

# Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8  
kreditpont

## HEMATOLÓGIA-ONKOLÓGIA II. TEMATIKUS SZÁM

- Gyermekkori krónikus thrombocytopenia differenciáldiagnosztikája
- Thrombopoetin analóg kezeléssel szerzett tapasztalatok ...
- Metronóm terápia gyermekkori agytumорок terápiajában ...
- Tápláltsági állapot szűrés és szűrési algoritmus gyermek onkológiai betegeknél
- Az orvosi kommunikáció sajátosságai a gyermekonkológiai palliációra történő áttérés kapcsán
- Genetikai és környezeti tényezők szerepe ...
- A gyermek palliatív ellátás szükségessége a gyermekonkológiai ellátórendszerben ...
- Korábban nem kezelt, inhibitoros, súlyos haemophilia-A miatt gondozott gyermekek ...
- Kevert típusú autoimmun haemolyticus anaemia gyermekkori szisztémás lupus erythematosusban
- Betegség melletti tanítás ...
- Neurofibromatosis-2 egy esetünk kapcsán

# Gyermekegyógyászat

„Add meg minden napnak az esélyt,  
hogy életed legszebb napja legyen.”  
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. 1. száma – ONKOLÓGIA-HEMATOLÓGIA II. tematikus szám  
VENDÉGSZERKESZTŐJE: **Kiss Csongor**

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 | Sztríha László      |
| Cserhádi 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       |
|                |                   |                 |               | Verebely Tibor      |

ROVATVEZETŐK

|                 |                                      |                 |                                     |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| Ablonczy László | ablonczyl@gmail.com                  | Kovács Tamás    | kovacst@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 | Mikós 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     | halasz.zita@gmail.com                | Nyul Zoltán     | nyul.zoltan@pte.hu                  |
| Harangi Ferenc  | harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu        | Pászthy Bea     | drpaszthybea@gmail.com              |
| Hollódy Katalin | hollody.katalin@pte.hu               | Szabó Miklós    | szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu |
| Kálmán Attila   | kalman.attila@med.semmelweis-univ.hu | Szabó Tamás     | szabotamas@med.unideb.hu            |
| Katona Gábor    | 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](http://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](mailto:info@semmelweiskiado.hu)  
[gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu](mailto:gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu)

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

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

**Grafika:** Ángyán Gergő  
[www.angyangergely.hu](http://www.angyangergely.hu)  
E-posta: [angyan.gergely@kepzo.hu](mailto:angyan.gergely@kepzo.hu)

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

**Nyomta és kötötte:** Érdi Rózsa Nyomda Kft.

**Megjelenés:** évente 6 alkalommal,  
3000 példányban.

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

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

CÍMLAPKÉP: Mózes és a kitett gyermekek (LÁSD 79. OLDAL):  
Raffaello Santi: Mózeset megtalálják a víznél (részlet)

## SZERKESZTŐI KÖSZÖNTŐ

*Kiss Csongor dr.* 3

## VISSZATEKINTÉS

100 éve született Mestyán Gyula gyermekgyógyász professzor, az iskolateremtő neonatológus

*Soltész Gyula dr.* 4

## ONKOLÓGIA-HEMATOLÓGIA II.

### MR SAROK

Fibrosus dysplasia

*Ambrus Bence dr., Barsi Péter dr., Fogarasi András dr.* 7

Fibrous dysplasia

### DERMATOLÓGIA SAROK

Pilomatricoma (epithelioma calcificans Malherbe)

*Fogarasi Anita dr., Gyömörei Csaba dr.* 8

Pilomatrixoma (Calcifying epithelioma of Malherbe)

Melanonychia striata gyermekkorban

*Világos Eszter dr., Várszegi Dalma dr., Harangi Ferenc dr.* 10

Melanonychia striata in childhood

### EREDETI KÖZLEMÉNY

Gyermekekori krónikus thrombocytopenia differenciáldiagnosztikája

*Giczi Diána dr., Hon-Balla Bernadett dr., Kerényi Adrienne Judit dr., Müller Judit dr., Kovács Gábor dr., Erdélyi Dániel János dr.* 14

*Differential Diagnosis of Chronic Thrombocytopenia in Childhood*

Thrombopoetin analóg kezeléssel szerzett tapasztalatok gyermekekori perzisztáló és krónikus immun-thrombocytopeniában

*Zelev Zsuzsa dr., Gaál Zsuzsanna dr., Kovács Veronika dr., Bara Zsanett dr., Gáspár Imre dr., Szegedi István dr., Kiss Csongor dr.* 21

*Use of thrombopoietin receptor agonists in persistent and chronic pediatric immune thrombocytopenia*

Metronóm terápia gyermekekori agytumorkok terápiajában – Nemzetközi kitekintés, saját tapasztalatok

*Gábor Krisztina Mita dr., Tiszlavicz Lilla Györgyi dr., Bartyik Katalin dr.* 28

*Metronomic therapy in the treatment of pediatric central nervous system tumors - International and personal perspectives*

Tápláltsági állapot szűrés és szűrési algoritmus gyermek onkológiai betegeknél

*Galló Nóra, Czuppon Krisztina, Félegyházi Edina, Horváth Klára dr., Tomsits Erika dr., Kovács T Gábor dr.* 36

*Nutritional risk screening and screening algorithm in pediatric oncology patients*

Az orvosi kommunikáció sajátosságai a gyermekonkológiai palliációra történő áttérés kapcsán

*Földesi Enikő, Nyirő Judit dr., Zörgő Szilvia dr.,*

*Ottóffy Gábor dr., Péter György dr.,*

*Hegedűs Katalin dr., Hauser Péter dr.* 41

*Medical Communication During the Transition to Palliative Care in Pediatric Oncology*

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Genetikai és környezeti tényezők szerepe a korábban még nem kezelt súlyos A típusú haemophiliás gyermekek inhibitorképződésében

*Kardos Mária dr.* 47

*Genetic and environmental risk factors for inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A*

Korábban nem kezelt, inhibitoros, súlyos haemophilia-A miatt gondozott gyermekek immuntolerancia-indukciós kezelésének gyakorlata

*Zombori Marianna dr., Marosi Anikó dr.* 53

*Practice of immune tolerance induction in previously untreated children with severe haemophilia A and inhibitors*

A gyermek palliatív ellátás szükségessége a gyermekonkológiai ellátórendszerben és jelen helye Magyarországon

*Benyó Gábor dr., Hegedűs Judit* 60

*The need for paediatric palliative care in the paediatric oncology care system and its current situation in Hungary*

Betegágy melletti tanítás a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Onko-Hematológiai Osztályán

*Réfi Oszkó Ildikó, Herrmann Lídia, Nógrádi Ilona* 65

*Bedside teaching at the Onco-Hematology Ward of Heim Pál Children's Hospital*

## ESETISMERTETÉS

Kevert típusú autoimmun haemolytic anaemia gyermekekori szisztémás lupus erythematosusban – esetbemutató

*Molnár Adrienn dr., Varga Ágnes dr., Kelemen Ágnes dr., Onozó Beáta dr., Hauser Péter dr.* 70

*Mixed-type autoimmune haemolytic anemia in childhood systemic lupus erythematosus – case report*

Neurofibromatosis-2 egy esetünk kapcsán

*Cserháti Helga dr., Kovács Éva dr., Mellár Mónika dr., Móser Judit dr., Orbók Anna dr., Szamosújvári Judit dr., Dobner Sarolta dr., Merő Gabriella dr., Rosdy Beáta dr.* 74

*Neurofibromatosis type 2 – case report*

## KÉPZŐMŰVÉS ZET

Mózes és a kitett gyermekek

*Harmat György dr.* 79

## TALLÓZÓ

A kis edényekben nevelhető növények szerepe a hospitalizált gyermekek fizikális és neuropszichológiai gyógyulására (Józsa Tamás dr.)

78



## Lectori salutem!

Összesen második alkalommal, a decemberi gyermekonkológiai-hematológia lapszámot követően idén először áll módomban köszönten az Olvasót. 2021. évi lapszámunkat az 1971-ben alapított hazai – több névváltozáson átesett, de lényegét, feladatát tekintve változatlan – gyermekonkológiai-hematológiai hálózat 50 éves jubileumának tiszteletére állítottuk össze. Az ünnepi alkalom olyan pezsdülést keltett a hálózat munkatársai között, hogy az idei év elején – még mindig telve a kerek évforduló fölött érzett örömmel és büszkeséggel – még egy lapszámot meg tudnak tölteni szakterületünk munkatársai. Reméljük, az Olvasó nemcsak türelemmel és szeretettel, de érdeklődéssel fogadja munkánk gyümölcsét képviselő, a decemberi számot teljessé tevő gyűjteményünket. Érdeklődéssel, mert az első lapszámba főként az onkohematológiai és onkológiai munkákat irányítottuk – hiszen az 1971-ben létesített szervezet neve „Magyar Gyermekleukémia Terápiás Munkacsoport” volt, amely a gyermekonkológia-hematológia akkor és azóta is sarokpontját képező gyermekkori akut leukaemia kivizsgálását és kezelését igyekezett egységesíteni, korszerűsíteni, ezáltal javítva a leukaemiás gyermekbetegek addig csaknem kivétel nélkül fatális kórlefolyását. A Munkacsoport törekvéseit oly mértékben koronázta siker, amelyet a túlélési, később a gyógyulást igazoló mutatók markáns javulása igazolt, hogy a hálózat munkatársai a kezdeteket alig néhány évvel követően, az akut leukaemia mellett felkarolták a szervhez kötött, úgynevezett „solid” tumorokat is. Ezeket a gyermekegészségügyi szempontból kardinális első törekvéseket igyekeztünk tükrözni decemberi lapszámunk témaválasztásával. A Munkacsoport további fejlődése folyamán mindinkább megnyilvánult a teljesség igényére törekvés, azaz a nem malignus gyermekkori vérképzőszervi betegségek és néhány minősített „jóindulatú” daganatos betegség felkarolása a tevékenységi körbe. A 2014-ben, nyugat-európai és észak-amerikai mintákat követve hazánkban is bevezetett gyermekhematológiai szakképzés igazolta ennek a törekvésnek a szükségszerűségét, gyakorlati hasznát. Jelen lapszámunkban öt közleményt szentelünk a nem rosszindulatú gyermekhematológiai betegségek tárgyalásának, hiszen a haemophiliával élő, az ITP-ben szenvedő, autoimmun haemolyticus anaemia miatt gyógykezelt betegek kivizsgálása és gyógykezelése területén is számos újdonság jelent meg az elmúlt néhány esztendő folyamán, amelye-



ket naprakészen követték a szakterület munkatársai. Az Olvasó ezen közlemények mellett találkozhat a diagnosztikai és kezelési nehézséget jelentő II-es típusú neurofibromatosisban szenvedő beteg esetközlésével, illetve a gyermekonkológia olyan új irányvonalait fémjelző munkákkal, amelyek egy újabb szemlélet jegyében váltak, válnak egyre nélkülözhetetlenebb tevékenységi körökről hírt adó közleményekké. Közös nevezőjük a „gyógyítani nem elég!” szemlélet átültetése a mindennapok gyakorlatába. Hogyan kommunikáljunk nehéz kérdésekről a szülőkkel és a beteg gyermekkel? Mi a teendő azokkal az egyre ritkább, de sajnos még mindig nem csak a kivételek közé sorolható betegekkel, akik számára már nem találjuk elérhetőnek a gyógyulást az orvostudomány napjainkban rendelkezésre álló eszközeivel sem? Hogyan segítsük az egyre nagyobb hányadban gyógyuló, de a huzamos kezelés miatt az iskolai képzésből jelentős időre kieső gyermekek társadalmi visszailleszkedését, hogyan előzzük meg leszakadásukat? Ezeket a kérdéseket is célba vettük jelen lapszámunkban, amelyet szeretettel helyezek az Olvasó kezébe.

*Dr. Kiss Csongor*  
egyetemi tanár

a jubileumi lapszám vendég-szerkesztője  
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Gyermekgyógyászati Intézet  
E-posta: kisscs@med.unideb.hu



# 100 éve született Mestyán Gyula gyermekgyógyász professzor, az iskolateremtő neonatológus

**Soltész Gyula dr.**

pprofessor emeritus, PTE Gyemekklinika

## Családi háttér, iskolai tanulmányok, Életút

Mestyán Gyula 1922. március 7-én született Gyöngön, Tolna-megyében, német eredetű zenész családban. A felmenők anyai ágon jómódú földművesek, apai ágon a gazdálkodás mellett falusi zenészek voltak három generáción keresztül. Az apa kiemelkedő tehetségű zenész, több hangszeren játszott, saját zenekara mellett számos Tolna megyei zenekar karmestere és zenészek tanítója volt.

A gyöngi, majd a bonyhádi iskolai évek után 1941-ben beiratkozott a pécsi Erzsébet Tudományegyetem orvosi fakultására. Tanulmányait 1944-ben katonai szolgálat miatt meg kellett szakítania. 1945 tavaszán Halléban amerikai hadifogságba esett, ahonnan 1945 őszén tért haza. Folytatva tanulmányait, 1948-ban kapott orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. Néhány hónapos kórházi munka után az Egyetemi Kórélettani Intézetbe került, majd 1957-ben, véglegesen a klinikai pálya mellett döntve, a Gyemekklinika munkatársa lett. 1961-ben az Oxfordi Orvostudományi Kutatóintézetben a Nuffield Alapítvány ösztöndíjasaként dolgozott. 1968-ban egyetemi tanári kinevezést nyert, teljes szakmai önállósággal vezette a klinika több osztályát, köztük a pathológiás újszülött osztályokat. Igazgató professzorrá 1977-ben nevezték ki. 1987-ben maga kérte nyugdíjazását, felismerve kezdődő betegségét. Méltóságteljes emberi magatartással vette tudomásul a fokozatosan és kíméletlenül progrediáló kórt, ami csak fizikailag tudta megtörni, és ami 1996. február 8-án ragadta el közülünk. A gyöngi családi sírban helyezték örök nyugalomba.

Mestyán Gyula szakmai karrierjének kiteljesedéséhez a nyugodt háttér biztosításával jelentősen hozzájárult a gyors- és gépiró tanítói végzettségű feleség, Gábor Mária is.

Gyermekei közül Ildikó és Gyula orvos, az orvoskar korábbi munkatársai, Zsófia tanár.



## A kutatóorvos

Kutatói pályáját a Kórélettani Intézetben kezdte, majd a Gyemekklinikán folytatta.

Ó maga így ír tanítómestereiről:

„A mester-tanítvány viszony tekintetében én különösen szerencsés voltam, sok éven keresztül két



különböző stílusú közösségben dolgozhattam. A közel egy évtizedes „donhofferi” környezettől az önismeret és az önbírálat gyakorlásában nagy segítséget kaptam, veséig menő, lényegre tapintó bírálatban gyakran volt részem...

A Gyermekklinikára kerülve egy teljesen más stílusú környezethez, atmoszférához kellett alkalmazkodnom. A könnyedség, szellemesség, a gondolatok szabad áramlása jellemezte a Kerpel professzor által képviselt környezetet. E két világot reprezentáló Donhoffer és Kerpel professzorok voltak mestereim, mindegyikük a legnagyobb volt számomra”.

Kutatói pályájának első részében a hő és energiaforgalom központi idegrendszeri szabályozásával foglalkozott (kandidátusi értekezés), amit az újszülöttkori hő és energiaforgalom vizsgálatával folytatott (doktori értekezés). Érdeklődése a későbbiekben kiterjedt a neonatológia egyéb területeire is (vide infra). Eredményeinek minősége, publikációinak eredetisége és száma a nemzetközileg egyik legjobban elismert magyar gyermekgyógyász kutatóvá tették.

### Az iskolateremtő neonatológus

A múlt század hatvanas éveiben az egyre növekvő koraszülési frekvencia, a magas peri- és neonatalis mortalitás szükségessé tette az újszülött-ellátás fejlesztését, a neonatalis medicina, mint önálló szubdiszciplína művelését. Mestyán professzor úttörő szerepet vállalt az intenzív újszülöttellátás, az újszülött mentőszállítás és az utógondozás kialakításában.

Két évtizedes munkával olyan európai szintű és hírnévű iskolát teremtett, amelynek az újszülöttkori hőszabályozással, anyagcsere-adaptációval, aminosav-anyagcserével, az intrauterin növekedéssel, a vércukor-szabályozással, az újszülöttek táplálásával és energiaforgalmával kapcsolatos alapvető megfigyelései kézikönyvi, tankönyvi adatokká váltak.

### A tanszékvezető és a vezető regionális gyermekgyógyász

Igazgatói megbízatását követően hasonló ambícióval látott hozzá a klinika továbbfejlesztéséhez. Felismerte, hogy a kor színvonalának megfelelő gyógyító munkát csak olyan gyermekorvos végezhet, aki a jól megalapozott általános gyermekgyógyászati tudása mellett egy speciális szakterület elmélyült művelője is. Kifejlesztette a legfontosabb gyermekgyógyászati szubdiszciplínákat és megkezdte a klinika ennek megfelelő átalakítását. Az egyre erősödő munkacsoportok (onkohaemato-

lógia, genetika, gyermeksebészet, anyagcsere-endokrinológia-diabétesz) méltán szerezetek országos, sőt nemzetközi elismerést.

Távlati, átfogó koncepciója volt a szakambulancia-gondozói rendszer és a városi-regionális gyermekgyógyászati integráció kialakítása.

Erős és határozott vezető volt, de igen korán felismerte a régi típusú „omnipotens” vezető anakronizmusát, és egyre több önállóságot biztosított munkatársainak. Bátorította a munkacsoportok spontán szerveződését és segített megteremteni a tehetségek kibontakozásának feltételeit.

Nagy tudású és rendkívül széles orvosi műveltségű kutató-klinikus volt, akinek tekintélye és személyes példamutatása kivételes belső értékrend kialakulását eredményezte.

A klinika külföldi kapcsolatainak kiépítését kiemelten fontos feladatának tekintette. Munkatársainak egész sora kutatott és tanított nagyhírű európai (Oxford, London, Manchester, Sheffield, München) és tengerentúli (McMaster) egyetemeken.

Mint a pécsi klinika igazgatója segítette a régió gyermekgyógyászatának fejlődését. Ezért tett meg mindent a Magyar Gyermekorvosok Társasága Dél-dunántúli szervezetének rendszeres működéséért. Ezt a továbbképzés, a klinikai tudomány, a tapasztalatcsere, a vita, és a személyes kapcsolatok fórumának tartotta, s mint elnök, valamennyi gyűlésen, kongresszuson kezdettől végéig aktívan részt vett.

### Az orvostanár

Szeretett és tudott tanítani, érdeklődést felkelteni. A hallgatókat kristálytiszta logikája, modern élettani szemlélete és rendkívüli lényegmegragadó képessége vonzotta előadásaira.

Tanításának kiemelkedő fórumai a betegség melletti közös elmélkedések és a sokszor késhegyig menő tanácsstermi viták voltak. Lényegre tapintó, kemény bírálatában nem ritkán volt részünk. Kritikájához olykor leplezetlen indulat, rendszeresen pedig a félreérthetetlen és baljóslatú „Édesem”, illetve „Édes Öregem” kiszólás társult. Mindebből azonban jobb diagnózis, hatékonyabb kezelés, a tanítvány számára pedig életre szóló tanulság született.

Ma is szállóige a viziteken elhangzott egy-egy mondása. Például a laboratóriumi vizsgálatok értékelésével kapcsolatos „Einmal ist keinmal, zweimal ist noch keimal, aber dreimal ist immer dreimal”, vagy a beteget referáló kolléga diagnosztikus tévútjának felismerésekor elhangzó felkiáltása „Pass auf!”

Tanítványi közül többen egyetemi tanárok, tanszékvezetők, vezető beosztású klinikai és kórházi főorvosok lettek.



A „kerpeli” hagyományok jegyében klinikai esettanulmányokon alapuló egyetemi jegyzetet írt a folyadékháztartás, elektrolit- és sav-bázis szabályozás témakörében.

Mestyán professzor csaknem fél évszázadon keresztül tanult, majd tanított, gyógyított és kutatott egyetemünkön.

Azok, akik munkatársai lettek, megismerhették, megszerethették és tisztelték benne a beteg gyermekeket szerető és féltő doktort éppúgy, mint az impulzív, temperamentumos, csak a tényeket és észérveket elismerő kutatót és azt a hajlíthatatlan gerincű, elveiért mindig bátran kiálló embert, aki sohasem volt hajlandó elvtelen kompromisszumokra.

### Kitüntetések

A Magyar Gyermekegyorvosok Társasága 1977-ben Bókay János emlékéremmel jutalmazta.

Tudományos érdemeit a Magyar Tudományos Akadémia 1994-ben Eötvös koszorúval ismerte el.

### Emlékezete

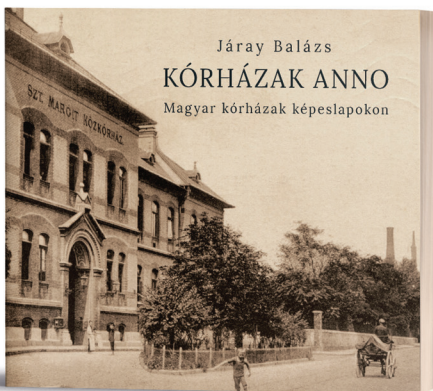
A klinika Endokrin-Diabétesz-Nephrológia osztálya 1996 óta az ő nevét viseli, ahol emlékét márványtábla őrzi.

A klinika tanácstermében látható fényképe és a tanteremben munkásságát összefoglaló tabló, a többi tanszékvezető portréja és tablója társaságában.

A Pécsi Orvostudományi Egyetem a legkiválóbb diákköri tevékenységet nyújtó végzős hallgató munkájának elismerésére Mestyán Gyula-díjat alapított, amelyet évente a diplomaosztáskor adnak át.



## Ismeretterjesztő kiadványok



Járay Balázs

### KÓRHÁZAK ANNO

Magyar kórházak képeslapokon

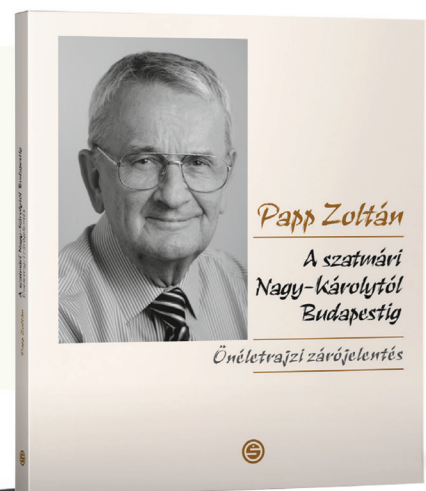
■ Ára: 4000 Ft

Papp Zoltán

### A SZATMÁRI NAGY-KÁROLYTÓL BUDAPESTIG

Önéletrajzi zárójelentés

■ Ára: 6000 Ft



# Fibrosus dysplasia

## Fibrous dysplasia

Ambrus Bence dr.<sup>1</sup>,  
Barsi Péter dr.<sup>2</sup>, Fogarasi András dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bethesda Gyermekkórház, Neurológiai Osztály

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpont

E-posta: fogarasi@bethesda.hu

### Esetismertetés

**MG, 11 éves leány.** *Előzmények:* Gondozott, problémamentes, 5. várandósságból 3. gyermekként, per vias naturales, meconiumos magzatvízből 39. hétre született 10/10-es Apgar értékkel, 3450 grammal. A köldökzsinór a nyakára tekeredett. Problémamentes adaptáció, normál mozgás- és beszédfejlődés.

*Kivizsgálás indoka.* Három hónappal korábban erős vertigo, fejfájás, jobbra irányuló nystagmust írtak le, diplopiát nem élt meg. Állapota még aznap látványosan javult, de enyhe megsédülések pro-

vokációra (pl. bukfenc) később is előfordultak. A jelenség hátterében labyrinthitist a kalorikus ingerlés nem támasztott alá. Basilaris migrén, esetleg epizodikus ataxia merült fel, de későbbiekben hasonló rosszullet nem ismétlődött. Enyhébb, spontán szűnő panaszok azonban maradtak: visszatérően előfordult, hogy naponta néhány alkalommal elhomályosultak a betűk, volt, hogy a táblát is rosszul látta.

Osztályunkon történt vizsgálatok során a jobb szem kiskók exophthalmusa volt észlelhető. A koponya MR-vizsgálat jobb oldalon az os sphenoidale testét, az ala majort és minort és a processus clinoides anteriort magába foglaló eltérést mutatott kifejezett tömegnövekedéssel, minden jelmenetben jelentős jelcsökkenéssel, kontrasztanyag halmozás nélkül. Az érintett területen homogén diffúziós kiesés mutatkozott. Az elváltozás magyarázta a jobb oldali exophthalmust.

A csontszerkezeti eltérés megítélésére low dose CT-vizsgálat a korábban leírt terület homogén tejüvegre emlékeztető jelintézés-változást mutatott, ami a fibrosus dysplasia lehetőségét megerősítette. A dysplasia a jobb oldali foramen opticumot mérsékelten beszűkítette.

Idegsebészeti konzílium történt, szemészeti és radiológiai követést javasolt, biopsiás mintavételt, vagy a nervus opticus felszabadítását egyelőre nem. Hét hónappal későbbi kontroll MR-vizsgálat változást nem mutatott.

McCune–Albright-szindrómára jellemző bőrtünet, egyéb lokalizációra utaló eltérés nem volt észlelhető.

### Összefoglalás

A fibrosus dysplasia az osteogenesis zavara, alacsony proliferációs tendenciával. A csöves csontoknál a csökkent teherbírási miatt ortopédiai eltérésekhez, illetve patológiás törésekhez, fájdalomhoz vezethet. 10%-ban (monostoticus forma) – 50%-ban (polyostoticus forma) a koponya csontokat érinti, ahol a tömegnövekedés miatt okozhat fokális neurológiai tüneteket. A leány esetében a korábbi rosszullet a dysplasiához nem volt köthető, azonban az exophthalmus és a visszatérő látásproblémákban lehetett szerepe a jobb nervus opticus beszűkült csontos járatának. Fontos a polyostoticus forma (gyermekkorban gyakoribb) és a McCune–Albright-szindrómára jellemző endokrinológiai eltérések kizárása, illetve a rendszeres követés a lassú növekedés mellett körülbelül egy százalékban észlelhető malignizálódási tendencia miatt.



**1. ábra:** Axialis T2 képen (A) az ékcsont nagyszárnyát és testét (nyilak) érintő, az ellenoldali struktúrákhoz képest kifejezetten megnagyobbodott, az orbitát szűkítő és deformáló, szinte teljes elváltozás észlelhető. A CT képen (B) jellegzetes tejüvegszerű homogén hiperdenz csontszerkezet látszik az elváltozásban



# Pilomatricoma (epithelioma calcificans Malherbe)

## Pilomatrixoma (Calcifying epithelioma of Malherbe)

Fogarasy Anita dr.<sup>1</sup>, Gyömörei Csaba dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bőrgyógyászati magánrendelés, Pécs

<sup>2</sup> PTE KK Pathológiai Intézet

(Intézetigazgató: Tornóczki Tamás dr.)

E-posta: dr.fogarasy.anita@gmail.com

Bőrtumorok gyermekkorban ritkán észlelhetők, a kimetszett és szövettanilag feldolgozott minták csupán 1–2%-ban bizonyulnak malignusnak, túlnyomórészt benignus haemangioma, juvenilis xanthogranuloma, mastocytoma és kb. 10%-uk pilomatricoma (1). Gyakran a klinikai kép alapján, ritka lokalizáció, nem szokványos megjelenési forma miatt – mint esetünkben is – kérdéses a diagnózis, így csak a szövettani vizsgálat segíthet annak felállításában. A pilomatricomát először 1880-ban Malherbe és Chenantais (2) írták le a sebaceus mirigy calcifikálódott epitheliomája néven, mert sebaceus irányú differenciálódásának vélték. 1922-ben Dubreuilh és Cazenave (3) jegyezték le a jellegzetes szövettani képét. 1961-ben Forbis és Helwig (4) javasolták a pilomatrixoma elnevezést, tekintettel arra, hogy a tumor és a normál haj között egyértelmű hasonlóságot találtak, amelyből arra következtettek, hogy a daganat a haj matrix sejtjeinek irányába differenciálódó primitív epidermalis csírasejtekből származik. A daganat keletkezése kérdéses, egyesek abnormális embrionális fejlődési maradványnak tartják, illetve ectodermális eredete is felvetődött. Jellemzően 20 év alatti fiatalokban, lány dominanciával, a fej-nyak régióban, esetleg végtagokon jelenik meg, változatos klinikai képet öltve: bőrt felemelő tumor (sátor tünet), pigmentált, kevert, ulcerált, vagy keloidszerű képlet. A diagnózist csak a szövettani vizsgálat adja meg, kezelése sebészi (3, 5, 6).

### Esetbemutató

A 12 éves leánynál a bőrtünetek nyolc hónappal korábban jelentkeztek. Akkor a jobb clavicula alatt lencsényi, fájdalommentes csomót tapintottak, bőrgyógyász látta, teendőt nem javasolt. Fél évvel később a csomó hirtelen növekedni kezdett, felette a bőr „szétnyílt”. Traumát, csípést a beteg negált. Egyéni anamnézisében epilepszia és myopia szerepel.

Vizsgálatakor a jobb clavicula alatt kb. 15x30 mm-es, hyperaemiás, striaszerűen elvékonyodó bőrt, alatta a subcutisban két darab, borsó nagyságú, fáj-

dalmatlan, mobilis, mirigyes tapintatú csomót észleltünk (1. ábra). A jobb vállon szabálytalan, női tenyéri nagyságú tejeskávét feltöltő látható. Regionális nyirokcsomót tapintani nem lehetett. Lágyszövet-UH, mellkasröntgen kórosat nem igazolt, laboratóriumi vizsgálatok eredményei normál tartományban voltak. Az intenzív növekedés és a klinikai kép felvetette a malignitás gyanúját, ezért szövettani kimetszés történt. Szövettani vizsgálattal az eltávolított képlet pilomatricomának bizonyult (2. ábra).

### Megbeszélés

A pilomatricoma (pilomatrixoma, epithelioma calcificans Malherbe) follicularis matrix irányú differenciálódást mutató jóindulatú bőrfüggelék tumor. A benignus bőrdaganatok 1%-át teszi ki. Gyermekkorban a kimetszett bőrtumorok 10%-a pilomatricomának bizonyul. Elsősorban fiatalokban fordul elő, nőkben gyakrabban. Tipikus megjelenési helyei az arc, nyak és a végtagok. A dermis mélyebb rétegeiben vagy a subcutisban helyezkedik el, a subcutan rétegben tapintható kemény csomó formájában. Változatos klinikai megjelenése miatt gyakoriak a téves diagnózisok, epidermalis cystának, dermoid cystának, basaliomának, dermatofibrosarcoma protuberansnak, calcifikált haematomának, keloidnak, hypertrophias hegnek nézhetik a képletet (6, 7). Általában solitaer módon fordul elő, de 2–10%-ban multiplex is lehet. Ez utóbbi esetben keresni kell a társuló betegségeket: Gardner-szindróma (gastrointestinalis polyposis), Rubinstein–Taybi-szindróma, Turner-szindróma, Curschmann–Steinert myotonicus dystrophia. Kép-

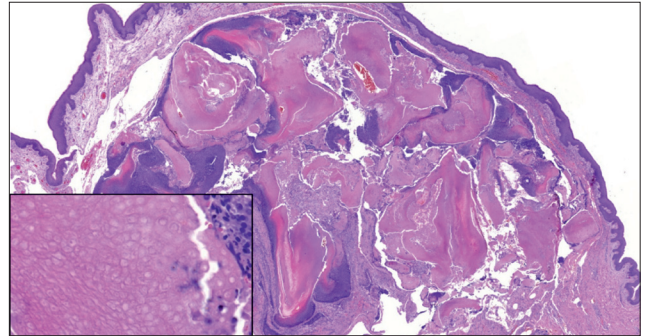


1. ábra: Keloidszerű pilomatricoma klinikai képe. A subcutan rétegben lévő csomó elődomborítja az elvékonyodott hyperaemiás bőrt



alkotó vizsgálatokkal (UH, CT, MRI) jól körülhatárolható, ami elsősorban az arcra lokalizálódó, vagy malignitás gyanúját keltő esetekben lehet fontos, a sebészi kimetszés optimális megtervezése érdekében. Sebészi excisióval eltávolítandó (7). Szövettani vizsgálattal hangsúlyosan follicularis matrix irányú differenciálódást mutató expanzív növekvő daganat látható, melynek nemcsak a klinikai, hanem a szövettani megjelenése is változatos. Utóbbit nagyban befolyásolja a tumor fennállási ideje. Kezdetben az elváltozás gyakran cysticus, sokszor összefüggést mutat follicularis infundibulummal, de megjelenhet ahhoz nem csatlakozó körülírt dermalis, ritkábban subcutan noduleként is (2. ábra). A tumort a perifériáján a normál folliculus matricialis és supramatricalis sejteire emlékeztető sejtek építik fel, míg centrumában mag nélküli, polygonalis, széles eosinophil festődésű cytoplasmájú, ún. árnyék vagy szellemsejtek találhatók (2. ábra inzer). Idővel utóbbi sejtek dominálnak, emellett dystrophiás meszesedés is megjelenhet benne. A teljesen kiégett tumor esetenként teljesen elcsontosodhat (8). Az eltávolítás után ritkán recidiválhat (2%), ezért az eltávolítást követő években a betegek nyomon követése javasolt. Malignus elfajulása extrém ritka (3, 5, 6, 9).

Esetünket azért tartottam közlésre érdemesnek, hogy felhívjam a figyelmet arra, hogy gyermekkorban is találkozhatunk bőrtumorról, az nemcsak a felnőttkor sajátossága. Másodszor pedig példás volt az az összefogás, amely során a koronavírus-járvány miatt leterhelt kollégák segítettek a gyermeket minél hamarabb diagnózishoz jutni, így Dr. Hartmann Ágnes házi gyermekorvos, Dr. Mohay Gabriella gyermek radiológus és Dr. Oberitter Zsolt gyermeksebész kollégáknak köszönet érte!



**2. ábra:** Pilomatricoma szövettani ábrája. A tumort a periférián normál folliculus matricialis és supramatricalis sejteire emlékeztető sejtek építik fel. Az inzeren láthatók a tumor centrumában mag nélküli, polygonalis, széles eosinophil festődésű cytoplasmájú ún. árnyék vagy szellemsejtek.

## Irodalom

- Hamm H, Hörger PH: Skin tumors in childhood, Dtsch Arztebl Int 2011; 108(20):347-53.
- Malherbe A, Chenantais J. Note sur l'épithélioma calcifié des glandes sebacées. Progr Med. 1880; 8:826-8.
- Duflo S, Nicollas R et al: Pilomatixoma of the head and neck in children, Arch otolaryngol head neck surg 1998; 124:1239-41.
- Forbis R, Helwig EB: Pilomatixoma (calcifying epithelioma). Arch Dermatol. 1961; 83:606-18.
- Saniasaya J, Mohamad I, Kamaludin Z: Pilomatixoma of the neck: A forgotten entity, Egyptian journal of ENT and allied sciences 2017; 18:311-2.
- Hu JL, Yoo H, et al: Clinical analysis and review of literature on pilomatixoma in pediatric patients, Arch Craniofac Surg 2020 21(5):288-93.
- Danielson-Cohen A, Lin SJ, et al: Head and neck pilomatixoma in children, Arch otolaryngol head neck surg 2001; 127:1481-3.
- Kazakov D: Cutaneous Adnexal Tumors, Lippincott Williams & Wilkins; 2012; p 242.
- Török L, Kirschner Á, Somogyi T: Multiplex és malignus pilomatricoma mellett előforduló egyéb cután és extracután tünetek, Bőrgyógy Venerol Szemle 2003; 79(3):111-3.

## Útravaló tudnivaló

- A pilomatricoma egy ritka, follicularis matrix irányú differenciálódást mutató jóindulatú bőrfüggelék tumor.
- A változatos klinikai tünetek miatt gyakran csak a szövettani vizsgálattal állapítható meg a diagnózis.
- Multiplex pilomatricoma esetében keresni kell a társuló betegségeket.
- A pilomatixoma kezelése sebészi, recidiva hajlam alacsony.

## Tesztkérdések

### 1. Melyik a pilomatricoma jellegzetes előfordulási helye?

- arc
- nyak
- felső végtag
- alsó végtag
- mindegyik

### 2. Multiplex pilomatricoma esetén mely társuló betegséget kell keresni?

- Gardner-szindróma (gastrointestinalis polyposis)
- Rubinstein-Taybi szindróma
- Turner-szindróma
- Curschmann–Steinert myotonicus dystrophia
- mindegyiket

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

# Melanonychia striata gyermekkorban

## Melanonychia striata in childhood

Világos Eszter dr.<sup>1</sup>, Várszegi Dalma dr.<sup>2</sup>,  
Harangi Ferenc dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gyermekorvosi rendelő, Gyenesdiás

<sup>2</sup>PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai  
Klinika, Pécs (igazgató: Gyulai Rolland dr.)

<sup>3</sup>Tolna Megyei Balassa János Kórház Gyermekosztály,  
Szekszárd (igazgató: Németh Csaba dr.)

E-posta: harangi.ferenc@tmkorporaz.hu

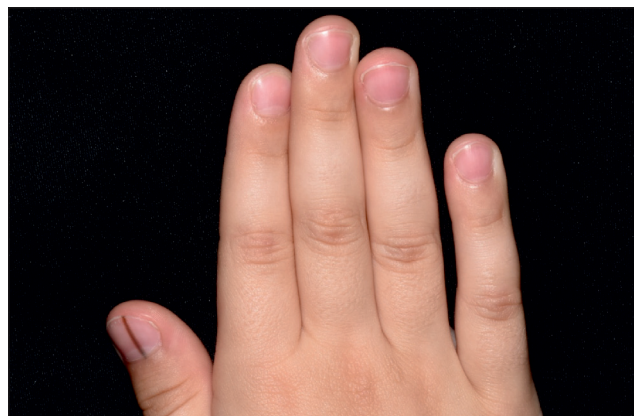
7 éves kislány érkezett a gyermek-háziorvosi rendelőbe a jobb kéz hüvelykujjának körmén közepén végighúzódnak barna pigmentcsíkkal (1. ábra). A színeltérést kb. egy éve észlelték a szülők, azóta változás nem történt sem a pigmentált terület szélességét, sem intenzitását illetően, szubjektív panasz nem volt. A fizikális vizsgálat során a törzs és a felső végtagok bőrén több 2–3 mm-es pigmentált naevus volt látható, dysplasiás jelek nélkül. A gyermek anamnézisében komolyabb betegség vagy gyógyszeres kezelés nem szerepelt, a családban melanoma nem fordult elő. A teledermatológiai konzílium melanonychia striata (MS) diagnózisát állapította meg, és a malignitás kizárása céljából dermatoszkópos vizsgálatot javasolt. Az újabb bőrgyógyászati és dermatoszkópos vizsgálat a pécsi Bőrklinikán történt: a sima felszínű körömlemez eponychiumától a distalis szélig terjedő, 2 mm széles, lineáris lefutású, barna pigmentált terület volt észlelhető; a dermatoszkópia a translucens cuticulán áttűnő homogén lineáris pigmentáltságot ábrázolt, ami a proximális körömrédeket is érintette (pseudo-Hutchinson-jel) (2. ábra). Ezt a specifikus eltérést el kell különíteni a subungualis melanómára jellemző Hutchinson-jeltől, melynél a körömréde sötétebb, barnásfekete pigmentáltságú, valamint a szomszédos cuticula és körömréde területére is áttér. Esetünkben a dermatoscopia lelete a malignitás lehetőségét kizárta, és a MS diagnózisát megerősítette.

### Melanonychia striata

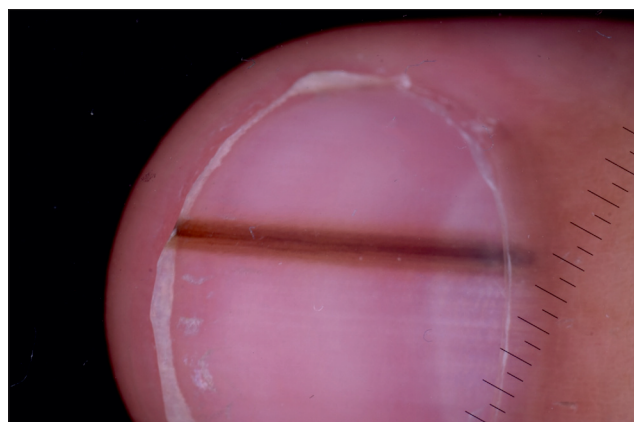
Az MS klinikai képére a körömlemezen hosszirányban végig húzódnak csíkszerű pigmentáltság a jellemző, mely fokozott melaninprodukción és -depo-

sitio következtében alakul ki (1-5). Prevalenciája Európában 1,4%, olykor több köröm egyidejű érintettsége is megfigyelhető (6). Az MS leggyakrabban a köröm mátrixban, a proximális körömréde alatt elhelyezkedő jóindulatú melanocytás naevus következtében alakul ki, míg az ugyanitt előforduló lentigo, gyógyszer okozta vagy ázsiai etnikumra jellemző körömpigmentáció, kivételesen a subungualis melanoma differenciáldiagnosztikai kérdéseket vet fel (2).

MS esetében az érintett körömlemez dermatoszkópos vizsgálatával általában elegendő információ nyerhető ahhoz, hogy a klinikus biztonsággal eldönthesse szükséges-e biopsziát végezni vagy sem az egyértelmű diagnózis érdekében (3-5). Töreked-



1. ábra: A jobb kéz hüvelykujjának körmén végighúzódnak 2 mm széles barna pigmentcsík



2. ábra: Dermatoszkópos vizsgálat: homogén lineáris pigmentáltság, malignitásra utaló eltérés nincsen





ni kell arra, hogy feleslegesen biopszia ne történjen, mert a következményes körömdystrophia kialakulásának nagy a veszélye. Vitás esetben természetesen a hisztológiai vizsgálat a „gold standard” (3). Amennyiben a pigmentált lézió szélessége növekszik, a pigmentáció egyenetlenné, szabálytalaná és egyre sötétebbé válik, esetleg körömdystrophia vagy periungualis pigmentáció is kialakul nagy a melanoma valószínűsége, ezért mielőbb el kell végezni a biopsziát és a szövettani vizsgálatot. Gyermekekben a subungualis melanoma irodalmi ritkaságnak számít (4, 7), ugyanakkor a fel-

nőttekben diagnosztizált köröm alatti melanoma esetén a beteg anamnézisében a malignus folyamattal megegyező helyen gyermekkori MS szerepel (4, 5, 7).

A gyermekkori MS minden esetben gondos nyomon követést, évenként bőrgyógyászati és dermatoszkópos ellenőrzést igényel. Fel kell hívni a szülő figyelmét a MS esetleges változásainak észlelésére, ha a fentebb említett tünetek valamelyikét tapasztalják, azonnal kontrollvizsgálatra jelentkezzenek.

## Irodalom

1. Burleigh A, Lam JM. Pediatric longitudinal melanonychia. Can Med Assoc J 2017; 189:E1093.
2. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. Arch Dermatol 2002; 138:1327-33.
3. Benati E, Ribero S, Longo C et al. Clinical and dermoscopic clues to differentiate pigmented nail bands: an International Dermoscopy Society study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:732-6.
4. Lee JH, Lim Y, Park J-H, et al. Clinicopathologic features of 28 cases of nail matrix nevi (NMNs) in Asians: comparison between children and adults. J Am Acad Dermatol 2018; 78:479-89.
5. Ko D, Oromendia C, Scher R, Lipner SR. Retrospective single-center study evaluating clinical and dermoscopic features of longitudinal melanonychia, ABCDEF criteria, and risk of malignancy. J Am Acad Dermatol 2019; 80:1272-83.
6. Duhard E, Calvet C, Mariotte N, et al. Prevalence of longitudinal melanonychia in the white population. Ann Dermatol Venereol 1995; 122:586-90.
7. Tan WX, Wang DY, Seghers AC, et al. Should we biopsy melanonychia striata in Asian children? A retrospective observational study. J Pediatr Dermatol 2019; 36:864-8.

## Útravaló tudnivaló

- Az MS leggyakrabban a körömmátrixban, a proximalis körömréteg alatt elhelyezkedő jóindulatú melanocytás naevus következtében alakul ki.
- Az érintett körömlemez dermatoszkópos vizsgálatával eldönthető, hogy szükséges-e biopsziát végezni vagy sem az egyértelmű diagnózis érdekében.
- A gyermekkori MS gondos nyomon követést, évenként bőrgyógyászati és dermatoszkópos ellenőrzést igényel.

## Tesztkérdések

**1. MS esetében mely vizsgálat elengedhetetlenül fontos differenciáldiagnosztikai szempontból?**

- a) Laboratóriumi vizsgálat
- b) Röntgenvizsgálat
- c) Dermatoszkópos vizsgálat
- d) Genetikai vizsgálat

**2. Megszívlelendő tanács gyermekben észlelt MS esetében.**

- a) Célszerű a pigmentcsík elfedése körömlakkal
- b) A körömlemez alatt elhelyezkedő pigmentált naevus műtéti eltávolítása javasolt a malignizálódás elkerülése céljából
- c) Nincs különösebb teendő, mert gyermekkorban subungualis melanoma nem fordul elő
- d) Évenként bőrgyógyászati és dermatoszkópos kontrollvizsgálat szükséges

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

# PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA ANTIBIOTIKUM-KEZELÉS SORÁN SÉRÜLÉKENY IDŐSZAK

## AZ ANTIBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA DISZBIÓZISHOZ VEZETHET<sup>1</sup>

(A bélflóra egyensúlyának felborulása)



MEGNŐ A KÁROS  
MIKRÓBÁK SZÁMA

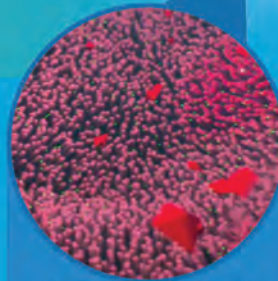


CSÖKKEN  
A HASZNOS  
MIKRÓBÁK SZÁMA



LECSÖKKEN  
A MIKRÓBÁK  
SOKFÉLELSÉGE

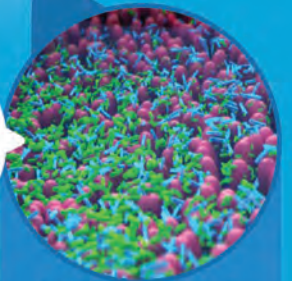
KÖNNYEN  
BEVEHETŐ



**NORMAFLORE  
GYÓGYSZER  
NÉLKÜL**

A NORMAFLORE  
PROBIOTIKUM  
REPLIKÁLÓDIK A  
BÉLNEDVBEN<sup>4</sup>

Vecchione et al.  
Probiotikus készítmények életképessége  
stimulált bélnedvben,  
mikrobaszámlálás  
0, 30, 60, 120, 240 és  
360 perckor.



**NORMAFLORE  
GYÓGYSZER  
MELLETT**

A Normaflore belsőleges szuszpenzió és Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió – a *Bacillus clausii* spóra (probiotikum) hozzájárul a bélflóra egyensúlyának fenntartásához.

1. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease Cellular Microbiology, 2014, 16 (7), 1024-33.
2. Puddu M, et al. Clinical experience with *Bacillus subtilis* in children treated with antibiotics. Redialria Internazionale (international paediatrics) Ed6/1980.
3. Ghelardi E, Celandroni F, Salvetti S, Gueye SA, Lupetti A, Senesi S. Survival and persistence of *Bacillus clausii* in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. J Appl Microbiol. 2015;119(2):552-9.
4. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, Lupeni A, Ghelardi E. Compositional Quality and Potential Gastrointestinal Behavior of Probiotic Products Commercialized in Italy. Front Med (Lausanne), 2018;5:59.
5. Normaflore belsőleges szuszpenzió és Normaflore Extra 4 milliárd/5 ml belsőleges szuszpenzió alkalmazási előírásai.
6. Ouwehand AC, Forssten S, Hibberd AA, Lyra A, Stahl B. Probiotic approach to prevent antibiotic resistance. Ann Med. 2016;48(4):246-55.
7. Horosheva TV, Vodyanov V, Sorokulova I. Efficacy of *Bacillus* probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. JMM Case Rep. 2014



# Normaflore®

gyógyszerek

AMI VÉDI ÉS HELYSZÁLLÍTJA  
A BÉLFLÓRA EGYENSÚLYÁT  
ÉS HOZZÁJÁRULHAT  
A SZERVEZET VÉDEKEZŐ-  
KÉPESSÉGÉHEZ

AKÁR  
**70%-KAL**  
CSÖKKENTI  
A TÁPCSATORNAI  
MELLÉKHATÁSOKAT

## SEGÍT CSÖKKENTENI A TÁPCSATORNAI MELLÉKHATÁSOKAT<sup>2</sup>

■ ANTIBIOTIKUMOK  
■ ANTIBIOTIKUMOK + NORMAFLORE



Adaptálva: 93, 3-14 éves, felső légúti panaszok miatt antibiotikummal kezelt gyermekeken végzett randomizált klinikai vizsgálat

## ÍGY MŰKÖDIK<sup>3,4</sup>

1

A *Bacillus clausii* spórái  
túlélnek a gyomor savas  
környezetében

2

Csak a belekben  
csíráznak

3

A *Bacillus clausii* spórák  
az emberi bélrendszerben  
az egyszeri dózis bevétele  
követő 12. napig kimutathatók  
és megtalálhatók a székletben.

1-2x  
/nap



## MIÉRT HASZNÁLJON NORMAFLORE-T<sup>5</sup>



Ellenáll 14-féle antibiotikum  
hatóanyagának\*



4 probiotikus törzs  
spóráit tartalmazza



A probiotikumok javítják  
az antibiotikus terápiával való  
együttműködés készségét<sup>6</sup>



Csökkenti az antibiotikumok  
emésztőrendszeri mellékhatásait<sup>7</sup>

Az egész család számára



1x  
/nap

*Bacillus clausii* spórát tartalmazó, vény nélkül kapható gyógyszerek.  
Bővebb információért olvassa el a Normaflore gyógyszerek alkalmazási előírásait!

NORMAFLORE  
BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ:

NORMAFLORE EXTRA 4 MILLIÁRD/5 ML  
BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ:



**SANOFI** CONSUMER  
HEALTHCARE



Opella Healthcare Commercial Kft.  
1045 Budapest, Tó utca 1-5. Telefon: (+36 1) 505 0050  
Gyógyszer- és egyéb termékinformáció: (+36 1) 505 0055  
Web: [www.sanofi.hu](http://www.sanofi.hu), [www.normaflore.hu](http://www.normaflore.hu)

MAT-HU-2200035 (2022.01.20.)



# Gyermekkori krónikus thrombocytopenia differenciáldiagnosztikája

Giczi Diána dr.<sup>1</sup>, Hon-Balla Bernadett dr.<sup>1</sup>, Kerényi Adrienne Judit dr.<sup>2</sup>,  
Müller Judit dr.<sup>1</sup>, Kovács Gábor dr.<sup>1</sup>, Erdélyi Dániel János dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

<sup>2</sup> Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina, Debrecen (Igazgató: Kappelmayer János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Erdélyi Dániel dr.

1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

E-posta: erdelyi.daniel@med.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Célkitűzés: A II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán krónikus thrombocytopenia miatt kezelt gyermekek adatainak elemzése, differenciáldiagnosztikai algoritmus készítése.

Betegek és módszerek: A kórházi informatikai rendszerből és a kórlapokból kikerestük a 2016–2019 között hat hónapnál több 100 G/l alatti thrombocytaszám miatt gondozott gyermekek adatait, kizárva a malignitásokat.

Eredmények: Száznégy beteg közül 17-nél találtunk végül valamilyen, a krónikus immun thrombocytopeniától eltérő etiológiát.

Következtetések: A krónikus thrombocytopeniát kiváltó betegségek diagnózisa nehéz, emiatt a betegek időnként számukra inakadekvát kezelést kapnak elsősorban immun thrombocytopenia iránydiagnózissal. Összeállítottunk egy ellenőrző listát, amely segítheti, gyorsíthatja a differenciáldiagnózist.

**KULCSSZAVAK** krónikus thrombocytopenia, örökletes thrombocytopenia, immun-thrombocytopenia

## Bevezetés

Krónikus thrombocytopenia háttérben álló betegségeket a csökkent termeléssel, fokozott pusztulással járó állapotok szerint csoportosíthatjuk. Az irodalmat áttekintve az etiológia rendkívül heterogén. Az izolált thrombocytopeniát egyéb kórok azonosítása híján a gyakorlatban krónikus immun-thrombocytopeniának (ITP) tekintjük és kezeljük, és valóban ez is a leggyakoribb etiológia. Sokféle ritka más kórokra csak jelentős erőfeszítések, szereteágazó tesztek révén, és csak viszonylag ritkán derül fény.

Felmérésünk célja a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján a krónikus thrombocytopenia miatt kezelt betegek adatainak elemzése, munkánk auditja volt. Saját betegeink és az irodalom áttekintése után egy differenciáldiagnosztikához használható csekklista készítését tűztük ki célul.

## Betegek és módszer

A betegcsoportot a kórház-informatikai rendszer (MedSol) segítségével állítottuk össze 2020-ban: a 2016 és 2019 közötti időperiódusban klinikánkon gondozott, legalább hat hónap különbséggel

mért 100 G/l alatti vérlemezkeszám-értékekkel rendelkező 18 év alatti betegeket kerestük ki. Bár az American Society of Hematology definíciója szerint 12 hónapig fennálló thrombocytopenia nevezendő krónikusnak, a szűk vizsgált időperiódus miatt rövidebb időintervallum kritérium mellett kerestük az eseteket. Kizártuk a malignus kórképek BNO kódjaival rendelkezőket. Az informatikai algoritmus 121 gyermeket azonosított. Közülük két betegnek nem állt rendelkezésre elégséges dokumentációja, a kórlapok áttekintésével 8 gyermek esetén a thrombocytopenia akut lefolyásának bizonyult és 7 betegnél malignitás állt a háttérben – őket kizártuk. Végül, összesen 104 beteget válogattunk be, 47 lányt és 57 fiút. A teljes dokumentáció áttekintésével táblázatba gyűjtöttük a családi és egyéni távoli anamnézist, az etiológiára, a thrombocytopenia lefolyására és jellemzőire, a vérzéses szövődményekre vonatkozó adatokat.

## Eredmények

A 2016–2019-ben gondozott betegek thrombocytopeniáját 2020-ban krónikus ITP-vel magyaráztuk 87 gyermeknél, míg 17 gyermeknél ekkorra más diagnózist azonosítottunk. Az utóbbi esetek: myelodysplasziás szindróma (MDS; n=3),



Evans-szindróma (n=2), Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS; n=2), antifoszfolipid szindróma (APS; n=1), Bernard–Soulier-szindróma (BSS; n=1), Fanconi-anaemia (n=1), congenitalis osteopetrosis (n=1), paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH; n=1), közösleges variábilis immundeficiencia (CVID; n=1), 3-as típusú Gaucher-kór (n=1), hyperspleniával járó portális cavernoma (n=1) és biliaris atresia (n=1), továbbá egy feltételezett Hermansky–Pudlak-szindróma (HPS; n=1) variáns (albinismus, kétoldali radius fejlődési rendellenesség, thrombocytopenia – genetikai vizsgálatok folyamatban). A betegek jelentős részét ITP-snek tekintettük vagy tekintették a beutaló kórházban eleinte, és a fenti diagnózisok csak jelentős késéssel születtek meg.

A gyermekek medián életkora 7 év volt. Öt gyermeknél már születéskor is fennállt a thrombocytopenia – közülük kettőnél ITP-t, a másik három betegnél végül veleszületett osteopetrosist, BSS-t és WAS-t diagnosztizáltunk.

A medián thrombocytaszám a betegség prezentációjakor 26 G/l volt, a követés során mért legalacsonyabb értékek mediánja 10 G/l. Magas vérlemezke-térfogat (MPV) 7 krónikus ITP-s betegnél fordult elő. Az egyik Wiskott–Aldrich-szindrómával diagnosztizált betegnél mérsékelten alacsony MPV-t mértünk.

A leggyakrabban előforduló tünetek a thrombocytopeniás időszakokban a felületes bőrvérzések voltak (petechia n=82, haematoma n=82), nyálkahártyavérzés sokkal ritkábban fordult elő: epistaxis 33 esetben, szájüregi vérzés 17, haematochesia 4, menorrhagia 2 és haematuria 1 esetben. Egy betegnek intracranialis vérzése alakult ki.

Perifériás vérkenet leletet a betegek 67%-ánál (70/104) találtunk, a kenetben látott thrombocytaméretéről, morfológiáról 46%-nál (48/104) találtunk dokumentációt.

Közel minden betegnél történt immunglobulin-szint mérés. A 3-as típusú Gaucher-kórral diagnosztizált betegünkönél magas, míg a Fanconi-anaemiában szenvedő betegnél alacsony IgG-szint volt észlelhető. A WAS-val diagnosztizált betegnél alacsony IgG és IgA, egy myelodysplasiás szindrómának bizonyult gyermeknél alacsony IgG és IgM, illetve a CVID-es betegnél alacsony IgG, IgA és IgM igazolódott. A 104 gyermek közül 35-nél történt autoantitest vizsgálat, 34,3%-ban (12/35) pozitív eredményt, a leggyakoribb az antinukleáris antitest (ANA) volt 7 gyermeknél.

A betegek elenyészően kis részénél történt vizsgálat a hereditaer vagy más ritka thrombocytopeniák kizárására (PNH, Fanconi-anaemia, tárolási betegségek stb.) Pl. négy gyermeknél történt WAS mutáció irányában genetikai vizsgálat, közülük kettő pozitív eredményt adott.

Tizenegy gyermek nem részesült a thrombocytopenia miatt terápiában, beleértve a hyperspleniával társuló betegségben szenvedő két hepatológiai esetet. Intravénás immunglobulin (IVIG) terápiát a betegek 51,9%-a (54/104) kapott, köztük mindkét WAS és Evans-szindrómás, illetve a CVID-es beteg is, akiknél ez adekvát kezelésnek tekinthető. Emellett azonban a BSS, Fanconi-anaemia, feltételezett HPS variáns és PNH diagnózisú betegeknek utólag az immunglobulin indokolatlannak tekinthető. Szteroid kezelésben részesült a gyermekek 51%-a (53/104), beleértve mindkét Evans-szindrómás, a WAS, PNH, BSS és MDS betegségekkel diagnosztizált egyéneket. Immunszuppresszív kezelésben – jellemzően azathioprine formájában – 40,4% (42/104) részesült, közülük a PNH, MDS, és az egyik WAS diagnózisú betegnél nem volt helyes utólagos tudásunk alapján ez a döntés. Azonban az APS-s és mindkét Evans-szindrómás betegnél előnyösnek bizonyult a kezelés. Trombopoetin-analógok közül az eltrombopagot a betegek egyötödénél (20,2%; 21/104) alkalmaztunk, akik mind vélhetően krónikus ITP-s betegek. Romiplostim kezelésben 17,3% (18/104) részesült, köztük mindkét WAS-os, egy Evans szindrómás gyermek, illetve egy utólag MDS-ként azonosított eset. Splenectomia a gyermekek 8,6%-ánál (9/104) történt, közülük 4 esetben emelkedett a thrombocytaszáma a beavatkozás után, azonban 5 beteg splenectomiára is refrakternek bizonyult, köztük az egyik utólag MDS-sel azonosított gyermek is.

Kezelés nélkül egy éven túl normál thrombocytaszámot és vérzésmentes állapotot, vagyis teljes remissziót a betegek 43,3%-a (45/104), részleges remissziót 21,2% (22/104) ért el. A követett gyermekek 30,8%-a (32/104) a kutatás intervalluma alatt továbbra is krónikus thrombocytopeniát mutatott. Két betegünk exitált: (1) a WAS-os gyermek egy évvel a sikeres őssejt transzplantációt követően fulminans sepsisben hunyt el; (2) az egyik, először Evans-szindróma miatt kezelt, splenectomizált gyermek meningococcus sepsisben exitált, mannóz kötő lektin (MBL) deficiencia és autoimmun lymphoproliferatív szindróma (ALPS) diagnózis irányában zajlott lezáratlan kivizsgálása.

## Megbeszélés

Négy év betegforgalmát áttekintve viszonylag jelentős arányban (17/104; 16%) azonosítottunk ITP-től eltérő kórokat a krónikus thrombocytopeniás betegeinknél. Felmérésünk alapján pedig kevés gyermeknél történt szisztematikus keresés, inkább társ tünetek megjelenésén, a klinikusok individuális döntésein múlt, hogy a számos egyébként indokolható vizsgálat közül melyek történtek. Az utólag tisztázott diagnózis fényében több beteg esetében késéssel születtek meg ezek a diagnózi-





sok. Eredményeink alapján azt valószínűsítjük, hogy egy szisztematikus vizsgálati stratégia segítségével további betegek lennének leválaszthatóak az ITP csoportból, és ez a betegek javát szolgálná.

Az egyéb okok felderítése azonban kifejezetten idő- és szervezésigényes feladat. A megfontolásra ajánlott vizsgálatokat egy check-listába rendezve az 1. táblázatban mutatjuk be. A listát nem egy kö-

**1. táblázat:** Krónikus thrombocytopenia differenciáldiagnózis, ellenőrző lista

| Vizsgálat                                    | Differenciáldiagnózis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ✓                        | Eredmény                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teljes vérkép<br>Citrát és EDTA párhuzamosan | <i>Pseudothrombocytopenia</i><br><i>Csontvelő-elégtelenség szindrómák</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Izolált thrombocytopenia<br><input type="checkbox"/> Többvonalas cytopenia<br><input type="checkbox"/> Pseudothrombocytopenia |
| Családtagok teljes vérképe                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Eltérés: .....                                                                           |
| Perifériás vér-<br>kenet                     | MPV vérkép-automatával: ..... fl<br>Thr. méret mikroszkóppal: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normo-<br><input type="checkbox"/> Macro-<br><input type="checkbox"/> Micro-thrombocytopenia                                  |
|                                              | Thr.-granulumok fénymikroszkóppal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
|                                              | Fvs. morfológia fénymikroszkóppal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Nincs zárvány<br><input type="checkbox"/> Rendellenesség: .....                                                               |
|                                              | Vvt. morfológia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
|                                              | Elektronmikroszkópos morfológia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Csontvelő-<br>biopszia                       | Megakaryocytaszám: <input type="checkbox"/> alacsony <input type="checkbox"/> normális <input type="checkbox"/> magas<br>Megakaryocyt morfológia <input type="checkbox"/> normális <input type="checkbox"/> abnormális .....<br>Tároló sejtek (habos histiocyták) <input type="checkbox"/> igen <input type="checkbox"/> nem<br>Dysplasia <input type="checkbox"/> nem, <input type="checkbox"/> igen: ..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Alvadási<br>vizsgálatok                      | Fibrinogén                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
|                                              | Thr. funkciók<br>(pl. PFA100, aggregometria, vWD tesztek)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Bőrgyógyászati tünetek                       | Ekcéma – WAS<br>Xanthomák – sitosterolaemia<br>Köröm dystrophia, pigment rendellenesség – dyskeratosis congenita<br>Ichthyosis – Stormorken-szindróma<br>Café-au-lait foltok – Fanconi-anaemia                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Nincs eltérés<br><input type="checkbox"/> Eltérés: .....                                                                      |
| Hasi ultrahang                               | Máj, lép, portális vénák                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Vizelet                                      | Cilinderek, haemat-, hb-, proteinuria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Nincs eltérés<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                        |
| Csontrendszeri röntgen                       | Fanconi anaemia, TAR, RUSAT, infantilis osteopetrosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Ureakilégzési teszt                          | <i>H. pylori</i> fertőzés                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Kromoszómatorékenység                        | Fanconi anaemia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Szemészet                                    | Cataracta – Fechtner-szindróma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                             |
| Krónikus infekciók                           | HIV, HBV, HCV, leishmania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> |                                                                                                                                                        |



| Vizsgálat                                                                                                                                     | Differenciáldiagnózis                                                                                                                                                                                    | ✓                        | Eredmény                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunológiai laboratóriumi vizsgálatok                                                                                                        | ANA, ANCA, C3, C4                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | Lupus anticoagulans, anti-kardiolipin, anti-béta-2-glikoprotein > 12 hét                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | ADAMTS13 autoantitestek                                                                                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | ADAMTS13 aktivitás: ↓                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | Anti-faktor H autoantitest                                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | IL10                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | Vvt-süllyedés                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | CRP                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | HDL                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | CK                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | TPO                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | B12                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                               | Immunglobulin-szintek                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | IgM ..... g/l <input type="checkbox"/> ↑ <input type="checkbox"/> ↓ <input type="checkbox"/> →<br>IgA ..... g/l <input type="checkbox"/> ↑ <input type="checkbox"/> ↓ <input type="checkbox"/> →<br>IgG ..... g/l <input type="checkbox"/> ↑ <input type="checkbox"/> ↓ <input type="checkbox"/> →<br>IgE ..... g/l <input type="checkbox"/> ↑ <input type="checkbox"/> ↓ <input type="checkbox"/> → |
| Perifériás vér áramlási citometria<br>– Lymphocyt alcsoportok (imm. def.?)<br>– PNH? (CD55, CD59, esetleg más)<br>– Thrombocyt glikoproteinek | Hiányzó fvs alpopulációk: <i>congenitalis immundeficienciák</i><br>Dupla negatív T-sejtek – <i>ALPS</i><br>GPI deficiens sejtek – <i>PNH</i><br>Hiányzó glikoproteinek – <i>Bernard-Soulier-betegség</i> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lysosomális tárolási betegségek, enzimaktivitás és/vagy genetika                                                                              | <i>Gaucher-kór, Niemann-Pick-betegség</i>                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Eltérés: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sitosterol-, stigmateril- és campesterol-szintek                                                                                              | ^ – Sitosterolaemia                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| DNS szekvenáló panelek                                                                                                                        | (1) Célzott Thr gének vagy panel<br>(2) Célzott PID panel<br>(3) Teljes exom szekvenálás                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Normális<br><input type="checkbox"/> Kóros: .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

**Rövidítések:** aHUS – atípusos haemolyticus urémiás szindróma, ALPS – autoimmun lymphoproliferatív szindróma, APS – anti-fosfolipid szindróma, BSS – Bernard-Soulier-szindróma, CAMT – congenitalis amegakaryocytás thrombocytopenia, cITP – krónikus immun-thrombocytopenia, CMT – congenitalis macrothrombocytopenia, CVID – közösleges variábilis immundeficiencia, DIC – disszeninált intravasculáris coagulatio, GPS – grey platelet syndrome – szürke thrombocyt szindróma, HUS – haemolyticus uraemiás szindróma, KMP – Kasabach-Merritt-phenomenon, MDS – myelodysplasiás szindróma, MGPS – Medich giant platelet syndrome – Medich óriás thrombocyt szindróma, MYH9 – MYH9-génhez kötött thrombocytopenia, PNH – Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria, PTS – Paris-Trousseau szindróma, RUSAT – radioulnaris synostosis amegakaryocytás thrombocytopeniával, SLE – szisztémás lupus erythematosus, TAR – thrombocytopenia radiushiannyal, TRPM7-RT – *TRPM7* génhez kötött thrombocytopenia, TTP – thromboticus thrombocytopenias purpura, WAS – Wiskott-Aldrich-szindróma, WPS – white platelet syndrome – fehér thrombocyt szindróma, YPS – York thrombocyt szindróma



telező vizsgálati sornak készítettük, inkább emlékeztetőnek, amelynek elemeit a klinikusnak kell mérlegelnie.

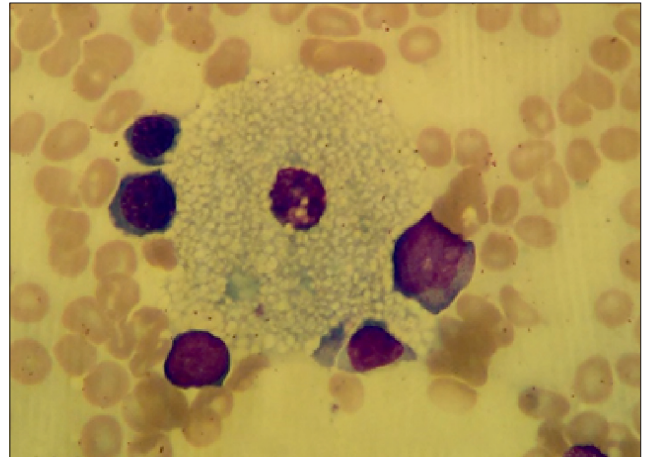
Elengedhetetlen a részletes családi és egyéni anamnézisérvétel, az alapos fizikális vizsgálat, és a perifériás kenetben egyebek mellett a thrombocyták morfológiájának vizsgálata. Az automatákkal mért MPV-érték nem maradéktalanul megbízható, például macrothrombocytopeniák esetén előfordulhat, hogy a nagyméretű vérlemezkéket vörösvérsejtnak osztályozza a gép (1).

Még a thrombocytopenia akut prezentációjakor javasolt kizárni pseudo-thrombocytopeniát: mintavételt ismételni, EDTA és citrátcső párhuzamos használata, a vérképes csőből készített kenetben aggregátumok keresése. Az első immunglobulin infúzió előtt javasolt ellenőrizni az immunglobulin szinteket a CVID és egyéb immundeficienciák lehetősége miatt.

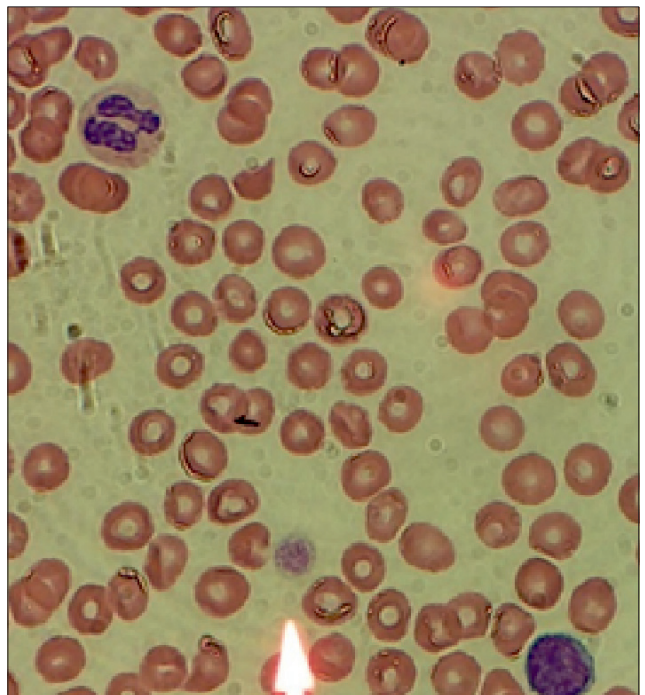
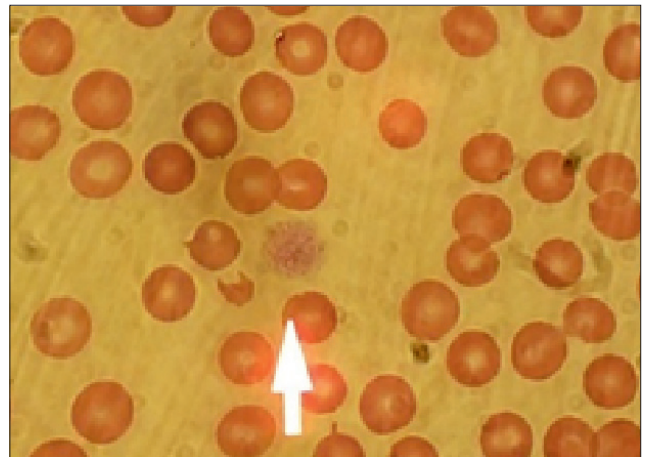
A krónikus thrombocytopeniás betegek előbbutóbb rendszerint átesnek csontvelő-biopszián csontvelői elégtelenség, elsősorban MDS, aplasticus anaemia, esetleg malignitások kizárása céljából. Csontvelői elégtelenség esetén – függetlenül attól, hogy kimondható-e az MDS, aplasticus anaemia diagnózisa vagy sem – érdemes PNH, Fanconi-anaemia és dyskeratosis congenita irányában vizsgálatokat végezni. A tárolási betegségekben jellemző habos hízósejteket csak célzott keresés esetén veszi észre a vizsgáló a csontvelőben (1. ábra) Jelenleg térítésmentesen elérhető a Gaucher- és Niemann–Pick-betegség diagnosztikája szárított vércseppből az ARCHIMEDlife laboratóriumban.

Normális vagy emelkedett megakaryocita szám esetében a hematológusok gondolkodását ITP, mint leggyakoribb ok felé tereli ez a jelenség, de valójában hasonló leletet találhatunk más, fokozott vérlemezke-pusztulással járó állapotokban is: pl. autoimmun betegségekhez – tipikusan systemas lupus erythematosushoz (SLE) – társuló és gyógyszer indukálta thrombocytopeniák, microangiopathiák, hypersplenía, primer immundefektusokhoz társuló autoimmun mechanizmusú thrombocytopeniák (CVID, ALPS stb.), thrombocytopeniával járó ritka von Willebrand-altípusok. Az Evanszindróma a krónikus ITP és autoimmun haemolyticus anaemia együttes megjelenését jelenti. Az ITP és az Evanszindróma szisztémás autoimmun betegség korai manifesztációjaként is jelentkezhet (2-4).

A szerzők javasolják autoimmun betegségek irányában szerológiai vizsgálatok végzését minden krónikus thrombocytopeniás betegnél. SLE esetében gyerekeknél sokkal gyakoribbak a hematológiai manifesztációk, mint a felnőtteknél. A betegek több mint 50%-ában van cytopenia legalább egy sejtvonalon, leggyakrabban leukopenia (5, 6). Az



**1. ábra:** Több vonalas enyhe cytopeniával prezentálódó, később igazolt Niemann–Pick-betegünk csontvelői fénymikroszkópos képe középen egy tárolási sejttel, aminek plazmája habos a lizoszomális zárványoktól



**2. ábra:** Bernard–Soulier-szindrómával diagnosztizált betegünk óriás vérlemezkéi a perifériás vérkenetben





antifoszfolipid szindróma is járhat krónikus thrombocytopeniával, jelentkezhet SLE részjelenségeket vagy attól függetlenül. Fontos, hogy visszatérő infekciók vagy autoimmun jelenségek esetén gondoljunk primer immundefektusokra, mint lehetséges közös kiváltó okra.

Gyermekekben a PNH is más tünetekkel jelentkezik, haemoglobinuria prezentációkor csak 10%-uknál fordul elő (7).

A genetikai eredetű primer thrombocytopeniákat a vérlemezkék mérete alapján osztályozhatjuk. Több normothrombocytopeniával járó állapotban fokozott a malignitás kockázata, pl. az ETV6 és a RUNX1 mutáció (myeloid malignitással asszociált familiáris thrombocytopathia), az ankyrin repeat domain-containing protein 26 (ANKRD26) mutáció. Ezek enyhe thrombocitopeniát és enyhe vérzéshajlamot okoznak, és nem társulnak más tünetekkel (8). Nem jár viszont malignitásrizikóval a CYCS mutációs thrombocytopenia és a RUSAT-szindróma (amegakaryocytias thrombocytopeniával járó radioulnaris synostosis). A congenitalis amegakaryocytás thrombocytopenia (CAMT) autoszomális recesszív módon öröklhető, sokszor már újszülöttkorban jelentkező mérsékelt vagy súlyos thrombocytopeniával jár, szintén normális MPV értékkel (9).

Microthrombocytopenia jelenik meg Wiscott–Aldrich-szindrómában, mely atopiás dermatitisszel és immunhiány talaján kialakuló gyakori fertőzésekkel társul. Magas IgE-szint és alacsony IgA-, IgM- és IgG-szint jellemző. A háttérben álló, X-kromoszómán található WAS gén mutációi a fenti szindróma mellett okozhatnak más hematológiai kórképeket is: X-hez kötött thrombocytopeniát, X-hez kötött neutropeniát. Mindhárom betegség-nél gyakoribb a halálos post-splenectomiás fertőzés, mint a krónikus ITP-s gyermekeknél. A fokozott autoimmun megbetegedés és malignitás kockázat miatt fontos minél hamarabb diagnosztizálni és csontvelő transzplantációra küldeni a beteget (10).

Macrothrombocytopeniák közül relatíve leggyakoribb a Bernard–Soulier-szindróma. Ez a kórkép a vérlemezke glikoprotein Ib-IX-V komplexek funkcióvesztő mutációjához köthető, mérsékelt vérzéses tünetekkel párosul (11). Lényegesen nagyobb vérlemezkék láthatók ebben a betegségben, mint ITP-ben és más gyors vérlemezke turn-overrel járó betegségeken, ahol inkább csak mérsékelt méret-növekedés jellemző (2. ábra).

Ezeket az örökletes thrombocytopathiákat/peniákat nem könnyű felismerni. Csak a betegségek egy kisebb részében vannak árulkodó társ tünetek, pl. vérlemezke morfológiai eltérések, skeletalis fejlődési rendellenességek. E csoport felé terelheti a klinikus gondolkodását a thrombocytopenia familiáris halmozódása (bár ez új domináns mutációk

vagy recesszív öröklésmenet esetén nem lesz támpont), vagy az ITP iránydiagnózissal adott kezelés hatástalansága. Vérlemezkéfunkciós vizsgálatok (PFA-100 záródási idő, lumiaggregometriás tesztek, alvadékretrakció), denz granulumok detektálása (fluoreszcens mikroszkóppal), áramlási citometriás vizsgálatok (thrombocyta glikoprotein és retikulált thrombocyták vizsgálata) rendelkezésre állnak a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetben, továbbá egyes célzott genetikai vizsgálatok (pl. WAS, BSS, MYH9, HPS, ADP-receptor-defektus, von Willebrand-betegség 2B és vérlemezke altípusai) elérhetőek az Intézet Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszékén. Hazánkban a szerzők tudtával nincs sehol gyakorlat a vérlemezkék elektronmikroszkopos vizsgálatában. Egyebekben célzott génszekvenáló panelek (12) vagy teljes exomszekvenálás vezethet el a diagnózisukhoz – ezek Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által finanszírozva elérhetővé is váltak az utóbbi években.

Számos betegségben előfordul olyan kórlefolyás, hogy a kezdeti krónikus izolált thrombocytopenia mellett csak később jelenik meg újabb sejtvonal(ak) elégtelensége vagy jellemző társ tünetek. Betegeink közül előfordult ez Evans-szindrómában, MDS-ben, Fanconi-anaemiában, májbetegséggel összefüggő hyperspleniában, de lehetséges PNH-ban, SLE-ben is. Ilyenkor mindig meg kell kérdőjelezzük az ITP diagnózist, és a vizsgálatok újabb körének szervezésére kell, hogy készítessenek bennünket.

## Következtetések

Kutatásunk eredményei felhívják a figyelmet a krónikus thrombocytopenia etiológiájának heterogenitására. Az ITP kizárásos diagnózis, ilyen betegek-nél mindig gondolnunk kell alternatív kórokokra. Familiáris halmozódás, terápia-rezisztencia, társuló cytopeniák vagy társ tünetek/társbetegségek esetén már korán, egyébként legkésőbb a thrombocytopenia krónikussá válásakor javasolt kiefogni a lehetséges más okok szisztematikus keresésének. A helyes diagnózis korai felállításával limitálhatjuk az inadekvát, potenciálisan káros immunosuppresszív kezelést, helyesen informálhatjuk a családot és a beteget, így kerülhetjük el nagyobb eséllyel a felfedezetlen ritka kórokok szövődményeit, mint pl. a malignus transzformációt MDS-ben vagy Fanconi-anaemiában, vagy súlyos infekciókat primer immundefektusokban.

## Köszönetnyilvánítás

A betegpopuláció első lépésben végzett informatikai kereséséért, szűréséért Kiss Istvánné Panni azóta elhunyt informatikus segítségével vagyunk hálásak, és emlékszünk órá nagy szeretettel.



## Summary

### Differential Diagnosis of Chronic Thrombocytopenia in Childhood

Giczi D et al. 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

**Aims:** To evaluate the data of children with chronic thrombocytopenia at our department and to develop a checklist for differential diagnostic purposes.

**Methods:** Patients with platelet counts below 100 G/L for at least 6 months were identified from IT and paper records, excluding those with malignancies.

**Results:** Out of 104 patients, 17 were finally identified with a cause different from chronic immune thrombocytopenia.

**Conclusions:** Some children with chronic thrombocytopenia have a long course of disease before the correct diagnosis is established and may receive inadequate treatment for presumed chronic immune thrombocytopenia. A checklist was developed to facilitate the differential diagnostic process.

**KEYWORDS** chronic thrombocytopenia, hereditary thrombocytopenia, immune thrombocytopenia

## Irodalom

- Gohda F, Uchiumi H, Handa H, et al. Identification of inherited macrothrombocytopenias based on mean platelet volume among patients diagnosed with idiopathic thrombocytopenia. *Thromb Res.* 2007; 119(6):741-6.
- Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, et al. Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr.* 2019; 7:304.
- Rao VK. Approaches to Managing Autoimmune Cytopenias in Novel Immunological Disorders with Genetic Underpinnings Like Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Front Pediatr.* 2015; 3:65.
- Heeney MM, Zimmerman SA, Ware RE. Childhood autoimmune cytopenia secondary to unsuspected common variable immunodeficiency. *J Pediatr.* 2003; 143(5):662-5.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59(2):345-64.
- Tamaddoni A, Yousefghahari B, Khani A, et al. Isolated thrombocytopenia; A report of a rare presentation of childhood systemic lupus erythematosus (SLE). *Caspian J Intern Med.* 2015; 6(3):174-176.14. Tarango C, Palumbo JS. Antiphospholipid syndrome in pediatric patients. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(5):366-71.
- Griesser C, Myskiw M, Streif W. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Underestimated Cause of Pediatric Thromboembolism. *TH Open.* 2020;4(1):e36-e39.
- Melazzini F, Palombo F, Balduini A, et al. Clinical and pathogenic features of ETV6-related thrombocytopenia with predisposition to acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016; 101(11):1333-42.
- Yldrm AT, Güneş BT, Oymak Y, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: three case reports from patients with different clinical diagnoses and somatic abnormalities. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015; 26(3):337-41.
- Albert MH, Notarangelo LD, Ochs HD. Clinical spectrum, pathophysiology and treatment of the Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011; 18(1):42-8.
- Savoia A, Pastore A, De Rocco D, et al. Clinical and genetic aspects of Bernard-Soulier syndrome: searching for genotype/phenotype correlations. *Haematologica.* 2011; 96(3):417-23.
- Downes K, Megy K, Duarte D, et al: Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood* 2019; 134(23):2082-91.

## Útravaló tudnivaló

- A krónikus thrombocytopenia etiológiája heterogén, a leggyakoribb ok az immun thrombocytopenia – ez azonban kizárásos diagnózis.
- A thrombocytopenia pontos etiológiájának mielőbbi tisztázása klinikai jelentőséggel bír, fontos az adekvát kezelés megválasztásához.

## Tesztkérdések

1. Melyik laborérték alapján csoportosíthatjuk a genetikai eredetű thrombocytopeniákat?

- MCV
- MPV
- MHC
- MCHC
- RDW

2. Mi a krónikus thrombocytopenia leggyakoribb oka gyermekkorban?

- ITP (immun-thrombocytopenia)
- EBV/CMV fertőzés
- MDS (myelodysplasiás szindróma)
- közönséges variábilis immundeficiencia (CVID)
- Evans-szindróma

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

# Thrombopoetin analóg kezeléssel szerzett tapasztalatok gyermekkori perzisztáló és krónikus immun-thrombocytopeniában

**Zelev Zsuzsa dr., Gaál Zsuzsanna dr., Kovács Veronika dr.,  
Bara Zsanett dr., Gáspár Imre dr., Szegedi István dr., Kiss Csongor dr.**

Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet – Klinika, Debrecen  
(igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:  
Zelev Zsuzsa dr.  
4032 Nagyerdei krt. 98.  
E-posta: zelev.zsuzsa@med.unideb.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az immun-thrombocytopenia (ITP) izolált immunmediált rendellenesség, amelyet perifériás immun-thrombocytadestrukció következtében kialakuló vérzékenység, alacsony vérlemezkeszám jellemez. Kezelése során a legújabb ajánlások nemcsak a klinikai kimenetelt veszik figyelembe (vérzéses epizódok száma), hanem hangsúlyozzák a személyre szabott terápia, valamint a betegek életminőségének javításának fontosságát is. Az Amerikai Hematológiai Társaság (ASH) 2019-es ajánlása az ITP másodvonalbeli kezelésekként a trombopoetin- (TPO-) receptor agonistákat helyezi előtérbe (eltrombopag, romiplostim). Jelen retrospektív klinikai tanulmány keretében feldolgozzuk az eltrombopag, valamint romiplostim kezeléssel kapcsolatos tapasztalatainkat. Vizsgálati idő alatt 16 gyermek kapott eltrombopag, 6 gyermek romiplostim terápiát. Az eredmények összesítése mellett kiemelten ismertetjük két beteg esetét. Első esetben SARS CoV-2-fertőzés társult az ITP-hez, második esetben az eltrombopag kezelés ideje alatt nephrosis szindróma lépett fel. A TPO-analógokkal folytatott kezelés során az áttöréses vérzések száma jelentősen csökkenthető volt, kihagyhatóvá váltak a kortikoszteroid készítmények vagy mérsékelni lehetett a dózisukat. Megfigyelésünk szerint szteroidrefrakter perzisztáló és krónikus gyermekkori ITP esetén egyéb másodlagos terápiák nem mutatkoztak kellően eredményesnek, így az ASH ajánlással összhangban, másodvonalbeli kezelésként előnyösebbnek tartjuk a TPO-analóg kezelés (romiplostin, eltrombopag) alkalmazását egyéb terápiás eljárásoknál.

**KULCSSZAVAK** ITP, TPO-receptor-agonisták

## Bevezetés

Az immun-thrombocytopenia (ITP) izolált immunmediált rendellenesség, amelyet perifériás immun-thrombocytadestrukció következtében kialakuló vérzékenység, a laboratóriumi eltérések tekintetében izolált thrombocytopenia jellemez. Megkülönböztetjük a betegség primer és szekunder formáját. Az előbbi esetben a kiváltó ok ismeretlen, utóbbi esetben egyéb immun-patomechanizmusú folyamatokhoz, fertőzésekhez társul. A kórfolyamatot felismerésétől 3 hónapon át „újonnan kórismézett ITP”-nek nevezzük. Három hónap után is fennálló klinikai tünetek és thrombocytopenia esetén perzisztáló, 12 hónap után krónikus ITP-ről van szó. Az újonnan felismert gyermekkori ITP az esetek nagy részében meggyógyul. Ám a gyógyulás valószínűsége perzisztáló és krónikus folyamat esetén egyre csekélyebb (1).

Az ITP hagyományos kezelésének alapját a „várakozni-és-megfigyelni” stratégia mellett azok a terápiák képezik, amelyek elsősorban a vér-

lemezkek pusztulásának csökkentésére irányulnak, így a kortikoszteroid és az intravénás immunoglobulin (IVIG) terápia, egyéb immunszuppresszív gyógyszerek alkalmazása, valamint a lépeltávolítás. A közelmúltban történt felismerések szerint a fokozott perifériás thrombocytapusztulás mellett a képzés zavara is kóroki szerepet játszik a betegség kialakulásában (1). A trombopoetin- (TPO-) receptor agonisták (TPO-RA) a TPO-receptor stimulálásával a vérlemezkeképzés valamennyi szakaszát serkentik. Ez a felismerés vetette fel a TPO-RA-k, így az eltrombopag és a romiplostim terápiás alkalmazásának lehetőségét.

Az eltrombopag ITP-vel kezelt felnőtt betegek esetében 2008 óta, a 6 hónap után is perzisztáló és krónikus primer gyermekkori ITP-ben 1 éves kor felett, 2016 óta törzskönyvezett, per os adható kis-molekulájú készítmény. A rendelkezésre álló irodalmi adatok szerint a hatékonyság gyermekekben 60–80 % (2).

A romiplostim subcutan (sc.) adható TPO-RA, olyan „peptibody”, mely nem provokál immunvá-





laszt a készítmény ellen, így ITP-ben hatékonyan alkalmazható. A mellékhatások ritkák, általában enyhék (fejfájás, infekciók), de esetenként thrombosit, cataractát is leírtak. 2008 óta az FDA (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal) elfogadta felnőttkori krónikus ITP kezelésére, 2018-tól már gyermekkorban is alkalmazható 1 év felett. Hazánkban gyermekkori ITP-ben romiplostimmal egyelőre folynak a törzskönyvezéshez szükséges klinikai vizsgálatok. Előzetes eredményeik 71–88%-os hatékonyságot igazoltak. A hatás eléréséhez átlagosan 4–5 hetes időtartam volt szükséges (3).

Az ITP kezelés során a legújabb ajánlások nemcsak a klinikai kimenetelt veszik figyelembe, hanem hangsúlyozzák a személyre szabott kezelés fontosságát, a betegek életminőségének figyelembevételével. Az Amerikai Hematológiai Társaság (American Society of Hematology, ASH) 2019-es ajánlásában a TPO-RA készítmények fontos szerepet játszanak (4). Jelentőségüket a COVID-19-pandémia tovább növelte, mivel nincs potenciálisan veszélyeztető immunmoduláns hatásuk (4, 5). Az ASH ajánlás a gyógyszeres kezelést igénylő esetekben továbbra is a kortikoszteroid terápiát javasolja elsővonalon, ám a korábbi ajánlásokkal szemben kisebb dózisban, rövidebb intervallumban. Amennyiben a trombocytaszám gyors emelkedésére van szükség, IVIG készítmény (vagy Amerikában anti-D immunglobulin) alkalmazása választható elsővonalon. Ha az elsővonali kezelés nem kellően hatékony, az ajánlás egyértelműen a TPO-receptor-agonistákat preferálja egyéb terápiákkal szemben (4, 5).

Másodvonali terápiák közé tartozik még a rituximab, splenectomia, valamint egyéb immunszuppresszív gyógyszerek: azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, mycophenolat mofetil alkalmazása. Splenectomia kivételével a hatás eléréséhez azonban több időre van szükség, illetve számolni kell az immunszuppresszió következményeivel, valamint egyéb mellékhatásokkal (így cyclophosphamid és cyclosporin esetén nefrotoxicitás, mycophenil mofetat és azathioprin esetén anaemia, neutropenia). További másodvonali terápia lehet a vinca alkaloidok használata, melyekkel 7 nap alatt gyors válasz érhető el. Mellékhatásprofiljuk miatt adásuk nem javasolt másodvonali terápia első lehetőségeként. A splenectomia legfontosabb ellenjavallata, hogy megnő a tokképző kórokozók által kiváltott súlyos, életveszélyes fertőzés kockázata. Emiatt alkalmazása csak egyéb kezelésre nem reagáló esetekben, vagy azok súlyos mellékhatása esetén jön szóba. A beavatkozást vakcinációnak kell megelőznie és tartós antibiotikum profilaxisnak kell követnie (4).

## Betegek, módszerek

Jelen munka során retrospektív módon dolgoztuk fel a 2008 és 2020 között a DE KK Gyermekgyógyászati Klinikán perzisztáló és krónikus ITP miatt gondozott gyermekek adatait, akik TPO-RA kezelésben részesültek. Egy beteg kivételével valamennyien primer ITP-ben szenvedtek. A romiplostim készítményt OGYEI engedély birtokában, NEAK egyedi méltányossági finanszírozás keretében, az eltrombopagot a hazai törzskönyvezésig OGYEI engedély birtokában és valamennyi beteg esetében NEAK egyedi méltányossági engedély alapján alkalmaztuk.

Két esetet emelünk ki a vizsgálati kohorszból. Egy krónikus ITP miatt eltrombopag és 6-metil-prednizolon kezelésben részesülő beteget, akinek súlyos thrombocytopeniával, kiterjedt bőrvérzésekkel kísért epizódja során SARS CoV-2-fertőzés tényét mutattuk ki. A másik esetismertetés egy szekunder ITP-ben szenvedő beteg kórlefolyását dolgozza fel, akinél az eltrombopag kezelés ideje alatt nephrosis szindróma és thrombosis lépett fel. Ennél a betegnél végzett genetikai vizsgálatok, ADAMTS13 metalloproteáz aktivitás és haptoglobinszint-meghatározás a Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika Füst György Komplement Diagnosztikai Laboratóriumában történtek. A komplement gének (komplement C3, C4, H-faktor, I-faktor, B-faktor, C1q antigén, C3-nefritikus faktor) analízisét új-generációs szekvenálás módszerrel végezték.

## Eredmények

### Eltrombopag

Eltrombopag kezelésben 16 beteg, 10 fiú és 6 leány részesült. Átlagéletkoruk a vizsgálat idején 11,8 év volt (6–15 év). Az ITP diagnózis felállítása és az eltrombopag kezelés megkezdése között átlagosan 31,5 hónap (6–88 hó) telt el. Egy gyermek kivételével minden esetben kortikoszteroid kezelés előzte meg az eltrombopag adását. Emellett 8 gyermek kórtörténetében IVIG kezelés szerepel súlyos thrombocytopenia és vérzéses tünetek megjelenése miatt. Azathioprin adása öt esetben, cyclosporin-A, rituximab és romiplostim adása két-két esetben történt, egy alkalommal splenectomiára volt szükség, mely azonban a TPO-RA kezelés bevezetése előtt történt. A 16 beteg közül az eltrombopag terápia mellett 11 gyermek esetében tapasztaltunk tartós vérzésmentes állapotot, stabil trombocytaszámot. Öt betegnél az eltrombopag adása mellett thrombocytopenia alakult ki, melyet 4 betegnél vérzéses tünetek is kísérték. Annak a 15 éves fiúgyermeknek az esetében, akinél thrombocytopeniát

**1. táblázat:** Eltrombopaggal kezelt betegek jellemzése

| Beteg-<br>azonosító | Eltrombopag<br>kezelés ideje | Átlag thrombocyta-<br>szám (G/l) a kezelést<br>megelőző 3 hónapban | Átlag thrombocyta-<br>szám (G/l) a kezelést<br>követő 3 hónapban | Áttöré-<br>ses<br>vérzés | Áttöré-<br>ses vérzés kezelése |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 1                   | 6 hónap                      | 5–80                                                               | 11–200                                                           | igen                     | IVIg                           |
| 2                   | 1 év                         | 5–7                                                                | 40–121                                                           | nem                      | –                              |
| 3                   | 2 év                         | 99–130                                                             | 13–35                                                            | igen                     | kortikoszteroid                |
| 4                   | 1 év                         | 20–57                                                              | 250–799                                                          | nem                      | –                              |
| 5                   | 1 év                         | 33–101                                                             | 40–139                                                           | nem                      | –                              |
| 6                   | 6 hónap                      | 30–82                                                              | 115–289                                                          | nem                      | –                              |
| 7                   | 6 év                         | 260–382                                                            | 200–400                                                          | nem                      | –                              |
| 8                   | 5 év                         | 6–122                                                              | 100–200                                                          | igen                     | romiplosztim                   |
| 9                   | 6 hónap                      | 180–300                                                            | 200–400                                                          | nem                      | –                              |
| 10                  | 6 hónap                      | 5–36                                                               | 12–57                                                            | igen                     | kortikoszteroid                |
| 11                  | 3 év                         | 31–110                                                             | 53–243                                                           | nem                      | –                              |
| 12                  | 1 év                         | 9–93                                                               | 115–310                                                          | igen                     | eltrombopag 50%-os dózisemelés |
| 13                  | 6 hónap                      | 48–147                                                             | 117–262                                                          | nem                      | –                              |
| 14                  | 6 hónap                      | 19–30                                                              | 101–570                                                          | nem                      | –                              |
| 15                  | 9 év                         | 10–37                                                              | 54–188                                                           | nem                      | –                              |
| 16                  | 3 év                         | 21–97                                                              | 92–287                                                           | nem                      | –                              |

észleltünk, de vérzéses tünete nem volt, az eltrombopag 50%-os dózisemelésével sikerült stabil thrombocytaszámot elérnünk. A gyógyszer szedése mellett több mint egy éve panaszmentes. Egy esetben eltrombopag szedése mellett is megmaradt a kortikoszteroid igény, a beteg több alkalommal igényelt átmeneti kortikoszteroid kezelést. További 2 esetben átmeneti szteroidterápia mellett rendeződött a thrombocytaszám. A nem kielégítő hatékonyság miatt egy esetben romiplostimra váltottunk, mely mellett vérzéses jelenség nem jelentkezett. Az esetismertetésben részletesen tárgyalt szekunder ITP miatt kezelt betegnél súlyos mellékhatások miatt elhagytuk az eltrombopag kezelést (1. táblázat).

### Romiplostim

Hat gyermek részesült romiplostim terápiában, 4 lány és 2 fiú. Átlagéletkoruk a vizsgálat idején 13 év volt (6–22 év; egy beteg, már betöltötte a 18 évet, azonban gondozása intézményünkben történik). Az ITP diagnózis felállítása és a romiplostim kezelés megindítása között átlagosan 2,3 év (1–7 év) telt el. A kezdő dózis 1–2 mcg/ttkg volt. A romiplostim kezelés bevezetésére valamennyi esetben a korábbi kezelés nem kielégítő hatékonysága, illetőleg az alkalmazott kezelés mellékhatásai miatt került sor. A romiplostim kezelés előtt minden gyermek kortikoszteroid kezelésben részesült. A kortikoszteroid kezelés mellett vagy azt követő-

en négy-négy esetben IVIG és cyclophosphamid, három-három esetben azathioprin és rituximab, egy-egy esetben vincristin és eltrombopag adása előzte meg a romiplostim kezelést. Két esetben splenectomia történt, mely mindkét alkalommal megelőzte a TPO-RA kezelést, de nem volt elég hatékony, így a TPO-RA kezelést ennek ellenére is be kellett vezetni. Egy gyermeknél a cyclophosphamid adása során posterior reverzibilis encephalopathia alakult ki, melyet a gyógyszer mellékhatásának tulajdonítottunk. Egy gyermeknél eltrombopag kezelés mellett két alkalommal jelentkező áttöré-  
ses vérzés miatt történt váltás romiplostim terápiára. A hat gyermekből három esetben a romiplostim kezelés mellett az áttöré-  
ses vérzések teljesen megszűntek, két esetben átmenetileg kortikoszteroid és romiplostim együttes adása mellett észleltük a thrombocytaszám emelkedését, az áttöré-  
ses vérzésekkel járó epizódok megszűnését. Egy esetben, 3 év után a beteg és a szülő kérésére eltrombopagra váltottunk, a kényelmesebb per os adagolás miatt. Romiplostim kezelés mellett azonban ebben az esetben sem fordult elő vérzéses jelenség. További egy esetben a romiplostim terápia mellett is kiterjedt vérzések jelentkeztek, így egyéb terápiára váltottunk: rituximab, eltrombopag. Dózisemelésre minden esetben szükség volt, a terápia hatékonyságának növelése, vagy a testsúlyváltozás miatt. Egy esetben értük el a maximális 10 mcg/ttkg dózist. Összességében elmondható, hogy romiplostim-váltás mellett az áttöré-  
ses vérzések száma meg-

**2. táblázat:** Romiplostimmal kezelt betegek jellemzése

| Beteg-<br>azonosító | Romiplostim<br>kezelés ideje | Átlag thrombocyta-<br>szám (G/l) a kezelést<br>megelőző 3 hónapban | Átlag thrombocyta-<br>szám (G/l) a kezelést<br>követő 3 hónapban | Áttöréses vérzés | Áttöréses vérzés kezelése |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 1                   | 1 év                         | 70                                                                 | 124                                                              | nem              | –                         |
| 2                   | 1 év                         | 16                                                                 | 42                                                               | igen             | IVIG<br>kortikoszteroid   |
| 3                   | 2 év                         | 24                                                                 | 27                                                               | nem              | –                         |
| 4                   | 1 év                         | 57                                                                 | 164                                                              | igen             | IVIG                      |
| 5                   | 5 év                         | 56                                                                 | 101                                                              | nem              | –                         |
| 6                   | 2 év                         | 66                                                                 | 185                                                              | igen             | IVIG<br>kortikoszteroid   |

szűnt vagy jelentősen csökkent, a gyermekek életminősége jelentősen javult (2. táblázat).

## Esetismertetés

### Esetismertetés 1

A 9 éves gyermeket 2018 májusa óta ITP miatt kezeljük. Csontvelői aspiratumból készült kenetben malignitás nem igazolódott. Több alkalommal részesült kortikoszteroid, illetve immunglobulin terápiában, azonban többször jelentkezett mély thrombocytopenia, illetve kortikoszteroid terápiához asszociált mellékhatásokat észleltünk. Eltrombopag kezelését 2018.10.05-én kezdtük napi 50 mg dózisban, jelenleg 75 mg dózisban kapja a gyógyszert. Csontvelő-biopsziás mintavételre 2020.12.20.-án került sor, kórszövettani vizsgálat során kiért hipocelluláris csontvelő mellett másodlagos diszplasztikus jelenségeket észleltek (4%-os myeloblast aránnyal). Legutóbb 2020.09.24-28. között kezeltük osztályunkon kontrollvizsgálat alkalmával észlelt súlyos thrombocytopenia (8 G/l) miatt. Rutin szűrővizsgálat során derült fény SARS CoV-2-pozitivitásra. A gyermeknek légúti tünete nem volt, felvételkor láztalan volt. A korábban beállított per os methylprednisolon, illetve eltrombopag dózisának meghagyása mellett 1 g/ttkg dózissal IVIG kezelésben részesült, melyet követően thrombocytaszáma időarányosan emelkedő tendenciát mutatott, korábban látott bőrvérzései fokozatosan halványodtak, új vérzéses jelenséget nem észleltünk.

### Esetismertetés 2

A 6,5 éves leánygyermeket 6,5 hónapos korában, 2013 márciusában autoimmun haemolyticus anaemiával (AIHA) diagnosztizáltuk, ekkor kezelé-

sét 6-methylprednisolonnal és cyclosporin A-val kezdtük meg. Másfél éves korában a kórfolyamathoz ITP társult, így a kórisme Evans-szindrómára módosult. Csontvelővizsgálat megerősítette a diagnózist. Szisztémás autoimmun betegséget egyéb klinikai tünetek és laboratóriumi leletek hiányában ekkor ki lehetett zárni. Terápiáját intravénás immunglobulinnal, majd azathioprinrel egészítettük ki. A kórisme módosítását követően 2 hónappal granulocytá elleni antitesteket is ki lehetett mutatni. Kilenc hónap múlva, az addigi kezelés elégtelensége miatt, 4 alkalommal rituximab kezelést ( $375 \text{ mg/m}^2$ ) alkalmaztunk. Ennek ellenére thrombocytopeniája és Coombs-pozitív anaemiája perzisztált. Több alkalommal szorult mentő IVIG kezelésre. Tíz hónappal később romiplostim adását kezdtük meg, azonban egy hónap után áttöréses nyálkahártya- és bőrvérzés jelentkezett, ismételt mentő kezelésre szorult. Tekintettel az elhúzódó, terápiarezisztens betegségre, csontvelő-biopsziát végeztünk, amely mérsékelten hipercelluláris csontvelőben a myeloid vonal enyhe dysplasiáját igazolta. Romiplostim adását felfüggesztettük, ismételt egy alkalommal rituximab kezelésben részesítettük. A továbbiakban is perzisztáló kórfolyamat miatt per os micofenolat mofetil adását vezettük be. Közel másfél éves micofenolat mofetil kezelés után, annak eredménytelensége miatt a gyógyszert elhagytuk és per os eltrombopag kezelést indítottunk 25 mg dózisban, amelyet nem kielégítő hatékonyság miatt 3 hónap után 50%-kal emeltünk. A megemelt dózissal terápia mellett thrombocytaszáma emelkedett, vérzéses tünete nem jelentkezett. 2018 decemberében mindkét szemhéj ödémás duzzanata miatt került felvételre. Vizeletvizsgálat során a nephrosis szindrómával konzisztens 5 g/l proteinuriát találtunk,  $60 \text{ mg/m}^2$  dózisban kortikoszteroid terápiát kezdtünk. Több alkalommal szorult albuminpótlásra. Vesebiopszia kórszövettani feldolgozása „full house” jellegű diffúz glomerulus bazális membrán granularis pozitivitás





alapján krónikus antigenaemiához társuló szekunder membranás nephropathiát igazolt. 2019. 02. 20-27 között öt alkalommal történt szövődménymentes plazmaferézis. Proteinuriája nem csökkent, ezért cyclosporin-A került beállításra. A nem kielégítő terápiás hatás miatt 2019. 04. 16-án heti egy alkalommal 15 mg/m<sup>2</sup> dózisban methotrexát kezelést indítottunk. 2019 májusában bal oldali jugularis interna thrombosist állapítottunk meg, LMWH terápia indult. Methotrexat terápiáját 20 mg/m<sup>2</sup>-re emeltük, szteroid adását alternálva folytattuk. A thrombosis miatt eltrombopag dózisát csökkentettük, majd, mivel egy hónap alatt a thrombocytaszámban csökkenést nem láttunk, teljesen elhagytuk. Ismételt autoantitest-vizsgálatai során ANA, ENA, a-SM, dsDNS vizsgálata negatív eredményűek voltak. A komplementszintek (CH50, C3, C4) a 2014-ben történt mintavételhez hasonlóan továbbra is jelentősen alacsonyak voltak. A SLICC kritériumrendszer alapján megállapítható négy kritérium egybeesése alapján felmerült kibontakozó SLE szindróma vagy veleszületett immun diszregulációs folyamat lehetősége. Az alkalmazott kezelés mellett a beteg proteinuriája tartósan mérséklődött, albumin szupportációs igénye megszűnt, vérlemezkeszáma tartósan a referencia tartományban volt. Anaemizálódás miatt 1–2 hetenként hemoszubsztitúciót igényelt. 2019. 09. 16-án elhúzódóan jelentkező lázas állapot, transzfúziót igénylő anaemia miatt került felvételre, melyhez később fokozódó légzési elégtelenség társult. Szeptember közepén eltrombopag terápiáját visszaállítottuk a proteinuria monitorizálása mellett, 09.24-től 62,5 mg/nap dózisban kapta, azonban vérlemezkeszámban emellett sem volt jelentős változás észlelhető. 2019 szeptemberében vesebiopszia szövettani újraértékelését kértük, a legtöbb vizsgált glomerulus SLE class V (membranosus) típusra utalt. A kezelés során a gyermek általános állapotát továbbra sem sikerült stabilizálni, szájnyálkahártya-vérzése ismételt thrombocyta transzfúziót követően sem szűnt, antibiotikum-kezelés ellenére a gyermek légzőszervi státusza nem javult, 2019.09.26-án intenzív osztályunkra helyeztük. Továbbra is észlelt terápia-refrakter thrombocytopenia, véres hányások, szu-rokszékletek miatt 100 mg/m<sup>2</sup> szteroid lökésterápia majd 10 g IVIG adása mellett döntöttük. Az alkalmazott terápia mellett sem észleltük a thrombocytaszám emelkedését, a nem csillapítható vérzések miatt 1 mg rFVIIa készítményt adtunk, de vérzéses panaszai nem mérséklődtek. A feltételezett SLE-like alapbetegsége miatt 500 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamid terápiát alkalmaztunk, valamint ecilizumab egyedi méltányossági engedélyeztetését terveztük, 10.01-én esti órákban fokozódó ARDS miatt gépi lélegeztetést kezdtünk, azonban 10.02-én hirtelen arrhythmias szív működés, majd

asystolia lépett fel, bekövetkezett az exitus letalis. Genetikai vizsgálattal a komplement gének analízise történt meg, a felsorolt gének vizsgált régióiban nem azonosítottak feltételezhetően betegség- okozó mutációt, ADAMTS13 aktivitás, haptoglobinszint-eltérést nem mutatott.

## Megbeszélés

Az eltrombopag törzskönyvezését gyermekkorú betegek számára két klinikai vizsgálat, a PETIT1 és PETIT2 alapozta meg. Mindkettő kettős vak, placebo kontrollált tanulmány, mely krónikus ITP-vel kezelt 1-17 év közötti gyermekeket vizsgált, akik eltrombopag kezelést kaptak placeboval szemben. Mindkét esetben statisztikailag szignifikáns különbséget láttak az eltrombopaggal kezelt gyermekek esetében, a thrombocytaválasz (thrombocyta szám  $\geq 50$  G/l egyéb terápia nélkül) 30 százalékkal magasabbnak, valamint tartósabbnak is adódott a placebocsoporthoz képest. Ezek a tanulmányok igazolták tehát a készítmény hatásosságát és biztonságosságát, valamint a gyógyszer adagolásának módját, mennyiségét, illetve a gyógyszerdózis változtatását is. Gyermekkorú krónikus ITP-vel kezelt gyermekek másodvonalbeli kezeléseit hasonlította össze és értékelte az ICON1 longitudinális megfigyeléses kohorsz tanulmány, amely szerint a TPO-RA készítmények alkalmazása kedvezőbbnek bizonyult egyéb kezelési modalitásokkal összevetve (6, 7). Az eltrombopagot 2015. augusztus 24 óta engedélyezte az FDA 1 év feletti, terápiaerezisztens primer ITP miatt legalább 6 hónapon át kezelt gyermekek esetében. A készítmény hazánkban is elérhető, 2016 óta törzskönyvezett, per os adható gyógyszer. A javasolt dózis 25 mg 6 éves kor alatt és 50 mg 6 éves kor felett. Kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a hematológiai és májfunkciós értékeket (8).

Az eltrombopag alkalmazása nem kizárólag ITP esetén javasolt, 2018 novembere óta Amerikában a 2 év feletti életkorban súlyos aplasztikus anaemia első vonalbeli kezelésében is alkalmazható egyéb immunszuppresszív terápiával kombinálva (9, 6). Magyarországon gyermekkorban aplasztikus anaemia esetén használatát még nem fogadták el. Eltrombopag továbbá alkalmazható Amerikában thrombocytopenia esetén krónikus (hosszú távú) hepatitis-C vírusfertőzésben szenvedő felnőtteknél, ha a betegség nem teszi lehetővé bizonyos hepatitis-C-ellenes kezelések alkalmazását.

A romiplostim engedélyezését 2 kettős vak, placebo kontrollált, randomizált tanulmány tette lehetővé, ahol mindkét esetben 6 hónap sikertelen terápia után a romiplostimmal 12 hétig kezelt gyermekek esetében szignifikáns emelkedést értek el a thrombocytaszám, a placebóval kezelt gyerme-



kekkel szemben. A leggyakoribb tapasztalt mellékhatás felső légúti fertőzés, oropharyngealis fájdalom és véraláfutás volt. 2018. december 14-én a tanulmányok alapján az FDA (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal) elfogadta a romiplostim alkalmazását 1 év feletti ITP-vel kezelt gyermekekben, akiknél legalább 6 hónapig alkalmazott szteroid- és/vagy immunglobulin-terápia, splenectomia hatástalan volt (11, 10). Gyermekeknel hazánkban egyedi engedély alapján (OGYÉI) jön szóba a romiplostim alkalmazása. A kezdeti dózis 1–2 mcg/ttkg/hét, kéthetente 2 mcg/ttkg/hét dózissal emelve, legfeljebb 10 mcg/ttkg/hét maximális dózis eléréséig. A romiplostim kezdő adagjának kiszámításakor mindig a kezelés megkezdésekor mért aktuális testtömeget kell alkalmazni. Gyermekek és serdülők esetében az adag későbbi módosítása a vérlemezkeszám és a testtömeg változása alapján történik. A testtömeg újbóli vizsgálata 12 hetente javasolt (12).

Mindkét TPO-RA előnye tehát, hogy az áttörések vérzések száma jelentősen csökkenthető, súlyos mellékhatásokat okozó szteroid terápia, splenectomia elkerülhető. Szteroidrefrakter ITP esetén, ahogy betegeinknél is látható, legtöbb esetben egyéb másodlagos terápiák nem hozták meg a kellő eredményt, így másodvonalbeli kezelésként előnyösebb TPO-RA kezelést (romiplostim, eltrombopag) indítani. A két, jelenleg rendelkezésre álló TPO-RA készítmény között lényeges terápiás hatékonysági különbség nincs. Ha egyik készítményre nincs megfelelő válasz, ahogy egyik esetünk során is észleltük, a másik készítmény megpróbálható. A „switch terápia” kivitelezhetőségét irodalmi adatok bizonyítják (13, 2). Elmondható továbbá, hogy az eltrombopag oralis adagolása kisebb gyermekeknel előnyösebb lehet a hetenkénti sc. adagolással szemben, ugyanakkor, nem kielégítő terápiás adherencia esetén biztonságosabb megoldást kínál a parenterális adagolás.

Eddig egy felnőtt betegben közölték igazolt SARS CoV-2 fertőzés mellett újonnan diagnosztizált ITP

kialakulását (14). Tudomásunk szerint esetünk az első krónikus ITP-s gyermekbeteg, akinek vérzéses, thrombocytopeniás epizódja igazolt SARS CoV-2 fertőzéssel egyidejűleg lépett fel. Ellentétben a leírt IVIG-refrakter felnőttkori esettel, a gyermekbeteg 1 g/ttkg IVIG kezelése eredményes volt. Azt követően eltrombopag kezelését változatlanul folytatjuk.

Dolgozatunkban hangsúlyozzuk, hogy a TPO-RA készítmények primer ITP-ben vannak törzskönyvezve. Ennek ellenére, a rendkívül makacs, terápiareszisztens, szekunder ITP és egyéb társuló immun-patomechanizmusú folyamatok miatt kezelt gyermek esetében, OGYÉI engedély birtokában megkíséreltük TPO analógok alkalmazását is. A bemutatott eset demonstrálta, hogy az eltrombopag kezelés bevezetése, majd a gyógyszer dózisának növelése, a korábban alkalmazott gyógyszeres próbálkozásokkal, köztük romiplostim terápiával szemben, sikeresen emelte a thrombocytaszámot. A kialakuló nephrosis szindróma, majd a v. jugularis interna thrombosis az eltrombopag kezelés elhagyását tette szükségessé, ám a beteg thrombocytaszáma a továbbiakban sem csökkent, és vérzéses jelenségei nem ismétlődtek. Az a tény, hogy a gyógyszerelhagyással párhuzamosan a gyermek terápiaefrakter proteinuriája fokozatosan megszűnt, felvettette annak a lehetőségét, hogy az eltrombopag ritka adverz eseményével állunk szemben. Az irodalomban korábban egy esetben írtak le eltrombopaggal kezelt felnőtt beteg esetében akut veseelégtelenséget, proteinuriát, mely gyógyszerelhagyás mellett reverzibilis volt (15). A TPO-RA készítmények legsúlyosabb mellékhatásai az ITP-ben szenvedő gyerekeknel a thromboemboliás szövődmények lehetnek, emellett ismert májkárosító hatásuk is.

#### Köszönetnyilvánítás:

Ezúton szeretnénk megköszönni Dr. Prohászka Zoltán professzor úrnak a genetikai vizsgálatok kivitelezését és interpretálását.

## Summary

### Use of thrombopoietin receptor agonists in persistent and chronic pediatric immune thrombocytopenia

Zsuzsa Zele MD, Zsuzsanna Gaál MD, Veronika Kovács MD, Zsanett Bara MD, Imre Gáspár MD, István Szegedi MD, Csongor Kiss MD; Paediatric Institute-Clinic, University of Debrecen

*Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune bleeding disorder with isolated thrombocytopenia due to immun platelet destruction. In this summary we would like to focus the latest developments in treatment recommendations and new management strategies. TPO-RA play an important role in this new management as a second line therapy for ITP. Our aim was to summarize our experiences with TPO-RA treatment and present 2 interesting cases, in the first case patient suffered in SARS CoV2 infection and ITP at the same time, in the second case we stopped eltrombopag therapy because nephrosis syndrome and thrombosis. The findings of our study demonstrate the significance of TPO-RA treatment, and draw the attention to a rare side effects of eltrombopag therapy.*

**KEYWORDS** ITP, TPO receptor agonists



## Irodalom

1. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British Journal of Haematology*. 2009; 146 (6):585-96.
2. Kovács G, Kiss Cs. [Novelties in the treatment of pediatric immune thrombocytopenia – 2017]. *Orv Hetil.* 2017; 158(48):1891-6.
3. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol.* 2015 Aug; 2(8):e315-25.
4. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Dec 10; 3(23):3829-3866.
5. Aristoteles, G, John G, Drew P, Maria L, Doing more for patients with Immune Thrombocytopenia: Putting new recommendations into practice *EMJ Hematol.* 2020; 8(1):30-38.
6. Grace RF, Shimano KA, Bhat R Second-line treatments in children with immune thrombocytopenia: Effect on platelet count and patient-centered outcomes. *Am J Hematol.* 2019 Jul; 94(7):741-50.
7. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Oct 24; 386(10004):1649-58.
8. <https://www.ema.europa.eu/Revolade> alkalmazási előírás
9. DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2017; 376(16):1540-50.
10. Elalfy, Mohsen & Abdelmaksoud, Abeer & Eltonbary, Khadiga. (2011). Romiplostim in children with chronic refractory ITP: Randomized placebo controlled study. *Annals of Hematology.* 2011; 90:1341-4.
11. <https://www.fda.gov>
12. <https://www.ema.europa.eu/Nplate> alkalmazási előírás
13. Khellaf M, Viallard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013; 98: 881-7.
14. Abrar-Ahmad Z, Noël Lorenzo-Villalba, Patrick H, Emmanuel A, Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19: *N Engl J Med* 2020; 382:e43
15. Teng C-J, Hong Y-C, Chiang H-L, Liu. Focal Segmental Glomerulosclerosis with Acute Renal Failure Associated with Eltrombopag Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2011; 31:622.

## Útravaló tudnivaló

- Az ITP izolált immunmediált rendellenesség, amelyet perifériás immun thrombocyta destrukció jellemez, melyhez elhúzódó esetben relatív vagy abszolút thrombocyta képzési elégtelenség is hozzájárul.
- Szteroidrefrakter, primer ITP esetén, ahogy eseteinknél is látható, legtöbb esetben egyéb másodlagos terápiák nem hozták meg a kellő eredményt, így másodvonalbeli kezelésként, 6 hónapot meghaladó folyamat esetén, egy éves kor fölött előnyösebb TPO analóg kezelést (romiplostim, eltrombopag) indítani.
- TPO receptor agonisták mellékhatásai az esetek többségében csekélyek, ahogyan ezt a bemutatott betegek is igazolják. Ritka, de súlyos mellékhatás a thromboembóliás szövődmény, emellett ismert májkárosító hatásuk is.
- A TPO analógok alkalmazása szekunder ITP-ben nincs törzskönyvezve, alkalmazásuk kizárólag OGYEI engedély birtokában, súlyos, egyéb kezelésre nem reagáló esetekben jöhet szóba, amikor alkalmazásuk fokozott figyelmet igényel.

## Tesztkérdések

### 1. Mi az Evans-szindróma?

- a) autoimmun hemolitikus anaemia és ITP társulása
- b) congenitális anaemia és ITP
- c) nephrosis szindróma és ITP
- d) egyik sem

### 2. Szteroidrefrakter ITP esetén, másodvonalbeli kezelésként mi az elsőként választandó optimális terápia a legújabb ajánlások szerint?

- a) rituximab
- b) TPO-RA készítmény
- c) splenectomy
- d) immunosuppresszív gyógyszerek

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

**Cseh Áron, Krivácsy Péter, Szabó Attila**

## MIT TEGYEK, HA BETEG A GYERMEKEM?

Gyermekkori betegségek és sürgősségi élethelyzetek otthoni megoldása

Oldalszáma: 164 oldal ■ E-könyv ára: 990 Ft





# Metronóm terápia gyermekkori agytumorok terápiájában – Nemzetközi kitekintés, saját tapasztalatok

Gábor Krisztina Míta dr., Tiszlavicz Lilla Györgyi dr., Bartyik Katalin dr.

SZTE SZAKK Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Gábor Krisztina Míta dr.

6720 Szeged, Korányi fasor 13-15.

E-posta: gabor.krisztina.mita@med.u-szeged.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A tumorsejtek növekedéséhez, túléléséhez megfelelő érellátás szükséges. A metronóm terápia (MT), metronóm kemoterápia alapja a hosszú távon, alacsony dózisban, megszakítás nélkül adott angiogenezisgátló kezelés, mely egyrészt gátolva a daganat érújdonképződését akadályozza a daganat expanzióját és az áttétképződést, másrészt megfosztva a sejteket a tápanyagellátásuktól akár azok pusztulásához is vezethet. Az MT-t egyes rossz prognózisú tumorok – köztük gyermekkori központi idegrendszeri daganatok – másodlagos és palliatív terápiájában alkalmazva, a túlélés javulása volt elérhető, alacsony toxicitás mellett. Újabban hagyományos kemoterápiát követő fenntartó és progresszív low grade tumorok elsődleges kezeléséről is számoltak be pozitív eredménnyel.

Tanulmányunkban összefoglaljuk a gyermekkori agytumorok esetén metronóm terápiával végzett nagyobb vizsgálatokat. Emellett beszámolunk az SZTE Gyermekklinikáján MT-val szerzett tapasztalatainkról. Kieran-sémával (etopozid, ciklofoszfamid, celecoxib, talidomid) három, recidívependimomás beteget kezeltünk. Szirolimusszal kombinált Kieran-sémát két, NF1 hátterű grade IV refrakter gliális tumorral gondozott betegnél indítottunk. Mindkét csoportban a várható túlélés növekedését tapasztaltuk, megfelelő életminőség mellett, jelentős mellékhatások nélkül, a betegek jelenleg is életben vannak. (A kezelés medián időtartama: 18/19,5 hónap, a medián túlélés: 66,3/31 hónap, medián progressziómentes túlélés: 63,3/31 hónap.)

**KULCSSZAVAK** metronóm terápia, gyermekkori központi idegrendszeri tumorok, Kieran-séma, 1-es típusú neurofibromatosis, mTOR-gátlás

## Metronóm terápia

A malignus daganatok konvencionális terápiájában a lokális kezelés (műtét, radioterápia) mellett a maximálisan tolerált dózisú (MTD) kemoterápia alkalmazása a standard gyakorlat. Az MTD célja a lehető legtöbb tumorsejt elpusztítása a legmagasabb, de még letális következmény nélkül adható dózissal, a blokkok közötti szünetben lehetővé téve a szervezet regenerációját (1). Ez a megközelítés számos daganat esetén vezet jelentős túléléshez, elsősorban azon esetekben, ahol a tumor genetikai komplexitása kevésbé kifejezett, vagy a daganat mikrokörnyezetének szerepe kevésbé meghatározó (non-Hodgkin-lymphoma, choriocarcinoma, egyes leukaemiák, csírasejtes tumorok). Magas komplexitású tumorok (sarcomák, agytumorok, számos leukaemia) esetén a kezdeti gyors tumorregressziót, akár komplett remissziót, gyakran gyors progresszió, illetve recidíva követi (2). Ennek részben oka, hogy míg az eredeti tumorban a több-

ségben lévő gyógyszerre érzékeny tumorsejtek korábban tartják a gyógyszerrezisztens sejteket, az előbbieket elpusztulásával a rezisztens sejtek szaporodásnak indulnak (3). Másik fontos ok, hogy a tumor életképessége szorosan összefügg mikrokörnyezetével (erek, kötőszövet, immunsejtek), és az MTD terápia szüneteiben a neoangiogenezis újraindulása elősegíti az ismételt tumornövekedést (4). E kapcsolat jelentőségét felismerve új terápiás megközelítésként merült fel a tumor növekedésének megállítására, elpusztítására a mikrokörnyezet célzott befolyásolása. Az antiangiogén terápia klinikai megvalósítását Judah Folksman (5) és Robert Kerbel (6) kutatásai alapozták meg. In vitro tumormediált érújdonképződés-modelljeik igazolták, hogy 1. a növekvő tumor fokozott vérellátást igényel a fokozódó oxigén- és tápanyagellátáshoz, és a keletkezett káros anyagcseretermékek eltávolításához. 2. A genetikailag instabil és gyorsan mutálódni képes tumorsejtekkel szemben az endothelsejtek normál sejtciklus-szabályozás alatt áll-



nak, ezáltal védettek a gyógyszer-rezisztencia kialakulásával szemben. 3. Folyamatos, hosszan tartó gyógyszeradagolás szükséges az érújdonképződés tartós gátlásához.

A metronóm elnevezést az alacsony dózisban, nagyobb szünet nélkül, hosszú távon alkalmazott gyógyszeradagolási formára *Hanahah* vezette be (7). A metronóm terápia ihletőjeként tekinthetünk az akut leukaemiák protokolljában alkalmazott, MTD terápiát követő fenntartó kezelésre is, ahol az alkalmazott alacsony dózisu, hosszú távú szájon át adott kemoterapeutikum növeli a túlélést (8).

Antiangiogén hatással számos ismert kemoterapeutikum, célzott molekuláris ágens rendelkezik, melyek önállóan és kombinációkban is alkalmazhatóak, akár a standard kemoterápia és radioterápia mellett (9) (1. táblázat). Egyre több „nem daganatellenes” gyógyszerrel is igazolást nyert, hogy terápiához való hozzáadása javíthatja a metronóm kezeléseket hatékonyságát, mint pl. béta-receptor-blokkolók használata neuroblastomában (10), mebendazol alkalmazása magas grádusú gliomákban (11). Az MT legújabb elemei között direkt citotoxikus (12), tumorellenes immunitásra ható és tumorsejteket alvó állapotba visszaprogramozó szereket is találunk (12, 13). Az alacsony – elsősorban hematológiai – mellékhatásprofil mellett további előnyt jelent a szájon át való adagolás, mely lehetővé teszi a normál mindennapi életvitelt (14-23). Hátránya ezeknek a terápiáknak egyrészt, hogy lassan alakul ki a terápiás hatásuk, így az anatómiai helyzetéből adódóan gyorsan letálissá váló daganatok esetén nincs idő az alkalmazásukra. Másrészt, hogy – bár egyre több biztató próbálkozás van – igazán hatékony markert még nem azonosítottak a betegség változásának nyomonkövetésére (10).

Az elmúlt húsz évben számos felnőtt- és gyermekkori tumor klinikai vizsgálata igazolta a metronóm terápia előnyét az MTD protokollokhoz képest magas kockázatú és metasztatikus daganatok esetén (2, 9, 13-24).

### Metronóm terápia központi idegrendszeri malignitások terápiájában

Egyes központi idegrendszeri daganatok prognózisa az MTD protokollok adásával jelentősen nőtt, nem elhanyagolható részüknek azonban napjainkban is szuboptimális a túlélése. A másodvonalbeli illetve palliatív terápiaiban a cél elsősorban a megfelelő életszínvonalon biztosítható túlélés meghosszabbítása. A diagnosztikában a morfológiai meghatározás mellett egyre nagyobb hangsúlyt kap a molekuláris karakterizálás, mely alapján lehetővé válik specifikus útvonalak gátlása, ezáltal a terápiás hatékonyság növelése: immunmoduláció, apoptózis-up-reguláció, sejten belüli jelátviteli utak gátlása (25). Több metronomikus terápiaséma pozitív hatása igazolódott magas kockázatú és metasztatikus gyermekkori neuroonkológiai daganatok túlélésére az elmúlt két évtizedben (14). Az angiogenezisgátló kezelést várhatóan rossz kimenetelű agytumorkok standard protokollokat követő fenntartó terápiájaként, és progresszív alacsony grádusú gliomák (LGG) elsődleges kezelésekként alkalmazva is az élethossz növekedését igazolták több vizsgálatban a történelmi kontrollokhoz viszonyítva (15, 21) (2. táblázat). Az eredmények összehasonlítását nehezíti, hogy a végpontok (25) – követés ideje, a túlélési adatok megadása – nem egységesek.

**1. táblázat:** Gyermekkori agytumorkok metronóm terápiájában alkalmazott gyógyszerek

| Kemoterápiás gyógyszerek                           | Nem kemoterápiás gyógyszerek                                |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Alkilálószer<br>ciklofoszamid<br>temozolomid       | VEGF-gátlók<br>bevacizumab<br>talidomid                     |
| Antimetabolitok<br>metotrexát                      | Cox-inhibitorok<br>celecoxib                                |
| Mitotikus orsó gátlók<br>vinblasztin<br>vinorelbin | Retinoidok<br>izotretinoin<br>cisz-retinoic sav             |
| Artoipoizomeráz-gátlók<br>etopozid<br>topotekán    | mTOR-gátlók<br>szirolimus<br>everolimus                     |
|                                                    | Egyéb<br>talidomid<br>fenofibrát<br>D <sub>3</sub> -vitamin |

**2. táblázat:** Áttekintés: Publikált kombinált metronóm terápiás vizsgálati adatok gyermekkori központi idegrendszeri daganatokban. A táblázatban a nagyobb betegszámú vizsgálatokat tüntettük fel, kisebb esetszámu vizsgálatok és esettanulmányok nem szerepelnek a felsorolásban

| Betegpopuláció                                                  | Séma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | KPI-i betegek száma | Legjobb terápiás válasz, betegszám                                                                        | PFS                                                                                 | OS (hónap)                                                                                | Életben lévő betegek száma a vizsgálat zárásakor / OS (hónap)                                   | Referencia                  |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| szolid és KPI-tumorkok                                          | „4-drug antiangiogenic regimen – Kieran-séma”: talidomid (po. 3 mg/kg/nap → 50 mg) + celecoxib (po. 100–400 mg/nap) + ciklofoszfamid (po. 2,5 mg/kg/nap) / etopozid 50 mg/m <sup>2</sup> /nap                                                                                                                                                                       | 12                  | n.e.                                                                                                      | PFS (hónap)<br>MBL: 29<br>epend.: 1, 13, 29, 29, 35<br>gialis: 1, 2, 5, 6, 39       | n.e.                                                                                      | MBL: 1 / 29<br>epend.: 3 / 29, 29, 35<br>gialis: 1 / 39                                         | Kieran et al, 2005 (14)     |
| KPI-tumorkok fenntartó terápia HDSC-t követően (betegek < 5 év) | ciklofoszfamid (po. 2,5 mg/kg/nap) / etopozid 50 mg/m <sup>2</sup> /nap / temozolomid (po. 90 mg/m <sup>2</sup> /nap) + izotretinoin (po. 100 mg/m <sup>2</sup> /nap vagy 5,33 mg/kg/nap <12 kg) / celecoxib (po. 100 mg/nap)                                                                                                                                       | 10                  | MBL: NED-1, SD-2, PD-1<br>AT/RT: SD-1, PD-1<br>gialis: NED-1, SD-1<br>epend.: NED                         | PFS (hónap)<br>MBL: 24, 24, 8, 33<br>AT/RT: 12, 14<br>gialis: 14, 22<br>epend.: NED | n.e.                                                                                      | 10/20                                                                                           | Choi et al, 2008 (15)       |
| Solid és KPI-tumorkok                                           | vinblasztin (iv. 3 mg/m <sup>2</sup> /hét) + celecoxib (po. 100–500 mg/nap) + ciklofoszfamid (po. 30 mg/kg/nap) / metotrexát po. 10 mg/m <sup>2</sup> / hetente 2x)                                                                                                                                                                                                 | 6                   | MBL: PD-5<br>gialis: PD-1                                                                                 | n.e.                                                                                | MBL: 4, 4, 5, 6, 12<br>gialis: 1,5                                                        | 2 / 6, 12                                                                                       | André et al, 2011 (16)      |
| Solid és KPI-tumorkok                                           | COMBAT I-III: etopozid 25 mg/m <sup>2</sup> /nap) / temozolomid (po. 90 mg/m <sup>2</sup> /nap) / ciklofoszfamid (po. 2,5 mg/kg/nap) / vinorelbin (po. 60 mg/m <sup>2</sup> /nap) + cisz-retinsav (po. 100 mg/m <sup>2</sup> /nap) / celecoxib (po. 100 mg/nap) / fenofibrát (po. 100 mg/m <sup>2</sup> /nap) + D <sub>3</sub> -vitamin 1500 U/m <sup>2</sup> /nap) | 74*                 | n.e.                                                                                                      | n.e.                                                                                | medián OS<br>MBL: 40,8<br>LG*: n.e.<br>HG*: 60,9                                          | 2 éves OS<br>MBL: 33%<br>LG*: 91%<br>HG*: 50%                                                   | Zapletova et al, 2012. (17) |
| KPI-tumorkok                                                    | „5-drug antiangiogenic regimen – Kieran-séma”: talidomid (po. 3–8 mg/kg/nap) + celecoxib (po. 400 mg/m <sup>2</sup> /nap) + fenofibrát (po. 90 mg/m <sup>2</sup> /nap) + etopozid 50 mg/m <sup>2</sup> /nap) / ciklofoszfamid (po. 2,5 mg/kg/nap)                                                                                                                   | 16                  | n.e.                                                                                                      | n.e.                                                                                | MBL: 10, 23, 33, 33, 37, 58, PNET: 5, 7, 8, 12<br>AT/RT: 10, 12, 42<br>Pinealobl.: 13, 34 | MBL: 4 / 33, 33, 37, 58<br>PNET: 0<br>AT/RT: összes /10, 12, 42<br>Pinealobl.: összes / 13, 34, | Peyrl et al, 2012 (18)      |
| KPI-tumorkok                                                    | „4-drug antiangiogenic regimen – Kieran-séma”: talidomid (po. 50–200 mg/nap) + celecoxib (po. 100–300 mg/nap) + etopozid (50 mg/m <sup>2</sup> /nap) / ciklofoszfamid (po. 2,5 mg/kg/nap)                                                                                                                                                                           | 20                  | MBL/PNET: SD-1, PD-4<br>LGG: SD-2<br>HGG: SD-1, PD-5, n.e.-1<br>epend.: SD-1, PD-2, n.e.-2<br>egyéb: PR-3 | medián PFS (hónap) 7 (1,5–38,5)                                                     | n.e.                                                                                      | n.e.                                                                                            | Hauser et al, 2014 (19)     |





| Betegpopuláció                                                                         | Séma                                                                                                                                                                                                                                             | KPI-i betegek száma | Legjobb terápiás válasz, betegség szám                                                                                                    | PFS                                                                              | OS (hónap)                                            | Életben lévő betegek száma a vizsgálat zárásakor / OS (hónap)                     | Referencia                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Szolid és KPI-tumorkok                                                                 | 5-drug antiangiogenic regimen – Kieran-séma <sup>21</sup> ; talidomid (po. 3-8 mg/kg/nap) + celecoxib (po. 50-400 mg/nap) + ciklofoszfamid (po. 1,5 mg/kg/nap) / etopozid 50 mg/m <sup>2</sup> /nap + fenofibrát (po. 90 mg/m <sup>2</sup> /nap) | 62                  | MBL/PNETCR-1, PR-1, SD-1, PD-5<br>LGG: PR-4, SD-5, PD-3<br>HGG: PR-1, SD-7, PD-13<br>epend.: PR-1, SD-10, PD-7<br>egyéb: PR-3, SD-5, PD-1 | 2 éves PFS: MBL/PNET: n.e.<br>LGG: 33%<br>HGG: 29%<br>epend.: 34%<br>egyéb: n.e. | n.e.                                                  | 2 éves OS<br>MBL/PNET: n.e.<br>LGG: 83%<br>HGG: 10%<br>epend.: 43%<br>egyéb: n.e. | Robison et al, 2014 (20)   |
| DIPG fenntartó terápia RT + topotecan (iv. 0,5 m <sup>2</sup> /nap) terápiaát követően | Angiocomb protokoll: talidomid (po. 1-6 mg/kg/nap) + celecoxib (po. 7 mg/kg/nap) + etopozid (po. 21-70 mg/m <sup>2</sup> /nap) vagy iv. 230 mg/m <sup>2</sup> /nap                                                                               | 41                  | n.e.                                                                                                                                      | n.e.                                                                             | medián OS: 12 hó<br>hosszú távú túlélők: 7 / 25-60 hó | 4 / 24, 25, 26, 60                                                                | Porkholm et al, 2014 (21)  |
| KPI-tumorkok                                                                           | „4-drug antiangiogenic regimen – André <sup>22</sup> ”: vinblasztin (iv. 3 mg/m <sup>2</sup> /hét) + celecoxib (po. 100-500 mg) + ciklofoszfamid (po. 30 mg/kg/nap) / metotrexát po. 10 mg/m <sup>2</sup> / hetente 2x                           | 27                  | epend.: SD-1, PD-2<br>LGG (12): CR/PR-2, SD-6, PD-2<br>HGG: SD-1, PD -2<br>egyéb: PD-2                                                    | medián PFS (nap):<br>epend.: 107<br>HGG: 48<br>egyéb: 70                         | n.e.                                                  | 2 éves PFS<br>epend.: n.e.<br>HGG: n.e.<br>LGG: 70%                               | Verschuor et al, 2018 (22) |
| szolid és KPI-tumorkok                                                                 | sirolimus (po. 1-3 mg/kg/nap) + celecoxib (po. 100-300 mg/nap) + etopozid 50 mg/m <sup>2</sup> /nap / ciklofoszfamid (po. 2,5 mg/kg/nap) /                                                                                                       | 18*                 | PR-2<br>SD-4<br>PD-11                                                                                                                     | n.e.                                                                             | n.e.                                                  | n.e.                                                                              | Qayed et al, 2019 (23)     |

\* szolid és KPI tumorkok együtt

AT/RT: atipikus teratóid-rabóid tumor, COMBAT: Combined Oral Metronomic Biodifferentiating Antiangiogenic Treatment, CR: komplett remisszió, end.: ependimalis, HG: high grade tumor, HGG: high grade glioma, KPI: központi idegrendszer, LG: low grade glioma, MBL: medulloblastoma, n.e.: adat nem elérhető, n.e.: nem értékelhető, NED: nem kimutatható tumor (kezelés kezdetkor komplett remisszió), PD: progresszív betegség, pinealobl.: pinealoblastoma, PNET: primitív neuroektodermális tumor, PR: parciális regresszió, PFS: progressziómentes túlélés, SD: stabil betegség

## Metronóm terápia lehetősége neurofibromatosis-1 talaján kialakuló glialis tumorok kezelésében

Neurofibromatosis-1 (NF1) alapbetegség talaján jellegzetes az alacsony grádusú gliomák megjelenése (26). Ezzel szemben magas grádusú glialis tumorok előfordulása nem gyakori, középvonali glioblastoma kialakulása pedig kifejezetten ritka (27). Míg progresszív LGG esetén a túlélés magasabb lehet, mint nem NF1-es betegek esetén (28), középvonali glioblastoma kialakulása akkor a prognózis rosszabb (akár K27M mutációval, akár anélkül), mint a nem NF1-es betegek azonos típusú tumorainál (27). Az mTOR-jelátviteli útvonal up-regulációja állhat daganatképződés hátterében (28). Az útvonal gátlása önállóan vagy gyógyszer-kombinációkban egyre nagyobb szerephez jut a daganatellenes terápiaiban (29). Gyermekekori szolid és agytumorkokban a szírolimus etopoziddal, ciklofoszfamiddal és celecoxibbal való kombinálásával 2015-ben fejeződött be egy fázis I. vizsgálat, mely a terápiát biztonságosnak találta (23). Az NF1 tumorszuppresszor protein downstream-reguláción keresztül gátolja az mTOR-útvonalat, így NF-1 gén mutáció esetén megnő a daganatos proliferáció kialakulásának esélye (30). Az mTOR-gátló szerek használata (everolimusz, szírolimus) klinikailag is előnyösnek mutatkozik ezen betegségcsoportban (31, 32).

**3. táblázat:** Kieran-sémával kezelt betegek a z SZTE Gyermekgyógyászati Klinika Gyermek-onkohematológiai Osztályán

| A: Betegadatok, kórtörténet |                  |                          |                                                         | B: Eredmények                                           |                                                                             |                                       |               |         |
|-----------------------------|------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------|---------|
| Beteg                       | Mem/ kor (hónap) | Szövettan                | Recidíva, progresszió* (diagnózistól eltelt idő, hónap) | Kieran-séma indítása, a diagnózistól eltelt idő (hónap) | Terápiás válasz* a Kieran-séma mellett (a séma indításától számítva, hónap) | Kieran-séma alkalmazásának ideje (hó) | Jelen állapot | OS (hó) |
| 1.                          | fiú/ 26          | anaplasztikus ependimoma | recidíva (11.), másodvonalú terápia → PD: (15.)         | 15                                                      | PR (3)<br>PD → teljes eltáv. (9)                                            | 26                                    | CR            | 91      |
| 2.                          | fiú/ 13          | anaplasztikus ependimoma | recidíva (14.), -3 góc, inop.                           | 14                                                      | PR számban (1 góc), méretben →teljes eltáv. (4) + posztóp. radioterápia     | 19                                    | CR            | 63      |
| 3.                          | fiú/ 66          | anaplasztikus ependimoma | recidíva (15.), inop.                                   | 15                                                      | CR (6)                                                                      | 9                                     | CR            | 45      |

\*RECIST szerint

CR: komplett remisszió, GBL: glioblastoma, MBL: medulloblastoma, PD: progresszív betegség, PR: parciális remisszió, SD: stabil betegség

### Metronóm terápia központi idegrendszeri malignitások terápiájában az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika Gyermek-onkohematológiai Osztályán

#### Betegek és módszer

Osztályunkon recidiváló malignus grade III ependimalis tumor (N=3), terápiaerezisztens glioblastoma multiforme (N=1) és K27M mutáns diffúz midline-glioma (N=1) esetén alkalmaztunk metronóm terápiát 2015 óta. Ezekben a betegcsoportokban a túlélés lehangoló: recidív grade III ependimalis tumorok medián ösztúlélése (mOS) 11,2 hónap (33), glioblastoma multiforméjé 15 hónap (34), diffúz midline-glioma esetén tovább csökken, a mOS csupán 9-11 hónap (35).

A „four drug regimen Kieran-séma” (14) Hauser és mtsai által Magyarországon bevezetett változatát (19) három, anaplasztikus ependimomával diagnosztizált gyermek (beteg 1–3, 3A táblázat) kapott: talidomid (este): 50–100 mg/nap és celecoxib: 100–400 mg/nap folyamatosan; emellett etopozid: 50 mg/m<sup>2</sup>/nap 21 napig, majd ciklofoszfamid 1,5 mg/kg/nap (max. 100 mg) 21 napig alternálva folyamatosan (4. táblázat).

Két, elsővonalbeli terápia mellett progrediáló glialis tumorral (glioblastoma multiforme, K27M diffúz midline glioma) rendelkező NF1-es gyermek (beteg 4–5, 5/A táblázat) kezelését a fent leírt Kieran-séma szirolimusszal módosított változatát használtuk. A szirolimusz beillesztését Qayed és mtsai fázis I. vizsgálatában leírtak alapján végeztük (23). A szirolimusz dózisát a Vascular Anomalies Center of Boston Children's Hospital-lel történő konzultációnak megfelelően alkalmaztuk: 3 mg/m<sup>2</sup> telítő-

**4. táblázat:** Kieran-séma

| Folyamatosan                              |                             |
|-------------------------------------------|-----------------------------|
| talidomid (este)                          | 50 mg / nap (<20 kg)        |
|                                           | 100 mg / nap (20–40 kg)     |
|                                           | 200 mg / nap (>40 kg)       |
| celecoxib                                 | 100 mg / nap (<20 kg)       |
|                                           | 200 mg / nap (20–50 kg)     |
|                                           | 400 mg / nap (>50 kg)       |
| A fentiek mellett 21 naponként alternálva |                             |
| etopozid                                  | 50 mg/m <sup>2</sup> / nap  |
| ciklofoszfamid                            | 1,5 mg/kg/nap (max. 100 mg) |

dózt követően 1 mg/m<sup>2</sup>/nap dózissal indítottunk, a mért gyógyszer szint alapján 7–13 ng/ml vérszint eléréséig módosítottuk az adagolást (6. táblázat). A gyógyszerek dózisát a mellékhatásoknak megfelelően változtattuk. Monitoroztuk a vérképző rendszeri eltéréseket, a tudatállapotot, a máj- és vese-funkciós értékeket. A csontvelői funkcióromlás esetén a Hauser és mtsai által bevezetett gyakorlat szerint a granulocytaszám (gran.) <1,0 G/l, illetve a thrombocytaszám (thr.) 70 G/l alá esésekor a ciklofoszfamid/etopozid dózist felezni, a gran. <0,5 G/l, illetve thr. 30 G/l alatt szüneteltetni terveztük a paraméterek normalizálódásáig. Aluszékonyság esetén a talidomid dózisát 50%-kal csökkentettük.

#### Eredmények

**Kieran-séma:** Az első betegnél a második recidíva standard kemoterápiája mellett progressziót észleltünk, az ekkor inoperábilis tumor a metronóm terápia mellett részleges remissziót mutatott, a dagat in toto eltávolításra került. OS: 91 hónap.



**5. táblázat:** Szirolimusszal módosított Kieran-sémával kezelt betegek az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika Gyermek-onkohematológiai Osztályán

| A: Betegadatok, kórtörténet |                     |                                                              |                                                         | B: Eredmények                                                    |                                                                                |                                                  |               |         |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|---------|
| Beteg                       | Nem/<br>kor<br>(év) | Szövetten                                                    | Recidíva, progresszió* (diagnózistól eltelt idő, hónap) | Módosított Kieran-séma indítása, diagnózistól eltelt idő (hónap) | Terápiás válasz* a mód. Kieran-s. mellett (a séma indításától számítva, hónap) | Módosított Kieran-séma alkalmazásának ideje (hó) | Jelen állapot | OS (hó) |
| 4.                          | lány/<br>3,5        | MBL gliális elemekkel<br>revízió: GBL (medulláris elemekkel) | PD (23)                                                 | 5                                                                | SD (2)                                                                         | 21 (folyamatban)                                 | SD            | 38      |
| 5.                          | lány/<br>10         | H3K27M mutant<br>midline-glioma                              | PD (4)                                                  | 6                                                                | PR (3)                                                                         | 18 (folyamatban)                                 | PD            | 24      |

\*RECIST szerint

CR: komplett remisszió, GBL: glioblastoma, MBL: medulloblastoma, PD: progresszív betegség, PR: parciális remisszió, SD: stabil betegség

*Második betegünk* alacsony kora miatt sem a daganat in toto eltávolítását követően, sem a több gócban megjelenő recidíva megjelenésekor nem volt radioterápiára alkalmas. A Kieran-séma adása mellett két góc komplett, egy részleges remissziót mutatott, melyet a sugarazhatósági életkort elérve eltávolítottak, ezt követően a beteg posztoperatív irradiációban részesült. OS: 63 hónap.

A harmadik beteg in toto tumoreltávolítás és posztoperatív radioterápia után recidivált, inoperabilitás miatt kezdett Kieran-séma mellett komplett remisszióba került. OS: 45 hónap.

A Kieran-sémát 26, 19 és 9 hónap után hagytuk el. Jelenleg mindhárom fiú tumormentes, enyhe-közepes fokú, javuló neurológiai deficit megléte mellett aktív életet él (3B táblázat). A betegek további utógondozás alatt állnak.

**Szirolimusszal módosított Kieran-séma:** A negyedik, több gócú koponya- és gerincérintettséggel érkezett glioblastoma multiforméval diagnosztizált kislánynál részleges tumoreltávolítás történt, a gerinc boost-irradiációja a tumor kiterjedtsége miatt a magas toxicitási kockázatra tekintettel elmaradt. Standard kemoterápia mellett progressziót észleltünk. Szirolimusszal módosított Kieran-sémát jelenleg is kapja, a tumor progressziója megállt. OS: 38 hónap.

Az ötödik gyermek K27M diffúz midline gliomája a posztoperatív (in toto eltávolítás) besugárzás alatt növekedésnek indult, jelenleg is folyamatban lévő metronóm terápia mellett a tumor jelentős regresszióját figyeltünk meg. OS: 24 hónap.

Tekintettel a továbbra is kimutatható tumorra, mindkét gyermek kezelésének folytatását tervezük. Bár hosszú távú szövödmény (szervkárosodás, másodlagos tumor kialakulása) lehetősége nem elhanyagolható, a kezelés elmaradása lényegesen magasabb kockázatú és súlyosabb következménnyel járhat.

**6. táblázat:** Módosított Kieran-séma

| Folyamatosan                              |                                                                                     |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| szirolimusz                               | 1–2 mg/m <sup>2</sup><br>(telítődózis 3 mg/m <sup>2</sup> )<br>célszint: 7–13 ng/ml |
| celecoxib                                 | 100 mg / nap (<20 kg)<br>200 mg / nap (20–50 kg)<br>400 mg / nap (>50 kg)           |
| A fentiek mellett 21 naponként alternálva |                                                                                     |
| etopozid                                  | 50 mg/m <sup>2</sup> / nap                                                          |
| ciklofoszfamid                            | 1,5 mg/kg/nap (max. 100 mg)                                                         |

## Toxicitás

Súlyos mellékhatást nem észleltünk. Egy gyermeknél levertség, szédülés miatt a talidomid, két gyermeknél granulocytopenia miatt mind a ciklofoszfamid, mind az etopozid dózisának csökkentésére volt szükség (7. táblázat). A gyermekek keze-

**7. táblázat:** Toxicitás Kieran- és szirolimusszal módosított Kieran-sémával az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika Gyermek-onkohematológiai Osztályán kezelt betegekben

| Kieran-sémával kezelt betegek                           | Toxicitás                                 |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1.                                                      | leukopenia* Gr.2                          |
| 2.                                                      | leukopenia* Gr.2;<br>aluszékonyság** Gr.2 |
| 3.                                                      | leukopenia* Gr.2                          |
| Szirolimusszal módosított Kieran-sémával kezelt betegek | Toxicitás                                 |
| 4.                                                      | leukopenia* Gr.3                          |
| 5.                                                      | leukopenia* Gr.1                          |

\*A Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 alapján

\*\* A Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0 alapján





lésüket ambuláns betegként kapják/kapták, mely normál életminőség mellett közösségbe jártak/járnak. Mind az öt gyermek életben van.

## Konklúzió

Magas kockázatú gyermekkori agytumörök másodvonalbeli és palliatív terápiájában, progresszív LGG elsődleges terápiájában a metronóm terápia – alacsony toxicitás és jó életszínvonal mellett – túl-

élési előnyt jelenthet mind az MTD terápiával, mind a terápia felfüggesztésével szemben. Emellett MTD terápiát követő fenntartó terápiaként adott sémákkal is egyre nő a pozitív tapasztalatok száma. Az angiogenezisgátlás egyre pontosabb molekuláris feltérképezésével, a már ismert gyógyszerek angiogenezisgátló hatásának felismerésével, egyéb hatásmechanizmusú gyógyszereknek a metronóm terápiához való hozzáadásával a meglévő tapasztalatok alapján a metronóm terápia további fejlődése várható.

## Summary

### Metronomic therapy in the treatment of pediatric central nervous system tumors - International and personal perspectives

Krisztina Míta Gábor et al, Department of Pediatrics, University of Szeged, Szeged, Hungary

*Proper vascularization is essential for the growth and survival of tumour cells. The metronomic therapy/ metronomic chemotherapy (MC) is an anti-angiogenic therapy which is based on the chronic administration of (chemo)therapeutic agents at relatively low doses with no prolonged drug-free breaks. MC both prevents tumour expansion and metastasis by inhibition of tumour angiogenesis and is capable to cause tumour destruction via nutritional deprivation. Initially, MC was applied and constituted improvement in life expectancy with a relatively low toxicity in cases of secondary and palliative care of tumours which were associated with unfavourable prognosis, including pediatric central nervous system malignancies. Lately, it is also considered to have positive effects being used for the maintenance treatment after conventional chemotherapy and for the primary treatment of progressive low-grade tumours.*

*In our essay we report the literature of MC in pediatric central nervous system malignancies. Besides, we describe our experiences with MC at the Department of Pediatrics, University of Szeged. The „four drug” Kieran schedule (etoposid, cyclophosphamid, celecoxib, thalidomid) was applied in three patients, who had recurrent ependymoma. We combined the Kieran schedule with sirolimus treatment in two patients who were diagnosed with NF1-associated grade IV glioma. In both examined groups, there were improvement in the life expectancy and in the quality of life without severe side effects, all the patients are alive. (Median treatment duration: 18/19.5 months; median overall survival: 66.3/31 months; median progression-free survival: 63.3/31 months).*

**KEYWORDS** metronomic therapy, pediatric central nervous system malignancies, Kieran-schedule, neurofibromatosis type 1, mTOR-inhibition

## Irodalom

1. Skipper HE, Schabel FM Jr., Mellett LB, et al. Implications of biochemical, cytotoxic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemother Rep* 1970; 54:431-50.
2. Kareva I, Waxman DJ, Klement GL. Metronomic chemotherapy: an attractive alternative to maximum tolerated dose therapy that can activate anti-tumor immunity and minimize therapeutic resistance. *Cancer Lett* 2015; 358(2):100-6.
3. Savage P, Stebbing J, Bower M, et al. Why does cytotoxic chemotherapy cure only some cancers? *Nat Clin Pract Oncol* 2009; 6:43-52.
4. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis as mechanisms of vascular network formation, growth and remodeling. *J Neurooncol* 2000; 50(1-2):1-15.
5. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60:878-86.
6. Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; 105:R15-R24.
7. Hanahan D, Bergers G, and Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; 105:1045-7.
8. Gale RP, Butturini A. Maintenance chemotherapy and cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1991; 338(8778):1315-8.
9. Pasquier E, Kieran MW, Sterba J, et al. Moving forward with metronomic chemotherapy: meeting report of the 2nd International Workshop on Metronomic and Anti-Angiogenic Chemotherapy in Paediatric Oncology. *Transl Oncol* 2011; 4:203-11.
10. Pantziarka P, Hutchinson L, André N, et al. Next generation metronomic chemotherapy—report from the Fifth Biennial International Metronomic and Anti-angiogenic Therapy Meeting 2016. Mumbai eCancer 2016. 6–8 May; 10:689.
11. Bai RY, Staedtke V, Aprhys CM, et al. Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2011; Sep13(9):974–82.
12. André N, Tsai K, Carré M, et al. Metronomic Chemotherapy: Direct Targeting of Cancer Cells after all? *Trends Cancer* 2017; May; 3(5):319-25.
13. Pasquier E, André N, Braguer D, Targeting microtubules to inhibit angiogenesis and disrupt tumour vasculature: implications for cancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7:566-81.
14. Kieran MW, Turen CD, Rubin JB, et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:573-81.
15. Choi LMR, Rood B, Kamani N, et al. Feasibility of metronomic maintenance chemotherapy following high-dose chemotherapy for malignant central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008; May 50(5):970–5



16. André N, Abed S, Orbach D, et al. Pilot study of a pediatric metronomic 4-drug regimen. *Oncotarget* 2011; 2:960-5.
17. Zapletalova D, André N, Deak L, et al. Metronomic chemotherapy with the COMBAT regimen in advanced pediatric malignancies: a multicenter experience *Oncology* 2012; 82(5):249-60.
18. Peyrl A, Chocholous M, Kieran MW et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012 Sep; 59(3):511-7.
19. Hauser P, Vancsó I, Pócza T, és mtsai. Gyermekkori központi idegrendszeri daganatok éréjdonképződés-gátló kezelésének magyarországi eredményei a Kieran-sémával. *Magyar Onkológia*. 2013; 57:259-63.
20. Robison NJ, Campigotto F, Chi NS, et al. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Apr; 61(4):636-42.
21. Porkholm M, Valanne L, Lönnqvist T et al. Radiation therapy and concurrent topotecan followed by maintenance triple anti-angiogenic therapy with thalidomide, etoposide, and celecoxib for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Sep; 61(9):1603-9.
22. Verschuur A, Heng-Maillard MA, Dory-Lautrec P, et al. Metronomic Four-Drug Regimen Has Anti-tumor Activity in Pediatric Low-Grade Glioma; The Results of a Phase II Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2018 Sep 27; 9:00950.
23. Qayed M, Cash T, Tighiouart M, A phase I study of sirolimus in combination with metronomic therapy (CHOAnome) in children with recurrent or refractory solid and brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2020 Apr; 67(4):e28134.
24. Bouche G, Andre N, Banavali S, et al. Lessons from the fourth metronomic and anti-angiogenic therapy meeting, 24-25 June 2014, Milan. *Ecancermedscience* 2014; 8:463.
25. Pasquier E, Kavallaris M, and Andre N, Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7:455-65.
26. Nagy Á, Garzuly F, Kálmán B, A neurofibromin-1 gén kóros elváltozásai daganatos betegségekben. *Magyar Onkológia*. 2017; 61:327-36.
27. Garibotto F, Madia F, Milanaccio C, et al. Cerebral HGGs arising in midline structures rarely occur in pediatric patients with NF1 and present with extremely poor prognosis, worse than HGGs developing in non-NF1 patients, independent of the presence or absence of H3 K27M mutation. *Front Oncol* 2020 Jun; 3 10:795.
28. Aoki M, Fujishita T, Oncogenic Roles of the PI3K/AKT/mTOR Axis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 407: 153-89.
29. Zou Z, Tao T, Li H, et al. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci* 2020 Mar; 10:10:31.
30. Patil S, Chamberlain RS, Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist* 2012; 17:101-16.
31. Emoto C, Fukuda T, Mizuno T, et al. Age-dependent changes in sirolimus metabolite formation in patients with neurofibromatosis type 1. *Ther Drug Monit* 2015 Jun; 37(3):395-9.
32. Weiss B, Widemann BC, Woltwrs P, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neur Oncol* 2015 Apr; 17(4): 596-603.
33. Byer L, Kline CN, Coleman C, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes in pediatric, recurrent ependymoma. *Neurooncol* 2019 Sep; 144(3):445-52.
34. Liu M, Thakkar JP, Garcia CR, et al. National cancer database analysis of outcomes in pediatric glioblastoma. *Cancer Medicine* 2018; 7(4):1151-9.
35. Gojo J, Zdenek P, Zapletalova D, et al. Personalized Treatment of H3K27M-Mutant Pediatric Diffuse Gliomas Provides Improved Therapeutic Opportunities. *Fron Oncol* 2020 Jan10; 9:1436.

### Útavaló tudnivaló

- A metronóm terápia alapja a hosszú távon, alacsony dózisban, megszakítás nélkül adott angiogenezisgátló kezelés, melyet jelenleg elsősorban gyermekkori rossz prognózisú tumorok másodvonalbeli és palliatív kezelésében használunk a jó életminőségű, minél hosszabb túlélés elérése érdekében. Az MT legújabb elemei között direkt citotoxikus, tumorelles immunitásra ható és tumor-sejteket alvó állapotba visszaprogramozó szereket is találunk
- Újabban várhatóan rossz kimenetelű agytumorok hagyományos kemoterápiát követő fenntartó terápiajában, és progresszív low grade tumorok elsődleges kezelésében is pozitív eredményekről számoltak be.
- Az MT-k az alacsony toxicitásuk miatt jól kombinálhatók lehetnek standard és célzott molekuláris terápiákkal.
- Az MT legújabb elemei között a direkt citotoxikus (12), a tumorelles immunitásra ható és tumor-sejteket alvó állapotba visszaprogramozó szereket is megtaláljuk
- Szirolimusszal módosított Kieran-séma hatékony lehet NF-1 alapbetegség talaján kialakult progresszív gliális tumorokban.

### Tesztkérdések

#### 1. Mi jellemző a metronóm terápiára?

- a) Immunterápiás kezelési séma agy- és szolid tumorok kezelésében.
- b) Hosszú távú, folyamatos, alacsony dózisban adott per os gyógyszeres terápia malignus betegségek kezelésére.
- c) Bár hatékony, magas toxicitása alkalmazhatóságát megnehezíti.
- d) Nem kombinálható célzott molekuláris kezelésekkkel.
- e) Elsősorban malignitások elsővonalbeli kezelésére használjuk.

#### 2. Melyik állítás igaz?

- a) A grade III ependimalis és grade IV gliális eredetű tumorok jól gyógyíthatóak.
- b) Palliatív terápiaiban a cél a minél hosszabb túlélés biztosítása.
- c) Az NF1 tumorsuppresszor-protein upstream-reguláción keresztül serkenti az mTOR-útvonalat, az NF-1 gén mutációja esetén a szuppresszió daganatos proliferációt indíthat el.
- d) Az MT-k egyik hátránya a lassan kialakuló terápiás hatás.
- e) Az angiogenezis serkentése LGG-s betegekben a tumor regressziójához vezethet.

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

# Tápláltsági állapot szűrés és szűrési algoritmus gyermek onkológiai betegeknél

**Galló Nóra, Czuppon Krisztina, Félegyházi Edina, Horváth Klára dr., Tomsits Erika dr., Kovács T Gábor dr.**

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Galló Nóra

1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

E-posta: gallonora@yahoo.co.uk

**ÖSSZEFOGLALÁS** A daganatos megbetegedések a gyermekkori halálesetek egyik vezető oka. Hazánkban évente 200–250 új esetet regisztrálnak a 0–18 éves korosztályban. A gyermekkori daganatok számos típusa fokozott alultápláltsági rizikóval jár. Kutatásunk célja volt, hogy bemutassuk saját fejlesztésű tápláltsági állapot szűrő módszerünket, és kidolgozzunk egy tápláltsági állapot szűrő algoritmust, amely gyermek onkológiai eseteket ellátó intézményekben alkalmazható. A tápláltsági állapotot felmérést 2017 és 2018 között 109 beteg bevonásával végeztük. A saját fejlesztésű szűrőmódszerünket már validált módszerekhez hasonlítottuk, hogy meg tudjuk állapítani a határpont értékét. Beigazolódtott, hogy a saját fejlesztésű szűrőmódszerünk jobb tulajdonságokkal rendelkezett az kisebb izomtömegű gyermekek azonosítására.

**KULCSSZAVAK** alultápláltság, tápláltsági rizikószűrés, kockázatszűrő módszerek, gyermekkori daganat, gyermekonkológia

## Bevezetés

A daganatos megbetegedések a gyermekkori halálesetek egyik vezető oka, melyet a hazai és nemzetközi statisztikai adatok is alátámasztanak (1, 2). Éves szinten világszerte több mint 300 000 eset kerül diagnosztizálásra, míg Magyarországon hozzávetőlegesen évente 200–250 új esetet regisztrálnak a 0-18 éves korosztályban. A betegek közel 50%-a a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján kerül ellátásra (3).

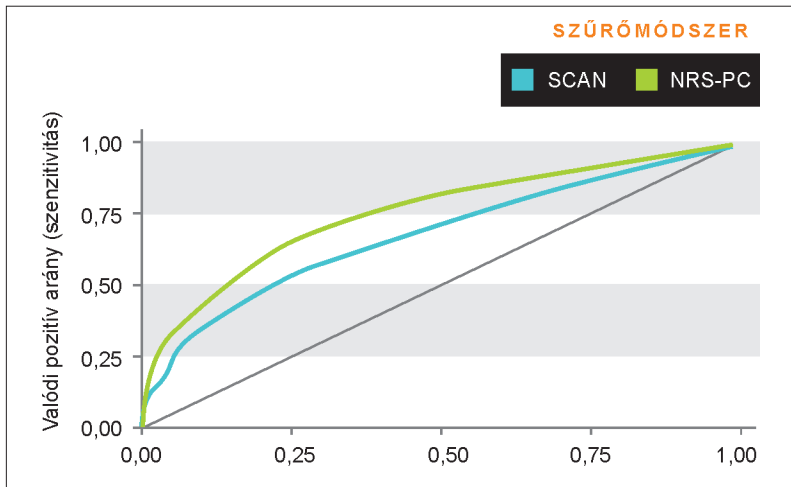
A korábbi nemzetközi kutatások eredményei azt igazolták, hogy a megfelelő tápláltsági állapot pozitívan befolyásolhatja a betegség lefolyását és kimenetelét, nemcsak felnőtt, hanem a gyermek onkológiai megbetegedések esetében is (4, 5). A túlélési ráta az elmúlt években folyamatosan emelkedett, azonban az egyes országokban nagy eltérés figyelhető meg. Azokban az országokban, ahol korán felismerésre kerül a betegség, idejében megkezdődik a kezelés, ennek részeként szükség esetén a táplálás terápia is, ott akár 80%-osak is lehetnek a túlélési mutatók (6, 7).

A gyermekkori tumoros megbetegedések számos típusa magas alultápláltsági rizikóval jár, pl. akut myeloid leukaemia (AML), központi-idegrendszeri daganatok, Wilms-tumor III. és IV. stádium,

Ewing-, csont- és lágyrész-sarcoma (3). Az agresszív kezelési protokollok (műtét, őssejt-transzplantáció, kemo-, sugárterápia) következtében a betegek tápláltsági állapota romlik, és így jelentősen megnő a malnutríció kialakulásának kockázata. Bár többféle tápláltsági állapot szűrő módszert is fejlesztettek, főként általános gyermekgyógyászati betegek számára, ezek egyike sem felelt meg a daganatos betegek speciális követelményeinek (8-10). Később, csak 2016-ban jelent meg a SCAN (Nutrition screening tool for childhood cancer), amelyet az SGNA-hoz (Subjective Global Nutritional Assessment for Children) viszonyítottak (11).

Kutatásunk célja az volt, hogy bemutassuk saját fejlesztésű tápláltsági állapot szűrő módszerünket (NRS-PC – Nutrition risk screening for pediatric cancer) (lásd 1. ábra), melyet a tumoros gyermekekre validált szűrőmódszerrel (SCAN) és az objektív bioimpedancia elvén alapuló mérésekkel is összevetettünk. Továbbá, célul tűztük ki egy olyan tápláltsági állapot rizikószűrő algoritmus kidolgozását, amely gyermekonkológiai eseteket ellátó intézményekben egyszerűen és jól alkalmazható, csökkentve ezáltal az ellátó intézményre és a szakmai erőforrásokra háruló terheket, valamint optimalizálva a betegellátás hatékonyságát.





1. ábra: ROC görbe, amely a SCAN és az NRS-PC prediktív értékét mutatja alacsony izomtömeg esetén

## Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján, 2017 és 2018 között 109 onkológiai (3–18 éves) beteg adatait gyűjtöttük össze és elemeztük ki a négy betegségi szakasz szerint (Diagnózis, Aktív kezelés, Fenntartó kezelés, Kezelés vége). A rögzített paraméterek a következők voltak: név, életkor (születési dátum), diagnózis, a mérés dátuma, a betegség szakasza, testsúly, testmagasság (hitelesített eszközök segítségével mérve). A számított paraméterek között SCAN és NRS-PC pontszám kerültek rögzítésre. A BMI-t (Testtömeg index) és a testösszetétel paramétereit, beleértve az izomtömeget és a testzsírszázalékot az InBody készülékek határozták meg, ezek az értékek összehasonlításra kerültek a normáltartomány értékeivel. Három kategóriát állítottunk fel a BMI, az izomtömeg és a testzsírszázalék tekintetében: alacsony, normál és magas, amelyeket szintén az InBody készülékek határoztak meg.

Így tehát a tápláltsági állapot felmérést három eszközzel végeztük: a már tumoros gyermekekre validált SCAN-nel, a saját fejlesztésű szűrőmódszerünkkel (NRS-PC), valamint a bioimpedancia elvén működő InBody 720 és S10 készülékekkel végzett testösszetétel-mérésekkel. A bioimpedancia mérésekkel igazolt alacsony izomtömeg meglétét, mely egy meghatározó kritérium, hasonlítottuk

tuk össze a SCAN és NRS-PC-vel kapott eredményekhez a teljes beteganyagra és az egyes betegségi szakaszokra vonatkoztatva egyaránt.

## Témakifejtés, eredmények

A 109 bevont beteg jellemzését az 1. táblázat mutatja be. A különböző daganatok előfordulási gyakorisága a következők szerint alakult: 48 beteget kezeltek rosszindulatú hematológiai daganattal, 14 beteget Ewing-szarkómával, 11 beteget központi idegrendszeri daganattal, 8 beteget csontsarcomával, 7 beteget a vázizomzatból kiinduló rosszindulatú daganattal (rhabdomyosarcoma), 21 beteget pedig egyéb rosszindulatú daganattal. A betegek közül 14 gyermeknek újult ki a betegsége.

A saját fejlesztésű szűrőmódszer összehasonlítása a már korábban validált SCAN-hez annak érdekében történt, hogy meg tudjuk állapítani a határ, vagyis a cut-off értéket. Legjobb eredményt az 1-es pontszám adott, mely 98%-os [95% CI: 90, 100] szenzitivitást, 62%-os [95% CI: 51, 71] specifikitást, 58%-os pozitív prediktív értéket [95% CI: 47, 68] és 98%-os [95% CI: 91, 100] negatív prediktív értéket mutatott. 2-es pontszám esetén a szenzitivitás 86%-ra csökken [95% CI: 77, 93], míg a specifikitás 77%-ra nő [95% CI: 65, 86]. Mivel elsősorban célunk az összes rizikós beteg kiszűrése volt, ezért a szenzitivitást részesítettük előnyben.

A SCAN AUC-értéke (görbe alatti terület) = 0,67 [95% CI: 0,58, 0,75] szignifikánsan alacsonyabb volt ( $Z = -2,46$ ,  $p = 0,014$ ), mint az NRS-PC esetében (AUC = 0,75 [95% CI: 0,67, 0,82]), jelezve, hogy az NRS-PC az egész beteg populációt tekintve jobb tulajdonságokkal rendelkezik az alacsonyabb izomtömegű gyermekek azonosítására (lásd 2. táblázat). A betegség különböző fázisaiban azonban nem találtunk szignifikáns különbséget. Annak érdekében, hogy az NRS-PC-t össze tudjuk vetni a bio-impedancia-analízissel mért izomtömeg értékeléshez két kategóriát állítottunk fel: alacsony izomtömegűt és normál vagy magas izomtömegűt. ROC görbét alkalmaztunk az izomtömeg-

1. táblázat: A bevont betegek jellemzése

| Betegségi szakasz | Esetszám (n=) | Férfi-nő arány | Átlagos életkor (évek) $\pm$ SD | Elvesztített betegek (n=) | Visszaesés (n=) | SCAN pontszám | NRS-PC pontszám |
|-------------------|---------------|----------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Diagnózis         | 44            | 29:15          | 10,5 $\pm$ 3,5                  | 1                         | 9               | 3,4 $\pm$ 2,0 | 1,0 $\pm$ 1,3   |
| Aktív kezelés     | 36            | 22:14          | 14,5 $\pm$ 3,5                  | 4                         | 1               | 3,4 $\pm$ 1,6 | 1,2 $\pm$ 1,3   |
| Fenntartó kezelés | 34            | 19:15          | 9,5 $\pm$ 4,5                   | 0                         | 0               | 2,9 $\pm$ 1,7 | 0,5 $\pm$ 1,0   |
| Kezelés vége      | 36            | 22:14          | 11,5 $\pm$ 2,5                  | 1                         | 4               | 1,7 $\pm$ 1,4 | 0,4 $\pm$ 0,9   |

**2. táblázat:** NRS-PC tápláltsági állapot szűrő módszer

Név: ..... Születési dátum: ..... Osztály: .....  
 Testsúly: .....(kg) Életkor: ..... Testmagasság: .....(cm) Diagnózis: .....  
 BMI percentilis <10? Igen vagy Nem  
 BMI percentilis <5? Igen vagy Nem

| Kérdések                                                        | IGEN | NEM |
|-----------------------------------------------------------------|------|-----|
| 1. Panaszok óta legalább 1 kg-os súlycsökkenés                  |      |     |
| 2. Táplálkozási szokásváltozás: mennyiségben csökkent           |      |     |
| 3. Táplálkozási szokásváltozás: alkalom kevés                   |      |     |
| 4. A megszokottnál gyakoribb vagy állapotában változott széklet |      |     |
| 5. A korábbihoz képest fokozott hányás                          |      |     |
| 6. A korábbihoz képest csökkent fizikai aktivitás               |      |     |
| NRS-PC pontszám (az „Igen” válaszok száma):                     |      |     |

A szűrést végezte: ..... Dátum: .....

kategória és az NRS-PC különböző határértékei közötti kapcsolat értékelésére. Az érzékenységet, a specificitást, a negatív és pozitív prediktív értéket minden határértékhez kiszámítottuk és a 3. táblázat segítségével szemléltettük. Ideális esetben egy mérőeszköznek 100%-os érzékenységgel kell rendelkeznie, hogy azonosítson minden gyermeket, akinek alacsony az izomtömege. 1-es pontszám esetén az érzékenység 75%-os, a specificitás 60%-os értéket mutatott. Mintánkban ez azt jelenti, hogy a saját szűrőmódszerünk 13 gyermeket helytelenül a normál izomtömegűek csoportjába,

míg 40 gyermeket helytelenül az alacsony izomtömegű csoportba sorolt volna.

BMI kategóriák tekintetében a két szűrőmódszer AUC értékeiben nem volt szignifikáns különbség, azonban az alacsony és normál BMI-csoportokban a DeLong teszt eredménye megközelítette a szignifikanciát (4. táblázat). Az alacsony BMI csoportban a SCAN jobb tulajdonságokkal rendelkezett, míg a normál BMI csoportban a saját szűrőmódszerünk bizonyult jobbnak. Ennek ellenére egyik teszt sem volt kellő érzékenységgel az alacsony BMI-csoportban.

**3. táblázat:** Az NRS-PC validálása izomtömegre. 95%-os megbízhatósági intervallum

| Határérték | Érzékenység       | Specificitás      | Negatív prediktív érték | Pozitív prediktív érték |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1          | 0,75 [0,62, 0,86] | 0,6 [0,49, 0,69]  | 0,82 [0,71, 0,9]        | 0,5 [0,39, 0,61]        |
| 2          | 0,7 [0,59, 0,79]  | 0,71 [0,58, 0,81] | 0,64 [0,52, 0,75]       | 0,76 [0,65, 0,85]       |
| 3          | 0,62 [0,53, 0,71] | 0,82 [0,65, 0,93] | 0,38 [0,26, 0,5]        | 0,92 [0,84, 0,97]       |
| 4          | 0,59 [0,5, 0,68]  | 0,9 [0,68, 0,99]  | 0,25 [0,16, 0,37]       | 0,97 [0,91, 1]          |
| 5          | 0,54 [0,45, 0,62] | 1 [0,29, 1]       | 0,04 [0,01, 0,12]       | 1 [0,95, 1]             |

**4. táblázat:** A SCAN és az NRS-PC összehasonlítása a különböző BMI kategóriákban

| BMI      | Esetszám | NRS-PC AUC       | SCAN-AUC         | Z     | p     |
|----------|----------|------------------|------------------|-------|-------|
| Alacsony | 27       | 0,5 [0,22 0,78]  | 0,62 [0,31 0,93] | -1,86 | 0,063 |
| Normál   | 99       | 0,72 [0,61 0,81] | 0,64 [0,54 0,75] | 1,75  | 0,081 |
| Magas    | 25       | 0,83 [0,54 1]    | 0,74 [0,22 1]    | 0,77  | 0,439 |



## Megbeszélés, következtetések

Közismert, hogy gyermek onkológiai betegek körében magas az alultápláltság előfordulási aránya (12, 13). Ezért a tápláltsági állapot szűrése, a rizikó felismerése és táplálás terápiát igénylő betegek azonosítása, valamint osztályozása hozzájárulhat a probléma megoldásához. Létfontosságú, hogy legyen egy gyors, jól használható és az ápoló személyzet által is könnyen alkalmazható tápláltsági állapot szűrő módszer, mivel az onkológiai osztályokon dolgozó dietetikusok korlátozott kapacitással rendelkeznek, és egyes központokban előfordulhat, hogy táplálás terápiás munkacsoport sem áll rendelkezésre.

2012 előtt csak a fogyást tekintették az alultápláltság kockázati mutatójának, klinikákon nem végeztek tápláltsági állapot felmérést. 2012-ben azonban megalakult a táplálás terápiás munkacsoport (angolul rövidítve: NST) és elkezdtek fejleszteni saját betegségspecifikus tápláltsági rizikó szűrő módszerüket is. Daganatos gyermekek ellátása

során ugyanis elengedhetetlen annak megállapítása, hogy kinek van szüksége további szűrővizsgálatra, táplálkozási tanácsadásra, szájon át történő táplálék kiegészítésre vagy bármilyen más táplálkozási beavatkozásra. Ebben a kutatásban arra törekedtünk, hogy felmérjük alkalmas-e az NRS-PC ezekre a célokra, és használható-e a betegség bármely szakaszában.

Eredményeink alapján a magas BMI indexű betegek szűrését először NRS-PC-vel javasoljuk. Alacsony BMI esetén azonban a bioimpedancia mérések pontosabb információkat szolgáltatnak az izomtömegről és a tápláltsági rizikó kockázatáról. További adatok szükségesek annak eldöntése érdekében, hogy az NRS-PC elég érzékeny-e a normál testtömeg indexű betegek esetében. Mivel a testösszetétel a daganat terápiás kezelés alatt is változik, ezért nyomon követéses vizsgálatot érdemes végezni annak tisztázása érdekében, hogy az NRS-PC szűrő módszer önmagában is megbízható-e bioimpedancia alapú mérés nélkül.

## Summary

### Nutritional risk screening and screening algorithm in pediatric oncology patients

Nora Gallo; 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

*Cancer is one of the leading causes of childhood deaths. In Hungary, 200-250 new cases are registered every year in the 0-18 age group. Many types of childhood tumors are associated with a high risk of malnutrition. The aim of our research was to present our self-developed nutritional risk screening method and to develop a screening algorithm that can be used in institutions for pediatric oncology cases. The nutritional status survey was conducted between 2017 and 2018 involving 109 patients. We compared our self-developed screening tool to already validated methods to determine the cut-off value. It was demonstrated that our self-developed screening method had better properties for identifying children with lower muscle mass.*

**KEYWORDS** malnutrition, nutritional risk screening, risk screening tools, pediatric cancer, pediatric oncology

## Irodalom

1. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4):483-493.
2. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731.
3. Garami M, Nagy K, Kiss Cs. Gyermekkori daganatos betegségek. In: Maródi L (szerk.) *Gyermekgyógyászat*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2013: 863-868.
4. Barr R D. Nutritional status in children with cancer: Before, during and after therapy. *Indian J Cancer.* 2015;52:173-5.
5. Schoeman. Nutritional assessment and intervention in a pediatric oncology unit. *Indian J Cancer.* 2015;52:186-90.
6. Orgel E, Spoto R, Malvar J et al. Impact on survival and toxicity by duration of weight extremes during treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1331-7.
7. Landier W, Armenian S, Bhatia S. (2015). Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(1):275-300.
8. Huysentruyt K, Alliet P, Muyshont L, Rossignol R, Devreker T, Bontems P, Dejonckheere J, Vandenplas Y, De Schepper J. The STRONG(kids) nutritional screening tool in hospitalized children: a validation study. *Nutrition.* 2013; 29(11-12):1356-61.
9. Gerasimidis K, Macleod I, Maclean A, Buchanan E, McGrogan P, Swinbank I et al. Performance of the novel Paediatric Yorkhill Malnutrition Score (PYMS) in hospital practice. *Clin Nutr* 2011;30(4):430-435.
10. McCarthy H, Dixon M, Crabtree I, Eaton-Evans MJ, McNulty H. The development and evaluation of the Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics (STAMP©) for use by healthcare staff. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25(4):311-8.
11. Murphy AJ, White M, Viani K et al. Evaluation of the nutrition screening tool for childhood cancer (SCAN). *Clin Nutr.* 2016; 35:219-24.
12. Martin E, Bellefont F, Lallemand Y, et al. Malnutrition in pediatric oncology: prevalence and screening. *Archives de Pédiatrie: Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie.* 2006; 13(4):352-357.
13. Co-Reyes E, Li R, Huh W, Chandra J. Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: causes, consequences, and interventions. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(7):1160-1167.





### Útravaló tudnivaló

- Daganatos gyermekek ellátása során foglalkozzunk a tápláltsági állapot felmérésével
- Magas BMI-vel rendelkező daganatos gyermek esetében használjuk az NRS-PC-t tápláltsági rizikószűrésre
- Alacsony BMI-jű betegek esetén alkalmazzunk bioimpedancia mérést pl. InBody készülékkel
- Tápláltsági rizikó vagy alultápláltság esetén konzultáljunk dietetikussal vagy kérjük a táplálás terápiás munkacsoport segítségét.

### Tesztkérdések

#### 1. Melyik állítás igaz?

- a) A tápláltsági állapotnak nincs jelentősége daganatos gyermekek esetében
- b) A tápláltsági állapot befolyásolja a túlélést és a betegség lefolyását
- c) Daganatos gyermekekre nincsen kidolgozott tápláltsági állapotvizsgáló módszer
- d) Daganatos gyermekekre csak külföldi tápláltsági állapotvizsgáló módszer létezik

#### 2. Mi az NRS-PC szűrőmódszer célja?

- a) Megjósolni a túlélést
- b) Meghatározni a daganat ellenes kezelés módját
- c) Táplálás terápiát biztosítani minden daganatos gyermek számára
- d) Azonosítani a tápláltsági rizikóval rendelkező daganatos gyermeke

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

### 2021 évi tesztkitöltő verseny eredménye

A Gyermekgyógyászat folyóirat 8 pontos kredittel rendelkezik, tehát 8 gyermekgyógyászati kreditpontban részesülnek a helyes megoldásokat beküldők. Ehhez legalább 5 lapszám tesztjét szükséges kitölteni és összességében a kérdések minimum 70%-ára helyesen kell válaszolni (jelen esetben 82 helyes válasz). Az első helyezett a 8 kreditponton felül 100.000 Ft-os jutalomban részesül.

2021-ben 132-en vettek részt a kitöltésben, összesen 118 kérdés volt.

A Gyermekgyógyászat folyóiratban meghirdetett tesztek kitöltői közül:

- I. helyezett lett Dr. Bach Ágnes, aki 118 kérdésből 118-ra válaszolt helyesen.
- II. helyezett lett holtversenyben: Dr. Al Banna Ahmad és Dr. Orbán Katalin, akik 118 kérdésből 116-ra válaszoltak helyesen.
- III. helyezett lett Dr. Erdős Fruzsina, aki 118 kérdésből 115-re válaszoltak helyesen.

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



**Dr. Szébenyi Anikó**

„Szekszárdon születtem, itt végeztem általános és középiskolai tanulmányaimat. Érettségi után az Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán tanultam, majd 2006-ban szereztem általános orvosi diplomát. Csecsemő- és gyermekgyógyászatból 2011-ben tettem szakvizsgát. Orvosi munkámat a Csongrád-Csanád Megyei Egészségügyi Ellátóközpont Hódmezővásárhely-Makó (akkor még Erzsébet Kórház) hódmezővásárhelyi Gyermekosztályán kezdtem, és azóta is ott dolgozom. ”

# Az orvosi kommunikáció sajátosságai a gyermekonkológiai palliációra történő áttérés kapcsán

Földesi Enikő<sup>1</sup>, Nyirő Judit dr.<sup>1</sup>, Zörgő Szilvia dr.<sup>1</sup>, Ottóffy Gábor dr.<sup>2</sup>,  
Péter György dr.<sup>3</sup>, Hegedűs Katalin dr.<sup>1\*</sup>, Hauser Péter dr.<sup>4, 5\*</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet (Purebl György dr.)

<sup>2</sup> Pécsi Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekklinika (Decsi Tamás dr.)

<sup>3</sup> Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (Nagy Anikó dr.)

<sup>4</sup> Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ (Hauser Péter dr.)

<sup>5</sup> Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Gyermekklinika (Kovács Gábor dr.)

\*A szerzők megosztott utolsó szerzői a tanulmánynak

LEVELEZÉSI CÍM:

Földesi Enikő

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.

E-posta: foldesi.eniko@med.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Célkitűzés: A gyermekonkológia kiemelt területe a palliatív ellátás. Vizsgálatunk célja volt, hogy a palliatív ellátás bevezetése kapcsán felmérjük a szülők véleményét az orvosi kommunikációról.

Módszer: Félig-strukturált interjúkat készítettünk szülőkkel, akik gyermeküket daganatos betegségben veszítették el az előző 1-5 évben. Az interjúkat Interpretatív Fenomenológiai Analízis segítségével dolgoztuk fel.

Eredmények: A 23 interjú alapján elmondható, hogy a szülők jó színvonalúnak ítélték meg az orvosi kommunikációt verbális és nonverbális szempontok alapján is. Ambivalens a halál szó használatának megítélése.

Következtetések: Hasznos lenne a szülői szempontokat is megjeleníteni a gyermekonkológiai palliatív ellátás jelenlegi szakmai irányelveiben.

**KULCSSZAVAK** gyermekonkológia, életvégi ellátás, orvosi kommunikáció, palliatív gondozás, szülők

## Bevezetés

A gyermekkori rosszindulatú daganatos betegségek gyógyulási aránya a fejlett országokban napjainkban eléri a 80%-t. Ezen tény ellenére gyermekkorban a rosszindulatú daganatos betegségek továbbra is a vezető halálokok közé tartoznak. Emiatt a palliatív ellátás fontossága nem vesztett jelentőségéből az ellátás során. A gyermekonkológiai palliatív ellátás kérdése csupán az elmúlt évtizedekben került a nemzetközi érdeklődés középpontjába. Ma már gyermekkorban ennek bevezetésére és alkalmazására nemzetközi irányelvek léteznek, melyek az életminőség javításának különböző módszereire fókuszálnak (1).

Különösen nagy hangsúly kerül a palliatív ellátás kapcsán a beteg gyermek szüleivel folytatott orvosi kommunikáció minőségére. Ez a téma – érzékenységből fakadó adatszerzési nehézségek miatt – nehezen vizsgálható. A kommunikáció nemzetközi vizsgálata növekedést mutat, ennek ellenére a kérdés szignifikánsan alulreprezentált a nemzetközi irodalomban. A vizsgálatok jelentős része interjúk és kérdőívek formájában zajlott. A kérdést első-

sorban orvosi szemszögből nézték a kutatók a kommunikáció stílusa, tartalma, körülményei, etikai kérdések, pszichológiai vonatkozásai, a tájékoztatás objektivitása szempontjából (2, 3). Az orvos szempontjából különös súllyal bír a szülők befogadóképessége: az orvos hajlamos volt homályosan vagy túlzottan optimistán fogalmazni, egyes témákat csak szülői kérésre szóbahozni vagy a beszélgetést teljes egészében elkerülni. Mindezen tényezők gyakran a megfelelő palliatív ellátás túl késői megindításához vezettek.

Daganatos gyermekek szüleivel a prognózis közlés körülményei kapcsán csak néhány tanulmány fókuszál kifejezetten a palliatív időszak kommunikációjának elemzésére (4-6). Ezek közül is elenyésző azok száma, amelyek az elhunyt gyermekek szüleinek utólagos tapasztalatairól szólnak.

Magyarországon évente 250–300 gyermeket kezelnek rosszindulatú daganatos betegséggel, akik közül évente kb. 70 gyermek hal meg. Korábbi vizsgálatunk az onkológusok kommunikációját mérte fel a gyermekonkológiai ellátásban dolgozó aktív orvosi személyzet több mint 70%-ával (7). A félig strukturált interjúk eredményei kapcsán megállapí-



tottuk, hogy Magyarországon a palliatív ellátásra való áttérésnek nincs egységes kommunikációs gyakorlata a gyermekonkológusok körében. A nemzetközi ajánlások ellenére Magyarországon a palliatív ellátás bevezetésére csak a kuratív kezelés lezárásakor kerül sor. A palliatív ellátásban Magyarországon – noha csapatmunkában zajlik – a gyermekonkológus az egyedüli döntéshozó.

Jelen vizsgálatunkban annak a beszélgetésnek a körülményeire fókuszáltunk, amikor az orvos arról tájékoztatta először a szülőket, hogy gyermekük biztosan nem fog meggyógyulni, a kezelés fókuszába a továbbiakban a palliatív ellátás kerül. Cikkünkben az orvosi kommunikáció nyelvezeti sajátosságait elemeztük.

## Módszerek

Vizsgálatunk során olyan szülőket kerestünk fel, akik gyermeküket a megkeresést megelőzően több, mint egy évvel, de maximum 5 éven belül veszítették el rosszindulatú daganatos betegség következtében. Ez azért volt fontos, hogy a szülők túl legyenek a gyász első évén, viszont ne is legyen túl régi és ezáltal kevésbé torzuljon az emlék.

Magyarországon 8 gyermekonkológiai ellátóhely közül olyanokat kerestünk meg, amelynek 20 km-es körzetében gyermekhospice ellátó hely is működik. Ennek megfelelően három intézményben működő, összesen 5 osztály vezetőjével vettük fel a kapcsolatot: Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermek-klinika (3), Heim Pál Kórház (1), Pécsi Egyetem Gyermek-klinika (1) abból a célból, hogy legyenek segítségünkre a szülők elérésében. Az elhunyt gyermek volt kezelőorvosa hívta fel valamelyik szülőt, és kérte a szülő beleegyezését ahhoz, hogy az interjúkat végző pszichológus felhívhassa őket telefonon.

A felvett félig strukturált interjú 18 kérdésből állt, melyek az alábbi kérdéscsoportokba sorolhatók:

1. a beszélgetés időzítése; 2. a beszélgetés résztvevői; 3. a pszichológus jelenlétének előnyei és hátrányai; 4. az orvos kommunikációjának nyelvi jellegzetességei (pozitív és negatív verbális és non-

verbális elemek, a halál vagy meghal szó használata); 5. a beteg gyermekkel való bánásmód változása; 6. a gyász kapcsán felajánlott és igénybe vett segítség. Az interjú felvétele után rövid demográfiai kérdőív kitöltésére is sor került.

Az írásos anyagokat az Interpetatív Fenomenológiai Analízis segítségével dolgoztuk fel (8). Ez az Atlas.ti 8 szoftver (ATLAS.tiScientific Software Development GmbH, Berlin, Germany) használatával történt. A leírt interjúkat két kutató egymástól függetlenül olvasta el és interjúk soráról sorra történő elemzésével végezte el a kódolást. Ezt utána egy harmadik személlyel együtt összevetették. A kérdéses esetek egyesével együttesen egyeztetésre kerültek (trianguláció folyamata). Mindezek alapján együttesen készült el kódfa, mely tartalmazza azt a kódrendszert, melybe az interjú tartalmi besorolhatók.

A vizsgálat etikai engedélyének száma: SE TUKEB 96-1/2016.

## Eredmények

### Demográfia

Az interjúk 2017. novembere és 2020. januárja között kerültek felvételre. Az interjúkon (n= 23) a beleegyező nyilatkozat aláírását követően összesen 26 szülő vett részt, 3 esetben mindkét szülő ott volt, 2 esetben pedig a szülők külön-külön jöttek el az interjúra. Az interjúkra részben (13/23) a Semmelweis Egyetem Magatartástudományi Intézetében, részben a vidéki egyetemi klinikán (5/23), részben pedig a családok otthonában került sor (5/23). Az 1. táblázatban az interjúalanyok és a gyermekük releváns demográfiai adatait mutatjuk be.

### Az orvosi kommunikáció nyelvezete

#### ■ Verbális kommunikáció

Az ezen kódok alá tartozó tartalmakhoz tartozik minden szülői vélemény, ami az orvos verbális megnyilvánulásairól szólt. Így a verbális kommuni-

**1. táblázat:** Interjúalanyok és a gyermekük releváns demográfiai adatai

|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A szülők neme                            | nő= 9; Férfi= 12                                                                                                                                                                                                                                                            |
| A gyermek életkora a halálakor           | Median: 5,5 év; szélső érték: 9 hó – 19 év                                                                                                                                                                                                                                  |
| A diagnózis és a halál közt eltelt idő   | Median: 23 hó, szélső érték: 3 hó – 8 év                                                                                                                                                                                                                                    |
| Gyermekonkológiai központ/ betegek száma | Semmelweis Egyetem, Budapest: 12<br>Heim Pál Kórház, Budapest: 3<br>Pécsi Tudományegyetem, Pécs: 6                                                                                                                                                                          |
| Szövettani diagnózis                     | medulloblastoma (n=4), glioblastoma (n=3), neuroblastoma (n=3), rhabdomyosarcoma (n=3), centrális primitív neuroectodermális tumor (n=2), ependymoma (n=2), atípusos teratoid/rhabdoid tumor (n=1), germ cell tumor (n=1), Ewing-sarcoma (n=1), NUT midline carcinoma (n=1) |

**2. táblázat:** Az interjúkban megjelenő verbális pozitív kommunikációhoz tartozó tartalmak

| Kategória   | Verbális tartalom/ tulajdonság                             | Idézet                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tartalom    | Remény fenntartása                                         | „Ez nagyon jó volt, mert mondta, ha még lehetőség van, mert mindig azt mondta, hogy a remény sosem hal meg.” (20. interjú)                                                                                                                                              |
|             | Együttes élmények megélése                                 | „[...] próbáljunk meg élni és minél több élményt szerezni együtt, közösen.” (2. interjú)                                                                                                                                                                                |
|             | Fájdalom- és szenvedésmentesség                            | „odafigyelnek arra, hogy ne legyen fájdalma a gyereknek.” (4. interjú)                                                                                                                                                                                                  |
|             | A szülők még próbálkoznak egyéb lehetőségekkel             | „[...] de nem tartott vissza minket semmiben azért, hogy mi tovább próbálkozzunk.” (15. interjú)                                                                                                                                                                        |
|             | Hazavihetik a gyermeket                                    | „Igen, az hogy hazavihetjük.” (5. interjú)                                                                                                                                                                                                                              |
|             | Spiritualitás, csodavárás                                  | „Ezeket a spirituális dolgokat, amikor említette, hogy örökkévalóság, meg szeretet kapcsolat, ezek voltak a kulcs szavak aznap.” (19. interjú)                                                                                                                          |
|             | kapnak gyakorlati segítséget / hospice lehetősége elérhető | „Nagy hangsúlyt fektettek erre, hogy ezt tudni akarták, hogy fogjuk megoldani ezt a helyzetet.” (12. interjú)                                                                                                                                                           |
|             | felmentés a felelősség alól                                | „[...] hogy ők minden igénybe vehető kezelést oda adtak a gyereknek, amit megtehettek. Ezáltal ugye valamennyire felmentve a felelősség alól mindannyiunkat.” (8. interjú)                                                                                              |
|             | Információk arról, hogy a gyermek mit él meg               | „[...] hazamegyünk és úgy tűnik, hogy ő legőzik és más dolgokkal foglalkozik, ő pontosan leveszi az arcunkról, a testbeszédünkről, a felnőtt emberek egymás közötti suttyogásából, egy telefonbeszélgetésből, amiről azt gondoljuk, hogy nem figyel oda.” (16. interjú) |
| Tulajdonság | Őszinte                                                    | „Legyenek őszinték, még, ha fáj is.” (21. interjú)                                                                                                                                                                                                                      |
|             | Türelmes                                                   | „Nagyon szépen, nagyon türelmesen elmagyarázta, hogy mi, hogy működik, hogy mi, mivel jár, kitöltötte a hézagokat, amiket esetleg nem értettünk ezekben a dolgokban” (16. interjú)                                                                                      |

káció kapcsán két alkód különböztethető meg: (1) verbális pozitív és (2) verbális negatív. A verbális pozitív kód alá besorolt tartalmakat (19/23 interjúban jelent meg ilyen) két nagy alcsoportra osztottuk: az elhangzott verbális tartalom és az orvos tulajdonságai (2. táblázat).

A szülők által negatívnak ítélt verbális kommunikációra vonatkozó tartalmak 8 interjúban jelentek meg. Ide tartoznak pl. a szülők által bántónak ítélt szavak vagy a szülők által hiányolt tartalmak. Az ezen kódhoz tartozó tartalmak nagyon sokszínűek voltak (3. táblázat).

**3. táblázat:** Az interjúkban megjelenő verbális negatív kommunikációhoz tartozó tartalmak

| Kategória           | Verbális tartalom                                                                | Idézet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szó                 | anyuka                                                                           | „Amit bántónak tudok nevezni, ez az „anyuka.” (6. interjú)                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                     | gyógyulás                                                                        | „[...]kérdés: Életben marad, de akkor sem gyógyult? válasz: Igen, de valamiféle betegséggel, fogyatékkal.” (1. interjú)                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Információ (hiánya) | Hátralévő lehetséges idő                                                         | „mert ha azt mondják, hogy 3-6 hónap, akkor a szülő mit hall meg? Hogy 6 hónap és ez nyilván korrekt, [...] rengeteg úgymond csalódás volt amiatt bennünk, mert hogy mi elterveztük, hogy akkor még ezt megmutatjuk neki, azt megmutatjuk, amazt megmutatjuk és sehová nem tudtuk elvinni, mert ezek az óriás oxigénpalackok meg hát az állapota is már...” (5. interjú) |
|                     | Nem beszéltek a hospice-ról                                                      | „A hospice lehetőségéről nem beszéltünk szerintem” (16. interjú)                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                     | Ha hazamennek a gyermekkel, akkor mi várható az ápolás kapcsán, mire készüljenek | „Talán, hogyha egy picit erről az orvosi részéről akkor mondták volna, hogy mikor kell bejönni vagy mit látunk rajta vagy mit nem látunk rajta, az segített volna.” (5. interjú)                                                                                                                                                                                         |
| Egyéb               | Az osztályon dolgozó orvosok elterő tartalmakat kommunikáltak                    | „[...] hogy ez ő szerinte nem fogja meggyógyítani a fiunkat, akkor sem, ha utána valamilyen formában kap kezelést. Ugyanakkor a másik főorvos később úgy nyilatkozott, hogy szerinte még nem lehetett volna azt kimondani, hogy meg fog halni a kisfiunk.” (8. interjú)                                                                                                  |
|                     | Hitegetések, és a tabu, hogy meghalhat a gyerek                                  | Apa: „Ez végig tabu volt. Nem konkrétan a Tábita, hanem ez az eshetőség.”<br>Anyja: „Hogy meg is halhat a gyerek.” (6. interjú)                                                                                                                                                                                                                                          |





**Szóhasználat: halál.** A nyelvezet vizsgálatán belül külön kódot kapott a halál szó elhangzása, azaz hogyan idézték fel a szülők, használta-e az orvos a halál, meghal szavakat vagy sem – a továbbiakban egységesen a halál szót használjuk. A szülők felidézése szerint a halál szó 6/23 esetben hangzott el a kezelőorvos által, 13/23 esetben nem használta, helyette más kifejezést („elmenni”, „szóródott a betegség”, „nagyon rossz állapotban van”, „nincs több lehetőség”) említettek. Négy interjúban a szülők nem emlékeztek rá, hogy elhangzott-e a halál szó a beszélgetésen.

**A halál szó használatának megítélése.** Külön kérdés irányult arra is, hogy függetlenül attól, hogy a halál szó elhangzott-e vagy sem, helyesnek gondolják-e ennek használatát a szülők. Ezeket a tartalmakat az alábbi csoportokra osztottuk: (1) a szülő egyetért a halál szó elhangzásával a palliáció bevezetéséről szóló beszélgetésen, (2) a szülő nem ért egyet a halál szó elhangzásával a palliáció bevezetéséről szóló beszélgetésen, (3) nem tudja megítélni, helyes-e, ha az orvos használja a halál szót.

10 szülő egyetértett azzal, hogy az orvos használta a halál szót, amennyiben például megfelelő szövegkörnyezetbe teszi („Szerintem ki lehet. Most szerintem azt úgy kell tálni, nem olyan ridegen, a szövegkörnyezet legyen olyan, hogy elfogadható.” – 18-as interjú). Négy interjúban pozitívan ítélték meg, hogy ez egy nem félreérthető, egyértelmű meghatározás („Nagyon konkrét volt, és nem hagyott kétséget afelől, hogy itt mi az álláspontja a kezelőorvosnak, és azért jó ez, mert nem lehet félreérteni.” – 8-as interjú). Hasonlóan három szülő azért értett egyet a használatával, mert ez egy tény, amit ki kell mondani.

Hét szülő egyértelműen azon a véleményen volt, hogy a halál szót az orvosnak el kell kerülnie ezen a beszélgetésen, mivel túl nyers, félelmet kelt, elszívja az energiát („Nem jó szerintem. Az félelmet kelt bennünk szerintem.” – 13-as interjú). Négy szülő nem tudott állást foglalni abban, vajon helyes-e, ha az orvos használja a halál szót. Két esetben az orvos kompetenciájába sorolták ennek megítélését („Azt mondanám szerencsétlen orvosnak, aki abban a helyzetben van, neki kell felmérni, hogy a szülőnek szüksége van-e arra, hogy ezt ő kimondja, vagy nem feltétlenül.” – 3-es interjú).

### ■ Nonverbális kommunikáció

Külön csoportot alkottak az orvos nonverbális kommunikációjára vonatkozó tartalmak, melyeket a szülők megítélése alapján (1) nonverbális pozitív és (2) nonverbális negatív csoportokra osztottunk. A pozitív vélemények leggyakrabban (N=8) az empátiát, nyugalmat fogalmazták meg („Nyugodtan beszélt a doktor úr, elmondta, hogy mi történt pontról pontra, meg, hogy sugárzott belőle ez a

melegség, hogy barátság vagy nem is tudom, minek mondjam, az együttérzés, hogy ő is nagyon sajnálja, hogy ezt kell közölje velünk.” – 21-es interjú). A palliáció bevezetéséről szóló beszélgetés körülményeire vonatkozóan két interjúban kifejezetten kiemelték a nyugalmas környezet („Ugye ne a folyosón legyen, vagy ne a büfében, [...] kell, hogy érezze a szülő szerintem ebben a helyzetben, hogy tényleg ez egy intim helyzet, és hogy az orvos erre rászánja az időt és a figyelmet, és igenis a reakciókat is megtudja várni.” – 16-os interjú).

Jóval kevesebb, összesen csak két tartalom volt besorolható a szülők által negatívan megítélt nonverbális orvosi kommunikáció kapcsán, melyek az osztály működésére, légkörére vonatkoztak. Egy szülő többször kiemelte a távolságtartást, a burkolt feszültségeket, az empátia hiányát („sokat segített volna, hogyha az osztály légköre jó, és empatikusabb.” – 1-es interjú). Szintén ide köthető egy másik szülő negatív tapasztalata, mely a beszélgetés körülményeiből emelte ki, ha valaki kívülállóként a beszélgetés fültanúja, de nem résztvevője („Engem pl. X nővér mindig zavart. Ott ül egy szobában nyitott ajtó mellett [...]” – 6-os interjú).

## Diszkusszió

Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy a gyermeküket daganatos betegségben elvesztett szülők hogyan nyilatkoztak a kizárólag palliatív kezelések bevezetéséről szóló beszélgetésről. Jelen cikk fókuszába az orvosi kommunikáció nyelvezete került.

Hsiao az alábbi öt elemet azonosította az orvos kommunikációjában, melyek kiemelkedőek és nagyban befolyásolják az ellátás minőségét: kapcsolatteremtés, az erőfeszítés és a kompetencia nyilvánítása, információcsere, elérhetőség, a gyermek és a szülő bevonásának megfelelő szintje. A szülők még egy további fontos tényezőt azonosítottak: az ellátás koordinálása (9). Hentea négy, a szülők által fontosnak ítélt területet jelölt meg: kommunikációs stílus, tartalom, szervezés és az ellátó csapat (2).

A szülők sok verbális pozitív tartalmat tudtak felidézni, melyek azt tükrözik, hogy az orvosok összességében kifejezetten jó kommunikációs technikákat alkalmaztak a beszélgetések során, szem előtt tartva, hogy a szülőkkel nem patriarchalis, hanem partneri viszonyt építsenek ki. Szóhasználatukban nagyon támogatóak voltak, kifejezve empátiájukat, ügyelve arra, hogy a gyermek szükségletei és érdeke kerüljenek a fókuszba. A negatív verbális tartalmak főleg arra vonatkoztak a szülők szerint, hogy nem kaptak elég információt a kezelések lezárása utáni időszakról. A kezelések során korábban megtapasztalt szoros kontrollt fel-



váltotta az ismerethiány, amiben a szülők nehezebben találták meg a viszonyítási pontokat, megélve így magára hagyottságukat, olykor tehetetlenséget, tanácstalanságukat.

Nagy hangsúlyt kapott az orvosok nonverbális csatornákon kifejezett kommunikációja a szülők élmeiben. Sokat jelentett nekik az, hogy az orvos mimikájával, testtartásával, az aktív figyelem jeleit adva (szemkontaktus, bólogatás) kifejezte a szülőkre való figyelését, a megterhelő érzelmi helyzetben velük együtt tudott lenni, biztosítva őket a megértéséről. Néhányan azt is kiemelték, hogy már a körülmények megteremtése is az orvos velük való törődését jelentette. Jól nyomon követhető a szülői beszámolókból, hogy a nemzetközi szakirodalomból is jól ismert SPIKES-modell (1. Setting up – előkészítés; 2. Patients' perception – a beteg ismeretének feltérképezése; 3. Invitation – hozzájárulás kérése; 4. Knowledge – információk átadása; 5. Emotions – reagálás az érzelmekre; 6. Summary and Strategy – összefoglalás és a további teendők megbeszélése) egyes elemei megjelentek az orvosok kommunikációjában (10, 11).

Jóval kevesebb volt a negatív visszajelzés a nonverbális kommunikáció terén, melyek inkább a beszélgetés körülményeivel álltak szorosabb kapcsolatban. Összességében elmondható, hogy az orvosok verbális és nonverbális kommunikációját a szülők nagyon jó színvonalúnak látták, megélve a kapcsolatban a partneri viszonyulást.

A halál vagy meghal szó használata kapcsán a megkérdezett szülők nagyobb arányban számoltak be arról, hogy az orvos elkerülte ezek használatát. Néhány szülő – bár arról számolt be, hogy nem hangzott el a halál szó –, mégis úgy véli, helyes lett volna, ha elhangzik. Négy szülő, aki nem foglalt állást a halál szó használata helyességének megítélésében, az orvos kompetenciájába sorolta ennek eldöntését, ami arra enged következtetni, hogy az orvosba vetett bizalom, a biztonságos kapcsolat megélése el tudja fogadtatni ennek a szónak az elhangzását. A halál szó használatának elkerülése a szülők tapasztalataiban egybecseng a korábban, orvosok körében végzett kutatásunkkal, ahol a 22 orvosból mindössze 5 nyilatkozott úgy, hogy tudatosan használja ezt a kifejezést (7). Ennek hátterében az ő halálfélelmük, halállal kapcsolatos ambivalens érzéseik, attitűdjeik állhatnak. Motiválón

hathat azonban ennek az attitűdnek a változására, változtatására, hogy kutatási eredményeink alapján a szülők nagyobb arányban értenek egyet a szó használatával, mint ahányan nem. Míg a szakirodalmi ajánlások egyértelműen a halál szó használatát javasolják, vizsgálati mintánkban ennek megítélése jóval ambivalensebb (10).

Vizsgálatunk egyik korlátja a résztvevők bevonásának módja. A szülők megkeresésének igényével öt orvost kerestünk fel. Az orvosok szubjektív megítélésük alapján hoztak döntést arról, mely szülőt keresik meg. Ez magában rejti azt a torzító hatást, hogy az orvosok saját pozitív élményeik mentén nagyobb valószínűséggel választottak olyan szülőket, akikkel jó kapcsolatot ápoltak, azaz nagyobb volt annak a valószínűsége, hogy az orvosi kommunikáció zökkenőmentesebb, jobb színvonalú volt. Ennek megfelelően a negatív élményekkel rendelkező szülők kisebb valószínűséggel kerültek be a vizsgálatba, ami torzíthatja azt a tényt, hogy általában a szülők hogy vélekednek.

Egy további korlátként említhető az a tény, hogy a felidézendő beszélgetés emlékei torzulhattak az idő múlásával, így eredményeink a szülők emlékein, tapasztalatain nyugszanak, melyek nem biztos, hogy minden esetben tényszerűek és valóságok.

Összességében megállapítható, hogy a szülők jó színvonalúnak ítélték meg az orvosi kommunikációt verbális és nonverbális szempontok alapján is. Noha az ajánlások elengedhetetlennek tartják a „halál” szó használatát, mind az orvosok, mind a szülők ambivalensek ennek tekintetében. Ennek ellenére fontos lenne a szülői elvárásokat, igényeket és attitűdöt megjeleníteni a klinikai ajánlásokban és a gyermek palliatív ellátási protokollokban.

Végül, a vizsgálatunk és a szülőkkel végzett hasonló tanulmányok felvetettek egy markáns kérdést, mely arra az időszakra vonatkozik, amikor az aktív kezelések eszközei elfogynak és ehelyett a palliatívot tudják alkalmazni: a szülőknek nagyon világos irányelvekre van szükségük, mik a várható tünetek, mit tegyenek, ha a gyermekük állapota rosszabbodik, kihez fordulhatnak kérdéseikkel és hogyan kaphatnak gyászukban segítséget. A palliatív ellátásról szóló beszélgetésekben elengedhetetlen, hogy ezek az információk elhangozzanak és az ellátási útmutatók részévé váljanak.

## Summary

### Medical Communication During the Transition to Palliative Care in Pediatric Oncology

Földesi E et al; Semmelweis University, Faculty of Medicine, Institute of Behavioural Sciences

*Aim of the study: Palliative care (PC) is a critical aspect of pediatric oncology. Our aim was to explore parents' perspectives regarding facets of communication.*

*Methods: Semi-structured interviews were conducted with parents who had lost their child to cancer within the past 1-5 years. Interview transcripts were scrutinized with Interpretative Phenomenological Analysis.*

**Results:** Based on 23 interviews a good level of verbal and non-verbal medical communication were described by parents. The use of word "death" was found ambivalent.

**Conclusion:** Including parents' perspective in discussions on PC would be beneficial to existing guidelines in the field of pediatric oncology.

**KEYWORDS** pediatric oncology, end-of-life care, medical communication, palliative care, parents

## Irodalom

1. Craig F, Abu-Saad Huijter H, Benini F, et al. IMPaCCT: standards of paediatric palliative care. *Schmerz* 2008; 22:401-8.
2. Hentea C, Cheng ER, Bauer NS, et al. Parent-centered communication at time of pediatric cancer diagnosis: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e27070.
3. Mack JW, Wolfe J. Early integration of pediatric palliative care: for some children, palliative care starts at diagnosis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:10-4.
4. Nyborn JA, Olcese M, Nickerson T, et al. "Don't Try to Cover the Sky with Your Hands": Parents' Experiences with Prognosis Communication About Their Children with Advanced Cancer. *J Palliat Med* 2016; 19:626-31.
5. Kamihara J, Nyborn JA, Olcese ME, et al. Parental hope for children with advanced cancer. *Pediatrics* 2015; 135:868-74.
6. Snaman J, McCarthy S, Wiener L, et al. Pediatric Palliative Care in Oncology. *J Clin Oncol* 2020; 38:954-62.
7. Nyiro J, Zorgo S, Eniko F, et al. The timing and circumstances of the implementation of pediatric palliative care in Hungarian pediatric oncology. *Eur J Pediatr* 2018; 177: 1173-9.
8. Smith JF, Larkin PM. Interpretative Phenomenological Analysis: Theory, Method and Research. London: SAGE Publication Ltd; 2009.
9. Hsiao JL, Evan EE, Zeltzer LK. Parent and child perspectives on physician communication in pediatric palliative care. *Palliat Support Care* 2007; 5:355-65.
10. Pilling J. Medical Communication in Practice. Budapest: Medicina; 2021.
11. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000; 5:302-11.

## Útravaló tudnivaló

- A szülők összességében jó színvonalúnak ítélik meg az orvosi kommunikációt a gyermekonkológia területén.
- A gyermekonkológia területén a szülők hiányosnak ítélik meg az orvosok kommunikációját a palliatív ellátás kapcsán.
- Konkrétabb irányelvek szükségesek a palliatív ellátás kommunikálása kapcsán.

## Tesztkérdések

### 1. Melyik állítás igaz?

- a) Magyarországon évente 40–50 gyermeket kezelnek rosszindulatú daganatos betegséggel, akik közül évente kb. 15–20 gyermek hal meg.
- b) Magyarországon évente 500 gyermeket kezelnek rosszindulatú daganatos betegséggel, akik közül évente kb. 100 gyermek hal meg.
- c) Magyarországon évente 250–300 gyermeket kezelnek rosszindulatú daganatos betegséggel, akik közül évente kb. 70 gyermek hal meg.
- d) Magyarországon évente 250–300 gyermeket kezelnek rosszindulatú daganatos betegséggel, akik közül évente kb. 20 gyermek hal meg.

### 2. A SPIKES-modellnek nem része:

- a) a beteg ismereteinek feltérképezése
- b) információk átadása
- c) reagálás az érzelmekre
- d) a páciens önbizalmának erősítése

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

**Czeplédi Edit**

## AZ OBEZITÁS MAGATARTÁSTUDOMÁNYI VONATKOZÁSAI

A kötet az elméleti tudás mellett a mindennapi klinikai munka keretében is jól alkalmazható gyakorlati készségekkel ruházza fel a szakembereket, az egészségszügyi ellátórendszer valamennyi szegmensében.

■ Legendus ára: 6670 Ft



# Genetikai és környezeti tényezők szerepe a korábban még nem kezelt súlyos A típusú haemophiliás gyermekek inhibitorképződésében

Kardos Mária dr.

Mohácsi Kórház Csecsemő- és Gyermeosztály, Mohács (Igazgató: Csizmadia Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:  
Kardos Mária dr.  
7700 Mohács, Szepessy tér 7.  
E-posta: mariakardos@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** Napjainkban a faktorpótlás során a VIII-as faktor (FVIII) ellen kialakuló inhibitorképződés a haemophilia ellátásának legköltségesebb és legsúlyosabb szövődménye. Az inhibitorok (alloantitestek) a korábban még nem kezelt (PUPs) súlyos A-haemophiliások körülbelül 30%-ában, általában az első 10–20 expozíciós napon alakulnak ki. Gátolják a FVIII koagulációs aktivitását, így csökkentik a kezelés hatékonyságát, és növelik a morbiditást és mortalitást. Az inhibitorok kialakulása komplex, multifaktoriális, minden részletében jelenleg sem tisztázott immunválasz eredménye, melyben nem módosítható genetikai és módosítható környezeti tényezők egyaránt játszanak szerepet.

**KULCSSZAVAK** haemophilia-A, inhibitor, rizikótényezők

## Bevezetés

Az A és B típusú haemophilia szubsztitúciós kezelése során a VIII-as (FVIII), illetve IX-es faktor (FIX) antigénszerkezete ellen antitestek (inhibitorok) képződhetnek. Az inhibitoros (gátlótestes) haemophilia (A vagy B) napjainkban a haemophilia ellátás egyik legnagyobb problémája. Potenciálisan életveszélyes szövődmény, mert az érintettek a szokásos faktorpótlással szemben rezisztensek. Ennek oka, hogy a kialakult alloantitestek a véralvadás folyamatában kulcsszerepet játszó FVIII-, illetve FIX-molekula különböző részeihez kötődnek, és csökkentik mind a faktor féléletidejét, mind a faktor csúcskoncentrációját (recoveryt). Ennek eredménye, hogy az addig alkalmazott faktormennyiség hatástalanná válik, a faktorigény növekszik. Gyakoriak a vérzések (elsősorban ízületi és izomvérzések) és ezek következményeként kialakuló, döntően ortopéd sebészeti megoldást igénylő mozgásszervi szövődmények. A FVIII-ellenes inhibitorok a FVIII-as fehérjemolekula A2, C1, C2 doménjében lévő funkcionális epitópokhoz kötődnek, és kölcsönhatásba lépnek a faktorpótlás során a haemophiliás egyénnek adott FVIII fehérjével. Az inhibitorok immunglobulin-G (IgG) típusú antitestek, melyek döntően az IgG1, valamint az IgG4 alosztályba tartoznak. Az antigén-antitest kötődés során nem aktiválódik a komplementrendszer. Az

IgG4 típusú antitestek döntően nagy titerű, míg az IgG1 típusú antitestek a kis titerű inhibitoros A-haemophiliásokban fordulnak elő. A FIX-ellenes inhibitorok is döntően IgG4 típusú antitestek, de ritkán előfordulnak IgG2 alosztályba tartozók is. Az F9 gén nagy vagy teljes deléciója esetén az inhibitorképződés súlyos anafilaxiás reakcióval társulhat, ahol az akut allergiás immunválaszt IgE típusú antitestek eredményezik. Miután az anafilaxiás reakció nagyon korán felléphet, F9 gén „nem null” mutáció esetén a 10 expozíciós napig (Exposure Day, ED), F9 gén „null mutáció” esetén a 20 ED-ig a FIX tartalmú készítmény adása csak olyan klinikán vagy kórházban történhet, ahol a szövődmény elhárításának feltételei adottak. Nem minden immunválasz vezet inhibitorképződéshez, mert néhány esetben „nem neutralizáló” antitestek képződhetnek, amelyek ugyancsak IgG típusú antitestek, de az FVIII fehérje olyan részeihez kötődnek, amelyek a faktoraktivitás szempontjából nem fontosak, így nem gátolják vagy semlegesítik a faktor koagulációs aktivitását, ugyanakkor gyorsíthatják a FVIII clearance-t.

A jelentős morbiditási kockázat mellett az inhibitoros haemophilia gazdasági következményei sem elhanyagolhatók, miután a hatékony vérzéskontroll csak az iv. adandó megkerülő (bypass) készítményekkel, mint pl. aktivált protrombin komplex koncentrátum (aPCCC), illetve aktivált rekombi-





náns VII-es faktor (rFVIIa) vagy legújabban a nem faktorpótló terápiák egyikeként már Magyarországon is elérhető és sc. adható emicizumabbal biztosítható, melyek költségvonzata jelentős. A „bypass” módszerek a trombinképződés megkerülő útját jelentik. Hatásmechanizmusokban közös, hogy a képződő trombin nem függ az inhibitorok jelenlététől. Az emicizumab humanizált, két különböző, egyedi antigénkötő fragmentumot tartalmazó bispecifikus, terápiás, monoklonális antitest. FVIII mimetikum, azaz utánozni tudja hiányzó FVIII működését. Míg a bypass készítmények FVIII/FIX elleni, addig az emicizumab csak FVIII elleni alloantitestek esetében adható.

## Incidencia

A vérzékenyek megközelítőleg 80%-a A-haemophiliás, míg 20%-a B-haemophiliás. Az inhibitorok incidenciája a korábban még nem kezelt (previously untreated patients, PUPs) súlyos A típusú haemophiliában a leggyakoribb, átlagosan 30% (25–44%), míg mérsékelt/enyhe A haemophiliában 5–15%. B-haemophiliában az inhibitorok incidenciája mindössze 1–5% és kialakulása főként azokban a súlyos B-haemophiliásokban várható, ahol a vérzékenységet F9 gén null mutációja eredményezi. Ezzel magyarázható, hogy az inhibitor kialakulásának okait és megelőzésének lehetőségét elsősorban A-haemophiliában vizsgálták. Az inhibitor megjelenésének kockázata súlyos (A vagy B) haemophiliában, korfüggő és a faktorpótlás során az első 10–20 ED alatt a legnagyobb. Az összes inhibitor fele átlagosan 15 hónapos életkorban, a 20. ED előtt már kialakul, majd a 20–50 ED között gyorsan és igen jelentősen csökken. Az 50. ED-ra az inhibitorképződés kockázata 1% alatti. Ezt követően a 150 ED-ig egy nagyon alacsony kockázati szinten (2–5/1000 fő/év) egyensúlyi helyzet alakul ki, majd a 150 ED után élethosszan 0,1–0,6%-os inhibitorincidenciával számolhatunk, mely a korábban már kezelt haemophiliásokat (previously treated patients, PTP) jellemzi (1).

## Az FVIII elleni immunválasz

Az FVIII elleni neutralizáló alloantitestek komplex multifaktoriális immunválasz eredményeként alakulnak ki, mely minden részletében jelenleg sem tisztázott. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a saját – az embrionális fejlődés alatt felismert – antigénekre aktív immuntolerancia alakul ki, mely nélkülözhetetlen a saját struktúrák elleni védelemben (2). A FVIII fehérje elleni immuntolerancia az embriogenezis korai szakában (első trimeszter) kezd kialakulni, és megszületést követően a saját

antigénre specifikus, nagy affinitású T- és B-sejt-klónok csecsemőmirigyben végbemenő szelekciójával fejeződik be. Csak a nagy affinitású T- és B-sejt-klónok eliminálódnak, az autoreaktív T-sejtek a perifériás T-sejt-készlet részét képezik. Ez a centrális immuntoleranciának nevezett folyamat haemophiliában nem vagy csak részlegesen működik, miután az F8 gén mutációi miatt FVIII fehérje nem prezentálódik saját antigénként. A FVIII-specifikus T- és B-sejt-klónok a szervezetben maradnak, és nem vagy csak részlegesen alakul ki tolerancia az exogén fehérjével szemben. A saját antigént (proteint) felismerő T- és B-sejteket a regulatorikus T-sejtek (Treg) gátolják. Haemophiliában a Treg-sejtek gátolni tudják az FVIII-cal szembeni immunválaszt, ezzel magyarázható, hogy nem minden súlyos haemophiliás egyénben alakul ki inhibitor. Faktorpótlás során a normális exogén fehérje okozta antitestválasz ugyanis CD4+ T-sejt-aktiváció segítségével valósul meg. A CD4+ T-sejtek elsődleges aktivációját az érett dentritikus sejtek biztosítják, melyek az MHC II alosztály által az antigén fehérjét prezentálják, és kostimulációs molekulákat expresszálnak (3). A dentritikus sejtek kulcsszerepet játszanak az adaptív immunválaszban. Receptor- és nem receptor közvetített mechanizmusokon keresztül képesek az antigén (FVIII) felvételére, mely az endocytá vezikulumaiban degradálódik. Antigén peptidok képződnek, melyek az MHC II alosztályhoz kötődnek. Az antigén peptid + MHC II alosztály komplexeket a T-sejt-receptorok ismerik fel, és azokat a CD4+ T-sejtekre expresszálnak. Veszély szignál (danger signal) hiányában éretlen antigénprezentáló dentritikus sejt képződik, mely nem alakul át érett dentritikus sejté, nem expresszál kostimulációs molekulákat (CD40, CD80), és nem szekretál T-sejt-aktiváló citokineket (IL10, TNF $\alpha$ ). Az antigénspecifikus T-sejtek nem aktiválódnak és nem szaporodnak, következményesen nincs B-sejt-aktiváció és proliferáció, és így immuntolerancia alakul ki (4).

A dentritikus sejt érése veszély szignált igényel. Ez a szignál lehet minden olyan exogén és endogén tényező, mely az immunrendszert aktivált helyzetbe hozza; így a különböző patogének (vírusburok/baktérium sejtfal) liposzaharid komponense, a szövetkárosodás és sejtnekrózis során felszabaduló citokinek (IL10, TNF $\alpha$ ), a hypoxia és gyulladás kapcsán szabaddá váló intracelluláris nukleotidok (ATP, UTP) vagy a vérzést követően kialakuló trombin.

Az érett dentritikus sejtek kostimulációs molekulákat (CD4, CD80) expresszálnak és T-sejt-aktiváló citokineket (IL10, IL12, TNF $\alpha$ ) is szekretálnak. Ennek eredményeként létrejön az antigénspecifikus CD4+ T-sejt-aktiváció, mely B-lymphocytá-aktivációt eredményez, következményes B-sejt-proli-



**1. táblázat:** Az inhibitorképződés genetikai (nem módosítható) tényezői (Carcac M. WFH Treatment of Hemophilia series 2018. alapján)

| Genetikai (nem módosítható) rizikótényezők  |                                                                                                                | Kockázat                                  | Bizonyítási szint |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| F8 mutáció típusa<br>(null vs. nem-null)    | <b>Null mutációk</b>                                                                                           |                                           | jól megalapozott  |
|                                             | Null Multi-domain deléció                                                                                      | ≈75%                                      |                   |
|                                             | Könnyűlánc nonszensz mutáció                                                                                   | 30–40%                                    |                   |
|                                             | Intron 22 inverzió                                                                                             | 20–25%                                    |                   |
|                                             | Single domain deléció                                                                                          | 15–25%                                    |                   |
|                                             | Kis non-A run inzerció/deléció                                                                                 | 15–20%                                    |                   |
|                                             | Nehézlánc nonszensz mutáció                                                                                    | 10–20%                                    |                   |
|                                             | <b>Nem -null mutációk</b>                                                                                      |                                           |                   |
|                                             | FVIII misszensze mutáció                                                                                       | <10%                                      |                   |
|                                             | Kis A-run inzerció/deléció                                                                                     | <5%                                       |                   |
|                                             | Splice mutáció                                                                                                 | <5%                                       |                   |
| Családi anamnézis                           | Inhibitorra pozitív családi anamnézis esetén háromszor nagyobb a kockázat                                      | jól megalapozott                          |                   |
| Etnikum                                     | 1,9–4,7-szer nagyobb kockázat nem-kaukázusi egyénekben (afrikai-amerikai > latin Amerikai > kaukázusi egyének) | megalapozott, de nem kellően magyarázható |                   |
| TNFα, IL10, CTLA4 polimorfizmus             | IL-10: allél 134 és TNFα: -308 A/A növeli míg CTLA-4: T-allél csökkenti a kockázatot                           | megalapozott, de nem kellően magyarázható |                   |
| F8 haplo típus                              | H3 vagy H4 haplotípus: nagyobb inhibitorrizikó                                                                 | ellentmondásos adatok                     |                   |
| MHC gén I/II osztály vagy HLA polimorfizmus | HLA -DR15 és HLA-DQ6 2x nagyobb kockázat az inhibitorképződésben                                               | ellentmondásos adatok                     |                   |

ferációval és differenciálódással, melynek eredményeként antitestek termelődnek.

Ezzel a mechanizmussal magyarázható, hogy súlyos A típusú haemophiliásokban a korai csecsemő- és kisgyermekkorban végzett nagy szövetkárosodással járó invazív beavatkozások (műtét, trauma, centrális kanül beültetése), a védőoltások, fertőzések, láz és különösen vérzés esetén adott nagy

dózisú és/vagy hosszas FVIII-kezelések hatással lehetnek az inhibitorképződésre, miután az idegen fehérje intenzíven prezentálódik, és fokozza a T- és B-lymphocyták által kiváltott celluláris választ. Ugyanakkor, veszély szignál hiányában a rendszeres, kis dózisú FVIII infúziók az immunválasz gátlásához vezethetnek az FVIII-specifikus T-lymphocyták perifériás anergiája révén.

**2. táblázat:** Az inhibitorképződés környezeti (módosítható) tényezői (Carcac M. WFH Treatment of Hemophilia series 2018. alapján)

| Környezeti (módosítható) rizikótényezők                   | Kockázat                                                                                                                                             | Bizonyítási szintje                       |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Trauma/műtét                                              | Nagy műtét vagy trauma az intenzív faktorpótlás szüksége által fokozza az inhibitor kialakulás kockázatát                                            | Megalapozott, de nem kellően magyarázható |
| Gyulladások/ fertőzések                                   | Inhibitor kialakulás kockázatát fokozza                                                                                                              | Megalapozott, de nem kellően magyarázható |
| Intenzív kezelés, különösen a korai életkorban            | Inhibitor kialakulás kockázatát fokozza                                                                                                              | Megalapozott, de nem kellően magyarázható |
| Faktor készítmény típusa: rekombináns vagy plazma eredetű | Egyes tanulmányok szerint a plazma eredetű FVIII készítményekkel szemben a rFVIII készítmények használatakor nagyobb az inhibitor képződés kockázata | Ellentmondásos adatok                     |
| Korán kezdett profilaxis                                  | Csökkentheti az inhibitor képződés kockázatát                                                                                                        | Nincs egyértelmű bizonyíték               |

**Fontos!** A védőoltások és az életkor első expozíció idején korábban potenciális rizikófaktoroknak számítottak. Jelenleg azonban nem tekinthetők kockázati tényezőknek.



## Az inhibitorképződés lehetséges rizikófaktorai

Az inhibitorképződésnek genetikai (5) és környezeti (6) rizikófaktorai lehetnek (1. és 2. táblázat).

A genetikai (nem módosítható) rizikótényezők közül a súlyos *F8* gén mutációk, az inhibitorképződés szempontjából pozitív családi anamnézis és az etnikum erős prediktív jelentőséggel bírnak az inhibitorok kialakulásában. Ugyanakkor a *F8* haplotípus, *MHC* gén/*HLA* vagy immunregulációs gén polimorfizmus prediktív jellege csekély (7).

A környezeti rizikófaktorok (módosítható tényezők) egyrészt a kezeléshez (faktor koncentrációjának típusa, kezelés intenzitása), másrészt az immunrendszert aktiváló tényezőkhöz (veszély szignál) köthetők. Nagy műtét, trauma, az első *FVIII*-kezelés intenzitása és időtartama súlyos vérzés vagy sebészeti beavatkozás során, illetve az immunrendszert aktiváló gyulladások és fertőzések igazoltan fokozott rizikótényezők (5, 7). A közelmúltban állatkísérlet során merült fel, hogy a bél mikrobiomnak fontos szerepe lehet az *FVIII*-kezelésre adott immunválasz modulálásában, de az adatok még előzetesek (8). Korábban a környezeti rizikótényezők közé sorolt védőoltásokkal kapcsolatban a WFH 2018-as állásfoglalása szerint nincs összefüggés az inhibitorok kialakulása és a védőoltások módja, illetve a védőoltással egyidejűleg történő *FVIII*-expozíció között (9). Más vélemény szerint viszont az oltásnak az inhibitorok kifejlődésére gyakorolt hatásával kapcsolatos kutatás még előzetes, és nem lehet végleges következtetéseket levonni (10).

Napjainkban az inhibitorképződés szempontjából leginkább vizsgált, módosítható tényező a faktorkészítmény típusa. Kétségtelen, hogy valamennyi *FVIII*-készítmény kockázati tényezőt jelent. Az *rFVIII*-koncentrátumok 1991-ben történő bevezetése óta azonban a máig egyértelműen meg nem válaszolt kérdés, hogy a plazma eredetű (*pdFVIII*) vagy *rFVIII*-koncentrátumok jelentenek-e nagyobb rizikót. A közelmúltig a nagy retrospektív klinikai vizsgálatok [CANAL (1), RODIN (11), EUHASS metaanalízis (12)] nem találtak szignifikáns különbséget a kockázatot illetően. 2016-ban a SIPPET prospektív tanulmányban viszont az *rFVIII* készítményekkel kezeltékben markánsan nagyobb inhibitorincidenciát (44,5%) észleltek, mint azokban, akiknek kezelése a von Willenbrand-faktor (*vWF*) tartalmú *pdFVIII*-cal történt (27,6%), ami azt jelenti, hogy *rFVIII*-kezelés mellett közel kétszer nagyobb az inhibitorképződés kockázata, mint *pdFVIII* adásakor (13). A tanulmány közzéje után az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA) által kiadott állásfoglalás szerint továbbra sincs egyértelmű evidencia arra, hogy az inhibitorok

kialakulásában különbség lenne a plazma eredetű, illetve *rFVIII* készítmények között (14).

Az inhibitorképződés lehetséges rizikótényezők közül a genetikai faktorok nem módosíthatók, míg a környezeti tényezők befolyásolhatónak tűnnek. Ezen alapszik a német gyermekgyógyászok által kidolgozott korai, rendszeres kis dózisú profilaxis (Bréma-München protokoll), melynek lényege az első 50 ED során *FVIII*-tolerancia kialakítása a veszély szignál hatások egyidejű kikerülésével és ezáltal az inhibitorképződés kockázatának csökkentése. A kezelés alapelvei: 10–12 hónapos korban, kis dózissal (25 NE/kg) *rFVIII* adással kezdődő rendszeres profilaxis jelentős vérzés hiányában, csupán kis bőrvérzések fennálltakor, hetente egyszer, mindig a hét azonos napján, perifériás vénán keresztül, a kezelés megszakítása nélkül. Az áttöréses vérzés kezelése profilaxis dóziséval nagyobb dózissal, ezáltal a nagy dózissal és/vagy hosszú idejű *FVIII* adás és a szöveti károsodás kivédése. Lázas állapotban és a védőoltásokkal egyidejűleg történő *rFVIII* profilaxis kerülése, im. adás helyett a védőoltások sc. adása (15).

A két német központ előzetes kedvező eredményei alapján a protokollt hazánkban 2008-ban adaptáltuk, és azóta eredményesen alkalmazzuk. A protokoll tagozati irányelvként is befogadásra került (16). Ugyanakkor a nagyobb betegszámra tervezett EPIC klinikai vizsgálat (17) nem tudta megerősíteni a korábbi, kisebb létszámú német kohorsz vizsgálat eredményeit és inhibitorok túlzott kialakulása miatt idő előtt felfüggesztésre került. 2008–2020 között hazánkban 10 Haemophilia Kezelő Központban 45 súlyos A-haemophiliás PUP kisgyermek kezelése történt a Bréma-München protokoll alapján kizárólagosan különböző *rFVIII* készítményekkel. Az előzetes eredmények szerint az összes inhibitor incidencia jobb az irodalomban közltekénél (18).

Jelenleg is vitát képező további kérdés, vajon azonos-e az egyes *rFVIII* készítmények inhibitorokká alakulása, melyre minden részletét illetően még nem adható válasz. A *rFVIII*-koncentrátumok immunogenitását jelentősen befolyásolhatják a posztranszlációs módosítások (szulfatáció és glikolizáció mértéke és típusa), az előállításra használt sejtvonal (humán vagy emlős), a készítmény homogenitása, *vWF*-tartalma; hosszított felezési idejű (EHL) készítmény esetében a PEG vagy a fúziós protein technológia. Ebből adódóan az egyes *rFVIII*-készítmények immunogenitása és így az inhibitorképződés kockázata is különbözhet (19, 20). A nagyobb *vWF*-affinitás és az antigén glikánok hiányának a kombinációja előnyös az *FVIII* féléletidejének optimalizálásához és ezáltal az immunogenitás csökkentéséhez (21).



## Summary

### Genetic and environmental risk factors for inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A

Mária Kardos MD; Department of Pediatrics, Mohács Hospital, Mohács

*The development of alloantibodies (inhibitors) to infused coagulation factor VIII (FVIII) is currently the most costly and serious complication in haemophilia management. Inhibitors to FVIII develop in about 30% of previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia A, usually within the first 10–20 exposure days. These inhibitors inactivate FVIII, rendering the treatment ineffective, and increase morbidity and mortality. Inhibitor development results from a complex multicausal immune response involving both genetic (non modifiable) and environmental (modifiable) risk factors but ultimately, the etiology of inhibitor development remains still unclear.*

**KEYWORDS** haemophilia A, inhibitor, risk factors

## Irodalom

- Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109:4648–54.
- Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9:418–35.
- Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia*. 2006; 12(Suppl. 3):52–60.
- Pfistershammer K, Stöckl J, Siekmann J, et al. Recombinant FVIII and FVIII/VWF complex do not present danger signals for human dendritic cells. *Thromb Haemost*. 2006; 96:309–16.
- Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012; 119:2922–34.
- Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*. 2010; 16:747–66.
- Carcao M. Inhibitors in hemophilia: a primer 5th Edition; in WFH Treatment of Hemophilia series. November 2018; 7.
- Tarrant JL, Cormier MC, Nesbitt K, et al. Targeted depletion of gut microbes increases Factor VIII inhibitor development in hemophilia A mice. Abstracts of the XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1(Suppl. 1):152.
- Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, Rafowicz A, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018; 24(2):283–90.
- Peyvandi F, Garagiola I. Product type and other environmental risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018; 2:220–27. <https://doi.org/10.1002/rth2.12094>
- Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: The RODIN study. *Blood*. 2013; 121(20):4046–55.
- Fischer K, Lassila R, Peyvandi F et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *J Thromb Haemost*. 2015; 113:968–75.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016; 374:2054–64.
- European Medicines Agency. PRAC confirms its previous conclusion on risk of inhibitor development with of factor VIII medicines. EMA/567277/2017 Edition. European Medicines Agency (EMA), pp. 1–2.
- Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*. 2010; 16:256–62.
- Kardos M, Marosi A. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a csecsemő- és gyermekkori haemophilia diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról. *Eü. Közlöny* 2010; 65:3753–72.
- Auerswald G, Kurnik K, Aledort LM, et al. for the EPIC clinical study group. The EPIC study: a lesson to learn. *Haemophilia*. 2015; 21:622–28.
- Blatny J, Kardos M, Milic P, Bilic E, Benedik-Dolnicar M, Faganel-Kotnik B, Konstantinov D, Kovalova Z, Ovesna P. Incidence of inhibitor development in PUPs with severe haemophilia A in the CEE region between 2005 and 2015. *Thromb Res* 2021; 198:196–203.
- Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII binhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A 2000–2011. *Blood*. 2014; 124:3389–97.
- Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. France Coag Network. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014; 124:3398–408.
- Liesner RJ, Abashidze M, Altisent C, et al. Simoctocog (Nuwiq) in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: Final Results of the NuProtect Study. *Thromb Haemost* 2021 Feb 13. doi:10.1055/s-0040-1722623

## Ótároló tudnivaló

- A veleszületett haemophilia kezelésének legsúlyosabb szövődménye a faktorpótlás során kialakuló inhibitor képződés különösen korábban még nem kezelt, súlyos A-haemophiliás kisgyermekben.
- Az inhibitorok alloantitestek, multifaktoriális, minden részletében még jelenleg sem tisztázott immunválasz eredményeként, genetikai és környezeti rizikótényezők kölcsönhatásaként alakulnak ki.
- A környezeti rizikófaktorok módosíthatók, döntően a kezeléssel és az immunrendszert aktiváló tényezőkkel függenek össze, így jobb megismerésük révén lehetővé válhat az inhibitorképződés megelőzése.



### Tesztkérdések

1. Az inhibitorok jellemzői veleszületett A-haemophiliában, kivéve

- a) IgG típusú alloantitestek
- b) a faktorpótlás során képződnek az FVIII/FIX antigén szerkezet ellen
- c) multifaktoriális immunválasz eredménye
- d) genetikai és környezeti rizikótényezők kölcsönhatása okozza
- e) a környezeti és genetikai rizikótényezők egyaránt módosíthatók

2. Súlyos haemophiliában az inhibitorok megjelenésének kockázata a faktorpótlás során a legnagyobb:

- a) 10–20 ED alatt
- b) 1–5 ED alatt
- c) 20–30 ED alatt
- d) 50 ED után

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

## Kardiológia / Szív- és érgyógyászat



Merkely Béla, Becker Dávid (szerk.)

### SZÍV- ÉS ÉRGYÓGYÁSZAT

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

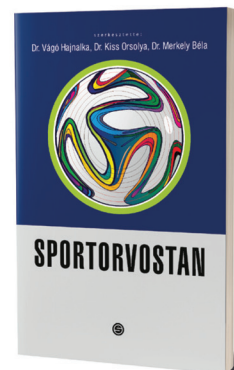
■ A két kötet Legendus ára: 16 000 Ft

Dr. Kiss Orsolya, Dr. Merkely Béla, Dr. Vágó Hajnalka (szerk.)

### SPORTORVOSTAN

Tudományos, multidiszciplináris alapokon nyugvó sportorvoslás tömör kézikönyve.

■ Legendus ára: 3400 Ft



Szegedi Nándor (szerk.)

### KARDIOLÓGIA

Zsebkönyv (szak)vizsgára készülőknek

Rövid, tömör, naprakész összefoglaló a kardiológia legfontosabb tárgyköreiből. Segítségül szolgál a kardiológia kollokviumra és szakvizsgára történő felkészüléshez, a korszerű, adekvát betegellátáshoz szükséges kardiológiai alaptudás elsajátításához, illetve a már meglévő ismeretek rendszerezett formában történő áttekintéséhez.

Második, bővített kiadás ■ Legendus ára: 6000 Ft

# Korábban nem kezelt, inhibitoros, súlyos haemophilia-A miatt gondozott gyermekek immuntolerancia-indukciós kezelésének gyakorlata

Zombori Marianna dr., Marosi Anikó dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:  
Zombori Marianna dr.  
1089 Budapest, Üllői út 86.  
E-posta: zomborimarianna@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** A veleszületett haemophilia-A-s betegek kezelésének legsúlyosabb szövődménye napjainkban az inhibitor képződés az alkalmazott faktorkoncentráttal, az exogén FVIII-cal szemben. Ezek a specifikus ellenanyagok IgG típusú, neutralizáló alloantitestek. Jelenlétükben a hagyományos FVIII készítmények nem tudják kifejezni a vérzést megelőző vagy vérzéscsillapító hatásukat. Az inhibitor képződés rizikója súlyos haemophilia-A-s betegek között akár 30% is lehet. Leggyakrabban a korábban még nem kezelt (PUP) HA betegeknél fordul elő.

Ebben a közleményben foglalkozunk azzal, hogy a FVIII-ellenes inhibitorok jelenléte milyen veszélyeket jelent a betegek számára és miért szükséges az eradikációs kezelés.

Részletesen foglalkozunk az immuntolerancia indukció (ITI) jelenlegi alapelveivel (kezdés időpontja, az alkalmazott faktorkoncentráttal kiválasztásának szempontjai, a sikeresség prediktorai), illetve gyakorlatával, az elterjedt kezelési protokollokkal. Ismertetjük a sikeresség megítélésének szempontjait is.

Kitekintünk egy kicsit a jövőbe is: vajon milyen szerepe lehet a nem faktorpótló terápiáknak az ITI kezelésben, milyen új protokollokkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok zajlanak?

Végül saját inhibitoros betegeink, ITI kezelése során szerzett tapasztalataink alapján gyakorlati tanácsokat is megfogalmazunk.

Célunk az volt, hogy szélesebb körben megismertessük az inhibitoreradikációval kapcsolatos nehézségeket, lehetőségeket.

**KULCSSZAVAK** inhibitoros haemophilia-A, immuntolerancia-indukció, magas titerű inhibitor, magas dózisú ITI kezelés, csúcs-inhibitortiter az ITI alatt, ITI kimenetele: sikeresség – részleges válasz – sikertelenség, nem faktorpótló kezelés

## Rövidítések

|           |                                                                      |
|-----------|----------------------------------------------------------------------|
| aPCC      | aktivált protrobin komplex koncentráttum                             |
| BU, BU/ml | Bethesda egység                                                      |
| CVC       | centrális vénás kanül                                                |
| ED        | expozíciós nap (olyan nap, amelyen a haemophiliás faktorpótlást kap) |
| FVIII     | VIII-as véralvadási faktor                                           |
| FIX       | IX-es véralvadási faktor                                             |
| FX        | X-es véralvadási faktor                                              |
| HA        | haemophilia-A                                                        |
| HTI       | magas titerű inhibitor                                               |
| ITI       | immuntolerancia-indukció                                             |
| KOK       | kontrollált otthoni kezelés                                          |
| LTI       | alacsony titerű inhibitor                                            |
| MPT       | minimálisan előkezelte betegek plazmából készült                     |
| pd        | korábban még nem kezelt beteg                                        |
| PUP       | rekombináns technológiával készült                                   |
| r/rec     | rekombináns, aktivált VII-es faktor koncentráttum                    |
| rFVIIa    | féléletidő                                                           |
| t1/2      | von Willebrand-faktor                                                |
| vWF       | magas Willebrand-faktor tartalmú FVIII-koncentráttum                 |
| vWF/FVIII |                                                                      |

## Bevezetés

A haemophilia-A (HA) X-kromoszómához kötött öröklődő veleszületett véralvadási zavar, amely a 8-as véralvadási faktor (FVIII) hiánya miatt alakul ki. Súlyos formájában a beteg plazmájában az FVIII-aktivitás <1%, s ez akár spontán is kialakuló, ismétlődő vérzésekre hajlamosít. Kezelése jelenleg elsősorban a hiányzó véralvadási faktor pótlása, ami legtöbbször nagy tisztaságú rekombináns, kisebb részben plazma eredetű faktorkoncentrátumokkal történik. Súlyos haemophilia-A esetén az ízületek megóvása érdekében általános a profilaxis, az FVIII rendszeres pótlása a vérzések kialakulásának megelőzése céljából. Mivel kitűnő hatású és biztonságos faktorkoncentrátumok megfelelő mennyiségben állnak a betegek rendelkezésére, a haemophiliások a nem vérzékenyekhez hasonló aktív, teljes életet élhetnek.



Napjainkban a kezelés legsúlyosabb szövődménye az inhibitorképződés az alkalmazott faktorkoncentrátummal, az exogén FVIII-cal szemben. Vele született HA-ban ezek a specifikus ellenanyagok IgG-típusú alloantitestek, melyek neutralizáló hatásúak, tehát jelenlétükben a hagyományos FVIII készítmények nem tudják kifejezni a vérzést megelőző vagy vérzéscsillapító hatásukat<sup>1</sup>.

Az inhibitor képződése a súlyos haemophilia-A-ban szenvedők körében akár 30% is lehet. Leggyakrabban a korábban még nem kezelt (PUP) HA betegeknél fordul elő, elsősorban az 1–50. faktorbeadás (expozíciós nap = ED) idején, ezen belül is a legnagyobb a kockázat az inhibitor megjelenésére az 1–20. ED idején. Ebben az időszakban rendszeresen, minden 5. ED alkalmával történik vérévétel a tünetmentes, vérzésmentes kisdédnél inhibitor szűrésre, hogy a FVIII ellenes gátlótest esetleges kialakulását minél hamarabb és minél alacsonyabb titer mellett kimutassuk (2). Tekintettel arra, hogy a profilaxist Magyarországon legtöbbször 10–12 hónapos korban kezdjük, heti egyszeri faktoradással (korai kisdózisú, inhibitor megelőző profilaxis), inhibitor képződés többnyire 1–2 éves kor között fordul elő.

### Milyen veszélyei vannak az FVIII-ellenes inhibitor jelenlétének?

Az inhibitor neutralizálja a bevitt faktort, így az nem tudja kifejezni a hatását. Az inhibitoros betegek ezért hajlamosak a nagy kiterjedésű spontán vérzésekre, amelyek akár a végtagot vagy életet veszélyeztetők is lehetnek, s gyakran jelentős fájdalommal járnak. Tartósan fennálló gátlótest esetén az ismétlődő ízületi bevérek következtében könnyen kialakulhatnak célizületek, illetve súlyos, mozgáskorlátozottságot okozó arthropathiák, melyek miatt gyakrabban lehet szükség a felnőttkorban ízületi műtétekre. Az ismétlődő vérzések miatt a betegek sokat hiányoznak az iskolából, munkahelyről, könnyen kialakulhat szociális elszigetelődés, másodlagos pszichés károsodás, az „inhibitorosok” életminősége jelentősen rosszabb, mint a „nem inhibitoros” társaiké.

Az FVIII-cal szemben termelődött ellenanyag mennyiségét (titerét) Bethesda egységben (BU) mérjük. Jelen lehet *alacsony titerű inhibitor (LTI)*: ezek mennyisége <5 BU, gyakran csak átmenetileg vannak jelent (tranziensek), spontán is eltűnhetnek. Alacsony titerű inhibitor esetén elegendő lehet a profilaxis folytatása emelt dózissal – a bevitt faktor egy részét a keringő inhibitorok megkötik, majd a „felesleg” tudja kifejezni a vérzéscsillapító hatást.

*Magas titerű inhibitor (HTI)* (≥5 BU) jelenlétében a vérzések csillapítására már nem alkalmasak a hagyományos FVIII-koncentrátumok, csak ún. bypass

(kikerülő) készítmények (aPCC, rFVIIa) alkalmazhatók. Ezek törzskönyvezték vannak vérzéskezelésre (on demand), illetve az aPCC-profilaxisra (megelőző adásra) is. Hatásfokuk azonban elmarad az FVIII-koncentrátumokétól, illetve lehetnek trombogének is (főleg ismételt, nagy dózisban adva), és igen költségesek is. Mindez magyarázza, hogy a perzisztáló (vagyis a kimutatás után 2–4 héttel még egyszer laboratóriumi igazolt), főleg magas titerű gátlótesttel rendelkező betegek kezelésének legfontosabb célja az inhibitor eradikálása, s erre alkalmas az *immuntolerancia-indukció* (ITI) kezelés (3).

### Mit jelent az ITI?

Inhibitoros haemophilia-A esetén a vérzéscsillapításra a gátlótest jelenléte miatt nem alkalmas FVIII-koncentrátum hosszú időn keresztül történő, rendszeres adagolása, melynek célja, hogy kialakuljon a betegben az FVIII-cal szembeni tolerancia, eltűnjön a neutralizáló ellenanyag, s az FVIII-koncentrátum alkalmas legyen vérzéskezelésre vagy -megelőzésre. Az első sikeres ITI leírása Brackmantól és Gormsentől származik (1977) (4). Azóta általános gyakorlattá vált a nagyobb haemophiliagondozó központokban, ahol a munkacsoportok többféle kezelési rendet is kipróbáltak.

#### Elterjedt (hagyományos) ITI protokollok (2, 3, 6)

##### 1. Bonn protokoll (5)

- nagy dózisú kezelés: naponta 2×150 IU/kg FVIII,
- nagy vérzésveszély esetén aPCC profilaxissal kiegészítve: naponta 2×50 IU/kg dózisban,
- drága eljárás,
- sikeresség kb. 87%.

##### 2. van Creveld (Dutch) protokoll:

- alacsony dózisú kezelés: másnaponta 25 IU/kg FVIII, ami javuló recovery (50 IU/kg FVIII beadása után faktorszint-emelkedés a várható érték százalékában) mellett csökkenthető hetente 3×10–15 IU/kg-ra,
- olcsóbb kezelési rend,
- sikeresség: kb. 87%.

##### 3. Malmö protokoll:

- nagy dózisú kezelés immunszuppresszióval kiegészítve.

#### Mikor kezdjük az ITI kezelést? (3, 7, 11, 13)

2014 körül a legtöbb guideline azt javasolta, hogy a perzisztáló, HTI kimutatása után érdemes várni, amíg az ellenanyag titere 10 BU alá csökken, mert a kezdeti megfigyelések azt mutatták, hogy alacsonyabb kezdeti inhibitortiter esetén nagyobb az ITI sikeressége. Viszont főleg kisgyermekknél a várakozási idő alatt gyakran ismétlődő súlyos vérzések



fordultak elő, amelyek miatt ismételten szükség volt bypass ágensek adására, illetve bypass profilaxis beállítására. Ehhez azonban gyakran nem volt megfelelő a kisdedek vénás hozzáférése. Így felmerült az ITI korai kezdése, s ehhez centrális vénás kanül (CVC) beültetése a legtöbb esetben (6 éves kor alatt) szükséges volt. Több klinikai vizsgálat is igazolta, hogy korai ITI esetén a sikerességi ráta nem csökken, sőt kifejezetten előnyös a tolerancia elérése szempontjából az inhibitor kimutatása után 1 éven belüli (sőt 1 hónapon belüli, tehát azonnali) kezdés.

Az ITI kezelés eredményessége általában 68–87% közé tehető. Számos munkacsoport foglalkozott azzal a kérdéssel, hogy vajon milyen tényezők befolyásolják leginkább az ITI sikerességét. Bár teljes összhang nincs a megállapításokban, de a négy nagy ITI-regiszter: a nemzetközi (IITR), az észak-amerikai (NAITR), a német és a spanyol adatbázis alapján a leginkább fontosnak tartott **prediktív tényezők**:

- **kedvező:**
  - a beteg életkora az inhibitor megjelenésekor <2,5 év,
  - a beteg anamnézisében szereplő legmagasabb inhibitor titer <200 BU/ml,
  - életkor az ITI kezdetén <8 év,
  - az inhibitor titere az ITI kezdetén <10 BU/ml,
  - az inhibitor legmagasabb titere az ITI alatt <200 BU/ml,
  - az inhibitor kimutatása és az ITI között eltelt idő <5 év, még kedvezőbb a „prompt” kezelés: 1 éven /1 hónapon belül,
  - az ITI folyamatossága, a kezelési rend szigorú betartása (2 hétnél hosszabb megszakítás jelentősen rontja a sikerességet).
- Nem teljesen eldöntött, de úgy tűnik, *hogy nem befolyásolja a sikerességi rátát*:
  - az ITI kezelésre használt faktorkoncentrátum típusa,
  - a választott kezelési protokoll,
  - a beteg etnikuma,
  - az esetleg alkalmazott adjuváns immunszuppresszív kezelés.

#### Milyen FVIII készítményt válasszunk az ITI kezeléshez? (8, 9)

Ha van rá lehetőség, az ITI-re elsőként ugyanazt a nagy tisztaságú rekombináns (vagy a betegek kisebb részében plasma eredetű) faktorkoncentrátumot választjuk, amely mellett az inhibitor kialakult. Ha erre nincs lehetőség (vagy sikertelenség esetén később a 2. ITI-hez), akkor plazmából készült (pd), magas Willebrand-faktor-tartalmú készítményt (vWF/FVIII) használunk. Mindkét esetben nagy arányban sikerül az inhibitorot eradikálni. A magas Willebrand-faktor-tartalmú FVIII-koncentrátumok használata azon alapul, hogy a vWF

kötőhelye a FVIII-molekula C2 doménje, és számos inhibitor is ugyanehhez az epitóphoz kötődik. Ha viszont ez vWF-ral fedve van, akkor csökken a keringésben lévő FVIII-inhibitor komplexek mennyisége.

#### Kiegészítő immunszuppresszív terápia szerepe (2, 8)

A nagy dózisú Malmö protokoll része, de ez a kezelési rend már a 2000-es évek elejétől nem használatos. Önmagában egyik immunszuppresszió sem volt hatásos, de a nagy dózisú ITI mellett gyorsan lehetett elérni a toleranciát. Próbálkoztak immunszuppresszióval, rituximabbal, cyclophosphamiddal, cyclosporinnal, vincristinnel, szteroiddal, újabban még daratumumabbal (17) is, illetve ezek kombinációival. A sikerességi ráta nem volt magasabb, mint az immunszuppresszív szerek alkalmazása nélkül, viszont számolni kellett a vérszenyest okozó fertőzésekkel a tartós B-sejt-deplecióval, a fertőzésekkel való fogékonysággal (különösen kisgyermekkorban), és nagyon gyakori volt a relapszus: korán és nagyobb arányban jelent meg újra a magas titerű inhibitor, mint más protokollok alkalmazásakor. Ha a korai relapszusokat is figyelembe vesszük, az immunszuppresszív szerekkel kiegészített ITI sikeressége átlag 62%-os.

**Az ITI és az immunszuppresszív terápia kombinálásának** az alábbi esetekben lehet létjogosultsága:

- súlyos, életet vagy végtagot veszélyeztető vérzés az ITI alatt vagy előtt, ami bypass ágensekkel végzett on demand kezeléssel (rFVIIa) vagy profilaxissal (aPCC) nem uralható, illetve nem előzhető meg,
- sikertelen első ITI után – még ilyenkor is ritkán alkalmazzuk a gyermekkorban,
- B-haemophiliában, ahol ITI kezelésnél nagy az anafilaxiás reakció veszélye,
- szerzett haemophilia kezelése során (elsősorban a szteroid használatos, ebben a betegségben autoantitestek vannak jelen).

Napjainkban, amikor inhibitoros haemophilia-A-ban szenvedő betegek részére már elérhető egy nem faktorpótló kezelés: az emicizumab, csak nagyon ritkán jön szóba az immunszuppresszió veleszületett haemophiliában, inhibitor esetén.

#### Emicizumab szerepe az ITI kezelésben (12-14)

Az emicizumab egy rekombináns, humanizált, bispecifikus IgG4 antitest, mely utánozza az FVII funkcióját azáltal, hogy összekapcsolja az aktivált IX-es faktort (FIXa-t) és a X-es faktort (FX), ezáltal elősegíti a FX aktiválódását és intenzív, gyors trombinképződést idéz elő. Az eddigi faktorkoncentrátumokkal szemben ez subcutan adandó (4 hetes telítés után fenntartó adagban hetente, két-





vagy négyhetente). Mivel a molekula szerkezete nem hasonlít az FVIII-hoz, az inhibitorok nem tudják gátolni a funkcióját, nem tudják semlegesíteni az emicizumabot. Emicizumab profilaxissal jelentősen csökkenthető az inhibitoros betegek vérzés-száma, elkerülhetők a súlyos, életveszélyes vérzések. Viszont önmagában ezt használva megmarad az inhibitor, nem alakul ki az FVIII-cal szembeni tolerancia sem, ez a gyógyszer nem alkalmas vérzéskezelésre.

2017-ben létrejött a *FIT (The Future ITI) csoport* (12), amely ajánlást dolgozott ki az inhibitoros haemophilia A-s betegek korszerű kezelésére. Megfogalmazták, hogy továbbra is az inhibitor eliminálása és az FVIII-cal szembeni tolerancia kialakítása a legfontosabb célkitűzés. Ennek elérésére viszont nagyon biztatónak találták az ITI kezelés és az emicizumab profilaxis kombinálását.

Az ún. **Atlanta protokoll** előnyei:

- elkerülhetők a súlyos vérzéses szövődmények,
- alkalmazható akár alacsony dóziséjú ITI is,
- a ritkábban (pl. hetente háromszor) adott FVIII koncentráció miatt kevesebb centrális vénás kanül (CVC) beültetésére lehet szükség,
- az immunszuppresszió elkerülése.

A munkacsoport kidolgozott egy **algoritmust** az új kezelésre vonatkozóan, inhibitoros A-haemophiliások részére:

- perzisztáló HTI esetén alacsony dóziséjú ITI (hetenként 3×50 IU/kg FVIII) javasolt + emicizumab,
- ha az inhibitortiter az ITI kezdetén nagyon magasra emelkedik (anamnesztikus válasz), akkor az ITI dózisa emelhető akár naponta 200 IU/kg-ig (magas dóziséjú ITI),
- az inhibitortitert, a vérzések számát és jellegét, az ízületi statust legalább havonta kell ellenőrizni, majd 9 hónap múlva kell először értékelni a kezelés eredményét,
- ha a legmagasabb inhibitor titerhez képest az utolsó 6 hónap alatt >20%-os a csökkenés, az jó terápiás választ jelent, és az ITI + emicizumab folytatása javasolt 18–33 hónapig,
- ha a legmagasabb inhibitor titerhez képest az utolsó 6 hónap alatt <20%-os a csökkenés, az rossz terápiás választ jelent,
- rossz válasz esetén szóba jön váltás a FVIII készítmény típusában, ha ez sem sikeres, akkor esetleg a terápia intenzifikálása (immunszuppresszió) vagy az ITI felfüggesztése, s az emicizumab profilaxis folytatása,
- később 2. ITI is megkísérelhető, ennek sikeressége is 45–65%, így a beteg számára mindenképpen előnyös,
- az ITI kezelést legkésőbb 33 hónap után befejezzük és értékeljük.

Az emicizumab profilaxis és ezzel kombinált ITI lehetősége számos kérdést vet fel, melyekre ma még nincs egyértelmű válasz:

- Újonnan diagnosztizált inhibitoros betegnél mikor kezdjük az emicizumabbal kombinált ITI-t? Esetleg kapjon egy ideig csak emicizumab profilaxist és legyen késleltetett ITI?
- Mi az ideális és legbiztonságosabb ITI protokoll emicizumab mellett?
- Az ITI sikeres befejezése után visszatér a beteg a faktorpótló profilaxishoz vagy marad az emicizumab profilaxis?
- Ha a beteg emicizumab profilaxist kap sikeres ITI után, hogyan tartható fenn a FVIII tolerancia? Kell rendszeresen FVIII készítményt adni (gyakoriság, dózis)?
- Sikertelen ITI után lesz-e 2. ITI emicizumabbal? (Költségek?)

**Az ITI kezelés eredményessége** (3, 6, 13)

■ **Sikeresség** (komplett remisszió, CR):

- inhibitor nem detektálható (<0,6 BU/ml),
- FVIII in vivo recovery a várható érték ≥66%-a,
- FVIII féléletidő ≥6 óra.

■ **Részleges válasz** (parciális remisszió, PR):

- inhibitor detektálható, de <5 BU/ml,
- FVIII in vivo recovery a várható érték ≤66%-a,
- FVIII féléletidő ≤6 óra, 48 órás FVIII-aktivitás >1%
- FVIII-kezelésre jó terápiás választ kapunk, amit nem követ erőteljes anamnesztikus válasz (nem emelkedik az inhibitor titer 5 BU/ml fölé).

■ **Sikertelenség:**

- az ITI 3–9. hónapja között nem csökken az inhibitor >20%-nyit,
- nem sikerül elérni a PR kritériumait 33 hónap alatt sem,
- az inhibitor titere a kezdeti csökkenés után ismét emelkedni kezd – ennek oka gyakran kanülfertőzés, vérzéses problémák ismétlődése.

**Saját központunk adatai**

- 3 alacsony titerű inhibitoros (LTI) betegünk volt, akiknél emelt dóziséjú FVIII profilaxissal az inhibitor eliminálódott.
- 10 magas titerű inhibitor (HTI) alakult ki nálunk, ezeken kívül 4 gyermek más gondozóhelyről került át központunkba HTI miatti kezelésre.
- 8 inhibitoros HA gyermeknél a hagyományos (azonnal nagy dóziséjú) profilaxis közben, 5 gyermeknél (2008 óta) a korai kisdóziséjú profilaxis közben képződött a HTI, illetve 1 gyermeknél intracranialis vérzés miatt nagydóziséjú faktorpótlás következtében, még a profilaxis elkezdése előtt.

- Minden HTI gyermek átesett ITI kezelésen – 4 betegnél 2 ITI történ; 13 gyermeknél azonnali ITI, 1 gyermeknél késői ITI.
- Sikertelen ITI 4 gyermeknél, késői relapszus 1 gyermeknél (intenzív faktorpótlás után, alacsony titerű inhibitor megjelenése)

### Az ITI gyakorlati vonatkozásai

PUP/MPT betegeknél minden 5. ED után végzünk inhibitor-szűrést, vérzésmentesség esetén is. Általában ilyen vizsgálat mutatja ki a gátlótest megjelenését. Ezután 1 hónapon belül (legtöbbször 1-2 hét múlva) kvantitatív inhibitor mérést végzünk.

Ha igazolódik a magas titerű FVIII-ellenes inhibitor, akkor először tájékoztatjuk a családot, elmondjuk az inhibitoros állapot veszélyeit, elmagyarázzuk az eradikációs kezelés lényegét. Felhívjuk a figyelmüket arra, hogy nagyon fontos a terápiás rend szigorú betartása a teljes, igen hosszú kezelés ideje alatt, mert a rendszeres faktorpótlás megszakítása rontja a sikerességet. A szülők aláírják a beleegyező nyilatkozatot a kezelésbe, az ehhez kisdedkorban mindig szükséges CVC beültetésébe. Ezután a NEAK-hoz kérelmet nyújtunk be a gyermek ITI kezelésére. ITI kezelés végzésének feltétele a megfelelő osztályos háttér: CVC kezelésében és a haemophiliás vérzések ellátásában gyakorlott orvos-nővér csapat elérhetősége folyamatosan.

Gyors engedélyezés után következik a megfelelő vénás kapcsolat biztosítása, amely megbízhatóan lehetővé teszi tartósan (hónapokon, éveken keresztül) az akár naponta kétszeri vénás kezelést is. Erre a legalkalmasabb a port-a-cath, ami kevesebb infekciós szövődémmel jár, mint a Hickmann-kanül használata ebben a betegpopulációban. A CVC-beültetés természetesen bypass ágens pre-

és posztoperatív adása mellett történik. A rFVIIa kifejezetten alkalmas a perioperatív kezelésre a rövid féléletideje miatt, mert így rugalmasan módosíthatjuk a szükséges dózist vagy beadási gyakoriságot a beteg vérzéses hajlamának megfelelően. A beteg a műtőben, 10 perccel a műtét kezdete előtt kapja az első adagot 90–100 µg/kg-ot, majd 2 óra múlva. A műtét napján ezt a dózist 2 óránként, a további posztoperatív időszakban 3–4 óránként adjuk, kb. az 5. posztoperatív napig. Gyakran tranexamsav parenteralis adásával is kiegészítjük a kezelést.

Ha a betegnél nagy a vérzésveszély vagy az ITI közben vérzéseket észlel, érdemes aPCC profilaxist beállítani, másnaponta kb. 85 IU/kg dózisban. Ha az inhibitor titer 5 BU/ml alá csökken, ez a profilaxis elhagyható.

Gyermekekben szinte minden esetben a nagy dózisú ITI kezelést választjuk (Bonn protokoll), mivel így rövidebb idő alatt érhető el a tolerancia, illetve magas kezdeti inhibitor titer esetén is jó terápiás válasz érhető el. A nagy dózisú FVIII adagolását (a napi dózis 1 vagy 2 adagra osztva) általában a 2. posztoperatív napon kezdjük el.

Az ITI csak kezdetben zajlik kórházban. Ez idő alatt lehetőség szerint minden nap ugyanaz az 1-2 nővér tanítja a szülőt a port-a-cath steril kezelésére: a faktor beadására, a kanül lezárására, kötözésére, később a tücserére is. A CVC tűjét hetente cseréljük, előtte a beteg minden esetben kap bypass ágens (rFVIIa). Nagyon fontos a port dobja feletti-körüli vérzés megelőzése és a CVC feletti bőr épsége, mert a bőr dekubitalódása, necrosis, a kanülhöz társuló infekciók veszélyeztetik az inhibitor eliminálásának sikerességét (illetve az esetleges szepszis a beteget is). Ha a szülőt megfelelő-



1. ábra: Port-a-cath szúrása, ellátása a szülő által



en kiképeztük a biztonságos ellátásra, hazaadjuk a gyermeket, s az ITI ezután kontrollált otthoni kezelés (KOK) formájában folyik tovább (kb. 1,5–2 hónap után). Eleinte a tőcserére még visszajönnek osztályunkra (felügyelet mellett, de a szülő végzi), végül teljesen önállóvá válik a család a kanül kezelésében.

#### Az ITI monitorizálása (3, 6, 12, 15)

Az ITI kezdetén a rendszeres, nagy dózisú FVIII adása általában felerősíti az ellenanyag-termelést, vagyis meredeken emelkedhet az inhibitor titer. Ez az ún. anamnesztikus válasz. Amíg emelkedik ez a titer, addig hetente javasolt az inhibitor meghatározás. A csúcstiter elérése után, a csökkenés időszakában (ha a beteg vérzésmentes) eleinte kéthetente, majd havonta javasolt a Bethesda meghatározás. A kezdeti anamnesztikus válasz miatt nem kell abbahagyni az ITI kezelést. A kezelés első 3 hónapjában nem mindig lehet számítani a kezdetinél alacsonyabb gátlótestszintre, ezt az időszakot a terápiás válasz értékelésénél nem is kell figyelembe venni, csak a következő 6 hónapot. Ahogy azt már az előzőekben szerepelt, a 3–9. hónap idején észlelt titercsökkenés mértéke szabja meg a jó vagy rossz választ.

Ha az inhibitor negatívvá válik (titer <0,6 BU/ml, inhibitorszűrés negatív), akkor legalább havonta mérjük az in vivo recoveryt: a faktor beadása után 15–30 perccel milyen mértékű az FVIII-aktivitás emelkedése, illetve egyidejűleg javasolt a 24 órás FVIII-aktivitás mérése is.

Ha egymás után 2 alkalommal (2–4 hét különbséggel) negatív az inhibitor, illetve a 24 órás faktorszint >1%, akkor lehet próbálkozni az ITI dózisának óvatos csökkentésével. Ismét megjelenő inhibitor vagy mérhetetlen 24 órás FVIII-szint esetén vissza kell térni az eredeti dózishoz. Kedvezőtlen prognózisú betegeknel (főleg >200 BU/ml csúcsinhibitor titer esetén) hosszú ideig nem javasolt a dózis csökkentése.

Ha a 24 órás faktorszint már nagyon kedvező, 10% körüli, az inhibitor szűrését 48 órával az FVIII adása után mérjük, illetve 48 órás FVIII aktivitásmérést végzünk. Amikor a 48 órás faktorszint >1%, áttérhetünk (változatlan dózis mellett) a 2 naponta történő faktoradásra. Továbbra is legalább havonta szükséges laborkontroll.

Vérzés észlelése esetén haladéktalanul inhibitor titer meghatározás és FVIII aktivitásmérés szükséges, ha kell, akkor „visszalépünk” a terápiában: gyakrabban vagy nagyobb dózisban adjuk a faktort.

## Summary

### Practice of immune tolerance induction in previously untreated children with severe haemophilia A and inhibitors

Marianna Zombori, Anikó Marosi; Heim Pál National Institute of Pediatrics, Budapest

*The most serious complication in the treatment of patients with congenital haemophilia A today is the development of inhibitors against the factor concentrate applied, against exogenous FVIII. These specific antibodies are neutralizing allo-antibodies of the IgG type. In their presence, conventional FVIII concentrations are unable to exert their bleed prevention or hemostatic effects. The risk of inhibitor development in patients with severe Haemophilia A can be as high as 30%. It most commonly occurs in previously untreated (PUP) HA patients.*

*In this paper, we address what dangers the presence of anti-FVIII inhibitors poses to patients, and why eradication treatment is necessary.*

*We discuss in detail the current principles of immune tolerance induction (ITI) (start date, aspects of applied factor concentrate, predictors of success), its practice, and common treatment protocols. We also describe aspects of successful tolerance.*

*We also give an outlook into the future: what role can non-factor replacement therapies play in the treatment of ITI, what clinical trials are underway for new protocols?*

*Finally, based on our experience with inhibitory patients and ITI treatments, we also provide practical advice.*

*Our aim was to make the difficulties and possibilities of inhibitor eradication more widely known.*

**KEYWORDS** haemophilia A with inhibitor, immune tolerance induction, high titer inhibitor, high-dose ITI regimen, inhibitor peak titer on ITI, outcome of ITI: success – partial response – failure, non factor-replacement therapy

## Irodalom

- Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379:1447-56.
- Kruse-Jarres R, Barnett B, Leissinger C. Immune tolerance induction for the eradication of inhibitor in patients with hemophilia A - Expert opinion. *Biol. Therapy* 2008; 8:12.
- Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitor in congenital haemophilia (4th edition). *British Journal of Haematology* 2013; 160:153-170.
- Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2:933.
- Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors – Twenty years’ „Bonn protocol”. *Vox Sanguinis* 1996; 70(suppl): 30-35.
- Valentino LA, Kempton CL, Krause-Jarres R, et al. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia* 2015; 1-9.
- Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, Donfield S, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two US centres. *Haemophilia* 2014; 1-9.



8. Oldenburg J, Jimenez-Yuste V, Peiró-Jordán R, Aledort LM, Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with vWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia* 2014; 20:83-91.
9. Rivard GE, Rothschild C, Toll T, Achilles K. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII: a retrospective non-interventional study. *Haemophilia* 2013; 19:449-55.
10. Barnes C, Brown SA, Curtin J, Dunkley S. When is enough...enough? Developing consensus of definition of failure of immune tolerance induction in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: e275-e279.
11. Meeks SL, Chapman RL, Kempton C, Dunn AL: Late immune tolerance induction in haemophilia A patients. *Haemophilia* 2013, 1-4.
12. Carcao M, Ecuriola-Ettingshausen C, et al, Future Immuntolerance Treatment Group: The changing face of immuntolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia* 2018; <https://doi.org/10.1111/hae.13762>
13. Nakar C, Shapiro A. Haemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. *Transfusion and Apheresis Science* 2019; <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.08.008>
14. Batsulli G, Zimowski KK, Tickle K, Meeks SL. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia* 2019; <https://doi.org/10.1111/hae.13819>
15. UKHCDO protocol for first line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UKHCDO inhibitor and paediatric working parties. 18th November 2015
16. Hart DP, Alamelu J, Bathnagar N, Biss T, Collins PW, et al: Immune tolerance induction in severe haemophilia A: A UKHCDO inhibitor and paediatric working party consensus update (*Haemophilia* 2021; <https://doi.org/10.1111/hae.14381>)
17. Moonla C, Uaprasert N: Daratumumab rapidly reduces high-titre factor VIII inhibitor in haemophilia A patients during life-threatening hemorrhages – letter to the editor (*Haemophilia* 2020; <https://doi.org/10.1111/hae.14118>)

### Útravaló tudnivaló

- Az ITI kezelés célja a hiányzó véralvadási faktorról szemben kialakult neutralizáló ellenanyagok eradikálása.
- A sikeres ITI kezelés megóvjaa a beteget a tartósan fennálló inhibitor okozta veszélyektől, szövődményekről, segíti az ízületi károsodás megelőzését, jobb életminőséget, aktívabb életet tesz lehetővé.
- Minden magas titerű inhibitorral diagnosztizált betegnek ajánlott az ITI kezelés minél korábbi elkezdése és megszakítás nélküli folytatása min. 1,5 évig.
- A választott készítmény típusa és a kezelési protokoll nem befolyásolja a sikerességet, de gyermekkorban előnyösebb a nagy dózisú kezelés (Bonn protokoll).
- Kisgyermekkorban általában szükség van CVC beültetésére (port-a-cath), s ennek épsége, steril kezelése a jó terápiás válasz egyik kulcsa.
- Hetente tőcsere szükséges rFVIIa adása után.
- A családok életét megkönnyíti az ITI folytatása kontrollált otthoni kezelés formájában.
- Vérzésveszély vagy manifeszt vérzések esetén aPCC profilaxis javasolt.
- Az ITI kezelés része lehet a közeljövőben az emicizumab profilaxis (Atlanta protokoll), ami a korábban is ritkán használt kiegészítő immunszuppresszív kezeléseket kiválthatja.
- Sikeresség (CR) esetén a FVIII-cal szemben kialakított tolerancia fenntartása elengedhetetlen, mert csak így tudják a betegek vérzéskezelésre és sebészeti beavatkozások során a leghatékonyabb kezelést, az FVIII-pótlást használni.

### Tesztkérdések

#### 1. Mi az immuntolerancia indukciós (ITI) kezelés célja?

- a) Az inhibitoros haemophiliás betegek vérzéseinek hatékony kezelése.
- b) Az FVIII-ellenes inhibitor képződés rizikójának csökkentése.
- c) Új, innovatív készítmények kipróbálása inhibitoros haemophiliások kezelésében.
- d) Az ITI kezelés célja a hiányzó véralvadási faktorról szemben kialakult neutralizáló ellenanyagok eradikálása, FVIII készítményekkel szembeni tolerancia kialakítása.
- e) Az inhibitoros haemophiliások ízületi státuszának javítása.

#### 2. Kiknél javasolt ITI kezelés?

- a) Csak haemophiliás kisgyermeknek, 6 éves kor alatt (legtöbbször 1-2 éves kor között).
- b) Csak serdülő- vagy felnőttkorban, mert a beteg vénás viszonyai csak akkor teszik lehetővé a naponta történő faktorpótlást.

- c) Minden magas titerű inhibitoros haemophilia-A-s betegnél, lehetőség szerint az inhibitor kimutatása után minél hamarabb, de akár évekkel később is.
- d) Csak alacsony inhibitor titer esetén. Ha a gátlótest szintje magas, várakozni kell.
- e) Olyan inhibitoros haemophilia-A-s betegeknél, akiknél legalább havonta előfordul ízületi vagy más súlyos vérzés.

#### 3. Mit jelent a magas dózisú ITI kezelés?

- a) Naponta 2x50 IU/kg FVIII adása inhibitoros haemophilia-A-s betegnek.
- b) Hetente 1x150 IU/kg FVIII adása inhibitoros haemophilia-A-s betegnek.
- c) Hetente 3x20-40 IU/kg FVIII adása inhibitoros haemophilia-A-s betegnek.
- d) Másnaponta 25 IU/kg FVIII adása inhibitoros haemophilia-A-s betegnek, ami javuló recovery esetén csökkenthető hetente 3x10-15 IU/kg-ra.
- e) Naponta 2x150 IU/kg FVIII adása inhibitoros haemophilia-A-s betegnek.

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



# A gyermek palliatív ellátás szükségessége a gyermekonkológiai ellátórendszerben és jelen helye Magyarországon

**Benyó Gábor dr., Hegedűs Judit**

Tábitha Gyermekhospice Ház (Igazgató: Benyó Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:  
Benyó Gábor dr.  
2045 Törökbálint, Bartók Béla utca 21.  
E-posta: drbenyo@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** A gyermek palliatív-hospice ellátás a modern világ gyermekonkológiai ellátásának integráns része közel 30 éve. A beteg és családjának multidiszciplináris szemléletű ellátása, kínzó tüneteinek enyhítése mind a beteg, mind az ellátók életminőségét javítja. Magyarországon a Tábitha Gyermekhospice Ház 10 éve kezdte meg munkáját, és működése mellett a gyermek palliatív-hospice ellátás jelentős fejlődésen ment keresztül, melynek most elsősorban onkológiai vonatkozásait emelnénk ki dolgozatunkban. A további fejlődéshez átgondolt stratégiai lépések és az ellátórendszer bővítése szükséges. A palliatív ellátás korai integrálása a standard gyermekonkológiai ellátásba nemzetközi elvárás, mely szakmai irányelvek és képzési kurrikulum formájában is meg kell jelenjen.

**KULCSSZAVAK** gyermek palliatív-hospice ellátás; integrált, korai palliatív ellátás; multidiszciplináris teamek; életminőség; kommunikáció

## Bevezetés

A gyermek palliatív ellátás (GYPE) elsődleges célja mind a gyermek, mind családja életminőségének a javítása. Egy érintett gyermek (Mattie Stepanek (1990–2004)) szavait idézve: „A palliatív ellátás többé nem azt jelenti, hogy segítsünk egy gyermeknek szépen meghalni, hanem a segítséget jelenti a gyermek és családja számára, hogy szépen élhessenek, és aztán ha az idő biztosan eljött, segíteni nekik gyengéden meghalni.”

Minden gyermeknek a család anyagi képességeitől függetlenül egyenlő hozzáférést kell biztosítani a palliatív ellátáshoz. A világ hospice szemléletű orvosai, ápolói és munkatársai számára kötelezően elfogadott álláspont, hogy az életet korlátozó, életet veszélyeztető, illetve terminális betegségben szenvedő gyermekek és serdülők orvos és ellátó teamek által asszisztált öngyilkossága és eutanáziája nem támogatandó.

## Történelem: kitekintés és hazai körkép

A palliatív-hospice ellátás nemcsak gondozástípus, hanem filozófia. A gyógyíthatatlan betegségekkel élő vagy potenciálisan életet rövidítő beteg-

ségekben szenvedők és családjuk környezetére egyaránt figyelemmel van. Az ellátás során az állapot könnyítésére, a fájdalom és egyéb kínzó tünetek megszüntetésére, illetve csökkentésére fókuszál. Nemcsak a testi-lelki tünetekkel törődik, hanem a spirituális és szociális szükségletekre is figyelemmel van.

A modern korban a 19. század végén indult el újra intézményesített formában, de igazi fejlődése az 1950-s évekhez köthető, Cicely Saunders munkásságához.

Az első gyermekhospice Angliában, Oxfordban nyílt meg 1982-ben Sister Francis vezetésével (1). Kelet-Európában úttörő szerepet játszott Lengyelország.

2013-as adatok alapján az USA 226 gyermekkórházából (162 válaszoló adatai alapján) 112-ben (a válaszolók 69%-a és minimum az összes 49,6%-a) létezett palliatív ellátási program (2).

Hazánkban az első palliatív-hospice szellemiségű munkát és annak nagy részét gyermekekkel Polcz Alaine végezte 1970-től a SOTE II. Sz. Gyermekklinikán, majd 1991-ben a Magyar Hospice Alapítványt is létrehozta. A kórházi gyermekhospice ellátás először a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórházában valósult meg 1996–2005-ig dr. Békési Andrea irányításával, az osztály



működésének a gyermekonkológia budapesti át-szervezése vetett véget.

2010-es évek az újrászerveződés évei lettek. Hosszú szünet után a gyermekhospice a felnőtt hospice ellátás keretében jelent meg, amikor a Magyar Hospice Alapítvány szervezésében Dr. Muszbek Katalin orvos igazgató, Dr. Gergely Anita szakmai közreműködésével 2010-ben elindította a „Fogd a kezem!” gyermekhospice és palliatív otthonápolási programot. Az intézményi gyermek hospice ellátás jelenlegi egyetlen képviselője a törökbálinti Tábita Ház, 2011 szeptemberében nyitotta meg kapuit Törökbálinton, Dr. Benyó Gábor orvosigazgató szakmai vezetésével, országos ellátási feladatokkal. 2012-ben indult Pécsen az Eurakvilo Gyermekonkológiai és Gyermekhospice Közhasznú Alapítvány, melyet Dr. Ottóffy Gábor, a pécsi Gyermekonkológiai Osztály vezetője hozott létre, az osztályon kezelt onkológiai betegek otthonápolása és otthoni életvégi ellátása céljából (3).

### A gyermekgyógyászati palliatív ellátás európai standardjai

A gyermek palliatív-hospice ellátás nem kizárólag a terminális állapotú betegek és nemcsak a daganatos betegek ellátására korlátozódik. Az ellátottak definíciójára világszerte elfogadottan használt kifejezés a Life Limiting Conditions (LLC), azaz az életet rövidítő betegségek kifejezés. Nemzetközi viszonylatban a LLC között a vezető diagnózisok a veseszűletett fejlődési rendellenességek és kromoszómaabnormalitások, melyeket a daganatos betegségek követnek.

Az európai gyermek palliatív ellátás standardjait 2006 márciusában Olaszországban, Trentóban határozták meg, nemzetközi szakmai munka keretében, (International Meeting for Palliative Care in Children, Trento [IMPaCCT]) (4). A dokumentum lényegesebb elemei:

- A gyermekek palliatív ellátása holisztikus szemléletű, és magában foglalja a hozzátartozók (szülők, gondviselők, testvérek) támogatását is.
- A betegség diagnosztizálásakor veszi kezdetét, és folytatandó a betegség teljes lefolyásában, függetlenül attól, hogy a végeredmény gyógyulás vagy halál.
- Az egészségügyi személyzetnek fel kell mérnie a gyermekre háruló fizikai, pszichés, szociális és spirituális szenvedés mértékét, és enyhítenie kell azt.
- A palliatív ellátás multidiszciplináris megközelítést igényel, amely bevonja a hozzátartozókat, és felhasználja a rendelkezésre álló közösségi forrásokat is.
- A palliatív ellátást ott kell biztosítani, ahol a gyermek és a hozzátartozók azt kívánják (otthon,

kórházban vagy hospice-ban), és biztosítani kell az ellátóhelyszínek közötti zökkenőmentes váltásokat a beteg és családja igénye szerint.

- A teljes család számára lehetővé kell tenni a gyásztámogatás igénybevételét, olyan hosszú ideig, ameddig csak szükséges.
- Ki kell jelölni olyan szakértői központokat, amelyek a gyermekgyógyászati palliatív ellátás minden vonatkozásában oktatást és posztgraduális képzést biztosítanak és ebben a gyermekhospice háznak és szakmai vezetésüknek irányító szerepet kell biztosítani illetve azoknak felvállalni.
- Minden országnak ki kell dolgoznia a gyermekgyógyászati palliatív ellátásban dolgozó szakemberek nemzeti kurrikulumát.

### Gyermekonkológia és palliatív-hospice ellátás

Az életet rövidítő gyermekbetegségek (0–18) között a rák a vezető halálokok között van, és az iskola, serdülő és fiatal felnőtt populációban (5–21 év) az első helyen áll. Magyarországon a Gyermekhematológusok és Gyermekonkológusok Társasága (MGYGYT) 1971 óta fogja össze és koordinálja a daganatos gyermekek ellátását. Áldozatos munkájuk eredménye, hogy a magyar rákbeteg gyermekek túlélése megközelíti, sok esetben el is éri a fejlettebb egészségüggyel rendelkező országok eredményeit. De a világ bármely részén élnek is a kis betegek, a 80%-ot meghaladó kiváló túlélési adatok mellett, sajnos a betegek 20%-a végül is meg fog halni a betegségében vagy azzal összefüggésben. Az elsődleges cél minden rákbeteg gyermek diagnosztizálása esetén mindig is a gyógyulás. A szenvedés majdnem minden esetben rányomja bélyegét a daganatos betegség kimondásakor a betegre és családjára. A diagnózis és a kezelések kapcsán a betegre és környezetére komoly mentális terhek kerülnek, a gyermek testi egészsége mind a betegség, mind a kezelések következményeképpen megromlik, a beteg és környezete szociális viszonyai összetörnek, megváltoznak, anyagi terheik jelentősen megnőnek. A palliatív ellátás korai integrációja a rákbeteg gyermekek és fiatal felnőttek számára a teljes személyt helyezi a középpontba. Nemcsak a betegség és a kezelések által kiváltott szomatikus terhelések vonatkozásában kínál megoldást, hanem figyelmet fordít a betegség által kiváltott pszichológiai, szociális és spirituális terhek enyhítésére a beteg, a testvérek, a család és a környezetük számára. A nemzetközi tapasztalatok alapján elmondható, hogy az előnyök között szerepelnek a jobb tüneti kontroll, jobb tájékozottság, a nyíltabb kommunikáció és együttműködés a beteg és környezete valamint a multidiszciplináris team tagjai között. Realisabb kezelési célok fogalmaz-



hatók meg, melynek eredménye jobb életminőség sok esetben hosszabb élettartam mellett (5-7). A palliatív ellátás integrációja egészségügyi és társadalmi szinten is alacsonyabb költségvonatokkal jár.

Mindezek ellenére a GYPE ellátás adaptálása során az MGYGYT munkájába, ugyanazokkal az univerzális nehézségekkel és lépcsőkkel nézünk szembe, miként a világban bárhol ezen folyamatok során. Ezek a tagadás, a pallifóbia, a pallilália és a palliaktív lépcsőfokok (8). A palliatív ellátás elutasításán (tagadás) zömmel túlléptünk, a GYPE szükségességét szinte mindenki elismeri. A pallifóbiára jellemző az ellátás szükségességének felismerése mellett jelentkező félelem a megoldás folyamatától. Gyakran hallható mondatok „A szülők még nincsenek felkészülve”, „Megkérdeztük őket, de nemet mondtak”, „Még van néhány dolog, amit megpróbálhatunk”. Ezekkel a mondatokkal gyakran találkozunk, de már egyre többen ismerik fel a GYPE team munkájának előnyeit, hasznosságát és ezek a kórházi csoportok segítenek a Hálózaton belül munkánk elismerésében. A pallilália jellemzője, hogy az elismerés mellett jelentkező megnövekedett munkateher mellett a humán és anyagi erőforrások megteremtését is mind az elfogadásért küzdő rendszerre helyezik, mely így együtt megnövekedett kiegészítő (burn-out) rizikót jelent. A palliaktív fázis, mely a teljes támogatás melletti elfogadást jelenti csak kitartó és magasszintű munkával, kollegiális támogatással és civil, valamint kormányzati erőforrások bevonásával érhető el.

Összességében elmondható, hogy az 50 éves MGYGYT és a 10 éves Tábita Ház munkája egyre szorosabbá válik, több centrum kollégái fordulnak hozzánk és közös betegeink száma egyre nő és ezzel a GYPE kapcsán nehezebben megfogalmazható, de markánsan megélhető közös sikerélmény is egyre gyakoribb.

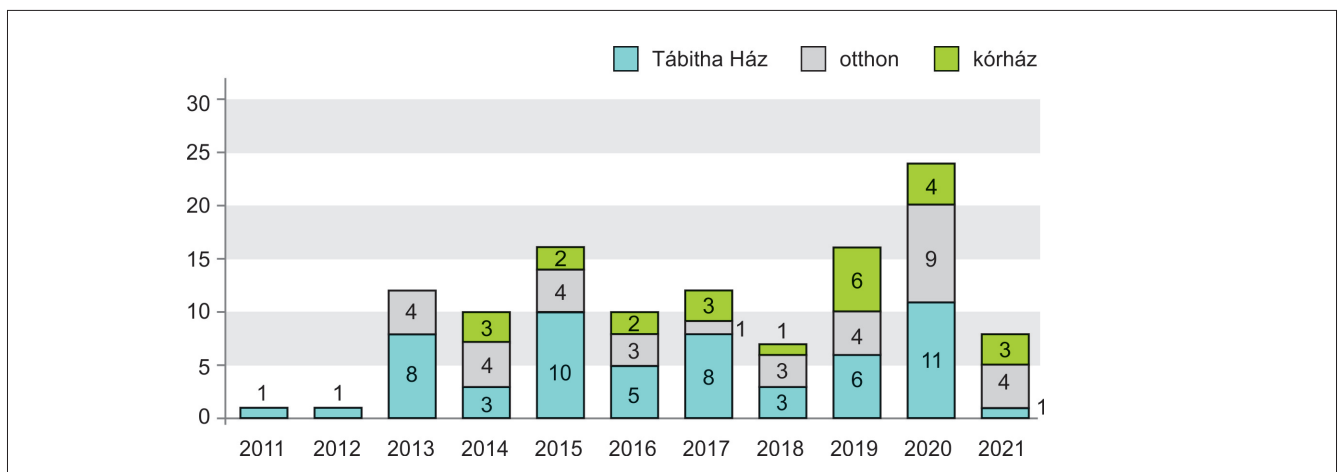
## A Tábita Gyermekhospice Ház és a MGYGYT együttműködése, mint fejlődő jó gyakorlat

A Tábita Gyermekhospice Ház Törökbálinton nyílt meg, 2011 szeptemberében, és azóta is Magyarország egyetlen „free standing” gyermek hospice háza. A házban egyidőben 5 beteg (és szükség esetén szüleik) ellátására van lehetőség. Az egész ország területéről fogad gyermekeket.

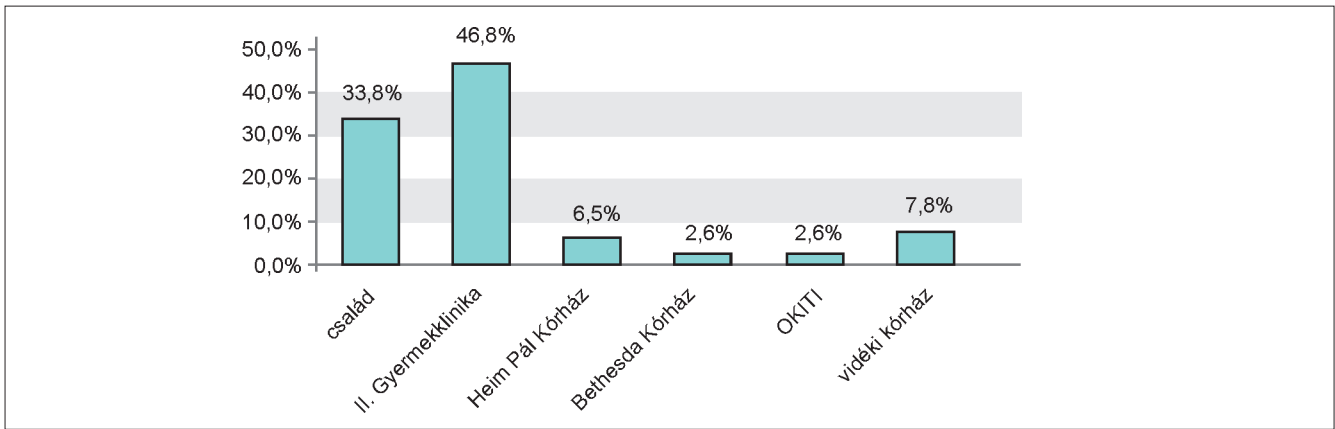
A következőekben ismertetett adatok és összefüggések a Ház 10 éves munkásságának részletes feldolgozása kapcsán megismert, az onkológiai betegek ellátását bemutató elemzéseket tartalmazza 2011 szeptemberétől 2021 szeptemberéig. Retrospektív dokumentumelemzést végeztünk, az összes páciens papír alapú és digitális egészségügyi feljegyzéseit vizsgáltuk.

A 10 év alatt 295 gyermek került a ház gondozásába. A kutatás pillanatában a 295 gyermekből 178 élt, 117 exitált. Kizárólag ambuláns ellátásban 26 gyermek (8,8%) részesült. Az intézményben töltött összes ápolási nap 19%-a életvégi ellátás és 81%-a krónikus komplex állapotú gyermekek mentesítő és tranzit ellátása volt. A vizsgált időszakban elhunyt 117 gyermek közül a Tábita házban 57 fő (50,4%), otthonában 33 fő (29,2%), kórházban pedig 23 fő (20,4%) halt meg (1. ábra).

A halál oka 66,6%-ban volt onkohematológiai megbetegedés. Életvégi ellátásunkba referált onkohematológiai betegek 94,7%-a nem kapott kuratív célú kezelést a palliatív kezelés mellett. A diagnózistól a palliációig eltelt idő medián értéke 478,5 (6–7520) nap, átlagosan a harmadik relapsus után történt csapatunk megkeresése. A palliációban töltött idő a gyermek haláláig sajnos nagyon alacsony, átlagértéke 108,3, medián értéke 26,5 nap. A gyermekek 23,6%-a egy héten belül exitált, ezen gyermekek fele az első 48 órában. Működésünk második 5 évében az onkohematológiai betegek



1. ábra: Elhunyt gyermekek száma az exitek helye szerint 2011 és 2021 között



2. ábra: Gondozásunkban elhunyt daganatos gyermekek küldő intézményei

esetében az intézményi referenciók száma szignifikánsan magasabb (33 fő) volt, mint az első 5 évben (18 fő) ( $p=0,018$ ). A kórházi referenciók 88,3%-a fővárosi intézményből érkezett és csupán 11,7%-a vidéki kórházakból. Onkohematológiai betegeink több mint egyharmada (33,8%) intézményi referálás nélkül, a szülők közvetlen megkeresése után került a Tábita Házzal kapcsolatba.

A nemzetközi ajánlások szerint (9, 10) a gyermekek halála után pszichológus szakmai vezetésével az egész család részére elérhetők a gyászterápiás egyéni és csoportos foglalkozások, valamint szülő-támogató csoportok (2. ábra).

## Következtetések

Intézményünk folyamatosan növekvő számú onkológiai beteg gyermeknek és családjának tud segíteni palliatív programjával. Országos, a szakmát és a civil szférát egyaránt célzó szemléletformáló tevékenységünk eredményességének, magas színvonalú ellátásunknak és folyamatos rendelkezésre állásunknak következménye, hogy a szakma kezdi elismerni munkánkat. A családok szintén egymásnak ajánlják házunkat.

Az adatokból egyértelműen kiderül, hogy a korai palliatív integráció a magyarországi gyermek-onkológiai ellátás kapcsán nem valósul meg. Jellemzően nem valósul meg az sem, hogy a palliatív ellátást a gyógyító vagy az életet meghosszabbító kezelés mellett végezzük.

## Zárógondolatok, javaslatok

Ma Magyarországon egyetlen gyermekonkológiai központban sem jelenik meg intézményesítetten a palliatív-hospice ellátás. Nemzetközi szinten ma ilyen központok ellátásában „*standard of care*” a GYPE nevesített jelenléte. Az új szakmai minimumfeltételek az intézményi palliatív-hospice osztály működését lehetővé teszik, és létrehozható gyermekhospice palliatív mobil team is. A területi ellátás országos fejlesztése mellett az együttműködés széles körben kialakítható lenne a területi lefedettséget biztosító szabadon álló hospice házakkal és az otthonápolási szolgáltatást biztosító ellátókkal. A minimumfeltételek előírt megléte mellett működő gyermek palliatív-hospice szolgáltatók finanszírozásában az állami szerepvállalás megnövelése vitális szükséglet a további működés fenntartásához, illetve területi szélesítéséhez, országos lefedettség kialakításához. A finanszírozásnak figyelembe kell vennie a gyermekellátás korábbiakban részletezett specificitásait.

A szakma részéről a befogadás elindult, de ennek során mindenhol szükségszerű lépcsőfokok sorozatát kell bejárni, jól átgondolt, tervszerű, egymásra épülő folyamatokat betartva (11). A lépcsőket a megfelelő civil és szakmai ismeretterjesztés és oktatás megszervezése, a működés anyagi lehetőségeink biztosítása, a haldokló gyermek érzelmi elfogadó környezetének kialakítása és legfontosabb elemként a megfelelően felkészült és a teljes interdiszciplináris spektrumot lefedő GYPE csapatok kialakítása jelenti.

A magas színvonalú gyermek palliatív ellátás az onkohematológiai és őssejttranszplantált betegségekben szenvedő gyermekek számára ma egy elvárható egészségügyi és társadalmi alap, melyet valamennyiük számára egységesen biztosítanunk kell.





## Summary

### The need for paediatric palliative care in the paediatric oncology care system and its current situation in Hungary

Gábor Benyó – Medical Director, Tábita Children's Hospice House

*Paediatric hospice-palliative care has been an integral part of paediatric oncology care in the modern world for nearly 30 years. Multidisciplinary care of patients and their family, alleviation of their torturous symptoms, improves the quality of life of both patients and caregivers. In Hungary, Tábita Children's Hospice House started its work 10 years ago and, in addition to its operation, paediatric hospice-palliative has undergone significant development, the oncological aspects of which we would now highlight in our article. Further development requires thoughtful strategic steps and the expansion of the care system. Early integration of palliative care into standard paediatric oncology care is an international requirement, which should also take the form of professional guidelines and a training curriculum.*

**KEYWORDS** Paediatric hospice-palliative care; early integration of palliative care; multidisciplinary team; quality of life; communication

## Irodalom

1. Dominica F. The role of the hospice for the dying child. Br J Hosp. Med., 1987; 34(4):340-6.
2. Feudtner C, Womer J, Augustin R, et al. Pediatric palliative care programs in children's hospitals: A cross-sectional national survey. Pediatrics 2013; 132:1063-70
3. Benyó G. A gyermekhospice ellátás hazai helyzete. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 2014; 19(4):147-8.
4. IMPaCCT. Standards for paediatric palliative care in Europe. European Journal of Palliative Care, 2007. 14(3), 109-14. <https://paliativossinfronteras.org/wp-content/uploads/IMPaCCT-STANDARDS-PEDIATRIC-PALLIATIVE-CARE.pdf>
5. Weaver MS, Heinze KE, Kelly KP, et al. Palliative Care as a Standard of Care in Pediatric Oncology. Pediatr Blood Cancer. 2015 Dec; 62(Suppl 5):S829-33.
6. Kaye EC, Friebe S, Baker JN. Early Integration of Palliative Care for Children with High-Risk Cancer and Their Families. Pediatr Blood Cancer 2016; 63:593-7.
7. Haufe M, Leget C, Potma M, et al. How can existential or spiritual strengths be fostered in palliative care? An interpretative synthesis of recent literature. BMJ Supportive & Palliative Care 2020; 0:1-11.
8. Friedrichsdorf SJ, Bruera E. Delivering Pediatric Palliative Care: From Denial, Palliophobia, Pallilalia to Palliative. Children, 2018; 5:120.
9. Lichtenthal WG, Sweeney CR, Roberts KE, et al. Bereavement Follow-Up After the Death of a Child as a Standard of Care in Pediatric Oncology. Pediatr Blood Cancer. 2015 Dec; 62(Suppl 5):S834-69.
10. Gerhardt CA, Lehmann V, Long KA, et al. Supporting Siblings as a Standard of Care in Pediatric Oncology. Pediatr Blood Cancer. 2015 Dec; 62(Suppl 5):S750-804.
11. Section on hospice and palliative medicine and committee on hospital care. Pediatric Palliative Care and Hospice Care Commitments, Guidelines, and Recommendations. Pediatrics 2013 November, 132(5): 966-72.

### Ajánlott irodalom

- Rossfeld Z, Miller R, Fosselman D, Ketner D. Timing of Palliative Consultation for Children During a Fatal Illness. Hospital Pediatrics, 2019; 9(5):373-8.
- MHPE. (2010). Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a terimális állapotú daganatos felnőtt és gyermek betegek hospice és palliatív ellátásáról. Egészségügyi Közlöny, LX(7), 2010; 1458-547.
- WHO. (n.d.). WHO definition of palliative care. Retrieved from [www.who.int/cancer/palliative/definition/en/](http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/).
- Difficult Conversations; Making it easier to talk about end of life issues with young adults with life-limiting conditions. <https://www.togetherforshortlives.org.uk/wp-content/uploads/2018/01/FamRes-Difficult-Conversations-For-Young-Adults.pdf>

### Útravaló tudnivaló

- A gyermekek palliatív ellátása holisztikus szemléletű ellátásforma, mely betegség diagnosztizálása-kor veszi kezdetét, és folytatandó a betegség teljes lefolyásában, függetlenül attól, hogy a végeredmény gyógyulás vagy halál.
- A halál előtti szenvedésmentes és méltó élet gyermek és felnőtt alapvető emberi joga.

### Tesztkérdések

#### 1. A betegség eredetű gyermekkori halálesetek leggyakoribb oka 5-21 éves kor között a fejlett országokban?

- a) Cardiovascularis okok
- b) Fejlődési rendellenességek
- c) Rosszindulatú daganatok
- d) HIV/AIDS

#### 2. Milyen gyermek hospice-palliatív ellátási egységek működnek hazánkban?

- a) Palliatív osztály, hospice ház
- b) Hospice ház, hospice-palliatív otthonápolás
- c) Hospice ház, palliatív mobil team
- d) Kórházi palliatív mobil team, palliatív osztály

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekegyorvostarsasag.hu](http://www.gyermekegyorvostarsasag.hu). A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

# Betegágymelletti tanítás a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Onko-Hematológiai Osztályán

**Réfi Oszkó Ildikó, Herrmann Lídia, Nógrádi Ilona**

a Fővárosi Iskolászanatórium Általános Iskola és Gimnázium pedagógusai

Fővárosi Iskolászanatórium Általános Iskola és Gimnázium, Budapest  
(Igazgató: Kuttorné Telek Judit)

LEVELEZÉSI CÍM:

Réfi Oszkó Ildikó

1116 Budapest Adony utca 8. 1.em. 7.

E-posta: 60ildiroi@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** Cikkünk célja, hogy bemutassuk a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Onko-Hematológiai Osztályán történő betegágymelletti tanítást, a kórházpedagógia jelenlegi módszereit, a Fővárosi Iskolászanatórium Általános Iskola és Gimnázium történetét, a tanulói státuszok nyújtotta törvényi lehetőségeket.

A Fővárosi Iskolászanatórium Általános Iskola és Gimnázium pedagógusai a budapesti kórházakban ápolott gyermekeket tanítják a betegágymelletti tanítást.

Célunk, hogy diákjaink ne maradjanak le tanulmányaikban, ne kelljen tanévet ismételniük. Feladatunk, hogy a tartós kórházi ápolás alatt álló gyermekek tanulási lemaradását megszüntessük, és hogy gyógyult tanulóink képesek legyenek anyaiskolájukban a tanulmányi munka folytatására.

A kórházakban folyó szakszerű és modern eszközökkel történő tanítás hozzájárul a hospitalizációs ártalmak csökkentéséhez, és integrált része a gyermekek gyógyulásának.

**KULCSSZAVAK** kórházpedagógia, Iskolászanatórium, iskolatörténet, telephelyek, metodika

## Bevezetés

Iskolánk az országban egyedülálló intézményként, a tartós gyógykezelés alatt álló gyermekek oktatására, nevelésére hivatott. 83 tanév van a hátunk mögött.

A kórházi pedagógusok hivatását, egy hematológiai osztályon történő, betegágymelletti oktató nevelőmunkánk tapasztalatait kívántuk megosztani.

## Témakifejtés

Intézményünk történetének meghatározója a XX. század elejének jellemző népbetegsége, a tuberkulózis. Bár addigra már sikerült a nagyfokú járvány elterjedését visszaszorítani védőoltásokkal, de a 20-as években még rengetegen szenvedtek a gümőkórban, mely fizikai fájdalommal nem járt, ágynyugalomhoz nem kötötte a betegeket. Kiépült hazánkban egy tudógondozó hálózat, melyben szerepet kapott a munkaterápia is. Gyerekekre lefordítva ez a tanulással egybekötött gyógyulást jelentette.

Intézményünk legrégebbi jogelődje Iskolászanatórium Egyesület néven 1928-ban jött létre, de működése

csak két év múlva indult meg 140 ágygal Szentgotthárdon, amelyet jó levegője miatt választottak.



**1. ábra:** Barabás Zoltán: Évi jelentés a budapesti m. kir. állami gyermekmenhely 1930. évi működéséről (Népegészségügy, 1931. 12. 292 p.)



2. ábra: Magyar Iskolaszanatórium Egyesület – Szentgotthárdi Intézete 1930. évi gyűjtőnap adományjegye

Iskolánknak közvetlen elődjét ugyancsak az Iskolaszanatórium Egyesület alapította, 1936-ban a Svábhegyen. Kezdeményezője gróf Zichy János, aki kétszer is volt vallás- és közoktatási miniszter. Az intézményt Fővárosi Iskolaszanatóriumként jegyezték be.

A Dreher Sörgyár tulajdonosa adományozta 1 pengő fejében az intézménynek saját villáját erre a célra. Azért volt az összeg jelképes, mert ő a lányát vesztette el ebben a betegségben.

Először csak gimnáziumi, majd 1937-től elemi iskola is működött az épületben, felügyeletét a körzeti tanfelügyelő látta el. Másik jogelődünk az Újpesten működő tüdőgondozó elemi iskolája volt. 1958-ban a két intézmény Fővárosi Iskolaszanatórium Általános Iskola és Gimnázium néven egyesült. Az ott folyó munkára az osztálytermi, differenciált oktatás volt jellemző.

1966-tól folyamatosan bővült iskolánk, az intézmény pedagógusai újabb és újabb telephelyekre, kórházi gyermekosztályokra jártak tanítani. A pedagógusok kórteremről kórteremre járva leültek a betegágyak mellé, ahol az egyéni oktatás következtében igen hatékony munka folyhatott.

Ma 13 telephelyen, 26 fős tantestülettel, tanévenként közel 2500 gyermeket tanítunk.

**Intézményeink:** SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, SE II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Üllői úti és Madarász utcai telephelye, Dél-Pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet (Szent László Kórház), Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Szent János Kórház és Budai Gyermekkórház, SE Ortopédiai Klinika, Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórház, Péterfy Sándor Utcai Kórház Rendelőintézet és Baleseti Központ, Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet.

Egy-egy kórházban többnyire egy alsós tanító, egy humán- és egy reálszakos pedagógus foglalkozik az általános- és középiskolás korú gyerekekkel.

A közelmúltban módosult a köznevelési törvény a tartósan gyógykezelt, beteg tanulók esetében. Ők kiemelt figyelmet igényelnek, hiszen iskolai mulasztásuk meghaladja a 36 tanítási napot.

A 2011. évi CXCV. törvény – a nemzeti köznevelésről – idei (2021) módosításai alapján, a 4. § 13. pontja kiemelt figyelmet igénylő gyermeknek, tanulónak nyilvánítja c) alpontjában a tartós gyógykezelés alatt álló gyermeket, tanulót.

A kórházakban feszültségoldó, tanítva-gyógyító munkával érhető el, hogy diákjaink ne maradjanak le tanulmányaikban, ne kerüljenek hátrányba, ne kelljen tanévet ismételniük. Feladatunk, hogy a tartós kórházi ápolás alatt álló gyermekek tanulási lemaradását lehetőség szerint megszüntessük, és hogy meggyógyult tanulóink visszatérve anyaiskolai közösségükbe képesek legyenek az iskolai munka folytatására. A beteg gyermeknek nem csorbulhat a tanuláshoz való joga.

Célunk továbbá, hogy a kórházakba kerülő beteg gyermekek idejének értelmet adjunk, tartsuk fenn gondolkodásuk aktivitását, hogy képességeik szerint teljesítő, kreatív emberekké váljanak. Segítünk abban, hogy el tudják fogadni a kórházi környezetet, hogy legyen kitartásuk a gyógyuláshoz, a tanuláshoz egyaránt. Motiváló tanúlással tartjuk ébren a kíváncsiságukat, hogy ki tudjanak lépni a betegségükből következő lehangoltságból, csökkentve a hospitalizációs ártalmakat. Pedagógiai munkánk során az értékelés is elengedhetetlen. A szakszerű, igényes tanítás magába foglalja a tudásszint-felmérést, az osztályozó- és nyelvvizsgára, az érettségire, felvételre való felkészítést.

A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben 1988-tól folyik mindennapos, betegágy melletti oktatás. A kórházban két tanító, három humán és két reál szakos pedagógus dolgozik.

Az Onko-Hematológiai Osztályon hárman személyesen tanítunk, munkánkba online összehangolt órarend alapján bekapcsolódik egyik biológia-földrajz-kémia szakos kollégánk.

Az anyaiskolákkal együtt szervezzük meg a tartós gyógykezelés alatt folyó tanítást. Átlagosan 25–30 diákunk teljesíti sikeresen, gyakran kiemelkedően a tanévet.

A nyelvtanulás esetében emelt szintű, kéttanulmányú anyaiskolai tantervek szerint is tanítunk. Az Onko-Hematológiai Osztályon angol és német nyelv tanulására van lehetőség, más nyelvek esetén az anyaiskolák segítségét kérjük. Több tanulóink tett középfokú és emelt szintű érettségit, nyelvvizsgáztak, sikeresen felvételiztek középiskolába vendégtanulóként vagy egyéni tanrendű diákként.

2019-től az azonos évfolyamon tanulók számára csoportos online részvételt is biztosítunk. Ez nagyobb aktivitásra ösztönözi őket, hiszen a sorstársaikkal együtt sajátíthatják el tananyagokat.





Szükség esetén a kezelőorvosok szakvéleményét kérjük méltányossági felvételi vagy vizsgaeljárásokhoz.

A vendégtanulói státuszt 4 évvel ezelőtt alkotta meg a köznevelési törvény, ez nagy segítség a tartósan gyógykezelt gyerekeknek. Az anyaiskolákat, szülőket tájékoztatjuk erről a lehetőségről. Kórházunkban ez bevett gyakorlattá vált, különösen az Onko-Hematológiai Osztályon. Súlyos betegsükből gyógyuló diákjainknak nem kell tartani az osztályozó vizsgákkal járó félelemtől. A Fővárosi Iskolaszatanatórium Általános Iskola és Gimnázium diákjaiként a gyerekek osztályzatokat kapnak a haladási naplónkba. Így a bizonyítványt is ez alapján tudja kiállítani az anyaiskola.

A rövidebb időszakot felölelő, tartósan kezelt, egyéni tanrendű státuszú gyerekeket megajánlott érdemjegyekkel segítjük és az év végi osztályozó vizsgákra készítjük fel őket.

A kezelőorvosok segítenek nekünk abban, hogy megmondják, várhatóan mennyi időre tervezzük a tanulási folyamatot, és a gyerekek aktuális állapota alapján hogyan terhelhetjük őket a tanórákon.

Egy gyermek onko-hematológiai osztályon tanítani különösen nagy empátiát, rugalmasságot kíván. Átfogó szakmai tudásra van szükségünk ahhoz, hogy a sokféle iskolából, más-más tankönyvből tanuló, más-más helyen tartó gyerekeket bekapcsoljuk a kórházi tanulásba.

Munkánknak, a tananyag mértékének, mélységének határt szab a gyerekek állapota, az orvosi beavatkozások gyakorisága, a gyógykezelésekkel együtt járó nehézségek látványa, adott esetben a veszteség, a gyász.

A gondjainkra bízott gyerekekkel a szülők, anyaiskolák, osztályfőnökök bevonásával tanulunk.

A tanórák során sok humorral, izgalmas kalandokra, projekthetekre is invitáljuk a gyerekeket. Kerüljük a hosszas magyarázatokat. A személyre szabott foglalkozás során hamar kiderül, hogy mi az, ami nehezebben érthető, vagy nem emlékszik rá a tanuló. Ilyenkor sikerélmény diáknak, tanárnak egyaránt, hogy egyéni magyarázattal könnyebben megy az elsajátítás.

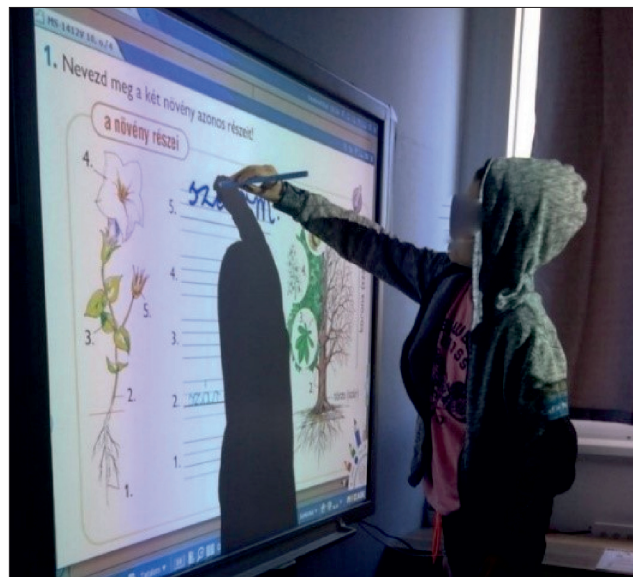
A matematika-, fizikapéldákat a tanórák során a gyerek és a tanár is egyidejűleg írja a munkatankönyvben vagy a füzetben. A geometriai szerkesztés a betegszobában vagy monitorok előtt komoly feladat. Az órai munkáról digitális fotót is kapnak diákjaink.

Az írás a betegágyban nem mindig könnyű a gyerekeknek, így a számítógépes szövegszerkesztést már az alsósok is ügyesen kezdik használni.

A tanítói munka különösen nagy kihívás volt a tavalyi tanévben a Covid-járvány miatt. A mindennapos, sokszor online órák mellett tanult meg három első osztályos kisgyermekünk írni, olvasni, számolni.

Mindent megteszünk azért, hogy minél jobb körülmények között végezhessük ezt a hivatást.

Kórházunk vezetősége, és az Onko-Hematológiai Osztály rendelkezésünkre bocsátott egy tanulószobát, melyben digitális tábla is segíti a tanítói munkát. A gyerekeknek nagy élmény, hogy amikor állapotuk engedi, a betegszobából kijöhetnek ebbe a helyiségbe is, az okostáblán dolgozhatnak, amely animált, szemléltetésre kiváló eszköz.



3. ábra: Okostáblán dolgozik diákunk

Mindannyiunknak ajándékozott a kórház alapítványa egy-egy internetkapcsolattal rendelkező modern tablett, van iskolai, szolgálati laptopunk is. Az Alfa és Z generáció gyermekeinek szüksége van arra, hogy az IKT (információs és kommunikációs technológia) eszközökkel a pedagógusok hozzáértően bánjanak. Évente több tankerületi továbbképzésen, online konferencián képezhetjük magunkat.

A pandémiás időszakokban a tanügyi rendeletek értelmében digitális és hibrid oktatást végeztünk mi is.

A betegágyak melletti személyes oktatás mellett – amely a fő profilunk – elengedhetetlen, hogy a kezelések közti otthon töltött időszakban is órarend szerint tanuljunk a digitális platformokon. Csak így tudunk hatékonyan haladni a tananyaggal.

Sokféle interaktív tankönyv, magyar és nemzetközi oktatóprogram, honlap áll rendelkezésünkre, a tanulók a látottakat, hallottakat megkapják elektronikus formában is.

A tanuláshoz nyomtatott tankönyvcsaládokat, munka- és hagyományos füzetet, logikai társasjátékokat is használunk, változatos munkaformákat keresünk. Iskolánk sokféle eszközt biztosít nekünk, például fejlesztő játékokat, könyveket, kézműves





4. ábra: Szófajmaci projekt

foglalkozásokhoz alapanyagot. Komoly díjakat nyerhetnek tanítványaink az iskolai pályázatokon is.

Diákjaink igényes házi-, projektfeladatokat készítenek és egészségi állapotuktól függően teljesítik a témazárók, szintfelmérők követelményeit is.

A munkanap végén, sőt munkaszüneti napokon is gyakran érkezik hozzánk kész házi feladat, hang- és videóüzenet, mely szóbeli feleletet, memoritert tartalmaz. Minecraft programozással készített egri vár tárlatvezetés is született. Ilyenkor lehetőleg hamar, biztatón értékeljük az egyéni munkát, nem várakoztatjuk meg tanulóinkat, hiszen számukra ez is gyógyító erejű.

Az anyaiskolai osztályfőnökök bevonásával az Onko-Hematológiai Osztály főorvosa és az osztály

pszichológusa több alkalommal kihelyezett vagy online osztályfőnöki órát tartott tanulóink osztálytársainak. Fontos, hogy világos legyen számukra, hogy min mennek keresztül a beteg gyerekek, segítsék őket elfogadó magatartásukkal. Sokszor érkeznek tőlük diákjaink okostelefonjára motiváló videofilm.

Az alsós gyerekeknél szemléltetésként a kedves állatok is részt vesznek az tanulásban. A szófajmaci projektfeladatok készítése megmozgatja a gyerek kreativitását.

Az ünnepekhez kapcsolódva alkotónapokat, megemlékezéseket is tartunk. Mindig részt veszünk a közoktatási projektheteken.

A tanév végén évvárót szervezünk, a gyerekek mindig örülnek a jutalomkönyveknek, ajándékoknak. A Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Onko-Hematológiai Osztályán az egészségügyi dolgozókkal szoros a munkakapcsolatunk, minden szeptemberben újra örülünk egymásnak, megtisztelő, amikor a tanév végén sajnálják, hogy egy darabig nem leszünk részesei az osztály életének.

## Következtetés

A kórházakban folyó pedagógiai munka eltér a hagyományos tantermi oktatástól. Nagyfokú rugalmassággal, szakmai felkészültséggel, és empátiával, a kórházi környezetbe integrálva segítjük tanulóinkat a sikeres tanév teljesítésében. Évente 13 kórházban, éves statisztikánk szerint átlagosan, több mint 2000 tanköteles gyermeket látunk el.

## Summary

### Bedside teaching at the Onco-Hematology Ward of Heim Pál Children's Hospital

Ildikó Réfi Oszkó, teacher of School Sanatorium Primary and Secondary School of the Capital, Bedside teaching at the Onco-Hematology Ward of Heim Pál Children's Hospital

*In the article the authors aim to give an insight into bedside teaching at the Onco-Hematology Ward of Heim Pál Children's Hospital, the current methods of hospital pedagogy, the history of School Sanatorium Primary and Secondary School of the Capital and the legal possibilities given by the student statuses.*

*The teachers of the School Sanatorium Primary and Secondary School of the Capital offer bedside teaching to the children treated in the hospitals of Budapest.*

*Our aim is to help our students avoid being left behind in their studies, and also avoid their having to repeat the school year.*

*We are responsible for making up the children's learning arrears caused by undergoing long-term hospital treatment, and helping them continue their studies in their mother schools.*

*Hospital education using up-to-date methods and devices reduces hospital harm and is an integrated part of children's recovery process.*

**KEYWORDS** hospital pedagogy, School Sanatorium, school history, hospitals, methodology

## Irodalom

1. 2011. évi CXCV. törvény a nemzeti köznevelésről. 2021. évi módosításai alapján, a 4. § 13. pont
2. <http://iskolaszsanatorium.hu> – Iskolánk történetéből
3. <https://folyoiratok.oh.gov.hu/uj-kozneveles/alfa-generacio-a-digitalis-bebik-kora>
4. VEKOP szakmai nap - online konferencia: Pedagógiai kísérletek a 21. században. Veszprémi Gábor tanító, informatikus előadásából, Minecraft-programozás – játék vagy tanulás? – Egy kísérleti programozó szakkör tapasztalatai



### Útravaló tudnivaló

- A kórházakban 84 éve folyik betegség melletti tanítás.
- A beteg gyereknek is ugyanolyan joga van a tanuláshoz, mint egészséges társainak.
- Egyéni bánásmóddal a beteg gyermek személyiségéhez alkalmazkodva sikeres tanévet zárhatunk.

### Tesztkérdések

1. Mi számít tartós gyógykezelésnek a tanév szempontjából?

- kórházi tartózkodás
- krónikus betegség
- a mulasztott óraszámok elérik az összes óra 20 %-át
- 36 nap hiányzás
- rehabilitációs kezelés

2. Miben tér el a kórházi tanulás a hagyományos oktatástól?

- a kórházban nem használunk hagyományos tankönyvet
- csak egyéni tanórát tartunk
- a tanulás időtartama változó
- nincsenek számonkérések
- házi feladattal nem terheljük beteg diákjainkat

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

## Ismeretterjesztő kiadvány / Esztétikai orvoslás



Papp Magor (főszerk)

### EGÉSZSÉG ELVITELRE

Minden, amit önmagadért tehetsz

Ez az egyedülálló, interaktív könyv egy különleges térkép, ami az Olvasókra szabott, teljesíthető célok kijelölése révén valós segítséget nyújthat egy egészségesebb életforma megtalálásához.

■ Ára: 4800 Ft ■ Kedvezményes Legendus ára: 4000 Ft

Papp Ildikó, Pónyai Katinka (szerk.)

### AZ ESZTÉTIKAI ORVOSLÁS ALAPJAI

Az évtizedek során kialakult egy új orvosi – interdiszciplináris – szakterület: az esztétikai orvoslás, melynek művelése több orvosi szakterületre kiterjedő szakismereti háttérrel, specializációt és folyamatos fejlődést kíván. A szerzők e könyvben összefoglalják ezen új szakterület medicinális és etikai szabályait is. A szakkönyv a hosszú évek során szerzett tapasztalati és tudásanyag összegzésével a posztgraduális képzés alapjait is lefekteti. ■ Ára: 30 000 Ft



# Kevert típusú autoimmun haemolyticus anaemia gyermekkori szisztémás lupus erythematosusban – esetbemutató

Molnár Adrienn dr., Varga Ágnes dr., Kelemen Ágnes dr.,  
Onozó Beáta dr., Hauser Péter dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Molnár Adrienn dr.

3526 Miskolc Szentpéteri kapu 72-76.

E-posta: molnar.adrienn1991@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** A szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegek 10%-ban fordul elő autoimmun haemolyticus anaemia, amelyben a meleg típusú antitest előfordulása lényegesen gyakoribb. A 12 éves leány néhány napos ízületi panaszokat követően került osztályunkra kivizsgálás céljából. Felvételekor anaemia tüneteit észleltük, laborvizsgálati eredményei hemolízisre utaltak. Kivizsgálása során a haemolyticus anaemia háttérében hideg agglutinin mellett, direkt antiglobulin teszt pozitívítás volt kimutatható, a vörösvértestek immunglobulin G és komplement fedettségével. Ezek alapján kevert típusú autoimmun haemolyticus anaemia, kiváltó okként cardialis és renalis érintettséggel szövődött SLE igazolódott. Kortikoszteroid alkalmazása mellett a beteg mind hematológiai, mind reumatológiai állapota gyors javulást mutatott. Esetbemutásunkkal egy világviszonylatban is ritka jelenségre, a kevert típusú antitest okozta autoimmun haemolyticus anaemiával szövődött gyermekkori SLE-re szeretnénk felhívni a figyelmet.

**KULCSSZAVAK** autoimmun haemolyticus anaemia, AIHA, gyermekkor, kevert típus, SLE

## Bevezetés

Az autoimmun haemolyticus anaemia (AIHA) egy ritka szerzett betegség, éves előfordulási gyakorisága 0,8/100 000 18 év alatt, melyben a beteg szervezetében termelődő autoantitestek a saját vörösvérsejt antigénjei ellen támadnak (1). Bármely életkorban előfordulhat, kezdődhet akár csecsemőkorban vagy serdülőkorban, de a csúcs incidenciája gyermekkorban 5 éves kor alatt van. Szerológiaiilag meleg típusba, hideg típusba (hideg agglutinin betegség), paroxysmalis hideg vagy kevert típusba sorolhatók az esetek. Az AIHA-s esetek körülbelül fele idiopathiás, a másik fele szekunder rendellenességhez, illetve infekcióhoz társul, melynek kapcsán elsősorban szisztémás lupus erythematosus (SLE) vagy lymphoma merül fel. Jelen munkánkban egy világviszonylatban is ritka jelenséget, a gyermekkori SLE kezdeti tüneteként jelentkező kevert típusú antitest okozta autoimmun haemolyticus anaemiás esetet ismertetünk.

## Esetismertetés

A 12 éves serdülő leány, autoimmun betegségek irányában negatív családi anamnézissel, néhány

napja fennálló, a reggeli órákban kifejezettebb láb-szár, talp, térdfájdalom, jelentős mozgáskorlátozottságot okozó ízületi merevség miatt érkezett osztályunkra immunológiai kivizsgálás miatt. Ultrahangvizsgálattal ízületi folyadékgyülemet nem detektáltunk. Kezdeti mellkas röntgen és hasi ultrahang organikus eltérést nem mutatott. Szemészeti szakvizsgálata során uveitist nem találtunk, mindkét oldali papilla mellett minimális ödéma és többszörös vérzés volt látható, mely a kontroll szemészeti vizsgálat során regrediált, a tünet és az alapbetegség között összefüggés nem volt igazolható. Fogászati és gégeszeti gócot kizártunk. Laboratóriumi paraméterei közül kiemelendő a mérsékelten emelkedett C-reaktív protein (70,97 mg/l; norm. érték: <10,0 mg/l), fibrinogén (4,6 g/l; norm. érték: 1,8–3,5 g/l), emelkedett szérumszén-dioxid-dehidrogenáz (1091 U/l; norm. érték: 240–480 U/l), major anaemia (hemoglobin: 5,8 g/dl; norm. érték: 12–15,5 g/dl), kifejezett reticulocytosis (9,7%; norm. érték: 0,82–2,25%), mely utóbbiak egyértelműen az akut hemolízist támasztották alá. A kezdeti laborvizsgálatok hideg agglutinin jelenlétét vették fel. Ágymelletti vércsoport-meghatározás a hemolízis miatt értékelhetetlen volt. OVSZ-ben történt hivatalos vércsoport szerológiai vizsgálat-



tal kezdetben a vércsoport a hemolízis miatt meghatározhatatlan volt, illetve Coombs reaktív panantitest, enzim reaktív panantitest és hideg antitest volt kimutatható. A megismételt vércsoportvizsgálat során, az előbb említett eltérések mellett, a vörösvértestek IgG és komplement fedettség igazolódott. A klinikai kép és az említett laboreltérések alapján kevert típusú AIHA-t véleményeztünk. Az elvégzett vírusszierológiai vizsgálatokkal friss fertőzést igazolni nem tudtunk (EBV, CMV, HAV, HBV, HCV, HIV, Mycoplasma, Parvo B19). A mérsékelten emelkedett gyulladásos paraméterek, illetve ízületi panasz mellett időnként láza is jelentkezett, melynek hátterében infekciós gócot azonosítani nem tudtunk, mely az immunológiai hátteret valószínűsítette. Hospitalizációjának harmadik napján hirtelen állapotromlás következett be, presokkos állapotban láz, nyugalmi tachycardia, ledált perifériás keringés, oxigén igény, súlyosbodó anaemia, hepatosplenomegalia, icterus tünetei mellett került átmenetileg Intenzív osztályunkra. Vitális indikációval 37,0 °C -ra melegített „0” Rh-negatív vörösvértest transzfúziójában részesült. Mivel az állapotromlás idején a szerológiai vizsgálatok eredménye még nem állt rendelkezésünkre, így atípusos kórokozó lehetősége miatt empirikus antibiotikum (azithromycin) kezelésben részesült. Tekintettel a súlyos hemolízisre és gyorsan kialakuló gravis anaemiára, nagy dózisú szteroid (metil-prednizolon 15 mg/ttkg – 3 napon át) terápiát indítottunk, melynek hatására ízületi panaszai és lázai teljesen megszűntek. Kezelését szájon át alkalmazott metil-prednizolonnal (1 mg/tskg) folytattuk. Az időközben megérkezett autoimmun panel vizsgálatok emelkedett ANA (erős homogén pozitivitás) és ds-DNS (erősen pozitív) értékeket igazoltak, mindezek alapján SLE merült fel és kivizsgálását ennek megfelelően folytattuk. Enyhe, proteinuriát (0,41 g/nap; norm. érték <0,15 g/nap) és 24 órás vizeletben emelkedett  $\beta$ 2-mikroglobulin (1,4 mg/l; norm.: <0,5mg/l) ürítést igazoltunk, captopril beállítása történt ennek mérséklésére. Bőrtünete és pszichiátriai tünete nem volt. Szív-ult-rahangvizsgálaton körkörös elhelyezkedő pericardialis folyadék került leírásra, mely a szisztémás gyulladás lehetőségét szintén alátámasztotta. A laboratóriumi vizsgálatok során detektált eltérések és többszervi érintettség miatt az EULAR/ACR 2019 kritériumok alapján az SLE diagnózisa egyértelműen felállítható volt, ami magába foglalta a következőket: Antinukleáris antitest (ANA homogén erős pozitivitás), illetve anti-dsDNS (199 U/ml norm. érték: 0,0-25,0 U/ml) pozitivitás / ELISA/, AIHA jelenléte, akut pericarditis, ízületi érintettség és proteinuria. A hemolízis mérséklődését követően percutan vesebiopszia történt, lupus nephritisét I. típusú minimális mesangialis stádiumba soroltuk (3). Betegünknel a nagy dózisú kortikoszteroid terápia

piára rövid időn belül jó terápiás választ kaptunk. Elsődleges kezelés mellett, a gyermek SLE-s szubja rendeződött és a hemolízise mérséklődött. Mivel hemolízise nem szűnt meg, rituximab kezelés mellett döntöttünk (375 mg/m<sup>2</sup> hetente egyszer, négy alkalommal). Jelenleg 2 hónappal az utolsó rituximab után, orális szteroid leépítése mellett a gyermek klinikai állapota rendezett, hemoglobinszintje, reticulocytaszáma életkornak megfelelő.

## Megbeszélés

Az AIHA gyermekkorban egy ritka szerzett betegség, mely az anaemia (gyengeség 88%, szédülékenység 50%, dyspnoe 9%) és a hemolízis (sárgaság 21%, sötét vizelet 3%) tüneteit mutatja (3, 4). Felnőttkorban leggyakrabban meleg típus (65%), ennél ritkábban hideg típus (hideg agglutinin betegség – 29%) paroxysmalis hideg (1%) vagy kevert típus (5%) fordul elő (3). Gyermekkorban hasonlóképpen a meleg típusú a leggyakoribb, ritka a hideg (10–15%), és még ritkább a kevert AIHA előfordulása. Gyermekeknél a kevert típusú megjelenési forma klinikai háttere nem tisztázott. Kevert AIHA-t a meleg IgG antitest és a hideg IgM antitest kombinációja okozza, mely legalább 30 °C-on reaktív és magas titerű. A vörösvérsejtek IgG-vel és C3-mal fedettek (5). A tünetei mind a hideg, mind a meleg forma tüneteivel is előfordulhatnak, az autoantitestek optimális aktivitása 0–10 °C és 37 °C-nál van. Az egyszerre jelenlevő hideg és meleg autoantitest a károsító hatását a vörösvértestekre, mind szobahőmérsékleten, mind alacsony hőmérsékleten kifejti. A perifériás kenetben vörösvértest agglutináció látható (6). A kevert AIHA súlyos hemolízist okoz. Míg a meleg típusnál az anaemia lassan alakul ki, addig a kevert esetekben azonnali kritikus, akut hemolízis tapasztalható. Gyermekkorban kevert forma diagnózis felállítása nagy pontosságot igényel (7). A hideg indukálta hemolízis, a Raynaud-szindróma és az acrocyanosis nem jellemző a kevert AIHA-ra (4). Az AIHA-s esetek körülbelül fele részben idiopathiás, fele részben szekunder rendellenességhez, illetve infekcióhoz társul, melynek kapcsán elsősorban SLE (25–42%) vagy lymphoma (5–10%) merül fel (8). Az SLE-t a kórosan termelődő többféle autoantitest és széles spektrumú többszervi érintettség jellemzi. Gyermekkorban ritkán fordul elő, prevalenciája 3,3–9,7/100 000 fő. Az SLE egy „ezerarcú betegség”, amely szinte bármilyen autoimmun betegséghez hasonló tünetek formájában manifesztálódhat. Bőrtünetek hiányában az SLE diagnózisa nem könnyű, a tünetek kezdetekor gyakran csupán egyetlen szervrendszer érintett. Hematológiai tünetek a gyermekkorban SLE-ben 50–70%-ban fordulnak elő, ezen belül az immunhemolízis





10–15%-ban alakul ki, viszont rendszerint nem túl súlyos és csak ritkán igényel transzfúziót. Előfordul, hogy az AIHA évekkal megelőzi az SLE teljes kibontakozását. Kevert AIHA-ban kortikoszteroidok elsővonalbeli szerként használandók, nagyjából 67% igényel másodvonalis és 33% harmadvonalis kezelést, továbbá 8% további terápiás lehetőséget (8, 9). Rituximab másodvonalban alkalmazott szer meleg AIHA-nál és első vonalbeli szer hideg típusban (10). Terápiás hatását humán monoklonális antitestként, a CD20 antigénhez kötődve fejt ki, tartós B-sejt-depléciót eredményezve a perifériás vérben (11). Splenectomy hatástalan és kevert formában egyáltalán nem ajánlott (8). Kevert típusú AIHA-val rendelkező betegek 77%-a csak rövid ideig tartó terápiát igényel. Szteroid terápiára jól reagálnak, de gyakran, az esetek 2/3-ban krónikus hemolízis alakul ki (4).

## Következtetések

Betegünk anamnézisében a néhány napja tartó ízületi fájdalom, mérsékelten emelkedett gyulladásos paraméterek, emelkedett LDH, súlyos hemolízis, hideg agglutinin jelenlétének hátterében újonnan diagnosztizált SLE okozta kevert-típusú AIHA állt. Erre a típusra jellemző módon, az időben alkalmazott nagy dózisú kortikoszteroid készítménnyel gyors klinikai javulást tudtunk elérni. Esetünk bemutatását azért tartottuk fontosnak, hogy felhívjuk a figyelmet egy nagyon ritka megjelenésű kórkép előfordulására.

## Summary

### Mixed- type autoimmune haemolytic anemia in childhood systemic lupus erythematosus – case report

Adrienn Molnár et al; Borsod-Abaúj-Zemplén County Central Hospital and University Teaching Hospital, Velkey László Child's Health Center, Pediatric Onco-hematology and Bone Marrow Transplant Unit, Miskolc

*Autoimmune haemolytic anemia occurs in 10 % of patients with systemic lupus erythematosus, in which the warm antibody incidence is much higher. A 12-year old girl, with a few days of joint pain was admitted. After admission suddenly signs of anemia, hemolysis were detected. Cold agglutinin, positive direct antiglobulin test (DAT), erythrocyte IgG and complement coverage were revealed behind the haemolytic anemia. By further examination mixed-type of autoimmune haemolytic anemia was proved, triggered by systemic lupus erythematosus complicated with cardiac and renal involvement. After initiation of corticosteroid therapy rapid improvement was found in hematological and rheumatological conditions. Our case report would like to draw attention to a rare phenomenon of childhood SLE with a mixed type of autoimmune haemolytic anemia.*

**KEYWORDS** autoimmune hemolytic anemia, AIHA, childhood, mixed type, systemic lupus erythematosus

## Irodalom

- Aladjidi N, Jutand M, Beaubois C, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia, *Pediatric Blood & Cancer* 2017; 64:e26683.
- Bijaya M, Mohammad ZA, Pranita K, et al. Cold agglutinin-induced hemolytic anemia as the primary presentation in SLE - A case report. *J Family Med Prim Care* 2019; 8:1807-8.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 0:1-13.
- Hill, QA, Stamps R, Massey E, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology* 2016; 176:395–411.
- Jakab J. Autoimmun hemolitikus anaemiák (AIHA), *Focus Medicinæ* 2013;15:33-40.
- Bass, GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13:560-4.
- Hirano Y, Itonaga T, Yasudo H, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with mixed-type fulminant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatrics International* 2016; 58:527-30.
- Jäger U, Barcellini W, Broome C, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews* 2020; 41:100648.
- Gormezano NWS, Kern D, Pereira OL, et al. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus* 2016; 26:426-30.
- Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Frontiers in Immunology*, 2020; 3:11:946.
- Kotani, T, Takeuchi T, Kawasaki Y, et al. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15:683-5.

### Útravaló tudnivaló

- A haemolyticus anaemia gyermekkorban ritkán lehet kevert típusú is, melynek hátterében mindig keresni kell, valamilyen krónikus betegséget.
- Előfordul, hogy az AIHA akár évekkel megelőzi az SLE diagnózist, esetünkben a gyermekkori SLE kezdeti tüneteként jelentkezett.
- Kevert AIHA-ban kortikoszteroidok elsőként választandó szerek, az időben, nagy dózisban alkalmazott kortikoszteroid készítménnyel gyors klinikai javulást lehet elérni.

### Tesztkérdések

#### 1. Az SLE-re nem jellemző?

- krónikus autoimmun betegség
- gyakori gyermekeknél
- bármilyen autoimmun betegséghez hasonló tünetek formájában manifesztálódhat
- hematológiai tünetek a gyermekkori SLE 50–70%-ban fordulnak elő
- kórosan termelődő többféle autoantitest és széles spektrumú többszervi érintettség

#### 2. Kevert típusú AIHA kezelésében elsőként választandó szer?

- rituximab
- kortikoszteroid
- IVIG
- plazmaferézis
- mikofenolát-mofetil

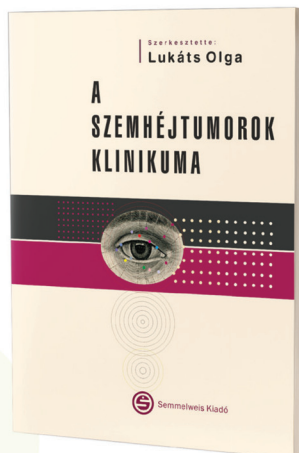
Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekeorvostarsasag.hu](http://www.gyermekeorvostarsasag.hu). A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

## Orvosi tan- és szakkönyvek

Lukáts Olga

### A SZEMHÉJTUMOROK KLINIKUMA

■ Ár: 3600 Ft



Sonkodi István

### ORÁLIS ÉS MAXILLOFACIÁLIS MEDICINA

■ Ár: 14 000 Ft



Tállay András

### AZ ARTROSKÓPOS SEBÉSZET TANKÖNYVE

■ Ár: 15 000 Ft

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

## Neurofibromatosis-2 egy esetünk kapcsán

**Cserháti Helga dr.<sup>1</sup>, Kovács Éva dr.<sup>1</sup>, Mellár Mónika dr.<sup>1</sup>,  
Móser Judit dr.<sup>1</sup>, Orbók Anna dr.<sup>1</sup>, Szamosújvári Judit dr.<sup>1</sup>,  
Dobner Sarolta dr.<sup>2</sup>, Merő Gabriella dr.<sup>3</sup>, Rosdy Beáta dr.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

<sup>2</sup> Dél-Pesti Centrumkórház, Budapest (Igazgató: Vályi-Nagy István dr.)

<sup>3</sup> SzSzBMK Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza (Igazgató: Adorján Gusztáv dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Cserháti Helga dr.

7623 Pécs, József Attila utca 7.

E-posta: cserhati.helga@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** A neurofibromatosis-2 viszonylag ritkán diagnosztizált betegség gyermekkorban, mert megjelenése gyakran atípusos. Esetünkben a kisdedkortól észlelt szemtünetek (chorioretinitis centralis, cataracta), a bőrtünetek (café-au-lait foltok) és több agyideg egyidejű érintettsége irányította a figyelmet a neurocutan betegségek felé. A célzott vizsgálatok (BERA, koponya- és teljes gerinc MR-vizsgálat) eredménye alapján állítottuk fel a diagnózist, amit később a genetikai vizsgálat is megerősített. Bár a gyermeknél a már kialakult tüneteket a kezelés nem tudta visszafordítani, a korai terápia lassítja a progressziót. A rendszeres, multidiszciplináris követés lehetővé teszi, hogy a korán felismert új tünetek kezelésével a beteg a jó életminőségét tovább megőrizhesse.

**KULCSSZAVAK** neurofibromatosis-2, neurocutan betegségek, vestibularis schwannoma, multiplex meningioma

### Esetismertetés

Egy 12 éves fiúgyermek esetét mutatjuk be, akinek családi anamnézise negatív. Zavartalan várandósságból spontán megindult koraszülés miatt a 29. gestációs hétre per vias naturales 1400 grammal, 8/8 Apgar-státusban született. Nasalis CPAP mellett adaptálódott, melyet 5 napig igényelt. Negyedik életnapon fellépő súlyos infekció miatt kombinált antibiotikum- és immunglobulin kezelésben részesült. A koponya ultrahangvizsgálata során II. fokú intraventricularis vérzés ábrázolódott. Kardiológiai vizsgálata pitvari septum defektust igazolt, ami 10 hónapos korára záródott. Pszichomotoros fejlődése korrigált korának megfelelően alakult. Koraszülöttsége miatt csecsemőkorától szemeszten ellenőrizték. 10 hónapos korától fénytörési hiba miatt szemüveget és váltott szemtakarást alkalmaztak. Jobb szemének takarását mindig nehezen viselte. 22 hónapos korában a bal szemén a maculában papilláris kiterjedésű, enyhén előemelkedő fehéres elváltozást láttak, melyet chorioretinitis centralisnak vélelmeztek. Toxoplasma-PCR negatív volt, Toxocara elleni kezelést kapott. Kontroll során regressziót észleltek. A leírt elváltozás azóta gyakorlatilag változatlan, pontos mibenléte tisztázatlan. 3 éves korában a jobb szemén cataractát vé-

lelmeztek, amely azóta nem progrediált. A szemtünetek etiológiájának tisztázása céljából anyagcsere-vizsgálatok történtek negatív eredménnyel. A koponya MR-vizsgálata során bal oldalon a bulbus hátsó felszínén részben a papillára is ráterjedő 6×1mm-es bedomborodás ábrázolódott, mely minimális kontrasztanyag-halmozást mutatott.

A gyermek távolabbi anamnézisében visszatérő obstruktív bronchitis és adenotomia szerepel. Közel hatéves korában egy mandulagyulladás után hangja rekedtté, erőtlenné vált, mely a betegség gyógyulása után sem szűnt meg. Fül-orr-gégészeti vizsgálata organikus hátteret nem talált. Mivel a tünetek egybeestek kistestvére születésével, pszichés eredetűnek tartották. Logopédiai fejlesztés mellett beszéde javult. Hét és fél éves korában infekció provokálta alkalmi konvulziója zajlott.

10 éves korában lázas betegség kapcsán többször hányt és pár másodpercre elvesztette az eszméletét. Neuroinfekció gyanúja miatt ekkor lumbal-punctio történt, mely idegrendszeri gyulladást nem igazolt. Ekkor neurológiai statusában strabismus convergenst, rekedt, halk hangot, balra deviáló nyelvet, bal oldali nyelvfél atrophiją és fasciculációját, valamint izomerő-csökkenést találtak. Kikartott próbákat csak rövid ideig végezte. Betegsé-

ge után hangja és köhögése napról napra gyengébbé vált. Fül-orr-gégész ekkor írta le először a bal oldali nervus recurrens paresisét. Szerológiai vizsgálata borreliosiszt nem igazolt. A klinikai kép felvette myasthenia gravis gyanúját, melyet az emelkedett acetilkolin-receptor elleni antitest titer (beteg titere 1,3 nmol/l, norm. <0,5 nmol/l) megerősíteni látszott. Pyridostigmin kezelést kezdtek, amely mellett azonban lényeges klinikai javulás nem mutatkozott.

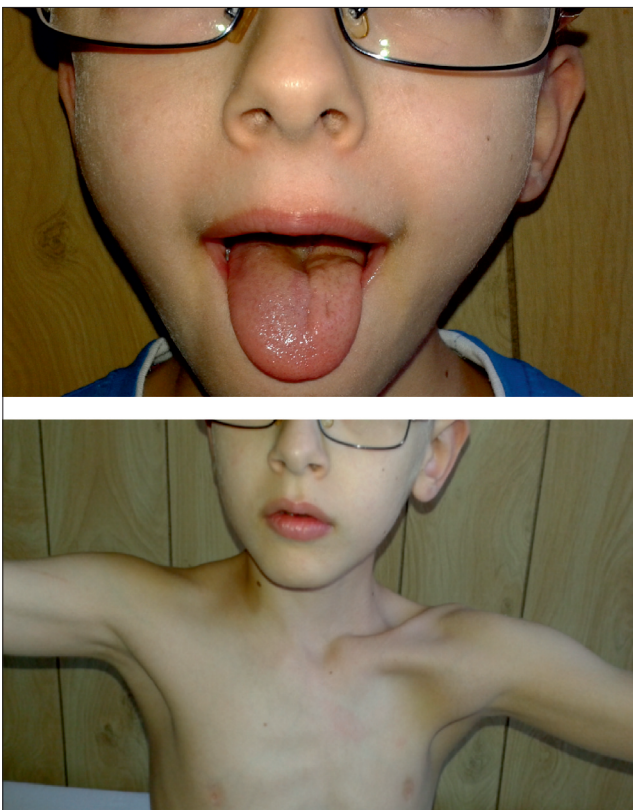
A gyermek három hónappal később a szülő kezdeményezésére kivizsgálás céljából került felvételre osztályunkra. Testén három 1–2 cm átmérőjű café-au-lait foltot láttunk, neurológiai statusából balra biccentett ferde fejtartás, alacsonyabban álló bal váll, scapula alata, konvergáló strabismus alternans, renyhébb garatreflex, aszimmetrikus lágy szájpad, nehézkes nyelés, levegős, rekedt hang, balra deviáló nyelv emelhető ki. Nyelve bal oldala atrophias volt, fasciculált, a bal oldali m. sternocleidomastoideus és trapezius felső része szintén atrophias volt, ereje csökkent (1. ábra). Belső szervi státusában kóros eltérést nem találtunk. Laboreredményei a normál tartományban voltak. Szemészeti vizsgálata során a kisded kora óta követett elváltozásokon kívül kóros nem volt. Echokardiográfián kis tricuspidalis regurgitatio ábrázolódt. A tervezett elektrofiziológiai vizsgálatok előtt a pyridostigmint fokozatosan leépítettük, amelyre tünetei nem változtak. A klinikai kép és az elektrofiziológiai vizsgálatok alapján a myasthenia

gravis diagnózisát megerősíteni nem tudtuk, a pyridostigmin további szedését nem javasoltuk. (A mérsékelt emelkedett acetilkolinreceptor elleni antitest titer háttérben fals pozitivitást vélelmeztünk, amit okozhatott keresztreakció vagy a mintavételt megelőző altatás is.) A bal oldali IX–XII. agyidegek érintettsége, a szemetünetek és a café-au-lait foltok alapján neurocutan betegség lehetősége vetődött fel.

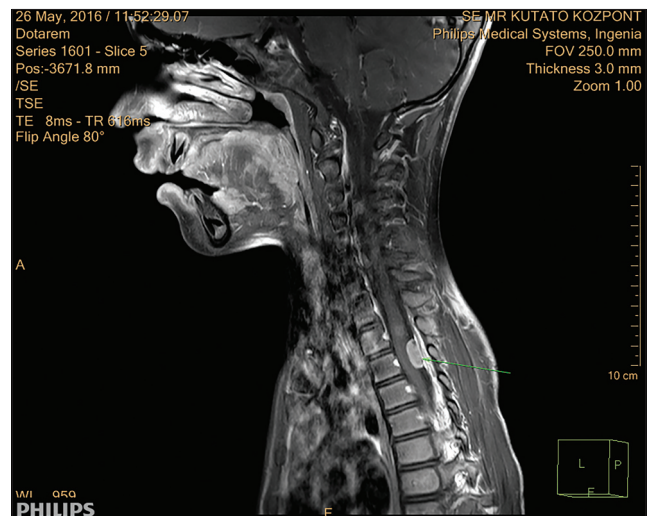
Kontrasztanyagok koponya és nyaki gerinc MR-felvételén jobb oldalon frontálisan és parietálisan a subcorticalis fehérállományban látszottak jelzavarok. A thoracalis III. csigolya magasságában intraduralisan jól körülhatárolt, kontrasztot halmozó solid elváltozás ábrázolódt, amely a gerincvelőt komprimálta (2. ábra). A VIII. agyideg mindkét oldalon kiszélesedett (3. ábra). BERA vizsgálat kétoldali retrocochlearis laesiót mutatott.

10 és fél éves korában az OKITI-ben a Th. III. csigolya magasságában látott intraduralis, extramedullaris tumor eltávolításra került. A szövettan meningeomát igazolt. Az ott elvégzett kontroll MR-vizsgálat a kétoldali vestibularis schwannomát megerősítette. Az alsó agyidegek érintettségének következtében fellépett tünetegyüttes háttérben nem talált eltérést. A lumbalis III. csigolya magasságában jobb oldalon foraminalis schwannoma ábrázolódt.

Mindezek alapján a neurofibromatosis-2 diagnózisát felállítottuk, amit később genetikai vizsgálat is megerősített (NF2 génben patogén heterozigóta mutáció, c.1198C>T). A gyermeket a Semmelweis Egyetem II. Számú Gyermekgyógyászati Klinikáján onkológiai gondozásba vették. Rendszeres szemészeti, audiológiai, neurológiai és idegsebészeti ellenőrzés alatt áll. Kontroll MR-vizsgálatok során fél évvel később a CIII., CV. csigolyák, újabb fél év



1. ábra: Lásd a szövegben



2. ábra: Sagittális kontrasztos T1 mérés a felső háti gerincről (Th.III. magassága), melyen az látszik, hogy a myelont dorsál felől komprimálja egy intraduralis kontraszthalmozó térfoglalás. (Meningeoma)





**3. ábra:** Axialis kontrasztos T1 mérés a belső hallójáratok régiójáról. Mindkét belső hallójáratban apró, halmozó térfoglalás látható (vestibularis schwannoma)

múlva a ThI. és ThIV. csigolyák magasságában jelent meg új laesio. Az alapbetegség manifesztációjának kiterjedésére tekintettel a gyermek 11 éves korában bevacizumab és m-TOR-gátló temsirolimus kezelést kezdtek. Szemészeti tüneteiben változás nincs, hallása nem romlott. Neurológiai statusában novum a bal oldali m. supra- és infraspinus atrophija, a bal szemhéj ptosis és a gyermek hangjának további erőtlenedése.

## Megbeszélés

A neurofibromatosis-2 autoszomális dominánsan öröklődő betegség, génje a 22 kromoszóma hosszú karjának 12 lokuszán lévő *NF2* gén, ami a neurofibromin-2-t, más néven merlint kódolja. Ez egy sejtmembránhoz kötődő fehérje, ami tumorszuppresszorként működik. A génhiba többszörös idegrendszeri tumorra hajlamosít. A klinikai kép változó. Jellemzően 20 éves kor körül jelennek meg a tünetek.

Bilateralis vestibularis schwannoma, más néven acusticus neurinoma az esetek 90–95%-ában fordul elő.

Tinnitust, hallásvesztést és egyensúlyzavart, medial felé terjedve agytörzsi kompressziót, hydrocephalust okozhat. 24–51%-ban tapasztalható schwannoma a többi agyidegen. Meningeoma gyakran multiplex, leggyakrabban intracranialis vagy intraduralis, extramedullaris elhelyezkedésű. Gerinctumorkok közül leggyakrabban schwannoma észlelhető, mely a hátsó kötélből indul ki, ha extraforaminalisan is terjed, súlyzó alakú. Intramedullarisan ependymoma fordulhat elő. Mononeuropathia gyakran érinti a n. facialis. Polyneuropathia nem kapcsolódik közvetlenül a látott tumorokhoz. Súlyos izomsorvadást tud okozni.

Szemtünetek közül a posterior subcapsularis lencsehomály a leggyakoribb, mely az esetek 60–81%-ában fordul elő. Epiretinalis membrán, ritkábban retinealis hamartoma és nervus opticus meningeoma okozhatnak látászavart.

Intracutan tumorok az esetek mintegy kétharmadában jelentkeznek: gyakrabban schwannoma, ritkábban neurofibroma. Subcutan tumorok gyakran az idegek lefutása mentén tapinthatók. Plaque-like laesio és café-au-lait foltok is előfordulnak.

Gyerekeknél az *NF2* megjelenése gyakran atípusos, súlyosabb.

A diagnosztikai kritériumokban az 1. táblázatban látható tünetek szerepelnek különböző kombinációban (1). Kiemelendő, hogy a kétoldali vestibularis schwannoma előfordulása esetén már felállítható a diagnózis.

A diagnózist megerősíti az *NF2* gén patogén mutációjának kimutatása a vérből vagy két különböző tumorból azonos mutáció kimutatása.

**1. táblázat:** Neurofibromatosis-2 diagnosztikai kritériumok

| Kétoldali vestibularis schwannoma |    |                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Első fokú rokonnál <i>NF2</i>     | és | <ul style="list-style-type: none"> <li>egyoldali vestibularis schwannoma VAGY</li> <li>minimum kettő: meningeoma, schwannoma, apendymoma, juvenilis cataracta</li> </ul>                    |
| Egyoldali vestibularis schwannoma | és | <ul style="list-style-type: none"> <li>minimum kettő: meningeoma, schwannoma, apendymoma, juvenilis cataracta</li> </ul>                                                                    |
| Többszörös meningeoma             | és | <ul style="list-style-type: none"> <li>egyoldali vestibularis schwannoma VAGY</li> <li>az alábbiak közül legalább kettő: meningeoma, schwannoma, apendymoma, juvenilis cataracta</li> </ul> |



NF2 betegek korai azonosítása fontos, hogy megelőzhessük a betegség megjelenéséhez köthető komplikációkat. Gondozásukat multidiszciplináris team végzi.

A vestibularis schwannoma terápiájának célja a funkció megőrzése, agytörzsi kompresszió, hallásromlás, nervus facialis diszfunkció megelőzése. Műtéti megoldása nehéz, mert gyakran multifocalis a tumor és involválja a nervus facialis rostjait. Egyes tumorokat sztereotaxiás sugársebészettel oldanak meg. A sugárterápia sporadikus acusticus neurinomában sikeres, de utána a második tumor gyakorisága nő. Egyes tumorokat gamma-késsel távolítanak el. Súlyos hallásromlásban cochlearis vagy agytörzsi implantátumot ültetnek be. A meningeomákat és gerinctumorsebészeti úton távolítják el, ritkán van szükség sugárterápiára.

Célzott terápiás kísérletek közül a bevacizumab (humanizált monoklonális antitest) szelektíven kötődik a vascularis endothelialis növekedési faktorkhoz, indukálni képes a tumor regressziót és a hallás

javulását. Hatékony cysticus ependymomákban is (2). Az everolimussal, ami egy mTOR inhibitor, változóak az eredmények. A szintén mTOR-gátló temsirolimust a bevacizumabbal kombinálva 33%-os tumorméret-csökkenést értek el NF2-ben szenvedő betegnél (3). Tirozin-kináz-inhibitorok közül a lapatinib fázis II. vizsgálatban 17-ből 4 esetben volt hatásos. Az imatinibbel, az axitinibbel fázis II. vizsgálatok folynak felnőttekben. Erlotinibbel is voltak próbálkozások, de retrospektív tanulmány szerint nem volt hatékony.

A neurofibromatosis prognózisa kedvezőtlen: annak ellenére, hogy a betegeket szorosan követik és minden talált eltérés esetén agresszív a kezelés, jelentős morbiditással és rövidebb túléléssel jár együtt. A NF2-höz társult vestibularis schwannoma gyakran multifocalis, lobularis, így a sporadikus formánál nehezebb a kezelése, a páciensek jelentős hányada megsüketül. A VIII-as agyideg érintettsége miatti rossz egyensúly, a látászavar és az izomgyengeség miatt sok beteg fiatal felnőtt korára tolószékbe kényszerül.

## Summary

### Neurofibromatosis type 2 – case report

Helga Cserhádi et al; Heim Pál Children Hospital, Budapest

*A diagnosis of neurofibromatosis type 2 (NF2) comes with many questions and concerns in childhood, because the atypical appearance of the disorder. Our case has eye-symptoms (central chorioretinitis, cataracta), skin abnormalities (CAL spots) and more simultaneous cranial nerve dysfunctions from an early age, which focused our attention to the possibility of a neurocutan disease. The targeted investigations (BERA, cranial/brain and whole spine MRI) established the correct clinical diagnosis and later the molecular diagnostic confirmed the diagnosis of NF2. However the appropriate therapy could not reverse the formed symptoms, the early targeted evaluation management could decelerate the progression. A frequent and multidisciplinary follow up may provide the treatment of the early recognized symptoms and give a chance for children to have a longer and better life.*

**KEYWORDS** Neurofibromatosis type 2, neurocutaneous disorder, vestibular schwannoma, multiplex meningiomas

## Irodalom

1. Evans DG, King AT, Bowers NL, et al: Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing. *Genetics in Med.* 2018; 1
2. Kissil JL, Blakeley JO, Ferner RE, et al: What's new in neurofibromatosis? Proceedings from the 2009 NF Conference: new frontiers. *American journal of medical genetics Part A.* 2010; 152A(2):269–283.
3. Subbiah V, Slopis J, Hong DS, et al: Treatment of patients with advanced neurofibromatosis type 2 with novel molecularly targeted therapies: from bench to bedside. *Journal of clinical oncology.* 2012; 30(5):e64–68.

### Útravaló tudnivaló

- Szem-, bőr- és idegrendszeri tünetek együttes fennállása esetén gondoljunk neurocutan megbetegedésre.
- NF2 betegek korai azonosítása fontos, hogy megelőzhessük a betegség megjelenéséhez köthető komplikációkat.
- Az NF2 betegek multidiszciplináris gondozása elengedhetetlen. Javasolt évenkénti neurológiai vizsgálat, BERA vizsgálat, szemészeti vizsgálat, koponya- és teljes gerinc MR-vizsgálat.



## Tesztkérdések

### 1. A neurofibromatosis-2 diagnosztikai kritériuma, kivéve:

- a) Kétoldali vestibularis schwannoma
- b) Egyoldali vestibularis schwannoma és minimum 5 café-au-lait folt
- c) Egyoldali vestibularis schwannoma és elsőfokú rokonál előforduló neurofibromatosis-2
- d) Egyoldali vestibularis schwannoma és többszörös meningeoma előfordulása

### 2. Melyik állítás igaz a neurofibromatosis-2-re?

- a) Jó prognózisú betegség
- b) Jellemzők a café-au-lait foltok, a hónali szeplők és az opticus glioma
- c) A tumorszuppresszorként működő merlin kódoló gén mutációja okozza
- d) Jellemző a Lisch-csomó jelenléte

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

## Tallózó

A kis edényekben nevelhető növények szerepe a hospitalizált gyermekek fizikális és neuropszichológiai gyógyulására

The role of dish gardens on the physical and neuropsychological improvement of hospitalized children. Yar MA, Kazemi F. The role of dish gardens on the physical and neuropsychological improvement of hospitalized children. Urban For Urban Green. 2020; 53: 1-10.

### Józsa Tamás dr.

E-posta: [tamasjozs2@gmail.com](mailto:tamasjozs2@gmail.com)

A kórházi tartózkodás minden gyermek és fiatal számára fokozottan megterhelő lélektani élmény, amelynek alapja a szülőtől-gondozótól történő átmeneti vagy tartós szeparáció. Könnyen maradandó pszichés károsodást eredményezhet, ha az ottani segítők, a tágabb értelemben vett környezet nem csökkenti megfelelően az elszennvedett distresszt. Ennek hatására állítja egyre több vizsgálat a fókuszába, hogyan lehetne növelni a hospitalizációs időszak során fennálló jól-létet (well-being). Mindezeknek csak egy része fókuszál a megfelelő orvos-beteg, orvos-szülő, orvos-személyzet kapcsolatra és annak javítására. Felfutóban van ugyanis a környezetpszichológia azon elképzelése, hogy könnyen és nagyobb költségvonzat nélkül is ergonomikusabbá tudjuk tenni a kis betegeket akár hetekig, hónapokig vendégül látó miliót. Minderre különféle szempontból irányultak törekvések: próbálkoztak több szórakoztató-technikai eszköz, játék beszerzésével; koncentráltak a színek harmonizálására, a terek növelésére, a lehetőség szerinti minél több privát szféra kialakítására; de az egyik leginkább hatékony és felhasználóbarát lehetőségnek az „indoor plants” (benti növények) minél nagyobb számban történő terjesztése bizonyult. Ez utóbbi megközelítés egyik válfaja az ún. dish gardenek kialakítása, amely magyarul annyit tesz: kis edényekben nevelhető növények. Ezek számos szempontból növelik az intézményi tartózkodás során tapasztalt életminőséget. Nemcsak gyönyörködni lehet bennük (passzív szerep), hanem locsolni, gondozni, ültetni is aktívan nevelni is őket, amennyiben ehhez rendelkezésre állnak a megfelelő kerektek. Átmeneti tárgyként egyaránt funkcionálhatnak: a gyermek kötődhet hozzá, elnevezheti, beszélhet vele, amely csak elsőre és csak a felnőtteknek hathat furcsán. Felelős-

ségérzetük átirányítódik egy „másikról” történő gondoskodásra, s így akár fantáziaszinten is elaborálhatják, feldolgozhatják azt a fajta feszültséget, amely nap mint nap éri őket (például ők gyógyíthatják meg az elszáradóban lévő virágot a kis locsolókanna segítségével). A dish gardenek fenntartásának környezetbarát mivoltát tovább növeli, hogy még cserepet sem igényelnek: bármilyen használt tárolóeszköz alkalmas a kialakításukra. Hatékony intervenciónak bizonyulhat továbbá a kevésbé mobilis betegek aktivizálására (akik a kertbe, udvarra valamilyen oknál fogva nem szívesen mennek ki, vagy nem is tudnak); a figyelmük megfelelő irányba történő terelésére (így csökken az önmonitorozó tevékenységük, a fájdalomra történő összpontosításuk), valamint növekedhet a kompetencia-érzésük is. A pozitív disztrakció mentén továbbá szubjektíven „feledkezhetnek” el a szorongásról, anticipált félelmekről, a magány érzéséről.

Jelen tanulmány középpontjába egy 122 000 m<sup>2</sup>- en elterülő, hatemeletes kórház állottak. A vizsgálat célja az volt, hogy objektívizálják, a 6–15 éves korosztály esetében valóban hatékonyan bizonyulnak-e a fenti alapvetések mentén létrehozott dish gardenek, azaz már önmagában is gyógyító-e egy 10×30 cm-es növény-konstelláció. A kontroll csoport gyermekei a megszokott kórtermekben, a vizsgálati alanyok pedig dish gardennel felturbózott szobákban kerültek elhelyezésre (egyenként 72 óráig). A vizsgálat során több gyermek- és szülői kérdőívvel dolgoztak (ezek kitértek a gyermek pszichés, viselkedésszerű és neurológiai státuszára), emellett számszerű életfunkciókat is mértek (pl. systolés és diastolés vérnyomás, légzésszám, pulzusszám). Figyelték továbbá olyan, nehezen kvantifikálható mutatókat, mint amilyen a gyermekek beszélgetésének topikjai (mennyit szerepelnek benne ezek a növények); festményeik, művészetterápiás alkotásaik témája stb.

A kapott eredmények azt mutatják, hogy már csak a dish garden nézése is pozitív hatással volt a fizikális és mentális egészségmutatókra. Utóbbiak voltak azok, amelyek változása ilyen rövid idő alatt jobban detektálható volt (alacsonyabb szorongás- és depressziószint; a nyugalom és relaxáltság érzésének növekedése; fájdalommal összefüggő distressz és krónikus kimerülés csökkenése), de a vizsgálatban a szomatikus paraméterek is jelentős javulást mutattak. Összefoglalásként megemlítenéd tehát, hogy már egy ilyen apró, a természetet a mesterséges környezetbe visszacsempésző momentummal is mennyit tehetünk a gyógyulás elősegítéséért.



# Mózes és a kitett gyermekek

## Harmat György dr.

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

E-posta: gyharmat1951@gmail.com



1. kép: Tajgetosz hegye Fotó: Universal History Archive / Getty Images Hungary



2. kép: Plutarkhosz (Khairóneia, isz. 46/48 – Khairóneia, 125/127)

A gyermekszületés – akárcsak manapság, az ókorban is – nemcsak örömet okozott, hanem sok helyen gondot is jelenthetett.

Az ókorban a görög városállamokban a gyerekek magas természetes halandóságán kívül a gyermekkitevés is sok áldozatot követelt. Az utóbbi leggyakrabban olyan esetekben történt, amikor a csecsemő testi hibával született vagy törvénytelen volt. Sok esetben egyéb okai is voltak, például szegénység, rossz előjelek és babonák, vagy a család egyszerűen nem kívánta a leánygyermeket. A kitévéssel nem feltétlenül a gyermek megölése volt a cél, hiszen gyakran olyan helyekre rakták ki, ahol más rátalálhatott.

A Tajgetoszról ledobált csecsemők történetének ősforrása Plutarkhosz görög krónikás – vagy a római állampolgárként kapott nevén, Lucius Mestrius Plutarchu – a műveit a 2. század elején írta, vagyis jó 500 évvel élt Spárta fény-

kora után. Krónikáit a fél évezrednyi szájhagyomány által eltorzított történetekre alapozta. Az újszülöttekkel Spártában nem az apa, hanem a közösség rendelkezett, a csecsemőket be kellett mutatni a törzsek véneinek. Ha egészséges volt, a bölcsek utasították az apát, hogy nevelje fel, „de ha időtlen vagy nyomorék volt, bedobták a Taügetosz Apotheia nevű szakadékába” – A görög eredetiben azonban nem ez szerepel, hanem „kivítették a Taügeton Apothetai nevű, szakadékos helyére”.



3. kép: Jean-Pierre Saint-Ours: A gyermekek kiválasztása Spártában (Forrás: en.wikipedia.org)





4. kép: Mózes a fáraó leányához kerül (miniaturarészlet az Eadwine Psalteriumból, Cantenbury, 1150 ancient-egypt-online.com)

2007-ben egy görög régészeti expedíció oszlatott el minden kérdést. Öt éven át kutattak a hegy körül, és összesen 46, a spártai korból származó emberi maradványt találtak. A csontok azonban egytől-egyetig felnőttekhez tartoztak, jellemzően 18 és 35 év között. A történészek úgy vélik, a Tajgetosz szakadéka kivégzőhely lehetett, ahol bűnözők lelték a halálukat.

A gyermek számára végül szerencse kérdése volt, hogy megtalálták és felnevelték-e őket. Akiket örökbe fogadtak, adott esetben jobb sorsra számíthattak, mint amit a vér szerinti szülők biztosítani tudtak volna, ugyanakkor sokukból lett gladiátor vagy prostituált. A gyerekek a ház körüli munkákban, az állatokra való vigyázásban, növények szedésében vagy a városi kézműves munkákban segítettek, sőt a lányok akár a család vér szerinti gyerekeinek felnevelésében is szerepet vállalhattak. A kitevés leggyakoribb helyei a hegyoldalak, az út menti szakaszok és az erdők voltak, másokat vízre tették egy kosárban.

Mózes (Kr. előtt 13. század) történetében is ez jelenik meg az egyiptomi fogság elbeszélésében (Mózes II. könyve). Népe nomád életet élő családokból állt, melyek az éhség elől menekülve Egyiptomban

telepedtek le atyjukkal, Jákobbal, azaz Izraellel. Évtizedeken át békében éltek együtt egyiptomi szomszédaikkal.

II. Ramszesz (Kr.e. előtt 13. század) fáraó azáltal akarta uralma alatt tartani az izraeliták közösségét, hogy rabszolgákká tette őket, majd megparancsolta a héber bábáknak, hogy öljenek meg minden újszülött fiúcsecsemőt (2Mózes 1:8–10, 13, 14). Egy izraelita házaspár, Amrám és Jokébed nem félt a fáraó rendeletétől, Jokébed fiút szült, akire később azt mondták, hogy „*nagyon szép volt, az Isten szemében*”. A fáraó később elrendelte: „*Minden újszülött fiút dobjatok a Nílusba*” (2Mózes 1:22). Három hónap után Mózes a szülei már nem tudták tovább rejtegetni. Mivel nem volt más választásuk, cselekedniük kellett. Jokébed a csecsemőt egy papiruszkosárban a Nílus vízére bocsátotta. Jokébed csecsemőjének sorsa nem a véletlenre volt bízva. Az asszony „a nád közé tette [a ládát] a Nílus partján”. Ez valószínűleg olyan hely volt, ahol remélte, hogy rátalál majd valaki. És tényleg, arra ment a fáraó lánya fürödni, talán mert rendszeresen járt oda (2Mózes 2:2–4). A fáraó lánya gyorsan felfedezte a ládikát. „*Amikor kinyitotta, meglátta a gyermeket, és lám, a kisiú sírt. Ő pedig szájalomra indult iránta, és ezt mondta: »A héberek gyermekei közül való ez.«*” Az egyiptomi hercegnő úgy döntött, örökbe fogadja (az egyiptomi vallás azt tanította, hogy jó tettekre van szükség ahhoz, hogy valaki belépjen az égbe). Bármilyen nevet adtak is a kisiúnak eredetileg a szülei, az rég feledésbe merült. Ma az egész világ azon a néven ismeri, melyet nevelőanyja adott neki: Mózes (2Mózes 2:5–10) – Mosze – jelentése „fia valakinek”.

A nők örökbe fogadhattak gyermekeket. Egy örökbefogadásról szóló ókori papirusz egy olyan esetet dokumentált, melyben egy asszony a rabszolgáit fogadta örökbe. A Szentírás viszont arra utal, hogy Mózes nővére, Mirjam okosan úgy intézte, hogy Mózes tulajdon édesanyja, Jokébed dajkálja.

„*Fogd ezt a gyermeket és szoptasd – neveld fel nekem*” – mondta a fáraó lánya.

Arról, hogy Mózes édesanyját dajkaként felfogadták, az The Anchor Bible Dictionary így ír: „*A Mózes vér szerinti anyjának adott fizetség, hogy dajkálja őt, hasonlít a mezopotámiai örökbefogadási szerződésekben leírt rendelkezésekre.*”

A történet számos festő művében megjelenik, természetesen az adott kornak megfelelő ábrázolásban.

**Irodalom:** Mózes II. könyve, The Anchor Bible Dictionary



5. kép: Raffaello Santi: Mózes megtalálják a víznél