamide treatment on weight and body mass index in children with partial epilepsy. Acta Neurol Scand. 2015; 131(5):341-6.
17. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, Camurdan O, Hirfanoglu TL, Karaoglu A, et al. The effects of oxcarbazepine and valproate therapies on growth in children with epilepsy. Endocr Res. 2012; 37(4):163-74.
18. Palacios Argueta PJ, Sánchez Rosenberg GF, Pineda A. Walking hyponatremia syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion secondary to carbamazepine use: a case report. J Med Case Rep. 2018; 12(1):202.

Útavaló tudnivaló

- Antiepileptikummal kezelt gyermek endokrinológiai eltérése hátterében iatrogenia is lehetséges, ezért a (gyermekneuroológussal) mindig konzultálni szükséges az esetleges gyógyszer váltásról.
- Antiepileptikummal kezelt gyermek endokrinológiai eltérése esetén minden esetben egyedileg kell mérlegelni, hogy mely eltérés igényel azonnali kezelést és mely további követést.
- Antiepileptikummal kezelt gyermeket követni szükséges az esetleges endokrinológiai eltérések felismerése érdekében.

Tesztkérdések

1. Változhat az FT4, FT4 és TSH értéke

- a) carbamazepine kezelés hatására
- b) valproat kezelés hatására
- c) phenobarbital kezelés hatására
- d) mindegyikre

2. Fokozott csont turnover okoz:

- a) carbamazepine
- b) valproat
- c) phenobarbital
- d) phenytoin
- e) mindegyik

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!

Pajzsmirigybetegek Down-szindrómában

Miklós Györgyi dr., Gellén Balázs dr.

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekek Egészségügyi Központ
(Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Miklós Györgyi dr.
6725 Szeged Korányi fasor 14-15.
E-posta: gyorgyi.miklos1@gmail.com

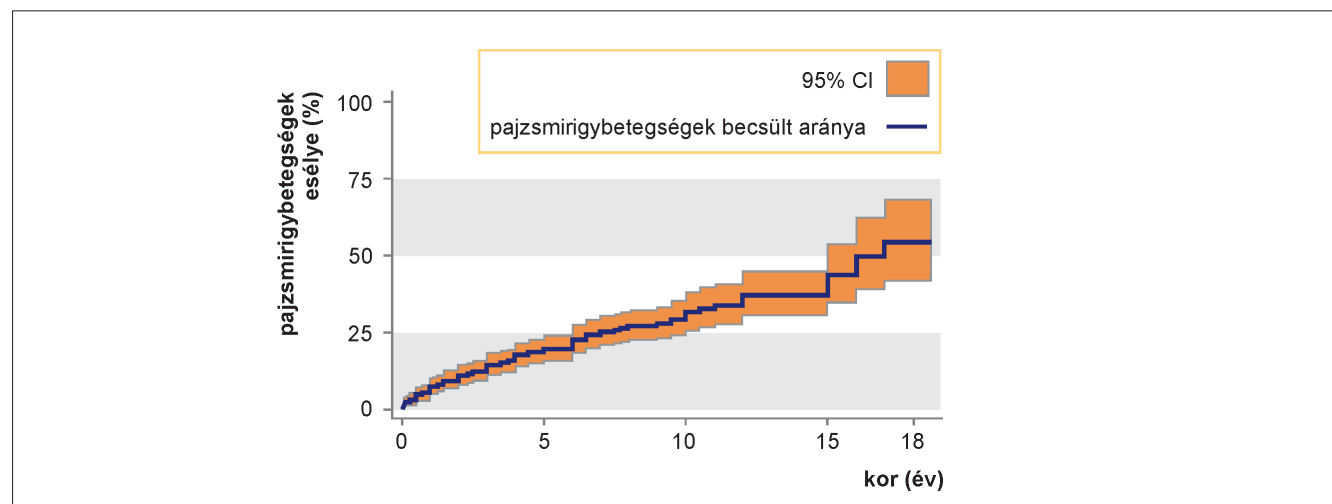
ÖSSZEFOGLALÁS A pajzsmirigybetegek előfordulása Down-szindrómában magas az egészséges populációhoz képest, de klinikai felismerése nehézkes. A tranziens pajzsmirigybetegek előfordulása, illetve a hyperthyrotropinaemia jelensége, az autoimmunitás gyakorisága tovább nehezíti a pontos diagnózis felállítását, kezelés szükségességének eldöntését. Ennek az összefoglalónak a célja, hogy segítse a klinikusokat könnyebben eligazodni ebben a témában, illetve a 21-triszómiában megjelenő jellegzetes pajzsmirigybetegek sajátosságainak bemutatása a jelenleg hozzáférhető nemzetközi irodalom segítségével.

KULCSSZAVAK Down-szindróma, hypothyreosis, pajzsmirigy autoimmunitás, hyperthyrotropinaemia, tranziens pajzsmirigybetegek, Graves' kór

Bevezetés

A Down-szindróma a leggyakoribb kromoszóma-rendellenesség, incidenciája 1:700–1500 élve születés (1). A szindróma meglassult fejlődéssel, mentális retardációval és jellemző fenotípussal jár, melyek mellett számos társuló betegség (gastrointestinalis, cardialis, pulmonológiai, endokrinológiai) is észlelhető lehet (2). Az endokrin betegségek kö-

zül a pajzsmirigy-rendellenesség a leggyakoribb, nagyobb incidenciával fordulnak elő pajzsmirigybetegek, mint a normál populációban (3). A pajzsmirigybetegek kialakulására a kockázat születéstől egész életen át fennáll, az életkor előrehaladtával pedig növekszik (20). Gyermekekben ez 5,7–25% (4,20), felnőttkorra 11,9–50% (5, 20) (1. ábra). Az előfordulás gyakorisága szempontjából nincs nemi különbség, még az autoimmun



1. ábra: Pajzsmirigybetegek előfordulási esélye Down-szindrómában az életkor függvényében (20)



thyreoditis vonatkozásában sem. A pajzsmirigy-hormon a központi idegrendszer fejlődése szempontjából nélkülözhetetlen, főleg az első 2 évben. Fontos a neuronok migrációjában, differenciálódásában, a neurotranszmitterek szintézisében és aktivációjában, továbbá a mielinizációban. A valódi hypothyreosis a diagnózis felállítása és kezelés nélkül a Down-szindrómás gyermekek jelentős egészségkárosodását okozhatja: intellektuális fejlődésük megállását vagy hanyatlását, növekedési elmaradást, lassultságot.

Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság klasszifikációja szerint a Down-szindrómában a következő pajzsmirigybetegségek fordulhatnak elő: congenitalis hypothyreosis, hyperthyreotropinaemia, szubklinikus hypothyreosis, valódi hypothyreosis (autoimmun és nem-autoimmun) és hyperthyreosis. A szerzett pajzsmirigybetegségek szubklinikus vagy manifeszt formái minden életkorban azonos eséllyel fordulnak elő (20).

A hypothyreosis klinikai detektálása e betegekben kifejezetten nehéz, mert a csecsemőkorban előforduló tünetek (etelési nehézség, csökkent fizikai aktivitás, hypotonia, macroglossia, fejlődésbeli elmaradás), majd a későbbi életkorban pedig a fáradékonyság, száraz haj és bőr, székrekedés, hideg intolerancia az euthyreoid Down-szindrómásokban is gyakran előfordulnak. A testhossz növekedésének lassulása a Down-szindrómás populációra specifikusan meghatározott növekedési ütemhez képest sem bizonyult specifikus tünetnek a kezelést igénylő hypothyreosis klinikai szűrésére ebben a betegségcsoportban (7). Mire a hypothyreosis súlyosabb tünetei (testhossznövekedés elmaradása, myxoedema) jelentkeznek, a Down-szindrómás gyermek már a hypothyreosis előrehaladott stádiumában van, amit a kezelés időben való elkezdésével mindenképpen meg kellene előzni. Összegezve: a hypothyreosis gyakori előfordulása Down-szindrómában és a nehézkes klinikai diagnózis miatt számos munkacsoport a hypothyreosis rendszeres szűrését tartja szükségesnek ebben a betegségcsoportban.

Az Amerikai Gyermekgyógyászati Társaság ajánlása alapján a hypothyreosist Down-szindrómában 6 hónapos és 1 éves korban kell a kötelező újszülöttkori szűrésen felül is szűrni, illetve 1 éves kortól évente (6). Egyre több tanulmány javasolja az újszülöttkori és a 6 hónapos szűrés között további szűrés/szűrések bevezetését, mivel tapasztalatuk szerint a szerzett hypothyreosisos esetek akár 7,5%-a 6 hónapos kor előtt jelentkezett (20).

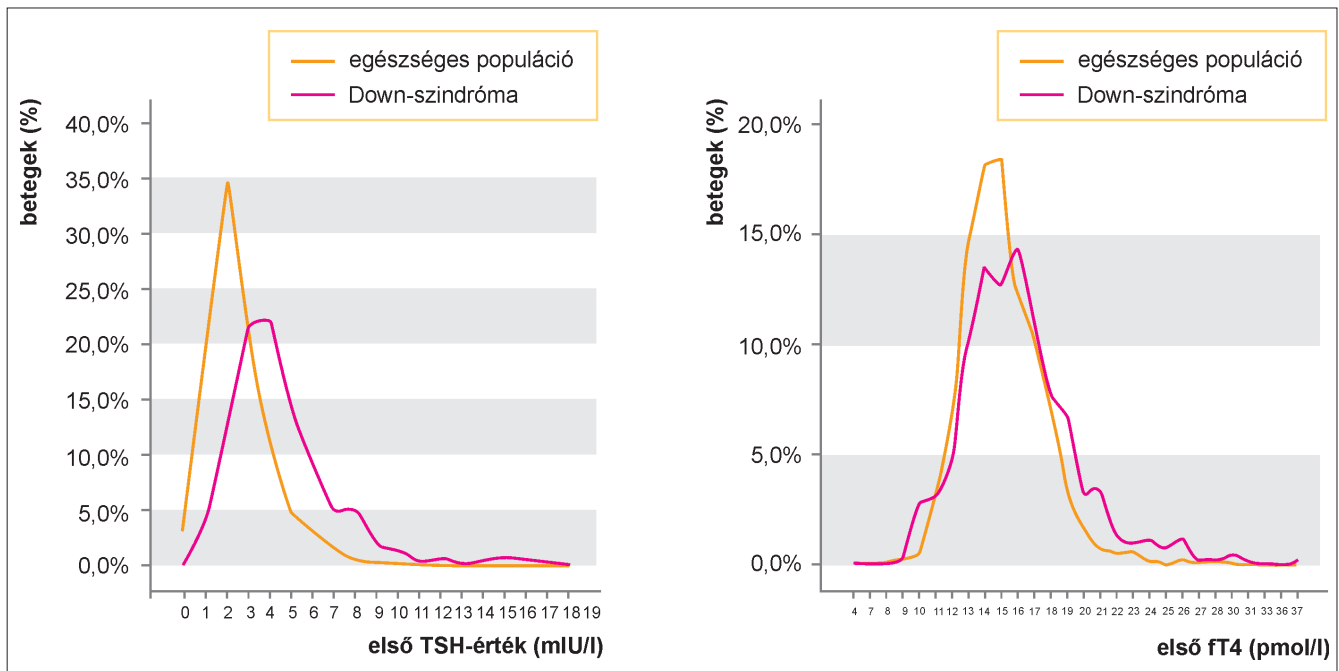
Congenitalis hypothyreosis (CH)

Tekintettel arra, hogy Down-szindrómában a congenitalis hypothyreosis oka a legtöbb esetben

pajzsmirigy-hypoplasia, az újszülöttkori szűrővizsgálattal az esetek nagy része diagnosztizálható (11). Ritkán előfordul ektópiás pajzsmirigy, parciális agenesia és teljes pajzsmirigy-agenesia is. A CH 28-szor gyakrabban fordul elő Down-szindrómában, mint a normál populációban (8); az incidenciája 1:141 (9). A gyakoribb előfordulás oka nem teljesen tisztázott, de a Down-szindrómás terhességek esetében tapasztalt magasabb hCG-szint szerepét feltételezik; a hCG strukturálisan a TSH-hoz hasonló és pajzsmirigy-regulációban fontos a terhesség alatt (10). CH esetében a normál populációban tapasztalható női predominancia a Down-szindrómásoknál nem észlelhető. A CH Down-szindrómás újszülöttekben növeli az egyéb veleszületett szervi elváltozások esélyét, mint a veleszületett szívbetegség, gastrointestinalis betegség vagy respiratorikus distressz szindróma (RDS) előfordulása, de ezt nem minden tanulmány támasztotta alá (2).

Hyperthyrotropinaemia

Definíció szerint a hyperthyrotropinaemia izolált, enyhe TSH-szint-emelkedést jelent normális fT3- és fT4-szinttel, pajzsmirigy autoimmunitás és klinikai tünetek nélkül (14). Ez a leggyakrabban előforduló eltérés Down-szindrómában, előfordulása 45–60% (14). Több tanulmány vizsgálta a Down-szindrómás újszülötteknél kimutatható enyhe TSH-szint-emelkedés és a T4-szint enyhe csökkenése okát a normál populációhoz képest, és a specifikus hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy (HPT) tengely diszregulációját feltételezik (15). Egyes tanulmányok azt találták, hogy azokban a Down-szindrómás betegekben, akiknél magasabb volt a TSH-szint normális fT4 mellett, thyroid releasing hormon (TRH) stimulációra fokozott TSH-válasz volt mérhető (3). Ha a TSH- és fT4-szintek eloszlását vizsgáljuk Down-szindrómás és egészséges populációban, mindkét esetben a Gauss-görbén jellegzetes eloszlást lehet észlelni. Down-szindrómásoknál a Gauss-görbe a TSH esetében a magasabb értékek felé tolódik, a 3–97 percentiles értékei 1,3–13,1 mIU/l. A kontroll, nem Down-szindrómás csoportban 3–97 percentilis értékek 0,4–6,6 mIU/l. Az fT4 értékek a Down-szindrómás csoportban szintén kissé a magasabb értékek felé tolódtak el (2. ábra). Az fT3-szintekben nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (12). Mindezek alapján az mondható, hogy nincs összefüggés a klinikai tünetek és – az egészséges populációhoz képest – enyhén emelkedett TSH-szint között Down-szindrómában (12, 17). A Down-szindrómás betegek magasabb TSH- és fT4-szintje valószínűleg a hypothalamus paraventricularis magvak jelentős immunhisztokémiai



2. ábra: TSH- és fT4-értékek alakulása a Down-szindrómás és egészséges populációban

eltéréssel függ össze, melynek részleteit a Down-szindróma Ts64Dn egér modell kutatása során írták le (17, 18). Így megállapítható, hogy Down-szindrómásokban az enyhén emelkedett TSH-szint nem mindig jelenti hypothyreosis fennállását, hanem a hyperthyrotropinaemia következménye, ami a szindróma jellegzetessége. Így a pajzsmirigyhormon-szubsztitúció elkezdése alaposan meggondolandó, ha a TSH-szint a 97 pc felett van (13 mIU/l) és az fT4 normális, különösen, ha nincsenek klinikai tünetek és pajzsmirigyellenes autoantitestek. 2–3 hónap elteltével az ismételt ellenőrzés eredménye a kezelés megkezdésének eldöntését segítheti.

Tranziens esetek

Irodalmi adatok alapján a hypothyreosisal diagnosztizált esetek 13%-ában – kezelés nélkül is – a kontroll pajzsmirigyhormon ellenőrzésekor normális TSH- és fT4-értékeket találtak. A legmagasabb TSH-szint-emelkedés, ami átmenetinek bizonyult, 13,6 mIU/l volt az ezt vizsgáló egyik tanulmányban (ennél magasabb tranziens értékeket is észleltünk saját beteganyagunkban is – a szerző). Ezeknek az eseteknek a fele 3 év alatti, 21-triszómiás gyermek volt (20). Megemlítenéd, hogy az egészséges populációban is ugyanilyen arányban fordul elő tranziensen magasabb TSH érték, jellemzően a pajzsmirigyellenes antitest negatív esetekben.

Egyes tanulmányok szerint a Down-szindrómás, congenitalis hypothyreosisal diagnosztizált bete-

gekben szintén nagyobb eséllyel fordulhat elő a tranziens forma, aminek kezelése az első két életévben kis javulást hoz a növekedésben és motoros készségek fejlődésében, de ez az előny 10 éves korban már nem tapasztalható, a végső testmagasságot, motoros készséget nem javítja (13, 25). Ez a megfigyelés azonban nem minden tanulmányban egyértelmű. Összességében elmondható, hogy a lehetséges előnyt és kis kockázatot mérlegelve, a legtöbb klinikus kezeli a kritikus időszakban (első 3 életév) ebbe a rizikócsoportba tartozó gyereket. Azokban az esetekben, akik nem igényelnek az évek során T4-szubsztitúció-emelést, és a TSH-szintjük sohasem emelkedett a kezelés alatt 10 mIU/l fölé, később a terápia óvatos, fokozatos leépítését meg lehet kísérelni (20).

Subklinikus hypothyreosis (SH)

SH izolált TSH-szint-emelkedést jelent normális perifériás pajzsmirigyhormon szintekkel. Az SH-esetek kevesebb mint 50%-a progrediál valódi hyperthyreosisá (17). A diagnózis felállítása nem egyszerű. Legtöbb beteg tünetmentes, rutin szűrés során fedezik fel a magasabb TSH-szintet, vagy csak enyhe tünetei vannak a gyermeknek, mint izomhypotonia vagy fokozott testsúlygyarapodás. Ezek a tünetek azonban gyakran előfordulnak euthyreoid Down-szindrómásokban is. Tovább nehezíti a helyes diagnózis felállítását, hogy Down-szindrómában gyakori a tranziens pajzsmirigyhormon-eltérés, illetve a hypertyrotropinaemia. Ráadásul – különböző tanulmányokban – más és más



normális pajzsmirigyhormon-szint ajánlások szerepelnek 21-triszómiás esetekre, illetve különböző határértékeket adnak meg a terápia megkezdésére. Nehezebben eldönthető esetekben indokolt 2-3 hónap múlva ismételni laboratóriumi vizsgálatot (20). Mindezek alapján, az ajánlás a szubklinikus hypothyreosis kezelésére a következő: L-thyroxin-szubsztitúció javasolt, ha valódi hypothyreosisra progrediál az SH, vagy ha TSH > 10 mIU/l és strúma vagy pajzsmirigy autoantitestek mutathatók ki (16). Egyéb esetekben csak kontrolláljuk az eredményt. Ha a TSH 6–10 mIU/l és nincsenek hypothyreosisra utaló tünetek, ne történjen kezelés, a Down-szindrómásokra jellemző, már többször említett hyperthyrotropinaemia jelensége miatt (12). Egyes irodalmi adatok alapján, ebben a csoportban nincs előnye a motoros és mentális fejlődés, testmagasság-növekedés tekintetében az L-thyroxin kezelésnek (13). Néhány munkacsoport viszont nem teljesen ért egyet ezzel, és marginális hypothyreosis esetén is mindenképpen ajánlja az L-thyroxin-pótlást. Véleményük szerint az óvatos L-thyroxin-pótlás egyszerű, nem okoz mellékhatásokat, és kivédi a később lehetségesen kialakuló, nehezen észrevehető, valódi hypothyreosist (19). Nagyobb óvatosságot és alapos megfontolást igényelnek – a kezelés elindítása szempontjából – a 3 év alatti, Down-szindrómás gyermekek (lásd fentebb).

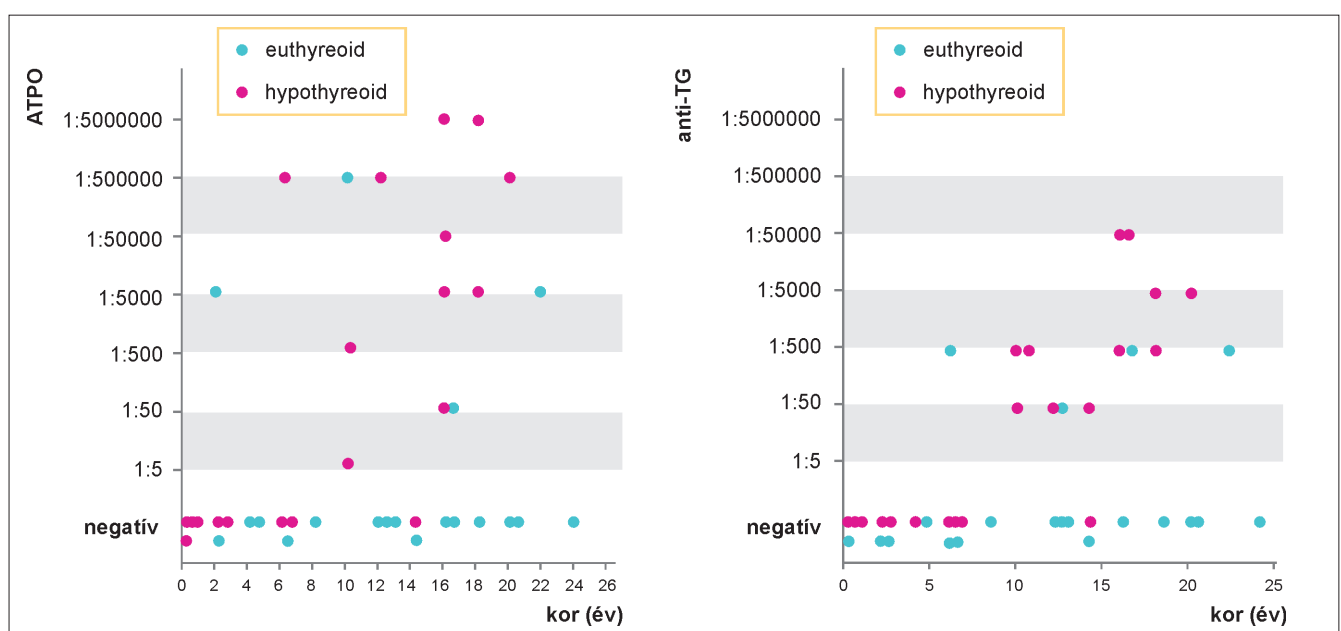
Hyperthyreosis

Down-szindrómában a hyperthyreosis leggyakoribb formája a Graves' kór, melynek előfordulása 0,66–1,6%, ami nagyobb, mint a normális populá-

cióban (0,02%) (20, 21). Nemi különbség az gyakoriságban ebben az esetben sincs, de Down-szindrómában az autoimmun hyperthyreosis korábbi életkorban jelentkezik, mint az átlag populációban. Jellegzetes, könnyen felismerhető tünetekkel jár, így nem nehéz diagnosztizálni, ellentétben a hypothyreosisal. Általában más autoimmun betegségek is észlelhetők a betegekben, ha autoimmun hyperthyreosis van jelen. Gyakran hypothyreosisból progrediál és alakul ki az autoimmun hyperthyreosis, míg az átlag populációban a Graves' thyroiditis átalakulása Hashimoto-thyroiditisé a gyakoribb (22, 24). Általában a kezdeti thyreostatikus kezelés után hosszú remisszió tapasztalható, de a relapszus aránya magas, egyes megfigyelések szerint akár 100% is (24, 21). Ezen megfigyelések miatt több munkacsoport a radiojód terápiát ajánlja, mint legelőnyösebb végleges megoldást Down-szindrómában (24, 21). (A jelen magyar szakmai ajánlás 5 év alatt ellenjavallja, 5-15 év között erősen megfontolandónak tartja a radiojód kezelést az egészséges gyermek populációban – a szerző). A műtéti kezelés szintén mérlegelendő és választható megoldás, de szem előtt kell tartani a Down-szindrómában tapasztalható craniofacialis eltéréseket (pl. rövid nyak), melyek az anesztéziát megnehezíthetik.

Pajzsmirigy autoimmunitás Down-szindrómában

Down-szindrómában az autoimmun betegségek nagyobb számban fordulnak elő, érintve mind az endokrin és nem endokrin szerveket. A leggyako-



3. ábra: Pajzsmirigyellenes autoantitest-pozitivitás előfordulása euthyreoid és hypothyreoid betegekben az életkor függvényében Down-szindróma esetén (19)



1. táblázat: Down-szindrómás betegek pajzsmirigyellenes autoantitest szintje különböző pajzsmirigy-betegségekben (20)

Diagnózis	Antitestvizsgálat	Antitest-pozitivitás
Szubklinikus hypothyreosis	37/76 (49%)	17/37% (46%)
TSH 5–10 µIU/ml	25/42 (59%)	9/25 (36%)
TSH >10 µIU/ml	12/34 (35%)	8/12 (66%)
Manifeszt hypothyreosis	5/9% (55%)	5/5 (100%)
Hyperthyrotropinaemia	12/28 (43%)	4/12 (33%)
TSH 5–10 µIU/ml	6/9 (66%)	1/6 (17%)
TSH >10 µIU/ml	6/19 (32%)	3/6 (50%)
Ismeretlen eredetű	8/32 (25%)	3/8 (38%)
Hyperthyreosis	15/16 (94%)	15/15 (100%)
Normál pajzsmirigyfunkció	22/390 (5,6%)	2/22 (10%)

ribb autoimmun betegség 21-triszómiában, a pajzsmirigyet érinti. Az autoimmun hypo- és hypertyreosis egyaránt gyakrabban fordul elő ebben a populációban. Ez mind a felnőtt-, mind a gyermekkorú Down-szindrómásokra érvényes. Egy svéd munkacsoport vizsgálta gyermekekben és fiatal felnőttekben a pajzsmirigy-autoimmunitás és az életkor kapcsolatát. Azt találták, hogy a vizsgált Down-szindrómások felében 8 éves kor alatt alakult ki hypothyreosis, és az esetek majdnem 100%-ában (egy kivétellel) nem volt kimutatható pajzsmirigy ellenes autoantitest (3. ábra). Ebben a populációban valószínűleg a hypoplasiás pajzsmirigy (és az évek során növekvő metabolikus igény) tehető felelőssé a hypothyreosis kialakulásáért. A 8 éves kor után diagnosztizált hypothyreosis esetekben azonban nagy részben jelen voltak a pajzsmirigy ellenes autoantitestek (19). Nemi különbséget az autoimmun esetekben sem találtak. Ezzel ellentétben egy amerikai tanulmány szerint a szerzett hypothyreosis, 21-triszómiások 47%-a rendelke-

zett pajzsmirigyellenes antitestekkel, és ezek 50%-a 8 év alatti életkorú volt. Az antitest pozitivitás egyenlő arányban volt jelen szubklinikus hypothyreosis és hyperthyrotropinemia eseteiben, de szubklinikus hyperthyreosisban gyakrabban kértek az orvosok pajzsmirigyellenes autoantitest vizsgálatot. Nagyobb eséllyel volt antitest jelen a valódi hypothyreosisban és azoknál, akiknek a TSH-szintje >10 mIU/l volt (1. táblázat). Azoknál a Down-szindrómásoknál, akiknek nem volt pajzsmirigybetegségük, 10% volt pozitív pajzsmirigyellenes autoantitestekkel rendelkezők aránya, ami megfelel az egészséges populációban jelen lévő antitest-pozitivitásnak (20). Összességében az autoantitestek jelenléte nem befolyásolja a pajzsmirigybetegség súlyosságát a TSH szignifikáns emelkedése nélkül. Pajzsmirigy autoantitest pozitivitással is előfordul tranzienst hypothyreosis. Akkor ajánlott a pajzsmirigyellenes autoantitestek vizsgálata, ha annak eredménye segíthet a kezelés eldöntésében (20).

Summary

Thyroid diseases in Down syndrome

Gyorgyi M, Balázs G; Department of Paediatrics University of Szeged, Hungary

The incidence of thyroid diseases in Down syndrome is high compared to the general population, establishing the clinical diagnosis is difficult. The presence of transient forms, the hyperthyrotropinaemia phenomena, the frequently seen thyroid autoantibodies make it even more difficult to get to the right diagnosis and to decide about the need for treatment. The aim of this summary is to help the clinicians in this, by presenting the special characteristics of thyroid diseases in 21 trisomy and navigating through the available international literature.

KEYWORDS Down syndrome, transient thyroid diseases, hyperthyrotropinaemia, Graves' diseases, hypothyroidism, thyroid autoimmunity

Irodalom

- Guaraldi F, Giordano R: Endocrine autoimmunity in Down syndrome Horm Res 2017; 48:133-46.
- Graber E, Rapaport R. Down syndrome and thyroid function Endocrinol Metab Clin N Am 2012; 41:735-45.
- Pozzan GR, Baccichetti C.: Thyroid function in patients in Down syndrome: preliminary result from noninstitutionalised patients in Veneto region. Am J Med 1990; 7:57-8.



4. McGowan S, Charleton P et al: Capillary TSH screening program for Down syndrome in Scotland 1997-2009. *Arch Dis Child* 2011; 96:1113-7.
5. Prasher VP. Prevalance of thyreoid dysfunction and autoimmunity in adults with Down syndrome . *Down Sybóndr Res Pract* 1994; 2:67-70.
6. American Aacademy of paediatrics comitee on genetics. Health supervision for children with Down syndrome *Pediatrics*. 2011; 128:393-406.
7. McGowan S, Donaldson M, et al. Screening for hypothyroidism in Down syndrome using the capillary TSH method *J Paed*. 2015; 166:1013-7.
8. Fort P, Pugliese M, et al Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediaztrics* 1984; 104:545-9.
9. Pascanu I, Dema A. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome *Acta Endocrinol* 2009; 5:85-92.
10. Kennedy Darne: The role of hCG in the regulation of thyroid gland in normal and abnormal pregnancy *Obs and Gynecol*, 1991; 78:298-307.
11. Lutton D, Guibourdenche J. Thyroid function in fetuses with Down syndrome *Horm Res Paediatr* 2012; 78:88-93
12. Meyerovitch J, Hochberg Z. Hyperthyropinaemia in untreated subjects with Down syndrome aged 6 months to 64 years: a comperative analysis. *Arch Dis Child* 2012; 97:595-598.
13. Marchal JP, Witteveen ME et al. The effect of early thyroxin treatment on development and growth at the age of 10.7 years; follow up of a randomized placebo- controlled trial in children with Down syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E2722-9
14. Karlsson B, Hedov G, et al. Thyroid dysfunction in Down syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998; 79:242-5.
15. van Totsenburg AS, van Santen HM, et al. Lower neonatal screening thyroxin concentration in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinology Metab* 2003; 88:1512-5.
16. Guaraldi F, Giardano R:Endocrine autoimmunity in Down syndrome. *Horm Res* 2017, 48:133-46.
17. Gibson PA, Selby K, et al. Longitudinal study of thyroid function in Down syndrome in the first two decades *Arch Dis Child* 2005; 90:574-8.
18. Salehi A, Belichenko PV, et al. Increased App expression in a mouse modell of Down syndrome disraps NGF transport and causes cholingerg neuron degeneration . *Neuron* 2006; 51:29-42.
19. Karlsson B, Annerén G, et al. Thyroid dysfunction in Down syndrome:relation to age and thyroid autoimmunity *Arch Dis Child* 1998; 79:242-5.
20. Pierce MJ, Pinter JD, et al. Characterization of thyroid abnormalities in large cohort of children with Down syndrome *Home Res Paed* 2017; 87:170-8.
21. Goday-Arno, Carno-Perez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome *Clin Endocrinology (Oxf)* 2009; 71:110-4.
22. Aversa T, Wasniewska M, In young patients with Turner or Down syndrome Graves diseases presentation is often preceeded by Hashimoto's thyreoditis. *Thyroid* 2014; 24:744-7.
23. Aversa T, Wasniewska M. Peculiarizies of autoimmun thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Paedatr* 2015; 41:39.
24. De Luca F, Arrigo T. Peculiarities of Graves' diseases in children and adolescents with Down syndrome. *Eur Endocrinol* 2010; 162:591-5.
25. vanTrotsenburg AS, de Vijlder JJ et al. The effect of thyroxin treatment started on the neonatal periode on development and growth of two year old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endoc Metab* 2005; 90:3304-11.

Útravaló tudnivaló

- Down-szindrómában gondolni kell a pajzsmirigybetegegek gyakori előfordulására, és tekintettel arra, hogy a szindróma és hypothyreosis tünetei nagyfokban hasonlítanak, 6 hónapos korban, majd évente tesztelni kell őket pajzsmirigybetegegek irányába.
- A Down-szindrómasok marginális TSH emelkedése tünetek nélkül nem biztos, hogy pajzsmirigy betegség meglétét jelenti, mivel a 21 triszómiában tranziens pajzsmirigyeltérések és a hyperthyropinaemia jelensége gyakori. A 2-3 hónap elteltével történt újra tesztelés, esetleg pajzsmirigyellenes autoantitestek mérése segít a terápia megkezdésének eldöntésében.

Tesztkérdések

1. Kezelní kell- e egy Down-szindrómás 12 éves gyermeket L-thyroxinnal, ha TSH: 12 U/l, és az fT4 normál tartományban van?

- a) Igen, mindenképpen, mert ez a laboreredmény szub-klinikus hypothyreosist jelent.
- b) Semmiképpen nem kell kezelni, hiszen ez normális TSH-érték a Down-szindrómasokra nézve.
- c) A kezelés szükségessége függ a hypothyreosis tüneteinek meglététől, esetleg struma jelenlététől, illetve pajzsmirigyellenes antitest pozitivitástól.
- d) Csak kontroll pajzsmirigyfunkciós vizsgálatot kell kérni 2-3 hónap múlva.

2. Down-szindrómasok pajzsmirigy-eltéréseire a következő igaz:

- a) Az életkor előre haladtával a pajzsmirigy-betegegek kialakulásának esélye csökken.
- b) Down-szindrómában a normál TSH-érték kissé magasabb, mint az átlag populációban.
- c) Down-szindrómában az autoimmun pajzsmirigy-betegség előfordulása alacsonyabb az átlag populációhoz képest.
- d) Down-szindrómában is jellemző az átlag populációnál megfigyelt női túlsúly az autoimmun pajzsmirigy-betegegek és a CH tekintetében.

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!

Basedow–Graves-kórral érintett anyák újszülöttjeinek pajzsmirigyhormon-státusa és ellátása

Benn Orsolya dr.¹, Guóth Gábor dr.¹, Szabó Hajnalka dr.²

¹ Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Újszülött-Csecsemő- és Gyermeosztály (Főigazgató: Bucsi László dr.)

² Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ (Klinikaigazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Benn Orsolya dr.

8000 Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.

E-posta: bennorsolya@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A Basedow–Graves-kór a fogamzóképes korú nők 0,1–1%-át érinti. Ezen terhességek jelentős szülészeti kockázatokkal, potenciális magzati és neonatalis szövődeményekkel terheltek, folyamatos endokrinológiai gondozást igényelnek. A TSH receptor ellenes antitestek (TRAb) transzplacentárisan átjutva az újszülöttek 1–5%-ában, 1:25 000–50 000 gyakorisággal átmeneti hyperthyreosist okoznak.

Betegek és módszer. Az elvégzett retrospektív adatgyűjtés során a 2017. május és a 2021. május között Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórházban szült Basedow–Graves-kórral érintett anyák a terhességi anamnézisének, az újszülöttek kórtörténetének tekintjük át. Ezen időszak alatt általunk ismertté vált 9 újszülött (8 fiú, 1 lány), közül 3 igényelt átmeneti congenitális hyperthyreosisa miatt gyógyszeres intervenciót és koraszülött intenzív részlegünkön ellátást, 6 újszülöttnél csak laborvizsgálat, megfigyelés történt. A manifeszt neonatalis hyperthyreosisos újszülöttek alulgondozott terhességből, ismeretlen TRAb státusszal születtek, vezető tünetük a magzat és az újszülött tachycardiája volt. Az 1-4. életnapon észlelt tünetek, és laborértékek alapján kezdett gyógyszeres terápiát a TRAb a 42–75 nap közötti normalizálódásáig folytattuk.

Az anyai anamnézis, TRAb status pontos ismerete a neonatalis dysthyreosisra veszélyeztetett újszülöttek kiszűréséhez elengedhetetlen.

KULCSSZAVAK átmeneti autoimmun hyperthyreosis, TRAb, neonatalis Basedow–Graves-kór

Bevezetés

A Basedow–Graves- (B-G) kór autoimmun betegség, amit a TSH-receptor ellen termelődő antitestek (TRAb) okoznak. A receptorhoz kötődő antitestek pajzsmirigytúlműködést hoznak létre a jódfelvétel, a pajzsmirigyhormon-szintézis és -elválasztás fokozása révén (1). Az antitestek stimuláló, neutrális és blokkoló hatásúak egyaránt lehetnek a receptorra.

A terhes nők 0,1–1%-ában figyelhető meg a B-G kór, ami akár a terhesség előtt jelen lehet, akár a terhesség alatt is manifesztálódhat, illetve a már thyreoidectomián átesett, jelenleg már euthyreoid, levothyroxin- (LT4) pótlásban részesülő, de továbbra is TRAb-pozitív anyák utódait is érintheti. A B-G kór szignifikáns kockázattal jár a terhesség kimenetelét, a magzat és az újszülött egészségét tekintve, ezért multidiszciplináris megközelítést igényel. Tünetekkel járó, kezelést igénylő neonatalis hyperthyreosis az érintett újszülöttek 1–5%-ában észlelhető az irodalmi adatok szerint, így 1:25 000–1:50 000 gyakorisággal várható (2).

Kezelés, követés szempontjai a B-G kórral társuló várandósságban

B-G betegség diagnózisa a nem várandós állapottal megegyezően a pajzsmirigyfunkciók, TSH-receptor-ellenes antitest mérésén alapul.

A TSH-receptorhoz kötődő antitestek akár gátló, akár stimuláló, akár neutrális hatásúak is lehetnek. A TRAb szintje általában a terhességi immun-suppresszió, haemodilutio miatt csökken a harmadik trimeszterben (akár a B-G kóros anyák 30%-ában) elhagyható a tireosztatikum (ATD), de a magas TRAb-titer fennmaradhat aktív B-G betegekben és a definitív terápia (sebészeti megoldás, radiojód) után is évekig. A TSH-receptor-kötést mérő assay-k nem adnak támpontot az anyai antitest funkciójáról, így a fetalis B-G kór prognózisáról. A bioassay-eknél a páciens szérumát speciális TSH-receptort expresszáló sejtekkel inkubálják, és ezen sejtek cAMP produkcióját mérik, így a serkentő/gátló/ neutrális antitest funkcióról információ nyerhető, de ezek a tesztek drágák, korlátozottan elérhetők.



1. táblázat: A Basedow–Graves-kór anyai, magzati, újszülöttkori szövődményei

Anyai	Magzati	Újszülöttkori
- hypertonia, szívelégtelenség - gesztációs diabetes - praeclampsia - vetélés - koraszülés - polyhydramnion	- tachycardia, szívelégtelenség - szívelégtelenség - előrehaladott csontérés - golyva - koraszülöttség - IUGR - hydrops fetalis - magzati halálozás	- tachycardia, cardiomegalia, szívelégtelenség, PPHN - emelkedett testhőmérséklet - irritabilitás, hyperreaktivitás, rossz alvás - hasmenés - nem megfelelő súlygyarapodás - hepatomegalia - kis fejkörfog, háromszög alakú arc, exophthalmus - golyva

Rövidítések: UGR: intrauterine growth retardation (intrauterin növekedési elmaradás), PPHN: persistent pulmonary hypertension in neonates (perzisztáló pulmonális hipertensio újszülöttnél)

A B-G betegséggel társuló terhességekben az anyai hypertonia, abortusz, a koraszülés, az intrauterin növekedésbeli elmaradás (IUGR), gesztációs diabetes, praeclampsia, szívelégtelenség jelentkezhet komplikációként, és a halvaszülés 8-szorosan emelkedett rizikóját írták le rosszul kontrollált esetekben (1. táblázat).

Az alkalmazható tiroesztatikumok közül az első trimeszterben a metimazol (MMI) a potenciálisan súlyosabb teratogén hatása (aplasia cutis, tracheo-oesophagealis fistula, szájpadahasadék, cardialis malformációk renalis agenesia) miatt kerülendő, ekkor propylthiouraea (PTU) a választandó. A terhesség további részében a PTU hepatotoxicitásának lehetőségét figyelembe véve kell döntenie a terápiáról, az esetleges MMI-re visszatérésről (3-7). A lehető legkisebb adagú ATD adásával a cél a szabad tiroxin (FT4) érték trimeszterspecifikus magas-normális tartományban tartása, így az anyai komplikációk és a magzati túlkezelés által okozott magzati hypothyreosis együttes elkerülésére.

A magzati G-B kór patogenezeise, diagnosztikai és kezelési lehetőségei

A magzati pajzsmirigy a 10 héttől képes a trijód-tironin és tiroxin (T3, T4) képzésre. A magzati B-G kórt a TRAb-pozitív anyában 17–20 héttől transzplacentárisan átjutó IgG típusú TSH-receptor-ellenes antitest okozza (8-10). A magzati pajzsmirigy a 20. héttől képes a TRAb kötésre, ami intracelluláris cAMP-szintet fokozva növeli a pajzsmirigyhormon-szintézist magzati hyperthyreosist hozva létre (8). A magzatban az antitestmennyiség a 30. hétre éri el az anyai szintet, így a fetális hyperthyreosis megjelenése a terhesség második felében várható (11).

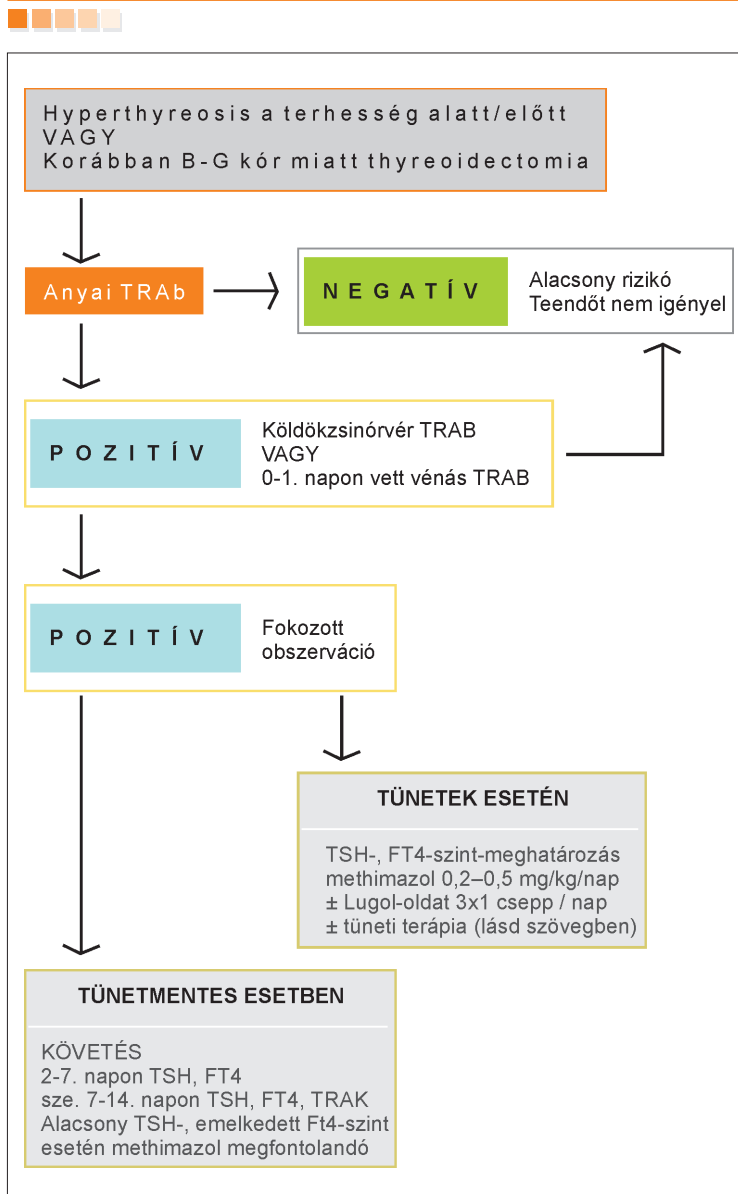
A magzati hyperthyreosis jelei: a magzati pajzsmirigy megnagyobbodása, diffúzan vagy perifériásan emelkedett keringése, a magzati tachycardia, (160/perc feletti szívfrekvencia 10 percet meghala-

dóan) a nem megfelelő súlygyarapodás miatti kis haskőrfogat és az előrement csontkor jeleként a combcsont distalis csontmagjának a 32 hét előtti megjelenése (12). Az emelkedett magzati FT3-szint fokozza egyes cardialis gének expresszióját, így csökkent vascularis rezisztenciát, emelkedett cardialis outputot, magasabb szívfrekvenciát és fokozott keringő volument okozva növeli a kongesztív szívelégtelenséget, a magzati halálozás rizikóját, vagy gyakori koraszüléshez vezet. Színezi a képet, hogy nemcsak a TRAb, hanem az anyának adott ATD is passzálja a placentát, amelyek magzatra nézve túl magas dózisa magzati hypothyreosist és golyvát okozhatnak. Ezek differenciálására a 22. terhességi héttől havonta ultrahangkövetés javasolt (13). A magzati ultrahangon észlelt golyvánál a centrális keringés fokozódás, a retardált csontkor magzati hypothyreosisra gyanús. Az irodalomban a normál TRAb-szintet 2,5–3-szorosan meghaladó anyai TRAb-értéket határként használva jó prediktora volt a fetális dysthyreosinak (szenzitivitás: 100%, specificitás: 64%). Rendszeres, szoros magzati ultrahangkövetés szükséges ezen esetekben. A TRAb vizsgálatát a kora terhességben, a 18–22 héten és a 30–34 héten javasolják (4, 6). A korábban B-G kór miatt definitív terápián (totál thyroidektomián vagy radioablatív terápián) átesett anyák TRAb-pozitivitása még évekig fennállhat, így az ő terhességeikben is szükséges TRAb-szűrés, és az újszülött labor- és fizikális vizsgálata, rizikóbecslése (8).

Újszülött prezentációs tünetek B-G kóros anyák gyermekeinél

1. Autoimmun neonatális hyperthyreosis (FT4-, FT3-szint emelkedett, TRAK pozitív, TSH-szint alacsony)

A TRAb-pozitív vagy terhelő anamnézisével, de ismeretlen TRAb-státuszú anyák gyermekénél szüksé-



1. ábra: Rizikóbecslés B-G kóros anyák újszülöttjeiben

ges antitestek szintjének mérése, akár a köldökszínórvérből, akár a legkorábbi elérhető postnatalis időpontban, hogy a neonatalis hyperthyreosisra veszélyeztetett, így szorosan követendő újszülötteket kiválaszthassuk (1. ábra).

Az újszülöttkorban a hyperthyreosis klasszikus tünetei mellett néhány speciális tünet is észlelhető: szapora pulzus, meleg, nedves bőr, riadt tekintet, nyugtalanság, rossz alvás, lassult súlygyarapodás, gyakori vizes székletek mellett akár cardiomegalia, fetalis hydrops, perzisztáló pulmonalis hypertonia, súlyos keringési elégtelenség, hepatomegalia is előfordulhat. A gyakran intrauterin növekedési retardációt mutató, sokszor koraszülött újszülöttek között a kis fejkörfogat, a háromszög alakú arc, az elődomborodó homlok tág szemrés, riadt tekintet jellegzetes, akár tapintható golyva, exophthalmus is fellelhető, az előre ment csontfejlődés (térdszövet korai megjelenése) mellett (2, 13-15).

A prezentációs tünetek megjelenésének ideje, súlyossága függ a transzplacentárisan átjutó anyai ATD lebomlási idejétől, a serkentő és gátló antitestek mennyiségétől, arányától.

A variabilis megjelenés és potenciálisan súlyos állapot miatt a TRAb-pozitív újszülöttek az első életnapokban szorosan megfigyelve. Azon újszülöttek, ahol az anya nem szed ATD-t, az újszülött akár a megszületés pillanatában manifeszt hyperthyreosis tüneteit mutathatja. Az ATD-t kapó anyák újszülöttje akár euthyreoticus is lehet a szüléskor. A 36–72 óra féleletidejű MMI és a 12–24 órás felezési idejű PTU kezelés utáni átlagosan a 3–17 napon jelentkeznek a tünetek az újszülöttekben (13, 14).

Baninge et al és a Research Group for Perinatal Dysthyroidism Study Group 280 000 szülés adatainak (ebből 415 TRAb-pozitív anya) adatainak retrospektív statisztikai elemzése alapján a 3–7 életnapon mért TSH 0,9 mIU/ml alatti értéket a neonatalis hyperthyreosis prediktorának találta (78% szenzitivitás és 99% specificitás mellett), és ezen (akár tünetmentes) újszülöttek fokozott gyermekgyógyászati vizsgálatát, megfigyelését javasolta (16).

Pajzsmirigy-túlműködésként a TSH-szint 2,5 percentilis alatti és az FT4 97,5 percentilis feletti értéket határozták meg, 35 pmol/l feletti FT4-érték felett a neonatalis hyperthyreosis kezelését javasolták több összefoglaló cikkben (17-19). Az anyai normál TRAb-szint 3–6,8-szoros emelkedését javasolták elvágási határnak a neonatalis dysthyreosisra szűrésére (11, 20).

Kezelés újszülöttkori transiens hyperthyreosisban.

Hyperthyreosis biokémiai és klinikai tünetei esetén az újszülött tireosztatikus kezelését meg kell kezdeni, mert bár ez a TRAb kiürülésével megszűnő, transziens állapot, de az esetleges szívelégtelenség, gyarapodási nehézség akut veszélyével jár, és késlekedve krónikus szövődmények, a craniosynostosis és abnormális neurológiai fejlődés veszélye nő (2, 13-15, 17). A szóba jövő tireosztatikumok (MMI, PTU) a T3, T4 hormontermelést a thyroidea peroxidáz enzim gátlásával érik el, a PTU még a T4–T3 perifériás konverziót is gátolja. Mivel a már preformált hormonokra nem hatnak, ezért a hatás eléréséhez 1–2 hét szükséges. A PTU lehetséges májkárosító mellékhatásai miatt (17) újszülöttekben a metimazol a választandó gyógyszer 0,2–1 mg/kg/nap dózissal kezdve, napi 2 adagban. Az MMI kezelés mellékhatásai lehetnek: leukopénia, mely a gyógyszer elhagyása, és esetenként G-CSF adása mellett gyógyul (21), reverzibilis transzamináz érték emelkedése, bőrkri-



ütés. A kezelés monitorizálása során a klinikai tünetek normalizálódása mellett a FT3-, FT4-értékek alakulását kísérik figyelemmel, kezdetben heti, majd a hormonszintek és TRAb normalizálódása után ritkább vérvételek során, a MMI fokozatos csökkentése mellett.

Az anyai PTU 250–300 mg dózisáig és a MMI 20 mg napi dózisáig az anyatejbe nem jut át releváns mennyiségű gyógyszer, így a szoptatás felfüggesztése nem jön szóba. A gyógyszer elfogyasztása a szoptatást követően javasolt, a PTU napi 2–3 adagra osztva.

Kifejezett tachycardia esetén béta-receptor blokkoló (propranolol, 2 mg/kg/nap/2–3 dózis) adása szükséges. Refrakter esetekben a pajzsmirigyhormon szintézis azonnali gátlását okozó Lugoldattal (5% kálium-jodid oldat, napi 3×1 csepp) egészíthető ki a terápia, 7–14 napig.

A kiegészítésként adható prednisolon 2 mg/kg/nap adagban a szabadhormon-produkciót és a perifériás transzformációt szintén gátolja. A hiperkinetikus keringés, excitált állapot miatt fontos a megfelelő folyadékbevitel, termoneutrális környezet, fokozott kalóriabevitel, és szedatívmok adása is szóba jöhet. Magyar esetismertetésekben egy keringési elégtelenséggel járó neonatalis B-G esetet ismeretnek (22), és az IVIG adását használták súlyos esetben gyors megoldásként (7).

Prognózis, szövődmények újszülöttkori transiens hyperthyreosisban. Az anyai B-G kór okozta újszülöttkori hyperthyreosis átmeneti állapot. Az antitestek féléletideje 12 nap, általában 3–12 hétig szükséges a kezelés, majd a metimazol leépíthető. Az irodalom szerint a TRAb-pozitív, kezelést nem igénylő, enyhe biokémiai hyperthyreosis csoportban az FT4 csúcsertékét a 3–5. napon észlelték, ami a 14. napig spontán normalizálódott. A TSH szupprimált értéke akár 3 hónapig megmaradhat. Az első napokban lassabb súlygyarapodást írtak le ebben a csoportban.

A súlyos transiens hyperthyreosis születt gyermek utánkövetése hosszabb távon szükséges. Fontos az antropometriai paraméterek ellenőrzése (a craniosynostosis lehetősége miatt a fejkörfogaté kiemelt jelentőségű!), a percentilis görbék vezetése, a mozgás- és értelmi fejlődés mérőldköveinek nyomon követése. Az anyai hyperthyreosis és magas FT4-szint az embriogenezis során befolyásolja a fejlődő agyat a neurotranszmitterek szintézisének megváltozása, az inflammatorikus citokinek szintjének változása révén. Még időben megkezdett adekvát terápia mellett is leírtak különböző mértékű intellektuális eltéréseket, beszédfejlődéssel elmaradást, IQ 75–85 közötti tartományú értéket, de ezen adatok nem a közelmúltban történt adatgyűjtésekből származnak, illetve nehezen összehasonlítható csoportokat reflektálnak.

A craniosynostosis egy vagy több koponya varrat idő előtti záródása, ami abnormalis koponyaformához vezet. A normálisan a postnatalis 3–9 hó között záródó varratok már intrauterin is összezsontosodhatnak kóros esetben, így emelkedett intracranialis nyomást, okozhatnak, ami idegsebészeti rekonstrukciót tesz szükségessé. Ennek hátterében a hyperthyreosis során megemelkedett IGF1-szint állhat, mely fokozott osteoblast proliferációt, differenciációt, migrációt okozva járul hozzá a varratok korai záródásához.(23)

2. Transiens primer hypothyreosis (alacsony FT4-, FT3-szint, TSH-szint emelkedett)

Az anyai ATD túlzott mennyisége vagy a gátló TRAb antitestek újszülöttkori hypothyreosist is okozhatnak (24.) Ezen esetekben is fontos a pajzsmirigyfunkciók többszöri ellenőrzése, hiszen az anyai ATD lebomlásával (általában 1–2 hét), akár normál pajzsmirigyfunkció, akár túlműködés jelentkezik. Tartósan fennálló hypothyreosisban a lassan lebomló blokkoló antitestek jelenléte merül fel, LT4-pótlás megkezdése is szükséges lehet. Felismerve, kezelve kitűnő neurológiai kimenetel várható. A blokkoló antitestek jelenlétéből adódó transiens neonatalis hypothyreosis gyakoriságát az egyes irodalmak 1:84 500–1:310 000 közé teszik. A gátló antitestek féléletideje 2–4 hét, lebomlásuk, a hypothyreosis gyógyulása a 3–4. hónap végére várható.

3. Centrális hypothyreosis (FT4-szint alacsony, TSH-szint alacsony vagy inadekvátan normális az alacsony FT4-szint tükrében)

Az irodalomban a rosszul kontrollált anyai és magzati hyperthyreosis után a hypophysis-pajzsmirigy axis zavart fejlődése révén létrejövő transiens centralis congenitalis hypothyreosist is leírtak. Ez a szintén legtöbbször spontán a 3–12. postnatalis hétre szűnő, de addig levothyroxin terápiát igénylő (10 qg/kg/nap) állapot (25). Egyes feltételezések szerint a TRAb direkt kötődik a hypophysis TSH receptorához, így az alacsony FT4 ellenére szupprimált TSH elválasztás jön létre. Gyakorisága 1:35 000.

Megbeszélés

Osztályunkon 2017–2021 között született B-G kórral érintett 8 anya 9 gyermekének adatait dolgoztuk fel. Az újszülöttosztályos felvételt követő anyák belgyógyászati és várandósság alatti kórelőzményére, szedett gyógyszerekre rákérdezve,



illetve a szülészeti, neonatológiai dokumentációt áttekintve gyűjtöttünk adatokat.

A 8 édesanya közül egynél terhesség alatt derült fény a B-G kórra, a többiekénél 3–18 éve ismert volt. Két édesanya a kontrollálhatatlan hyperthyreosis miatt total thyroidectomián esett át a jelen terheséget megelőzően 3–5 évvel, jelen terhesség alatt ők LT4 pótlásban részesültek.

Az általunk feldolgozott terhességek többsége szövődeményekkel terhelt volt, hipertónia, gesztációs diabetes, praeecclampsia, fordult elő, szteroid profilaxist fenyegető koraszülés miatt az anyák harmada kapott. Két anyánál észleltek reverzibilis transzaminázérték-emelkedést PTU mellett, ami gyógyszer-váltást tett szükségessé. A manifeszt neonatalis hyperthyreosisal kezelt mindhárom gyermeknél magzati tachycardiát írtak le.

A vizsgált 9 gyermekből 3 volt koraszülött, ebből 2 kezelést, egy TRAb pozitív újszülött csak megfigye-

lést igényelt. A fennmaradó 6 érett újszülött kettő volt IUGR, egy a kezelt, egy a csak megfigyelt csoportban.

A jelen terhesség alatt ATD-vel végig, vagy részben kezelt anyáknál és az 5 évvel korábban Basedow miatt total thyroidectomián átesett, most euthyreoticus anyánál egyaránt észleltünk emelkedett TRAb-szintet, a normál tartományt 1,2–8,5-szörösen meghaladó szinteket.

Sajnos, a súlyos neonatalis hyperthyreosisos gyermekeket szülő 2 édesanya 3 terhessége alatt nem történt TRAb-szint-meghatározás, amiben az anyai rossz compliance nagy szerepet játszott. A 3 ismertetett eset anyai anamnézisének ismeretében (2. táblázat) az újszülöttektől 1–2 életnapon történt TRAb extrém magas titert mutatott (a normáltartomány 9,46–<26,6-szorosát).

A születés utáni antitest-meghatározás prediktív értékét mutatja, hogy tüneteket mutató újszülöttje-

2. táblázat: Congenitalis hyperthyreosisos gyermekek

	M.B.	M.J	V.M.V.
ATD terhesség alatt	IGEN (rossz compliance)	St.p. thyroidectomia LT4 pótlás	IGEN (rossz compliance)
TRAb terhesség alatt	NEM TÖRTÉNT	NEM TÖRTÉNT	NEM TÖRTÉNT
Terhesgondozás szöv	HT IUGR magzati tachycardia	HT, praeecclampsia IUGR, magzati tachycardia	fenyegető koraszülés magzati tachycardia
Anyai Basedow-anamnézis ismert	5 éve (I. terhességéből súlyos congen hyperthyreosisos gyermek)	9 éve 3 éve thyroidectomia (I. és II. terhességéből súlyos congen hyperthyreosisos gyermek)	3 éve
Gesztációs. hét, nem	37. fiú	30. fiú	34. fiú
Születési súly	1920 g	1490 g	2800 g
Születési hossz	<3pc 46 cm	3pc	90 pc 53 cm
Fejkorfogát	25pc 30 cm	90 pc	97 pc 34 cm
Csúcs TRAK IU/l (életnap)	3 pc >40 (2)	>40 (2)	90 pc 14,2 (1)
Csúcs FT4 pmol/l (életnap)	48,1 (3) 49,5 (16)	48,5 (2)	33,27 (1)
Csúcs FT3 pmol/l (életnap)	23,4 (3)	17,5 (2)	6,98 (1)
Prezentációs tünetek	tachycardia, tachypnoe, irritabilitas	tachycardia	tachycardia irritabilitas
Tünetek kezdete	3. életnap	2. életnap	1. életnap
Terápia (életnap)	metimazol (1–75) propranolol (5–45) Lugol (17–22)	metimazol (11–60) propranolol 1, -?	metimazol (1–42)
FT4 normalizálódott	21. életnap	8. életnap	7. életnap
TRAb normalizálódott	75. életnap	60. életnap	42. életnap
Kísérőbetegségek	icterus neonatorum,, alloimmune thrombocytopenia, FoA	icterus neonatorum	infectio perinatalis

Rövidítések: MB és MJ testvérek

LT4: levothyroxin, GDM: gesztációs diabetes, HT: hipertónia, UTI: húgyúti infekció, IUGR: intrauterin növekedésbeli elmaradás, FoA: foramen ovale apertum, ATD thyreostaticum, TRAb: 1,5–1,75 IU/l kétes, 1,75 IU/L ↑ poz.



inkben 3-ból 3 esetben extrém emelkedett TRAb, míg a tünetmentes gyermekekben 6-ból 3 esetben nem detektálható, 3 gyermeknél a normál tartományt enyhén (2,3–2,8-szorosan) meghaladó TRAb-értéket lehetett kimutatni.

Emelkedett pajzsmirigyhormon-szinteket 6 esetben láttunk, klinikai tünetek, manifeszt congenitalis hyperthyreosis 3 gyermeknél lépett fel. A legjellemzőbb prezentációs tünet a minden kezelést igénylő újszülöttnél észlelt tachycardia volt, emellett az irodalmi adatoknak megfelelően előfordult hasmenés, izzadás, irritabilitás, tapintható golyva, és lassult súlygyarapodás is. Kísérőbetegséggént neonatalis icterust és alloimmun thrombocytopeniát találtunk, ezek neonatalis hypothyreosisal való társulása az irodalomban ismert. A kezelésre nem szoruló újszülöttek csoportjában pyelectasiát és egy gyermeknél hypoglykaemiát észleltünk, ezek összefüggése az anyai B-G kórral kérdéses.

A kezelést igénylő gyermekek közül 2 már a születés után közvetlenül hyperthyreota volt (egyik matter a PTU-t hányinger miatt önkényesen elhagyta a terhesség során, a másik totál thyreoidectomiát követően is erősen TRAb-pozitív volt). A harmadik kezelt esetben a PTU kiürülése után jelentkeztek a tünetek a 3. életnapon.

A fenti esetekben 42–75 napig tartott a TRAb normalizálódása, és a gyógyszeres terápia (MMI, kiegészítésként kezdetben propranolol). Lugolt egy extrém FT4-szinttel járó esetben mi is használtunk. Itt a kezdetben MMI mellett észlelt javulás a 16. életnapon megtorpant, az MMI dózis emelése mellett adott Lugol terápiánk az FT4-szintet 10 nap alatt normalizálta. Ekkor a MMI monoterápiára tértünk vissza.

Az érintett gyermekek antropometriai, fejlődés-neurológiai utákövetése a járványidőszak nehézségei és az eleve kérdéses szülői compliance miatt csak részben sikerült.

A csak megfigyelést igénylő csoportban az enyhe TRAb emelkedést mutató gyermekek antitest szint-

jének normalizálódása 3–12 napon, az enyhén emelkedett FT4-értékek normalizálódása a 3–12 napon következett be, az irodalomban leírt kissé vontatottabb súlygyarapodást nem észleltük.

A megfigyelt időszak alatt centrális vagy transiens primer hypothyreosisal jelentkező újszülöttet nem észleltünk.

Következtetések

Az anyai B-G kór akár a várandósság előtt, akár alatt is manifesztálódhat, és a korábban thyreoidectomián átesett, euthyreoid, de még TRAb-pozitív anyák magzatai, újszülöttjei is veszélyeztetettek dysthyreosisra. Igyekeznünk kell a szülőt az együttműködés fontosságáról meggyőzni, hiszen eseteink is azt mutatják, hogy a rossz terápiás adherenciájú anyák újszülöttjeinél alakultak ki súlyos tünetek. A betegség számos anyai, magzati és újszülöttkori szövődésménnyel járhat, ezért fontos a multidiszciplináris megközelítés, mind a várandósság alatt, mind az újszülött ellátása során.

Az érintett várandósságban a TRAb-szint meghatározása, született újszülöttek TRAb-státuszának mielőbbi vizsgálata szükséges a veszélyeztetett gyermekek korai kiszűrése céljából. Az újszülött tünetei jelentkezésének időpontja függ az anyai gyógyszerek kiürülésének ütemétől, a keringő antitestek mennyiségi és minőségi tulajdonságaitól, ezáltal többféle dysthyreosis előfordulására számíthatunk. A congenitalis B-G kór bár átmeneti állapot, de jelentős akut és krónikus következmények veszélyét hordozza, ezért felismerése, megfelelő ellátása elengedhetetlen.

Köszönetnyilvánítás. Köszönetünket szeretnénk kifejezni Dr. Tokodi Istvánnak (+) a Perinatális Intenzív Centrum részlegvezető főorvosának, megbízott osztályvezető főorvosnak és a Koraszülött Intenzív Részleg orvosainak betegeink neonatológiai ellátásáért.

Summary

Thyroid hormone status and management of neonates born from mothers with Graves' disease

Benn O, Guóth G; St George University Teaching Hospital of County Fejer, Pediatric Department

Maternal Graves' disease affects 0.1-1% of fertile women. These pregnancies are at high risk of fetal and neonatal complications. The transplacental passage of TRAb antibodies can cause transient neonatal hyperthyroidism in 1–5% of affected newborns. The incidence of neonatal hyperthyroidism is 1:25.000–1:50.000.

We made a retrospective analysis of patients born from maternal Graves' disease complicated pregnancies between May 2017 and May 2021.

We found 9 affected newborns, out of them 3 had manifest congenital hyperthyroidism, and required PICU admission and therapy. These 3 patients were born from poorly controlled pregnancies with unknown maternal TRAb status. The leading symptom was severe tachycardia in all cases, hyperthyroidism was biochemically confirmed before therapy was started. Antithyroid medication was followed until normalization of TRAb levels (42-75 days).

Discussion of anamnesis and TRAb levels of pregnant women with Graves' disease in a multi-discipline team is mandatory to screen neonates at high risk immediately after birth.

KEYWORDS transient autoimmune hyperthyroidism, TRAb, neonatal Graves' disease



Irodalom

- Lakatos P, Takács I. Pajzsmirigybetegségek az orvosi gyakorlatban Spingmed Kiadó 2017.
- LaFranchi S, Geffner ME, Hoppin AG. Evaluation and management of neonatal Graves' disease. UpToDate, updated 2021.12.06
- Ross DS, Cooper DS, Lockwood CJ. Hypothyroidism during pregnancy: Treatment. UpToDate updated 2020.09.03
- Kayal GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for management of Graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2018; 7:167-186.
- Nguyen CT, Sasso EB, Barton L, et al. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. Clinical Diabetes and Endocrinology 2018; 4:4.
- Alexander EK, Pearce E. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum Thyroid 2017; 27(3):315-87.
- Péter F. Megelőzhető-e a Graves-beteg nők magzatának, újszülöttjének pajzsmirigy-diszfunkciója? Magyar Belorv Arch 2011; 64:279-83.
- Bucci I, Napolitano G, Giuliani C. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor antibodies in pregnancy : clinical relevance. Frontiers in Endocrinology 2017; 8:137.
- Péter F, Blatniczky L, Halász Z, Muzsnai Á. Endokrin betegségek a gyermekkorban. 2.kiadás Semmelweis kiadó 2019.
- van der Kaay DCM, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' diseases. Pediatrics 2016; 137 (4):e20151878
- Banige M, et al. Study of the factors leading to fetal and neonatal dysthyroidism in children of patients with Graves diseases. Journal of Endocrine Society 2017; 1(6):751-61.
- Léger J. Management of fetal and neonatal Graves' disease. Horm Res Paediatr 2017; 87:1-6.
- Polak M, Legac I, Vuillard E, et al. Congenital hyperthyroidism: The Fetus as a patient. Horm Res 2006; 65:235-42.
- Kurtoglu S, Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. Turk Pediatri Ars 2017; 52:1-9.
- Troutsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction and points for attention during pregnancy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2020; 34:101437.
- Banige M, Polak M, and Research Group for perinatal dysthyroidism (RGPD) Study Group: Prediction of Neonatal Hyperthyroidism. J Pediatr. 2018 Jun; 197:249-54.
- Léger J, Carel JC. Hyperthyroidism in childhood: Causes, when and how to treat. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5 (Suppl 1)50-6.
- Besancon J, Le Gac I, Luton D, et al. Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. European Journal of Endocrinology 2014; 170: 855-62.
- Polak M, Le Gac I, Viillard E. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. Best Practice & Research Clinical Metabolism 2004; 18(2): 289-302.
- van Dijk MM, Smits IH, Fliers E, et al. Maternal thyrotropin receptor antibody concentration and the risk of fetal and neonatal thyrotoxicosis: A systematic review. Thyroid 2018; 28(2):257.
- Angelis D, Kubicky RA, Zubrow AB. Metimazole associated neutropenia in a preterm neonate treated for hyperthyroidism. Case reports in Endocrinology 2015; 680191.
- Szalóczi B, Harmat Á, Pete B és mtsai. Súlyos keringési elégtelenséggel járó neonatalis hyperthyreosis. Orvosi Hetilap; 2010, 151(12):509-12.
- Carmichael SL, Clarcke CM, Cunningham ML. Craniosynostosis: The potencial contribution of thyroid related mechanism Curr.Epidemol Rep. 2015; 2:1-7.
- Robinson S, Mantis S, Minutti CZ. A case of neonatal Graves' diseases in a premature infant with negative thyrotropin stimulating antibodies. J Clin Neonatol 2017; 6:265-7.
- Kempers MJ, Tijn DA, Trotsenburg. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. J Clin Endocr. Metab 2003; 88(12):5851-7.

Útavaló tudnivaló

- Az anyai Basedow–Graves-kór akár a terhesség előtt, akár alatt is manifesztálódhat.
- A korábban thyreoidectomián átesett, euthyreoid, de még TRAK-pozitív anyák magzatai, újszülöttjei is veszélyeztetettek dysthyreosisra.
- A betegség számos anyai, magzati és újszülöttkori szövődménnyel járhat, ezért fontos a multi-diszciplináris megközelítés (szülész, endokrinológus, gyermekgyógyász).
- Az érintett várandósságból született újszülöttek TRAK státuszának mielőbbi vizsgálata szükséges a veszélyeztetett gyermekek korai kiszűrése céljából, a tünetek jelentkezésének időpontja függ az anyai gyógyszerek kiürülésének ütemétől.

Tesztkérdések

- Melyik NEM a congenitalis hyperthyreosis tünete az alábbiak közül?
a) golyva
b) tachycardia
c) elmaradott súlygyarapodás
d) megkésett csontérés
e) Irritabilitás
- Mely gyógyszer NEM játszik szerepet az újszülöttkori hyperthyreosis kezelésében?
a) methylprednisolon
b) Lugol-oldat
c) thiamazol
d) propylthiouracil
e) propranolol

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!

Adatok a gyermekkori növekedési hormon-hiány miatt gondozott betegeinkről

Széchenyi Renáta dr.¹, Móritz Melinda dr.², Sallai Ágnes dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

² Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Sallai Ágnes dr.

1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

E-posta: sallai.agnes@gyerekklinika.com

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: Növekedési hormon-pótló kezelésben részesült betegek adatainak elemzése.

Betegek és módszerek: A SE II. Sz. Gyermekklinikán növekedési hormon-hiány miatt gondozott, a serdülést 2009.09.–2019.09. között befejezett 47 beteg adatait tekintettük át a kórlapokból és a klinika informatikai rendszeréből.

Eredmények: Negatív korrelációt találtunk a növekedési hormon-pótlás kezdési ideje és az elért testmagasság között. A diagnózis felállításakor végzett inzulintolerancia teszt során mért alacsony növekedési hormon-csúcsérték a kezelés végére jelentősebb testmagasság-nyereséggel járt. A gyermekkori növekedési hormon-hiány újraértékelése kapcsán csak egy gyermeknél volt kimondható permanens növekedési hormon-hiány.

Következtetések: Eredményeinket összevetve a nemzetközi irodalmi adatokkal megállapítható, hogy az általunk vizsgált gyermekeknél átlagosan későbbi életkorban történik meg a diagnózis felállítása, ami erősíti a téma fontosságát.

KULCSSZAVAK alacsonynövés, növekedési hormon-hiány, tranzíció

Bevezetés

A magasságnövekedés a gyermekkor jellemzője, megtorpanása betegségre utal. A végleges testmagasság főként genetikailag meghatározott, ugyanakkor a környezeti tényezők, a tápláltsági állapot, krónikus betegségek, illetve a pszichoszociális háttér is befolyásolják. Definíció szerinti alacsony növekedésről akkor beszélünk, ha a gyermek testmagassága nem éri el az életkorának és nemének megfelelő, a hazai adatokon alapuló 3 percentilis értéket. A magasság életkor és nem szerinti átlagtól való eltérését a szórás segítségével is jellemezhetjük (standard deviációs score: SDS), ilyenkor a -2 SDS-sel az átlag alatti érték tekintendő nanosomianak. A gyermek növekedési ütemét figyelembe

véve kórosnak tartjuk, ha legalább 0,3 SDS/év értékkel csökken a növekedési sebesség a korábbiakhoz képest, vagyis a növekedés elmaradása progresszív válik. A szülők magasságából kiszámíthatjuk a gyermekek célmagasságát a Tanner-formula szerint: fiúknál az apa magassága cm-ben + (az anya magassága cm-ben + 13): 2, lányoknál az anya magassága + (az apa magassága – 13): 2. Az alacsony növekedés hátterében a növekedési hormon-hiány (GHD) előfordulása ritka, 1:4000 és 1:10 000 közötti, gyakoribb a felszívódási zavar, bármely senyvesztő betegség, a hypothyreosis, lányoknál a Turner-szindróma, ezért először ezek kizárása szükséges. (1).

A kivizsgálás első lépése a csontkor meghatározása, GHD esetén a csontkor legalább egy évvel elmarad a naptári kortól. A vérparaméterek közül vérékép, vérkémia, vese-, máj- és pajzsmirigyfunkció ellenőrzése, coeliakia szűrése szükséges, ezek normális eredménye után lépünk tovább. Lányoknál kariotípus meghatározás is ajánlott. Fontos lépés az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) szérumszintjének meghatározása, ami ha a kor- és nemspecifikus (csontkorra korrigált) normális tartomány alatti, erősíti a GHD lehetőségét. A hypophysis növekedési hormon-termelési kapacitásának felmérése stimulációs tesztek segítségével.

Rövidítések

GH	growth hormone (növekedési hormon)
GHD	growth hormone deficiency (növekedési hormon-hiány)
IGF-1	insulin-like growth factor (inzulinszerű növekedési faktor-1)
ITT	inzulintolerancia-teszt
MRI	Magnetic Resonance Imaging (mágneses rezonanciás képalkotás)
ODM	oszteodenzitometria
SDS	standard deviation score (szórás pontszáma)



vel lehetséges. A jelenleg széles körben használt funkcionális próbák az inzulintolerancia-teszt (ITT), valamint a glükagon-, arginin-, clonidin-, DOPA-próba. A 10 ng/ml feletti szérumszint kizárja a GH-hiányos állapotot, de a 10 ng/ml alatti GH-csúcs önmagában nem elég a gyermekkori GHD igazolására. A tesztek rosszul reprodukálhatók, így a kórisme kimondása még ma is komoly kihívást jelent. A koponya/sella MRI a hypothalamus-hypophysis régió strukturális eltérésére deríthet fényt, ami permanens GHD-t okozhat.

A növekedést akkor tekintjük befejezettnek, amikor az epiphysis fugák záródtak, ekkor egy év alatt a magasságnövekedés nem haladja meg a 2 cm-t, ilyenkor a gyermekkori GH-kezelést abba kell hagyni. Jelenlegi nemzetközi ajánlások alapján a GH-pótlás befejezését követően, a hypophysis növekedési hormon szekréciós kapacitásának ismételt felmérése javasolt annak eldöntése érdekében, hogy az ép anyagcsere-állapot fenntartásához igényel-e még a felserdült fiatal exogén növekedési hormont (2, 3). Permanens GHD-re számítunk három vagy több hypophysis-hormon hiányakor, genetikai vizsgálattal igazolt mutáció okozta GHD esetén, a hypothalamus-hypophysis régió szerkezeti rendellenességekor. A gyermekkori GHD több mint 75%-ban nem jelent felnőttkori GHD-t, ezért a következő esetekben az újraértékelés erősen ajánlott: GHD és egyetlen másik hypophysis-hormon hiánya, idiopathiás izolált GHD, izolált GHD kis hypophysis/ectopiás hátsó lebennyel, irradiációt követő állapotban. A GH-kezelés befejezése után legalább egy hónapot kell várni a teszteléssel. Feltételes javaslat, hogy az első vizsgálat

az IGF1-szint meghatározása legyen. Erős ajánlás, hogy alacsony IGF1-szint esetén történjék GH provokációs teszt. Feltételes javaslat, de az előzőnél kissé erősebb, hogy perzisztáló GHD esetén a tranzíciós periódusban, vagyis a felnőttkori magasság elérését követő 6-7 évben, mely során a szomatikus fejlődés befejeződik, ajánlott a GH-kezelés. Bizonyított a hatékonysága (optimális csúcs-csonttömeg elérése, jobb metabolikus profil), de még nem tisztázott az újrakezdés időpontja, illetve dózisa (3-5).

Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján GHD-vel diagnosztizált és a serdülést 2009.09.–2019.09. között befejezett 47 gyermek adatait dolgoztuk fel retrospektív módon. A nemek eloszlási aránya: 34 fiú és 13 lány. Izolált GHD 41 esetben, míg 6 esetben a GH mellett TSH-hiány is fennállt a kivizsgálás kezdetén. A diagnózis felállítása a gyermekek életkora 3-tól 16 éves korig terjedt, átlagos életkoruk 10,7, mediánjuk 11,6 év (szélsőértékek 2,7–16,3). A lányok átlagos életkora 9,0, medián életkora 10,0 év (szélsőértékek 2,7–13,7); a fiúk átlagos életkora 11,4, medián életkora 11,8 év (szélsőértékek 4,4–16,3) (1. táblázat).

A testmagasságot, a célmagasságot és az IGF1-értékeket SDS-ben határoztuk meg. A magassági adatokat a Joubert-féle országos longitudinális növekedési vizsgálatra alapoztuk (6). Az IGF1-értékek szórását a laboratórium referenciaadataiból szá-

1. táblázat: A GH-val kezelt betegpopulációban vizsgált adatok összesítése a nemek szerinti eloszlást is figyelembe véve

	Lányok		Fiúk		Összesen	
	Kezelés kezdetén	Kezelés befejezésekor	Kezelés kezdetén	Kezelés befejezésekor	Kezelés kezdetén	Kezelés befejezésekor
Betegek száma	13		34		47	
Átlagos életkor (év)	9,0	14,0	11,4	16,8	10,7	16,1
Medián életkor (év)	10,0 (2,7–13,7)	14,4 (10,4–16,3)	11,8 (4,4–16,3)	16,9 (13,9–19,0)	11,6 (2,7–6,3)	16,4 (10,4–19,0)
Kezelés átlagos hossza (év)	5,0		5,4		5,3	
Átlagos testmagasság (SDS)	-3,37 [-6,67–(-2,22)]	-1,5 [-3,1–(-0,2)]	-2,53 [-3,8–(-1,77)]	-0,9 (-4,8–1,4)	-2,76 [-6,67–(-1,77)]	-1,05 (-4,8–1,4)
Célmagasság (SDS)	-1,19		-0,6		-0,76	
Elmaradás a célmagassághoz képest (SDS)	2,18	0,31	1,93	0,3	2,0	0,29
Kezdeti csontkor-elmaradás	1 év 11 hó	-	1 év 11 hó	-	1 év 11 hó	-

moltuk. Csontkor-meghatározás a nem-domináns kéz és csukló röntgenfelvétele alapján Greulich–Pyle-módszerrel történt.

A GHD diagnózisának felállítása az egyéb betegségek kizárása után a csontkor-retardáció mellett két stimulációs teszt során mért 10 ng/ml alatti GH-csúcs-koncentráció megállapításával történt. A provokációs tesztek közül első körben arginin-próbát, illetve két beteg esetében DOPA-próbát végeztünk. A diagnózis megerősítéséhez minden esetben ITT-t alkalmaztunk. A 31 esetben koponya-MR-vizsgálatra is sor került. A GHD-s betegek kezelését rekombináns humán növekedési hormon (GH) esti lefekvés előtt beadott subcutan adagolásával végeztük. A megkezdett hormonpótlást követően háromhavonta ellenőriztük a gyermekeket, a kezelés hatásosságát a növekedési ütem követésével monitorizáltuk. A GH adását abbahagytuk, amikor a növekedés sebessége 2 cm/év alá csökkent.

A terápia leállítását követően legkevesebb három hónappal kontrollvizsgálatok történtek. A GH-szekréciós kapacitás ismételt felmérése céljából szérum-IGF1-szint mérést és/vagy ITT-t végeztünk. Ezen felül 19 esetben oszteodenzitometria (ODM, a lumbalis gerinc (L2–L4) csontsűrűség vizsgálata Hologic DiscoveryA készülékkel) történt.

Az adatok karakterisztikájának elemzésére leíró statisztikát alkalmaztunk. Az összefüggések megállapítására Spearman-féle korrelációs próbát használtunk Microsoft Excel program segítségével, 5%-os szignifikanciaszintet alkalmazva.

Eredmények

Az átlagos kezelési időtartam 5,3 év volt, a leghosszabb 12,1 év, a legrövidebb pedig 11 hónap. A hormonpótlás időtartamának átlaga nem különbözött jelentősen a két nemnél, lányoknál 5,0, fiúknál 5,4 év volt. A terápia végén az átlag életkor 16,1, a medián 16,4 év (szélsőértékek 10,4–19,0). Lányok esetében az átlag 14,0, a medián 14,4 év (szélsőértékek 10,4–16,3), fiúknál az átlag 16,8, a medián 16,9 év (szélsőértékek 13,9–19,0).

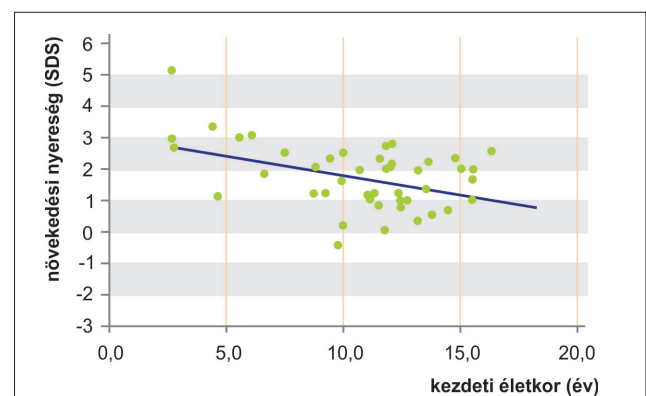
A kezelték kezdeti és végső testmagasságát, illetve a célmagasságok eloszlását tekintve azt láttuk, hogy a kezdeti testmagasság átlagosan -2,76 SDS volt (lányok esetében -3,37 SDS, fiúknál -2,53 SDS). A célmagasság lányoknál 159,9 cm-nek (-1,19 SDS), fiúknál 172,8 cm-nek (-0,60 SDS) adódott. A terápia kezdetén a magasság elmaradása a célmagassághoz képest átlagosan 2,0 SDS volt, lányoknál 2,18 SDS, fiúknál 1,93 SDS.

A hormonpótló kezelés végére a testmagasság átlaga -1,05 SDS, lányoknál -1,5 SDS, fiúknál -0,9 SDS lett. (A 47 betegből kettőnél fejeződött be a kezelés az epiphysis fugák záródása előtt.) A kezelés végé-

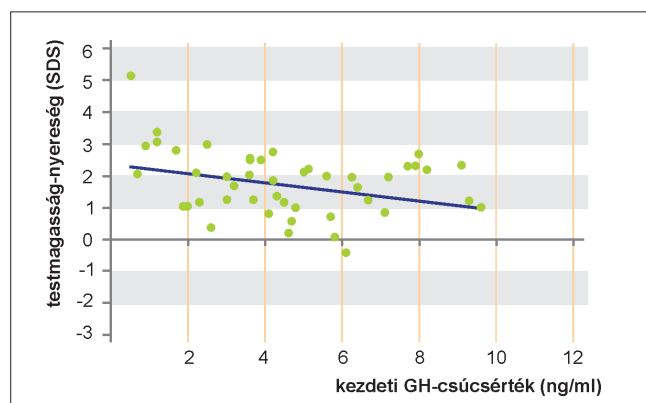
re a növekedési nyereség átlagosan 1,71 SDS volt. 25 gyermek behozta a növekedési elmaradását, és elérte a célmagasságot, 22 beteg viszont alatta maradt annak. A nemek között nem volt különbség, fiúknál 47%, lányoknál 46% érte el a célmagasságot (1. táblázat).

Megvizsgáltuk, hogy van-e összefüggés az elért testmagasság SDS nyereség és a hormonpótlás kezdési ideje között. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk ($p=0,009$, $\alpha=0,05$), vagyis minél korábban kezdjük el a kezelést, annál nagyobb a növekedési nyereség (1. ábra). [Kiugró értékek +5,16 SDS: 28. gest. hétre született spasticus tetraparesisben szenvedő leány (2,7 évesen 68 cm, -6,67 SDS; 10,5 évesen 130 cm, -1,51 SDS). A -1,77 SDS esetében a diagnózis a GHD mellett alkoholos fetopathia, familiaris alacsony növekedés (10 évesen 119,5 cm, -3,02 SDS; 17 évesen 143 cm, -4,79 SDS).]

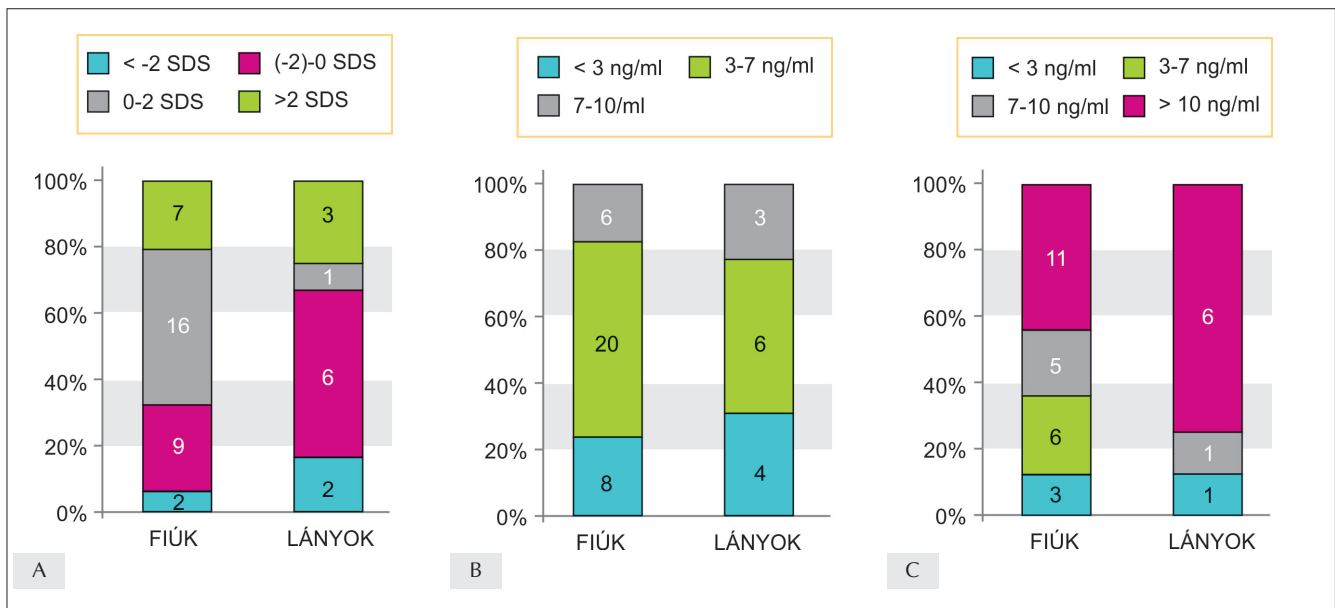
A diagnózis felállításakor végzett ITT során mért GH-csúcsértékek eloszlása a 3/B ábrán látható. A GH-csúcsértékek átlaga 4,58 ng/ml (szélsőértékek 0,52–9,6), lányoknál 4,80 ng/ml (szélsőértékek 0,52–9,6), fiúknál 4,50 ng/ml (szélsőértékek 0,7–9,1). Vizsgáltuk, hogy a GH-csúcsérték hogyan hat a kezelés végére elért testmagasság-nyereség mértékére. Szignifikáns negatív korreláció volt kimutatható ($p=0,043$, $\alpha=0,05$), vagyis minél



1. ábra: A gyermekek életkora a GH-pótlás kezdésekor és a növekedési nyereség közötti összefüggés a terápia végére



2. ábra: A kezdeti GH-csúcsérték és a terápia befejezésekor elért testmagasság-nyereség közötti korreláció



3. ábra: A: A szérumban IGF-1 szintek eloszlásának összehasonlítása fiúk és lányok esetében a terápia végén (46 gyermek). **B és C:** ITT során mért GH-csúcsérték eloszlása a terápia kezdetén (47 gyermek) és végén (33 adolescens)

nagyobb volt a GH-csúcsérték, annál kisebb volt a testmagasság-nyereség mértéke (2. ábra).

A diagnózis kimondásakor az átlagos csontkor-elmaradás egy év 11 hónap volt, a legjelentősebb elmaradás 5 év 7 hónapnak mutatkozott. A hypothalamus-hypophysis régió MR vizsgálata 31 betegnél történt meg: 14 esetben hypophysis hypoplasiát, egy gyermeknél részleges empty sellát, egy esetben ectopiás hypophysist vélelményeztek. A terápia befejeztével 19 gyermeknél történt csontsűrűségmérés. Nyolc esetben normális érték, 11 esetben viszont csökkent érték adódott, ami optimális szérumban Ca- és D-vitamin-szint mellett GH-igényre utal.

A GH-pótlás befejezését követően több mint egy hónappal egy beteg kivételével mindenkinél IGF1-szint-mérést végeztünk. Négy esetben (2 fiú, 2 lány) találtunk -2 SDS alatti értéket, 9 fiúnál és 6 lánynál -2 és 0 SDS közötti szintet, a többség (23

fiú, 4 lány) IGF1-értéke az átlagnál magasabb volt (3/A ábra). ITT 33 gyermeknél történt. A GH-csúcs átlaga 11,21 ng/ml-nek (szélsőértékek 1,29–28,43) adódott, 3 fiúnál és egy lánynál 3 ng/ml alatti értéket mértünk (3/C ábra).

Megbeszélés

Sävendahl 2019-ben egy európai és egy amerikai vizsgálat eredményeit ismertette, mely 2002 és 2016 között növekedési hormonnal kezelt összesen 37558 beteg adatait tekintette át, akik közül 15 721 GHD-s gyermek volt. Adataikat az általunk vizsgált betegek eredményeivel összevetve megállapíthatjuk, hogy klinikánkon a diagnózis felállítása 2,6, illetve 0,6 évvel később történt meg, részben ennek tulajdoníthatóan a kezdeti testmagasság elmaradása 0,2 és 0,77 SDS-sel jelentősebbnek bi-

2. táblázat: Leíró statisztika jellegű adatainknak és a kezelés előtti GH-csúcs nemi eloszlásának összehasonlítása Sävendahl és munkatársainak eredményeivel (7)

	Európai tanulmány		Amerikai tanulmány		Saját betegeink	
Életkor a diagnóziskor	9,12 év		11,09 év		11,7 év	
Kezdeti testmagasság elmaradás	-2,55 SDS		-1,98 SDS		-2,75 SDS	
Prepubertás a diagnóziskor	84%		69%		66%	
Célmagasság	-0,65 SDS		-0,47 SDS		-0,76 SDS	
Fiúk aránya	66%		74%		72%	
Kezdeti GH-csúcsérték	4,72 ng/ml		6,39 ng/ml		4,58 ng/ml	
Kezelés előtti GH- csúcsérték	Fiúk	Lányok	Fiúk	Lányok	Fiúk	Lányok
<7 ng/ml	67%	33%	75%	25%	72%	28%
>7 ng/ml	66%	34%	76%	24%	67%	33%



zonyult. A GH-pótlás indítása betegeink esetében csak 66%-ban kezdődött meg a prepubertás korban, szemben a nemzetközi irodalomban szereplő 84 és 69%-kal. A célmagasság a nálunk gondozottaknál (-0,76 SDS) alacsonyabb volt, mint az említett tanulmányok esetében (-0,65 és -0,47 SDS). A nemek eloszlását tekintve 47 betegünk közül 34 fiú (72%), ehhez hasonlóan Sävendahl beszámolójában, valamint több korábbi közleményben is megfigyelték a fiúk nagyobb arányát. A kezdeti GH-csúcsértékek nemi eloszlásában mi sem találtunk különbséget az irodalmi adatokhoz hasonlóan (2. táblázat) (7).

Betegeink életkora a terápia kezdetén negatív korrelációt mutatott a végső testmagasság-nyereséggel. Polak tanulmányával egybevégezve a mi adataink is alátámasztják, hogy minél korábban kezdjük el a GH-hiányos gyermek kezelését, annál nagyobb testmagasság-nyereség várható a terápia végére (8).

A hormonpótlás előtt megállapított alacsonyabb GH-csúcsérték több növekedési nyereséghez vezetett ezen gyermekeknél. Az itt bemutatott viszonylag gyenge korreláció a minta kibővítésével valószínűleg megerősíthető, ugyanakkor a hypophysis GH-szekréciónak kapacitása mellett jelentős tényező a GH hatása is az alacsonytermet kialakulásában, vagyis „spektrumbetegségről” van szó.

Összefoglalás

A II. Sz. Gyermekklinikán gyermekkori GHD-val kezelt betegek elérték a magyar felnőttek testmagasság referenciatartományát. A hormonpótlás befejezése után a páciensek többségének az IGF1-szintje az elvárt referenciatartományban maradt, csak négy fiatalnál volt szükség a kezelés folytatásának mérlegelésére, mert IGF1-szintjük -2 SDS alá esett. Egyikük GH-csúcsértéke az ITT ismétlése során 3 ng/ml alatt maradt, ami alapján perzisztens GHD volt megállapítható, így őt tovább irányítottuk belgyógyászati endokrinológiai szakrendelésre a kezelés folytatása céljából. Ez az arány lényegesen eltér a továbbkezelendők – nemzetközi szakirodalomból ismert – arányától, ami azzal magyarázható, hogy ez a tanulmány egy gyermekendokrinológus gondozottjainak az adatait mutatja be egy limitált időperiódusban.

A nemzetközi irodalomban leírtakhoz viszonyítva az általunk vizsgált gyermekeknél átlagosan későbbi életkorban történik meg a GHD diagnózisának felállítása, ami azért érdemel kiemelt figyelmet, mert mint láthattuk a betegek életkora a terápia kezdetén összefüggést mutat a végső testmagasság-nyereséggel. Nagyon fontos tehát, hogy a GHD diagnózisát minél előbb megállapítsuk, a hormon pótlását időben megkezdjük, és a kezelés éveit során a gyermekkel és családjával a megfelelő együttműködést fenntartsuk.

Summary

Data on our patients cared for due to childhood growth hormone deficiency

Széchenyi R, et al; 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

The data of 47 patients all of whom had been under care at the 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University due to childhood growth hormone deficiency had been reviewed. All of these patients' puberty had been completed between 09/2009 and 09/2019. We found a negative correlation between the onset of growth hormone replacement and the height achieved. Low growth hormone peaks at the time of diagnosis were associated with greater height gain at the end of treatment. In connection to the retesting of childhood growth hormone deficiency, only one child had permanent growth hormone deficiency. Comparing our results with the data in the international literature, it can be stated that the children we examined are diagnosed at a later age on average, which reinforces the importance of the topic.

KEYWORDS short stature, growth hormone deficiency, transition

Irodalom

1. Murray PG, Dattani MT, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Archives of disease in childhood. 2016;101(1):96-100.
2. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adulthood. Eur J Endocrinol. 2005; 152(2):165-70.
3. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. Horm Res Paediatr. 2016; 86:361-97.
4. Péter F, Muzsnai Á. Növekedés. In: Péter F, Blatniczky L, Halász Z, Muzsnai Á. Endokrin betegségek a gyermekkorban. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2019:94-5.
5. Sallai Á. Kinőhet-e a gyermekkori növekedési hormonhiány? Tranzíció, avagy a gyermekgyógyász és a belgyógyász kooperációja a növekedési hormonhiányos betegek gondozásában. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle. 2020; 25:36-9.
6. Joubert Kálmán DS, Gyenis Gyula, Éltető Ödön, et al. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig I. Központi statisztikai hivatal népeség tudományi kutatóintézet, Budapest. 2006.
7. Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet(R) IOS and ANSWER Program. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(10):4730-42.
8. Polak M, Blair J, Kotnik P, et al. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. Eur J Endocrinol. 2017; 177(5):421-9.



Útravaló tudnivaló

- Az alacsony, GHD-ra gyanús gyermekek kivizsgálását minél korábban el kell kezdeni a korai diagnózis felállításának érdekében, hiszen a korábban elkezdett hormonpótlás biztosítja a legjobb felnőttkori testmagasság elérését.
- A gyermekkorra jellemző magasságnövekedés befejeződése után a GH-nak a megfelelő csonttömeg, továbbá a jó metabolikus profil és az általános jó közérzet fenntartásában van fontos szerepe.
- A gyermekkori GHD újraértékelésekor, ha az IGF1-szint alacsony és/vagy az ITT során 5 ng/ml (egyes ajánlások szerint 5,6 ng/ml) alatti a GH-csúcskoncentráció, követni kell a fiatalokat. Rutinból nem ajánlott a GH adása, de a későbbiekben szükségessé válhat, emiatt ezen fiatalok felnőtt gondozásba irányítása ajánlott.

Tesztkérdések

1. A növekedéshormon-hiány diagnózisa milyen kritériumokon alapul?

- A növekedés progresszív elmaradása
- Egyéb kimutatható ok hiánya
- Elégtelen növekedéshormon-termelési kapacitás
- Csontkor-retardáció
- Mindegyik

2. Mikor nem számíthatunk perzisztens növekedéshormon-hiányra?

- TSH, LH, FSH hiányakor
- TSH, LH, FSH, prolaktin és ADH hiányakor
- Genetikai vizsgálattal igazolt mutáció okozta GHD esetén
- Idiopathiás, izolált GHD esetén
- A hypothalamus-hypophysis régió szerkezeti rendelleneségekor

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!



Szemléletváltás és legújabb eredmények a gerincferdülés kezelésében, a korai felismerés jelentősége

TOVÁBBKÉPZÉS GYERMEKORVOSOKNAK, VÉDŐNŐKNEK, GYÓGYTORNÁSZOKNAK
Szervező: Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinika – Vertebra Alapítvány



- Miért lehet hatékony a fűzőkezelés a gerincferdülés kezelésében?
- Milyen mozgásterápiára van szükség scoliosis esetén?
- Miért nem igaz, hogy az úszás eredményes a gerincferdülés kezelésében? Miért nem elég a gyógytestnevelés?
- Ha a csecsemő ferdén tartja a fejét, lehet, hogy csigolyafejlődési rendellenessége van?
- Létezik gerincferdülés esetén műtéti kezelés? Akár kisgyermekkorban is?

Továbbképzésünk mindezekre a kérdésekre választ ad, és a legnaprakészebb információkat, tudást mutatja be a gerincferdülés konzervatív és műtéti kezelésével kapcsolatban. A tanfolyam tisztázza az alapvető fogalmakat, a diagnosztika, a szűrés legfontosabb kérdéseit, bemutatja az evidence based kezelési módokat és azok eredményeit - a terület legnevesebb szakértőinek előadásában.

Időpont, helyszín: 2022.09.17., 9-17 óráig, Budapest (részletes helyszín információk később)

A továbbképzés díja: 12.000 Ft

Akkreditáció: 16 pont

Jelentkezését ide várjuk 2022.08.10-ig: Schuster Barbara, Vertebra Alapítvány (info@gerincferdules.hu)
Ezt követően megküldjük részletes tájékoztatónkat.



A szteroid-21-hidroxiláz-defektus klinikai megjelenési formái

Földházi Györgyi dr., Gellén Balázs dr.

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekek Egészségügyi Központ
(Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Földházi Györgyi dr.
6725 Szeged Korányi fasor 14-15.
E-posta: gyorgyifoldhazi@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) a kortizolbioszintézis defektusa következtében kialakuló betegségcsoport, melynek leggyakoribb oka a szteroid-21-hidroxiláz enzim defektusa. A jelen közleményben bemutatott eseteken keresztül áttekintjük ennek jellemzőit és a megfelelő kezelését. A CAH-os betegek ellátása multidiszciplináris feladat, így a betegség diagnózisa és kezelése során számos szakterület (háziorvos, gyermekgyógyász, endokrinológus, genetikus, sebész, nőgyógyász, pszichológus) szoros együttműködése elengedhetetlen.

KULCSSZAVAK congenitalis adrenalis hyperplasia, szteroid-21-hidroxiláz defektus, 17-hidroxiprogesteron, sóvesztő adrenalis krízis, szteroidpótlás

Bevezetés

A szteroid-21-hidroxiláz-deficiencia (21-OHD) egy autoszomális recesszíven öröklődő betegség, amiért a szteroid-21-hidroxilázt (21-OH) kódoló gén mutációi a felelősek, melyek a congenitalis adrenalis hyperplasiás esetek 95%-át okozzák. Az enzim aktivitásától függően megkülönböztetünk klasszikus sóvesztő (SW-CAH) és egyszerű virilizáló (SV-CAH), valamint nem klasszikus formákat (NC-CAH).

Esetismertetés

Eset 1

Egy 2 hetes fiúcssecsemőt aluszékonyság miatt hozta az édesanyja ambulanciánkra. A csecsemő a 39. terhességi hétre, 3640 grammal, Apgar 10-10 állapotban, elhúzódó táulás miatt császármetszés során született. Intrauterin infekció (hüvelyváladékból *Streptococcus agalactiae* tenyésztett) gyanúja miatt 3 napig parenterálisan ampicillin terápiában részesült. Édesanyja egy napja észlelte, hogy etetésekhez csak kifejezett fizikális ingerrel ébreszthető a csecsemő, és adagjait is csak lassan fogyasztja el. A fizikális vizsgálat során bágyadt, aluszékonyság csecsemőt láttunk, egyéb kóros eltérés nélkül. Laboratóriumi vizsgálattal súlyos hyponatraemia (Na: 122 mmol/l), hyperkalaemia (K: 8,6 mmol/l), hypo-

glykaemia (1,7 mmol/l) és metabolikus acidosis igazolódott (pH: 7,1 mmol/l, HCO₃: 15 mmol/l). Intenzív osztályunkon kezelését intravénásan nagy dózisú hidrokortizon, glükóz- és elektrolitpótlással azonnal megkezdtük. A hidrokortizont az első napon 6 óránként kapta iv., majd a szájon át történő adagolásra lehetett áttérni (15 mg/m²/nap). Ekkor terápiáját fludrokortizonnal egészítettük ki 0,07 mg/kg/nap dózisban. Az infúziós kezelés elhagyását követően orálisan pótoltuk a nátrium-kloridot (NaCl) is. A metabolikus állapot fokozatosan rendeződött. A később megérkező, rendkívül magas szérumszintű 17-hidroxiprogesteron-szint (17-OHP) (101 nmol/l), a mérhetetlenül alacsony szérumszintű kortizol-értékkel együtt a CAH sóvesztő, klasszikus formáját igazolták. A diagnózis genetikai alátámasztása még folyamatban van.

Eset 2

Egy 15 éves serdülő lányt a bőrgyógyász irányított ambulanciánkra hirsutismus és súlyos acnés tünetekkel. Anamnézisében komolyabb betegség nem szerepelt. Serdülése a következő ütemben zajlott: adrenarche 10 éves korban, telarche 11 évesen, menarche 13 évesen, azóta is rendszeres ciklusokkal. A korának megfelelően fejlett lánynál fokozott szőrnövekedés volt látható az arcon, a köldök körül, a combon, az orcákon pedig súlyos acne konglobata. Kezdetben határértéken lévő 17-OHP (6,8 nmol/l) értéket lehetett mérni. ACTH-terhelés

(intravénásan 250 µg szintetikus ACTH adás) során 60 perc elteltével a 17-OHP értéke 100 nmol/l feletti értékre emelkedett, ami diagnosztikus volt, valamint a 21-dezoxikortizol, androsztendion (A4) és dehidro-epiandroszteron (DHEA) is enyhén megemelkedtek.

Kortizolhiány vagy elektroliteltérés nem állt fenn. A genetikai vizsgálat igazolta, hogy a gyermek kompond heterozigóta formában hordozza a CYP21A2 gén I172N és V281L mutációkat. A kezelést hidrokortizonnal kezdtük 8 mg/m²/nap dózisban és a bőrgyógyász pedig lokálisan A-vitamin-származékkal kezelte arc bőrét. Így részleges javulást lehetett elérni, azonban a hirsutismusban egyértelmű változást nem lehetett észlelni, ezért – az aktív szexuális életet élő lánynál – a szteroid terápia leállítottuk, és antiandrogén hatású orális fogamzásgátló (OAC) kezelés indult a szülő beleegyezésével, mely hatékonynak bizonyult.

Megbeszélés

A CAH egy autoszomális recesszíven öröklődő, a kortizol-bioszintézis defektusa következtében kialakuló betegségcsoport. A CAH incidenciája 1:14 000–18 000 (1). Leggyakoribb formája a 21-OH enzim defektusa, amely az esetek 90–95%-áért felelős. Hátterében a 6-os kromoszóma rövid karján található CYP21A2 gén különféle mutációi állnak (2). A CYP21A2 mellett helyezkedik el az inaktív pszeudogén, a CYP21P, mellyel 98%-ban homológ. A CYP21A2 legtöbb mutációja a pszeudogénen is megtalálható, de onnan aktív enzim nem íródhat át. Azonban ez a megkettőződés hajlamosít a „de novo” mutációk kialakulására, valamint a mutációk azonosítását is megnehezíti. A 21-OHD-ban szenvedő betegek több, mint 95%-ában a 10 leggyakoribb mutáció mutatható ki (3). A CAH tünetei és súlyossága egy folyamatos spektrumot alkotnak a 21-OH enzim maradék aktivitásától függően és szoros genotípus-fenotípus korreláció figyelhető meg: a nulla enzimaktivitást okozó deléciók súlyos, sóvesztő formát eredmé-

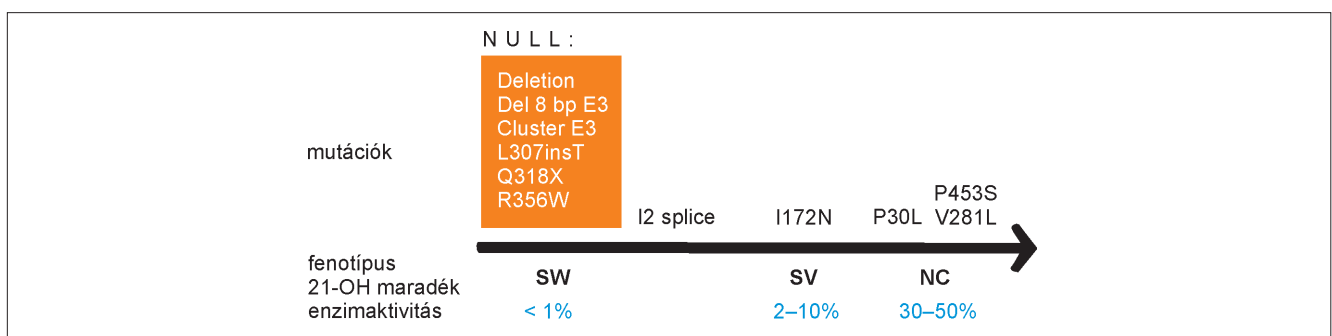
nyeznek, míg pl. az I172N mutáció egyszerű virilizáló forma kialakulásával jár (4, 5) (1. ábra). Az NC-CAH betegek többsége kompond heterozigóta, vagyis két alléljukon eltérő mutációk találhatók, mint ez a második esetünkben is megfigyelhető. Ilyen esetben a beteg fenotípusát az enyhébb mutáció határozza meg.

A 21-OH csökkent aktivitása miatt az ACTH-termelés kompenzatórikusan fokozódik, így a mellékvesekéreg krónikus hyperplasiája alakul ki. A 21-OH feladata a szteroid-bioszintézisben a 17-OHP → 11-dezoxikortizol, valamint a progesteron → 11-dezoxikortikoszteron átalakítás, vagyis mind az aldosteron-, mind a kortizol-szintézisben szerepet játszik (2. ábra).

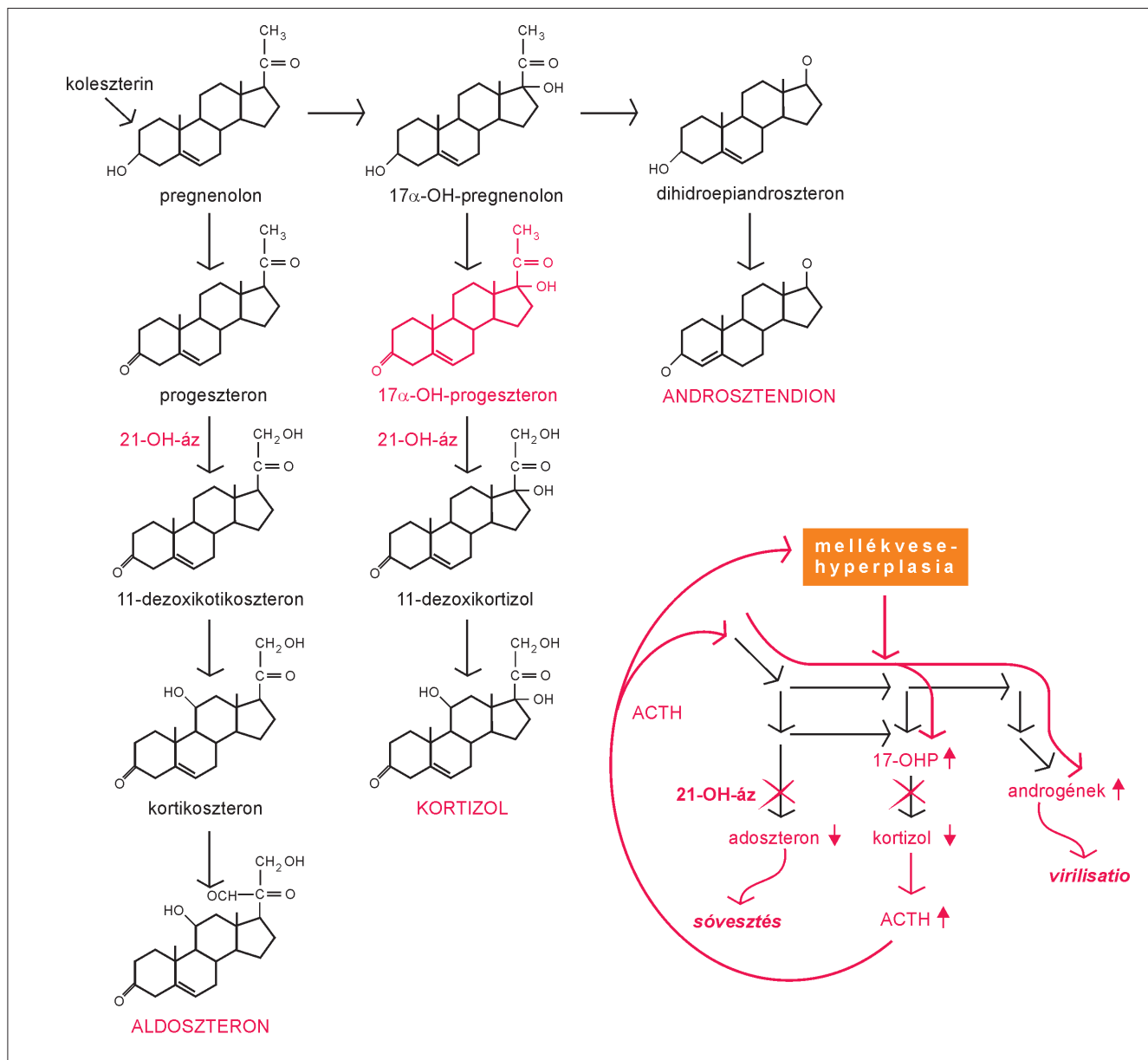
Klinikailag megkülönböztetünk klasszikus és nem klasszikus formákat (1. táblázat). Kevesebb, mint 1% alatti maradék enzimaktivitás esetén SW-CAH forma alakul ki, mely életveszélyes, sóvesztő adrenális krízisállapotot eredményezhet a kortizol- és aldosteronszintézis teljes hiánya miatt (6). Újszülött korban súlyos hyponatraemia, hyperkalaemia, hypoglykaemia, hypovolaemiás sokk alakulhat ki, az excesszív androgén termelés pedig korai virilizációhoz vezet. Ez lányokban már születéskor figyelemfelhívó, emiatt a CAH-os újszülött fiúk vannak nagyobb veszélynek kitéve (7).

A SV-CAH 1–5%-os 21-OH maradék enzimaktivitás mellett alakul ki. Az elektroliteltérés kialakulása nem, de a korai virilizáció jellemző ezeknél a betegeknél is. Így lányoknál akár már korábbi életkorban is, de általában 3 és 7 éves kor között diagnosztizálják korai szemérem és/vagy hónaljzsőrzet, acne megjelenésével, felgyorsult hosszúnövekedéssel.

A nem klasszikus formák (NC-CAH) előfordulása gyakoribb, a kaukázusi népcsoportban 1:500–1:1000, de bizonyos izolált népcsoportokban akár 1–2% is lehet pl. az askenázi zsidók körében (1). A NC-CAH későbbi életkorban manifesztálódik. Ilyenkor az enzim legalább 20–50 %-os maradék aktivitással működik, ezért nincs abszolút kortizol- vagy aldosteronhiány. A tüneteket az androgéntöbblet miatt kialakuló enyhe vagy mérsékelt elvál-



1. ábra: A CYP21A2 gén leggyakoribb mutációi és a kialakult CAH klinikai megjelenési formái a szteroid-21-hidroxiláz maradék enzimaktivitása szerint (Forrás: Wedell A: Molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency. Endocr Dev. 2011;20:80-87.) CAH: congenitalis adrenalis hyperplasia, SW: sóvesztő CAH, SV: egyszerű virilizáló CAH, NC: nem klasszikus CAH

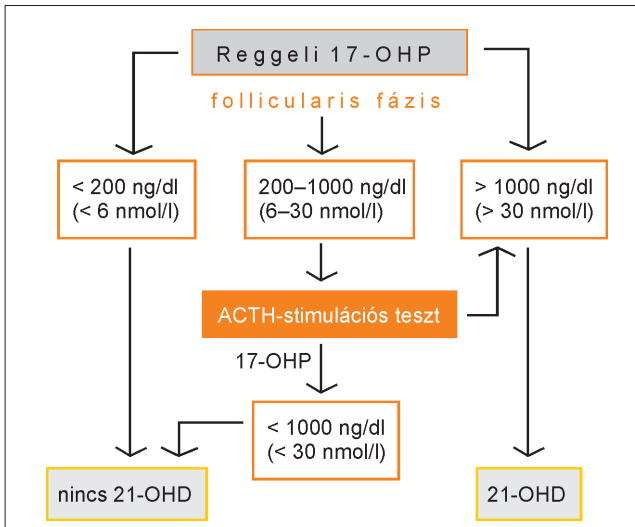


2. ábra: A mellékvese szteroidogeneze és a szteroid-21-hidroxiláz enzim blokk helye, a klasszikus szteroid-21-hidroxiláz -deficiencia jellemző hormonális mintázata és következményei (Forrás: Doleschall M, Török D, Mészáros K, et al. Szteroid-21-hidroxiláz-deficientia, a congenitalis adrenalis hyperplasia leggyakoribb oka. Orv Hetil. 2018; 159:269-77.) 21-OH-áz: szteroid-21-hidroxiláz, 17-OHP: 17-hidroxiprogesteron

1. táblázat: Szteroid- 21-hidroxiláz-defektus klinikai formái, jellemzői és terápiája

	Klasszikus CAH		Nem klasszikus CAH	
	Sóvesztő CAH	Egyszerű virilizáló CAH	Tünetes	Kriptogén
21-OH enzim-aktivitás	< 1%	1–5%	20–50%	
Tünetek kezdete	5–15 nap	3–7 év	serdülő	-
Leggyakoribb tünetek	hányinger, hányás, apátia, sokk, virilizmus	felgyorsult növekedés, korai virilizmus	hirsutismus, cikluszavar, akne, virilizmus	-
Terápia	hidrokortizon fludrokortizon +/- NaCl	hidrokortizon	hidrokortizon, OAC	-

CAH: congenitalis adrenalis hyperplasia, OAC: orális antikonceptív, 21-OH: szteroid-21-hidroxiláz, NaCl: nátrium-klorid



3. ábra: CAH diagnosztikai útmutató: ha a reggel 8-kor vett 17-OHP szint 6 nmol/l felett van, ACTH stimulációs teszt javasolt. Ha az ACTH teszt során a 17-OHP szint 30 nmol/l alatt marad, nem valószínű 21-OHD fennállása. Amennyiben a 17-OHP szint a 30 nmol/l értéket bazálisan vagy az ACTH stimulációs tesztet követően meghaladja, 21-OHD valószínű (Forrás: Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:4043-88.) 17-OHP:17-hidroxiprogesteron, 21-OHD: szteroid-21-hidroxiláz defektus

tozások dominálják, mint a hirsutismus, acne, menstruációs zavar vagy felnőttkorban a fertilitási zavarok. A kriptogén formára általában családi szűrés alkalmával derül fény, tünetet nem okoz, kezelést nem igényel (3).

A diagnózis felállítása a típusos tüneteken kívül minden esetben a szteroid-bioszintézisben kialakult blokk előtti prekursor, a 17-OHP szérumszintjének mérésével történik, elsősorban immunológiai módszerekkel (ELISA, DELFIA) (1). A 17-OHP diurnális változása miatt mérése reggel 8 óra előtt javasolt, menstruáló betegeknél pedig a follicularis fázisban. A klasszikus formák esetén általában már a bazális érték is jelentősen emelkedett, de stimulációval, a 15 µg/kg (max. 250 µg) dózisban intravénásan beadott szintetikus ACTH-val a 60. percre ennek többszörösét mérhetjük (3. ábra). A teszt elvégzése során a kortizol mérése is feltétlenül szükséges, de a teljes differenciáláshoz a 11-dezoxikortikoszteron, 11-dezoxikortizol, 17-OH-pregnenolon, DHEA, A4, tesztoszteron értékelése is javasolt. Magyarországon 1978 óta van lehetőség vérfoltmintából 17-OHP meghatározásra Súlyom professzor úr munkássága révén, ez kezdetben radioimmunoassay módszerrel történt. Ma már e vizsgálatot folyadékromatográfiás elválasztást követően tandem tömegspektrometriás módszerrel végzik (LC-MS/MS). A vérminta feldolgozása minden más diagnosztikai módszernél gyorsabban történik, így az adekvát terápia korán elkezdhető a további vizsgálati eredmények megérkezé-



4. ábra: Sürgősségi kártya hypoadreniás sóvesztő krízis ellátásához (Forrás: Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság honlapja)

ség. A LC-MS/MS módszerrel mind szérumból, mind vérfoltból szteroidprofil-vizsgálat végezhető a diagnózis megerősítéséhez és a betegek nyomon követéséhez. A manapság könnyebben elérhető genetikai vizsgálatok segítenek a pontos diagnózis felállításában (ez jelenleg Magyarországon a SE Genetikai és Endokrinológiai Laboratóriumában történik, prof. dr. Patócs Attila vezetésével). Fontos, hogy a CAH-os gyermekeken kívül a szülők genetikai szűrése és tanácsadása is történjen meg. Ennek legnagyobb jelentősége egy újabb terhesség esetén van. A képalkotó vizsgálatok csak a diagnózis megerősítésére szolgálnak, de negatív eredményük nem zárja ki a CAH diagnózist (7).

A CAH kezelésnek két alappillére van: egyrészt a kortizol- és a mineralokortikoid-szubsztitúció, másrészt a hiperandrogén állapot szupprimálása. A glükokortikoid-pótlás adagja 8–15 mg/m²/nap hidrokortizon két-három részletben. Kezdetben magasabb dózisra lehet szükség, de törekedni kell a legkisebb adagra, ami lehetséges a szuppresszió eléréséhez. Hosszú hatású szteroidok (predni-



zolon, dexametazon) az aktív növekedési idő alatt nem jöhetnek szóba, mert a növekedésre káros hatással vannak. SW-CAH-ban fludrokortizon adása 0,05–0,2 mg/nap dózisban szükséges, továbbá az első években NaCl-pótlásra is szorulnak ezek a betegek. Az SV-CAH-os betegek mineralokortikoid- és NaCl-pótlást nem igényelnek. Súlyos virilizáció esetén genitoplasztikára is szükség lehet (1, 3). 10 éves kor felett fiúknál évente here-ultrahang-vizsgálat javasolt az „adrenalis rest tumor” (TART) kizárására. A TART egy ACTH-függő, benignus tumor, melyet a herékben található adrenocorticalis sejtek túlbujánzása okoz. Rosszul kezelt CAH-os betegek 40–94%-ában alakul ki, és a herefunkciót irreverzibilisen károsíthatja (9).

Krízisállapot (láz, betegség, műtét) fennállásakor a hidrokortizon dózisát emelni kell 2–3-szorosára, napi 6–8-szori beadással. Amennyiben szájon át nem oldható meg a megfelelő pótlás, akkor par-enterális úton történjen. Minden CAH-os gyermeket el kell látnunk sürgősségi kártyával, amelyen az ilyenkor alkalmazandó terápiás protokoll szerepel (4. ábra), továbbá hidrokortizon injekcióval. A saját gyakorlatunkban a szülőknek megtanítjuk az ambulancián az intramuszkuláris injekció beadását a gyermeküknek, hogy kritikus esetben (pl. láz, enterális infekció) ez ne jelentsen nehézséget az elsődleges egészségügyi ellátó megérkezéséig. A szülők teljeskörű tájékoztatását segíti továbbá egy kézikönyv, mely bárki számára elérhető és ingyen letölthető online formában az ENDOPED Alapítvány weboldaláról (C.Y. Hsu és Dr. Scott A. Rivkees: Congenitalis Adrenalis Hyperplasia Szülői Kézikönyv).

A tünetet okozó NC-CAH esetében a kezelés elsődleges szempontja a hiperandrogén állapot mérséklése. A növekedés végéig ezt csökkentett dózisu glükokortikoid (6–8 mg/m²/nap) adásával érhetjük el (10). Serdülőkorban, főleg ha a hirsutismus az elsődleges panasz, az antiandrogén hatású orális fogamzásgátló kezelés jobb eredményt igazolt, mint a glükokortikoid terápia (11). Természetesen mérlegelni kell mindkét kezelés előnyét és kockázatát, majd a szülővel és a serdülővel is egyeztetni.

A kozmetikai és bőrgyógyászati kezelések is sokat segítenek.

A terápia beállítását szorosan és rendszeresen kell monitorizálni, a rendelkezésre álló vizsgálati lehetőség szerint szérumból vagy szűrőpapíros mintából szteroidprofil-vizsgálattal. A szűrőpapíros szteroidprofil-vizsgálat során napi 5–6 mintát is küldenek a betegek, így látható a szteroidszintek (17-OHP, A4, 21-dezoxikortizol, 11-dezoxikortizol) változása a nap folyamán. Azonban nemcsak a laboratóriumi értékeket (szteroidok, elektrolitok), hanem a szomatikus fejlődést és a biológiai kor (csontkor vizsgálat) alakulását is nyomon kell követni. A CAH-os betegek gondozása során mind a szülők, mind a gyermek pszichés támogatását is biztosítanunk kell (12).

Következtetés

Az eseteinken keresztül azt szeretnénk hangsúlyozni, hogy a 21-OHD a széles spektrumú klinikai kép miatt olyan állapot, amire mind az újszülöttkori sóvesztő szindróma, mind egy pubertás korban jelentkező hiperandrogén állapot esetén gondolni kell, a mihamarabbi helyes diagnózis felállítása és a megfelelő terápia elkezdése érdekében. Irodalmi adatok alapján a SW-CAH mortalitása 2–4-szeres az egészséges populációhoz viszonyítva (13). Rendkívül fontos tehát ennek a betegcsoportnak az időben történő kiszűrése a morbiditás és a mortalitás csökkentése érdekében (14). Világszerte már számos országban az újszülöttkori anyagcserezsűrésnek része a 17-OHP vérfoltvizsgálat. A 48–72 órás életkorban levett mintát immunológiai módszerrel feldolgozzák. A határértéket meghaladó 17-OHP-érték esetén a második szűrés egy szteroidprofil-meghatározással történik LC-MS/MS módszerrel. Ezáltal a CAH diagnózisáig eltelt idő lerövidül és a terápia megkezdésével a sóvesztő adrenalis krízis kialakulása megelőzhető. Magyarországon egyelőre még nem vezették be az újszülöttkori CAH-tömegszűrést, és bár vannak erre vonatkozó tervek, a megvalósulás ideje bizonytalan.

Summary

The clinical features of steroid-21-hydroxylase deficiency

Földházi Gy MD, Gellén B MD; Department of Pediatrics, University of Szeged, Hungary

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of genetic disorders caused by a defect in steroid biosynthesis. The most common cause is the deficiency of steroid-21-hydroxylase, which can cause classical and non-classical forms of CAH. Through our cases, we review the main symptoms, the most important elements of diagnosis and the adequate therapy in CAH. The patient with CAH requires a multidisciplinary approach: the specialists in internal medicine, pediatrics, endocrinology, surgery, obstetrics-gynecology, genetic diagnostics and psychology need to work together.

KEYWORDS congenital adrenal hyperplasia, steroid-21-hydroxylase deficiency, 17-hydroxyprogesterone, salt-wasting adrenal crisis, steroid replacement

Irodalom

1. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:4043-88.
2. Garami M, et al. Magyarországi 21-hidroxiláz defektusos gyermekek genotípusának meghatározása. Gyermekgyógyászat. 2000; 4:354-9.
3. Péter F, Blatniczyk L, Halász Z, Muzsai Á. Endokrin betegségek gyermekkorban. 2. kiadás. Budapest: Semmelweis Kiadó. 2019.
4. Doleschall M, Török D, Mészáros K, et al. Sztteroid-21-hidroxiláz-deficiencia, a congenitalis adrenalis hyperplasia leggyakoribb oka. Orv Hetil. 2018; 159: 269-77.
5. Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia—a continuum of disorders. Lancet. 1998; 352:752-4.
6. Sperling MA. Pediatric Endocrinology. 4th ed. UK: Elsevier Books. 2014.
7. Yau M, Gujral J, New MI. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis and emergency treatment. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA). 2019.
8. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. N Engl J Med. 1997; 337:1285-92.
9. Waad M, Mohamed AS, Abdulmoein EA. Testicular adrenal rest tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. Saudi Medical Journal. 2021; 42:986-93.
10. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. Hum Reprod Update. 2017. 23:580-99.
11. De Vries L, Baum M, Horovitz M, et al. Management of fully pubertal girls with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: glucocorticoids versus oral contraceptives. Endocr Pract. 2022; 28:44-51.
12. Falhammar H, Frisen L, Norrby C, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E2715-E2721.
13. Malouf MA, Inman AG, Carr AG, et al. Health-related quality of life, mental health and psychotherapeutic considerations for women diagnosed with a disorder of sexual development: congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol. 2010. 253465.
14. Navardauskaitė R, Banevičiūtė K, Songailienė J, et al. Impact of newborn screening on clinical presentation of congenital adrenal hyperplasia. Medicina (Kaunas). 2021; 57:1035.

Útravaló tudnivaló

- A CAH egy autoszomális recesszív módon öröklődő, a kortizol-bioszintézis defektusa következtében kialakuló betegségcsoport.
- Leggyakoribb oka a 21-OH enzim defektusa, mely klasszikus és nem klasszikus formában jelentkezhet az enzim aktivitásától függően.
- A sóvesztő adrenalis krízis egy életveszélyes állapot, melyben azonnali szteroidpótlás szükséges az elektrolit- és glikózpótláson kívül.

Tesztkérdések

1. CAH-ra utaló laboratóriumi eltérések:

- a) bazális 17-OHP reggeli mérésből 56 nmol/l
- b) szintetikus ACTH iv. beadását követően 60 perccel mért 17-OHP 120 nmol/l
- c) Na: 122 mmol/l, K: 8,2 mmol/l VC: 2,1 mmol/l kortizol: 7 nmol/l reggeli mérésből
- d) egyik sem
- e) mindegyik

2. Sóvesztő adrenalis krízisben a legfontosabb kezelés:

- a) hidrokortizon, glükóz-és NaCl-pótlás
- b) L-thyroxin
- c) OAC
- d) inzulin
- e) ibuprofen

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

Vásárhelyi Barna

BEVEZETÉS A LABORATÓRIUMI MEDICINÁBA

A klinikai laboratóriumokban használt több száz paraméter és vizsgálat alapjainak rövid összefoglalása. Orvostanhallgatóknak, szakvizsgára készülőknak készült útmutató, segítséget ad a tanulmányaikhoz és a gyógyító tevékenységükhöz. **Negyedik, javított kiadás**

Oldalszám: 432 oldal ■ Ára: 4990 Ft


www.semmelweisikiado.hu

Noonan-szindróma családi halmozódása

Niederland Tamás dr.

Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Gyermekosztály, Győr (Főigazgató: Jávorka László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Niederland Tamás dr.
9024 Győr, Vasvári Pál u 2-4
E-posta: niederlandt@petz.gyor.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A Noonan-szindróma legtöbbször autoszomális domináns módon öröklődő, multiszisztémás elváltozásokkal járó megbetegedés. Típusos az arc megjelenési formája. A betegség motoros fejlődés késésével, tanulási nehézséggel, congenitalis szívfejlődési rendellenességgel, legtöbbször pulmonalis stenosis, vesefejlődési rendellenességgel, cryptorhismussal, csontvázeltéréssel, alacsonynövés, hematológiai, véralvadási eltérésekkel, lymphoedemával járó kórállapot. Molekuláris genetikai módszerrel az érintettek 50%-ában a PTPN11 gén 3. exon Asp106Ala mutációja mutatható ki. Bemutatunk egy családot, ahol a nagypapa, a 6 gyermek közül 5 és 3 unoka mutatta a Noonan-szindróma fenotípusos jegyeit. Minden érintettél ki lehetett mutatni a 3. exon Asp106Ala mutációt. Komplex gondozással, időben megkezdett növekedési hormon kezeléssel normál életvitel, normál testmagasság biztosítható az érintetteknek.

KULCSSZAVAK Noonan-szindróma, arceltérések, pulmonalis stenosis, alacsonynövés, PTPN 11 gén mutáció, növekedési hormon kezelés

Bevezetés

A Noonan-szindróma (NS) döntő többségben autoszomális dominánsan öröklődő (de recesszíven öröklődő kórforma is előfordul), multiszisztémás, változatos fenotípussal megjelenő kórállapot. Sporadikusan és familiárisan előforduló kórformái ismertek.

Előfordulása meglehetősen gyakori 1: 1000–2500. Első leírója J. Noonan gyermekkardiológus volt (1). A változatos klinikai tüneteket az 1. táblázat tartalmazza. Jellegzetes és életkortól függően rendkívül változatos az arckarakter megjelenése.

Újszülöttkorban hypertelorismus, lefelé ívelő szemrések, epicantus, ovális, alacsonyan ülő, hátrafelé forduló fülek, rövid keskeny lapított orrgyök, micrognathia, mélyen barázdált philtrum, kihegyesedő felső ajak, prominens tarkótáji bőrredő a jellemző.

2-12 hónapos kor: relatíve nagy fej, prominens homlok, hypertelorismus, ptosis, vastagabb, részben lecsüngő szemhéjak, rövid lapos orrgyök észlelhető.

1-12 éves életkor: megnyúlt fordított háromszög alakú arc, göndör haj, felfelé néző kerek orrhegy látható.

Serdülőkor: durvább arcvonások, keskeny magasan álló orrnyereg, kiszélesedő nyaki redő a jellemző.

Felnőttkor: az arcvonások finomodnak, a bőr áttűnő, prominens nasolabialis barázda figyelhető meg.

Minden életkorra jellemző a kékeszöld irisek, az ívelt szemöldök, az alacsonyan ülő, hátrafelé forduló, vastag fülkagyló.

Magyar szerzők közül Kiss P (2), Környei V (3), Kovács SzE (4), Niederland (5) közölt adatokat Noonan-szindrómás esetekről.

A klinikai tüneteken alapuló diagnózis felállításában a van der Burgt által felállított pontrendszer nyújthat segítséget (6).

A szindróma molekuláris genetikai hátterét a 2000-es évek elején Tartaglia és munkatársai tárták fel (7, 8). Az esetek 50%-ánál a 12. kromoszóma q22 locusában a PTPN 11 génjében létrejövő „missense/gen-off” mutációt azonosítottak. A PTPN11 gén a tirozin-foszfátáz fehérje szintézisét kódolja (SHP2). Az SHP2 kulcsfehérje a szignál transzdukciós kaskádban (RAS/MAPK jelátviteli út), és így fontos szerepe játszik a sejt szintű jelátvitelben, a sejtek növekedésében, hormonok, citokinek hatásának közvetítésében, a sejtek prolifer-



1. táblázat: Noonan-szindróma (NS) klinikai jelei

Cardiovascularis eltérések - pulmonalis stenosis (80%) - hypertrophiás cardiomyopathia	Növekedési zavarok - születési súly, hossz normális - NS 70% alacsony növésű
Szájüregi, fog rendellenességek - gótikus szájpad, artikulációs nehézségek, - micrognathia, malocclusio	Hematológia eltérések - vérzékenység faktor hiány vagy thrombocytafunkció-zavar - leukaemia, myelodysplasia gyakoribb
Dysmorph arc életkortól függően különböző megjelenéssel	Nyirokcszervi rendellenességek lymphoedema
Szemészeti rendellenességek - első szegmens rendellenességek - cataracta, nystagmus, ptosis - hypertelorismus, törési hibák, kancsalság	Idegrendszeri eltérések - intellektus legtöbbször ép 70% tanulási nehézség - testkép-zavar, irritabilitás - motoros fejlődés késése, hypotonia
Gyomor-bél rendszeri eltérések - táplálási nehézség, rossz szopási funkció, - gyakori hányás, reflux	Csontvázeltérések - cubitus valgus, scoliosis - mellkas deformitás
Húgy-ivarszervi eltérések - cryptorhismus - nőknél fertilitási probléma nincs - férfiaknál spermatogenesis zavar, gonadalis diszfunkció előfordul - solitaer vese, üregrendszeri tárgulat, dupla üregrendszer - pubertás késése	Bőrelváltozások - hyperelasticus bőr, körömdysplasia, follicularis keratosis, - anyajegyek, naevusok

rációjának, differenciálódásának, migrációjának irányításában.

RAS/MAPK (mitogen activated protein kinase) kaszkádot alkotó fehérjék különböző mutációi állnak az úgynevezett RASopathiás megbetegedések hátterében (9).

Az NS jellegzetes tünete az alacsony növés. Az érintettek kb 70%-a alacsony. A *PTPN11* mutációt hordozók 88%-a alacsony növésű (10). A háttérben multifaktoriális okok állhatnak. A születési hossz és súly az NS betegekénél eltérés nélküli. A felnőttkori magasság viszont 2 SD-vel elmarad a normálistól. A növekedéshormon- (GH) válasz általában fiziológiás, de GH-hiány is lehet a háttérben. GH-inszenzivitás, neuroszekretoros diszfunkció, GH-receptor-zavar is előfordulhat az alacsony növés okai között. Az IGF1-szint általában alacsony. Nem teljesen világos, hogy a *PTPN11* mutáció hol szakítja meg a GH-IGF1 tengely normál működését. Nem ismert, hogy mely az az IGF1-szint, ami alatt már biztosan növekedési retardáció várható NS-ben (11).

Az FDA 2007-től adta meg az engedélyt a NS GH-kezelésére. Az Európai Unióban NS-ben a Norditropin az engedélyezett készítmény.

A National Cooperative Growth Study adatai alapján a növekedési hormon kezeléstől a férfiaknál +10,9 cm, nőknél +9,2 cm növekedés várható. A legjobb GH-válasz a kezelés első és második évében észlelhető. A terápia hatásossága az alkalmazott dózison kívül a mutáció típusától is függ.

Hatásosnak és biztonságosnak találták 0,066 mg/kg/nap adagban alkalmazott a növekedési hormont (12).

A betegség komplex kezelése, menedzselése több szakmát érintő, életkoronként más-más beavatkozást igénylő, összetett feladat (13).

Esetismertetés

Hasonlóan a betegség amerikai leírójához, a kezdeti eseteink felfedezése gyermekkardiologus kolléganőnkhez köthető (4). A gyermekkardiológia szakrendelésen merült fel egy testvérpár és édesapjuk feltűnő hasonlósága alapján az NS lehetősége. Az 1. ábra mutatja az érintett családot (a közzététel a család minden tagjának írásos beleegyezése alapján történt).

Édesapa [1]: típusos NS arcforma, cryptorhismus, melyet gyermekkorában megoperáltak, pectus excavatus, vitium hiánya jellemezte, végmagassága 161,6 cm.

Édesanya[2]: normál fenotípus, vitium hiánya, végmagassága 157 cm.

Gyermek Sz I. fiú [3]: típusos NS arcforma, pulmonalis stenosis, pectus excavatus, megoperált cryptorhismus, végmagasság 164,6 cm, -1,7 SDS, GH kezelésben nem részesült.

Gyermek Sz I lány [4]: típusos Turner-karakter, 45,X0, végmagasság 144,8 cm, -3,8 SDS.



1. ábra: Nagyszülők és gyermekeik. Kék számok: *PTPN11* mutációt hordozók, fehér szám: 46,XX norm. női kariotípus, sárga szám: 45 XO

Gyermek Sz Zs lány [5]: típusos NS arcforma, pulmonalis stenosis, pectus excavatus, normál pubertás, GH-kezelés 13–14,5 éves korig, végmagasság 152,3 cm, -1,6 SDS.

Gyermek Sz G fiú [6]: típusos NS arcforma, megoperált cryptorhismus, pectus excavatus, pulmonalis stenosis, GH-kezelés 13,5 éves kortól 17 éves korig, végmagasság 160 cm, -1,8 SDS.

Gyermek Sz B fiú [7]: típusos NS arcforma, megoperált cryptorhismus, pectus excavatus, pulmonalis stenosis, GH-kezelés 7,6 éves kortól 13 éves korig volt lehetőség, magasság SDS -2,9-ről -1,9-re változott.

Gyermek Sz R fiú [8]: típusos NS arcforma, megoperált cryptorhismus, pectus excavatus, pulmonalis stenosis mely műtétet igényelt, GH-kezelésre 5 éves korától 9 éves koráig volt lehetőség, magasság SDS -2,3-ről -1,5-re változott.

2002-ben *Dallapiccola* professzor vezetése alatt álló római LaSapienza Egyetem Mendel Intézetében *Sárközy Anna* dr. végezte el a család részletes molekuláris genetikai vizsgálatát.

A vizsgálat során a *PTPN11* gén 3 exon Asp106Ala mutációját igazolták a 6 gyermek közül 5-nél [3, 5, 6, 7, 8] és az édesapában [1].

A molekuláris genetikai vizsgálatok elvégzése után közel 20 évvel, az első eset észlelését követően, közel 40 évvel jelentkezett endokrin rendelésünkön a család 3. generációjaként a fényképen [6] számmal jelölt édesapja 3 gyermeke, akik édesapjukra, apai nagyapjukra teljesen hasonlóan típusos NS tüneteket hordoztak (2. ábra).

Unoka Sz G fiú [9]: típusos NS arcforma, hypertelorismus, alacsonyan ülő fülek, széles philtrum, nincs vitium, pectus excavatus, operált cryptorhismus, operált köldök- és lágyéksér, magasság z score a GH-kezelés indítása előtt -2,76.

Unoka Sz M fiú [10]: típusos NS arcforma, alacsonyan ülő fülek, hypertelorismus, széles philtrum, pulmonalis stenosis, operált cryptorhismus, pectus excavatus, magasság z score a GH-kezelés indítása előtt -2,2.

Unoka Sz K fiú [11]: típusos NS arcforma, alacsonyan ülő fülek, hypertelorismus, széles philtrum, operált ductus Botalli persistens, operált cryptorhismus, operált köldök és lágyéksér, pectus excavatus, spina bifida, magasság z score GH-kezelés indítása előtt -1,0.

Esetükben már egyszerűbb volt a molekuláris genetikai vizsgálat elvégzése, amit a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika molekuláris genetikai laboratóriumában végeztek el. A három unoka esetében is igazolódott a *PTPN11* gén 3 exon Asp106Ala mutáció kóroki szerepe.

Alacsony növéskük miatt egyedi méltányossági kérelmet nyújtottunk be a NEAK-hoz a növekedési hormon kezelés engedélyezésére.

A család harmadik generációját képviselő NS-gyermekek GH-kezelését az irodalomban ajánlott 0,066 mg/kg/nap adagban kezdtük meg (12). A kezelést 2021 szeptemberétől indítottuk így még értékelhető egy éves növekedési ütemre vonatkozó adat nem áll rendelkezésünkre.



2. ábra: Az unokák



Következtetés

A NS felismerését a jellegzetes klinikai tünetei mellett a már hazánkban is elérhető molekuláris genetikai vizsgálatok is megkönnyítik. A betegség komplex kezelésével az érintetteknek jó életminőség biztosítható.

Summary

Accumulation of Noonan syndrome in a family

Niederland T; Petz Aladar University Teaching Hospital, Dept of Pediatrics, Győr, Hungary

Noonan syndrome is a genetic multisystem disorder with distinctive facial features, developmental delay, learning difficulties, short stature, congenital heart disease- principally pulmonary stenosis, renal abnormalities, cryptorchidism, skeletal malformations, lymphatic malformations and bleeding anomalies. Family recurrence happens with an autosomal dominant inheritance, but most cases are due to de novo mutations. Molecular genetic testing can confirm the diagnosis. In 50% of Noonan syndrome patients PTPN11 gene mutations can be detected. A family is presented where the grandfather, five children out of six and three grandchildren have Noonan syndrome. All affected members of the family have Asp106 Ala mutations in exon 3 of PTPN11 gene. With a complex care, with growth hormone treatment starts on time and with healthy lifestyle normal body height can be provided for the affected individuals.

KEYWORDS Noonan syndrome, facial features, pulmonary stenosis, short stature, PTPN 11 gene mutations, Growth Hormone therapy

Irodalom

1. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. Am J Dis Child 1968; 116: 373-80.
2. Kiss P. Noonan-szindróma. Magyar Pediáter 1989; 23: 241-50.
3. Környei V, Kiss A. Noonan-szindróma. Orvosi Hetilap 1980; 121:1456-58.
4. Kovács-Sz E. Noonan-szindróma leánygyermekben. Orvosi Hetilap 1983; 124: 1445-47.
5. Niederland T, Gál V. Növekedési hormon kezelés hatása a szénhidrát anyagcserére növekedési hormon hiányos, Turner szindrómás és Noonan-szindrómás gyermekekben. Gyermekgyógyászat 2003; 54: 423-28.
6. van derBurg, Berends E, Lommen E, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. Am J MedGenet 1994;53:187-91.
7. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosinephosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. NatGenet 2001; 29: 465-8.
8. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, et al. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN mutations in human disease. Am J HumGenet 2006; 78: 279-89.
9. Tydman WE, Rauen KA. The RASopathies:developmental syndromes of RAS/MAPK pathway dysregulation. CurrOpinGenetDev 2009; 19: 230-6.
10. Sárközy A, Conti E, Seripa D, et al. Correlation between PTPN11 gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. J MedGenet 2003;40:704-8.
11. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. Noonan syndrome. Lancet 2013;381: 333-42.
12. Horikawa R, Ogata T, Matsubara M, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin in Noonansyndrome: a 4 – year randomized, doubleblind multicenter trial in Japanese patients. Endocrine J 2020; 67: 803-8.
13. Bambhani W, Muenke M. Noonan Syndrome. Am FamPhysician 2014; 89: 37-43.

Útravaló tudnivaló

- Sajátos arckarakter, vitium, elsősorban pulmonalis stenosis, alacsony növés, familiaritás esetén gondolni kell Noonan-szindróma lehetőségére.
- Napjainkban már Magyarországon is elérhető a betegség igazolására a molekuláris genetikai vizsgálat.

Tesztkérdések

1. Noonan-szindrómára jellemző:

- a) Sosem kíséri mellkasi deformitás
- b) Az érintett nők infertilisek
- c) Csak aortainsufficiencia észlelhető
- d) Vitiumok közül a pulmonalis stenosis a leggyakoribb
- e) Nem észlelhető húgy-ivarszervi eltérés a betegekben

2. A Noonan-szindrómában észlelhető alacsony növés esetén:

- a) Hatástalan a növekedési hormon kezelés
- b) 0,066 mg/kg/nap növekedési hormon az ajánlott kezdő dózis
- c) A növekedési hormon adagja megegyezik a GH-hiány kezdetén alkalmazott adaggal
- d) A növekedési hormon kezelést nem találták biztonságosnak
- e) Az EU-ban nem engedélyezett a szindróma növekedési hormon kezelés

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



Kicsi? Hízik? Vagy kutyabaja? A Kidlongi-ONV2 szoftver használata

Muzsnai Ágota dr.¹, Joubert Kálmán dr.², Zsákai Annamária dr.³

¹Észak-Közép-Budai Centrum Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budapest
(Igazgató: Ralovich Zsolt dr.)

²Központi Statisztikai Hivatal, Népeségtudományi Kutatóintézet, Budapest
(Igazgató: Spéder Zsolt dr.)

³Eötvös Loránd Tudományegyetem, Embertani Tanszék, Budapest
(Igazgató: Vellainé Takács Krisztina dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Muzsnai Ágota dr.

1023 Budapest, Bolyai u. 5-7.

E-posta: muzsnai.agota@janoskorhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A KidLongi-ONV2 szoftver a korábbi KidLongi program továbbfejlesztett változata, amely már nem csak az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat, hanem a Második Országos Növekedésvizsgálat referencia-adatait is tartalmazza. A gyermekorvosok, védőnők és auxológiai tudományterületen dolgozó szakemberek számára tervezett, webes felületen elérhető program a gyermekek testi fejlettségének, növekedésmentének megítélését segíti behelyezve a mért adatokat a kiválasztott adatbázis referencia-tartományába. Az értékelés eredménye mind grafikus, mind táblázatosan megjeleníthető, így kiválóan alkalmas pl. esetbemutatók illusztrálásához, de ajánlható szülőknek is gyermekük fizikai gyarapodásának nyomonkövetésére. Futtatható számítógépen és mobil eszközön egyaránt, használata a felületen történő regisztrációhoz kötött, mindenki számára ingyenes.

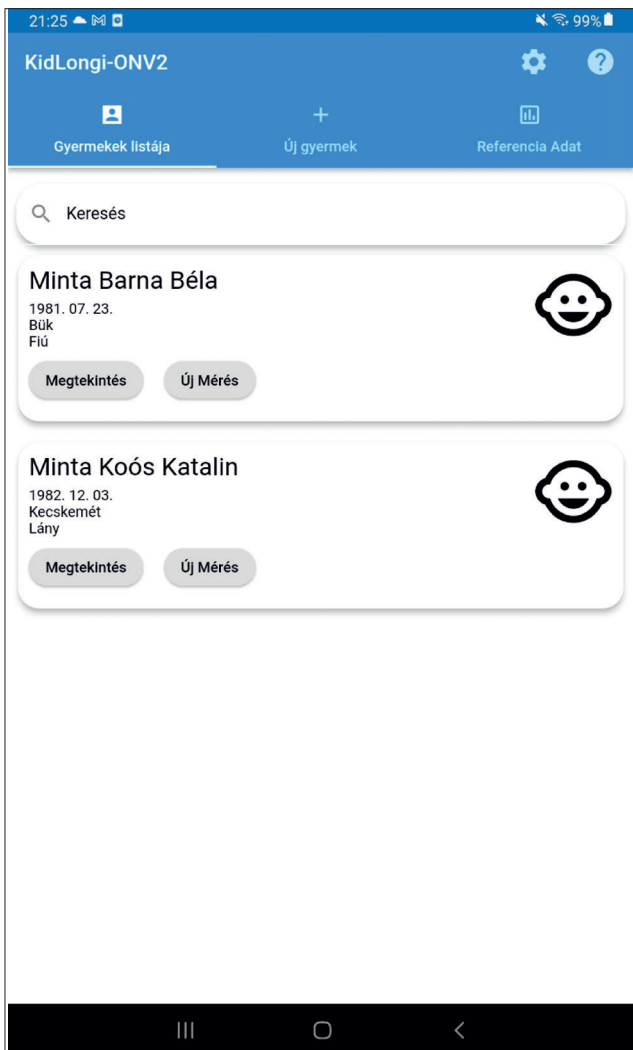
KULCSSZAVAK növekedési paraméterek, hosszmetzeti/keresztmetzeti mintavétel, online program, mobil applikáció

Bevezető

A KidLongi szoftver a magyar gyermekek növekedési paramétereinek hazai referenciaadatokhoz viszonyított táblázatos és grafikus megjelenítését tette lehetővé már 2006-ban. Egy gyermek alapadatainak (nem, születési idő stb.) rögzítését követően az aktuális dátum és mérési adatok bevitele után a program kiszámolta az átlagtól való eltérést, és bejelölte azt a percentilis görbén. Referenciaként az 1980–2001 között végzett hazai országos reprezentatív mintavételből készült adatbázis szolgált (1, 3). A CD-ről számítógépre telepíthető program gyakorlati alkalmazásának az egészségügyben használatos szoftverek sokfélesége és a biztonsági védelem hiányosságai szabtak határt, ezért vált szükségessé a további fejlesztés. A digitalizáció rohamos előretörésével az internetről letölthető online változat igénye fogalmazódott meg, s vált immár a KidLongi-ONV2 webes felületen keresztül, valamint mobil applikációval elérhetővé.

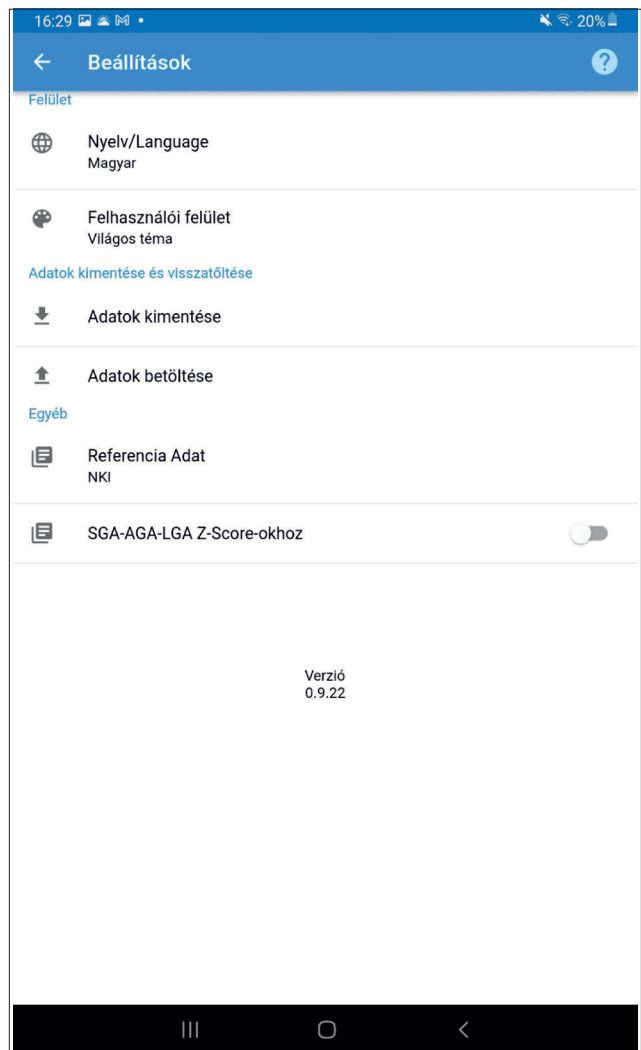
Szakmai háttér

A KidLongi program megtartva a felhasználóbarát megjelenést újabb adatbázissal egészült ki, a 2003–2006 között gyűjtött keresztmetzeti növekedésvizsgálat adataival (2), s ez a szoftver új nevében is megjelenik: KidLongi-ONV2. Mindkét vizsgálat a magyar gyermekek antropometriai adatainak felvételét és elemzését tűzte ki célul, módszertanukban és a mintavételi időpontjukban azonban különböznek (1-3). Kiemeljük, hogy a 3–18 éves korosztály adatai átfedésben vannak, de nem azonosak, hiszen érvényesül a szekuláris trend, ami abban jelenik meg, hogy a referencia-értékek feljebb tolódnak. Az Országos Gyermekkegészségügyi Intézet 2011-es szakmai irányelve szerint az alapellátásban a 0–3 éves gyermekek esetében az életkorhoz kötötten felvett testméretek (testhossz/testmagasság, testtömeg, BMI, fejkerület) értékelésére az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés Vizsgálat (OLGYV, a programban megjelenítve: NKI) referenciaadatainak, míg 3–18 éves kor közötti testméretek (testmagasság, testtömeg, BMI) értékeléséhez az Országos Növekedésvizsgálat 2 (ONV2, a programban megjelenítve: ELTE) referen-



1. ábra: Főoldal (Kék mező jobb felső sarkában: Beállítások ikon, Súly ikon. Kék mező alsó felében ikonok és szöveg: Gyermekek listája, Új gyermek, Referencia Adatok. Fehér mezőben aktiválható gombok: Megtekintés, Új mérés)

cia adatainak használata javasolt. A szakellátásban végzett diagnosztikai vizsgálatok (növekedéssel zavarok, tápláltság pontos meghatározása) során igény van a fejlődés sebességének értékelésére, ehhez az OLGYV (NKI) növekedési sebesség adatai állnak rendelkezésre 3–18 éves életkor között. Amennyiben tájékozódó jelleggel kívánt egy-egy mérési adat életkori tartományon belüli elhelyezése, úgy bármely adatbázis (NKI/ELTE) használható, ismételt mérések esetén a longitudinális (NKI) vizsgálati adatok a relevánsak. A feldolgozandó mérési adatok grafikusán is előhívhatók, így alkalmas a program arra is, hogy esetbemutatókhoz egy képbe tömörítve jelenjen meg a páciens egészséges vagy kóros fejlődése. A köznapi gyakorlatban szokás a gyermekek cseperedésének nyomonkövetése otthoni (pl. ajtófélfán rögzített) mérésekkel, melyeket a szülő (pl. okostelefonon) feltölthet az ingyenesen elérhető alkalmazásba, s a program a bevitt eszközön tárolt adatokból megrajzolja a fejlődési görbét, a származtatott adatokat táblázatba tömöríti.



2. ábra: Beállítások

Első lépések

A világhálón a *kidlongi.hu* címen érhető el a rendszer, az applikációt *KidLongi* néven kell keresni az Androidos Play Áruházban, illetve az IOS Apple Store-ban. A KidLongi-ONV2 szoftver egyszeri regisztrációt követően (néhány alapadat megadása után) ingyenesen letölthető és futtatható számítógépen vagy mobil eszközön. Az alábbiakban a funkciók elérését ismertetjük röviden. (Itt jegyezzük meg, hogy az illusztráló képeket a jobban megjelenő formátum alapján válogattuk az asztali gépes, illetve okostelefonos képernyőről.) A nyitó oldalon rövid bemutatkozás olvasható, valamint az NKI, illetve az ELTE logójára kattintva tömör összefoglaló az Országos Longitudinális Gyermekek növekedés-vizsgálatáról (OLGYV) és a második, 2003-2006 közötti Országos Növekedésvizsgálatról (ONV2). A „Tovább” gombbal eljuthatunk Főoldalra (1. kép), ahol már adatokat lehet kezelni, de érdemes első lépésként a kényelmi funkciókat beállítani.



3. ábra: Új gyermek felvétele

4. ábra: Új mérés bevitele

Beállítások ÉS SÚGÓ

A Főoldalon a fogaskerék ikonra kattintva a beállítási oldalra érkezünk, ahol át lehet állítani a nyelvet angolra, a világos hátteret sötétre (2. kép). Ugyanitt választható meg az Egyéb menüpont alatt a kívánt (hosszmetszeti vagy keresztmetszeti) referenciataromány: Az OLGYV az „NKI” -vel jelzett referenciaadatok, az ONV2 referenciaadatok „ELTE” rövidítéssel jelennek meg. Az NKI referencia adat kiválasztása során megjelenik az „SGA-AGA-LGA Z-Score-okhoz” funkció. Amennyiben bekapcsoljuk ezt a funkciót, akkor az anya terhességi időtartama, a gyermek születési súlya és hossza alapján történő besorolás (SGA – AGA – LGA) figyelembe vételével történik a Z-score kiszámítása. Ugyanezen oldal kínálja fel a lehetőséget a különböző eszközökön bevitt (és feltehetően eltérő módszerrel felvett) adatok áttöltésére, ennek használatát azonban nem tartjuk szerencsésnek, mert a mérési pontatlanságok téves következtetéseket generálhatnak. A Főoldalra vissza-

térni a bal oldalt felül megjelenő nyílra kattintva lehet.

A Főoldalon a sűgőt (kérdőjel) aktiválva további hét információs oldal érhető el: Tudományos háttér (letölthető publikációkkal, linkekkel), Gyakran ismételt kérdések NKI, Gyakran ismételt kérdések ELTE, Támogatási felhívás, Nyílt forráskódú licenkek, Munkatársak, Sűgő. Ezeket – bár az adatbeviteli és adatértékelési lépésekhez szorosan nem tartoznak – mindenképp javasoljuk elolvasni, felkeresni. A Sűgőn belüli sűgő (Kérdőjel a kérdőjelben) minden aktiválható gomb részletes leírásával segíti az eligazodást. Visszatérés a Főoldalra a bal oldalt felül megjelenő nyíllal lehetséges.

Adatbevitel a Főoldalon

Az adatbevitel a Főoldalon (1. kép) történik. Minden gyermekhez tartozik egy adatlap, ami a legszükségesebb alapadatokat tartalmazza (név, nem, születési dátum stb.). Ezeket a gyermek listába való



16:28 • 20%

← Minta Barna Béla

Profil Grafikonok Táblázatok

Minta Barna Béla
1981. 07. 23.

Személyes adatok

Anyja neve:	Bélai Éva
Születési hely:	Bük
Születési hossz:	48 cm
Születési súly:	2490 g
Terhességi idő:	33 hét

Szülők adatai

Apa magassága:	181 cm
Apa testsúlya:	96 kg
Anya magassága:	169 cm
Anya testsúlya:	83 kg

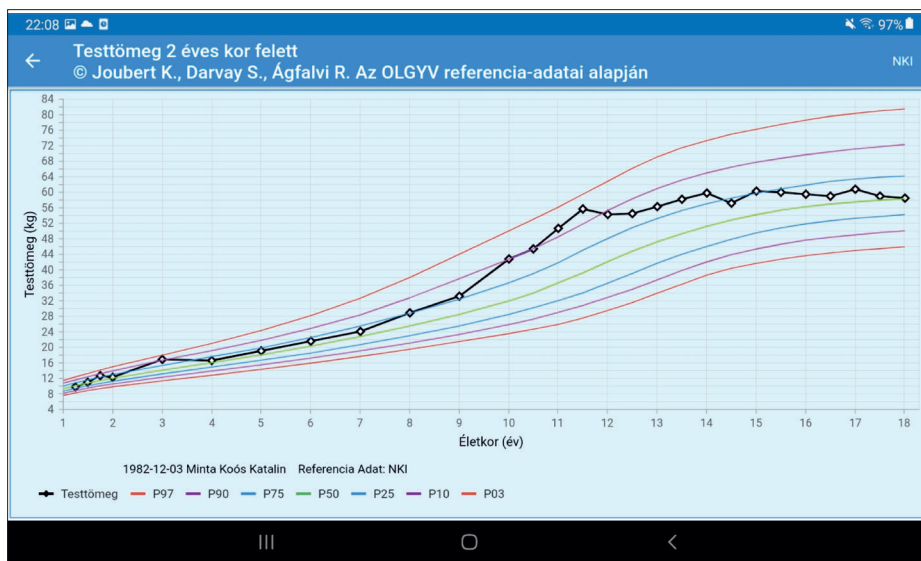
5. ábra: A gyermek adatlapja (Felső sorban: Profil, Grafikonok, Táblázatok)

felvételekor szükséges bevinni (3. ábra). Ne felejtjük el a kérdőív alján a „Hozzáadás” gomb megnyomásával az adatokat menteni. A már korábban feltöltött gyermekek újabb adatbevitelére a listából való kiválasztás után folytatódhat (*Gyermekek listája, Új mérés*), az adatok kitöltése után a „Hozzáadás” gombra kattintva menthetők az adatok (4. ábra). A felül jobb oldalon megjelenő „Referencia Adat”-ra rákattintva ellenőrizhető, hogy a program aktuálisan mely referencia-tartománnyal dolgozik (OLGYV vagy ONV2). Amennyiben váltani szeretnénk a másik tartományra, úgy a legfelső sorban megjelenő beállítás (fogaskerék) ikonon keresztül átlépve a „Beállítások” oldalra tudjuk azt megtenni azzal, hogy az „Egyéb” funkció alatt megjelenő Referencia Adat (NKI/ELTE) gombra kattintunk (lásd *Beállítások* bekezdés).

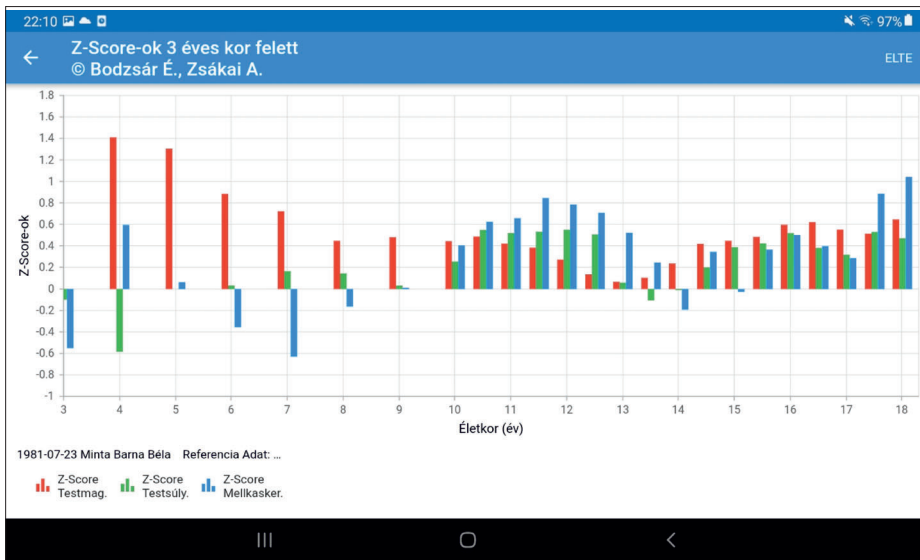
Adatértékelés

A beállítások, adatbevitel után a *Főoldalon* (1. kép) a kiválasztott gyermek neve alatt megjelenő „Megtekintés” gombra kattintva érkezünk el a Kidlongi-ONV2 program célfunkciójához: a gyermek adatlapján keresztül az adatok értékeléséhez, megjelenítéséhez (5. kép). A „Grafikonok” gomb aktiválásakor megjelenik a lista, melyből kiválasztható az, amire pontosan kíváncsinak vagyunk: Testtömeg, testmagasság, BMI stb. Rákattintva az adott sorra, jelmagyarázatokkal ellátott színes grafikonon jelenik meg a gyermek adata vagy adatsora ráillesztve a referenciatartományra (6. kép). A Z-score-ok oszlopdiagram formájában tömörítetten jelennek meg, együtt a testmagasság, testtömeg és fejkerület/mellkaskerület (7. kép). Ha a grafikonot vagy oszlopdiagramot menteni szeretnénk pl. esetbemutatás vagy előadás illusztrálásához, akkor itt

érdemes a képernyőképet rögzíteni (pl. számítógépen: Windows logo + PrtScr gomb, laptopon: Fn + PrtScr gomb, androidos mobil eszközön: halkítás + kikapcsolás gomb együttes használatával stb.). A grafikonokról a bal felső sarokban lévő nyíllal lehet visszatérni a gyermek lapjára, ahol a „Táblázatok” gombra kattintva mind a bevitt adatok, mind pedig a származtatott adatok táblázatba sűrítve jelennek meg. Itt lehet ellenőrizni a bevitt adatok pontosságát, hiba esetén pedig javítani a téves adatot. A dátum melletti kis ceruza ikonra kattintva megjelenik a dátumhoz tarto-



6. ábra: Grafikonon a mérési adatok



7. ábra: A Z-score-ok oszlopdiaagramja

Mérés dátuma	Életkor	Testmagasság (cm)	Testtömeg (kg)	Fejkerület (cm)
1981. 07. 23.	0.0 hónap	48.0	2.4	32.6
1981. 08. 21.	1.0 hónap	50.0	3.1	33.7
1981. 09. 20.	2.0 hónap	52.0	4.0	34.5
1981. 10. 20.	3.0 hónap	56.0	5.0	38.7
1981. 11. 19.	4.0 hónap	61.0	5.6	40.0
1981. 12. 19.	5.0 hónap	64.0	6.0	41.0
1982. 01. 18.	6.0 hónap	65.0	6.5	43.0
1982. 03. 19.	8.0 hónap	70.0	7.4	44.0

1982. 07. 22.	
Testmagasság (cm)	77.0
Testtömeg (kg)	
Fejkerület (cm)	46.8
Mellkaskerület (cm)	45.3
Módosítás	

8. ábra: Téves adat javítása

zó összes mérési adat, mely mindegyike átírható, s a „Módosítás” gomb aktiválásával rögzíthető a korrigált adat (8. kép). A gyermek adatlapjának legfelső sorában felkínált letöltési, illetve mentési ikonok txt file-t generálnak. A kuka ikon (hordó) a gyermek rekordját törli előzetes rákérdezés után, a sügő ikon (kérdőjel) szöveges segítséget nyújt mindahhoz, amire ezen bemutató nem adott megfelelő eligazítást.

Kilépés

A rendszer nem használ kiléptető funkciót; a bezárás (X) ikonra kattintva a gép elhagyja a weboldalt. Mobil eszközön a vissza-gomb megnyomását követően az applikáció ugyan eltűnik a képernyőről, de a kilépéshez ez esetben is a bezárás (X) ikon használandó.

Összegzés

A gyermekorvosok, védőnők és auxológiai tudományterületen dolgozó szakemberek számára tervezett, webes felületen elérhető KidLongi-ONV2 program a longitudinális és keresztmetszeti hazai referenciaadatokkal komoly előrelépést jelent, használata laikusoknak is ajánlható. Rövid próbálkozás, némi gyakorlás után rutint szerezve a program kezelésében örömmel fogjuk tapasztalni, hogy a címben feltett kérdésekre milyen gyorsan és pontosan megadhatjuk a választ, vizualizálhatjuk a gyermek fejlődési állapotát. A szülőket biztatva az applikáció használatára, maguk is követhetik gyermekük, gyermekeik gyarapodását, s talán az aggodalmuk is oszlik, ha látják a növekedés folyamatát. Vagy éppen odafordíthatja figyelmüket a gyorsabb súlygyarapodásra, ami az elhízás előszobája. Végezetül beharangozzuk, hogy a referencia-sorozatok megújításának terve elkészült (ONV3), s amennyiben az új tartományok elkészülnek, az adatok hasonló szoftver/applikáció formájában elérhetők lesznek.



Summary

Short? Getting fat? Is the child Doing fine? Introduction of Kidlongi-ONV2 software for assessing growth parameters

Muzsnai A et al.; EKC Buda Children's Hospital, Budapest

KidLongi-ONV2 is a recently updated software for assessing development of a growing Hungarian child. Reference percentiles of the most important body dimension as well as growth velocity of body height between 0-18 years were constructed on the basis of the Hungarian Longitudinal Growth Study (1983-2001, Hungarian Demographic Research Institute) and reference centiles of the same body dimensions between 3-18 years were constructed on the basis of the Second Growth Study (2003-2006, Department of Biological Anthropology, Eötvös Loránd University). The longitudinal references permit monitoring children's growth by regular measurements while that of the cross-sectional study support the estimation of actual developmental status. The software provides simultaneous visualization of measured data in the mirror of both longitudinal and cross-sectional growth reference centiles. Though the application was developed to help the work of pediatricians, nurses and other experts who study the body sizes of children it can be recommended for parents as well. The secure cloud-based software is available at Kidlongi.hu on the web, Kidlongi application on android devices can be found in Play Store and in Apple Store on IOS devices. System is free of charge after registration on the KidLongi-ONV2 surface.

KEYWORDS growth parameters, longitudinal/cross sectional data acquisition, cloud-based software, mobile app

Irodalom

- Joubert K, Darvai S, Gyenis Gy, és mtsai. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig (I.). Budapest: KSH Népeségstudományi Kutató Intézetének Kutatási Jelentései 2006; 83. <https://www.demografia.hu/kiadvanyokonline/index.php/kutatasijelentesek/article/view/394/140>
- Joubert K, Gyenis Gy. The Hungarian Longitudinal Growth Study: From birth to the age of 18 years. Working Papers on Population, Family and Welfare, No. 23. Budapest: Hungarian Demographic Research Institute; 2016. <https://demografia.hu/en/publicationsonline/index.php/workingpapers/issue/view/335>
- Bodzsár É, Zsákai A. Magyar gyermekek és serdülők testfejlétségi állapota. Országos Növekedésvizsgálat 2003-2006. Budapest: Plantin Kiadó; 2012. http://antropologia.elte.hu/onv_e.html growth parameters, longitudinal/cross sectional data acquisition, cloud-based software, mobile app
- Péter F, Muzsnai Á. Növekedés. In: Péter F, Blatniczky L, Halász Z, Muzsnai Á. Endokrin betegségek a gyermekkorban. Semmelweis, Budapest, 2019:94-5.
- Sallai Á. Kinőhető-e a gyermekkori növekedési hormonhiány? Tranzíció, avagy a gyermekgyógyász és a belgyógyász kooperációja a növekedési hormonhiányos betegek gondozásában. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle. 2020; 25:36-9.
- Joubert Kálmán DS, Gyenis Gyula, Éltető Ödön, et al. Az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat eredményei születéstől 18 éves korig I. Központi statisztikai hivatal népeségstudományi kutatóintézet, Budapest. 2006.
- Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Treatment of Children With GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up From NordiNet(R) IOS and ANSWER Program. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(10):4730-42.
- Polak M, Blair J, Kotnik P, et al. Early growth hormone treatment start in childhood growth hormone deficiency improves near adult height: analysis from NordiNet® International Outcome Study. Eur J Endocrinol. 2017; 177(5):421-9.

Útavaló tudnivaló

- A KidLongi-ONV2 szoftver egyszeri regisztrációt követően ingyenesen letölthető és futtatható számítógépen vagy mobil eszközön, használata ajánlható szülőknek is.
- A program a testmagasság, testtömeg, fejkerület, mellkaskerület egyszeri és ismételt mérési adatainak, valamint az automatikusan kalkulált BMI és növekedési sebesség elemzését teszi lehetővé.
- A beviteli eszközön tárolt adatokból megrajzolja a gyermek fejlődési görbáját, a származtatott adatokat táblázatba tömöríti, és mindezeket elhelyezi a hazai gyermekpopuláció referenciatartományában.

Tesztkérdések

1. Miért különböznek az Országos Longitudinális Gyermeknövekedés-vizsgálat (OLGYV) és a Második Országos Növekedésvizsgálat (ONV2) referenciatartományai?

- Azért, mert a két vizsgálat célja nem egyezett.
- Azért, mert pontatlanok voltak a mérések és a módszerek is.
- Azért, mert eltérő korosztályban történtek a mérések.
- A szekuláris trend miatt, amely abban nyilvánult meg, hogy a referenciaértékek feljebb tolódtak.
- Azért, mert nemzetközi mérések voltak, ezért nem is relevánsak a magyar gyermekekre nézve.

2. Melyik állítás hamis?

- Az alapellátásban a 0-3 éves gyermekek esetében az OLGYV (NKI) referenciaadatainak használata javasolt.
- Az alapellátásban a 3-18 éves kor közötti testméretek értékelésére az ONV2 (ELTE) referencia adatainak használata javasolt.
- Tájékoztató jelleggel egy-egy mérési adat értékeléséhez bármely adatbázis (NKI/ELTE) használható.
- A KidLongi-ONV2 szoftver nem ad választási lehetőséget a hosszmetriai és keresztmetriai Referencia Adatok beállítására.

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!

Endokrinológia az alapellátásban – kérdések és válaszok

1. Alacsony növés: milyen vizsgálatokat végezzünk el a szakellátásra irányítás előtt?

Az alacsony növés definíciója:

A gyermek testmagassága nem éri el az életkorának és nemének megfelelő, – magyarországi adatokon alapuló – 3-as percentilis görbét.

Alacsony növés felosztása

- proporcionált
- diszproporcionált (csontosodási zavarok)

Az elmaradás okai

- méhen belüli elmaradás (intrauterin growth retardation/IUGR vagy small for gestational age/SGA),
- nem endokrin okok (krónikus, nem endokrin betegségek gasztroenterológiai, nefrológiai, pulmonológiai, hematológiai, onkológiai, neurológiai, genetikai kórképek),
- növekedési elmaradással járó szindrómák (Turner-, Noonan-, Silver–Russell-, Down-szindróma)
- endokrin okok (hypothyreosis, növekedési hormon-hiány, növekedési hormon hatékonyságának csökkenése, serdülés késése).

Alapellátásban javasolt vizsgálatok:

- testmagasság és testsúly mérése, percentilis meghatározása, fél éves növekedési ütem megítélése,
- családi anamnézis felvétele: alacsony növés a családban, krónikus betegségek jelenléte,
- táplálkozási anamnézis felvétele,
- pubertás vizsgálata (Tanner-stádiumok), menarche időpontja, menzesz rendszeressége,
- fizikális vizsgálat – minor anomáliák megítélése,
- krónikus betegségek szűrése, azaz
 - laboratóriumi vizsgálat: vérkép, elektrolitok, vese és májfunkció, vas és vasraktározás meghatározása, felszívódási zavar vizsgálata (EMA, szöveti tTG, amennyiben lehetséges), széklelet és vizeletvizsgálat, sTSH-mérés, s lehetőség szerint keringő hormonszintek (FT4) meghatározása is,
 - kardiológiai vizsgálat,
 - hasi UH-vizsgálat,
 - fül-orr-gégészeti vizsgálat.

Elsődleges cél nem endokrin ok esetén az alapbetegség tünetmentessé tétele. Amennyiben a növekedési elmaradás a megfelelő kezelés ellenére is fennáll, mindenképp érdemes az endokrinológiai háttér vizsgálata is. A serdülés és növekedés konstitucionális késésére kell gondolni, ha

- a korábban jól növekvő gyermek serdülőkorára percentilis sávot vált,
- növekedési üteme lassul, serdülése nem indul be.

Kivizsgálás javasolt 4 éves kor után endokrinológiai szakrendelésen:

- azoknál, akik 6 havi növekedési ütem követés után sem hozzák be lemaradásukat,
- az elmaradásuk ezen idő alatt növekszik (a növekedési ütem nem éri el a csontkorra vonatkoztatott 10-es percentilist),
- ha az IUGR/SGA gyermek 4 éves koráig nem következik be a behozó növekedés („catch up growth”),
- a diszproporcionált alacsony növekedésű gyermek, veleszületett betegségek, csontosodási zavarok kizárására és új terápiás lehetőségek egyeztetésére.

Fontos megjegyezni, hogy Magyarországon jelenleg Növekedési Hormon Centrumok foglalkoznak a részletes endokrinológiai kivizsgálással és a szigorú kritériumok alapján megítélt növekedési hormon kezelés kivitelezésével. A beutalási rend alapján a praxisok gyermekgyógyászai, az iskolák védőnői és az iskolaorvosok a kiszűrt gyermekeket a területileg illetékes Endokrinológiai szakrendelés felé tudják irányítani, akik aztán tovább küldik a Centrumokba azokat a gyermekeket, akiknél a növekedési hormon-hiányra utaló jelek vannak. A kivizsgálás szükségességének megítélésénél nagy szerepet játszanak a korábbi, alapellátásban meghatározott laboratóriumi eredmények, de lehetőség szerint, amennyiben rendelkezésre áll, a születéstől kezdődő növekedési görbe vezetése és bemutatása feltétlenül fontos a döntés meghozatalában.

Dr. Felszeghy Enikő
egyetemi adjunktus
DE KK Gyermekgyógyászati Klinika



2. Amenorrhoea: milyen vizsgálatok elvégzése javasolt az alapellátásban?

Az amenorrhoea a menzesz hiányát vagy megszünését jelenti. Elsődleges formáról akkor beszélünk, ha a menarche 14 éves korig nem következik be, másodlagosról pedig, ha a már jelentkezett rendszeres menstruációs vérzés 3 hónapnál hosszabb ideig kimarad, rendszertelen menstruáció esetén pedig 6 hónapos kimaradás jelent szekunder amenorrhoeát.

Bár normális, hogy a menstruáció rendszertelen a menstruáció utáni első néhány évben, a menstruációs intervallum azonban nem haladja meg a 45 napot.

Alapellátásban az alábbi diagnosztikus lépéseket javasoljuk:

Anamnézis

Felvételekor az alábbi kérdések javasoltak:

- menarche időpontja, a korábbi menstruáció jellemzői. Az anamnéziszfelvétel első lépése a menarche időpontjának egyértelmű rögzítése kell legyen, a jelentkező és kimaradó vérzések meghatározása, (a mensesnapár ebben elengedhetetlen),
- a gyermek étkezési és testmozgási szokásai,
- előző időszak testsúlyváltozása,
- gyógyszerhasználat (exogén androgén készítmény: teljesítménynövelő, doppingra is terjedjen ki),
- krónikus betegségek fennállása,
- galactorrhoea volt-e,
- androgéntúlsúly tünetei,
- kóros pajzsmirigyműködésre jellemző tünetek vagy vazomotoros instabilitás,
- szexuális aktivitást érintő anamnézis felvétele,
- családi anamnézis: édesanya menarche ideje, menzeszéne jellemzői; krónikus betegség esetleg polycystás ovarium szindróma (PCOS) a családban előfordult-e.

Fizikális vizsgálat

- testmagasság, testtömeg, BMI-meghatározás,
- pubertás jeleinek (Tanner-stádiumok) vizsgálata. Az emlőfejlődés kiváló jelzője a petefészek ösztrogéntermelésének, ezért fontos tudni, hogy amennyiben az emlőfejlődés megindulását követő 5 éven belül nincs havi vérzés, primer amenorrhoeáról beszélünk,
- acne, virilizáció és/vagy hirsutismus hyperandrogenaemiára utal,
- nemi szervek vizsgálata virilisatióra deríthet fényt vagy az urogenitalis sinus fejlődési rendellenességeire utalhat,

- diszmorf jellemzők (pl. Turner-szindróma fenotípusa).

Laboratóriumi vizsgálatok

- Már menstruáló, aktív nemi életet élő leányoknál a terhességre gondolni kell.
- Alapellátásban jelenleg (2022. februári adat; a szerző megjegyzése) az amenorrhoea kivizsgálását érintő hormonvizsgálatok közül prolaktin és TSH kérhető csupán.
- Az alapellátásban a TSH mérése amenorrhoea kapcsán mindig történjen meg, ne csak akkor, ha pajzsmirigybetegekre utaló egyéb tüneteket is egyértelműen észlelnek.
- A prolaktinszint-meghatározást alapellátásban annak ellenére, hogy ott elérhető, nem javasoljuk, mert meghatározása körültekintést igényel. Az igen gyakori preanalitikai hibák miatt született tévesen emelkedett prolaktinérték felesleges endokrinológiai szakrendelésre utalást, a gyermek családja részére pedig felesleges aggodalmat jelent.
- További hormonvizsgálatokra, orális cukorterheléses (OGTT) vizsgálatra inzulinszintekkel sincs szükség, sem a háziorvos által elvégzett, sem a beteg által magánlaboratóriumban kezdeményezett formában. Hiszen például az esetlegesen progesztaggén (Norculut) vagy bármely más hormontartalmú készítménnyel történt kezelést követően hónapokig nem javasolt a nemi hormonok mérése, mert az ekkor történt meghatározás nem ad reális képet a beteg saját hormontermeléséről. Ezek elvégzésének szükségességének eldöntését bízzák szakemberre, azaz a gyermekendokrinológusra.

Hasi + kismedencei UH-vizsgálat javasolt az alapellátás során is.

Tekintve a differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jöhető sokszínű kórképeket, ha az alapellátásban megtörténik a **korrekt anamnéziszfelvétel** és az alapján felmerül a háttérben endokrinológiai betegség lehetősége, továbbá **kizárható a terhesség** vagy a havi vérzés hiányát okozó **anorexia, excesszív sport** vagy **egyéb krónikus betegségről** sincsen szó, a beteg – további vizsgálatok céljából – gyermekendokrinológushoz irányítandó. Primeren a gyermekendokrinológus kell, hogy véleményezze az amenorrhoea miatt érkező fiatal leányt, nem nőgyógyász.

Dr. Juhász Éva

egyetemi tanársegéd

DE KK Gyermekgyógyászati Klinika



3. Mikor kérjen a házi gyermekorvos TSH-szint-meghatározást ?

A pajzsmirigyfunkció megítélésére – megfelelő agyalapi mirigy működést feltételezve – a TSH szérumszintjének meghatározása alkalmas, mivel azt a pajzsmirigyhormonok termelődésének már kisebb mértékű változása is nagyobb mértékben, de ellenkező irányba befolyásolja.

A TSH lelet kiértékelésénél számos fontos dolgot kell figyelembe venni:

1. A TSH szérumszintje nem állandó, termelődése diurnális ritmust mutat, a legmagasabb értéket éjjélkor, a legalacsonyabbat pedig délben mérhetjük.
2. Súlyos betegség során a túlzott katabolizmustól való védelem érdekében a TSH értéke lecsökken, míg a gyógyulás során a normál érték akár 4x-ére is emelkedhet.
3. Bizonyos gyógyszerek (pl. kortikoszteroidok) csökkentik a TSH értékét, de pajzsmirigy funkciózavart nem okoznak.
4. A laboratóriumok csaknem mindig a felnőttek referenciaértékeit tüntetik fel, gyermekekben azonban magasabb értéknél van a felső határ. Újszülöttekben a felső határérték a megadott 4-szerese, mely fokozatosan csökken, de gyermekkorban végig kb. 1,5 x nagyobb marad, mint a leleten feltüntetett felnőttkori felső határ.
5. Obesitasra különösen jellemző a magasabb TSH-érték, mely nem jár pajzsmirigy-funkciózavarral, ezeknél a gyermekeknél általában a szabad-T3-szint is emelkedett. Az elhízás tehát önmagában nem jelent indikációt TSH ellenőrzésre.

A fenti tudás birtokában tekintsük át, hogy **mikor érdemes TSH-t ellenőrizni az alapellátásban.**

1. Infekciómentes állapotban.
2. Pajzsmirigy alulműködésre utaló tünetek esetén:
 - a) struma, ami nem jelent vastag nyakat, azaz nem azonos a nyaki subcutan zsírszövet felszaporodásával,
 - b) növekedési zavar, mely a testmagasságra és nem a testsúlyra vonatkozik,
 - c) „fáradékonyság”,
 - d) obstipatio,
 - e) alvászavar,
 - f) fáradékonyság, közömbösség, letargia,
 - g) Száraz bőr és ödéma.
3. Pajzsmirigy-túlműködésre utaló tünetek esetén:
 - a) hiperaktivitás, ingerlékenység, emocionális labilitás,
 - b) fogyás, jó étvágy ellenére,
 - c) melegintolerancia, izzadáékonyosság,
 - d) hasmenés,
 - e) palpitiatio,

- f) fáradékonyság, alvászavar,
- g) menzesz rendszertelenné válik,
- h) kézírás romlik, kézremegés,
- i) izomgyengeség,
- j) tünetek (pl. szemfájdalom, könnyezés, kettőslátás, exophthalmus, periorbitalis ödéma) esetén szemész javaslata alapján.

Összefoglalva: tünetmentes gyermeknél a TSH-vizsgálat indokolatlan, ezért sose történjen szűrő jelleggel TSH-kérés alapellátásban. Helytelen az a gyakorlat és megtévesztő eredményt adhat, amikor infekció miatti laboratóriumi vizsgálat részeként történik TSH-ellenőrzés. A TSH-lelet értékelésénél tisztában kell lenni a normálérték életkori sajátosságaival. A laboratórium által megadott referenciától függetlenül, amennyiben a TSH értéke – elhízott gyermeknél – nem haladja meg a 6 mU/l-t, és az alapellátásban 3–6 hónap múlva végzett kontroll során sem emelkedik tovább, nem szükséges a beteget endokrinológiai vizsgálatra irányítani. Referencia alatti TSH-érték (<0,1 mU/l) esetén viszont endokrinológussal javasolt konzultálni. A pajzsmirigyhormon kezelésben részesülő édesanyák csecsemőinek rutinszerű TSH-ellenőrzése indokolatlan, és az elhízás sem indokolja önmagában a TSH ellenőrzést.

Dr. Káposzta Rita
egyetemi docens

DE KK Gyermekgyógyászati Klinika

4. Szempontok az endokrinológiai sürgősségi szakvizsgálatok időpontjának egyeztetéséhez

A gyermekendokrin ambulanciák egyik örökzöld kérdése szerepel a címben, ami a szülőkkal való vitákra is okot adhat, amennyiben más információt kap a gyermek háziorvosától, mint az időpontot adó szakrendeléstől. A téma boncolgatása ezért mindig időszerű. Legfontosabb a 24 órán belül, sürgősen ellátandó betegek kiemelése.

Természetesen egyetlen konkrét alapszabály nem fogalmazható meg, hiszen a kérdés összetett, számít a gyermek kora, neme, tüneteinek súlyossága és a területen végzett laborvizsgálatok eredményében észlelhető eltérések.

Kiindulásként osszuk fel a témakört két nagy csoportra:

1. endokrinológián gondozott beteg jelentkezése,
2. új beteg jelentkezése.

Az első eset a könnyebb, hiszen ebben ilyenkor a diagnózis ismert, a kezelés során észlelt akut prob-

léma megítélése a fontos. A gondozott betegek esetén diagnózis felállítására már nincs szükség, a 24 órán belül, sürgősen ellátandó állapotok felismerése a feladat.

24 órán belül a gondozó endokrinológushoz kell irányítani a beteget, az alábbi esetekben:

- gondozott 1-es típusú diabeteses beteg esetében diabeteses ketoacidosis
- gondozott 1-es típusú diabeteses beteg súlyos, külső beavatkozást igénylő hypoglykaemiája
- gondozott mellékvesekéreg-elégtelen beteg (ide tartozik a 21-hidroxiláz-defektus miatt gondozott beteg is!) akutan romló állapota, ami felveti hypadreniás krízis lehetőségét
- gondozott diabetes insipidusban szenvedő beteg nagyobb folyadékvesztéssel járó betegsége – pl. enteritis (súlyos, akár intenzív osztályos kezelést igénylő hypernatraemia lehetősége)
- gondozott, metothylin kezelésben részesülő hyperthyreosisos beteg lázas betegsége esetén észlelt neutropenia
- gondozott hypercalcaemiás beteg 3,5 mmol/l-t meghaladó szérumkalcium-szintje esetén (hypercalcaemiás krízis)
- gondozott hypocalcaemiás beteg 1,9 mmol/l alatti szérumkalcium-szintje esetén

Új beteg jelentkezésekor az iránydiagnózis és a beteg állapota szabja meg az ellátás sürgősségét. Ebben az esetben az iránydiagnózis felállítása kihagyhatatlan!

24 órán belüli sürgős ellátást igényel:

- diabetes mellitus: jellegzetes tünetek esetén – polyuria, polydipsia, fogyás – gondolni kell rá! Random mért 11 mmol/l feletti vércukorérték diagnosztikus, a beteget azonnal kórházba kell irányítani
- diabeteses ketoacidosis (DKA): jellegzetes tünet a Kussmaul-légzés! Típusos anamnézis (lásd fent) és mély, ziháló légvételek, hallgatódzasi eltérés és láz nélkül fel kell, hogy vessék a DKA lehetőségét! Mentőszállítással azonnal kórházba irányítandó
- súlyos hypoglykaemia: neurológiai tünet 3,3 mmol/l alatti vércukorszint esetében már várható és 3,0 mmol/l vércukorérték alatt a hypoglykaemia háttere vizsgálendő
- 3,5 mmol/l feletti szérumkalciumszinttel járó hypercalcaemiás krízis
- 1,9 mmol/l alatti szérumkalciumszinttel járó súlyos hypocalcaemia
- hypadrenia gyanúja (gyenge, elesett állapot, hányás, hyponatraemia, hyperkalaemia)
- újszülöttkori szűrőkor észlelt hypothyreosis
- nemi differenciálódás zavara akut tünettől (pl. sóvesztés – 21-hidroxiláz-defektus gyanúja!!)

Egy héten belül referálandó új beteg:

- pubertas praecox – fiúknál 9 éves, lányoknál 8 éves kor előtt megjelenő serdülési jelek,
- 3,5 mmol/l alatti szérumkalciumszinttel járó hypercalcaemia,
- 1,9 mmol/l feletti szérumkalciumszinttel járó hypocalcaemia,
- tapintható körülírt gőb a pajzsmirigyben,
- hyperthyreosisra utaló tünetek esetén, ha TSH-szint <0,1 mIU/l,
- nemi differenciálódás zavarai egyéb akut tünet hiányában,
- primer hypothyreosis (10 mIU/l feletti TSH vagy TSH még <10 mIU/l, de fT4 normál tartomány alatt).

Három hónapon belül referálandó új beteg:

- kóros alacsony növekedés, ha más tünet, panasz nem társul,
- hirsutismus,
- adrenarche praecox (korai szőrösödés az axillaris vagy pubes régióban emlő-, illetve testtőrfogat-növekedés nélkül),
- izolált telarche praecox: 2 éves kor alatt csak akkor kell endokrinológushoz küldeni, ha jelentős szomatikus (leginkább növekedésbeli) akcelerációval jár, egyéb esetben csak 2 éves kor felett szükséges endokrinológiai vizsgálat, ha nem változott születéstől fogva, azaz nem csökkent vagy új jelenség 2 éves kor után,
- két, különböző időpontban, laboratóriumi vizsgálat során észlelt szubklinikus hypothyreosis (TSH <10 mIU/l és fT4 a normális tartományban),
- diffúz struma euthyreosissal,
- obesitas,
- pubertas tarda (lányoknál 14 éves korig nem induló emlőfejlődés, fiúknál 15 éves korig nem induló here térfogat növekedés),
- menstruációs zavar (az első menstruáció megjelenésétől számított első 2 év nagyon sok esetben irreguláris, így a 2 év után is rendszertelen meneses vizsgálandó),
- retentio testis/cryptorchismus,
- patológiás csonttörések, amelyek felvetik a kalciumháztartás zavarát.

Mivel egy szülőnek, ha bármi baj van a gyermekével, az neki mindig sürgős, ezért ideális szituáció lenne, ha a szakrendelésre az időpontot, a kivizsgálásokra, a gyermek háziorvosa egyeztetné, így a sürgősség megítélése sokkal könnyebb, hiszen „egy nyelvet beszélünk”.

Természetesen az alapellátás terheltsége ezt az ideális állapotot jelenleg nem teszi lehetővé, azonban a 24 órán és egy héten belül ellátást igénylő betegek esetében (a 24 órán belüli sürgős esetekben mindenképpen!) a jelenlegi helyzetben is elengedhetetlen, és szakmai szempontból abszolút indo-



kolt, hogy ne a szülő, hanem a gyermek háziorvosa referáljon a szakorvosnak. Így a valóban a sürgős esetek kerülnek soron kívül a túlterhelt szakrendelésekre, és nem lesznek elkallódott, 24 óra helyett hetekkel – hónapokkal később jelentkező, egyébként akut ellátást igénylő betegek, mert a megnyitott kommunikációs csatorna a „feedback”-et is biztosítja.

Ezen a fórumon keresztül is szeretnénk nyomatékosítani, hogy ha a házi gyermekorvos tényleg sürgősnek ítél meg egy konzíliumot, azt ő maga kérje!

dr. Vajda Zsolt

osztályvezető főorvos

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet

5. Az endokrinológiai követés szempontjai koponyatrauma után

A koponyatrauma gyermekkorban gyakori és súlyos esetben hosszú távú, akár egész életre szóló következményekkel járhat. 2005-ben adták ki a Nemzetközi Konszenzus Ajánlást, ami szerint minden közepes súlyosságú vagy súlyos koponyatraumát szenvedett felnőtt túlélő esetén szisztémás endokrinológiai felmérés ajánlott. Gyermekkorban nincs még konszenzus irányelv a diagnosztikus kritériumokról, ezért az irodalmi adatok is nagy szórást mutatnak (5–57%-os hypophysisdiszfunkció-prevalencia a vizsgálotól függően). A gyermekkori endokrinológiai diszfunkció emelkedett morbiditáshoz és alacsonyabb életminőséghez vezethet.

A vizsgálatok többsége a súlyos koponyatraumát szenvedett betegek adatait elemzi, aminek definíciója a Glasgow Coma Score (GCS) 8 vagy ez alatti értéke, azonban egyes szerzők a koponyatöréssel szövődött enyhe fejtraumát is vizsgálandónak tartják.

A lehetséges adódó problémákat érdemes időben két csoportra osztani:

1. akut és
2. késői endokrinológiai zavarok.

Előbbivel a kórházban dolgozó, főleg intenzív szakorvosok, másodikkal főleg a területen dolgozó kollégák és gyermekendokrinológusok találkoznak/foglalkoznak.

Késői endokrinológiai zavarok

A megfigyelések szerint az első hónapokban észlelhető endokrinológiai eltérések nagy része az első év végére megoldódik. A hosszú távú következményeket az egyes hiányállapotok/eltérések alapján csoportosíthatjuk:

- **Növekedéshormon- (GH) hiány:** a koponyatrauma utáni leggyakrabban előforduló hormonális eltérés mind felnőtt, mind gyermekkorban. Nincs

konszenzus, hogy mikor vizsgáljuk, milyen metodikával (stimulációs teszt? és ha igen, melyik?), milyen elvágási határokkal, mennyi idővel a traumát követően. Mindenesetre az bizonyos, hogy a GH-hiány fontos problémát jelent, ami klinikai követést igényel, előfordulása a vizsgálati metodikától függően 4–31%. A súlyos koponyatraumát szenvedett gyermekek egy évnél hosszabb utánkövetést igényelnek, a növekedési sebesség megítéléséhez, és annak csökkenése esetén további diagnosztikus vizsgálatokhoz.

- **Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) hiány:** a második leggyakoribb eltérés súlyos koponyatraumát követően. Prospektív felnőtt vizsgálatok az akut szakban magas prevalenciát igazoltak, és az átmeneti hypogonadismust adaptív mechanizmusnak tartják. A gyermekpopuláció megítélése nehezebb, hiszen hypogonadismust prepubertás esetén nem lehet diagnosztizálni. Az irodalomban kevés gyermekkori hypogonadismus található, és nagy részük a felnőttekéhez hasonlóan csak átmeneti.
- **ACTH-deficiencia – szekunder mellékvesekéreg-elégtelenség:** főleg az akut szakban, az intenzív ellátás során észlelhető.
- **Centrális hypothyreosis:** előfordulása 5–12%. Diagnosztikus kritériumaiban is egyes szerzők között vita van. Megítélése endokrinológiai vizsgálatot igényel, mert önmagában TSH-vizsgálat nem informatív. A hypophysisfunkció megítéléséhez a szabad hormonok szimultán vizsgálata elengedhetetlen.

Összefoglalva, súlyos koponyatraumát követően akut endokrinológiai vizsgálatok is indokoltak traumatológus vagy intenzív szakorvos által, s ők kezdeményezhetik a gyermek endokrinológiai nyomon követését.

Alapellátásban, ha az anamnézisben súlyos koponyatrauma szerepel (GCS≤8) mindenképpen indokolt a gyermek növekedési ütemének megfigyelése, valamint a pubertas nyomon követése. Ehhez szükséges, hogy a kórházból történő elbocsátást követően a gyermek testsúlya, álló testmagassága, serdülési stádiuma **kerüljön rögzítésre az alapellátásban,** és ezt követően a gyermek testmagasságát – ideális esetben – két éven keresztül félévente, majd évente, **azonos testmagasságmérővel ellenőrizték** a házi gyermekorvosok, és kövessék a növekedési ütemet, valamint a serdülés indulását/lefolását. Ha a növekedési ütem a korszpecifikus normálértékhez képest csökken vagy bármilyen eltérést észlel a háziorvos vagy a védőnő, endokrinológiai szakvizsgálat javasolt.

Dr. Vajda Zsolt

osztályvezető főorvos

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet

Kitett gyermekek Európában, a lelencházak II.

Harmat György dr.

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

E-posta: gyharmat1951@gmail.com

A 17–18. századi Párizsban és Londonban már bevett, sőt, a társadalom többsége által tolerált gyakorlatnak számított a nem kívánt, mégis megszületett gyermekek utcára tétele, sorsukra hagyása.

A **párizsi közkórház** (Hôpital général de Paris) volt a szegények elhelyezésére szánt intézmény. XIV. Lajos uralkodása alatt királyi rendelet hozta létre, amelynek célja a koldusok és a rokkantak elhelyezése. A kórház hatásköre a városon túl is kiterjedt az összes szegény befogadására. A párizsi Foundling Kórházat (L'Hôpital des Enfants-Trouvés) szintén királyi rendelettel hozták létre 1670-ben, XIV. Lajos uralkodása alatt. A párizsi kórház sok tekintetben különbözött londoni megfelelőjétől. Más volt a befogadási rendszer, amely szerint az anyáknak nem kellett bevinniük gyermekeiket a Kórházba, hanem nyilvános helyen elhagyhatták, vagy, amint ez az 1. képen látható, a kórház kapujában hagyhatták. Franciaországban 1860-ban már 1681 lelencház volt 76 520 lelencsel. Az ezekre fordított költség évenként meghaladta a 10 millió frankot.

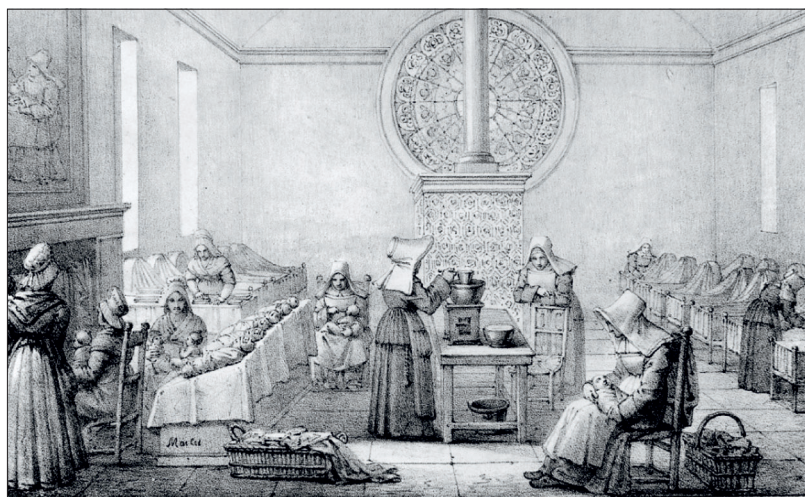
A londoni utcán haldokló, elhagyott csecsemők sokkoló látványa arra ösztönözte a filantrópus, Amerikából hazatért *Thomas Coramot* (1668 körül – 1751. március 29.), hogy külön, ún. lelenckórházat alapítson számukra, s így mentse meg őket a biztos haláltól. A Thomas Coram kapitány által, a



1. kép: Henry Nelson O'Neil, egy anya, aki gyermekét a párizsi Foundling Kórházban helyezi el, 1855 © The Foundling Museum

bloomsburyi Lamb's Conduit Fieldsben létrehozott londoni **Foundling Kórház** a londoni utcákon élő, elhagyott gyerekekről gondoskodott. Állítólag ez volt a világ első jótékonyági szervezete, 1741. március 25-én nyitotta meg kapuit.

A Foundling Kórház nagyon divatos jótékonyági formává nőtte ki magát, és ezt a kor sok ismert személyisége támogatta a gazdagabb társadalmi körökből. Jótevői között számos neves művész volt, egyik legbefolyásosabb alapító



2. kép: A Páli Szent Vincéről nevezett nővérek (más néven Irgalmas Nővérek) lelenceket gondoznak Párizsban. (Forrás: Wellcome Collection)

A rendet 1633-ban alapította *Páli Szent Vince*, segítőtársa *Marillac Szent Lujza* volt. A rend kezdetben szegénygondozással, betegápolással foglalkozott, de rövid időn belül magukra vállalták lelencek, kisgyermek nevelését. A „Szürke Nénék” Magyarországon csak 1852-ben jelentek meg, rá egy évre, 1853-ban telepedtek le Pesten. A 19-20. század fordulójára – kórházi szolgálatuk mellett – hazánkban az egyik legjelentősebb gyermekgondozó, nevelő renddé váltak.



3. kép: Thomas Coram kapitány portréja Balthasar Nebot festménye 1750 körül Foundling múzeum, London



4. kép: William Hogarth a „Gin Lane” rézkarcán és metszetén mutatja be a borzalmakat. A gin valóban olcsó volt, és a szegény nők fogyasztották, ami növelte a gyermekhalandóságot és a gyermekkori deformitást, valamint a gyermekek ellátásának és védelmének hiányát. William Hogarth illusztrációja a gin-ivás gonoszágáról, a „Beer Street”-tel párosítva (sör utca) jelent meg a fogyasztás elleni kampány részeként. A grafika durva naturalista ábrázolással mutatja a szerencsétlen szegény lakosok között az alkohol direkt és szörnyű, szinte apokaliptikus hatását. Halottak, temetés a háttérben, felnőttek és gyermekek isznak és az előtérben az anya szinte ellöki csecsemőjét és közben a dohányzás, a tubák is megjelenik a kezében. Forrás: Wikimedia Foundation



5. kép: Foundling Kórház, London. H. Roberts rézkarca, 1749, J. Robinson nyomán T. Jacobson nyomán. Ikonográfiai gyűjtemények

kormányzója, a portréfestő és karikaturista William Hogarth volt, aki hosszú kapcsolatban állt a kórházzal és ő tervezte a gyermekek egyenruháját és a címerét is. Ugyancsak kormányzója volt az intézménynek George Frederic Hendel is, aki jótékonysági koncertet is tartott 1749 májusában a kórházi kápolnájában, hogy összegyűjtse a forrásokat az alapítvány számára.

1741-től, az első csecsemők felvételétől 1954-ig, amikor az utolsó növendék is nevelőszülőkhöz került, a Foundling Kórház mintegy 25 000 gyermeket gondozott és oktatott. 2004-ben nyílt meg a Foundling Múzeum. A Brunswick Square 40. szám alatti épület az 1930-as években épült a Foundling Kórház helyén, és számos eredeti építészeti elemet tartalmaz a tizenhetedik századi épületből.

A Foundling kórház valójában gyermekotthon volt, amelyet a „kitett és elhagyatott kisgyermek oktatására és fenntartására” hoztak létre.

A „kórház” szót a maiál általánosabb értelemben használták, egyszerűen jelezve az intézmény „vendégszeretét” a kevésbé szerencséseknek. Ennek ellenére a Foundling Kórház bizottságának egyik legfontosabb prioritása a gyermekek egészsége volt, mivel küzdöttek a himlő, láz, TBC, vérhas, sőt a mindennapi tevékenységekből, például a fogzásból eredő láz és fertőzések ellen, amelyek növelték a halálozási arányt és kockáztatták a járványokat.



6. kép: Vasárnapi ebéd a londoni (Foundling Hospital) lelencházban, Joseph Swan, 1872, Foundling Museum



7. kép: Lelencek fogadása a londoni Foundling Hospitalban a 19. században (Forrás: Wellcome Collection) Forrás: The Foundling Museum Guide Book, második kiadás, 2009