

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

- Állásfoglalás az újszülöttkori pulzoximetriás szűrések bevezetésére
- Fabry-betegség – diagnosztikai útmutató
- Thrombocytosis a gyermekkorban
- A Duchenne típusú izomdystrophia tüneteinek korai felismerése
- Inszulin öngyilkossági kísérlet
- Bronchitis plastica fibrinosa sikeres gyógyítása szívatültetéssel

Gyermekegyógyászat

„Az az ember, aki nem olvas könyvet,
semmiben sem különbözik attól az embertől,
aki nem tud olvasni.”
Mark Twain

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtktára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

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

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczy@gmail.com	Kovács Tamás	kovacs@med.unideb.hu
Balajthy András	andras.balajthy@med.unideb.hu	Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Cseh Áron	cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu	Laki István	gyermektudo@gmail.com
Dezsőfi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu	Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Erhardt Éva	erhardt.eva@pte.hu	Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Fogarasi András	fog. andras@gmail.com	Nemes Éva	enemes@dote.hu
Halász Zita	halaszszita@gmail.com	Nyul Zoltán	zoltan.nyul@aok.pte.hu
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorkhaz.hu	Pászthy Bea	drpaszthybea@gmail.com
Hollódy Katalin	katalin.hollody@aok.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@dote.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@dpckorkhaz.hu
Kovács Márta	kovacsm1011@gmail.com		

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GÉGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

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

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

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

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

Szerkesztő: Vincze Judit dr.
Telefon: 210-4410, 06-20221-4185
E-posta: vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu

Grafika: Ángyán Gergő

Hirdetésszervező: Kovács Veronika
Telefon: 210-4403, 06-20221-5265
E-posta: kovacs.veronika@kiado.semmelweis-univ.hu
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomta és kötötte: Érdi Rózsa Nyomda Kft.

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (5000 Ft, nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 8200 Ft/év + postaköltség. Megrendelhető az MGYT-nél.

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

CÍMLAPKÉP: ANYA-, ÚJSZÜLÖTT- ÉS CSECSEMŐÁBRÁZOLÁS A KÉPZŐMŰVÉSZETBEN II. (LÁSD 126. OLDAL):
Szoftatő anya (római szobor), Marcus Cornelius Statius síremléke (Louvre múzeum),
Ismeretlen nőnek állított dombormű (stele) a római korból (British múzeum)

NECROLOG

In memoriam Dr. Lakatos Lajos (1942–2021) 67

ÁLLÁSFOGLALÁS

Állásfoglalás az újszülöttkori pulzoximetriás szűrések bevezetésére Magyarországon

Tálosi Gyula dr., Gyarmati Judit dr., Kovács Tamás dr. 69

DIAGNOSZTIKAI ÚTMUTATÓ

Fabry-betegség – diagnosztikai útmutató

Kovács Árpád Ferenc dr., Ponyi Andrea dr., Constantin Tamás dr., Kovács Gábor dr., Németh Krisztina dr., Varga Edit dr., Lengyel Anna dr., Pinti Éva dr., Bereczki Dániel dr., Kádár Krisztina dr., Medvecz Márta dr., Anker Pálma, Erdős Melinda dr., Molnár Mária Judit dr., Müller Veronika dr., Seres Éva dr., Müllner Katalin dr., Széchei Rita dr., Vastagh Ildikó dr., Reismann Péter dr., Gyimesi Tamás dr., Nyolczas Noémi dr., Noszek László dr., Hadzsiev Kinga dr., Faludi Réka dr., Wittmann István dr., Takács Hedvig dr., Sepp Róbert dr., Maródi László dr., Fekete György dr. 73

Fabry disease – diagnostic guideline

DERMATOLÓGIAI SAROK

Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha–Habermann-betegség)

Mammel Marianna dr., Kerekes Kamilla dr., Harangi Ferenc dr. 85

Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha–Habermann disease)

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Obesitas és gastroesophagealis reflux betegség gyermekkorban – valós probléma?

Andrási Zita, Gaál Zsuzsanna dr., Nemes Éva dr., Müller Katalin Eszter dr., Felszeghy Enikő dr. 89

Obesity and gastroesophagealis reflux disease in childhood – is it a real problem?

Thrombocytosis a gyermekkorban

Rényi Imre dr., Kovács Gábor dr. 95

Thrombocytosis in childhood

A Duchenne típusú izomdystrophia tüneteinek korai felismerése

Liptai Zoltán dr. 98

Early recognition of Duchenne muscular dystrophy

ESETISMERTETÉS

Invaginatio koraszülöttekben – esetbemutatás

Andorka Csilla dr., Bokodi Géza dr., Brandt Ferenc dr., Dobi Marianna dr., Varjú Ferenc dr., Szöllős Anna dr., Haskó Zita dr., Kiss Imre dr., Seszták Tímea dr., Szabó Miklós dr., Kálmán Attila dr. 102

Intussusception in preterm infants – case report

Diagnosztikai nehézségek egy arteria mesenterica superior szindrómás gyermek esete kapcsán

Fang-Tóbiás Adrienn dr., Mona Tamás dr. 106

Diagnostic difficulties in the case of a pediatric artery superior syndrome 109

Inzulin öngyilkossági kísérlet

H. Nagy Katalin dr., Soltész Gyula dr. 111

Insulin Suicide Attempt in an Adolescent Boy

Családi halmozódást mutató gyermekkori diabetes mellitus differenciáldiagnosztikai problémái

Ferencz Márk dr., Barkai László dr. 116

Differential diagnostic problems of hereditary diabetes mellitus in children and adolescents

Bronchitis plastica fibrinosa sikeres gyógyítása szívátültetéssel

Gács Éva dr., Simon Gábor dr., Tóth G. Ágnes dr., Kémenes Anna dr., Lanszki Judit dr., Ablonczy László dr. 121

Successful treatment of cast bronchitis by heart transplantation

KÉPZŐMŰVÉSZET

Anyá-, újszülött- és csecsemőábrázolás a képzőművészetben II.

Harmat György dr. 127

TALLÓZÓ

COVID-19-cel hospitalizált gyermekek, adolescensek és multiszisztémás gyulladás szindrómás gyermekek mucocutan tünetei és kapcsolódó klinikai jellemzői (Harangi Ferenc dr.) 88

A Chron-betegséggel küzdő gyermekek művészetterápiás megsegítésének lehetősége – esettanulmány (Józsa Tamás dr.) 120

In memoriam Dr. Lakatos Lajos (1942–2021)

Szomorúbb, szürkébb a világ, mert Lakatos Lajos professzor úr már nem elérhető...

...pedig olyan megvidámító és inspiráló volt felhívni vagy beugrani Hozzá, meg egyáltalán, tudni, hogy van, ötletet meríteni a történetéből.

Kevesebben ismerték közlelő a magyar gyermekorvosok, intenzívesek és neonatológusok közül, mint akiknek szüksége lett volna rá. Valahogy a közkórházi lét még mindig olyan irgalmatlanul távoli a fővárosi és klinikai központú gondolkodásunktól, hogy nagy értékek maradnak lokálisak. Most még legalább évente van egy-egy nagy kongresszusa a magyar gyermekorvosoknak, ahol találkozhatunk egy-egy rejtett ikonnal (mert Ő jópárunknak az volt) – meg kellene tartanunk ezt a jó szokásunkat, bármennyire is fragmentálódik a hivatásunk! Öröm, hogy legalább 2019 őszén Egerben az ország gyermekorvosai előtt még időben átvehette a jól megérdemelt Kerpel-Fronius Emlékérmét, és tarthatott egy csak rá jellemzően szellemes és szabadszájú, virtuóz előadást. Egy kis „lajosos” élmény így jutott még, szinte búcsúzóul azoknak, akik rászánták azt a félórát. Bepillantás ebbe az egyedi élménybe a hivatalos bár, de rá jellemzően nem szokványos rövid önéletrajza:

„Nevem: Lakatos Lajos. 1942 február 22-én születtem Debrecenben, a régi DEMKE épületében, kétszeresen nyakamra csavarodott köldökökzinórral... 5 éves koromban, szinte egész életemet meghatározó orvosi műhiba áldozata lettem: egy traumás térsérülést a család ismerős professzora gonitis tuberculosának minősített, ami 6 évig tartó, csípőtől talpig érő gipszkötést („nyugalomba helyezés”) jelentett. Ennek köszönhetően „siralmas” gyermekkor jutott osztályrészemül: első elemibe pl. nem jártam; írni harmadikos koromban tanultam meg; a magyar helyesírást pedig csak a gimnáziumban sajátítottam el. A „nyakamba szakadt” rengeteg szabad időt szerencsére jól kihasználtam: 8 éves koromban már egy egész könyvtárat „kiolvastam”, s könyvekből, folyóiratokból egyedül sakkoztam. Miután Papp Károly Professzor Úr (az 50-es évek elején még adjunktus) megszabadított a gipsztől, a sakban elért mesterjelöltségemet és NBI-es csaptagságomat megtartva, megyei első osztályú fut-



ball-gárda tagjaként is sportoltam úgy, hogy az egyik (gipszes) lábam 3 cm-rel hosszabb volt a másiknál (kanyarfutáskor „jól jött”). A labdarúgást szintén orvosi műhiba miatt kellett abbahagynom, miután először szívinfarktust, majd bal Tawaraszár-blokkot, végül WPW-szindrómát állapítottak meg. Szerencsére öreg koromra kinőttem őket. Az orvosi hivatás választását végeredményben ezek a műhibák alapozták meg, miután a várótermek gyakori vendégeként sokszor eszembe jutott: mennyivel jobb a „másik oldalon”. Iskolai tanulmányaimat – beleértve az egyetemi éveket – végig kitűnő eredménnyel abszolváltam, amellett, hogy elnyertem a jó tanuló, jó sportoló kitüntetését is. Régi vágyam teljesült, és a gyermekklinikán kezdettem el dolgozni, ahol a „ranglétrán” viszonylag könnyen és gyorsan kapaszkodva, címzetes egyetemi tanári és habilitált doktori címeket szereztem. 1988-ban kineveztek az újonnan alakult Kenézy Kórház Gyermekosztályának élére, miközben a „vasfüggönyön innen” egyedüli tagja lehettem egy igen előkelő tudományos társaságnak, amelyet mindössze 50 nevesebb-nél nevesebb professzor alkotott a világ szerencsésebb tájairól. Nevemhez fűződik a D-penicillamin újszülöttkori alkalmazása a világban először, ami számos hazai kitüntetés és külföldi előadásra való felkérést eredményezett. Három könyv (egy angol nyelvű), 6 könyvfejezet (1 német és 3 angol nyelvű), illetve 172 közlemény (86 angol nyelvű) birtokosa vagyok. Két – immár középkorú - fiam és kettő csodálatos kislány unokám van.”

Én hálás vagyok, hogy nekem életre szóló élmény jutott Belőle. Egy jó félétet dolgoztunk együtt a nyolcvanas évek végén a debreceni gyermekklinikának legendás légúti hármaspavilonjában. Ő vélt összeférhetetlensége miatt „száműzött” volt ott, én pedig zöldfülű kezdő. Személyes és szakmai kap-



csolatunk többi része már ennek a sose felejthető iskolának a három és fél évtizedes, intenzív bár, de mégis csak – utózóngéje. Művésze volt a szakmánknak. Általában lezseren és nagyvonalúan dolgozott, de szükség esetén olyan koncentráltan, mint nagyon kevesek. Tudta, mi a lényegtelen és rutin, és azzal gyorsan végzett, de a hetedik érzéke mindig be volt kapcsolva, és egyszer csak, mint a vadászkutya beindult, és mindent elfeledve vizsgált, olvasott, diagnosztizált; mesterfokon gyógyított. A váltás a két létállapot között villámgyors volt, és hibátlan célzással történt. Fantasztikus dolgokat fedezett fel a szemem előtt rutinnak látszó esetekben, minden sallangot mellőzve. Az adott, egyedi gyermekre és a betegségére koncentrálna, pillanat alatt gyógyítottunk, cselekedtünk – protokollokat ismerve, de a konkrét életet szolgálva. Ugyanilyen volt a tudományban is – mit se törődött a formákkal; amikor rájött a szabadgyök-kutatás új útjára, azonnal megrengette a világot. Szeretett élni, úgy énekelt, hogy operaénekes is lehetett volna, finom borokat ivott, és baráti társaság-

ban végtelenül kedves, szellemes volt. Jó volt Vele lenni.

Szépen aludt el január 18-án hétfőn éjszaka, ahogy kérte a Jó istentől, szenvedés nélkül. Kell, hogy találkozzunk, mert biztos, hogy ennek az utolsó éjszakának az élményét is szellemesen és pontosan, tudományos és spirituális igényességgel fogja átadni, úgy hogy egyszerre lesz szórakoztató, tanulságos és megrendítő. Kikönyökölve a csillagokra...

Hirtelen és váratlan távozásával – *Cholnoky Péter* professzor szavait idézve – „*mintha a legkevesebb gondot akarta volna okozni szeretteinek és az őt szeretőknek*”.

Professzor Úr! Fájó szívvel búcsúzunk. Emlékedet tisztelettel és szeretettel megőrizzük!

Velkey György János
a Magyar Gyermekorvosok
Társaságának tanácsadó
elnöke

Heveny gyermekgyógyászati betegségek kezelése



SZERZŐ

Dr. Lakatos Lajos
Dr. Karmazsin László

SZERKESZTŐ

Vincze Judit

'Dr. Lakatos Lajos: Heveny gyermekgyógyászati betegségek kezelése' összes példány

Kiadó:	Medicina Könyvkiadó
Kiadás helye:	Budapest
Kiadás éve:	1987
Kötés típusa:	Vászon
Oldalszám:	151 oldal
Sorozatszám:	
Kötetszám:	
Nyelv:	Magyar
Méret:	24 cm x 17 cm
ISBN:	963-241-549-3

Emlékszem. Fiatal szerkesztőként borongós, ködös őszi napon, kicsit kelletlen ültem vonatra. Személyes könyvmegbeszélés okaként Lakatos Lajossal volt találkozási. Egy vidám, csipős nyelvű, a szakmáját rajongásig szerető gyermekgyógyásszal hozott össze a munka, azóta is hálás vagyok azért a napért. Végigkísért a kórháztermeken, mesélt mindegyik kis betegéről, ki miért van itt, s mikor mehet gyógyultan haza ... s a gyerekek imádták, kerek szemmel mosolyogva figyelték kedves szavait. Mind-egyiküket nevükön szólította. Hazafelé hétágra sütött a nap! Jólesően, dolgozgatva, sikeres együttműködés után zakatolt a vonat Budapest felé. (VJ)



Állásfoglalás az újszülöttkori pulzoximetriás szűrések bevezetésére Magyarországon

Tálosi Gyula dr.¹, Gyarmati Judit dr.², Kovács Tamás dr.³

¹ Bács-Kiskun Megyei Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekosztály, Kecskemét (Igazgató: Svébis Mihály dr.)

² Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Neonatológiai Tanszék, Pécs (Igazgató: Koppán Miklós dr.)

³ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika, Neonatológiai Osztály (Igazgató: Szabó Tamás dr.)

A Neonatológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Neonatológiai Társaság egyetértésével

LEVELEZÉSI CÍM:

Tálosi Gyula dr.

E-posta: talosigy@gmail.com

Bevezetés

Az újszülöttkori szűrővizsgálatok (anyagcserezsűrés, hallásszűrés) a magyarországi gyakorlatban lényegében a teljes populációra kiterjednek és jól működőnek tekinthetők. A kritikus congenitalis vitiumok (KCV) az újszülöttkori halálozás és morbiditás fontos okai. Gyakoriságuk kb. 2/1000 élveszületés (1-3), azaz az anyagcsere-betegségekhez képest 10–20-szor gyakoribbak, és Magyarországon mintegy 150–200 ilyen újszülöttnel kell számolnunk évente. A KCV-k természetüknél fogva súlyos hemodinamikai zavarral járhatnak, és már az első életnapokban beavatkozást igényelhetnek. Az alkalmazott sürgősségi beavatkozás (katéterintervenció, szívsebészeti beavatkozás) az időben felismert KCV-k esetén a betegek számára túlélést, majd a korrekciós beavatkozások után az esetek többségében jó életkilátást biztosít (1-3).

A KCV-k felismerését segíti az antenatális ultrahangvizsgálat (4) és a posztnatális megfigyelés, de még a gondos ellátás mellett is ezeknek az eseteknek mintegy 1/3-a nem kerül hazaadás előtt felismerésre. Az antenatális szűrés során a fő cél az élettel összeegyeztethetetlen vitiumok kiszűrése, ami nagy szakértelmet és hosszú időt igényel (4). A magzat méhen belüli pozíciója nem mindig teszi lehetővé az ideális megtekintést. Születés után a ductus dependens vitiumok a ductus hemodinamikai záródásáig sokszor csak enyhe tüneteket produkálnak. A KCV-s újszülöttek korai felismerése és ennek köszönhetően az újszülöttek időben megfelelő ellátóhelyre jutása életmentő lehet, illetve a túlélő újszülöttek életkilátásait is javítja.

A szűrés nemzetközi gyakorlata

A fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országok gyakorlatában a 2010-es évek során elterjedt a KCV szűrésére a pulzoximetriás szűrés (POS) (1-3, 5-8). Több jól megtervezett vizsgálat is igazolta, hogy a KCV-k kiszűrésére a POS magas specifikitással, bár csak mérsékelt szenzitivitással (3, 5-7), azaz az esetek egy részét nem szűri ki (igaz, ezek a vizsgálatban álnegatívnak értékelt újszülöttek nem a legsúlyosabb, illetve inkább a bal-jobb shuntos KCV-s esetek közé tartoznak), ugyanakkor a módszer nagy esetszám mellett néhány nem szív eredetű, alacsony oxigenizációval járó kórállapotot is kiszűr (KCV szempontjából álpozitív esetek, akik azonban általában így is további ellátást igényelnek). A módszer ugyanakkor nagy találati aránnyal szűri ki a ductus dependens, súlyos cyanoticus vitiumokat (truncus arteriosus, nagyér-transzpozíció, tricupidalis billentyű atresia, Fallot-tetralógia, tüdővéna-transzpozíció, továbbá a hypoplasias balszívél szindróma és a coarctatio aortae). Számos országban áll rendelkezésre országos irányelv vagy ajánlás, amelynek köszönhetően az országban a szűrést egységes elvek alapján végzik. Szinte minden vizsgálat kiemeli, hogy a szűréssel nemcsak a KCV-k, hanem más, az oxigenizáció romlásával járó állapotok (fertőzések, légzőrendszeri betegségek) is kiszűrésre kerülnek (7-11). Természetesen ez relatíve csökkenti a módszer szenzitivitását, de a nem kardiológiai kórállapotok felismerése végső soron szintén a beteg újszülöttek javát szolgálja.



Az európai POS munkacsoport 2017-ben kiadott konszenzus nyilatkozata (12) szerint

- A szűrővizsgálat javítja a csökkent oxigénszaturációval járó KCV-k korai felismerését.
- A pulzoximetriás szűrés (POS) gyors, költséghatékony és nem jár fájdalommal.
- Az újgenerációs, mozgást jobban toleráló eszközzel végzett POS hozzáadása az eddig alkalmazott szűrési, illetve vizsgálati módokhoz (fizikális vizsgálat, kardiológiai ultrahangtünetek esetén) a KCV-s betegek felismerési hatékonyságát.

A konszenzus nyilatkozat fő megállapításai a fentieknek megfelelően:

- A POS a KCV-k kiszűrésére minden európai országban ajánlandó
- A POS-t újgenerációs, mozgást toleráló eszközzel célszerű végezni.
- A szűrés időpontja a betöltött 6 órás kortól kezdve a gyermek hazaadásáig végzendő (lehetőleg az első életnapon).
- A szűrést két végtagon (jobb kéz és az egyik láb) kell végezni
- Minden országban javasolt a két elérhető protokoll (konszenzus 4 és 5) előnyeinek és hátrányainak mérlegelése után – a helyi jellemzők és saját újszülött populáció alapján – az arra alkalmasabbnak tűnő módszert alkalmazni.

A szűrés ideje és határértékei a nemzetközi gyakorlatban

A nemzetközi összehasonlításban leginkább irányadó ajánlásokat az USA és az Egyesült Királyság szervezetei állították fel (6, 9). Bár az alsó-felső és a csak egyvégtagi (csak alsó) mérések között nincs szignifikáns különbség, egyes esetek a csak alsó-végtagi szűréssel nem kerülnek felismerésre (elsősorban a nagyér-transzpozíció bizonyos eseteire gondolhatunk) (13). Egy, 41 445 újszülötten végzett elemzés alapján 18 KCV-s esetből a módszer 14-et kiszűr, ugyanakkor 40 nem vitiumos újszülöttet is álpozitívnak talál (14). A *Cochrane* összefoglalás azt is megállapítja, hogy a korábbi szűrés esetén több az álpozitív eset. Más kérdés, hogy az álpozitív esetek gyakran légzési elégtelenség vagy korai fertőzés miatt mutatnak tüneteket, és ezeket az újszülötteket is célszerű kivizsgálni és magasabb progresszivitású szintű centrumban elhelyezni.

Mivel a szűrés időpontjának meghatározása befolyásolja a szenzitivitást és túl korai szűrés több álpozitív mérést eredményezhet (11), az Amerikai Egyesült Államok irányelve nem javasol 24 óránál korábbi szűrést, 95% fölötti szaturációs értékeket és 3%-nál nem nagyobb alsó-felső végtagi oxigén-

szaturációs különbséget fogad el. Ha a szaturációs érték 90–95%-közötti valamelyik végtagon, vagy a két végtag közötti különbség 3%-nál nagyobb, 1 óra múlva ismétlést javasolnak. Ha az eredmény kétszeri ismétlés után sem megfelelő vagy bármelyik időpontban 90% alatti oxigénszaturációs értéket talál, a szűrés pozitív.

Ezzel szemben, a későbbi mérések esetén figyelembe kell venni azt is, hogy a KCV-s újszülöttek mintegy fele már a tervezett szűrési időpont előtt tüneteket mutatott, és az esetek 10%-ában súlyos keringészavar, keringésszezmlás is kialakult, tehát a késői szűrési időponttal éppen azt nem sikerült megelőzni, amire a szűrés szolgálna (5, 15). Ezért – az USA gyakorlattal szemben – az Egyesült Királyságban a szűrés 24 órás életkor előtt történik. Ha a szaturáció bármelyik végtagon 95% alatti, illetve a két végtag közötti differencia nagyobb 2%-nál, a klinikum függvényében újszülött-intenzív osztályos elhelyezés vagy 1 órával később ismétlés javasolt. Ha az ismétlés is eltérést mutat, a szűrés pozitív.

Speciális helyzetek állnak fenn a szűrés szempontjából otthonszülés, ambuláns szülés és Neonatális Intenzív Centrumba helyezett újszülöttek esetén. Ambuláns szülés bevezetése esetén a POS-t célszerű elvégezni a betöltött 6 órás életkor után. A negatív szűrés a hazaadás feltétele. Ha az eredmény nem negatív, akkor az újszülött a szülészeti intézményben marad, és 24 órás korban ismétlés javasolt (hacsak nincs olyan klinikai kép ami azonnal kardiológus bevonását igényli). Otthonszülés esetén a szülést végző ellátó a szülés helyét általában elhagyja 2–3 órával a születés időpontja után. Ebben az esetben (bár nagyobb arányban fordul elő a korai szűrés esetén álpozitív eset) a POS-t el lehet végezni 2 órás korban is (1). Kérdés, hogy az ellátónak rendelkezésére áll-e ehhez szükséges, megfelelő érzékenységu műszer.

A NIC-be kerülő újszülöttek esete más szempontból vethet fel problémát: az itt ellátott gyermekeknek sokszor eleve olyan állapota van (koraszülöttség, RDS, légzésszavar, fertőzés), amely pozitív szűrést ad. Ráadásul a NIC-ben a legtöbb esetben folyamatos pulzoximetriás monitorizálás történik. Mindezek alapján ebben a betegcsoportban a szűrés alkalmazásával kevésbé várható az eddigi gyakorlathoz képest a KCV-s betegek nagyobb arányú kiszűrése. Természetesen az így ellátott újszülötteknél is érdemes egyidejű alsó és felső végtagi POS-t végezni, és amennyiben a szaturációs érték differenciája meghaladja a 3%-ot, célszerű kardiológiai ultrahangszűrést végezni.

A jelenlegi magyar gyakorlat

2019 év végén egy rövid, négy kérdéses kérdőívvel kerestük meg a Neonatológiai munkacsoporttal



szoros kapcsolatban lévő 23 neonatológiai ellátóhelyet. Az ellátóhelyek közül az I. szintű ellátás mellett 13-ban történik NIC III. ellátás, hatban NIC II. ellátás is. Három osztályon csak I. szintű ellátás folyik, míg egy központban a NIC III. ellátás mellett I. szintű ellátás nem történik. Ha valahonnan nem kaptunk visszajelzést, akkor személyes megkeresés is történt, így végül minden ellátóhelyről megkaptuk a válaszokat.

A kérdések a következők voltak:

1. Végeznek-e az újszülött-osztályon pulzoximetriás vizsgálatot a vitiumos újszülöttek kiszűrésére?
2. Ha igen, milyen életkorban (Mi a preferált életkor, órában megadva, akár -tól -ig intervallumban)?
3. Alsó és felső végtagon is mérnek, ha nem, melyik végtag(ka)t mérik?
4. Milyen értékeket tartanak kórosnak (abszolút érték, alsó-felső végtag közötti különbség értéke)?

Ad 1. A megkérdezett ellátóhelyek közül 16/23 helyen igen, 7/23 helyen még nem végeztek szűrést, de ebből 6 ellátó végzett alsó-felső végtagi pulzoximetriát célzott esetekben, illetve két centrum tervezte a szűrés bevezetését 2020-ban. Két központ jelezte, hogy náluk a szűrés négyvégtagi vérnyomásméréssel is ki van egészítve (erre nem vonatkozott a kérdőív, így lehet, hogy ezt a gyakorlatot több ellátóhely is követi).

Ad 2. A szűrés időpontja nagyobb eltérést mutatott: bár jellemzően egyszer végzik a legtöbben, négy helyszínen 2-szer, sőt, egy központ esetén 3-szor végzett szűrés is előfordul. Az egyszeri szűrés jellemzően 24–48. óras korban történik (5 esetben), de a 48 óra utáni, a 24 óra utáni, a 48–72 óras, illetve a hazaadáskor végzett vizsgálat is előfordult. A kétszer végzett szűrés első vizsgálata jellemzően a születés utáni első órában (egy esetben 6 óras korban), a második vizsgálat 24–72 óras korban (egy esetben 2–3 óras korban) történik. A háromszori vizsgálat az első órában, 2–24 óras korban és hazaadáskor kerül elvégzésre.

Ad 3. Szinte mindenki felső (jobb kéz) és alsó végtagi vizsgálatot végez, 2 esetben a vizsgálat négyvégtagi.

Ad 4. Kórosnak legtöbben a 95% alatti értéket tartják, 90–95% között ismétlést végeznek, vagy kardiológiai vizsgálatot indikálnak. Akik az első életóránban is végeznek vizsgálatot, ekkor még a 90% vagy 92% feletti értéket is elfogadják, mivel ismétlés mindenképpen történik. Egy esetben a 2%, 11 eset-

ben a 3%, 2 esetben az 5%, egy esetben a 6–7%, illetve 2 esetben a 10% fölötti alsó-felső végtag közötti különbséget tartják kórosnak.

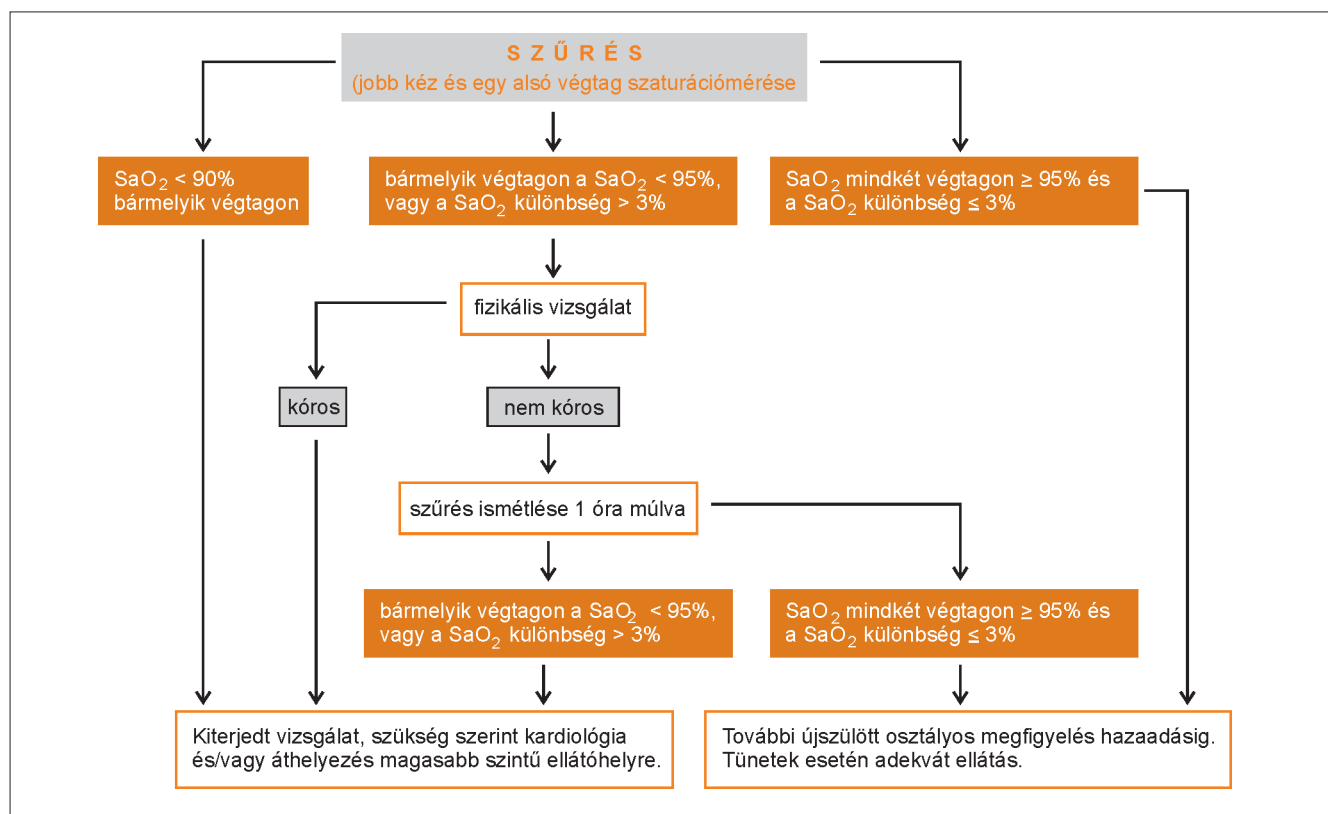
Megjegyzésként 3, NIC III. háttérrel rendelkező centrum jelezte, hogy a módszerrel még nem szűrte ki beteget, míg egy, NIC II-vel rendelkező központ 2 KCV-os beteg kiszűréséről számolt be.

Javaslat a szűrés kivitelezésére a magyar újszülött-ellátásban

A nemzetközi és magyar gyakorlat fényében is elmondható, hogy alapján véve két gyakorlat elfogadott: a 24–48 óras szűrés, amely több súlyos eset szempontjából már későinek tekinthető, de alacsonyabb fals pozitív rátával szűr, és a 24 órán belüli szűrés, ahol több álpozitív eset lesz, de kevesebb beteg kerül klinikailag súlyos állapotba a szűrés megtörténte előtt.

Mindezek alapján a magyar gyakorlatra azt javasoljuk, hogy

- A fent említett speciális helyzetektől eltekintve a szűrés időpontjául lehetőség szerint a 24 óras időpontot válasszuk (± 6 óra), de a szűrés mindenképpen történjen meg a betöltött 48 óras életkor előtt! Negatív szűrés esetén ismétlést nem tartunk szükségesnek, de a helyi gyakorlat ettől eltérhet.
- A szűréshez lehetőség szerint új generációs, mozgásra kevésbé érzékeny pulzoximetriás eszköz kell használni. Ennek eléréséhez a megfelelő szakmai fórumok segítségét kérjük.
- Amennyiben az oxigénszaturációs érték 90% alatti bármely végtagon, a szűrés pozitívnak tekintendő, és a beteg kiterjedtebb vizsgálata javasolt.
- Amennyiben az oxigénszaturációs érték 95% alatti bármely végtagon vagy a különbség a két végtag között nagyobb 3%-nál, fizikális vizsgálat indokolt. Ha a fizikális vizsgálat kóros eltérést talál, kiterjedt vizsgálatot kell kezdeni, szükség esetén magasabb szintű neonatológiai centrumban. Negatív fizikális vizsgálat esetén egy óra múlva kontroll szűrést kell végezni. Ha a szűrés ekkor is pozitív, az eltérés okának tisztázására kiterjedt vizsgálatot kell indítani, és szükség esetén kardiológiai vizsgálatot kell indikálni és/vagy az újszülöttet magasabb szintű neonatológiai ellátóhelyre kell áthelyezni (lásd 1. fejelet).
- A szűrés eredményét a beteg dokumentációjában (lázlap, decursus lap, nővérmegfigyelő lap, a helyi szokás szerint) fel kell tüntetni.



1. ábra: Javaslat a Gyermekegyas/Újszülött osztályos pulzoximetriás vizsgálat kivitelezése 24 ± 6 órás életkorban

Irodalom

- Narayan IC, Blom NA, Ewer AK, Vento M, Manzoni P, te Pas AB. Aspects of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: when, how and why. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016; 101: F162–7.
- Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. Should it be routine? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014; 99: F93–5.
- Ewer AK, Furmston AT, Middleton LJ, et al. Pulse oximetry as a screening test for congenital heart defects in newborn infants: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. Health Technol Assess 2012; 16: 1–184.
- Marek J, Tomek V, Skovránek J, Povysilová V, Samánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. Heart. 2011;97(2): 124–30. doi: 10.1136/hrt.2010.206623. PubMed PMID: 21163892.
- de Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, et al. Impact of pulse oximetry screening on detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns. BMJ 2009; 338: A3037.
- Ewer AK, Middleton LJ, Furmston AT, et al, for the PulseOx Study Group. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study. Lancet 2011; 378:785–94.
- Zhao QM, Ma XJ, Ge XL, et al, for the Neonatal Congenital Heart Disease screening group. Pulse oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in China: a prospective study. Lancet 2014; 384:747–54.
- Thangaratnam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379:2459–64.
- Mahle WT, Martin GR, Beekman RH III, et al. Endorsement of Health and Human Services recommendation for pulse oximetry screening for critical congenital heart disease. Pediatrics 2012; 129:190–92.
- Ewer AK, Granelli A, Manzoni P, Sánchez Luna M, Martin GR. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. Lancet 2013; 382: 856–57.
- Ewer AK, Martin GR. Newborn pulse oximetry screening: which algorithm is best? Pediatrics 2016; 138: e20161206.
- Manzoni P, Martin GR, Sanchez Luna M, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. Lancet Child Adolesc Health. 2017;1(2):88–90. doi:10.1016/S2352-4642(17)30066-4
- Ewer AK. Review of pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in newborn infants. Curr Opin Cardiol. 2013; 28(2):92–6
- Plana MN, Zamora J, Suresh G, Fernandez-Pineda L, Thangaratnam S, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 3:CD011912. doi: 10.1002/14651858.CD011912.pub 2. Review. PubMed PMID: 29494750; PubMed Central PMCID: PMC6494396.
- Riede FT, Wörner C, Dähnert I, Möckel A, Kostelka M, Schneider P. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine - results from a prospective multicenter study. Eur J Pediatr. 2010; 169(8):975–981.



Fabry-betegség – diagnosztikai útmutató

Kovács Árpád Ferenc dr.¹, Ponyi Andrea dr.¹, Constantin Tamás dr.¹,
Kovács Gábor dr.¹, Németh Krisztina dr.¹, Varga Edit dr.¹,
Lengyel Anna dr.¹, Pinti Éva dr.¹, Bereczki Dániel dr.²,
Kádár Krisztina dr.³, Medvecz Márta dr.⁴, Anker Pálma⁴,
Erdős Melinda dr.⁴, Molnár Mária Judit dr.⁵, Müller Veronika dr.⁶,
Seres Éva dr.⁶, Müllner Katalin dr.⁷, Széchei Rita dr.⁸, Vastagh Ildikó
dr.^{2,9}, Reismann Péter dr.⁷, Gyimesi Tamás dr.¹⁰, Nyolczas Noémi dr.¹¹,
Noszek László dr.¹², Hadzsiev Kinga dr.¹³, Faludi Réka dr.¹⁴,
Wittmann István dr.¹⁰, Takács Hedvig dr.¹⁵, Sepp Róbert dr.¹⁵,
Maródi László dr.⁴, Fekete György dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

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

² Neurológiai Klinika, Budapest (Igazgató: Bereczki Dániel dr.)

³ Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Merkely Béla dr.)

⁴ Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Primer Immundeficiencia Klinikai Részleg és Laboratórium, Budapest (Igazgató: Sárdy Miklós dr.)

⁵ Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest (Igazgató: Molnár Mária Judit dr.)

⁶ Pulmonológiai Klinika, Budapest (Igazgató: Müller Veronika dr.)

⁷ Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest (Igazgató: Takács István dr.)

⁸ Szemészeti Klinika, Budapest (Igazgató: Nagy Zoltán Zsolt dr.)

⁹ Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Neurológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Stubnya Gusztáv dr.)

¹⁰ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum, Pécs (Igazgató: Wittmann István dr.)

¹¹ MH Egészségügyi Központ, Kardiológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Kiss Róbert Gábor dr.)

¹² Szent Imre Egyetemi Oktató Kórház, Fül-Orr-Gégészeti Osztály, Budapest (Igazgató: Noszek László dr.)

¹³ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Pécs (Igazgató: Hadzsiev Kinga dr.)

¹⁴ Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Szívgyógyászati Klinika, Pécs (Igazgató: Cziráki Attila dr.)

¹⁵ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged (Igazgató: Lengyel Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

ÖSSZEFOGLALÁS Az X-kromoszómához kötött öröklődő Fabry-betegség a galaktozidáz- α gén betegségek okozó variációinak következtében létrejövő α -galaktozidáz-A enzim instabilitása, csökkent biológiai aktivitása vagy hiánya miatt kialakuló lizoszomális tárolási megbetegedés. A kóros enzimműködés/enzimhiány glikoszfinbolipid felhalmozódáshoz, gyakran már gyermekkorban jelentkező klinikai tünetegyütteshez, és főleg a harmadik évtized után kialakuló, életet veszélyeztető szövödmények kialakulásához vezethet. Jelenleg Magyarországon betegség-specifikus terápiaként enzimpótló kezelés vagy farmakológiai chaperon terápia áll rendelkezésre. A helyes diagnózis elengedhetetlen a megfelelő betegség-specifikus terápia kiválasztásához és minél előbbi elindításához, hogy a glikoszfinbolipid felhalmozódás okozta irreverzibilis károsodások kialakulását megelőzzük, illetve lassítsuk. Részletesen bemutatjuk a klinikai tüneteket, a molekuláris diagnosztikát és diagnosztikai kritériumrendszert, valamint ismertetjük a genotípus-fenotípus összefüggéseket. A jelen dolgozatban megjelenő ajánlásokat egy, a magyarországi Fabry-betegek kezelésében részt vevő orvosokból, a diagnosztika területén dolgozó biológusokból és egyéb szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport foglalta össze. A munkacsoport áttekintette a korábbi klinikai tanulmányokat, a publikált vizsgálatokat és a közelmúltban megjelent nemzetközi és nemzeti útmutatókat.

KULCSSZAVAK Fabry-betegség, galaktozidáz- α , globotriaoszil-ceramid, GLA

**Rövidítések**

ACR (albumin creatinine ratio) albumin:kreatinin hányados
 ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) Amerikai Orvosi Genetikai és Genomikai Kollégium
 AGAL α -galaktozidáz-A
 BNP (B-type natriuretic peptide) B-típusú nátriuretikus peptid
 ERT (enzyme replacement therapy) enzimpótló kezelés
 Gb3 globotriaoszil-ceramid
 GLA galaktozidáz- α

GSL glikoszfinfolipid
 HCM hypertrophiás cardiomyopathia
 HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség
 LSD (lysosomal storage disease) lizoszomális tárolási betegség
 Lyso-Gb3 globotriaoszil-szfingozin
 qPCR (quantitative polymerase chain reaction) kvantitatív polimeráz láncreakció
 TIA (transient ischemic attack) átmeneti ischaemiás roham
 VUS (variant of unknown significance) bizonytalan jelentőségű variáns

A Fabry-betegség jellemzői

A Fabry-betegség progresszív kórlefolyású, multisztémás, X kromoszómához kötött öröklődő lizoszomális tárolási megbetegedés. A klinikai tünetegyüttest 1898-ban *William Anderson* és *Johannes Fabry* írta le. 1963-ban azonosították a kórképre jellemző glikoszfinfolipid- (GSL) felhalmozódást, majd 1967-ben a lizoszomális α -galaktozidáz-A (AGAL) enzim hibás működését (1). A betegség hátterében az AGAL enzimet kódoló galaktozidáz- α (GLA) gén patogén variánsai állnak (2): az AGAL enzim teljes hiánya vagy reziduális aktivitása észlelhető. Ennek következtében GSL, főként globotriaoszil-ceramid (Gb3) halmozódik fel az erek endothel- és simaizomsejtjeiben (3, 4), a szívizomsejtjeiben, a vese glomerulus és tubulus epithelájában, a hátsó gyöki és az autonóm idegrendszer ganglionsejtjeiben (5) és a plazmából is kimutatható a Gb3-felhalmozódás. A kórképet széles fenotípusos spektrum jellemzi, nemcsak a férfiakat érintheti: a betegség tünetei heterozigóta nőkben is kialakulhatnak. Újszülöttkori szűrővizsgálatok a Fabry-betegség 1:1250 és 1:7800 közötti incidenciájára világítottak rá, bizonyítva, hogy a lizoszomális tárolási kórképek közül ez a leggyakoribb (1). Mivel a Fabry-betegség kezelésével lassíthatók a kialakuló szövődmények, fontos a betegség diagnosztizálásának mielőbbi megállapítása. A magyarországi diagnosztikai irányelveket korábban a hazai Fabry-centrumok szakorvosai által 2010-ben összeállított tanulmányban foglaltuk össze (6). A betegség kezelésére vonatkozó új adatokat, javaslatokat a 10 évvel ezelőtti összefoglaláshoz hasonlóan, külön közleményben ismertetjük.

Klinikai megjelenési formák

1. A klasszikus Fabry-betegség a legsúlyosabb forma, főleg férfiakban, ritkábban heterozigóta nőkben alakul ki. Az AGAL enzim hiányzik vagy aktivitása nagyon alacsony (a normál érték 1%-át sem éri el). A tünetek korán, általában 3 és 10 éves kor között jelentkeznek (7, 8): acroparaesthesia, gastrointestinalis panaszok, hypohydrosis, melegintolerancia, neuropathiás fáj-

dalom, cornea verticillata, angiokeratoma és proteinuria (9). A szövődmények a 3. évtized után jelennek meg, a szív, a vese és a központi idegrendszer károsodásainak következményeként (10). **Heterozigóta nőkben** a tünetmentes állapottól a teljes klinikai spektrumig minden változat lehetséges.

2. Atípusos (jellegzetesen késői kezdetű) variánsok: A tünetek később, a 3. évtizedben, a szövődmények pedig a 4. és 6. évtized között jelentkeznek, és általában enyhébb fenotípussal társulnak (11).

a) Szív variáns: főként a cardialis tünetek jellemzőek, enyhébb vese tünetek is társulhatnak. A GLA gén p.F113L patogén variációja esetén a cardialis tünetek dominálnak, és a jellegzetes szívelváltozások akár 10 évvel korábban jelentkeznek (9). Ugyancsak főként cardialis érintettséggel járnak a p.I239M és p.N215S génvariációk (12).

b) Vese variáns: a veseműködés progresszív romlása jellemzi, esetleg a kórkép néhány enyhe tünetének kíséretében. Főként a GLA gén p.I94T és p.R112H patogén variációi okozzák (13).

Diagnosztika**Mikor gondoljunk Fabry-betegség lehetőségére?**

Az alábbiak közül akár egyetlen tünet esetén felvetődik a Fabry-betegség:

- a végtagok ismétlődő fájdalmai (acroparaesthesia);
- a bőr vascularis tünete: angiokeratomák jelenléte;
- csökkent verejtékezés (hypohydrosis, anhydrosis);
- szemtünet: cornea verticillata, vonalas cataracta;
- ismeretlen eredetű, fiatal felnőttkori epizodikus hasi fájdalom hányingerrel, hasmenéssel;
- ismeretlen eredetű perzisztáló microalbuminuria/proteinuria, fokozatosan romló vesefunkció;



- a vesekapu területén véletlen leletként talált többszörös cysták;
- a szív bal kamra ismeretlen eredetű hypertrophiája vagy hypertrophiás cardiomyopathia;
- ismeretlen eredetű arrhythmia, főleg fiatal felnőtt korban;
- stroke vagy átmeneti ischaemiás roham (TIA), különösen fiatal életkorban;
- ismeretlen eredetű agyi fehérállomány léziók;
- a családi anamnézisben végstádiumú vesebetegség, illetve hypertrophiás cardiomyopathia;
- magyarázatlan, krónikusan emelkedett gyulladásos markerek.

Klinikai tünetek

A kórfolyamat már a magzati életkorban elindul és kezdetét veszi a GSL depozitumok lerakódása a szervekben (4, 14). A legfontosabb klinikai tüneteket és képalkotó eljárással kimutatható eltéréseket az 1. ábrán mutatjuk be.

Bőrtünetek

A sötétvörös vagy kékesfekete színű, 1–5 mm átmérőjű **angiokeratomák** a férfi betegek mintegy 66%-ában, a nőbetegek 36%-ában figyelhetők meg (15). Az elváltozást a bőrerek tágulata és a felette jelentkező hyperkeratosis okozza. Az első angiokeratomák gyermekkorban alakulnak ki, majd számuk a kor előrehaladtával nő. A második leggyakoribb bőrtünet a **telangiectasia**. Az **anhydrosis** a betegek 4–25%-ában, a **hypohydrosis** a betegek 28–53%-ában, míg a fokozott verejtékezés, **hyperhydrosis** a betegek 6–12,6%-ában figyelhető meg (11).

Szemtünetek

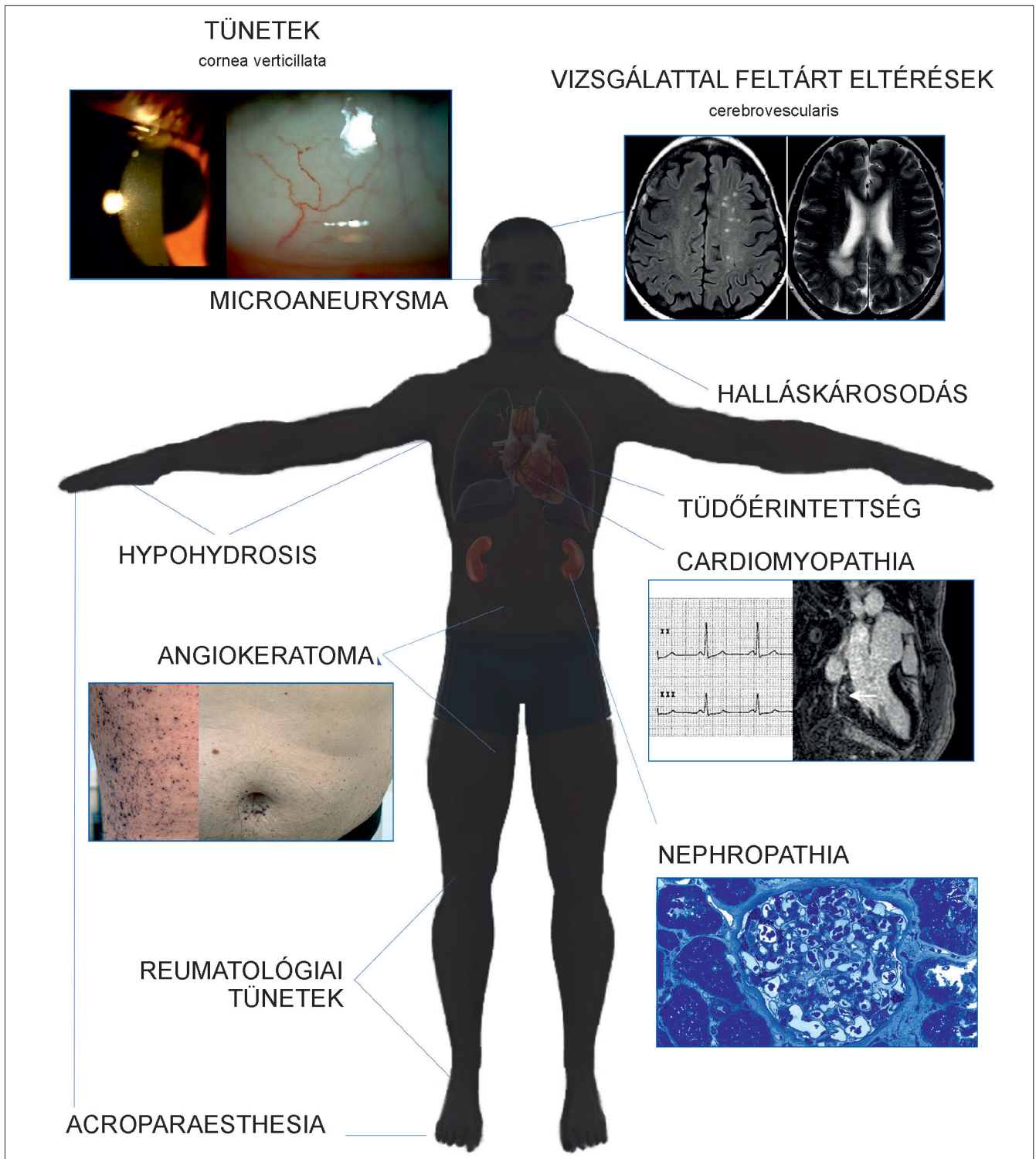
A **cornea verticillata**, amely a szaruhártyában lerakódó GSL miatt kialakuló kétoldali aranybarna vagy szürkés homályosság, a fiú/férfi betegek csaknem 100%-ában korán megjelenő tünet, a heterozigóta nőbetegek mintegy 75%-ában jelentkezik. Intenzitása nem mutat összefüggést a betegség súlyosságával (14). Sok nőbetegben a cornea verticillata az egyetlen klinikai tünet (2). A **vonalszürkenyész** esetében jellegzetes lerakódások láthatók az elülső lencsetokon, és kerékküllő rajzolat figyelhető meg a lencse hátsó pólusán is (16). Súlyosabb, a látást is befolyásoló eltérések a **szemfenéki erek károsodása** miatt alakulnak ki. Ezek az **értortuositástól** (= „dugóhúzó erek”), a **retina/papilla oedemán** át a **cilioretinalis erek** (elülső ischaemiás opticus neuropathia, EION) vagy az **arteria centralis retinae törzs, illetve ág elzáródásáig**, változatosak lehetnek.

Veseműködés

A klasszikus betegség típus esetén a krónikus veseelégtelenség a korai halálozás egyik fő oka. Elsőként **podocyturia**, később **microalbuminuria** (albumin:kreatinin hányados, ACR, 3–30 mg/mmol érték között a reggeli vizeletben) jelentkezik. A **proteinuria** glomerularis és tubularis eredetű lehet (protein:kreatinin hányados >30 mg/mmol a reggeli vizeletben, a fehérjeürítés >200 mg/nap). Jelentkezhet már 10–15 éves korú betegekben, többnyire azonban 20–30 éves kor között jelenik meg. Ezzel párhuzamosan a glomerularis filtrációs ráta (GFR) progresszív csökkenése is megfigyelhető. A vizeletkreatinin-koncentrációra korrigált emelkedett podocyturia korai veseérintettségre utaló marker (17). A progresszív Gb3-felhalmozódás okozta **glomerularis hegesedés, interstitialis fibrosis, tubularis atrophia** progresszív vesefunkció romlást és végül **krónikus veseelégtelenséget** okoz. A vesebiopsztum toluidinkékkel festett szövettani metszetének fénymikroszkópos vizsgálata során felmerülhet a Fabry-nephropathia gyanúja. A szövettani metszeten azonosíthatók a podocyta és epithelsejtek GSL-tartalmú vakuolizációi (18). Immunhisztológiával vagy elektronmikroszkópos vizsgálattal hagymagyűrű alakú GSL depozitumok láthatók. A betegség progressziója során gyakran alakul ki **végstádiumú veseelégtelenség**. A proteinuria és a beszűkült vesefunkció a heterozigóta nőkben is gyakori (19). A beszűkült vesefunkció megjelenési ideje és progressziója függ a patogén génvariációtól, az enzimaktivitástól, a hipertónia fennállásától és a proteinuria mértékétől (20). A GSL a distalis tubulusokban is lerakódhat, isostenuriával, hypostenuriával és polyuriával járó működési zavart okozva (2, 21). A vesefunkció felmérésére a kreatinin, a becsült GFR, valamint a fehérjeürítés vizsgálata, továbbá a vesék szerkezetének megítélésére ultrahang vizsgálat javasolt. **Multiplex cysták** a vesében az átlagnépességnél gyakrabban fordulnak elő Fabry-betegségben (22).

Szív- és érrendszer

A betegek mintegy 40–60%-ában figyelhető meg cardiovascularis érintettség, mely a leggyakoribb halálok (23). A betegség érintheti a myocardiumot, az ingerképző és ingerületvezető rendszert és a szívbillentyűket egyaránt (14). A **balkamra-hypertrophia** férfiakban 30, nőkben a 40 éves kor táján jelentkezik, és végül hypertrophiás cardiomyopathiának (HCM) megfelelő képhez (24) és gyakran megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenséghez (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) vezet. Először az EKG-eltérések jelennek meg: a korai szakban rövid PQ idő látható, majd a balkamra-hypertrophia és strain EKG-jelei is kialakulnak (25). Echokardiográfiával egyfajta „HCM fenokópia” látható: a balkamra-hyper-



1. ábra: A Fabry-betegség klinikai tünetei és eltérései. Jellegzetes tünetek és eltérések, amelyek valószínűsítik a Fabry-betegség gyanúját

trophia típusosan koncentrikus jellegű. A betegek markáns ST-T eltérések miatt akár több alkalommal is áteshetnek koronarográfián, mielőtt nyilvánvalóvá válik, hogy nem koszorúér-betegség áll a háttérben. A szív mágneses rezonancia (MR) vizsgálat a bal kamrai volumen és izomtömeg kvalitatív leírása mellett alkalmas a bal kamrai geometria pontosabb megítélésére is (15). A **myocardialis fibrosis**

elsőként a bal kamra inferolateralis régióját érinti. Itt az izomzat elvékonyodása, hypo-/akinesise is megfigyelhető lehet. Prominens papillaris izmok és jobbkamra-hypertrophia is láthatók lehetnek. A Fabry-betegség jellemzőjeként írták le az úgynevezett „bináris jel”-et: a fényes, echodenz endocardium mellett egy hipodenz szívizomsáv látható (26). A szívizom-fibrosist jelző biomarkerek közül



ígéretes lehet többek között a galektin-3, aminek szintje már a manifeszt cardialis érintettség megjelenése előtt megemelkedik Fabry-betegekben (27). A jellegzetes inferolateralis myocardialis fibrosis MR-vizsgálaton kimutatható gadolinium-tartalmú kontrasztanyaggal: a T1-jel csökkenése valószínűleg a myocardialis GSL-lerakódást tükrözi és igen specifikus, korai jele a Fabry-betegség okozta szív-izom-érintettségnek (28). **Billentyű-rendellenességek** is előfordulhatnak: mitralis prolapsus és következményes regurgitáció, valamint az aortagyök és az aszcendens tágulata viszonylag gyakori (29). **Ritmuszavarok, vezetési rendellenességek:** az atrioventricularis (AV) csomó destrukciós folyamatainak előrehaladtával AV-blokk jelenhet meg (15). A szívéltelenség HFpEF progressziójával párhuzamosan gyakran pitvarfibrilláció lép fel. A szívizomfibrosis talaján malignus kamrai ritmuszavarok is kialakulhatnak (29). A Fabry-betegség diagnózisának felállítását követően részletes, a diasztolés funkciót is vizsgáló szívultrahang-vizsgálat, 24–48 órás Holter-EKG-monitorozás, és natriuretikus peptid (NT-pro-BNP vagy BNP) szint mérése ajánlott (30).

Idegrendszer

Fabry-betegségben a központi, a perifériás, és az autonóm idegrendszer egyaránt károsodhat. A központi idegrendszer érintettsége **cerebrovascularis betegség** formájában manifesztálódik: TIA, ischaemiás, illetve cardioemboliás stroke, valamint vascularis demencia alakulhat ki. Gyakori tünet a fejfájás és a vertigo is. A stroke a Fabry-betegség első tünete lehet, a betegek körében prevalenciája férfiakban 6,9–11,1%, nőkben pedig 4,3–15,7% (31). A Fabry-betegek stroke-kockázata 12-szer nagyobb, mint az átlag populációé. Jellemző a kísért eredetű (lacunaris) és a posterior (vertebrobasilaris) területi keringészavarok szokásosnál nagyobb (>2-szer) aránya. A vertebrobasilaris rendszere jellemző a kanyargós, kitágult vasculopathia (ún. dolichoectasia vagy megadolichobasilaris) (32). A kitágult részben thrombosis alakulhat ki, mely áramlászavarhoz, illetve embolizációhoz vezethet. Az agyi kiserek károsodása következtében intracerebrális mikrovérzések is jelentkezhetnek. Az agy MR-vizsgálata tünetmentes fehérállomány károsodást mutathat, a kísértbetegségre jellemző subcorticalis eloszlással. Fiatal felnőtt korban gyakran detektálhatók klinikailag csendes infarctusok. A legfontosabb MR-eltérés T1 súlyozott képeken a pulvinar thalami hiperintenzitás, amely a betegek 3–23%-ában alakul 30 éves korig. Az arteria basilaris átmérője gyakran nagyobb, illetve T2 és FLAIR felvételeken periventricularis fehérállományi jelzavarok, microhaemorrhagiák, corticalis szürkeállományi infarctusok, és mély lacunaris infarctusok detektálhatók (4). A Fabry-beteg-

ségben szenvedők ischaemiás cerebrális lézióinak koponya-MR-eltérései és a *G-174C IL6* gén, *G894T NOS3* gén, *G1691A F5* gén, *A-13G* és *G79A PROZ* gén polimorfizmusok között szignifikáns asszociációt mutattak ki (21). A **vékonyrost-neuropathia** a Fabry-betegség egyik fő jellemzője, a páciensek 60–85%-át érinti (33). Akár 2 éves kortól megfigyelhető az acroparaesthesia: a kéz- és lábfájdalom mindig szimmetrikus és ún. Fabry-krízis formájában, éles, erős, diffúz jellegű neuropathiás fájdalomként jelentkezik, amely pár perctől akár két héten keresztül is fennállhat. A fájdalmat kiválthatja láz, fizikai terhelés, hideg vagy meleg expozíció, valamint társulhat fáradtsággal, lázzal és ízületi fájdalommal (34). Az **autonóm idegrendszer működési zavara** miatt szintén korán jelentkező tünetek a hypohydrosis, a csökkent hőtolerancia, vérnyomás-szabályozási zavarok (orthostaticus hypotonia), csökkent nyál- és könnytermelés, valamint csökkent bélmotilitás és hasi fájdalom. A Fabry-betegség diagnózisának felállítását követően a koponya MR-vizsgálata és évente neurológiai vizsgálat javasolt.

Fül-orr-gégészeti és otoneurológia

A leggyakoribb tünet a tinnitus, majd ezt követi a progresszív halláskárosodás, főleg a magasabb frekvencia-tartományban, aminek gyakran a betegek sincsenek tudatában. A halláskárosodás súlyossága általában összefüggést mutat a veseérintettség progressziójával (35). Kínzó tünet a vertigo, a szédülés és a hányinger. A differenciáldiagnosztika során figyelembe kell vennünk, hogy ezek a tünetek központi idegrendszeri eredetűek is lehetnek (36). Javasolt az objektív hallásvizsgálat, amely a halláskárosodás korai fázisában is eltérést mutat, valamint alkalmas a cochleáris diszfunkció progressziójának utánkövetésére is (35). A Fabry-betegség diagnózisakor és követése során fül-orr-gégészeti vizsgálat javasolt.

Endokrinológia

Az igen jól vascularizált és alacsony proliferációs rátával rendelkező endokrin szerveket is érinti a GSL lerakódás, többek közt a pajzsmirigyben és herékben is igazolták depozitumok jelenlétét (37). Előfordulhat tünettel nem járó hypothyreosis, amelyet enyhén emelkedett TSH érték jellemez (38). A pajzsmirigy-ultrahangvizsgálatok során leírt kisfokú echoszegénység háttérben Gb3 lerakódás állhat (39).

Gyakori az infertilitás, amely mindkét nemet érinti. Férfiak esetében oligo-asthenozoospermia, nőkben menstruációs zavarok fordulnak elő (39). Érdekes megfigyelés, hogy sella-MR-vizsgálaton a Fabry-betegek körében gyakoribb az „empty sella” elváltozás, amely viszont nem jár agyalapi mirigy



alulműködéssel (40). Fentiek alapján Fabry-betegnél javasolt a TSH, fT4 időszakos, évenkénti mérése, valamint a klinikai gyanú esetén hypophysis-alulműködés vizsgálata. Családtervezés esetén férfiaknál andrológiai konzultáció javasolt.

Pulmonalis tünetek

A légzőszervi érintettség terhelés kiváltotta dyspnoe, krónikus száraz köhögés (a betegek 36%-a lehet érintett) és sípoló légzés (a betegek mintegy 24%-át érintheti) képében jelentkezhet (41). Ezek hátterében részben bronchospasmus és gyulladásos reakciók, valamint a GSL depozitumok következtében kialakult hiperpláziás légúti epitél- és simaizom sejtek diszfunkcionális működése és a strukturális változás okozta kislégúti obstrukció áll. Az obstruktív tünetek általában fiatal felnőttkorra alakulnak ki. Ritkábban előfordulhat hemoptízis, pneumothorax és pulmonalis thrombembolia is (41). Súlyos, előrehaladott esetekben légzési elégtelenség is kialakulhat (42). A Fabry-betegség diagnózisának felállításakor, valamint a kórkép és kezelés nyomonkövetésére spirometriai vizsgálat, lehetőség szerint testpletysmográfiás és CO diffúziós vizsgálat javasolt.

Gastrointestinalis tünetek

A mesenterialis erekben és az autonóm idegrendszer ganglionsejtjeiben a Gb3 felhalmozódása áll, amely motilitászavart okoz. Ennek következtében alakul ki az epizodikus hasi fájdalom, hányinger és hányás tünetegyüttes (14). A tünetek típusosan adolescens korban jelentkeznek, ritkábban 10 éves kor előtt, akár lehetnek a betegség első jelei is (43).

Diszmorfia, minor anomáliák

Az AGAL aktivitásának teljes hiánya esetén, bizonyos jellegzetes diszmorfológiai jelek figyelhetők meg: kifejezett periorbitalis régió, vaskos szemöldök, supraorbitalis elődomborodás, homorú homlok, elálló fülkagylók, lapos középarc, széles és vaskos orrhegy, vaskos ajkak, prognathia (7, 11, 21). Szélesebb ujjközöket, rövidebb ujjakat és az V. ujj clinodactyliáját is megfigyelték (7). Az életkor előre haladtával a minor anomáliák kifejezettebbé válnak a GSL felhalmozódás miatt (11). A mesterséges képanalízis technikán alapuló, egészségügyi szakemberek részére ingyenes Face2Gene platform alkalmazható a Fabry-betegek minor anomáliáinak felderítésére (44).

Öröklődés

A Fabry-betegség (MIM: 300644) előfordulási gyakorisága minden etnikumban közel azonos. X kromoszómához kötött öröklődésmenetet mutat. Nőkben intermedier penetrancia figyelhető meg, azaz

hordozó nők 70%-ában alakulnak ki tünetek és szövődmények, ugyanakkor férfiak esetében a penetrancia közel 100%-os (21). A genotípus-fenotípus korreláció összetett, akár ugyanazon *GLA* patogén variáns esetében is eltérő tünettan alakulhat ki. Különböző más gének (allél) variációi, mint például az ABO vércsoport is, befolyásolhatják a klinikai képet. A B és AB vércsoportúak esetében súlyosabb tünettant, illetve kórlefolyást azonosítottak (2). Újonnan diagnosztizált Fabry-beteg esetében részletes, legalább 3 generációs családfa készítése javasolt. Genetikai tanácsadás, enzimaktivitás mérés, lyso-Gb3 meghatározás és molekuláris géndiagnosztika szükséges azon családtagokban, akik (1) potenciálisan részesülhetnek a terápiás lehetőségéből, vagy (2) családtervezés előtt állnak (18, 30).

A Fabry-beteg, *GLA* patogén génvariációval rendelkező hemizigóta férfi minden lányának továbbörökíti a génvariációt, azonban fiai nem fogják örökölni a mutációt. Hemizigóta férfinak azokban a ritka esetekben lehet ugyancsak Fabry-beteg fia, ha a korai embrionális korban *de novo* mutáció alakul ki a *GLA* génben, vagy az édesanya csíravonal mozaicizmusa áll fenn, vagy az édesanya patogén génvariánssal rendelkezik (45). Érintett *GLA* patogén génvariációval rendelkező heterozigóta nő minden gyermekének közel 50%-os eséllyel örökíti tovább a kórképet, a gyermekek nemétől függetlenül. Patogén variációval rendelkező homozigóta nő várhatóan minden gyermeke érintett lesz (46, 47).

Enzimaktivitás vizsgálata

A plazma, fehérvérsejtek vagy bőr fibroblastok AGAL enzimaktivitásának vizsgálatával igazolható a betegekben a kóros enzimaktivitás (48).

Molekuláris genetika

A genetikai vizsgálat szűrőpapírra szárított vércseppből vagy perifériás fehérvérsejtekből izolált DNS-ből kivitelezhető (49), a legegyszerűbben szekvenálással (Sanger szekvenálás, újgenerációs szekvenálás vagy nanopórus szekvenálás módszerekkel), amely során a szekvencia és a gén kópiaszáma meghatározható. A kétirányú Sanger-szekvenálással a *GLA* gén exonjai és exon-intron határok kerülnek szekvenálásra, ezen módszerrel a nagy delécio vagy inszercio nem azonosítható. Az újgenerációs szekvenálás nagyobb áteresztőképessége miatt a Sanger-szekvenálásnál gyorsabb, a génkópiaszám is meghatározható, de ez esetben is a nagy delécio vagy inszercio vizsgálatára valós idejű PCR (qPCR) vagy multiplex ligációs próba-amplifikáció (MLPA) szükséges. A harmadik generációs nanopórus-alapú szekvenálás képes a génvariációk teljes spektrumát detektálni, idő- és költséghatékony módon.



A GLA gén (Xq22, GRCh38: chrX:101.397.791-101.408.013) 7 exont tartalmaz, mérete 12 kB és egy 429 aminosavhosszú prekurzor fehérjét kódol, amelyből egy 370 aminosav hosszúságú, homodimerként működő glikoprotein AGAL enzim alakul ki (21). A Fabry-betegekben több mint 1000 GLA génvariánst írtak le (50), a patogén funkcióvesztéses génvariánsok mintegy 95%-a szekvencia eltérés, 5%-a pedig kópiaszám változás (51). Hetvenegy magyarországi Fabry-beteg 2008-ban végzett molekuláris genetikai vizsgálata a miszensz p.L16P, p.A291T, p.N215S, p.R112C patogén variációkat azonosította a leggyakoribbaknak (47). Míg a klasszikus formában a patogén variációk többsége (kb. 60%-a) miszensz/non-szensz mutáció, addig az atípusos formában szinte kizárólag (>95%-a) miszensz mutáció azonosítható (52). A patogén génvariációk hatásai szerint két nagy csoportot különböztünk meg: az első csoport magában foglalja azon génvariációkat, amelyek korai stop kodonnal járnak, illetve azon patogén variációkat, amelyek következtében az AGAL fehérje katalitikusan inaktív (pl. p.A156T, p.Y216C, p.Y259R) és ennek következtében nem keletkezik működőképes enzim (klasszikus forma). A második csoportba azon patogén génvariációk sorolhatók, amelyek eredményeként a képződő enzim biológiai aktivitása csökken vagy a poszttranszlációs fehérjehajtogatás tökéletlen lesz és ezzel az enzim stabilitása csökken (atípusos forma) (4, 53). Topológiai szempontból a patogén génvariációk a gén teljes szerkezetében előfordulhatnak, klasszikus hot-spot mutációk nem ismertek, de bizonyos génvariációk gyakoribbak (54) (2. ábra). Az atípusos forma sajátos esete a klinikailag enyhe fenotípusú Fabry-betegség, amely olyan GLA génvariációkkal társul, amelyek patogenitása megkérdőjelezhető a szakirodalom alapján (10). Ugyanazon patogén variáció klasszikus és atípusos Fabry-betegséget is okozhat (pl. p.R301, p.R112, p.R356), a fenotípus attól függ, hogy a kérdéses nukleotid változások hogyan hatnak az ott lévő (a patogén génvariáció hatására kialakult vagy már meglévő) CpG szigetekre (13). A CpG szigetek DNS-metil-transzferáz enzimek általi metilációja befolyásolja a gén potenciális expresszióját.

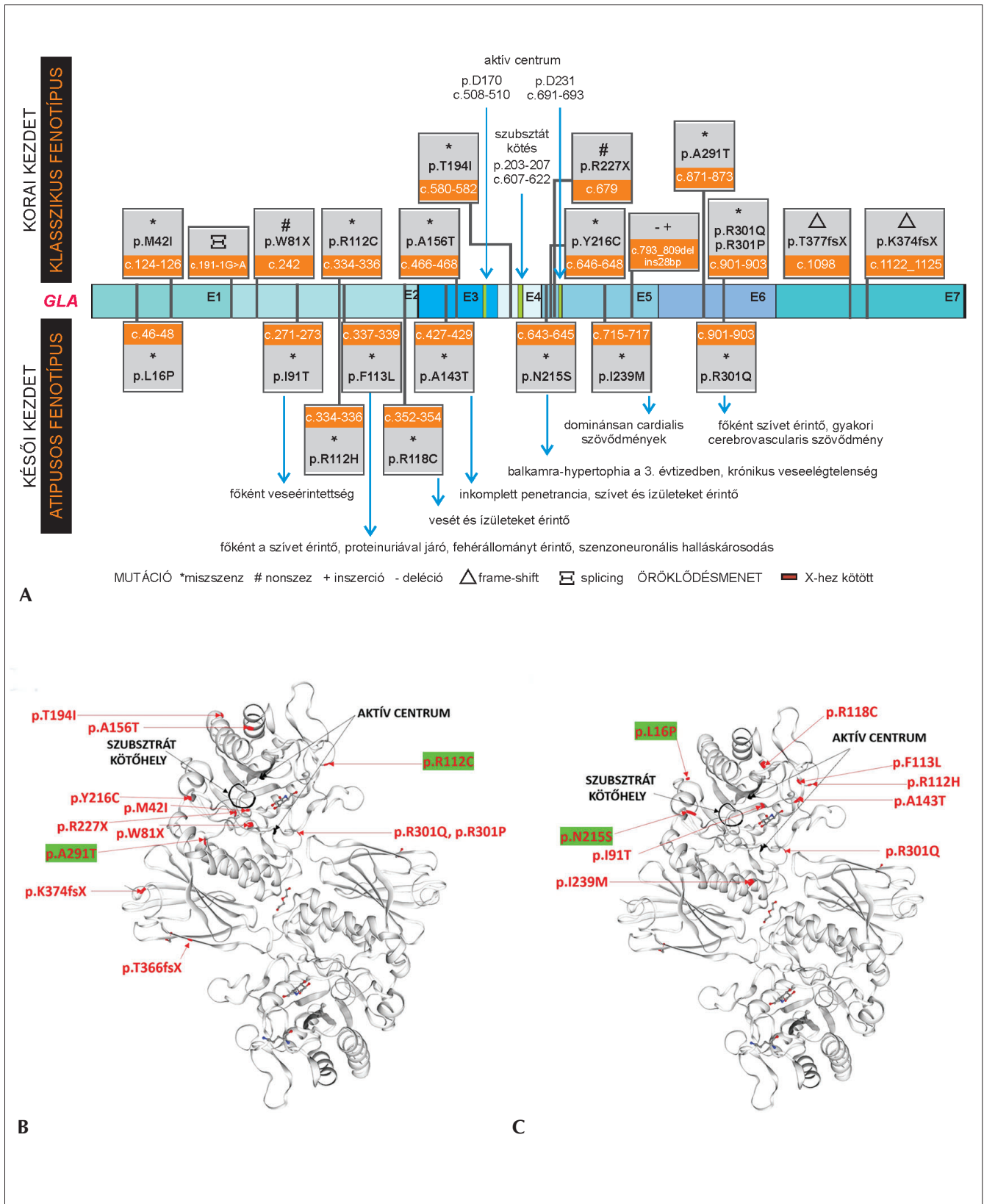
Tömegspektrometria

Tömegspektrométerrel az AGAL enzim hibás működésének következtében felszaporodó közti anyagcseretermékek mennyiségét lehet mérni. Az egyik legfontosabb biomarker a lyso-Gb3, főként a betegség klasszikus formájában alkalmazható biztonságosan, amelynek az emelkedett szintje gyanújel a Fabry-betegségre, másrészt a betegségspecifikus terápia hatékonyságának megítélésére al-

kalmas, főként a terápia alkalmazásának első 12 hónapjában. A plazma lyso-Gb3 mennyisége gyakran lehet normális patogén génvariáció esetén is (szintje a kórral és a veseérintettség mértékével párhuzamosan emelkedik) (55, 56).

Diagnosztikai kritériumrendszer

A diagnosztika négy alappilléren nyugszik: 1. klinikai kép, 2. biokémiai kritériumok, 3. molekuláris genetikai lelet, 4. kórszövettani vizsgálati eredmények. Ezekből pontrendszert alakítottak ki, amely segíti a Fabry-betegség fennállásának igazolását vagy kizárását (1. táblázat) (25, 57, 58). Amennyiben a kritériumrendszer alapján 3 vagy több pont adható, a Fabry-betegség diagnózisa erősen valószínűsíthető. A klinikai tünetek nagy része nem vagy kevésbé specifikus, de a cornea verticillata vagy az angiokeratomák (bőrbiopsziával igazolt) azonosítása 1 ponttal hozzájárul a diagnosztikai pontrendszerhez. A biokémiai kritériumok között a plazma vagy a fehérvérsejtek csökkent AGAL aktivitásának kimutatása további egy pontot jelent. Főként a betegség késői kezdetű formáiban és nőbetegekben gyakori, hogy az AGAL-aktivitás jelentős mértékű csökkenése nem detektálható. Ugyanakkor az emelkedett plazma-globotriaoszil-szfangozin- (lyso-Gb3) vagy vizelet-Gb3-szint esetén további 1 pont számítható. Az Amerikai Orvosi Genetikai és Genomikai Kollégium (ACMG) ajánlása alapján az egyes genetikai variánsok patogenitásuk szerint 5 osztályba sorolhatók (I. osztály benignus génvariáns, II. osztály valószínűleg benignus génvariáns, III. osztály bizonytalan jelentőségű génvariáns, IV. osztály valószínűleg patogén, V. osztály patogén génvariáns) (59). A molekuláris genetikai vizsgálatokkal igazolt patogén (V. osztály) vagy valószínűleg patogén (IV. osztály) génvariációért 1 pont adható. Amennyiben a genetikai vizsgálat eredménye a referencia genomhoz képest olyan variációt azonosít, amelynek a kóroki szerepe nem tisztázott, azaz bizonytalan jelentőségű variációt (VUS, III. osztályú variáns) igazol, ez esetben (pl. p.D313Y génvariáció) pontszám nem adható. Ha az azonosított GLA génvariáns patogenitása még nem bizonyított, de ugyanezen génvariációval rendelkező Fabry férfibeteg van a beteg családjában, a molekuláris genetikai kritérium pozitívnak minősül, és az 1 pont megadható ez esetben (50). A kórszövettani vizsgálat fontos úgy a diagnosztika, mint a prognózis szempontjából. Szív- vagy vesebiopszia jellegzetes szövettani eredménye esetén 2 pont, más szövetből kimutatott jellegzetes eltéréseért 1 pont számolható (58). A Fabry-betegség diagnosztikai algoritmusát a 3. ábra foglalja össze.



2. ábra: Reprezentatív azonosított fenotípus-genotípus korrelációk Fabry-betegségben ((7, 12, 39, 41–47, 48) alapján).
A: A leggyakrabban előforduló klasszikus és atípusos formát okozó azonosított patogén génvariációk Fabry-betegségben.
Az atípusos formák esetén a domináns fenotípusos tünetek/szövődmények láthatók az egyes patogén variációk esetében.
A leggyakoribb patogén génvariációk 3D AGAL modell aminosavakat érintő ábrázolása (B: klasszikus forma, C: atípusos forma).
Zöld színű kiemeléssel a magyar Fabry-betegekben azonosított leggyakoribb patogén génvariációk.



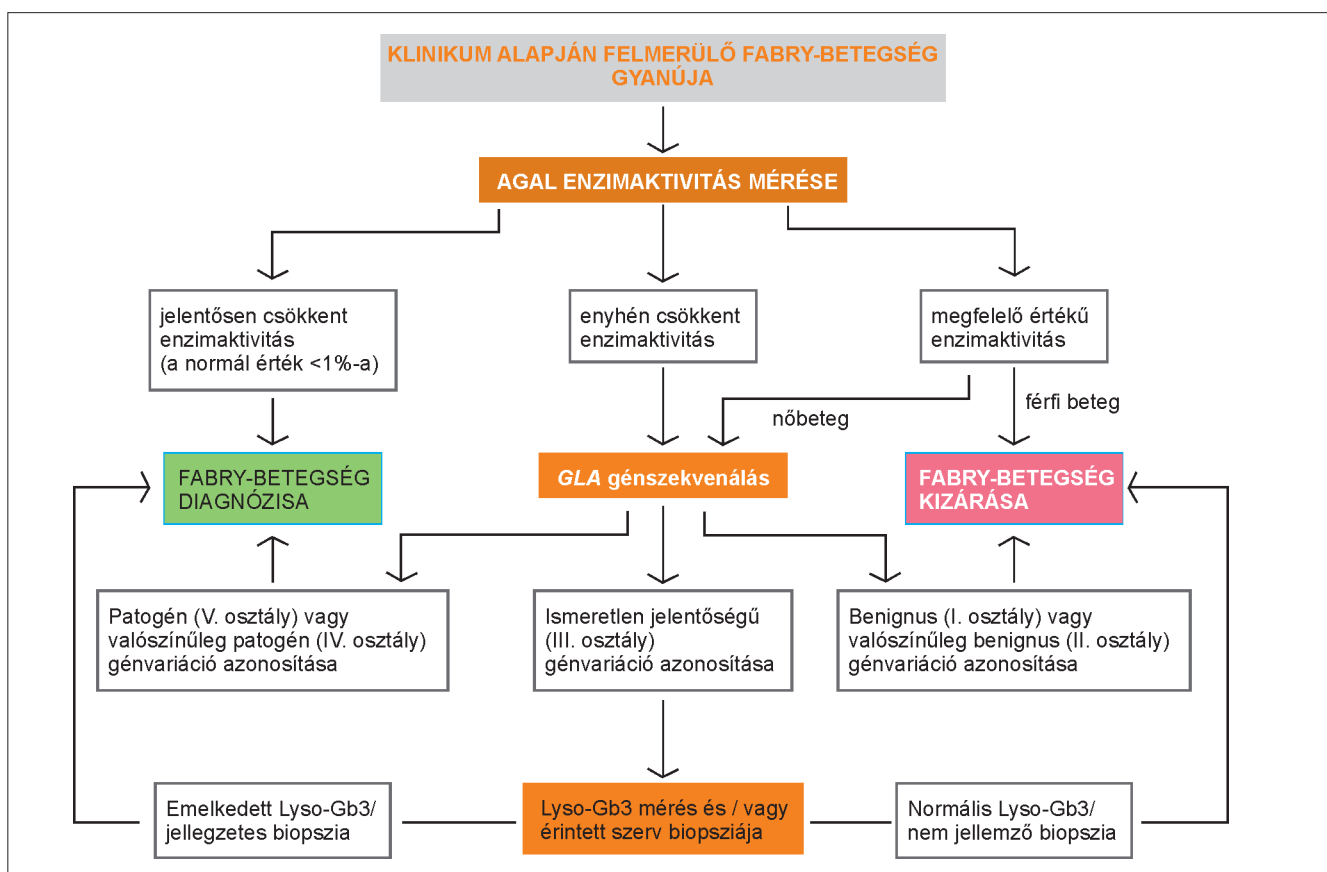
1. táblázat: Diagnosztikai kritériumok – A Fabry-betegség diagnózisa 3 vagy több pont felett (a maximálisan elérhető 6 pontból) erősen valószínűsíthető [A kanadai Fabry-betegség terápiás irányelvek (25, 57, 58) alapján]

Kritérium	Eltérés	Pont	Megjegyzés
Klinikai jellemzők	Cornea verticillata és/ vagy biopsziával igazolt angiokeratoma	+1 pont	A tünetek hátterében más ok is állhat
Plazma/ fehérvérsejt α -galaktozidáz-A aktivitás	A referenciatartomány 5%-a alatti érték	+1 pont	Érintett nőkben gyakran lehet normális az enzimaktivitás. Ha a család valamely férfi tagjának alacsony az enzimaktivitása, segítség lehet a diagnózishoz
Plazma/vizelet biomarkerek	Emelkedett plazma-globotriaózil-szfingozin-szint Emelkedett vizelet-globotriaózilceramid-szint	+1 pont	Más betegségekben is megemelkedhetnek ezen biomarkerek
Patogén génvariáció	Patogén (V. osztály) vagy valószínűleg patogén (IV. osztály) génvariáció	+1 pont	Bizonytalan jelentőségű variáns (VUS) esetén pontszám nem adható
Kórszövettani eltérés	Fabry-betegségre jellegzetes eltérések kimutatása	+2 pont a szív, vese szövetben kimutatott eltérés +1 pont más szervben (pl. bőr) igazolt eltérés	Javasolt a Fabry-betegség szövettani minták elemzésében tapasztalt patológusnak értékelni a biopsziás mintákat

Prenatális és preimplantációs diagnosztika

Prenatális diagnosztika céljából a 11–14. terhességi héten a chorionboholy tenyésztésből vagy a 16.

terhességi hét után a magzatvíz hámsejt tenyésztésből meghatározható az AGAL enzim aktivitása és a GLA gén szekvenciája (60). A prenatális diagnosztikát genetikai tanácsadásnak kell megelőznie, a vizsgálat előnyeiről, a várható eredmények és a be-



3. ábra: A Fabry-betegség diagnosztikai algoritmus. Javasolt diagnosztikai algoritmus követése a Fabry-betegség gyanújának felmerülése esetén



avatkozással járó kockázat felvilágosításának céljából. A prenatális diagnosztikai eredmény interpretálásának ugyancsak genetikai tanácsadás keretében kell megvalósulnia. Az asszisztált reprodukciós centrumokban a családban ismert GLA patogén génvariációk ismeretében preimplantációs genetikai diagnózis is elérhető (4).

Szerzői köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a Fabry-betegek ellátásában és a közlemény elkészítésében részt vevő további orvosoknak: Horváth Zsuzsanna dr., Lengvári Lilla

dr., Tóth Attila dr., Anker Pálma dr., Seres Éva dr., Kránitz Kinga dr., Németh Zsófia Klára dr., Takács Hedvig dr. A cornea verticillata képe Széchei Rita dr. és Kránitz Kinga dr. anyagából, az angio-keratoma képe Medvecz Márta dr. és Anker Pálma dr. anyagából, a cerebrovasculáris tüneteket ábrázoló MR-kép Varga Edit dr. anyagából, a cardiomyopathia képe Kádár Krisztina dr. és Tóth Attila dr. anyagából, a nephropathia képe Vas Tibor dr. (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum) anyagából származik. A képekért köszönetünket fejezzük ki.

Summary

Fabry disease – diagnostic guideline

Kovács ÁF et al; Semmelweis University, Faculty of Medicine, 2nd Department of Pediatrics, Budapest

Fabry disease is characterized by an X chromosome linked inheritance and disease-causing variations in the alpha-galactosidase gene. These gene variations lead to either galactosidase alpha enzyme instability, decreased enzymatic activity or lack of the enzyme, which subsequently cause glycosphingolipid accumulation. Due to glycosphingolipid deposition a wide spectrum of clinical symptoms may arise, which often begin in childhood and after the third decade of life could lead to life-threatening conditions. Currently in Hungary the enzyme replacement therapy or the pharmacological chaperon therapy are available as disease-specific treatments, which can protect against the onset of irreversible complications. The time-sensible correct diagnosis is critical in the initiation and choice of disease-specific therapy in order to avoid the development of irreversible complications. We present here in detail the description of clinical manifestations and symptoms, molecular diagnostics, diagnostic-criteria system and the currently depicted genotype-phenotype correlations. The guideline was established by a Hungarian multi-disciplinary working group, consisting of physicians who are involved in health care and clinical research of Fabry patients. Previous clinical studies, published materials, and recently established international and national treatment guidelines were reviewed by the group.

KEYWORDS Fabry disease, α -galactosidase, globotriaosylceramide, GLA

Irodalom

- Miller JJ, Kanack AJ, and Dahms NM. Progress in the understanding and treatment of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2020; 1864:129437.
- Bernardes TP, Foresto RD, and Kirsztajn GM. Fabry disease: Genetics, pathology, and treatment. *Rev Assoc Med Bras.* 2020; 66:10-6.
- Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018; 123:416-27.
- El-Abassi R, Singhal D, and England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci.* 2014; 344:5-19.
- Papaxanthos-Roche A, Maillard A, Chansel-Debordeaux L, et al. Semen and male genital tract characteristics of patients with Fabry disease: The FERTIFABRY multicentre observational study. *Basic Clin Androl.* 2019; 29:7.
- Constantin T, Rákóczi É, Ponyi A, et al. Fabry disease diagnostic guideline (Fabry-betegség: Diagnosztikai útmutató). *Orv Hetil.* 2010; 151: 243-9.
- Gaik C and Wiesmann T. Anaesthesia recommendations for Fabry disease. *Anesthesiol und Intensivmed.* 2020; 61:- S74-S82.
- Kiss D, Constantin T, and Fekete G. A Fabry-kór ismertetése egy betegünk kapcsán. *Gyermekegyógyászati továbbképző Szle.* 2017; 22:177-789.
- Azevedo O, Gal A, Faria R, et al. Founder effect of Fabry disease due to p.F113L mutation: Clinical profile of a late-onset phenotype. *Mol Genet Metab.* 2020; 129:150-60.
- Svarstad E and Marti HP. The changing landscape of fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15:569-76.
- Chan B and Adam DN. A Review of Fabry Disease. *Skin Therapy Lett.* 2018; 23:4-6.
- Csányi B, Hategan L, Nagy V, et al. Identification of a novel GLA gene mutation, p.Ile239met, in fabry disease with a predominant cardiac phenotype. *Int Heart J.* 2017; 58:454-8.
- Pan X, Ouyang Y, Wang Z, et al. Genotype: A crucial but not unique factor affecting the clinical phenotypes in Fabry disease. *PLoS One.* 2016; 11:e0161330.
- Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr.* 2016; 5:37-42.
- Hsu TR and Niu DM. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28:274-81.
- Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: Data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91:210-4.
- Liern M, Collazo A, Valencia M, et al. Podocyturia in pediatric patients with Fabry disease. *Nefrologia.* 2019; 39:177-83.
- Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: Indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 505-17.
- Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23:1600-7.
- Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with fabry disease: Natural history data



- from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:2220-8.
21. Schiffmann R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol.* 2015; 132:231-8.
 22. Glass RBJ, Astrin KH, Norton KI, et al. Fabry Disease: Renal Sonographic and Magnetic Resonance Imaging Findings in Affected Males and Carrier Females with the Classic and Cardiac Variant Phenotypes. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28:158-68.
 23. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, et al. Natural course of Fabry disease: Changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2009; 46:548-52.
 24. Csányi B, Nagy V, Hategan L et al. Fabry-betegség szűrése többszervi érintettséget mutató hypertrophiás cardiomyopathia eseteiben. *Cardiol hungarica.* 2016; 46:158-64.
 25. Smid BE, Van Der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014; 177:400-8.
 26. Faludi R. Cardiomyopathy in Fabry disease – traditional and new diagnostic options. *Cardiomyopathia (Fabry-kórban – hagyományos és új diagnosztikus lehetőségek)* *Cardiol hungarica.* 2014; 44:351.
 27. Hernández-Romero D, Sánchez-Quirón J, Vélchez JA, et al. Galectin-3 and β -trace protein concentrations are higher in clinically unaffected patients with Fabry disease. *Sci Rep.* 2019; 9:6235.
 28. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed Stages of Myocardial Phenotype Development in Fabry Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; 12:1673-83.
 29. Linhart A, Germain DP, Olivetto I, et al. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22:1076-96.
 30. Nowicki M, Bazan-Socha S, Błażejewska-Hyzorek B, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease in Poland: A position statement. *Polish Arch Intern Med.* 2020; 130:91-7.
 31. Marchesoni C, Cisneros E, Pfister P, et al. Brain MRI findings in children and adolescents with Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2018; 395:131-4.
 32. Garzuly F, Maródi L, Erdős M, et al. Megadolichobasilar anomaly with thrombosis in a family with Fabry's disease and a novel mutation in the α -galactosidase A gene. *Brain.* 2005; 128:2078-83.
 33. Laney DA, Clarke V, Foley A, et al. The impact of Fabry disease on reproductive fitness. *JIMD Rep.* 2017; 37:85-97.
 34. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy – A retrospective analysis from the Fabry outcome survey. *Clin J Pain.* 2007; 23:535-42.
 35. Wang F, Yamamoto H, Yoshida T, et al. Otological aspects of Fabry disease in patients with normal hearing. *Nagoya J Med Sci.* 2019; 81:469-75.
 36. Low M, Nicholls K, Tubridy N, et al. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J.* 2007; 37:436-47.
 37. Vantyghem MC, Dobbelaere D, Mention K, et al. Endocrine manifestations related to inherited metabolic diseases in adults. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7:11.
 38. Hauser AC, Gessl A, Lorenz M, et al. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28:715-22.
 39. Faggiano A, Pisani A, Milone F, et al. Endocrine dysfunction in patients with Fabry disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4319-25.
 40. Maione L, Tortora F, Modica R, et al. Pituitary function and morphology in Fabry disease. *Endocrine.* 2015; 50:483-8.
 41. Politei J. Fabry disease during the COVID-19 pandemic. Why and how treatment should be continued. *Mol Genet Metab.* 2020; 130:227-9.
 42. Kim W, Pyeritz RE, Bernhardt BA, et al. Pulmonary manifestations of Fabry disease and positive response to enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet Part A.* 2007; 143:377-81.
 43. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, et al. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1447-1453.
 44. Mehr L, Simmons M, and Laney D. Facial phenotyping in Fabry disease using Face2Gene. *Mol Genet Metab.* 2020; 129:S109.
 45. Pianese L, Fortunato A, Silvestri S, et al. Maternal germline mosaicism in Fabry disease. *Neurol Sci.* 2019; 40: 1279-81.
 46. Rodríguez-Marí A, Coll MJ, and Chabás A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female. *Hum Mutat.* 2003; 22:258.
 47. Erdos M, Németh K, Tóth B, et al. Novel sequence variants of the α -galactosidase A gene in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2008; 95:224-8.
 48. Seemann S, Ernst M, Cimmaruta C, et al. Proteostasis regulators modulate proteasomal activity and gene expression to attenuate multiple phenotypes in Fabry disease. *Biochem J.* 2020; 477:359-80.
 49. László A, Török L, Raffai S, et al. Az α -galaktozidáz A gén mutációs analízise magyar Fabry-kóros betegek esetében. *Ideggyogy Sz.* 2012; 65:35-9.
 50. Effraimidis G, Rasmussen LK, Bundgaard H, et al. Is the α -galactosidase A variant p.Asp313Tyr (p.D313Y) pathogenic for Fabry disease? A systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2020; 43:922-33.
 51. Bekheirnia MR and Bekheirnia N. 22 - Renal disorders., in *Handbook of Clinical Adult Genetics and Genomics*, S. U. Dhar, S. C. S. Nagamani, and T. N. B. T.-H. of C. A. G. and G. Eble, Eds. Academic Press, 2020, 353-67.
 52. Nowak A, Huynh-Do U, Krayenbuehl PA, et al. Fabry disease genotype, phenotype, and migalastat amenability: Insights from a national cohort. *J Inherit Metab Dis.* 2020; 43:326-33.
 53. McCafferty EH and Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019; 79:543-54.
 54. Sakuraba H, Tsukimura T, Togawa T, et al. Fabry disease in a Japanese population-molecular and biochemical characteristics. *Mol Genet Metab Reports.* 2018; 17:73-9.
 55. Stiles AR, Zhang H, Dai J, et al. A comprehensive testing algorithm for the diagnosis of Fabry disease in males and females. *Mol Genet Metab.* 2020; 130:209-14.
 56. Johnson B, Mascher H, Mascher D, et al. Analysis of lyso-globotriaosyl-sphingosine in dried blood spots. *Ann Lab Med.* 2013; 33:274-78.
 57. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015; 114:242-7.
 58. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko MR, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines. 2019; [Online]. Available: <https://garrod.ca/wp-content/uploads/2020/02/Canadian-Fabry-Treatment-Guidelines-2019-final.pdf>.
 59. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17:405-24.
 60. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry disease practice guidelines: Recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Couns.* 2013; 22:555-64.
 61. Wittmann J, Karg E, Turi S, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. *JIMD Rep.* 2012; 6:117-25.
 62. Dajnoki A, Fekete G, Keutzer J, et al. Newborn screening for Fabry disease by measuring GLA activity using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2010; 411:1428-31.
 63. Harvey L, Levy MSW, LaFranchi S, Speiser P, et al. ACMG ACT Sheets and Algorithms. http://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/ACT_Sheets_and_Algorithms/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Res



- ources/ACT_Sheets_and_Algorithm.aspx?hkey=9d6bce5a-182e-42a6-84a5-b2d88240c508.
64. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: A prospective study. *Lancet*. 2005; 366:1794-6.
 65. Moonen A, Lal S, Ingles J, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in a cohort with unexplained late gadolinium enhancement on cardiac MRI. *Int J Cardiol*. 2020; 304:122-4.
 66. Jahan S, Sarathchandran S, Akhter S, et al. Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Western Australia Fabry disease screening study-the FoRWARD study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020; 15:10.
 67. Valtola K, Nino-Quintero J, Hedman M, et al. Cardiomyopathy associated with the Ala143Thr variant of the α -galactosidase A gene. *Heart*. 2020; 106:609-15.
 68. Yeung DF, Sirrs S, Tsang MYC, et al. Echocardiographic Assessment of Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31:639-649.e2.
 69. Cokan Vujkovic A, Novaković S, Vujkovic B, et al. Aging in Fabry Disease: Role of Telomere Length, Telomerase Activity, and Kidney Disease. *Nephron*. 2020; 144:5-13.
 70. Olivera-González S, Josa-Laorden C, and Torralba-Cabeza MA. The pathophysiology of Fabry disease. *Rev Clínica Española (English Ed)*. 2018; 218:22-8.
 71. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Int J Paediatr Suppl*. 2005; 94:15-8.

Útravaló tudnivaló

- Ismeretlen eredetű microalbuminuria/proteinuria, magyarázatlan balkamra-hypertrophia, stroke/TIA fiatal egyénben, ismeretlen eredetű agyi fehérállomány léziók, angiokeratoma, cornea verticillata, családban igazolt Fabry-kór esetén gondolni kell a Fabry-betegségre.
- Fabry-betegség gyanúja esetén genetikai tanácsadás javasolt a kórkép diagnózisa vagy kizárása érdekében.
- A pontos diagnózis alapvető a kórkép stádiumának és prognózisának megítéléséhez, illetve a kezelés javallatának alapját képezi. A specifikus biomarkerek rendszeres vizsgálatával követhető a betegség előrehaladása.

Tesztkérdések

1. Melyik korai tünete a Fabry-betegségnek?

- a) Proteinuria
- b) Sípoló légzés
- c) Podocyturia
- d) Halláskárosodás
- e) Szívritmuszavarok

2. Fabry-betegségben a diagnosztikai kritériumrendszer része:

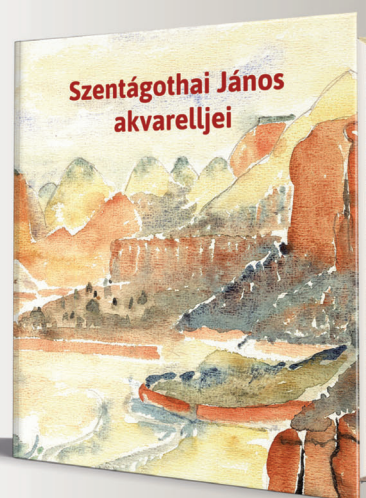
- a) Arc minor anomáliák
- b) Emelkedett AGAL-aktivitás
- c) Szívbiopszia jellegzetes eltérés
- d) Benignus GLA génvariáns
- e) Csökkent Gb3 szint

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

Szentágothai János akvarelljei

Szentágothai János (1912–1994) Kossuth-díjas magyar anatómus, egyetemi tanár, professor emeritus életútját ismerhetjük meg az általa készített 50, eddig nem publikált akvarell bemutatójával, valamint az „Ulyssesként az agy körül” című önéletrajzi írásán keresztül.

Oldalszám: 128 oldal ■ Legendus ára: 6000 Ft



www.w.w.w.s.e.m.m.e.l.w.e.i.s.k.i.a.d.o.h.u

Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha–Habermann-betegség)

Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (Mucha-Habermann disease)

**Mammel Marianna dr.,
Kerekes Kamilla dr. és Harangi Ferenc dr.**

Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály,
Szekszárd (Főigazgató: Németh Csaba dr.)

E-posta: harangi.ferenc@tmkorhaz.hu

A *pityriasis lichenoides* (PL) egy ismeretlen etiológiájú papulosquamosus betegség, melynek spektruma a *pityriasis lichenoides et varioliformis acutától* (PLEVA) a *pityriasis lichenoides chronicáig* (PLC) terjed (1). A PLEVA-ra – melyre a Mucha–Habermann-betegség elnevezés is használatos – erythemás, hámló felszínű papulák, olykor haemorrhagiás, ulceronecroticus, pörkösödő léziók jellemzők, melyek hipopigmentált vagy hiperpigmentált foltok, esetleg hegek hátrahagyásával gyógyulnak (2). Nagyon ritkán szisztémás megbetegedés formájában zajlik rossz közérzettel, lázzal, fájdalmas ulceratiókkal és lymphadenitisszel, mely fatális kimenetelű is lehet (3, 4). A PLC vörösesbarna, hámló felszínű papulákkal, hipo- vagy hiperpigmentált maculákkal manifesztálódik, hónapokig vagy akár évekig is fennállhat, végül spontán gyógyul. Némely esetben a PLEVA átalakul, és PLC formájában hosszú ideig elhúzódik. Egyesek a PLEVA-t és a PLC-t élesen elválasztják egymástól, és külön kórképként tárgyalják, míg mások ugyanazon patológiai folyamat spektrumának két tagjaként említik (1).

Betegbemutatók

1. beteg

A 7,5 éves lány törzsén, az egyrészes fürdőruhával fedett területeken enyhén viszkető vörösesbarna maculák, hámló felszínű papulák jelentkeztek. 3 hét el-

telte után vitték el házi orvosához, aki impetigonak imponáló bakteriális fertőzést feltételezve orális és lokális antibiotikum kezelést folytatott, azonban javulást nem észleltek. Az anamnézis szerint láza, illetve egyéb infekcióra utaló tünete nem volt, gyógyszert nem szedett, védőoltást nem kapott. Családi anamnézise negatív. A gyermek-bőrgyógyászati konzílium PLEVA lehetőségét valószínűsítette, a folyamat tisztázása érdekében bőrbiopsiát és szövettani vizsgálatot, az esetleges infektv provokáló tényezők (vírus, baktérium) azonosítása érdekében leoltásokat, illetve szerológiai vizsgálatokat javasolt. A laboratóriumi leletek negatívak lettek, a hisztológia PLC-nak felelt meg. A beteg megfigyelése során a tünetek a nyakra, arcra és a végtagok proximális részére is áttértek, a törzsön számos papula haemorrhagiássá vált, vagy ulceronecroticus, pörkös formát öltött (1. ábra). A klinikai kép változásait figyelembe véve végül is a PLEVA diagnózisát állapítottuk meg. Orális antihisztamin, makrolid antibiotikum és lokális szteroid tartalmú kenőcsös kezelést alkalmaztunk. A tünetek fokozatosan regrediáltak, 6 hét alatt teljes gyógyulás következett be.



1. ábra: A kislány típusos bőrtünetei a fürdőruha alatti bőrterületeken, a törzs elülső felszínén haemorrhagiás papulákkal, pörkkel fedett exulceratiókkal

2. beteg

A 4 éves kisfiú törzsén 4-5 napja livid-hyperaemiás, helyenként haemorrhagiás papulák, pörkkel fedett eróziók jelentkeztek, viszketés nélkül. Láza, infekcióra utaló tünete nem volt, gyógyszer nem szedett, védőoltást nem kapott. A családi anamnézisben a mater von Willebrand-betegsége érdemel említést. Háziorvosa pityriasis roseát feltételezve orális antihisztamin és lokális szteroid tartalmú kenőcsös kezelést alkalmazott, azonban javulás nem történt, sőt a tünetek kiterjedtebbé váltak, a nyaki régiót is érintették, több ulcerálódó, pörkösödő lézió is kialakult (2. ábra). Belső szervi kórjele nem volt. A klinikai tünetek és a kórlefolyás alapján PLEVA diagnózisát állapítottuk meg, és orális antihisztamin, makrolid antibiotikum és lokális hígított szteroidkenőcsös kezelést kezdtünk. Ezúttal hisztológiai vizsgálatot nem tartottunk szükségesnek, de az esetleges infekatív provokáló tényezők (vírus, baktérium) azonosítása érdekében leoltásokat, illetve szerológiai vizsgálatokat végeztünk. A laboratóriumi vizsgálatok negatív eredményt adtak. A következő 3 hétben fokozatos javulást, majd gyógyulást tapasztaltunk.



2. ábra: A kisfiú típusos bőrtünetei, a nyakon néhány haemorrhagiás papulával, exulcerációval

Megbeszélés

A PLEVA adolescensekben, fiatal felnőttekben fordul elő leggyakrabban, de gyermekkorban is találkozhatunk vele. Etiológiája nem ismert, a gyulladásos reakció kialakulásában infekatív tényezők által provokált T-sejt-dyscrasia vagy immunkomplex közvetítette hiperszenzitivitás játszik szerepet (1). A provokáló tényezők között bizonyos kórokozók, pl. az adenovírus, az EBV és a parvovírus-B19, a *Staphylococcus aureus*, a *Streptococcus pyogenes* és a *Toxoplasma gondii*, illetve a felső légúti és a gastrointestinalis infekciók a leggyakoribbak, de vakcinák (MMR, influenza, HBV) és gyógyszerek (antibiotikumok, paracetamol, etanercept) alkalmazása kapcsán is megfigyeltek PLEVA kialakulást (3-8). Bemutatott betegeink esetében nem sikerült provokáló tényezőt azonosítani.

A kórkép diagnózisának megállapítása kizárólag a klinikai bőrtünetek alapján még nagy gyakoralattal rendelkező dermatológus számára is kétséges lehet. A biztos diagnózis felállításához szövettani

vizsgálatot kell végezni. A PLEVA klasszikus hisztopatológiai elváltozásai: az epidermisben focalis hyperkeratosis, vesiculák, focalis necrolysis; a dermisben oedema, subepidermalis vesiculák, perivascularis lymphocytás és histiocytás infiltráció, erythrocytás extravasatum. Az immuncitológiai képet polyclonalis CD3+ T-sejtes infiltráció és CD8 citotoxikus/szuppresszor T-sejt-dominancia jellemzi (1). Az 1. sz. betegünk szövettani képében subepidermalis vesiculák és focalis necrolysis nem volt fellelhető, így a szövettani kép alapján PLC-t véleményeztek a hisztológusok; a biopsziát követő napokban azonban haemorrhagiás, ulceronecroticus léziók is kialakultak a törzs bőrén, melyek a PLEVA klinikai jellemzői.

A kórkép differenciáldiagnosztikájában a lymphomatoid papulosis, rovarcsípési reakciók, varicella, Gianotti-Crosti-szindróma, erythema multiforme, pityriasis rosea, psoriasis guttata és szekunder syphilis mérlegelendő. A PLEVA azonosítása, illetve elkülönítése az említett kórképektől a hisztológiai és immuncitológiai vizsgálatok mellett a fentebb említett laboratóriumi vizsgálatokkal (leoltások, szerológiai vizsgálatok) és a klinikum alapján lehetséges.

A PLEVA kezelése mindenkor nagy kihívást jelent. Amennyiben a provokáló tényező azonosítása eredménnyel járt, az egyben a terápiát is megszabhatja. Baktériumfertőzés esetén antibiotikum adása szükséges (első vonalban erythromycin vagy amoxycillin), de negatív leoltási eredmények esetén is javasolt makrolid típusú antibiotikum (azithromycin) alkalmazása. Lokális kortikoszteroid és dezinficiáló kenőcsös kezelés általában hatásosnak bizonyul. A viszketés csökkentése érdekében orálisan antihisztamint javasolnak. A súlyosabb betegek terápiájában a fénykezelésnek (UVB) és immunszuppresszív szerek használatának



(methotrexate, acitrecin, cyclosporin) is helye van (1,6,9). Betegeink a lokális szteroidkenőcsös kezelés mellett orális makrolid antibiotikumot (azithromycin) is kaptak, mely után heteken belül gyógyultak.

A PLEVA prognózisa jó, néhány hét vagy hónap alatt gyógyulás várható. Némely esetben a PLEVA átalakul, és PLC formájában hosszabb ideig, akár évekig is fennállhat. A betegek legtöbbször maradványtünet nélkül gyógyulnak, de gyakran hipopigmentált vagy hiperpigmentált foltok, esetleg hegek hátra hagyásával.

Irodalom

1. Fernandes NF, Rozdeba PJ, Schwartz RA et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: a disease spectrum. *Int J Dermatol* 2010; 49:257-61.
2. Ellerbroek V, Hamm H. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta: remission with hypopigmentation. *J Pediatrics* 2016; 176:211.
3. Fazekas L, Szepesi Á, Kassay E és mtsai. Ulceronecrotikus Mucha-Hamermann betegség. *Bőrgyógy Venerol Szemle* 2017; 93:303-7.
4. Nofal A, Alakad R, Assaf M, Nofal E. A fatal case of febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease in a child. *J Am Acad Dermatol Case Reports* 2016; 2: 181-185.
5. Markus JR, Carvalho VO, Lima MN et al. The relevance of recognising clinical and morphologic features of pityriasis lichenoides: clinicopathological study of 29 cases. *Dermatol Pract Concept* 2013; 3:7-10.
6. Geller L, Antonov NK, Lauren CT, et al. Pityriasis lichenoides in childhood: review of clinical presentation and treatment options. *Pediatr Dermatol* 2015; 32:579-92.
7. Zang JB, Coates SJ, Huang J et al. Pityriasis lichenoides: long-term follow-up study. *Pediatr Dermatol* 2018; 35:213-9.
8. de Castro BAC, Pereira JMM, Meyer RLB, et al. Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta after influenza vaccine. *An Bras Dermatol* 2015; 90:S181-4.
9. Bulur I, Erdogan HK, Saracoglu ZN, Arik D. Methotrexate treatment in children with febrile ulceronecrotic Mucha-Hamermann disease: case report and literature review. *Case Reports in Dermatol Med* 2015; Article ID 357973, 4 pages.

Útravaló tudnivaló

- A PLEVA jellegzetes bőrtünetei: erythemás, hámló felszínű papulák, olykor haemorrhagiás, ulceronecroticus, pörkösödő léziók, nagyon ritkán rossz közérzet, láz, fájdalmas ulceratiók és lymphadenitis.
- A diagnózis megállapítása a klinikai tünetek helyes értékelésével és a bőr szövettani vizsgálatával lehetséges.
- Prognózisa jó; kezelése során lokálisan kortikoszteroid és dezinficiáló kenőcsök használata, szisztémásan makrolid típusú antibiotikum, ritkábban fénykezelés és/vagy immunszuppresszív szerek adása szükséges.

Tesztkérdések

1. A PLEVA diagnózisának tisztázásához mely vizsgálatra nincsen szükség?

- a) Anamnézis
- b) Fizikális vizsgálat
- c) Minden esetben képalkotó vizsgálat
- d) Bőr szövettani vizsgálat
- e) Laboratóriumi vizsgálat

2. A PLEVA kezelésében melyik készítményre van vagy lehet szükség?

- a) Kortikoszteroid kenőcs
- b) Szisztémás antibiotikum
- c) Immunszuppresszív szer
- d) UVB fénykezelés
- e) Mindegyik
- f) Egyik sem

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



TALLÓZÓ

COVID-19-cel hospitalizált gyermekek, adolescentek és multisisztémás gyulladás szindrómás gyermekek mucocutan tünetei és kapcsolódó klinikai jellemzői

Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children

Journal of American Academy of Dermatology 2021; 84: 408-14.

Harangi Ferenc dr.

Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály, Szekszárd (Főigazgató: Németh Csaba dr.)

A COVID-19-ben szenvedő gyermekek, adolescentek és a multisisztémás gyulladás szindrómás gyermekek (MIS-C) mucocutan tüneteinek a morfológiai spektruma és a betegség klinikai lefolyásával, prognózisával való kapcsolata csak kevésbé ismert. 2020-ban az USA-ban New York City a pandémia egyik epicentruma volt, a fertőzés sok gyermeket is érintett, így lehetőség nyílt a hospitalizált COVID-19-gyanús vagy igazolt, illetve MIS-C gyermekek mucocutan tüneteinek elemzésére. A szerzők 31 súlyos COVID-19 és MIS-C gyer-

mek (<21 év) adatait értékelték. 12 COVID-19 betegből 4 (33%) bőrtünetekkel is rendelkezett: erythemás és morbilliform kiütések, ajakszárazság-berepedés. 19 MIS-C betegből 9 (47%) mucocutan tünetekkel is rendelkezett: erythemás, morbilliform, haemorrhagiás, multiformeszerű, urticariás kiütések, acralis oedema, ajakszárazság-berepedés, nyelvpapillitis és conjunctivitis. A bőrtünettel is rendelkező COVID-19 betegekben ritkábban jelentkeztek respiratoricus tünetek, ritkábban igényeltek intenzív osztályos kezelést, gépi lélegeztetést, és rövidebb idő alatt gyógyultak, mint a bőrtünettel nem rendelkezők. A bőrtünettel is rendelkező MIS-C betegek is ritkábban igényeltek intenzív osztályos ellátást, gépi lélegeztetést, valamint a laboratóriumi leleteikben alacsonyabb volt a CRP-, ferritin-, D-dimer- és a troponinérték, mint a bőrtünet nélküli MIS-C betegekben; a neutrophil/lymphocytá arány (NLR) mindkét betegcsoportban hasonló volt a bőrtünettel rendelkezők és bőrtünettel nem rendelkezők között, ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy a MIS-C betegek minden esetben magasabb NLR-rel rendelkeztek, mint a COVID-19 betegek. Érdekes arra is felhívni a figyelmet, hogy a tanulmányban szereplő COVID-19 és MIS-C betegek bőrtünetei között pernioeszerű bőrtünet nem fordult elő. A szerzők megfigyeléseik alapján megállapítják, hogy a COVID-19 és MIS-C gyermekekben a bőrtünetek megjelenése gyakori, a bőrtünettel rendelkező betegek kevésbé súlyos klinikai lefolyására lehet számítani, de még további megerősítő tanulmányokra van szükség ahhoz, hogy megállapításuk általános érvényűvé váljon.

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

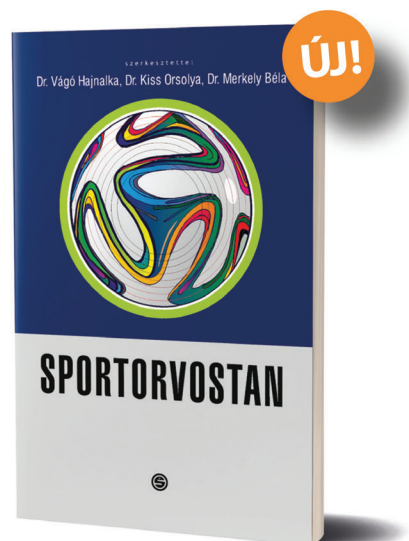
SPORTORVOSTAN

TUDOMÁNYOS, MULTIDISZCIPLINÁRIS ALAPOKON NYUGVÓ SPORTORVOSLÁS TÖMÖR KÉZIKÖNYVE.

Oldalszám: 196 oldal ■ Ára: 3400 Ft

„Ajánlom ezt a könyvet Benedek Tibor háromszoros olimpiai bajnok, Európa- és világbajnok vízilabdázó és edző emlékének, akivel megtiszteltetés volt együtt dolgozni. Küzdeni tudása, akaratereje, tisztessége, embersége, azaz egész élete legyen példa mindannyiunk számára!”

Prof. Dr. Merkely Béla



Obesitas és gastroesophagealis reflux betegség gyermekkorban – valós probléma?

**Andrásdi Zita, Gaál Zsuzsanna dr., Nemes Éva dr.,
Müller Katalin Eszter dr., Felszeghy Enikő dr.**

Debreceni Egyetem, ÁOK, Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Intézet/Klinika
(Mb. igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Felszeghy Enikő dr.

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-posta: felszeghy.eniko@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az obesitas a gastroesophagealis reflux betegség (GERD) egyik fő kockázati tényezője. A gyermekkori elhízás növekvő prevalenciája mellett feltételezhető, hogy a GERD gyakorisága is nő. Az obesitasban gyakoribb a megnövekedett intragastricus nyomás, valamint a provokációs tényezőként ismert hiatus hernia mellett úgy tűnik, hogy a nyelőcső motilitászavarainak is szerepe van a GERD fokozott kockázatában. A tünetmentes és ezért kezeletlen GERD hosszú távon szövődményekhez – Barrett-nyelőcső, adenocarcinoma – vezethet. Az obesitas és az asztma külön-külön is hajlamosítanak GERD-re, ezért nehezen kontrollálható asztmás tünetek esetén az obez gyermekeknél GERD is felfutó súlyosbító tényezőként. A GERD hosszú távú szövődményei miatt fontos az elhízott/túlsúlyos gyerekek rendszeres monitorozása ezirányban is. A testsúlycsökkenés a GERD tünetek kezelésének első vonalbeli kezelése.

KULCSSZAVAK gyermekkori obesitas, gastroesophagealis reflux, nyelőcső motilitás

Bevezetés

Felnőttkorban az obesitas a gastroesophagealis reflux betegség (GERD) egyik fő kockázati tényezője. Gyermekkorban az irodalmi adatok ellentmondásosak. Ugyanakkor GERD szempontjából az ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) irányelv is kockázati tényezőnek tartja az obesitást (1-4). Hazánkban nem ismert a GERD gyakorisága obez gyermekek körében.

Az elhízás és a GERD előfordulása a felnőtt populációban egyre nő. Globálisan a gyermekkori túlsúly és elhízás prevalenciája is növekszik, jelenleg a fejlett országokban 22,6–23,8%, a fejlődő országokban pedig 12,9–13,4% (5). Hazánkban az Egészségügyi Világszervezet Gyermekkori Tápláltsági Állapot Felmérése (WHO COSI) szerint 2016-ban az elhízás és a túlsúly együttes gyakorisága 7–7,9 évesek körében 28,5% volt (6). Feltételezhető, hogy így gyermekkorban is növekszik az obez gyermekeknél a GERD gyakorisága.

A GERD típusos tünete a gyomorégés, retrosternalis fájdalom és/vagy regurgitáció. A diagnózis felállítása elsősorban a klinikai tüneteken alapul,

eszközös vizsgálatra (endoszkópia, pH-mérés) nem típusos tünetek, vagy a reflux kezelésre adott refrakter tünetek esetén van szükség. A GERD megerősítésére vagy kizárására a legújabb irányelvek szerint a felső endoszkópia és a többcsatornás intraluminális impedancia-pH mérés (multi-channel intraluminal impedance-pH monitoring, MII-pH mérés) javasolt (1). A GERD endoszkópia és a MII-pH mérés alapján felosztható erozív GERD és nem-erozív GERD-re. Utóbbi esetében az endoszkópia negatív, de az MII-pH mérés igazolja a kóros refluxot. Extraesophagealis tünetek – asztma, laryngitis, krónikus köhögés, fogak eróziója, otitis media esetén – atípusos GERD-ről beszélünk.

A GERD szövődményeinek – Barrett-nyelőcső (BE), nyelőcső-adenocarcinoma – előfordulása is jelentősen emelkedett az elmúlt évtizedekben. A BE és obesitas kapcsolatát több tanulmányban leírták. Egy felnőttek körében elvégzett tanulmány szerint, ha a BMI ötten emelkedett, a BE kockázata 35%-kal nőtt (7). Rubenstein és mtsai keresztmetszeti tanulmányukban 225 Barrett-oesophagusos és/vagy erozív esophagitis beteg, illetve 675 kontroll adatainak elemzése során pozitív korrelációt találtak a megnövekedett derékkörfogot és a BE kockázata



között (8). Egyes megfigyelések szerint az obesitas-tól függetlenül a metabolikus szindróma más komponenseinek is lehet szerepe a GERD kialakulásában. *Kendall és mtsai* a hyperinsulinaemia, inzulinrezisztencia és a BE kockázata között talált kapcsolatot (9).

Egy másik vizsgálatban BE tekintetében az elhízástól és dohányzástól független kockázati tényezőknek bizonyult a 2-es típusú diabetes mellitus (10).

Gyermekkori obesitas és GERD kapcsolata

Az egyik első vizsgálat, amely a GERD és az obesitas kapcsolatát felvetette gyermekkorban 2006-ban jelent meg. *Stordal és mtsai* asztmás gyermekeknél végzett nyelőcső pH-mérés során figyeltek meg összefüggést a túlsúly és a kóros gyomorsav expozíció között (11). *Pashankar és mtsai* kérdőíves módszerrel vizsgálták a GERD gyakoriságát: az obez gyermekek 13%-ában, a nem obez gyermekek 2%-ában volt pozitív a kérdőív (12). Hasonlóan kérdőíves módszerrel vizsgálták a GERD tüneteit *Quitadamo és mtsai* egészséges gyerekek körében, de lényegesen magasabb arányokról számoltak be. Az obez gyermekek 61%-ánál, az egészségesek 22%-ánál merült fel GERD kérdőív alapján.

A két tanulmány eredményei közötti jelentős különbségek a két vizsgálat eltérő elrendezéséből adódhattak. A felnőtt tanulmányokkal összhangban a derékkörfogat szignifikáns összefüggést mutatott a GERD gyakoriságával, illetve súlyosságával (13). Ugyanakkor *Elitsur és mtsai* retrospektíven elemezték 732 felső endoszkópián átesett gyermek szövettani eredményeit, és nem találtak különbséget a GERD gyakoriságában a normál súlyú, az obez és túlsúlyos gyermekek körében (65% vs. 68% vs. 69%) (4). Végül egy USA-beli elektronikus kórházi adatbázison alapuló tanulmány szerint a gyermekkori extrém obesitas 40%-kal is fokozhatja a GERD kockázatát. Két korcsoportban (6-11 év és 12-19 év) hasonlították össze az obez, extrém obez és normál súlyú gyermekek körében a GERD gyakoriságát. Mindkét korcsoportban az obez és extrém obez gyermekek körében a GERD kockázata nagyobb volt (6-11 évesek: OR 1,16 és 1,32; 12-19 évesek: OR 1,16 és 1,4) (14).

Összefoglalva a tanulmányok többségében non-invazív diagnosztikus módszerek alapján vizsgálták az obesitas és a GERD kapcsolatát gyermekkorban. A kérdőíves és kórházi adatbázis-elemzések alapján az obesitas gyermekkorban is kockázati tényezőnek bizonyult a GERD szempontjából (1. táblázat).

1. táblázat: GERD gyakoriságának vizsgálata gyermekkori obesitasban – irodalmi adatok összefoglalása (NA: nincs adat)

Szerző	Folyóirat	Vizsgálat típusa	Vizsgálati módszer	Vizsgálatban résztvevők beválogatása	Vizsgálatban résztvevők	
					obez refluxos	non-obez refluxos
<i>Stordal és mtsai</i> (11)	Acta Paediatrica, 2006; 95: 1197-201.	kereszt-metszeti	kérdőíves felmérés	járóbeteg ambulancia, asztma diagnózissal	25,4%	16,2%
<i>Pashankar és mtsai</i> (12)	J Clin Gastroenterol 2009; 43:410-3.	prospektív	kérdőíves felmérés	obesitas ambulancia	31 (13,1%)	2 (2%)
<i>Quitadamo és mtsai</i> (13)	JPGN 2012; 55:72-75.	prospektív	kérdőíves felmérés	egészséges rutin vizitek	19 (61,3%)	19 (21,8%)
<i>Quitadamo és mtsai</i> (2)	J Pediatr, 2018; 194:94-99.	prospektív	kérdőíves felmérés, MII-pH mérés, 13C-kilégzési teszt	járóbeteg ambulancia	44 (38,9%) kérdőív 14/22 (53%) MII-pH mérés	NA
<i>Patel és mtsai</i> (3)	Journal of Obesity, 2010; p.136909.	retrospektív	anthropometriai adatok, szövettani elemzés	felső endoszkópos biopsiás mintavételén átesettek	16 (23,9%)	40 (24,5%)
<i>Elitsur és mtsai</i> (4)	Metab Syndr Relat Disord, 2009; 7(3):211-4.	retrospektív	szövettani elemzés	gyermek gasztroenterológia, endoszkópos mintagyűjtés	126 (68%)	254 (65%)
<i>Malaty és mtsai</i> (33)	Clinical and Experimental Gastroenterology 2009; 2:31-6.	kereszt-metszeti	endoszkópos vizsgálat vagy nemzetközi besorolás tünetek alapján	endoszkópos regiszter és adatbázis	21,4% (endoszkópia) 20,3% (tünetek)	NA



GERD jellegzetességei obesitasban

Felnőtteknél számos tanulmány igazolta a BMI és a kóros gyomorsav-expozíció közötti korrelációt (15, 16). A savas reflux epizódok aránya magasabb obesekben, mint a nem obesekben. Az obese betegek körében fekvő testhelyzetben magasabb a reflux epizódok száma, mint nem obesekben (15-17). Emellett a proximális nyelőcsőbe áramló reflux epizódok szintén gyakoribb az elhízott/túlsúlyos betegekben (17).

Ricci és mtsai obese betegeket kérdőív alapján bontották GERD és nem-GERD alcsoportra. Érdekes módon endoszkópia során a GERD csoport 40%-ában (6/15), a nem-GERD csoport 50%-ában (10/20) igazolódott erozív esophagitis (15). Több más vizsgálatban is megfigyelték, hogy az obeseknél típusos klinikai tünetek hiánya ellenére GERD igazolódott endoszkópia, MII-pH-mérés alapján (18). Az egyik legfrissebb tanulmányban *Kristo és mtsai* 147 obese felnőttél végeztek endoszkópiát, 24 órás MII-pH-mérést. A tünetmentesnek tartott betegek 27%-ában igazolódott GERD. Ennek alapján a tünetek szenzitivitása 53%-nak, specificitása 68%-nak bizonyult (19). *Akyüz és mtsai* tünetmentes obese betegeken végeztek 24 órás MII-pH-mérést és gasztroszkópiát. A betegek felénél (46%, 13/28) igazolódott enyhe-közepes reflux oesophagitis és 34%-ánál savas reflux (16). Felmerül a kérdés, mi lehet a magyarázata annak, hogy tünetek nélkül is igazolható kóros reflux ezekben a betegekben? A „tünetmentesség” hátterében állhat a megváltozott visceralis percepció, ami a gyomor megváltozott akkomodációját és a teltségérzés változását is magyarázhatja obesekben.

Egy további vizsgálat arra hívja fel a figyelmet, hogy obesekben magas dózisu savcsökkentő kezelés ellenére is perzisztáló tünetek hátterében gyakrabban áll tartósan kóros savexpozíció, mint a normál súlyú betegeknél. Utóbbiaknál, ezzel ellentétben, a dupla dózisu savcsökkentő kezelés mellett is perzisztáló panaszok hátterében elsősorban a nyelőcső hiperszenzitivitása és a funkcionális gyomorégés álltak, nem a savcsökkentő kezelést áttörő savexpozíció (20).

Bár az elhízott/túlsúlyos gyermeke száma világszerte növekvő tendenciát mutat, tudásunk szerint egyetlen vizsgálat, mely prospektíven elemezte a GERD jellegzetességeit obese gyermekekben 2017-ben jelent meg. A vizsgálatban 113 obese gyermek töltött ki GERD-specifikus kérdőívet, közülük 44-nél (38,9%) volt pozitív a kérdőív. A GERD-esnek tűnő betegek közül 22 gyermek egyezett bele a 24 órás MII-pH mérésbe. A 22 gyermekből 14-nél igazolódott kóros savexpozíció (2). *Quitadamo és mtsai* 13-otkán kilégzési teszttel elemezték a gyomorürülés sebességét is. Eredményeik szerint a MII-pH méréssel is igazolt GERD-es gyer-

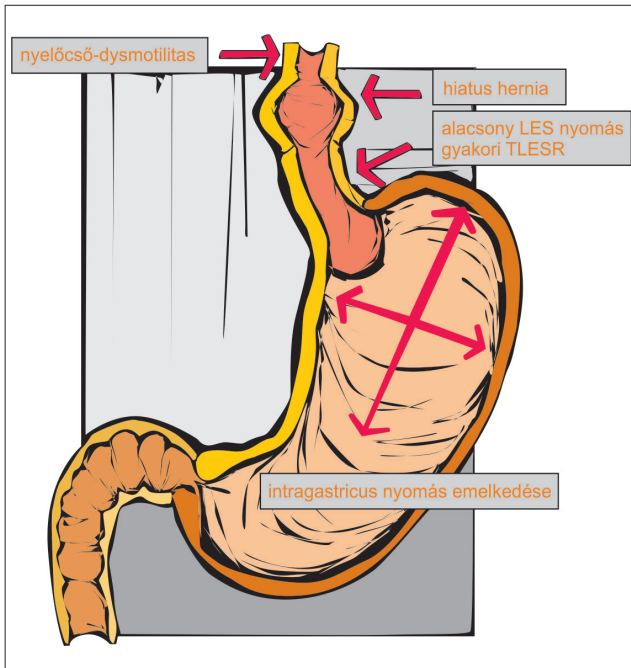
mekeknél és azoknál, akiknél a vizsgálat nem igazolt GERD-et nem volt szignifikáns különbség a gyomorürülés sebességében (T1/2 gyomorürülési idő (GET, gastric emptying time): 105,7 min vs. 97,5 min, $p=0,16$). A GERD csoportban a gyomorürülés sebesség valamivel alacsonyabb volt, felmerülhet, hogy a kis esetszám miatt nem volt szignifikáns a különbség. Továbbá azoknál, akiknél a refluxos epizódok száma kóros volt (70/24 h felett), a gyomorürülés szignifikánsan lassabbnak bizonyult (T1/2 GET: 122 vs. 88 min, $p<0,05$). A derékkörfogat egyértelműen korrelált a GET-tel. Ez arra utalhat, hogy a lassabb gyomorürülés és a GERD között igazolható kapcsolat, ezzel szemben a felnőtt vizsgálatokban inkább normál vagy gyorsult gyomorürülést tapasztaltak (2).

Az elsősorban felnőttek körében elvégzett vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy az elhízottakban a kóros savexpozíció komoly tünetek nélkül is fennállhat. Az anamnézis, illetve a GERD-specifikus kérdőívek nem minden esetben elegendőek a GERD felismerésére. Ennek kiemelt jelentősége van a felnőtt obese betegeknél a bariátriai műtétek kapcsán, melyek ronthatnak a GERD tüneteire (21). Gyermekkorban a tünetmentes és emiatt kezeletlen GERD a hosszú távú szövődmények megnövekedett kockázata egyértelműen kedvezőtlenül hat a hosszú távú életminőségre, továbbá a nyelőcső szövettani intaktságára és funkcionális integritására egyaránt. A tünetek mielőbbi felismerése nemcsak a szövődmények, hanem az életminőséget rontó tünetek megelőzését is szolgálja. Ezáltal a prevenció tevékenység hatékonyságának többféle szinten történő növekedéséhez járulhat hozzá. GERD és obesitas viszonylatában a prevenció tevékenység leghatékonyabb egyértelműen akkor lehet, ha az már gyermekkorban megkezdődik. Tudásunk szerint a kérdést ez idáig gyermekkorban még nem vizsgálták, ezért a GERD és az obesitas közötti összefüggések gyermek populációban történő tanulmányozása hiánypótló, egyúttal népességügyi jelentőséggel is bíró klinikai kutatási terület.

Patomechanizmus

Az obesitas többféle mechanizmuson keresztül fokozza a GERD kockázatát (1. ábra). A nagy volumenű étkezések, megnövekedett intragastricus nyomás, hiatus hernia szerepe megkérdőjelezhetetlen a kóros savexpozíció létrejöttében.

Az alsó nyelőcső sphincter (LES, lower esophageal sphincter) integritása több ponton sérül obesitasban. Egy tanulmány szerint az elhízott felnőttek felénél igazolható hiatus hernia. A centrális elhízás igazoltan fokozza az intragastricus nyomást (21). Ennek következtében emelkedik a gyomor-nyelő-



1. ábra: GERD-re hajlamosító patofiziológiai tényezők obesitasban (LES: lower esophageal sphincter; alsó nyelőcső sphincter, TLESR: transient lower esophageal sphincter relaxation; tranzien alsó nyelőcső sphincter relaxáció)

cső nyomás grádiens, ezért az ún. tranzien alsó nyelőcső sphincter relaxációk gyakorisága megnő (TLESR, Transient lower esophageal sphincter relaxation). Ezzel összhangban, Wu és mtsai igazolták, hogy obesezekben gyakoribb a TLESR (17, 22, 23).

Mindemellett felvetődik a nyelőcső motilitászavarainak szerepe a GERD kialakulásában. Jól ismert, hogy az alacsonyabb LES nyomás (ún. hipotenzív LES) hajlamosít GERD-re. Ennek gyakoriságára vonatkozóan az irodalmi adatok ellentmondásosak (6,8–18%) (19, 24). Több tanulmányban azonban inverz korrelációt találtak a BMI és a LES nyomás között (17, 21).

Kristo és mtsai 147 obez felnőttél nagyfelbontású nyelőcső manometriát (HRM, high-resolution manometry) végeztek, és a betegek 34%-ában találtak eltérést a vizsgálat során. A betegek 18%-ában igazolódott a nyelőcső distalis régiójában magasabb nyomás („outflow obstruction”), 11 (7,5%) betegnél igazoltak ún. diótörő nyelőcsövet (ismeretlen eredetű nyelőcső motilitás, amit a nyelőcső diffúz spasmusa jellemez), 4%-ban distalis nyelőcső spasmust. A GERD-re jellemző ineffektív nyelőcsőmotilitást a betegek 2%-ánál tapasztaltak. Kiemelendő, hogy a megfigyelt eltérések jelentős részében a betegeknek nem volt ilyen irányú panasa (dysphagia, mellkasi fájdalom) (19).

Elhízás esetén számos hormon szintje eltolódik, melyeknek nemcsak az étvágy szabályozásában van jelentős szerepe, de a gastrointestinalis rendszer motilitására – így a nyelőcső motilitására – is

hatással lehetnek. Az étvágycsökkentő hatású ghrelin szintjének csökkenése lassítja a gyomorürülést, ami másodlagosan az intragastricus nyomás növekedésével fokozhatja a GERD kockázatát. Świdnicka-Siergiejko és mtsai a hormonális változások és a GERD kapcsolatát vizsgálták obesezeknél, amely során 24 órás MII-pH mérés paramétereit, illetve a ghrelin, adiponektin, és omentin szinteket vetették össze. Kóros savexpozíció esetén alacsonyabb ghrelin szintet találtak, a kóros retrográd bolus mozgás pedig alacsonyabb omentinszinttel mutatott negatív korrelációt (25).

Az elhízás és a nyelőcsődaganatok közötti kapcsolat háttérben is felmerül, hogy nemcsak önmagában a GERD-nek van szerepe. Az elhízással csökken az adiponektin szekréciója, ami immunmoduláló, gyulladásgátló hatású, valamint serkenti az apoptózist. Egy vizsgálatban az adiponektin szint és a BE előfordulása között fordított arányosságot találtak (26). Ezzel szemben a gyomor fősejtek és adipocyták által termelt leptin szintje korrelál az elhízással. A leptin, mitogén és proliferációt indukáló hatása is kapcsolatba hozható a BE és a centrális elhízás kialakulásával (27).

Az inkretinek (GLP-1= glükagonszerű peptid-1, GIP: glükózdependens inzulinotrop polipeptid) csökkentik a posztprandiális vércukorszintet, melyben az inzulinválasztást fokozó hatásuk mellett a gastrointestinalis motilitásra kifejtett hatásuk (pl. gyomorürülés lassítás) is jelentős szerepet kap. Az inkretinek exkréciója obesitasban, diabetes mellitusban, kóros glükóztolerancia esetén zavart szenved. Mindezek alapján felmerül, hogy a glükóztolerancia csökkenése, illetve a magasabb vércukorszint a felső gastrointestinalis megváltozott motilitásával jár (28, 29).

Asztma, GERD és obesitas

Az asztma, a GERD és az obesitas közötti kapcsolat igen sokrétű. Jól ismert, hogy az obesitas hajlamosít asztmára, amelyhez többek között hozzájárulhat a centrális elhízás kapcsán tapasztalható légzésfunkció változás (csökkent funkcionális reziduális kapacitás) és az obesitással járó szisztémás proinflammatorikus állapot (30). Az asztmás gyermekek hajlamosabbak az elhízásra a csökkent fizikai aktivitás és az alkalmazott terápia következtében. Mosen és mtsai 1113 obez és nem obez asztmás felnőttet hasonlított össze kérdőíves felméréssel: az obesezek életminősége rosszabb volt; gyakoribb volt a nem kontrollált asztma, továbbá gyakrabban fordult elő asztmás roham miatti hospitalizáció is (31).

GERD gyakran igazolható asztmások körében (43–87%) (32). Patofiziológiai szempontból a refluxos epizódok aspiráció, illetve vagovagalis refle-



kek kapcsán válhatnak ki köhögést, bronchospasmust. Az asztmásoknál az alacsonyabb intrathoracalis nyomás fokozza a gyomor-nyelőcső nyomásgrádiensét, illetve a béta-receptor-agonisták csökkentik a LES nyomását. Nehezen kontrollált asztmás tünetek hátterében fel kell vetődnie a GERD szerepének is (32). Testsúlycsökkentés mind az asztmás tünetek, mind a GERD tünetek enyhítése céljából javasolt.

Összefoglalás

Az obesitást a GERD egyik fő kockázati tényezőjeként tartják számon mind felnőtt-, mind gyermekkorban. Felnőttek körében végzett vizsgálatok

alapján úgy tűnik, hogy a GERD lehet tünetmentes obese betegekben. A kezeletlen GERD hosszú távon szövődményekhez vezethet – Barrett-nyelőcső, adenocarcinoma. Gyermekkorban az obesitas és asztma közötti kapcsolat jól ismert, mindkét kórkép összefüggést mutat a GERD-del is. A nehezen kontrollálható asztmás tünetek esetén a GERD is felmerül súlyosbító tényezőként. Gyermekkorban a hosszú ideig fennálló, kezeletlen reflux hosszú távú szövődményei miatt fontos a gyerekek rendszeres monitorozása, továbbá a testsúlycsökkentés szorgalmazása.

A közlemény a Tématerületi Kiválósági Program támogatásával készült.

Summary

Obesity and gastroesophageal reflux disease in childhood – is it a real problem?

Z. Andrásdi, Zs. Gaál, É. Nemes, E. Felszeghy, K.E. Müller, Pediatric Institute-Clinic of the University of Debrecen

Obesity is one of the major risk factors for gastroesophageal reflux disease (GERD). In addition to the globally increasing prevalence of childhood obesity, the frequency of GERD is probably increasing in obese children. Besides the higher intragastric pressure and the frequent hiatal hernia the motility disorders of the esophagus also seem to contribute to the higher risk for GERD in obesity. Asymptomatic and therefore untreated GERD can lead to long-term complications such as Barrett's esophagus, adenocarcinoma. Both obesity and asthma are associated with GERD, therefore GERD is suggested to be an aggravating factor in poorly controlled asthma symptoms. Regular follow-up for GERD symptoms in overweight/obese children is important because of the long-term complications of GERD. Weight loss is the first line therapy in case of GERD symptoms.

KEYWORDS childhood obesity, gastroesophageal reflux, esophageal motility

Irodalom

- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 516-54.
- Quitadamo P, Zenzeri L, Mozzillo E, et al. Gastric Emptying Time, Esophageal pH-Impedance Parameters, Quality of Life, and Gastrointestinal Comorbidity in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr* 2018; 194: 94-9.
- Patel NR, Ward MJ, Beneck D, et al. The Association between Childhood Overweight and Reflux Esophagitis. *Journal of Obesity* 2010; 2010: 136909.
- Elitsur Y, Dementieva Y, Elitsur R, et al. Obesity is not a risk factor in children with reflux esophagitis: a retrospective analysis of 738 children. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 211-4.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-81.
- Kovács Md PhD VA and Erdei G. Gyermekkori elhízás előfordulása Magyarországon (COSI). Magyar Tudomány 2019.
- Stein DJ, El-Serag HB, Kuczyński J, et al. The association of body mass index with Barrett's esophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1005-10.
- Rubenstein JH, Morgenstern H, Chey WD, et al. Protective role of gluteofemoral obesity in erosive esophagitis and Barrett's esophagus. *Gut* 2014; 63:230-5.
- Kendall BJ, Macdonald GA, Prins JB, et al. Sex Differences in the Risk of Barrett Esophagus Associated With the Metabolic Effects of Obesity. *J Clin Gastroenterol* 2019. DOI: 10.1097/mcg.0000000000001307.
- Iyer PG, Borah BJ, Heien HC, et al. Association of Barrett's esophagus with type II Diabetes Mellitus: results from a large population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1108-1114.e5.
- Stordal K, Johannesdóttir GB, Bentsen BS, et al. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1197-201.
- Pashankar DS, Corbin Z, Shah SK, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in obese children evaluated in an academic medical center. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 410-3.
- Quitadamo P, Buonavolonta R, Miele E, et al. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:72-5.
- Koebnick C, Getahun D, Smith N, et al. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. *Int J Pediatr Obes* 2011; 6: e257-63.
- Ricci G, Amella C, Forti E, et al. 24-h pH-metry and multichannel intraluminal impedance monitoring in obese patients with and without gastroesophageal reflux disease symptoms. *Obes Surg* 2011; 21: 48-53.



16. Akyuz F, Uyanikoglu A, Ermis F, et al. Gastroesophageal reflux in asymptomatic obese subjects: An esophageal impedance-pH study. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3030-4.
17. Schneider JM, Brucher BL, Kuper M, et al. Multichannel intraluminal impedance measurement of gastroesophageal reflux in patients with different stages of morbid obesity. *Obez Surg* 2009; 19: 1522-9.
18. Quiroga E, Cuenca-Abente F, Flum D, et al. Impaired esophageal function in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease: evaluation with multichannel intraluminal impedance. *Surg Endosc* 2006; 20: 739-43.
19. Kristo I, Paireder M, Jomrich G, et al. Modern Esophageal Function Testing and Gastroesophageal Reflux Disease in Morbidly Obese Patients. *Obez Surg* 2019; 29: 3536-3541.
20. Viazis N, Karamanolis GP, Anastasiou J, et al. Refractory GERD: increased body mass index is associated with persisting acid exposure but not hypersensitive esophagus or functional heartburn. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1450-5.
21. Tolone S, Limongelli P, del Genio G, et al. Gastroesophageal reflux disease and obesity: do we need to perform reflux testing in all candidates to bariatric surgery? *Int J Surg* 2014; 12 Suppl 1: S173-7.
22. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1440-7.
23. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132: 883-9.
24. Suter M, Dorta G, Giusti V, et al. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obez Surg* 2004; 14: 959-66.
25. Swidnicka-Siergiejko AK, Wroblewski E, Hady HR, et al. Esophageal pH and impedance reflux parameters in relation to body mass index, obesity-related hormones, and bariatric procedures. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 594-603.
26. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006; 94: 1221-5.
27. Ogunwobi O, Mutungi G and Beales IL. Leptin stimulates proliferation and inhibits apoptosis in Barrett's esophageal adenocarcinoma cells by cyclooxygenase-2-dependent, prostaglandin-E2-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor and c-Jun NH2-terminal kinase activation. *Endocrinology* 2006; 147: 4505-16.
28. Madsbad S. The role of glucagon-like peptide-1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obez Metab* 2014; 16: 9-21.
29. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, et al. Novel insights into the effects of diabetes on gastric motility. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 581-93.
30. Novosad S, Khan S, Wolfe B, et al. Role of obesity in asthma control, the obesity-asthma phenotype. *J Allergy (Cairo)* 2013; 2013: 538642.
31. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, et al. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 507-11 e6.
32. Gupta S, Lodha R and Kabra SK. Asthma, GERD and Obesity: Triangle of Inflammation. *Indian J Pediatr* 2018; 85: 887-892.
33. Malaty HM, Fraley JK, Abudayyeh S, et al. Obesity and gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux symptoms in children. *Clinical and experimental gastroenterology* 2009; 2: 31-36.

Útravaló tudnivaló

- Az obesitas a GERD egyik fő kockázati tényezője.
- Obez gyermekeknél a GERD korai felismerése az életminőség javítása mellett a késői szövődmények megelőzése szempontjából is fontos.
- Obez gyermekeknél nehezen kontrollálható asztmás tünetek esetén GERD szerepe is felvethető.
- Obez gyermekeknél a GERD tünetek csökkentésére az első terápiás lépés a testsúlycsökkentés.

Tesztkérdések

1. Obesitas esetén az alábbiak hajlamosítanak GERD-re kivéve:

- a) hiatus hernia
- b) intragastricus pH emelkedése
- c) fokozott intragastricus nyomás
- d) gyakori tranziens nyelőcső-relaxáció
- e) nyelőcső-motilitás zavara

2. A klinikai tünetek alapján felmerülő GERD megerősítésére legalkalmasabb módszer:

- a) klinikai tünetek + kérdőívek
- b) felső endoszkópia és MII-pH mérés
- c) nyeletéses röntgen
- d) mindegyik
- e) egyik sem

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

Thrombocytosis a gyermekkorban

Rényi Imre dr., Kovács Gábor dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Rényi Imre dr.

1094 Budapest, IX. Tűzoltó u. 7–9.

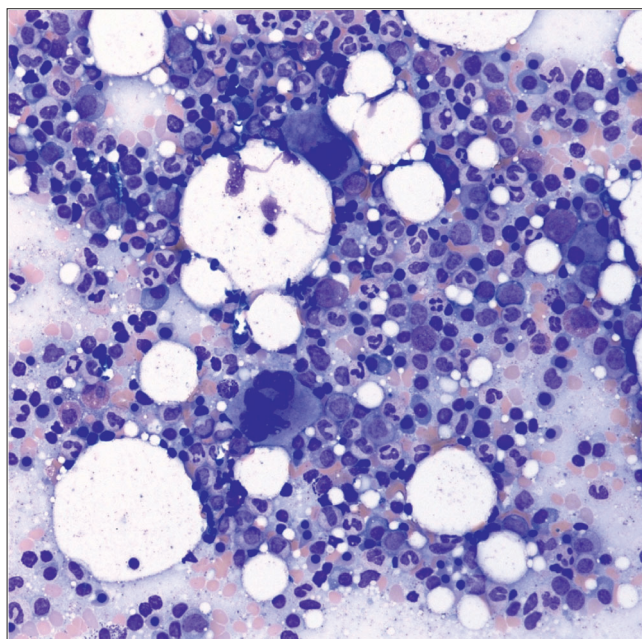
E-posta: renyi.imre@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A thrombocytosisok primer és szekunder formája ismeretes. A primer forma csecsemő és gyermekkorban ritkán fordul elő, míg a szerzett formával viszonylag gyakrabban találkozunk. Míg a primer forma kezelése igen sok nehézséggel jár, a szekunder formák nagy része a kísérő betegség javulásával, illetve a kiváltó tényező rendeződésével megszűnik.

KULCSSZAVAK essentialis thrombocytaemia, reaktív thrombocytosis

Primer thrombocytosis

A primer thrombocytosis döntő többségében essentialis thrombocytosis (ET).



1. ábra: Megakariacyták hyperplasiája a csontvelőben, primer thrombocytosisban

Myeloproliferatív betegség, melyet a megnövekedett thrombocytaszám, csontvelőben a megakariocyták hyperplasiája (1. ábra) jellemez.

Tünetei:

- 600 G/l feletti thrombocytaszám
- normális vörösvértestszám és hematokritérték,
- normális szérumvasszint,
- normális fehérvérsejtszám és minőségi megoszlás,
- ritkán vérzéssel járó állapot, normális alvadási paraméterekkel,
- thrombosishajlam, amely független a thrombocyták számától,
- kísérhetik általános tünetek: fejfájás, izomgyengeség, paraesthesia.

A kiváltó okok kutatása alapján világossá vált, hogy az ET egy klonális összejt-rendellenesség. A janus-kináz-2 (JAK2) enzim mutációja a JAK2V617F, a betegek 50%-ánál kimutatható ez a mutáció (a JAK2 tagja a tirozin-kináz enzimek családjának, mai ismereteink szerint részt vesz az eritropoetin, trombopoetin és a granulocytastimuláló faktor szignál transzdukciójában). A betegek további vizsgálata során néhány betegnél mutációt találtak a kalretikulin gén (CALR) 9. exonjában (1-3). Néhány közlés alapján kimutatható volt kis számú betegnél a szomatikus trombopoetin receptor gén mutációja is, így az MPLY252H (4).

Reaktív thrombocytosis

Reaktív thrombocytosis gyermekkorban gyakoribb kórállapot mint a primer forma (0,09/100 000 beteg). A kisdedkorban lezajló gyulladással járó kórállapotokhoz gyakran társul, de az igen változatos kóroki tényezők alábbi felsorolásából kiderül, hogy a gyermekkorban bármely életszakaszban előfordul.

Tünetei:

- 500 G/l feletti thrombocytaszám,
- trombopoetinszint-emelkedés, igen gyakran IL6-szint-emelkedéssel
- IL1-, IL4-, interferon-gamma-, TNF-alfa-értékek emelkedése.

Okai: az alább felsorolt kórállapotok, amelyek a fenti tüneteket kiváltják:

- infekciók: bakteriális, virális és protozoon fertőzések,
- malignus tumorok: hepatocellularis carcinoma, ovarialis tumorok,
- myeloproliferatív folyamatok: polycythaemia vera, myelofibrosis,
- autoimmun betegségek: IBD, RA,
- myelodysplasiás szindróma, idiopathiás refrakter sideroblastos anaemia,
- splenectomia, asplenia,
- szövethárosodás: sebészeti beavatkozás, égési sérülések,
- vérvesztés traumával kapcsolatban,
- vashiányos vérszegénység, B₁₂-vitamin-, folsavhiányos anaemia.

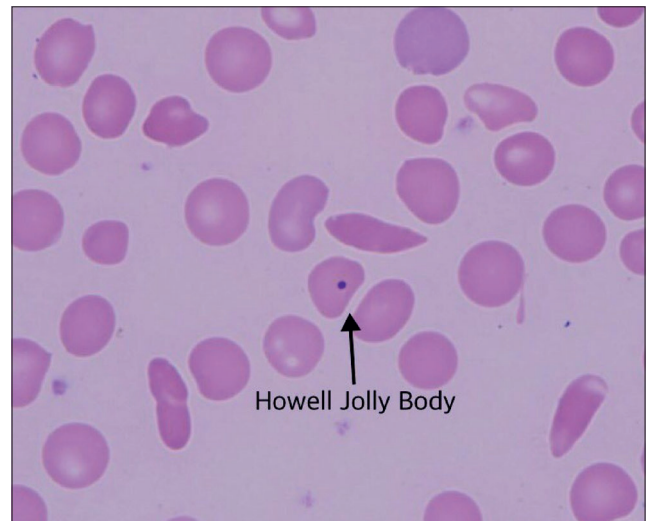
A felsorolt okok miatt létrejövő szekunder thrombocytosisok rövidebb-hosszabb ideig állhatnak fenn, a kiváltó okok gyógyulásától, az állapot súlyosbodásától függően. Tartósan fennállhat (amennyiben pl. autoimmun folyamatokhoz társulónan lépett fel) a thrombocytosis és társuló citokinszint-emelkedés, amennyiben a társuló betegség terápiára nem reagál.

A thrombocytosis ismertett primer és szekunder formáján kívül az irodalmi adatok tanulmányozása alapján számos familiáris halmozódást mutató esetet ismertettek, amely koraszülött, csecsemő-, illetve gyermekkorban vált ismertté. Az elvégzett vizsgálatok többnyire trombopoetin mutációval, de alkalmanként a szomatikus trombopoetinreceptor gén mutációjával jártak. Tüneteikben igen változatos enyhébb-súlyosabb képet mutattak (5-7).

A diagnózisig vezető vizsgálatok. A primer és szekunder thrombocytosis diagnózisához szükséges vizsgálatok természetesen vitás esetekben hasonlóak, de a szekunder thrombocytosisok esetében a kiváltó tényezők, illetve folyamatok diktálják a szükséges vizsgálatok egy részét. A primer thrombocytosisok esetében el kell végeznünk mindazo-

kat a vizsgálatokat, melyek a diagnózis pontos tisztázásához szükségesek.

A vérvizsgálat alapján derül fény a thrombocytaszám emelkedésére, amely meghaladja a 600 G/l értéket. A hemoglobin normál értéke gyermekkorban az életkortól függ, így ennek értéke nem segíti a diagnózist. A minőségi vérvettségben láthatóak óriás thrombocyták, thrombocytáaggregátumok, lépettávolítás után Howell-Jolly-testek (2. ábra), myelodysplasiás folyamat esetén mind a vörösvértestek, mind a granulopoesis fiatal elemeinek atípusos formái is megjelenhetnek.



2. ábra: Howell-Jolly-testek megjelenése a vörösvértestekben splenectomia után

A szérumvasszint normál értéke szintén életkorfüggő, alacsony érték esetén vasterápia szükséges.

A két thrombocytosisforma közötti differenciáldiagnosztika megköveteli trombopoetinszint meghatározását, valamint a csontvelő vizsgálatát, a primer forma esetén észlelhető myelofibrosis, illetve egyéb myelodysplasiás folyamat kizárására avagy megerősítésére.

A primer thrombocytosis kivizsgálásához nélkülözhetetlen a JAK2, a trombopoetinreceptor- (MPL) mutáció, a kalretikulin gén (CALR) mutáció kimutatása, valamint a differenciáldiagnózis szempontjából fontos citokinek meghatározása (IL6, IL3, IL11).

Az említett genetikai és citokinekre vonatkozó vizsgálatokat természetesen a szekunder thrombocytosis eseteiben csak differenciáldiagnosztikai problémák esetén kell elvégezni.

Kezelés célja a thrombocytaszám csökkentése és a magas thrombocytaszám következményeként létrejövő thrombosis, illetve vérzéses szövődmények megakadályozása. A ma rendelkezésre álló készítmény az anagrelide (Thromboreductin) egy szintetikus kinazolinszármazék. A megakariocytáérés csökkentésével csökkenti a vérlemezketermelést.



Gátolja a ciklikus AMP foszfodiészteráz aktivitását (8) 1000 G/l thrombocytaszám esetén alkalmazása feltétlenül indokolt, de az irodalmi ajánlások szerint már 800 G/l thrombocytaszám felett megfontolandó, ha már létrejött szövődmények (thrombosis gyanúja, illetve vérzés) ezt indokolják. Az anagrelide kezelést 1000 G/l thrombocytaszám esetén acetil-szalicilsav adásával tanácsos kiegészíteni, és a gyógyszeres kombinációt addig kell folytatni, amíg a 600 G/thrombocytaszámot el nem

értük. A szekunder thrombocytosis eseteiben az alapbetegség, illetve a kísérő tünetek gyógyszeres kezelése folytatandó, mivel az anagrelide együttadása a szóba jövő gyógyszerekkel (kivéve az igen ritka allergiás szövődményeket) nem jelent veszélyt, mellékhatásai tartós adás esetén észlelhető átmeneti májenzimszint-emelkedésen kívül nincsenek.

Summary

Thrombocytosis in childhood

Imre Rényi; Semmelweis University Of Medicine, 2nd Department of Pediatrics, Budapest

The primary and secondary forms of thrombocytosis are known. The primary form is infrequent in infancy and childhood, while the acquired form is encountered relatively more frequently. While the treatment of the primary form is very difficult, most of the secondary forms disappear with the improvement of the concomitant disease and the elimination of the trigger factor.

KEYWORDS primary thrombocytosis, secondary thrombocytosis

Irodalom

1. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *New Engl J Med*. 2013; 369:2379-90.
2. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR Mutations in myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *New Engl J Med* 2013 369 2391-405.
3. Rumi E, Pietra D, Ferretti D, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocytemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood* 2014; 123:1544-51.
4. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel JB. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica*. 2014 Apr; 99(4):620-28.
5. Ei-Harith el-HA, Roesl C, Ballmaier M, et al. Familial thrombocytosis caused by the novel germ-line mutation p.Pro106Leu in the MPL gene. *Br J Haematol* 2009 Jan; 144(2):185-94.
6. Abe M, Suzuki K, Inagaki O, Sassa S, Shikama H. A novel MPL point mutation resulting in thrombopoietin-independent activation. *Leukemia* 2002 Aug 16(8) 1500-6.
7. Fujiwara T, Harigae H, Kameoka J, et al. A case of familial thrombocytosis possible role of altered thrombopoietin production. *Am J Hematol* 2004 Aug; 76(4):395-7.
8. Harrison CN, Beseford D, Butt N, et al. Iránymutatás thrombocytosisban szenvedő felnőttek és gyermekek vizsgálatára és kezelésére. *Br J Hematol*. 2010; 149:352-75.

Útravaló tudnivaló

- Gyermekekben a primer thrombocytosis ritkán fordul elő, a szekunder thrombocytosis gyakori.
- A kiváltó okok tisztázása mindkét esetben fontos, mert az utóbbi csoportba tartozó thrombocytosis gyógyítása a kiváltó ok kezelésével általában megoldódik.

Tesztkérdések

1. Milyen laboratóriumi eltérések jellemzőek primer thrombocytosis esetén?

- a) magas fehérvérsejtszám
- b) magas szérumvasszint
- c) IL6-szint emelkedése
- d) JAK2 enzim mutációja

2. Milyen klinikai tünetek esetén gondoljunk szekunder thrombocytosisra?

- a) fejfájás
- b) izomgyengeség
- c) thrombopoietinszint emelkedése
- d) a kalretikulin gén mutációja

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



A Duchenne típusú izomdystrophia tüneteinek korai felismerése

Liptai Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermekneurológiai Osztály, Budapest (lgazgató: Kovács Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Liptai Zoltán dr.

1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

E-posta: liptai.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A Duchenne típusú izomdystrophia X-hez kötött recesszív öröklődésű, fatális kimenetelű betegség. Oka a dystrophin nevű citoskeletális fehérje hiánya, a DMD gén kóros variánsainak következtében. A DNS szintű kórisme fontos a specifikus terápia kiválasztásában. A sikeres kezelés feltétele a minél korábbi diagnózis. Megkésett mozgás ± beszédfejlődés, ügyetlen járás, fáradékonyság, megvastagodott lábikrák, a felálláshoz használt speciális (Gowers-) manőver hívhatja fel a háziorvos figyelmét. Ha e jellemző tünetekhez a kreatin-kináz extrém emelkedése is társul, a gyermeket izomcentrumba kell irányítani. Specifikus terápia, multidiszciplináris gondozás mellett a betegek életminősége és élettartama jelentősen javítható.

KULCSSZAVAK proximalis izomgyengeség, pseudohypertrophiás lábikra, Gowers-manőver, kreatin-kináz (CK), DNS-vizsgálat

A Duchenne típusú izomdystrophia (DMD) X kromoszómához kötött, recesszív öröklődésű, fatális kimenetelű neuromuscularis betegség.

Prevalenciája 8,3-16,2/100 000 fiú és fiatal férfi (1-3), **incidenciája** 1:3600–6000 elveszülött fiú (4, 5).

Oka a disztrofin nevű citoskeletális fehérje teljes vagy részleges hiánya (6). A disztrofin kapcsolatot képez az aktin és az izomrostot körülvevő kötőszövet között, és egészséges emberben biztosítja az izomrostok erejét, stabilitását, működőképességét, tompítva a kontrakciójuk okozta mechanikus sokkot (7, 8). A funkcióképes disztrofin hiánya az izomrostok feltartóztatathatlan degenerációjához vezet, helyüket fokozódó mértékben kötőszövet tölti ki.

A disztrofint az X kromoszóma rövid karján található **DMD gén** kódolja, mely 79 exonjával a legnagyobb humán gén. Az X-hez kötött öröklődésnek megfelelően elsősorban a fiúk betegszenek meg, de szívizomérzékenysége, enyhe izompanaszai, sőt, ritkán progresszív izomgyengesége akár lányoknak is lehet (7). Az esetek kb. 1/3-át „de novo” mutáció okozza, a betegek nagyobb hányada azonban édesanyjától örökli a kóros génvariáns (7).

Az esetek kb. 2/3-ában egy vagy több exon deletációja vezet a diszfunkcionális fehérje képződéséhez, ritkábban egy vagy több exon duplikációja, néhány vagy egyetlen nukleotidot érintő változás

okozza a betegséget. Utóbbiak közé tartozik az esetek 10–15%-áért felelős nonszensz mutáció: egyetlen nukleotidban létrejövő változás következtében aminosav nem kódolódik, és a képződő fehérje csomósodik, működésképtelen lesz (7, 8). A nonszensz mutáció korrekciójára alkalmas gyógyszer ma már e betegek kezelésének részét képezi.

Ugyanezen gén kóros variánsai felelősek a későbbi életkorban kezdődő és kedvezőbb lefolyású Becker típusú izomdystrophiáért (BMD) is.

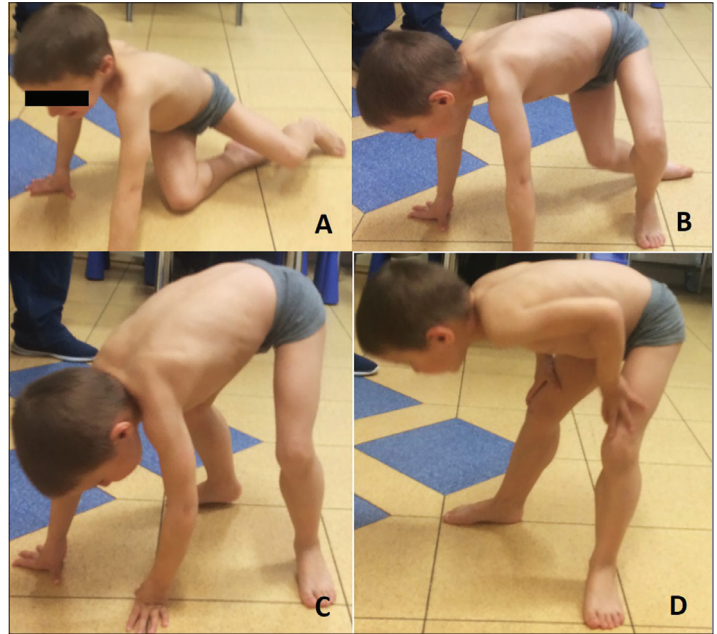
A DMD betegek **átlagos életkora** a diagnózis megállapításakor 4-5 év, ekkorra már nagyon szembeötlő a különbség az egészséges kortársakhoz képest (4, 9, 10).

Az 1-2. életévben látható **korai jelek** a kissé megkésett mozgásfejlődés (mászás, ülés, állás, járás), gyakran a beszédfejlődés is érintett. A már járni tudó kisdud gyakran elesik, sokszor lábujjhegyez, nem tanul meg futni, ugrálni, lépcsőzni, sétálás kapcsán hamar elfárad, felkérérdzkedik (4, 8). Ezek természetesen egészséges kisgyermeknél is előfordulhatnak, alapos orvosi vizsgálat nélkül azonban nem szabad normál variációként, lustaságként interpretálni.

Vizsgálat során feltűnnek a megvastagodott, tömött tapintatú („pseudohypertrophiás”) lábikrák (1. ábra), olykor combizmok (6), a proximalis túlsúlyú izomgyengeség. Utóbbi következtében a gyer-



1. ábra: 5 éves DMD-s kisfiú megvastagodott („pseudohypertrophias”) lábikrái



2. ábra: 5 éves DMD-s kisfiú földről felállása Gowers-manőver alkalmazásával

mek fektéből csak úgy képes felülni, ha előbb oldalára fordul, négykézlábra áll, majd a sarkai közé beül. Hasonlóan jellemző a földről való felállás során 4–5 éves kortól alkalmazott, ún. Gowers-manőver: a beteg négykézláb helyzetből alsó végtagjait kinyújtja, medencéje alá hozza, majd kezeivel több lépésben a térdein, combjain megtámaszkodva fölegyenesedik (2. ábra). Járáskor feltűnik a fokozott lumbalis lordosis („hyperlordosis”) (3. ábra), az előretolt medence, a járás billegő, „kacsázó” jellege. A felsorolt testhelyzetekbe hozott beteg felülése, felállása, járása tehát a figyelő szem számára diagnosztikus értékű, és mindössze néhány percet vesz igénybe.

E tájékoztató vizsgálatokat hasznosan egészíti az izomspecifikus **CK (kreatin-kináz)** enzim szérumszintjének meghatározása. Értéke DMD-ben a normál tartomány felső határának legalább 5–10-szerese (11), de sokszor ennél is jóval magasabb (akár >30 000 U/l). Az izomrostok degenerációja során ugyancsak nagy (5–10-szeres) mennyiségben kerülnek a vérsavóba a transzamináz enzimek (GOT, GPT), valamint megnő a laktát-dehidrogenáz (LDH) koncentrációja is. Ennek ismerete azért fontos, mert sokszor „rutin laborvizsgálat” során észlelt emelkedett „májenzimekkel” a beteget hepatológiai kivizsgálásra küldik. A gamma-GT (GGT) értéke azonban sosem magasabb. Ilyenkor – májbetegségekre utaló tünetek hiányában – javasolt újra gondolni a beteg mozgásállapotát és a laborvizsgálatot a CK mérésével kiegészíteni. A 4–5 évesnél fiatalabb életkorban, egyéb okból végzett széleskörű laborvizsgálat ily módon a kórismézés idejét évekkel előbbre hozhatja.



3. ábra: 5 éves DMD-s kisfiú lumbalis hyperlordosisa

Tünetektől függetlenül végzendő el a laboratóriumi (CK) szűrés azoknál a kisfiúknál, akik édesanyjának vagy anyai nagymamájának DMD-ben szenvedő fivérei vannak, illetve voltak (11).

Ezt követően a beteg neuromuscularis centrumba irányítása szükséges, ahol megtörténik a **DNS alapú kórismézés**. Ennek első lépése az MLPA (=multiplex ligációfüggő próbaamplifikáció), mely az esetek többségét okozó egyszeres, illetve többszörös exondeléciók és -duplikációk kimutatására alkalmas (4, 7). Amennyiben ezzel eltérés nem igazolható, a DMD gén szekvenálása következik,



mellyel a pontmutációkra, kis (néhány bázispárt érintő) deléciókra és inszerciókra derülhet fény (4). A mutáció pontos jellemzése (exondeléció/duplikáció vagy pontmutáció, kis deléció/inszerció) elengedhetetlen, ettől függ ugyanis, hogy a beteg milyen specifikus, oki kezelésre alkalmas (4). A korai genetikai kórismének a családtervezés szempontjából is nagy a jelentősége: következő lépésként kimutathatjuk (vagy nem) a talált eltérést az édesanyában és egyenesági nőrokonaiban, de lehetőség nyílik újabb terhesség alatt a magzat érintettségének igazolására vagy kizárására is (7). A betegek kis részében semmilyen mutációt nem találnak, pl. mert az nem az exonokat, hanem az intronokat érinti (<0,5%) (7). Ezekben az esetekben segíthet a régebben elterjedten alkalmazott **izombiopszia**: a szövettani mintában kimutatható a disztrofin hiánya (4, 6, 7).

Elektromiográfiára (EMG) nincs szükség, mivel az izom elsődleges kórállapotáról az extrém magas CK úgyszólván tájékoztat, ennek specifikus okát pedig nem az EMG tárja fel (4).

A diagnózis megállapítását követően a beteg kórlefolyását fokozódó izomgyengeség, a járásképeség 8–14 (átlagosan 10) éves korban való elvesztése jellemzi (4, 6, 12, 13). Később jelentősen csökken a törzs-, a légző- és a felső végtagi izomzat ereje is, a betegek egyre nagyobb részében scoliosis, kontraktúrák és légzésszavar alakulnak ki (13–15).

10 éves korra a betegek kb. 1/3-ában, majd egyre nagyobb hányadában károsodik a szívizomfunkció, ezért ezt rendszeresen ellenőrizni, kezelni kell (6, 11, 16–18).

Valószínűleg a disztrofin agyi izoformjának hiánya miatt gyakran megkésett a beszédfejlődés (7), és a kognitív fejlődés egyéb mutatói is elmaradhatnak az egészséges kortársakhoz képest (18). Gyakoribb a tanulási, beszéd- és figyelemzavar, kényszeresség, autisztikus viselkedés, szorongás, opponáló magatartás, indulatkitörések (11, 18). Sokszor gátolt a növekedés, megkésett a pubertás (8).

A gastrointestinalis szövődményekhez hozzájárulhat a szteroid terápia, a csökkent energiakiadás és az immobilitás: a betegek kezdetben túlsúlyosak, a serdülőkor végén inkább alultápláltság, elégtelen folyadék-, kalcium- és D-vitamin-bevitel, alacsony csontsűrűség jellemző. Gyakran fordul elő nyelészavar, reflux, csökkent gyomorürülés, obstipáció. Szükség lehet állandó gyomorszondára (8, 11).

A betegek élettartama oki és szupportív terápia nélkül régebben nem haladta meg a 20–25 évet, korszerű gondozás, kezelés mellett azonban akár 30–40 év is lehet (4, 6, 19–21).

A kórkép korai felismerése alapfeltétele annak, hogy mielőbb oki és multidiszciplináris szupportív kezelés, gondozás kezdődhessen, aminek eredményeképpen a DMD betegek várható élettartama számottevően, életminősége javul.

Summary

Early recognition of Duchenne muscular dystrophy

Liptai Z; Semmelweis University Of Medicine, 2nd Department of Pediatrics

Duchenne muscular dystrophy is an X-linked, recessive disorder with fatal outcome. Its cause is the lack of a cytoskeletal protein, dystrophin – due to pathogenic variants of the DMD gene. DNA-based diagnosis is important in view of choosing specific treatment. Successful therapy is based on early diagnosis. Delay in motor ± language milestones, clumsy gait, fatigue, thickened calves, a special manoeuvre (Gowers' sign) used for getting erect may draw the family doctor's attention. If serum creatine-kinase level is markedly elevated, the patient should be referred to neuromuscular centre. Specific treatment and multidisciplinary care result in a significantly improved quality of life and extended life span.

KEYWORDS proximal muscle weakness, pseudohypertrophic calves, Gowers' manoeuvre, creatine-kinase (CK), DNA test

Irodalom

- Norwood FL, Harling C, Chinnery PF et al. Prevalence of genetic muscle disease in northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009; 132(Pt 11):3175–86.
- Mah JK, Selby K, Campbell C et al. A population-based study of dystrophin mutations in Canada. *Can J Neurol Sci*. 2011; 38(3): 465–74.
- Rasmussen M, Risberg K, Vollo A et al. Neuromuscular disorders in children in south-eastern Norway. *J Pediatr Neurol*. 2012; 10:95–100.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010; 9:77–93.
- Mendell JR, Shilling C, Leslie ND et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2012; 71(3):304–13.
- Ryder S, Leadley RM, Armstrong N et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12: 79. doi: 10.1186/s13023-017-0631-3.
- Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2016; 53:145–51.
- Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and



- gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17:251–67.
9. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol*. 2011; 258:1610–23.
 10. Romitti PA, Zhu Y, Puzhankara S. Prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophies in the United States. *Pediatrics*. 2015; 135: 513–21.
 11. Kinnett K, Rodger S, Vroom E et al. Imperatives for DUCHENNE MD: a Simplified Guide to Comprehensive Care for Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS Curr*. 2015 Aug 7;7. pii:
- ecurrents.md.87770501e86f36f1c71e0a5882ed9ba1. doi:
- 10.1371/currents.md.87770501e86f36f1c71e0a5882ed9ba1.
12. Martigne L, Salleron J, Mayer M et al. Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit. *Br J Nutr*. 2011; 105:1486–91.
 13. Mayer OH, Finkel RS, Rummey C et al. Characterization of pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50:487–94.
 14. Janssen MM, Bergsma A, Geurts AC et al. Patterns of decline in upper limb function of boys and men with DMD: an international survey. *J Neurol*. 2014; 261:1269–88.
 15. Khirani S, Ramirez A, Aubertin et al. Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2014; 49:473–81.
 16. Ashwath ML, Jacobs IB, Crowe CA et al. Left ventricular dysfunction in duchenne muscular dystrophy and genotype. *Am J Cardiol*. 2014; 114:284–9.
 17. Thomas TO, Morgan TM, Burnette WB et al. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33:1175–9.
 18. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010; 9:177–89.
 19. Kieny P, Chollet S, Delalande P et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013; 56: 443–54.
 20. Passamano L, Taglia A, Palladino A et al. Improvement of survival in Duchenne muscular dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myol*. 2012; 31:121–5.

Útravaló tudnivaló

- A DMD javuló prognózisának alapfeltétele a korai diagnózis.
- Jellemző klinikai jelek: megkésett motoros ± beszédfejlődésű fiúgyermek, megvastagodott lábikrák, hyperlordosis, Gowers-manőver.
- A klinikai képet hasznosan egészítik ki az emelkedett „májenzimértékek” és az extrém magas CK-érték.

Tesztkérdések

1. A Duchenne típusú izomdystrophia jellemzői, egy kivétellel:

- a) megkésett mozgásfejlődés, ügyetlen nagymozgások, fáradékonyság
- b) elvékonyodott, atrophias lábszárak
- c) földről felállás Gowers-manőver alkalmazásával
- d) lumbalis hyperlordosis
- e) billegő, „kacsázó” járás

2. A Duchenne típusú izomdystrophia diagnosztikához segítő vizsgálati eredmények:

- a) kóros vesefunkciós értékek
- b) EMG
- c) kóros GOT-, GPT-, GGT- és AP-érték
- d) kóros GOT-, GPT-, CK- és LDH-érték
- e) kóros szérumsztrófinszint

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

Deutsch Tibor és Gergely Tamás

ÚTBAN A FENNTARTHATÓ EGÉSZSÉGÜGYHÖZ

Mást, másként, más szereposztásban

Csak e-könyvként rendelhető.

Oldalszám: 256 oldal ■ Legendus ára: 1800 Ft



- Fenntartható egészségügyi ellátórendszer modellje
- Kliensközpontú egészségkultúra
- A népegészségügy- és járványügy új arculata

www.semmelweisiskiaido.hu

Invaginatio koraszülöttekben – esetbemutató

**Andorka Csilla dr.^{1,2}, Bokodi Géza dr.^{1,2}, Brandt Ferenc dr.^{1,2},
Dobi Marianna dr.^{1,2}, Varjú Ferenc dr.^{1,2}, Szóllós Anna dr.^{2,3},
Haskó Zita dr.^{2,3}, Kiss Imre dr.¹, Seszták Tímea dr.¹, Szabó Miklós dr.^{1,2},
Kálmán Attila dr.¹**

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

² Semmelweis Egyetem Neonatológiai Tanszéki Csoport (Vezető: Szabó Miklós dr.)

³ Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Üllői úti részleg (Igazgató: Ács Nándor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Andorka Csilla dr.

1083 Budapest, Bókay u. 53.

E-posta: andorka.csilla@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: Invaginatio a gyermekkori akut hasi kórképek hátterében gyakran előforduló betegség. A megjelenési életkoron kívül ritkán újszülöttek, sőt koraszülöttek körében is előfordulhat. Utóbbi betegcsoport ileusra utaló tüneteinek oka legtöbbször nekrotizáló enterocolitis, azonban atípusos klinikai lefolyás esetén egyéb etiológiai tényezők szerepe is fel kell merülni.

Esetismertetés: 25. gestációs hétre született betegünk esetén az első élethét végén szepszis tünetek, haspuffadás hátterében necrotizáló enterocolitis gyanúja merült fel. A konzervatív kezelés bevezetésével javulás azonban nem mutatkozott, 5 nap múlva laparotomiára volt szükség. Ennek során derült fény a vékonybélben elhelyezkedő invaginatorra.

Következtetés: Koraszülöttek körében az invaginatio diagnózisának felállítása meglehetősen nehéz, így általában nem kerül időben felismerésre, és a műtéti megoldás késlekedik.

KULCSSZAVAK invaginatio, NEC, akut has, koraszülött

Bevezetés

Gyermekkorban az akut hasi kórképet okozó megbetegedések között szerepel a bélrendszer különböző szakaszainak egymásba türemkedése, vagyis az invaginatio. Leggyakrabban 3–6 hónapos és 3 éves kor között találkozhatunk vele, újszülött korban meglehetősen ritka, az esetek kevesebb, mint 1,3%-a jelentkezik ilyenkor (1). Koraszülöttek körében az előfordulása még ritkább. A pontos és korai diagnózis lehetőségét ebben az életkorban megnehezíti, hogy sokkal gyakrabban előforduló betegségek (pl. nekrotizáló enterocolitis – NEC, meconium ileus, spontán intestinalis perforáció – SIP) klinikai tüneteit utánozza. Ennek ellenére invaginatio esetében a korai diagnózis különösen fontos lenne, hiszen a műtéti megoldás késlekedése bélelhaláshoz vezethet.

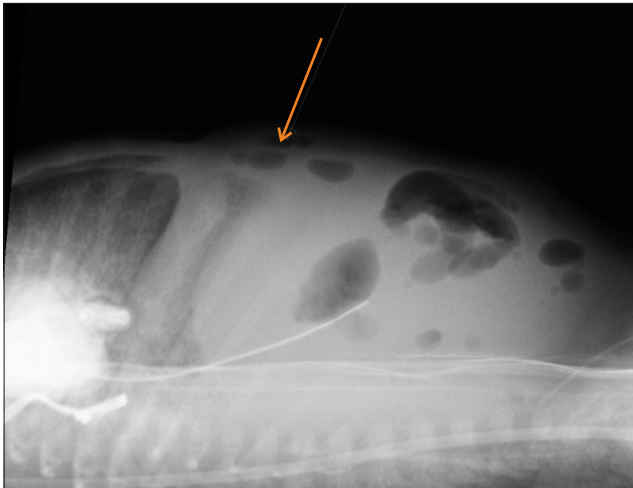
Rövidítések:

NEC	nekrotizáló enterocolitis
SIP	spontán intestinalis perforáció
LISA	less invasive surfactant administration
CPAP	continuous positive airway pressure
VAD	ventricular access device

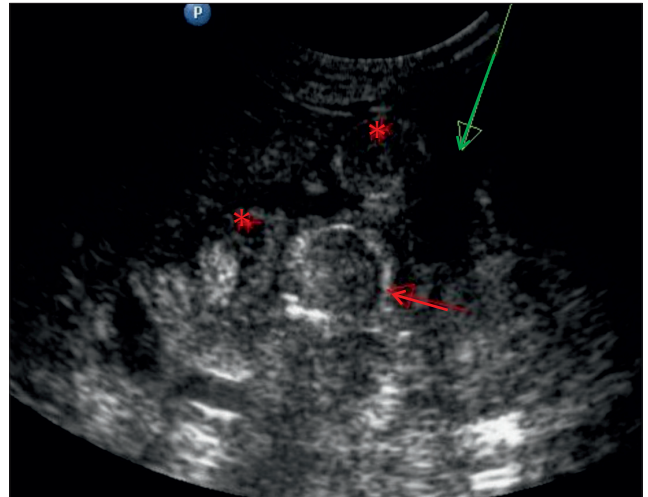
Esetleírás

A következőkben egy 25. gestációs hétre született koraszülött esetét mutatjuk be. Ikerterhességből, B ikerként, 950 grammal, természetes úton született. Megszületése után a késleltetett köldökzsinór-ellátás közben felsírt, majd ezt követően jó spontán légzés mellett nazális CPAP kezelést kapott. LISA technikával surfactans pótlásban részesült, majd non-invazív légzéztámogatás mellett stabil állapotban volt. Anyatejes enterális táplálása az első életnapon megindult. Anyai infekció miatt 3 napig antibiotikum-kezelést kapott.

Az első élethét végén fellépő állapotrosszabbodás hátterében szepszis igazolódott, gépi lélegeztetésre szorult. Laboratóriumi vizsgálatok infekcióra, meningitisre utaltak, likvorból és hemokultúrából *E. coli* és *S. haemolyticus* tenyésztett. Kombinált, célzott antibiotikum-terápia indult. Ezzel párhuzamosan haspuffadás, táplálási intolerancia is jelentkezett, mely átmeneti carentia mellett javulni látszott, táplálását ismét meg lehetett kezdeni. Képalakító vizsgálat – natív hasi röntgenfelvétel, hasi ultrahang – ebben az időszakban nem történt. Állapota a 12. életnapon ismét romlani kezdett, haspuffa-



1. ábra: Oldalirányú (laterolateralis) natív hasi röntgenfelvétel (SE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Üllői úti részleg, PIC anyagából): a has gázszegény, a belek egyenetlen gázeloszlásúak. A hasfal és a máj vetülete között kevés szabad hasi levegő ábrázolódik (nyíl). Ezen a felvételen bélhali pneumatosis nem látható.

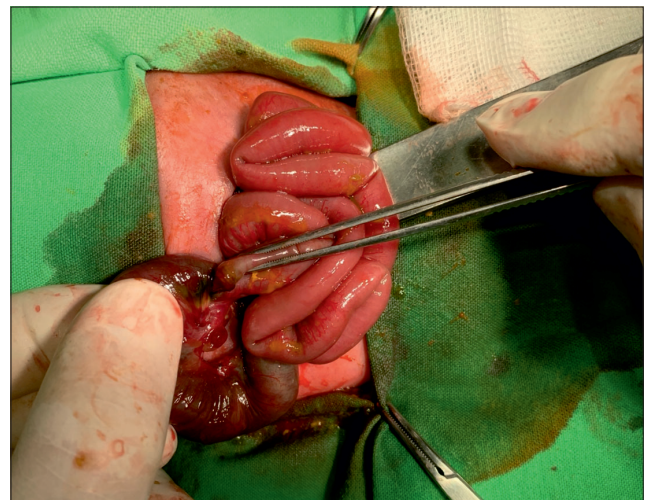


2. ábra: Hasi ultrahangvizsgálat (SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Radiológia Osztály anyagából): A hasban megvastagodott falú bélkacsok láthatók (piros csillag, *) és a bélhali pneumatosis (piros nyíl) is kimutatható. A belek között kevés, sűrű megjelenésű szabad hasi folyadék is van (zöld nyíl).

dása kifejezetté vált. Az ekkor elvégzett natív hasi röntgenvizsgálat szeparált beleket, bélhali pneumatosis, valamint szabad hasi levegőt igazolt (1. ábra). A hasi ultrahangvizsgálat megerősítette a pneumatosis jelenlétét, valamint nagyobb mennyiségű, belső echókat is tartalmazó szabad hasi folyadékot is leírt (2. ábra). Ezek alapján bélperforációval szövődött NEC-et diagnosztizáltunk. Akut laparotomia során azonban egy kb. 13 cm-es szakaszon ileoilealis invaginatio igazolódott (3. ábra). A bélcsatorna a betüremkedett bélszakasz nekrozisa következtében nyílt meg, egyértelmű vezérpontot nem lehetett azonosítani. A műtét során 25 cm-es vékonybélszakaszt kellett eltávolítani, ezt követően az orálisan lévő vékonybél végén stomaképzés történt.

Jóllehet a posztoperatív 4. napon a stomán keresztül székletet ürített, passzája megindult, enterális táplálását anyatejjel meg tudtuk kezdeni, hamarosan rövid bél szindrómára utaló súlyos volumenintolerancia tünetei jelentkeztek. Híg székletürítés, elektroliteltérések miatt végül döntően parenterális táplálással sikerült elfogadható súlygyarapodást biztosítani a stoma záró műtétiig, mely a 68. életnapon történt meg. A belek újra egyesítését követően a bélpasszázs lassan indult újra, amit egy alkalommal jelentkező szeptikus állapot is hátráltatott. Végül az enterális táplálást a 96. életnapra maradéktalanul fel lehetett építeni, a súlygyarapodás emellett megbízhatóvá vált, infúziót a továbbiakban nem igényelt.

Betegünknel fentiekén kívül kétoldali III-as stádiumú agykamrai vérzés nyomán hydrocephalus alakult ki, emiatt ventricularis shunt behelyezésére is szükség volt (VAD – ventricular access device). Emellett a hosszas lélegeztetés következtében krónikus tüdőbetegség tüneteit mutatja, valamint



3. ábra: Intraoperatív felvétel, melyen a vékonybélben lévő invaginatio látható (csipesz vége rámutat). (SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Sebészeti Osztály anyagából)

szemfenéki képe koraszülöttek retinopathiájára jellemző.

Megbeszélés

Habár a típusos életkorban (3–6 hónap és 3 év között) jelentkező akut hasi tünetek hátterében az egyik leggyakoribb eltérés az invaginatio, újszülöttek, főként koraszülöttek esetén nem ez az első gondolatunk. Haspuffadás, epés gyomorreziduum, véres székletürítés, esetleg egyidejűleg fennálló szeptikus állapot jelentkezésekor ebben a populációban sokkal inkább NEC az elsőként felmerülő diagnózis. NEC előfordulásáról különböző összefoglalók eltérő incidenciával számolnak be, de abban egyetértenek, hogy leginkább az 1000 gramm alatti betegek érintettek – köztük az előfordulás



5–20% körüli világszerte (2). Ezzel szemben érett újszülötteknél az invaginatio gyakorisága kevesebb, mint 1%-os (3), koraszülöttek pedig még ennél is ritkábban érintettek. Természetes tehát, hogy a gyakoribb betegséget gyakrabban keressük, azonban a nem teljesen típusos esetekben fel kell merülnön bennünk egyéb lehetséges diagnózis is, hiszen a fenti két betegség kezelési stratégiája eltérő. Míg NEC esetén gyakran konzervatív terápiával teljes gyógyulás is elérhető, invaginatio fennállásakor mihamarabbi műtéti megoldás segíthet megelőzni az irreverzibilis bélkárosodást. A gyermekkorban legtöbbször sikerrel alkalmazható hidrosztatikus (vagy pneumatikus) desinvaginatio, koraszülötteknél az invaginatio lokalizációja (vékonybél) és a magas perforációs rizikó miatt nem alkalmazható.

Gyermekekori invaginációk hátterében 5%-ban lehet vezérpontot azonosítani, mint például Meckel-diverticulumot, bélpolypot vagy duplikációs cystát. A nemzetközi irodalomban megtalálható (műtéti vagy patológiai) leírások koraszülötteknél vezérpontokról általában nem számolnak be. Feltételezés, hogy az ilyenkor gyakran előforduló bélmozgási zavar, hipoperfúzió, hypoxia, illetve ennek következtében kialakuló szűkület szerepet játszhat az invaginatio létrejöttében, azonban pontos etiológia koraszülötteknél nem ismert.

Az invaginatio gyermekkorban legtöbbször ileocolicus, míg a koraszülöttek körében szinte minden esetben a vékonybél érintett csupán.

NEC-re utaló klinikai tüneteket látva – haspuffadás, epés reziduum, véres széklet – mégis mi alapján merülhet fel invaginatio gyanúja egy koraszülött betegnél?

A diagnózis felállításához a klinikai kép mellett laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok is fontosak. Azonban képalkotó vizsgálatok során is több differenciáldiagnosztikai nehézség adódhat, hiszen a két betegség lefolyása során, a betegség stádiumától függően számos átfedés látható a natív röntgen felvételen és a hasi ultrahangon. Míg invaginatio

esetén a natív hasi röntgenvizsgálat a kezdeti stádiumban gyakran semmitmondó, később ileus, előrehaladott esetben akár a bélperforációt jelző szabad hasi levegő is látható. Ezek mindegyike azonban NEC esetén is jelen lehet. Ugyanakkor a NEC-re jellemzőnek tartott bélfali pneumatosis vagy akár portális levegő is megjelenhet bélnekrozis következtében előrehaladott, elhanyagolt invaginációban.

Invaginatio fennállásakor a hasi ultrahangvizsgálat legtöbb esetben diagnosztikus, hiszen általában jól vizualizálható az invaginációt jelző kokárda jel, azonban előrehaladott ileus esetén a disztendált, fokozott gáztartalmú belek nehezítik a hasüreg teljes áttekintését, így ritka esetben az invaginatum rejtve maradhat. Ha a bélnekrozis már kialakult, akkor a bélfalban pneumatosis is megjelenhet, ezzel tovább nehezítve a pontos diagnózis felállítását.

Kérdéses esetben, főként, ha a beteg állapota a bevezetett konzervatív kezelés ellenére is hanyatlik és a képalkotó vizsgálatok progrediáló vékonybél-ileusra utalnak, felmerülhet invaginatio lehetősége is.

Sajnos a leírt esetek nagy részében több napos késlekedés után jutottak – általában intraoperatív – diagnózishoz, a betegek közel felénél bélperforáció kialakulása után (1).

Következtetések

Esetünk kapcsán és az áttekintett irodalom alapján levonható tanulság, hogy a NEC-re utaló klinikai kép hátterében olykor más, ritkább betegség is lehetséges. Amennyiben nem megszokott a betegség lefolyása a megkezdett konzervatív kezelés mellett, gondoljunk a ritkán előforduló invaginációra is, amikor a korai műtét elengedhetetlen. Ez az eset is hangsúlyozza a neonatológusok, gyermekbelsőszek, radiológusok szoros együttműködésének fontosságát.

Summary

Intussusception in preterm infants – case report

Csilla Andorka et al.; Semmelweis University, 1st Department of Pediatrics, Budapest

Introduction: Intussusception is a life-threatening illness, the most common cause of intestinal obstruction in children. Beside the typical age of presentation, it is very rare among newborns, especially among preterm infants. In case of a preterm baby with intestinal obstruction, usually necrotising enterocolitis stands in the background. But, if the clinical course is atypical, other etiological factors, like intussusception should also be considered.

Case report: We present a case of a preterm baby, who was born on the 25th weeks of gestation. At the end of the first week he showed septic symptoms with bowel distension. According to the clinical signs and X-ray necrotising enterocolitis was suspicious. With conservative treatment, the baby was deteriorating, so after 5 days laparotomy was performed. During surgery an intussusception was found on the small bowels.

Conclusion: It is often difficult to diagnose intussusception among preterm infants, which usually leads major delay in the proper surgical treatment.

KEYWORDS intussusception, NEC, acute abdominal disorder, preterm infant



Irodalom

1. Avansino JR, Bjerke S, Hendrickson M, Stelzner M, Sawin R. Clinical features and treatment outcome of intussusception in premature neonates. *J Pediatr Surg.* 2003; 38:1818-21.
2. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(2):F182.
3. Aydin E. Intussusception in a preterm newborn. *Pediatr Neonatol.* 2018 Jun;59(3):312-314.

Útravaló tudnivaló

- Az invaginatio ritkán újszülöttek, koraszülöttek körében is előforduló betegség.
- Koraszülöttek ileusos tüneteinek kívül invaginációra utaló specifikus jel nincs, képalkotó vizsgálatok közül a hasi ultrahang lehet főként a segítségünkre. A diagnózis korai, pontos felállítása azonban még így is nehéz.
- Rossz klinikai állapotú, intestinalis obstrukció tüneteit mutató koraszülöttek esetén, főként atípusos lefolyást látva, NEC mellett egyéb etiológia, pl. invaginatio is jusson eszünkbe.

Tesztkérdések

1. Koraszülöttek invaginatioja esetén a leggyakoribb vezérpont:

- a) Meckel-diverticulum
- b) bélpolyp
- c) duplikációs cysta
- d) általában nincs vezérpont
- e) a) és c) egyenlő arányban

2. Koraszülöttek invaginációjának helyes terápiája:

- a) konzervatív terápia (antibiotikum, carentia)
- b) mihamarabbi laparotomia
- c) hidrosztatikus desinvaginatio
- d) pneumatikus desinvaginatio
- e) bélmotilitást stimuláló gyógyszeres kezelés

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

2020 évi tesztkitöltő verseny eredménye

A *Gyermekegyógyászat* folyóirat 8 pontos kredittel rendelkezik, tehát 8 gyermekegyógyászati kreditpontban is részesülnek a helyes megoldásokat beküldők. Ehhez legalább 5 lapszám tesztjét szükséges kitölteni és összességében a kérdések minimum 70%-ára helyesen kell válaszolni.

2020-ban a *Gyermekegyógyászat* folyóiratban meghirdetett tesztek kitöltői közül:

I. helyezett lett Dr. Szebenyi Anikó, aki 108 kérdésből 107-re válaszolt helyesen.

II. helyezett lett holtversenyben Dr. Lotz Bence, Dr. Nagy Marianna és Dr. Reiger Zsolt, akik 108 kérdésből 106-ra válaszoltak helyesen.

III. helyezett lett holtversenyben Dr. Csiszár Béla, Dr. Józsa Eszter, Dr. Orbán Katalin és Dr. Tóth Katalin, akik 108 kérdésből 104-re válaszoltak helyesen.

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



Dr. Szebenyi Anikó

„Jászberényben születtem, itt végeztem általános és középiskolai tanulmányaimat is. Érettségi után a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán tanultam és szereztem általános orvosi diplomát 1991-ben. Ezt követően orvosi munkámat a jászberényi Városi Kórház Gyermekosztályán kezdtem meg, majd 1997-ben szakvizsgát tettem csecsemő- és gyermekgyógyászatból. 15 év kórházi munka után 2007 óta házi gyermekorvosként dolgozok Nagykátán.”

Diagnosztikai nehézségek egy arteria mesenterica superior szindrómás gyermek esete kapcsán

Fang-Tóbiás Adrienn dr., Mona Tamás dr.

Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház, Gyermeksebészeti és Traumatológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Takács Péter dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Fang-Tóbiás Adrienn dr.

1125 Budapest, Diós árok 1-3

E-posta: fang-tobias.adrienn@janoskorhaz.hu

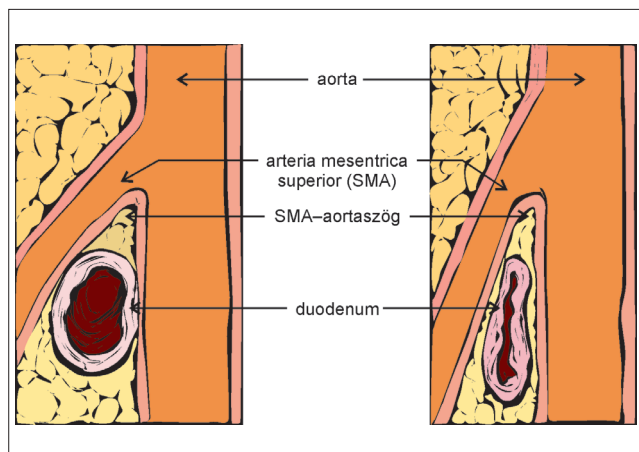
ÖSSZEFOGLALÁS A gyermekkori hasfájás az egyik leggyakoribb betegség, amivel ambulanciánkon találkozunk. Differenciáldiagnózisa sokszor nem könnyű, még megfelelő képalkotó vizsgálatok segítségével sem.

A cikkben egy 12 éves lány esetét szeretném ismertetni, aki 2 napos hasi panaszok, hányinger miatt jelentkezett ambulanciánkon. Ultrahangvizsgálat során extrém nagy folyadékkal telt gyomor ábrázolódott. MR-vizsgálat a duodenum alsó szakaszán lévő leszorítást írt le. Műtét mellett döntöttünk, mely során semmilyen kóros eltérést nem találtunk, a gyermek panaszai továbbra is fennálltak, diagnózist azonban sem a képalkotó vizsgálatok, sem a műtét során nem sikerült felállítanunk...

KULCSSZAVAK arteria mesenterica superior szindróma, duodenum leszorítás, pozícionálás

Bevezetés

Az arteria mesenterica superior szindróma az arteria mesenterica superior rendellenes lefutása miatt alakulhat ki, mely során az arteria komprimálja a duodenum alsó harántszárát. Emiatt duodenumobstructio alakul ki, mely lehet intermittáló vagy komplett, felléphet akután, de lehet krónikus lefolyású is. A tünetegyüttest von Rokitsansky írta le először 1842-ben.



1. ábra: Az aortomesentericus szög lefutása a duodenum átmérőjére

Patofiziológia

Normális testsúlyú embereknél a retroperitonealis zsírszövet biztosítja a megfelelő aortomesentericus szöget és távolságot, ezzel védve az aortamesenterica villában áthaladó képleteket az arteria mesenterica superior kompressziójától. Normális esetben az arteria mesenterica superior 30–56 fokban szögben lép ki a hasi aortából (1. ábra).

Minden olyan tényező, mely ezt a szöget beszűkíti, nyomhatja a duodenum horizontális szakaszát. Normálisan az aortomesentericus távolság 10–20 mm, arteria mesenterica superior szindróma esetén ez a távolság 2–8 mm-re szűkülhet. Az arteria mesenterica superior szindrómára jellemző kóros eredési szögek 6–20 fok közé esnek.

Előfordulhat, hogy a Treitz-szalag a duodenumot eleve magasabban tartja, és az így nekifeszül az arteria mesentericának, illetve az ér alacsonyabban ered az aortából.

Számos alkati tényező is hozzájárulhat a betegséghez, mint például a vékony, astheniás alkat, a lumbalis lordosis, hasfali lazaság, gerincsebészeti beavatkozások, amelyek a gerinc hosszát növelik, vagy változtatják az ér szögét. A betegség például a scoliosis sebészeti korrekciója után ismert entitás.

Mindezeken felül okozhatja hirtelen fogyás miatt a zsírszövet jelentős vesztesége, melynek oka lehet anorexia, hirtelen növekedés, daganat, egyéb senyvesztő betegség, de a 18 kg/m²-nél kisebb BMI-vel rendelkező serdülők is gyanúsak lehetnek.

Tünettan

A betegség tünetei az epigastriális fájdalom és érzékenység, hányinger, gyakori böfögés, nagy adagokban történő, félig emésztett ételt tartalmazó epés hányás, felfújt gyomor, korai jóllakottság, malnutríció, táplálhatatlanság, vérzés, elektrolit-zavar. Duodenumbezoár, illetve gyomorperforáció is kialakulhatnak. A tünetek enyhülnek bizonyos pozícionálás kapcsán, például ha a beteg a bal oldalára fekszik, vagy térd-könyök helyzetben helyezkedik el. Ezen pozíciók csökkentik a vékonybél-mesenterium feszülését, és javítják az aortomesentericus szöget.

Diagnosztika

Fizikális vizsgálat során a betegek nagy része astheniás alkatú, gyakran gerincdeformitás kíséri, hallgatózással csengő bélhangok hallhatók. Differenciáldiagnosztikailag el kell különíteni az anorexia nervosától, bulimiatól, megaduodenumtól és a krónikus idiopathiás pseudoobstruktiótól.

A diagnózis nehéz, felső passage vizsgálat vagy CT segíthet. A passage-vizsgálat során a duodenum első két szakaszának tágulata, majd a pars horizontálison látható hirtelen szűkület jellemző. A beteg helyzetének változtatásával (balra fordulás) az obstructio oldódik. Az ún. Hayes-manőver (köldök alatt kifejtett hátra és felfelé irányuló nyomással a vékonybeleket megemeljük) segítségével hasonló effektus figyelhető meg. Hasi UH- és CT-vizsgá-

lattal megítélhető az aorta és az arteria mesenterica superior által bezárt szög, az ér és az aorta távolsága.

Duodenum-manometriával elkülöníthetjük a krónikus intestinalis pseudoobstruktio myogen és neurogen formáját. Az előzőben alacsony amplitúdójú hullámok láthatók, míg a másik formában hiányzó vagy irreguláris III. fázisú motorkomplexum figyelhető meg. Arteria mesenterica superior szindróma és egyéb obstructio esetén retrográd perisztaltika is látható.

Kezelés

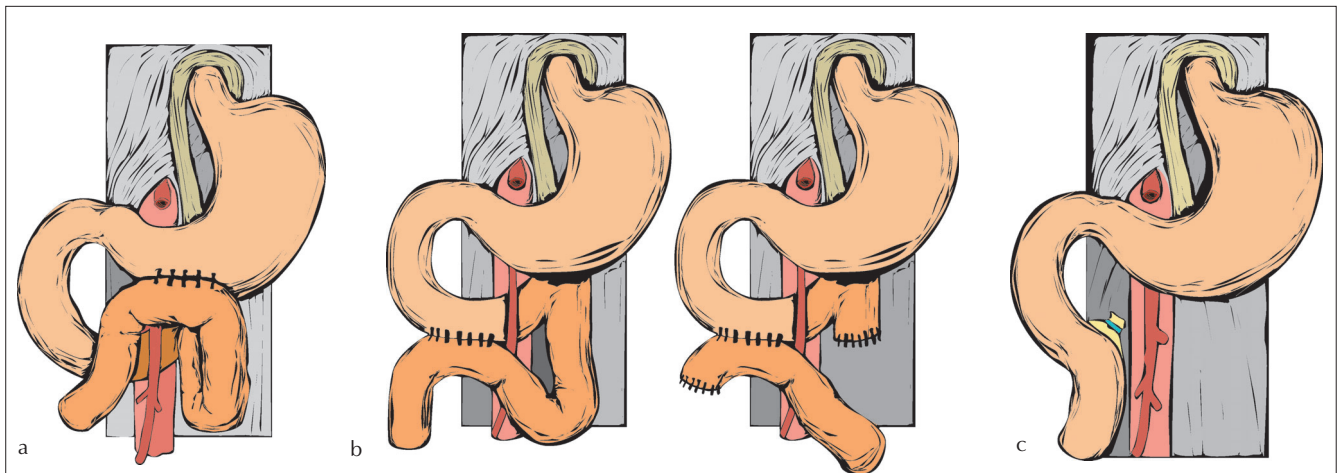
Első lépésként konzervatív kezelés javasolt, mint dekompresszió, roborálás, híg pépes ételek, a beteg pozícionálása. Tápláló jejunostoma levezetése, parenteralis táplálás indokolt lehet. Metoclopramid (Cerucal) is hatékony segítség.

Sikertelen konzervatív kezelést követően második lépés a sebészi kezelés. Különösen súlyos duodenumtágulat, -fekély esetén. Duodenojejunostomia vagy gastrojejunostomia jöhet szóba, mely segítségével a szűkült szakasz kikerülhető.

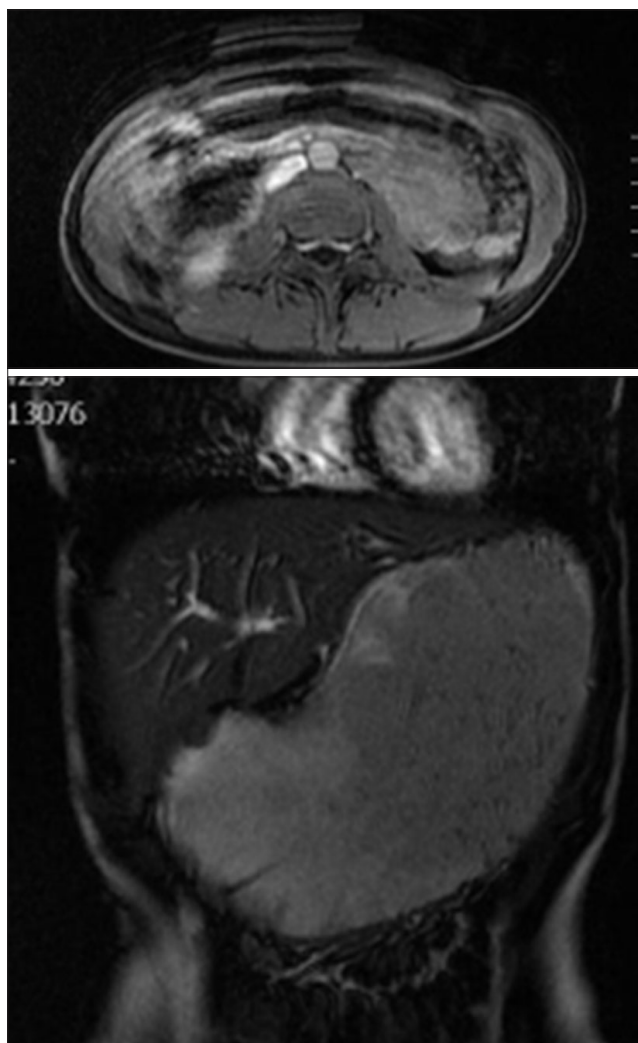
A duodenumderotatio (Strong-műtét) segítségével meg lehet változtatni az aorta és a mesenterica közötti szöget. További lehetőség, hogy a műtét során a Treitz-kacs átvágása után a duodenum 3. és 4. szakaszát mobilizáljuk, és az értől jobbra helyezzük el úgy, mint malrotatio esetén, Ladd-műtét után. Ha a diagnózis időben megtörténik, a műtėti prognózis igen jó (2. ábra).

Esetismertetés

A 12 éves lányt 2 napos hasi panaszok, hányinger, vizelési nehézségek miatt vettük fel. Felvételt megelőző héten gastroenteritise zajlott súlycsök-



2. ábra: a) Gastrojejunostomia, b) Duodenojejunostomia, c) Strong-műtét



3. ábra: MR-felvétel

kenéssel. Az elvégzett hasi ultrahangvizsgálat extrém nagy, folyadékkal telt gyomrot írt le, hasi röntgenfelvételen a has fedett volt, gyakorlatilag csak a gyomor léghólyagot lehetett látni. Gyomorszondát vezettünk le, melyen gyors ütemben 3500 ml epés váladékot ürítettünk le. A másnap elvégzett kontrasztanyag nyeletéses passage-vizsgálattal extrém nagy gyomrot töltöttünk fel, és feltöltődött a tágtult duodenum is a pars horizontalis distalis szakaszáig. Utána kontrasztürülést a vékonybelek felé nem láttunk. Sürgős MR-vizsgálatot végeztünk, mely felvetette esetleges kompresszió lehetőségét a duodenum alsó szakaszán (3. ábra). Ennél bővebb információt egyik vizsgálatról sem kaptunk. Műtéti explorációja mellett döntöttünk, mely során tágtult gyomron és tágtu duodenumon kívül egyéb kóros eltérést nem találtunk. Külső leszorítás nem volt, arteria mesenterica superior szindrómára utaló egyértelmű jelet szintén nem láttunk. Az erek alatt ujjunkat befogadó tér volt érzékelhető. Gyomorszondát vezettünk le, melyet könnyedén, akadálytalanul átvezettünk a duodenumon keresztül a jejunum első kacsába. Belső elzáródásra utaló jel

nem volt. A manipuláció során a vékonybelekbe levegő is átkerült. A duodenumot feltártuk a colon részleges mobilizálásával. A pancreas ép volt, pancreas anularera utaló eltérést nem találtunk. A műtét során intraoperatív gastroscopiát is végeztünk. Manuális segítséggel egészen végig levezettük az eszközt a duodenum alsó szakaszába is, membrános elváltozást nem találtunk. A vizsgálatok alapján a duodenum elzáródását a paralyticus extrém nagy gyomor okozhatta, melynek okát nem találtuk. Műtét végén sínező szondát vezettünk le a jejunumba, és egy detensionáló szondát a gyomorba. A posztoperatív időszakban intravénás folyadékpótlás mellett per os folyadékot fogyasztott nyitott szonda mellett, azonban a gyomor ürülését Cerucal terápia mellett továbbra sem észleltük a duodenum felé. Az elvégzett kontroll kontrasztanyag vizsgálat során már kisebb gyomrot láttunk, de az ürülés még akadályozott volt. A kései felvételeken a kontrasztanyag megjelent a vastagbelekben.

A leletek, a talált műtéti kép, konzíliumok alapján arteria mesenterica superior lefutása okozta duodenum leszorítást véleményeztünk, annak ellenére, hogy erre a műtét során egyértelmű jelet nem észleltünk. Gasztroenterológus tanácsára a jejunális szondán keresztüli szondatáplálást kezdtünk a gyermek rendszeres pozicionálásával (négykézláb helyezkedett el). A tápszer regurgitációját eleinte nem észleltük, a gyomorszondába nem ürült vissza. A gyomorszonda időnkénti lefogása mellett folyadékot per os fogyasztott, de a pozicionálás ellenére a gyomor egyértelmű ürülését nem észleltük. A gyomorszondából a felengedés után csak a fogyasztott folyadékmennyiséget eresztettük le, epés váladék nem ürült a gyomorszondán.

Célzott kontroll hasi ultrahang az arteria mesenterica superior eredési szögét 15-20 fokra írta le, mely tüneteit magyarázhatja. További táplálás felépítésére a gyermeket másik kórházba helyeztük át.

Ott a szondákat nasojejunális tápszondára és nasogastricus tápszondára cserélték. Ezt követően pozicionálás (hasra fektetés) és folyamatos nasojejunális táplálás mellett per os táplálását felépítették, amit a gyermek jól tolerált, puffadás, hányinger, hányás, reziduum nem jelentkezett. Testsúlygyarapodása a kezdeti 36 kg-ról 44 kg-ra nőtt. A klinikai kép háttérében arteria mesenterica superior szindrómát véleményeztünk, mely konzervatív kezelés hatására gyógyult, további sebészeti beavatkozásra (duodenojejunostomia) nem volt szükség.

A nasogastricus szondát ápolása 7. napján, nasojejunális szondáját ápolása 17. napján el lehetett távolítani. A gyermek panaszmentessé vált, további vizsgálatokra, beavatkozásra nem volt szükség.



Külföldi irodalom

Egy 2006-ban megjelent amerikai tanulmány a Wisconsini Gyermekkorházban 1985 és 2005 között arteria mesenterica superior szindrómával diagnosztizált gyerekek tünettanát, diagnosztikáját és kezelését vizsgálta. 22 arteria mesenterica superior szindrómás esetet regisztráltak a Wisconsini Gyermekkorházban 1985 és 2005 között. A tünetek a diagnózis előtt 1–393 nappal alakultak ki. A tünetek között szerepelt a hasi fájdalom (59%), a hányás (50%), a hányinger (40%), a korai telítettség (32%) és az anorexia (18%). A diagnózist 18 esetben (82%) a felső passage vizsgálattal, 2-ben (9%) komputertomográfiával, 2-ben (9%) laparotomiával sikerült felállítani. Az egyik beteget sebészi úton kezelték, miután a konzervatív kezelés nem sikerült. A kezelés átlagos időtartama 65 nap volt, a kórházi ápolás átlagos időtartama 21 nap. Az arteria mesenterica superior szindróma általában akutabban, mint krónikusan jelentkezett a vékonybél-obstruktio tüneteivel. Megfigyelték, hogy a korábbi idegsebészeti beavatkozás növelte az arteria mesenterica superior szindróma kialakulását. A diagnosztika elsődleges eszköze a felső passage vizsgálat volt. Az arteria mesenterica superior szindrómát általában konzervatíván sikeresen kezelték, prognózisa kiváló.

Egy 2019-ben megjelent spanyol cikkben beszámolnak egy 12 éves arteria mesenterica superior szindrómás lány esetéről. A gyermek panaszai hirtelen émelygéssel, folyamatos hányással és hasi fájdalommal kezdődtek. A hasi fájdalom bal oldalt fekvő helyzetben csökkent. Ez a tünet klinikailag megfelelt arteria mesenterica superior szindrómának, ezért angio CT-t végeztek, mely megerősítette a diagnózist. Konzervatív kezelést kezdtek a beteg pozícionálásával, nasogastricus szondát vezettek le, gyógyszeres kezelést indítottak prokinetiku-

mokkal és antireflux szerekkel, valamint parenterális táplálást indítottak. Három hét után továbbra is hányásai jelentkeztek, hasi panaszai fokozódtak. A konzervatív kezelés sikertelensége miatt sebészi kezelés mellett döntöttek. Első műtét során felszabadították a Treitz-szalagot. A beteg panaszai nem csökkentek, továbbra is epés hányásai, valamint erőteljes hasi fájdalmai voltak, ezért egy hét múlva ismét műtét mellett döntöttek. Ekkor gastrojejunostomiát végeztek. A második műtét ellenére a beteg továbbra is panaszos volt, tünetei nem csökkentek, ezért 3 hét után újabb műtétre került sor, mely során duodenojejunostomiát végeztek. A harmadik műtét sikeresnek bizonyult, a gyermek panaszai megszűntek, súlya gyarapodásnak indult, hasi fájdalmai csökkentek, általános állapota javult. A beteg a kórházat 60 nappal a műtét után elhagyhatta. 3 évvel későbbi kontrollvizsgálaton a gyermek tünetmentes.

Következtetések

Az akut hasi fájdalom az egyik leggyakoribb diagnosztikus probléma gyermekkorban. Az arteria mesenterica superior szindróma a duodenum horizontalis szakaszát szorítja le, mely felléphet akután, de krónikus formában is jelentkezhet, hosszas kivizsgálás után kerülhet felfedezésre. Az arteria mesenterica superior szindrómával diagnosztizált betegek nagy részének anamnézisében hajlamosító tényező szerepel, esetünkben azonban egyik sem jelentkezett. A klinikai spektrum széles és a tünetek nem specifikus, ami megnehezíti, és meghosszabbítja a diagnosztikai folyamatot. Bár a tünetegyüttesnek pontosan meghatározott radiológiai jelei vannak, a diagnózis felállítása mégsem könnyű, mert a betegség igen ritka előfordulása miatt a szakmai köztudat perifériájára szorult.

Summary

Diagnostic difficulties in the case of a pediatric artery superior syndrome

Adrienn-Fang-Tobias MD, Tamas Mona MD; North-Central Buda Center, New St. John's Hospital; Department of Pediatric Surgery and Traumatology

Childhood abdominal pain is one of the most common diseases that we encounter in our outpatient clinic. Differential diagnosis is often not easy, even with proper imaging tests.

In this article, I would like to describe the case of a 12-year-old girl who has been on our hospital for 2 days of abdominal complaints and nausea. An ultrasound scan showed an extremely large fluid-filled stomach. An MRI scan described a depression in the lower section of the duodenum. We decided to have surgery, where we did not find any abnormalities, the child's complaints persisted, but we could not make a diagnosis either during imaging tests or during surgery...

KEYWORDS arteria mesenterica superior syndrome, duodenum suppression, positioning

Irodalom

1. Ali Salem, Labib Al Ozaibi, Suad Mohamed Maher Nassif, Rufaida Abdel Gadir Satti Osman, Nisreen Mohammed Al Abed, Faisal Mohammed Badri. Superior mesenteric artery syndrome: A diagnosis to be kept in mind (Case report and literature review). Int J Surg Case Rep. 2017; 34:84–86.
2. Arteria mesenterica superior szindróma. Schnabel. LAM 2009; 19(4–5):303–309.
3. Scholbach T. Diagnostic et thérapie des syndromes de compression vasculaire abdominaux, sur la base des particularités anatomiques de l'homme et des particularités spécifiques post-pubertaires selon le sexe. 2017. június 4.
4. Cserni T, Rákóczi Gy. Mindennapi gyermeksebész. Budapest, Melancia Kft., 2012. ISBN10 9789639740273.
5. Abunohaiah, Ibrahim. Superior Mesenteric Artery Syndrome. Ibrahim Abunohaiah, King Saud University Medical City : King Saud University, R1 Urology, 2018. November 18.
6. Biank V, Werlin S. Superior Mesenteric Artery Syndrome in Children. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2006; 42(5):522–525. DOI:10.1097/01.mpg.0000221888.36501.f2 .
7. Menalled GS, Colombo H, Montero S, Poeta Casalis LDV. Superior mesenteric artery syndrome in a 12-year-old adolescent. Clinical case. Arch Argent Pediatr. 2019. 121:648–650. DOI: 10.5546/aap.2019.e648.

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori hasfájás és fogyás hátterében bár nagyon ritkán, arteria mesenterica superior szindróma is állhat, gondoljunk rá
- Kezelése a szondatáplálás felépítésén és a pozicionáláson alapszik, melynek sikertelensége esetén műtéti ellátás jön szóba.

Tesztkérdések

1. Mi az arteria mesenterica superior szindróma elsődleges kezelési elve?

- a) műtét
- b) pozicionálás
- c) TPN-táplálás
- d) carentia
- e) diéta

2. Arteria mesenterica superior szindróma esetén hány fok az aortomesentericus szög?

- a) 20–25
- b) 65–80
- c) 6–20
- d) 30–50
- e) 80–100

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



*Dosis sola facit venenum/
A mennyiség teszi a mérget*
Paracelsus

Tompa Anna Környezeti toxikológia

A könyvet ajánljuk minden gyakorló orvosnak, családorvosnak, de a környezeti toxikológia számos szakmai területén dolgozóknak, különösen a környezetvédelem szakemberei számára.

Oldalszám: 324 oldal ■ Legendus ára: 4000 Ft

www.semelveiskiado.hu

Inzulin öngyilkossági kísérlet

H. Nagy Katalin dr.¹, Soltész Gyula dr.²

¹ Békés megyei Központi Kórház, Gyermekosztálya, Gyula (Igazgató: Becsei László dr.)

² Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

H. Nagy Katalin dr.

5700 Gyula, Semmelweis u. 1.

E-posta: hajdukati.gyk@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az inzulin szuicidium (túladagolás) a hyperinsulinaemiás hypoglykaemia súlyos, életveszélyes formája. Szerencsés kimenetelű saját esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet erre a jelenségre és ismertetni a kezeléssel szerzett első tapasztalatainkat.

A 14 éves, 5 hónapja diabeteses, már a diagnózist megelőzően pszichológus által gondozott, intenzív humán bázis-bolus inzulin terápiában részesülő, Freestyle Libre glükóz érzékelőt viselő gyermek, szuicid szándékból 300 E (legnagyobb bolus adagjának több mint harmincszorosa) gyors hatású (Insuman Rapid) inzulint adott be magának, melyről édesanyjának SMS-t küldött. A mentősök erről 1 óra múlva értesülve, a helyszínen (vércukorszint: 2,7 mmol/l) 100 ml 20%-os vénás dextrózt adtak, majd Isolyte infúzióval, szállították osztályunkra a jó általános állapotban lévő kamasz fiút, éber tudattal. Felvételkor a vércukorszint: 3,7 mmol/l, (2 nappal később ismertté vált) széruminzulinszint: >300 mU/l, és szérumkáliumszint: 3,28 mmol/l. 10%-os glükóz infúziót, ismételten im. glukagont (1 mg) kapott, az inzulin beadása helyét jegeltük, és forszíroztuk a per os táplálást is. Mindezek mellett manifeszt hypoglykaemia nem alakult ki. Parenterális káliumpótlás eredményként kezdeti hypokalaemiája rendeződött. Az intravénás, folyamatos glükóz pótlását a kezelés 15. órájában tudtuk megszüntetni.

A súlyos hypoglykaemia ellátása sürgős és életmentő, minden gyermekosztály ellátási protokolljának integráns része kell legyen. Az inzulin túladagolásából származó hypoglykaemia elhúzódó, napokig tartó lehet, különösen az újabb, hosszú hatástartamú bázis inzulin analógok alkalmazása esetén.

KULCSSZAVAK inzulin szuicidium, hypoglykaemia, akut ellátás

Bevezetés

Az inzulinadag-tévesztés viszonylag gyakran fordul elő diabeteses felnőtteknél és gyermekeknél. Gyermekkorban talán az a leggyakoribb ok, hogy a bolus inzulin helyett bázis inzulin, illetve bázis inzulin helyett bolus inzulin kerül beadásra, esetleg az adagok felcserélésével. Mivel a bázis inzulin adagja általában jóval nagyobb, mint az étkezési bolusé, ez a tévesztés jelentős bolus túladagolást jelent, és hypoglykaemiát okozhat.

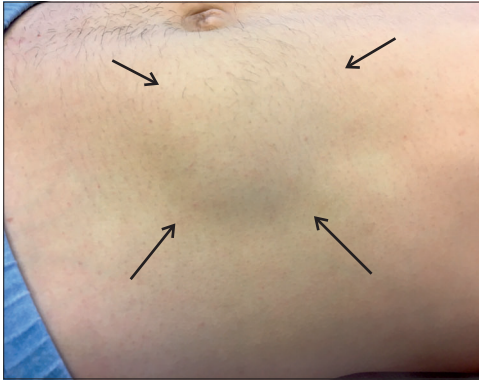
A szándékos inzulin-túladagolás sem ritka jelenség. Egy ausztriai felmérésben a kamaszok egyötöde ismerte be az inzulin időnkénti szándékos alul- vagy túladagolását (1). Kamaszok az inzulint többnyire azzal a céllal adagolják túl, hogy nassolhassanak és édességet fogyaszthassanak. Ennek következménye ismétlődő hypoglykaemia (2).

Az öngyilkossági szándékkal történő inzulin-túladagolás már szerencsére ritkábban fordul elő, de jól ismert a diabetológiai irodalomban. A közelmúltig, szinte kizárólag felnőttekben fordult elő. Az utóbbi néhány évben azonban egymás után jelentek meg esetleírások, amelyekben gyermek-, illetve kamaszkorú cukorbetegség szerepelnek. Rendszerint súlyos, életveszélyes hypoglykaemia alakul ki, annak minden tünetével, esetleg görcsökkel és tudatzavarral (3).

Szerencsés kimenetelű saját esetünk leírásával szeretnénk felhívni a figyelmet erre a jelenségre és ismertetni a kezeléssel szerzett tapasztalatainkat.

Esetismertetés

A jelenleg 14 éves, 5 hónapja diabeteses fiú egy igazi lázadó kamasz volt, az életkorára jellemző



1. ábra: 5×8 cm-es duzzanat a subcutan beadott 300 E inzulin helyén

minden kommunikációs, adaptációs és érzelmi nehézséggel, valamint a háttérben két végtelenül elfoglalt, hátrító szülő éppen felbomló félben lévő házasságával. Már a diagnózist megelőzően pszichológiai gondozásban részesült. A diagnózis felállítása óta intenzív humán bázis-bolus inzulin kezelést kapott, és három hete Free Style Libre szenzort használt.

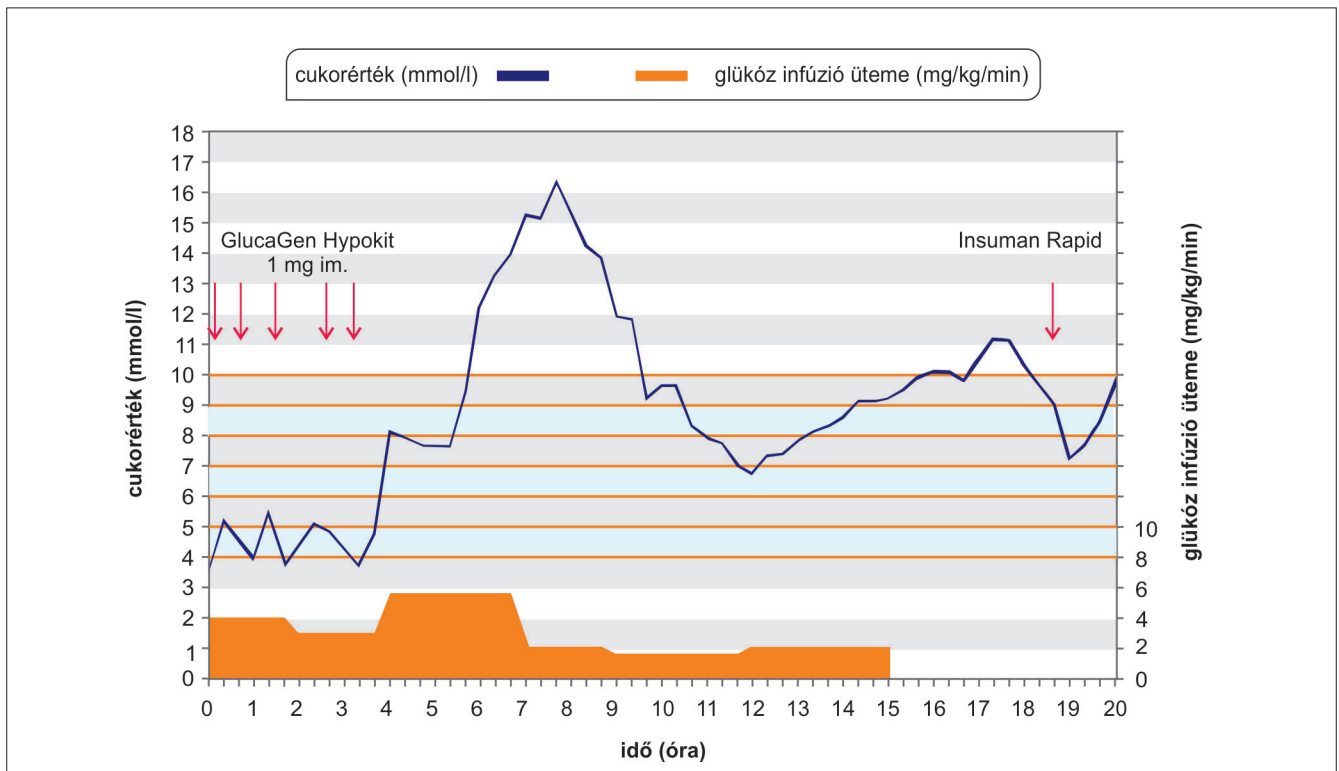
Öt hónappal a betegség diagnosztizálása után ügyeletes orvosunkat a mentőirányítás értesítette egy 14 éves ismert cukorbeteg gyermek szállításáról, aki a bejelentés előtt kb. 1 órával 300 E (a legnagyobb bolus adagjának több mint harmincszorsa) gyors hatású (Insuman Rapid) injekciót adott be szuicid szándékkal. A beadás tényét az édesanyjá-

val SMS-ben közölte. A kikerkező mentősök az óriási inzulin adag és a helyszínén, a beadás után kb. 1 óra múlva mért 2,7 mmol/l-es vércukorérték ismeretében, 100 ml 20%-os vénás dextrózt adtak, majd „az átmeneti vércukorkiugrásra tekintettel” Isolyte infúzióval, „eseménytelenül” szállították osztályunkra a gyermeket. Érkezéskor kielégítő általános állapotban volt, éber tudattal, negatív belszervi státusszal, stabil cardiorespiratoricus állapotban, vegetatív tünetek nélkül, deprimált hangulatban.

A has bal oldalán lapos (5×8 cm-es) duzzanat volt látható (1. ábra). Felvételtkor teljes körű laboratóriumi vizsgálat történt. Ebből kiemelendő a 3,7 mmol/l-es vércukorszint, a hypokalaemia (szérumkáliumszint: 3,28 mmol/l), valamint – a két nappal később ismertté vált – extrém módon megemelkedett széruminzulinszint (>300 mU/l). Az egyéb laboratóriumi paraméterek normális tartományban voltak.

Intramuszkulárisan 1 mg glukagont kapott, és 10%-os glükóz infúzió indult, a szűrés helyét jegelni kezdtük. Vércukorértékeit rendszeres laboratóriumi mérésekkel ellenőriztük, de azok szövetségi glükózzérzékelővel is folyamatosan nyomon követhetőek voltak. Ezek alakulása alapján összesen 5 alkalommal kapott intramuszkulárisan, alkalmanként 1-1 mg glukagont.

A kezelés legfontosabb momentumait a 2. ábrán foglaltuk össze. A parenterális glükózpótlást a glükóz infúziós ráta alakulásával ábrázoltuk, a



2. ábra: Cukorértékek alakulása a kezelés során (Free Style Libre mérések alapján)

1. táblázat: Súlyos hypoglykaemia orvosi/kórházi ellátása

- Vénás vérminta laboratóriumi vizsgálatokra (vércukor, inzulin, elektrolit, májfunkció)
- Intravénás glükóz bolus: 0,2–0,3 g/kg (2–3 ml 10%-os glükóz/kg)
- Folyamatos glükóz/elektrolit infúzió: glükóz infúziós ráta (GIR) 3–5 mg/kg/min kezdetben, a vércukorértékek (gyakori mérések) alapján módosítva
- Inzulin túlادagolás esetén a normális glükóz igény többszörösére lehet szükség!
- GlucaGen Hypokit: im/sc. 1,0 mg (>25 kg), 0,5mg (<25 kg), iv. 0,005–0,02mg/kg/óra
- Magas glykaemiás indexű ételek bevezetése
- Az inzulin depó jegelése, extrém esetben lokális kimetszése

glukagon adását nyílak jelzik. Jól látható, hogy az egyértelmű hyperinsulinismus ellenére az intravénás glükózigény szokatlanul alacsony volt, ami egyrészt az ismételt glukagon adásnak, másrészt annak tulajdonítható, hogy forszíroztuk a folyamatos enterális táplálást is. Kezdetben (az első négy órában) összesen kb. 180 g szénhidrátot (méz, 100%-os rostos üdítő, csokoládé) fogyasztott. A továbbiakban pedig folytattuk a vércukorértékek alakulásához igazított, számára előírt diétát, de 20%-kal megemelt szénhidrát-tartalommal. Mindezek mellett manifeszt hypoglykaemia nem alakult ki. A parenterális káliumpótlás eredményeként kezdeti hypokalaemiája rendeződött. Az intravénás, folyamatos glükóz infúziót a kezelés 15. órájában tudtuk megszüntetni. Az első, főétkezéshez kötött bolus (Insuman Rapid) adagját a felvételét követő napon, ebéd előtt (a kezelés 19. órájában) kapta meg, és ezt követően már visszatértünk az előzetesen alkalmazott inzulin rezsimhez.

A gyermekpszichiátriai konzíliumok a fennálló súlyos érzelmi és hangulati zavar mellett jelezték az ismételt megerősített szuicid szándékot. Miután a szülők elutasították az általunk felajánlott segítséget, további gyógykezelés céljából a SZTE Gyermekklinika Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Osztályára került. A klinikáról történő távozása után röviddel a rendszeres pszichiátriai nyomon követése megszakadt, így a család számára is új helyzet – fokozottabb odafigyelés és gyakoribb ellenőrzés – elfogadásáig diabetológiai gondozását tettük szorosabbá (telefonos jelentések, a letöltött vér- és szöveti cukor adatok küldése, megbeszélése) kérve az iskola segítségét is.

Megbeszélés

Az öngyilkossági szándékkal túlادagolt inzulin általában súlyos hypoglykaemiához vezet. Ennek súlyossága és időtartama azonban függ az alkalmazott inzulin típusától és adagjától, illetve a felismerés és a kezelés megkezdésének időpontjától. A gyermekgyógyászati irodalomban mind gyors hatású inzulin analóg, mind gyári keverék inzulin,

valamint analóg bázis inzulinnal elkövetett esetek is ismertek (1, 2, 4-6). Az extra hosszú hatású bázis analógok túlادagolását súlyos és elhúzódó hypoglykaemia követi. A hypoglykaemia ismert tünetei mellett kialakulhat még elektrolitzavar (hypokalaemia, hypophosphataemia, hypomagnesaemia), májkárosodás (glycogenosis, májsejtnekrózis), encephalopathia és permanens kognitív diszfunkció (7).

A nemzetközi ajánlások alapján összeállított táblázat a kezelést foglalja össze. Ennek legfontosabb eleme a megfelelő adagú intravénás glükóz bolus, és azt ezt követő glükóz-elektrolit infúzió, amit szükség esetén glukagon bolus(ok) egészíthet(nek) ki (5, 7-9). A glukagon injekció adásának gyakoriságára vonatkozóan, valószínűen az esetek viszonylagos ritkasága és a kevés tapasztalat miatt még nincs egységes kezelési irányelv, illetve a glukagon adás részleteivel kevés cikk foglalkozik. *White és munkatársai* (8) óránként adott 1 mg glukagonnal, majd folyamatos glukagon infúzióval kezelték egy 15 éves fiút ismeretlen dózisú premix inzulin túlادagolását követően. *Pez és munkatársai* (5) pedig az intravénás glükóz infúzió (10 mg/kg/min) mellett a kezelés első 24 órájában három alkalommal adtak 1 mg glukagont egy 13 éves leánynak, aki valószínűleg 300 egység glargin inzulinot adott be magának szuicid szándékkal. A glukagon adásának gyakoriságát a beadott inzulin fajta és adagja, valamint az egyéb kezelés (intravénás és per os glükóz) is befolyásolják, azt gyakori vércukorszint mérés segíthet egyénileg megválasztani.

Esetünkben súlyos hypoglykaemia nem alakult ki, a kezdeti hypokalaemia parenterális kálium adása után gyorsan rendeződött. A kezelést kritikusan elemezve megállapíthatjuk, hogy a mentőautóban alkalmazott intravénás glükóz bolus az ajánlott adag kétszerese volt, és az infúzió mellett ismételt adott glukagon bolusok pedig hozzájárulhattak az átmeneti hyperglykaemia kialakulásához.

A kezelés során természetesen fontos a vércukorértékek gyakori ellenőrzése laboratóriumi mérésekkel, ami kiegészíthető szövetközi glükózsztérzékelővel (6).



A közelmúltban megjelent, az 1986 és 2017 közötti időszakot feldolgozó, rendszerezett irodalmi áttekintés (többségükben felnőtt, de gyermek diabeteseseket is tartalmazó) 45 kazuisztikát elemzett (7). Az intravénás glükóz mellett ezekben a következő, egyéb kezeléseket is alkalmazták: intravénás, szubkután és intramuszkuláris glukagon, szubkután és intravénás oktreotid, hidrokortizon, orális, nyers kukoricakeményítő és az inzulin injekció helyének sebészi kimetszése.

Gyermekeinek súlyos hypoglykaemiáját glukagon (Gluca-Gen Hypokit) injekció beadásával kezelő, esetleg teljesen gyanútlan szülőben akkor merülhet fel a szándékos túladagolás gyanúja, ha a glukagon injekció hatástalannak bizonyul, a vércukorszint nem normalizálódik, illetve a tünetek nem javulnak. Ilyenkor azonnal mentőt kell hívni.

Az inzulin öngyilkosságot megkísérlő gyermekek többsége kamaszkorú és pszichés gondozást, illetve kezelést igényel. Az önmagának ártó magatartás ugyanannál a gyermeknél nemcsak inzulin-túladagolásban, hanem az inzulin kezelés elha-

nyagolásában, ismételt ketoacidotikus epizódokban és egyéb cselekményekben is megnyilvánulhat.

Minden súlyos és „megmagyarázhatatlan” hypoglykaemia esetén fel kell, hogy merüljön az inzulin túladagolás (esetleg szuicidium) lehetősége (még akkor is, ha a páciens ezt negálja), amely a hypoglykaemia mellett egyéb akut szövődményeket (elektrolitzavar, májkárosodás) is okozhat, valamint kezelése az intravénás glükóz bolus és a folyamatos glükóz infúzió mellett még glukagon adását, illetve az inzulin helyének jegelését, extrém esetben sebészi kimetszését is szükségessé teheti (3, 7).

A hypoglykaemiától való félelem és a helyzet súlyossága miatt a kezelési tapasztalat hiánya túlzó terápiás lépésekre vezethet, amint azt saját esetünkben a helyszínen alkalmazott és az ajánlottak kétszeresét kitevő glükóz bolus, valamint a kórházi kezelésünk során a szükségesnél gyakrabban adott glukagon injekció is mutatja.

Summary

Insulin Suicide Attempt in an Adolescent Boy

H. Nagy K, Békés County Central Hospital, Department of Pediatrics, Gyula

Deliberate suicide attempt is a severe, life-threatening form of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. This case presentation describes our first experience with the management and aims to increase the awareness of this condition. A 14 and a half year old boy under psychiatric care was diagnosed with type 1 diabetes at the age of 14 and was on a basal-bolus insulin regimen wearing a Freestyle Libre glucose sensor. On the day of admission he injected himself 300 units (over 30 times of his highest bolus dose) of rapid acting insulin (Insuman Rapid) with suicidal intentions and texted his mother. One hour later (blood glucose: 2.7 mmol/l) he was given 100 ml of 20% intravenous dextrose and Isolyte infusion in the ambulance. A fully conscious and lucid patient was admitted with a blood glucose of 3.7 mmol/l, serum insulin of > 300 mU/L (result returned two days later), serum potassium of 3.28 mmol/l. He was treated with a continuous infusion of 10 % glucose and potassium and repeated doses of 1 mg intramuscular glucagon, as well as cooling the injection site with an ice pack. Oral intake was also encouraged. He remained normoglycemic and the glucose infusion was discontinued after 15 hours.

The possibility of an overdose is to be considered in every case of „unexplainable” hypoglycaemia (even if the patient denies the attempt), which – beside hypoglycaemia – can lead to other complications, as well (electrolyte disturbances and liver damage).

The treatment (intravenous glucose bolus followed by continuous glucose infusion, intramuscular glucagon, cooling of the insulin injection site) is urgent and life-saving. Its protocol should be included in the emergency management guidelines of every Paediatric Unit. Surgical excision of the insulin depot may also be needed.

The fear of hypoglycaemia, the lack of experience with management due to scarcity of the event can lead to overtreatment as it happened in our case (inappropriately high dose of intravenous glucose bolus in the ambulance and repeated doses of glucagon). The hypoglycaemia can be prolonged, lasting for several days, especially if an overdose of a long-acting insulin analogue was administered.

KEYWORDS insulin suicide, hypoglycemia, emergency treatment

Irodalom

1. Schober E, Wagner G, Berger G, et al. Prevalence of intentional under and overdosing of insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12:627-31.
2. Jain V, Satapathy AK, Yadav J. Surreptitious insulin overdosing in adolescents with type 1 diabetes. *Indian Pediatr* 2015; 52:701-3.
3. Barkai L, Körner A (szerkesztők): Egészségügyi szakmai irányelv a gyermekkori diabetes mellitus ellátásáról (szerkesztés alatt 2020)
4. Boileau P, Aboumrab B, Bougneres P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:430-1.
5. Paz RA, Vaidyanathan P. Prolonged severe hypoglycemia in a pediatric patient with type 1 diabetes. *Clin Diabetes* 2018; 16:85-8.
6. Thompson H, Lunt H, Fleckney C, et al. Degludec overdose in an adolescent with type 1 diabetes: proactive management including monitoring using the Freestyle Libre flash glucose monitoring system. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018; 2018: 18-0044.



7. Johansen NJ, Christensen MB. Systematic review on insulin overdose cases: clinical course, complications and treatment options. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122:650–9.
8. White M, Zacharin MR, Werther GA, et al. Intravenous glucagon in a deliberate insulin overdose in an adolescent with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2016; 17:66–9.
9. Abraham MB, Jones TW, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19 (Suppl. 27):178–192.

Útravaló tudnivaló

- Minden súlyos és „megmagyarázhatatlan” hypoglykaemia esetén fel kell, hogy merüljön a túlادagolás (esetleg szuicidium) lehetősége (még akkor is, ha ezt a beteg tagadja).
- A kezelés sürgős és életmentő, minden gyermekosztály ellátási protokolljának szerves részét kell képezze.
- A modern, különösen a hosszú hatástartamú bázis inzulin analógokkal elkövetett inzulin túlادagolás esetén elhúzódó, napokig tartó hypoglykaemiára lehet számítani.

Tesztkérdések

1. Súlyos hypoglykaemia orvosi ellátásának lehetőségei, kivéve (egy helyes válasz)

- a) inzulin
- b) intravénás oktreotid
- c) im., illetve sc. glukagon
- d) intravénás glukagon
- e) intravénás glukóz

2. Az inzulintúlادagolás következményei – egy kivétellel

- a) elektrolitzavar
- b) hyperglykaemia
- c) konvulzió
- d) májkárosodás
- e) permanens kognitív diszfunkció

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

Pályázati felhívás

A „Gyermekek Gyógyításáért” Alapítvány Kuratóriuma pályázatot ír ki a „Dr. Frank Mária Emlékérem” elnyerésére.

Az Alapítvány célja: a gyermekek egészségéért kiemelkedő gyógyító és/vagy tudományos tevékenységet folytató orvosok elismerése.

Az emlékérem díjazott, nem megosztható, az Alapítvány évenként egy alkalommal bocsátja ki.

Pályázni lehet bármilyen, a gyermekgyógyászat témakörébe tartozó, még nem publikált – lehetőleg erre az alkalomra készített – önálló pályamunkával.

A pályázat benyújtási határideje: 2021. július 31.

címe: „Gyermekek Gyógyításáért” Alapítvány Kuratóriuma
Markhot Ferenc Oktatókórház Gyermekosztály
3300 Eger, Knézych Károly u. 1-3.

Életkori határ: 40 év.

Mellékelendő: szakmai önéletrajz

A győztes pályamű benyújtója az Emlékplakettet a pályadíjjal 2021. őszén, a Dr. Frank Mária Emlékülésen kapja meg, ahol ismertetnie kell pályamunkáját.

2020-ban a pályázat győztese: *Dr. Jakab Ivett*, a Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet Cecsemő- és Gyermekosztályának szakorvos jelöltje lett „(L)enni vagy nem (l)enni” című pályamunkájával. Munkájához ezúton is gratulálunk, jó egészséget és további sok sikert kívánunk!

Továbbra is várjuk a lelkes fiatalok jelentkezését!

Dr. Vargay Éva
főorvos, a kuratórium elnöke

Családi halmozódást mutató gyermekkori diabetes mellitus differenciáldiagnosztikai problémái

Ferencz Márk dr.¹, Barkai László dr.^{2,3}

¹ Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, Eger (Főigazgató: Vácıty József dr.)

² Kassai Pavol Jozef Safarik Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Szlovákia, Kassa (Klinika igazgató: Veronika Vargová dr.)

³ Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományok Intézete, Miskolc (Tanszékvezető: Barkai László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Ferencz Márk dr.

3300, Eger, Markhot Ferenc utca 1-3.

E-posta: ferenczmarko@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A gyermek- és serdülőkori cukorbetegség 1–6%-a tartozik az autoszomális domináns módon öröklődő, monogén típusba.

Esetismertetés: A 12 éves, normál testalkatú leány két hete fennálló polydipsia, polyuria és magasabb random ujjbegyes vércukorértékek miatt jelentkezett diabetológiai szakrendelésen. Kezdetben 1-es típusú cukorbetegség miatt kapott kezelést. A normál testalkat, az obesitas hiánya, a mérsékelt magasabb vércukorértékek és a pozitív családi anamnézis okán felvetődött a MODY (maturity onset diabetes of the young) lehetősége, amely igazolódott. A korábban elkezdett subcutan inzulinkezelés helyett per os szulfanilurea adása indult.

Következtetés: A gyermek- és serdülőkori diabetes mellitus típusmeghatározásának pontosítása terápiás konzekvenciát is hordoz magában, beleértve a gyógyszeres terápiát is.

KULCSSZAVAK MODY, monogén cukorbetegség, esetismertetés

Bevezetés

A cukorbetegség alapvető oka a részleges vagy teljes inzulinhiány, illetve az inzulin hatásának elégtelensége. A diabetes mellitus klasszifikációját és diagnosztizálásának jelenlegi kritériumait 1999-ben közölte az Egészségügyi Világszervezet (WHO), majd annak megújítását 2006-ban tették közzé (1). Eszerint a diabetes mellitust négy nagy csoportba sorolhatjuk, ennek megfelelően beszélhetünk 1-es típusú, 2-es típusú diabetes mellitusról, egyéb speciális formákról, illetve gesztációs diabetesről. A cukorbetegségben szenvedő gyermekek (0–18 éves korosztály) több, mint 90%-a tartozik az 1-es típusba, kevesebb, mint 10%-a tartozik a 2-es típusba, és csupán a gyermekek 1–6%-a tartozik a harmadik csoporton belül található, úgynevezett monogén típusba, mely egyetlen gén mutációjára vezethető vissza (2, 3). Hazánkban, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK, korábban Országos Egészségbiztosítási Pénztár, OEP) adatbázisa alapján 2001 és 2016 közötti intervallumban a gyermekkorban diagnosztizált 1-es típusú cukorbeteg gyermekek incidenciája jelentős növekedést mutatott. A 2-es típusú cukorbetegség

incidenciája gyermekkorban ugyanebben az intervallumban nem mutatott egyértelmű emelkedést (4). A monogén diabetes hazai előfordulási gyakoriságát illetően jelenleg nem rendelkezünk adatokkal.

A gyermekkori cukorbetegség pontos diagnosztikájának jelentőségét az adja, hogy a monogén cukorbetegség nagy része eleinte 1-es típusú, ritkábban 2-es típusú cukorbetegséggént kerül diagnosztizálásra és ennek megfelelően kezelésre.

A monogén diabetes leggyakoribb formája a MODY (maturity onset diabetes of the young), melynek jelenleg 14 típusa ismert.

Differenciáldiagnosztika

Az 1-es, 2-es típusú és monogén cukorbetegség jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza (2).

Esetismertetés

Anamnézis. A 12 éves, normál testalkatú leány kb. két hete fennálló polydipsia, polyuria és magasabb random ujjbegyes vércukorértékek miatt jelentkezett diabetológiai szakrendelésen.



1. táblázat: Az 1-es és 2-es típusú, valamint a monogénese diabetesesek elkülönítése gyermek- és serdülőkorban. GCK: glükokináz gén mutáció, NDM: neonatális diabetes mellitus

Jellegzetesség	1-es típus	2-es típus	Monogénese
Genetika	polygénese	polygénese	monogénese
Jellemző életkor	6 hónapos kortól fiatal felnőtt korig	általában serdülőkorban vagy később	gyakrabban pubertás kort követően, kivéve GCK és NDM
Klinikai megjelenés	leggyakrabban akut, és gyors lefolyású	változó	változó (gyakran véletlenszerű vizsgálat – GCK)
Autoimmunitás	van	nincs	nincs
Ketosis	gyakori	ritka	ritka (kivéve NDM-ben)
Obesitas	populációs átlag	gyakori	populációs átlag
Acanthosis nigricans	nincs	van	nincs
Előfordulási gyakoriság a gyermek- és serdülőkorú cukorbetegek között	>90%	<10%	1–6%
Cukorbeteg a családban	2–4%	80%	>90%
C-peptid	nincs / alacsony	normál / magas	normál
Inzulindependencia	van	nincs	nincs
Inzulinrezisztencia	ritka	gyakori	ritka

36. gesztációs hétre, 2500 grammal született, természetes úton. Cardiorespiratoricus adaptációja az extrauterin élethez zavartalan volt.

Családi anamnézisében halmozottan előforduló, fiatal korban jelentkező 1-es és 2-es típusú cukorbetegség szerepel, kiemelendő az édesapjánál és édesapja testvérénél fennálló 1-es típusú diabetes mellitus.

Status. Felvételnél fizikális vizsgálattal eltérést nem találtunk. Testsúlya (52,8 kg, percentilis: 75–90%), magassága (150 cm, percentilis: 25–50%), BMI (Body Mass Index, testtömeg-index) értéke (23,5 kg/m², percentilis: 90–97%) a Joubert-féle hazai referenciaadatok (5, 6) alapján a kívánt tartományon belül mozogtak, vérnyomása (119/76 Hgmm) is korának és magasságának megfelelő volt.

Klinikum és diagnosztika. Felvételnél készült, nem éhomi laboratóriumi vizsgálatából kiemelendő 7,1 mmol/literes vércukorszintje és 6,5%-os Hb_{A1c}-értéke, vizeletvizsgálata során glycosuria igazolódott.

Osztályos felvételét követően folytatódott kivizsgálása, ennek során éhomi inzulin szintje (12,07 mU/liter) élettani tartományban volt. A C-peptid éhomi szérum szintje (1,08 µg/liter) a normál tartomány alsó határértéke közelében mutatkozott. Ekkor a szigetsejt-ellenes antitest (ICA), valamint glutaminsav-dekarboxiláz-ellenes antitest (GAD) meghatározás eredményei még folyamatban voltak. A WHO kritérium (1) és a hazai ajánlások (3, 7) szerint a cukorbetegség diagnózisa kizárólag vénás vérből, laboratóriumi körülmények között meghatározott vércukorszint alapján mondható ki.

Mivel a gyermek magasabb vércukorszintjeit eddig részben otthoni, részben kórházi körülmények között, de újbegyves vércukorszint-mérések során kerültek megállapításra, továbbá a vénás vérvételek a cukorbetegség diagnosztikus kritériumait nem mérítették ki, OGTT (oral glucose tolerance test, orális glükóztolerancia teszt) vizsgálat történt, amely egyértelműen igazolta a cukorbetegség fennállását (éhomi vércukorszint: 6,1 mmol/liter, éhomi inzulin szint: 23,43 mU/liter, 120 perces vércukorszint: 15,9 mmol/liter, 120 perces inzulin szint: 55,03 mU/liter).

Szubkután inzulinkezelés indult, főétkezések előtt adott, gyors hatású inzulin (0,19 NE/ttkg/die), bázis inzulin nem igényelt. Alkalmazott terápia mellett vércukorértékei és szénhidrátháztartása egyensúlyban voltak.

Az időközben megérkezett immunmarker vizsgálatok ICA és GAD jelenlétét nem igazolták.

Esetünkben 1-es típusú diabetes mellitus ellen szól a szigetsejtellenes antitestek hiánya, a 2-es típusú diabetes mellitus diagnózist pedig a reziduális inzulinválasztást jelző C-peptid alacsony szintje teszi kevésbé valószínűvé. Mindezek mellett a normál testalkat, az obesitas hiánya, a mérsékelten magasabb vércukorértékek és a pozitív családi anamnézis okán felvetettük MODY (maturity onset diabetes of the young) lehetőségét. Molekuláris genetikai vizsgálat a *HNF1A* génben a c.2T>G (p.Met1Arg) mutációt mutatta ki heterozigóta formában, mely a MODY 3-as típusának felel meg.

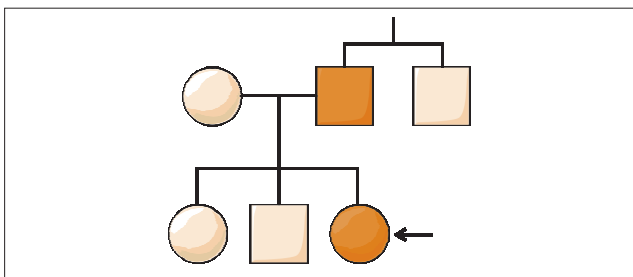
Terápia. Az eredményeknek és a nemzetközi ajánlásoknak (8) megfelelően a korábban elkezdett szubkután inzulinkezelés helyett per os szulfanil-



urea kezelés indult. A glimepiride végső dózisa, amely 4 mg-ban került megállapításra, folyamatos titrálás mellett került elérésre, hypoglikémiás epizód nélkül.

Alkalmazott terápiára a kontrollvizsgálatok során a gyermek szénhidrát-háztartása továbbra is stabil maradt.

Családfa. A gyermek édesanyjánál, édesapjánál, annak cukorbeteg testvérénél, valamint a gyermek testvérei körében genetikai vizsgálat történt. Ennek eredménye szerint a gyermek édesanyja, apai cukorbeteg nagybátyja és testvérei MODY szempontjából egészségesek, míg az eddig 1-es típusú cukorbetegként kezelt édesapjánál szintén igazolódott a *HNF1A* génben a c.2T>G (p.Met1Arg) mutáció heterozigóta formában (1. ábra).



1. ábra: A gyermek családfája. Nyíl jelzi a 12 éves leány gyermeket

Megbeszélés

A MODY-ról 1974-ben számolt be először R. B. Tattersall, mint enyhe, családi halmozódást és domináns öröklésmentet mutató cukorbetegségről (9). A MODY tipikusan autoszómális domináns öröklődést mutat, 45 éves életkor előtt kezdődik, hiányzik a béta-sejtek ellen irányuló autoimmunitás (10), nem tapasztalható inzulinrezisztencia (11), valamint tartósan kimutatható a béta-sejtek funkciójának megtartása. A 2008-ban megjelent MODY diagnosztikus kritériumait tartalmazó gyakorlati útmutatóban az egyik családtagnál 25 éves életkor előtt megjelenő cukorbetegség, két egymást követő generációban a diabetes mellitus jelenléte, a béta-sejtek elleni autoantitestek hiánya, valamint a tartósan kimutatható endogén inzulin-elimináció szerepelnek (12).

A MODY diagnosztizálását lehetővé tévő molekuláris módszerek csak az 1990-es éveket követően álltak rendelkezésre. Eddig 14 különböző génben fedeztek fel olyan mutációt, amely a MODY kialakulásával összefüggésbe hozható, az utolsó típust, a MODY14-et, melyben az *APPL1* gén funkcióvesztése mutatható ki, 2015-ben publikálták (13). A MODY ritka betegség, a gyermek- és serdülőkorú cukorbeteg 1-6%-a tartozik az autoszómális domináns módon öröklődő, monogén típusba.

A monogén cukorbetegség leggyakoribb formája a MODY3, melyben a *HNF1A* gén mutációja figyel-

hető meg heterozigóta formában. A *HNF1A* gén mutációja körülbelül tízszer gyakrabban fordul elő, mint a *HNF4A* gén heterozigóta mutációja, amely a MODY1-es típusnak felel meg. Mindkét típus fiatal felnőtt vagy serdülőkorban jelentkezik, kezdetben normál éhomi vércukorszinttel, ugyanakkor jelentősen emelkedett étkezés és/vagy OGTT utáni vércukorértékekkel. Az idő előrehaladtával éhomi hyperglükémia, polyuria és polydipsia jelentkezik, de mivel reziduális inzulinelimináció évekig megfigyelhető, ketózis csak ritkán fordul elő. Mind MODY3-ban, mind MODY1-ben a kezelés alapvető pillére a diéta, de mivel az idő előrehaladtával a szénhidrát-anyagcsere folyamatos romlást mutat, a betegeknek szükségük lesz gyógyszeres kezelésre is. A fiatal felnőttek és a gyermekek szénhidrátháztartása rendkívül jól reagál a szulfanilurea kezelésre. (8)

A MODY2-ben a glükokináz (*GCK*) gén heterozigóta mutációja figyelhető meg. A MODY2-re jellemző, hogy az éhomi vércukorszint csak minimálisan emelkedett (5,5–8 mmol/liter), továbbá a betegek teljesen tünetmentesek. Mivel a hasnyálmirigy sejtjei ellen irányuló autoimmunitás nem mutatható ki, az 1-es típusú cukorbetegség kockázata a későbbiekben minimális lesz, ugyanakkor a serdülőkorban és fiatal felnőttekben az elhízás vagy az inzulinrezisztencia egyéb tüneteinek hiánya a 2-es típusú cukorbetegség valószínűségét is kérdésessé teszi. Mivel a *GCK*-MODY ritkán társul mikro- és makrovaszkuláris szövődeményekkel, gyógyszeres kezelés nem szükséges. (8)

A MODY5-ben a *HNF1B* gén mutációja mutatható ki heterozigóta formában, korábban a családi halmozódást mutató cukorbetegségek egy ritka típusának gondolták, noha mostanra világossá vált, hogy a nevezett gén heterozigóta mutációja csak kivételesen jelentkezik kizárólagos cukorbetegség formájában, gyermekkorban mindinkább dominálnak a vesét és genitális traktust érintő elváltozások, és csak későbbi életkorban jelentkezik a cukorbetegség. Az ilyen betegekben a csökkent inzulinszekréció mellett, kimutatható a máj inzulin szembeni rezisztenciája is, ezzel magyarázható a szulfanilurea alkalmazásának viszonylagos eredménytelensége, emiatt korai szubkután inzulinkezelés válik szükségessé (8).

Olyan pácienseknél, akiknél normális testtömeg mellett, a cukorbetegség ketoacidosis nélkül, 25 éves életkor előtt alakul ki, a családban halmozottan fordul elő 1-es és/vagy 2-es típusú cukorbetegség, a kivizsgálás során pedig kimutatható inzulintermelés, de ugyanakkor nem mutathatók ki ellenanyagok, mindenképpen fel kell hogy vetődjön a monogén cukorbetegség lehetősége, mivel a diabetes mellitus típusmeghatározása és pontosítása terápiás konzekvenciát is hordoz magában, személyre szabott kezelést tesz lehetővé, beleértve a gyógyszeres terápiát is.



Summary

Differential diagnostic problems of hereditary diabetes mellitus in children and adolescents

Márk Ferencz et al; Department of Paediatrics, Markhot Ferenc Hospital, Eger

1-6% of diabetes mellitus in children and adolescents belong to the autosomal dominant monogenic type. The 12-year-old girl with normal weight appeared with polydipsia, polyuria and higher random fingertip blood glucose levels lasting two weeks in our outpatient diabetes clinic. Initially she was treated as type 1 diabetes. We have suggested the possibility of MODY (maturity onset diabetes of the young) due to normal body weight, lack of obesity, moderately higher blood glucose levels and positive family history. It was confirmed by genetics. The subcutaneous insulin treatment was stopped and oral sulphonylurea treatment was initiated. Classification of diabetes mellitus in children and adolescents also has a therapeutic consequences, it needs personalized treatment, including oral medication therapy.

KEYWORDS MODY, monogenic diabetes, case report

Irodalom

- World Health Organization, Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, Report of a WHO consultation, WHO, Geneva, 2006.
- Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, *Pediatric Diabetes*, 2014; 15:9.
- Barkai L: A diabetes mellitus definíciója, diagnosztikája és klasszifikációja gyermek és serdülőkorban. In: Barkai L, Madácsy L (szerk.): A gyermekdiabetológia kézikönyve. Spring Med, Budapest, 2019, 13-21.
- Barkai L, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Jermendy Gy, Wittmann I, Kempler P, Nationwide population-based incidence and prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents in Hungary from 2001 to 2016
- Magyar fiúk és leányok testtömegének referencia-átlagai és -percentilisei születéstől 18 éves korig – Novo Nordisk Hungária Kft. 2007. 1-2. o.
- Magyar fiúk és leányok testmagasságának referencia-percentilisei születéstől 18 éves korig, és a másodlagos nemi jellegek referenciaértékei – A Házi gyermekorvosok részére készített növekedési, fejlődési lap – Novo Nordisk Hungária Kft. 2008. 1-2. o.
- Emberi Erőforrások Minisztériuma, Egészségügyért Felelős Államtitkárság, Egészségügyi Szakmai Kollégium, Egészségügyi szakmai irányelv: A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban, 2017. február 20.
- Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njolstad PR, Mlynarski W, Luis Castano L, Carlsson, Raile K, Chi DV, Ellard S, Craig ME, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents, *ISPAD clinical practice consensus guidelines*, 7 August 2018.
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Quart. J. Med.* 1974; 43:339-57.
- McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2011; 20:1028-33.
- Owen KR, Roland J, Smith K, Hattersley AT. Adolescent onset type 2 diabetes in a non-obese Caucasian patient with an unbalanced translocation. *Diabet Med.* 2011; 20:483-5.
- Ellard S, Ballanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008.
- Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, Ludovico O, Buranasupkajorn P, Mazza T, Hastings T, Milano T, Morini E, Mercuri L, Bailetti D, Mendonca C, Alberico F, Basile G, Romani M, Miccinilli E, Pizzuti A, Carella M, Barbetti F, Pascarella S, Marchetti P, Trischitta V, Di Paola R, Doria A. Loss-of-function mutations in APPL1 in familial diabetes mellitus. *Am J Hum Genet.* 2015; 97:177-85.
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1975; 24:44-53.

Útravaló tudnivaló

- 25 éves életkor alatt, normál testalkat mellett, diabeteses ketoacidosis nélkül jelentkező cukorbetegség esetén mindig gondoljunk MODY-ra is, kiváltképpen, ha a családban halmozottan fordul elő 1-es és/vagy 2-es típusú cukorbetegség.
- A gyermekkori cukorbetegség típusmeghatározása terápiás konzekvenciát is hordoz magában, beleértve a gyógyszeres kezelést is.

Tesztkérdések

1. A gyermekkori cukorbetegség hány százaléka tartozik az úgynevezett monogén típusba?

- 7–8%
- 1–6%
- 1%
- 10–12%

2. MODY3-ban melyik az elsődlegesen választandó kezelés a nemzetközi ajánlások szerint?

- szubkután inzulin kezelés
- diéta elegendő, mivel a betegség nem progrediál
- metformin
- szulfanilurea



3. Az alábbiak közül melyik nem jellemző a MODY-ra?

- a) 25 éves életkor alatt jelentkezik
- b) diabeteses ketoacidosis
- c) reziduális inzulintermelés
- d) családban halmozottan előforduló cukorbetegség

4. Mennyire gyakori a túlsúly monogénis cukorbetegségben?

- a) nem gyakoribb, mint a populációs átlag
- b) gyakoribb, mint a populációs átlag, a kezelőorvosnak túlsúlynál gondolnia kell MODY-ra
- c) ritka, sokkal inkább találkozunk sovány betegekkel
- d) 3–4%

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

TALLÓZÓ

A Chron-betegséggel küzdő gyermekek művészetterápiás megsegítésének lehetősége – esettanulmány

A Single Case Study of Art Therapy in a Child with Crohn's Disease

Oh HR, Chung YJ. Arts in Psychother. 2021; 72, 1-13.

Józsa Tamás dr.
tamasjozsa2@gmail.com

Veres Gábor Professzor Úr emlékére

A Chron-betegség egy olyan krónikus, élethossziglan fennálló gyulladásos bélbetegség, amelynek gyakorisága 1% körüli a teljes népesség körében. Mivel pontos oki diagnózis nem állítható fel a patogenezisét illetően, ezért terápiáját a tünetredukcióra és a lehetséges környezeti ártó tényezők eliminálására alapozzák. A testi kezelésen kívül – mivel nagyon gyakori a fiatalok, prepubertás-pubertás életszakaszban történő első tünetmegjelenés – nagy hangsúlyt kell fektetni a kis betegek életminőségének javítására, hiszen egy leküzdhetetlen szomatikus sajátsággal állnak szemben. Ebben a coping-folyamatban releváns szerepet vállal a pszichológia, azon belül is a művészetterápiás eszköztár. A szakirodalmi áttekintések azt mutatják, hogy az az erős emocionális distressz (depresszió, szorongás, kilátástalanság), amelyet a páciensek a betegségük kapcsán átélnek, folyamatos gyengítő hatással van az intervenciók hatásfokára nézve (csökken a compliance; növekszik a hajlam a más testi területen történő szomatizációra; interperszonális izoláció lép fel; test- és önértékelési zavar következik be stb.). Minél korábbi életkorban történik a diagnózis felállítása, annál integránsabb részévé válik az a felnövekvő gyermek személyiségének. A művészetterápia képes már a hospitalizációs szakasz során segíteni a kommunikációját a gyermeknek a saját betegségével – azt a folyamatot, melynek során nonverbális úton jut el addig, hogy ebből a súlyos esetekben kétségtelenül traumatikus élményből hogyan lehet PTN (poszttraumás növekedés) számára –, valamint a külső kontroll helyett növeli a belső kontroll érzetét azáltal, hogy kifejezésre juttatja belső fantáziáit, elfojtott tudattartalmait. Félelmetes (destruktív) és vágyteljesítő (konstruktív) imaginációit és cselekedeteit az ebben az esettanulmányban szereplő 10 éves kislánynak egyaránt szükséges volt átdolgozni. Nemcsak a betegségéből fakadó szociális hátrányokat viselte nehezen (megbélyegzés, társas elutasítottság), hanem egyre inkább csökkent az adherencia is esetében. A szomatikus vizsgálatok kellemtelensége (endoszkópia, CT, biopsia, MRI) és azok rövid időn belül elvégzett sokasága odáig vezetett, hogy a kórházban már

csak a fejét használó gesztusokkal kommunikált, valamint olyan viselkedéses automatizmusokban is segítséget igényelt, amelyeket nem indokolt egészségügyi állapota (pl. mosdóba menés). Ez a regresszív állapot oppozícióban is megnyilvánult a táplálkozását illetően: nem tartotta be a diétát és a kezelőorvos erre vonatkozó utasításait. A napi rutinja kapcsán alvási nehézségekre és rémálmokra panaszkodott, hyperszenzitív és irritálttá vált, valamint erőteljes fejfájásról számolt be reggelente az iskolába menetelkor. A művészetterápiás megsegítés akkor vált különösen indokolttá számára, amikor másodlagos, azaz szomatikus betegség indukálta expresszív beszédzavar is fellépett esetében. A terápia kezdeti szakaszában (1-3. ülés) a szelf-exponáción volt a hangsúly. Abban segítették őt, hogy mutassa meg – hiszen elmondani részint életkorában fakadóan nem tudta –, hogyan érinti őt a betegsége („mintha paraziták lennének a belső szerveimben”). A vizuális megjelenítés során gyakran fekete-fehér színeket használt, erőteljes sátrózással. A rémálmaiba sokszor a megfelelő fejlődéslelektani sajátságokon túl (pl. halálfélelem) olyan erős szexuális cselekedetek vegyültek, amelyek során az ő vagy a családja életére törtek (betörés, megkéselés, sok vér). A terápia középső szakaszában (4-16. ülés) a traumafeldolgozáson volt a hangsúly: a már említett orvosi beavatkozások mellett az olyan elszenvedett érzelmi behatások, mint amilyen a folyamatos rettegés és bizonytalanság volt (Maslow-piramis alja), rendre testet öltöttek alkotásaiban. Ezen ülések során került elő először a düh tematikája: az, hogy rendre úgy érezte, nagyobb fájdalmat fognak neki okozni a műtétek, mint amit azon a ponton elszenved. E szakasz második felében a terápiás cél az élmények átkeretezése (reframing) mellett egy biztonságos hely (safe place) létrehozás volt – ahol egészen biztosan nem kap injekciókat, nem tolják be a műtőbe, nem diktálnak belé semmilyen tápszert. Ezt háromdimenziós makettben egyaránt elkészítették, ahogyan megelevenítették számára egy őrangyalt is: aki folyamatosan vigyázza őt akkor is, ha a szülei nem lehetnek benn vele egy helyiségben. A lezáró szakaszban (17-20. ülés) a reintegráció volt a cél: csodaszép rajzai születtek azzal kapcsolatban, hogyan képzei el magát a jövőben, illetve mit adott számára ez a betegség (konklúzió: bélbetegségekkel foglalkozó gyermekorvos szeretne lenni). Ekkor már bonyolult, nagy érzelmi odafordulást igénylő bábkötésekben formálódott meg az, hogy szerinte a családja hogyan tud számára adekvát támogató közeg lenni (szupportív társas támasz). Órarendet, napi beosztást is készítették annak érdekében, hogy a kontrollt visszaadják az ő kezébe, és objektíven nyomon követhető legyen az, hogy mikor lesz orvosi vizsgálata, mit kell ennie és mikor stb. A fentebb kivonatolt esettanulmány csak egy pillanatképe annak a folyamatnak, amelynek során a képzeletbeli szorongások és aggodalmak elárasztják a gyakran gyermekkori PTSD-ben szenvedő Chron-beteg fiatalokat, és röviden illusztrálja, hogy a pszichológus által végzett művészetterápia hogyan lehet szignifikáns velejárója a szomatikus orvoslásban végzett team-munkának.

Bronchitis plastica fibrinosa sikeres gyógyítása szívatültetéssel

Gács Éva dr.¹, Simon Gábor dr.², Tóth G. Ágnes dr.¹, Kémenes Anna dr.¹,
Lanszki Judit dr.¹, Ablonczy László dr.²

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

² Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Gyermekszív Központ
(Igazgató: Andréka Péter dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Takátsi-Horváth Ágnes dr.

9023 Győr, Vasvári Pál u. 2-4.

E-posta: evagacs@hotmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A bronchitis plastica fibrinosa jellegzetes öntvények felköhögésével járó, változó súlyosságú, eltérő etiológiájú betegség. Idiopathiás és szekunder formáit különböztetjük meg (1, 2), ezek között a leggyakoribb az egyes veleszületett szívhibák műtete után fellépő forma, amennyiben a rendellenesség megoldása során egykamrás, Fontan-típusú keringés kialakítása válik szükségessé (3, 4). Ismétlődő formáiban a következő, akár súlyos, életveszélyes állapotot eredményező epizód megelőzésében kevés hatásos eljárást ismerünk. Legnagyobb mortalitással a Fontan-típusú keringés szövődményeként jelentkező bronchitis plastica jár, ennek sikeres gyógyítása szívtranszplantációval lehetséges. Írásunkban a Magyarországon első, ilyen eljárással sikerrel gyógyított gyermek esetét közöljük.

KULCSSZAVAK bronchitis plastica, hörgő-öntvény, Fontan-típusú keringés, szívatültetés

Esetismertetés

F.Á. 2007-ben született fiú, hypoplasiás bal szívfél szindróma miatt 3 hetes korától kétéves koráig több műtéten esett át:

1. 2007.12.13. Norwood I műtét Sano modifikációval: arteria pulmonalis törzs beültetése az aorta ascendensbe, jobb kamra – arteria pulmonalis folytonosság kialakítása billentyű nélküli conduittal, pitvari sövényhiány készítése.
2. 2008.10.15. Bidirectional Glenn-műtét.
3. Jobb oldali rekesz plicatio.
4. 2010.03.25. Norwood III: Teljes cavopulmonalis kapcsolat kialakítása extracardialis conduittal.

A gyermek jól fejlődött, cardialis státusa egyensúlyban volt, rendszeresen járt kontrollra. Otthoni szaturáció mérések 93–94% értéket mutattak.

Rövidítések

HFNC high flow nasal cannula

PVR pulmonalis vascularis rezisztencia

TCPC total cavopulmonalis anastomosis

2019.09.19.–09.23. között kezeltük először Belgyógyászati Osztályunkon. A felvételét megelőzően 4 nappal vizes orrfolyás jelentkezett, fáradékonyvá vált, fehér köpettel járó hurutos köhögés kezdődött. Köhögési roham miatt háziorvosánál jártak, a javasolt tüneti kezelés mellett nem javult: a felvételét megelőző napon kifejezetten fáradékony, sápadt volt, körömcyanosist észleltek, otthoni pulzoximéterrel 82–83%-os értékeket mértek. Háziorvosa pneumonia iránydiagnózissal kórházunkba utalta. Felvételnél a jobb oldali tüdőbázis felett gyengültebb légzési hang és crepitatio volt hallható. CRP-értéke mérsékelten emelkedett, mellkasfelvételen jobb oldali pneumonia ábrázolódt. Clarithromycin kezelés mellett oxigénigénye megszűnt, láza nem ismétlődött, panaszai fokozatosan mérséklődtek.

Az egy héttel ezután történt ambuláns kontrollvizsgálatkor panaszmentes volt, a radiológiai kép javult. Aznap este újra kínzó köhögési rohamai kezdődtek, oxigénszaturációja 73–86% között változott, emiatt másnap újra felvettük osztályunkra. Felvételekor a jobb oldalon a tüdőbázis felett halkabb légzési hangot hallottunk, gyulladásos aktivitás nem volt, mellkasi ultrahangon pleurális folyadékgyülemet nem láttunk. Kardiológiai státuszát



1. ábra: Az első alkalommal kiköhögött öntvény



2. ábra: Egy a további öntvények közül

ban novum nem volt, echokardiográfia kielégítő szisztolés kamrafunkciót mutatott.

A továbbra is hallható jobb oldali halkabb alaplégzés és az oxigéndependencia okaként – ismerve a korábbi szívűtét során kialakított Fontan-típusú keringést – bronchitis plastica fibrinosa merült fel, ezért a mellkasfelvétel ismétlését, a radiológiai kép romlása esetén bronchoszkópiát terveztünk. Ezek elvégzése előtt azonban köhögési roham kapcsán egy fibrines öntvény ürült (1. ábra), így feltételezett diagnózisunk igazolódott. Édesanya ekkor mondta el, hogy már az első kórházi kezelést megelőzően otthon is távozott hasonló, kisebb öntvény, melyet a sem ő, sem a háziorvos nem tartott említésre méltónak. Az öntvény szövettani vizsgálata során a fibrines alapállományban akut és krónikus gyulladásos sejtek jelenléte igazolódott. Szisztémás szteroid és antibiotikus kezelést kezdtünk. Az öntvény kiköhögése után a hallható oldalkülönbség csökkent, szörtyzörejek is megjelentek. A 4. ápolási napon újabb öntvényt köhögött fel, ezért tervezetten altatásban bronchoszkópos vizsgálat történt. Ennek során a jobb főhögőt lezáró sűrű, mucopurulens váladékdugót távolítottak el, a jobb alsó és felső lebenyhögőből is öntvénytérű fibrines váladékképződményeket, majd alatta a basalis hörgők-ből bő, purulens váladékot szívtak le. A bal oldali hörgőrendszer szabad volt. A hörgőváladék bakteriológiai tenyésztése negatív volt. A 6. ápolási napon köhögési roham kapcsán deszaturálódott, cyanoticussá, dyspnoéssé vált, mellkasröntgen alapján felmerült jobb alsó lebeny atelectasia lehetősége. Akut bronchoszkópia történt, jobb oldalon teljesen lezárt, fehér fibrines anyaggal kitöltött alsó lebenyhögő látszott, a középső lebenyhögő felől purulens váladék szivárgott. Szívó, valamint fogó segítségével nagy mennyiségű, részben szilárd,

részben mucopurulens, viszkózus váladékot lehetett eltávolítani. Kezelését – a további öntvények kialakulásának megelőzése, illetve azok korai, spontán kiköhögésének segítése érdekében a szakirodalomban fellelhető javaslatok alapján folytattuk: rázó mellény kezelés, folyamatos makrolid terápia heti 3 alkalommal, inhalációs kezelések. Fibrinolitikus alteplase inhalálást összesen 4 alkalommal kapott. Az utolsó esetben orrvérzés lépett fel, így további vérzéses szövődményektől tartva a későbbiekben ezt nem ismételtük, az inhalálásokat heparin és acetylcystein porlasztásával folytattuk. Szisztémás szteroid terápiaját fokozatosan leépítettük. Kardiológiai konzílium alapján az egyedüli végleges megoldást jelentő szívtranszplantációhoz szükséges megelőző vizsgálatokat elindítottuk.

További megfigyelésünk során köhögési rohamokat követően több alkalommal ürített különböző méretű öntvényeket (2. ábra). Gyógyszeres, tüneti kezelés és rázó mellény hatására oxigén szaturációja plusz oxigén adása nélkül 95–96% körülivé vált, panaszai fokozatosan javultak. Három hetes kórházi ápolás után távozott, a beállított terápiákat otthon folytatták.

Három hét múlva került sor a következő kórházi felvételre köhögés, öntvény felköhögés miatt, a következő napokban még további 3 alkalommal ürített köhögés kapcsán kb. 10 cm átmérőjű öntvényeket. Tekintettel arra, hogy az öntvény gyulladásos sejteket, eosinophil sejteket is tartalmazott, inhalációs szteroid terápiaát kezdtünk. (Szakirodalmi adatok szerint acellularis forma esetén ez nem hoz javulást, egyéb esetben megkísérélhető.)

Tervezett, ismételt altatásos bronchoszkópos vizsgálata során a jobb oldali főhögőből sűrű, öntvénytérű váladékot távolítottak el.



A következő két hónapban még 3 alkalommal vet-tük fel osztályunkra öntvények felkőhögésével járó állapotromlás miatt, ezekre összességében az volt jellemző, hogy az alkalmazott kezelés mellett könnyebben távoztak, a kezdetihez képest lágyabb konzisztenciájúak voltak.

A diagnózis megszületését követően három hónappal, a listára kerülés utáni negyedik hétben kerülhetett sor a szívatültetésre. A műtét közben hosszas sebészi vérzéscsillapításra volt szükség. A korai posztoperatív időszakban keringése a beállított inotrop és vazopresszor terápiával stabil maradt.

Lélegeztethetősége jó volt, a negyedik posztoperatív napon extubálni lehetett. Mérsékelt dyspnoe és tachypnoe, valamint magas FiO₂ igénye miatt átmenetileg HFNC légzéztámogatásra szorult. Inhalatív nyákoldó terápia és gyakori fizioterápia ellenére nehezen expektorált. Mellkasfelvételen kiterjedt dystelectasia, atelectasia ábrázolódt, emiatt intermittálóan Bird kezelést alkalmaztak. A rázó-mellény alkalmazását fokozatosan el lehetett kezdeni. Izomereje fokozatosan visszatért, légzésmechanikája rendeződött, expektorációja javult. A közvetlen posztoperatív szakban még néhány alkalommal előfordult kisebb öntvények felkőhögése. 11 napos intenzív osztályos és további 15 napos gyermekosztályos ápolás után távozott.

A hazaadás után pulmonalis tünete már nem volt, az inhalációs és fizioterápiát az utolsó öntvény felkőhögése után még egy hónapig folytattuk, az elhagyása óta eltelt időben a gyermek cardiorespiratoricus állapota stabil, csak az előírt kardiológiai gyógyszereket szedi.

Megbeszélés

A betegség első leírása *Galenustól* származik. Ő azt gondolta, a beteg a tüdőereket köhög fel, ezért akkor a betegség a *venae arteriosae expectoranti* nevet kapta. 1750-ben *tuberculosisnak* vélt betegségben elhunyt beteg post mortem vizsgálatánál írtak le öntvényeket (2). A kór elnevezése sokszor változott, a mai szakirodalom *bronchitis plastica fibrinosa*, angol közlésekben *plastic* vagy *cast bronchitis* néven említik.

A diagnózis típusos esetben, a spontán ürített, hörgőelágazásokat is mutató fibrines képlet láttán nem nehéz. Ennek hiányában krónikus köhögés, tartós radiológiai eltérés vagy aspiráció gyanúja miatt végzett bronchoszkópos vizsgálat során derül rá fény. A betegség hátterében olykor fellelhető ismert – például *cardialis* – alapbetegség, de előfordulnak egyszeri öntvényképződések is, melyek nem, vagy ritkán kapcsolódnak meghatározott állapothoz (5-7) (1. táblázat). A betegség tüneteit az öntvény mérete, annak kialakulásának üteme szabja meg: a hörgőt egészében elzáró, kritikus helyze-

1. táblázat: *Bronchitis plastica fibrinosa* okai gyermekkorban (forrás: *Paediatric Respiratory Medicine*. Ed: Eber E, Midulla F. ERS Handbook 2013.)

Bizonyított	Veleszületett szívhiba egykamrás Fontan-típusú keringéssel
	Sarlósejtes anaemia
	A tüdő lymphaticus betegségei
	Influenza-A-infekció
	Toxinok inhalációja (mustárgáz)
Lehetséges	Egyéb, cyanosissal járó szívhibák
	Nem pulmonalis nyirokér betegségek
	Hyperszekrécióval járó súlyos asztmás roham
	Allergiás bronchopulmonalis aspergillosis
Valószínűtlen	Cystás fibrosis
	COPD
	Bronchiectasia
	Bakteriális pneumonia

tet eredményező állapottól a köhögési roham kapcsán távozó „furcsa” fibrines dugó észleléséig széles a skála (8-10).

Az öntvények vizsgálata során azt látjuk, hogy nagy mennyiségben tartalmaznak mucint, de a normálisan lineárisan kapcsolódó mucinpolimerektől eltérően, a szálak között sok a kereszteződés. Polymer DNS és F-aktin – ellentétben a cystás fibrosis vagy bronchiectasia során képződő nyákdugótól – nem található az öntvényben.

A fellelhető sejtek alapján korábban megkülönböztettek I-es, celluláris, és II-es acellularis formát (1). A 2002-ben leírt újabb felosztás 3 típust különböztet meg: allergiás/asztmás, *cardialis* és *idiopathiás* forma. Egyik felosztás sem tökéletes, átfedések vannak, és sem prognosztikai sem terápiás szempontból nem nyújtanak segítséget. Általában mondhatjuk, hogy az asztma, allergia során kialakuló öntvényben több a gyulladásos sejt, mint a *cardialis* okból kialakuló elváltozásokban. A mortalitás tág határok között változik: az irodalomban fellelhető adatok szerint gyulladásos forma esetén a halálozás 6–50%, nem gyulladásos eredet esetén 28–60%, ezen belül a vitiumokkal kapcsolatos betegség mortalitása 14–50% (1, 8).

Francois Fontan 1968-ban bevezetett műtéti eljárása a mai napig meghatározza a komplex, kétkamrás keringéssé nem korrigálható vitiumok ellátását. A keringési modell azon alapszik, hogy bizonyos feltételek mellett a jobb kamra pumpafunkciója nélkül is működhet a pulmonalis keringés. A kisvérkör szempontjából az *arteria pulmonalis* és a bal pitvar közötti középnyomás különbség, illetve az érellenállás határozza meg az áramlást. Ala-



csony rezisztencia mellett, relatív kis nyomáskülönbséggel (8–10 Hgmm) is működhet a tüdőkeringés. Az egykamrás rendszer létrehozása több lépésben történik:

1. Ha szükséges, az adott kamra (jobb vagy bal típusú is lehet) kiáramlási pályája és az aortaív obstrukciómentes kialakításán túl a tüdőkeringés biztosítása céljából módosított Blalock–Taussig-shunt, vagy Sano conduit beültetése.
2. Glenn-műtét: a vena cava superior és a jobb artéria pulmonalis közötti, vég az oldalhoz típusú anastomosis kialakítása.
3. A vena cava inferior és a pulmonalis rendszer összekötése extracardialis conduit beültetéssel (TCPC – total cavo-pulmonalis anastomosis).

A műtéti lépcsők eredményeként a teljes vénás vér a szív megkerülésével, közvetlenül jut a pulmonalis rendszerbe. Műtét után intracardialis vérkeveredés, így cyanosis általában nincs, a terhelhetőség főleg kisgyermek- és iskoláskorban a korosztálynak megfelelő. Az egykamrás keringés azonban – különösen hosszú távon – nem tökéletes megoldás. A meglévő kamra fokozatos kimerülése miatt kialakult speciális szívelégtelenséget „Fontan failure with impaired ventricle function” nevezik, jelezve, hogy a fő probléma a kamrafunkció folyamatos romlása. Amennyiben hemodinamikai ok is társul, az egykamrás keringés tartalékai a fiatal felnőtt kort megelőzően is kimerülhetnek.

A Fontan-keringés sajátossága, hogy nincs sub-pulmonalis kamra, ezáltal egy non-pulzatilis keringés alakul ki, amely pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) függő. Amennyiben az ellenállás bármilyen okból fokozódik, megnövekedett szisztémás vénás nyomásokkal és ennek következményeivel kell számolnunk: pleurális folyadék és ascites megjelenése, fehérjevesztő enteropathia, bronchitis plastica kialakulása. Ezt a típusú Fontan keringés elégtelenséget „Fontan failure with preserved ventricle function” névvel illetik, jelezve, hogy a fő probléma a PVR okozta emelkedés és ennek következményei. A két elkülönített speciális egykamrás szívelégtelenség kiváltó okai és tünetei is keveredhetnek.

Ép viszonyok esetén a nyirokáramlás a hilus felé irányul, a nyirok a mediastinumba kerülve a szisztémás vénákba ömlik, vagy a mediastinalis nyirokerek vezetik a ductus thoracicus felé, áramlását billentyűk szabályozzák. Fontan keringés esetén a magas centrális vénás nyomások, valamint a lymphangiectasia miatt elégtelenül záró nyirokbillentyűk miatt a nyirokáramlás iránya megfordul, nyirokpangás lép fel (11).

Ma még nem ismert pontosan, hogy a nyirokrendszer veleszületett defektusa hozzájárul-e a rendszer egyensúlyának felborulásához. A multifaktoriális eredetet teszi valószínűvé az a tény, hogy

normál nyomásoknál is kialakulhat (mint betegünkben), ugyanakkor a magas nyomásokkal élő betegek sem törvényszerűen betegednek meg lymphaticus szövödményekben. Bronchitis plastica gyakrabban fordul elő azokban a betegekben, akiknél a közvetlen posztoperatív szakban chylothorax keletkezett. Ez jól mutatja az összefüggést a kapilláris hidrosztatikus nyomás, a szisztémás artériolás rezisztencia és a nyirokkeringés között (12). Mivel a betegség igen ritka, a sikeres terápiákról szóló közlések egyedi eseteket, legfeljebb kis beteglétszámú csoportok kezelésével szerzett eredményeket közölnek (13–19). Ezért nehéz minden esetre érvényes, bizonyítottan hiteles útmutatást adni a kezelésre vonatkozóan. Erre vállalkozott egy nemzetközi szakértői testület, az International Plastic Bronchitis Registry (2. táblázat).

2. ábra: Bronchitis plastica fibrinosa terápiája (forrás: Paediatric Respiratory Medicine. Ed: Eber E, Midulla F. ERS Handbook 2013)

Bizonyítottan hatásos	Fizioterápia, rázóemlény
	Heparin inhalációja
	Szöveti plazminogénaktivátor inhalációja
	Szívtranszplantáció
Nem bizonyított	Hypertoniás só
	Kis dózisú makrolid
	Per os vagy inhalált szteroid (kivéve az eosinophil öntvényeket)
	Ductus thoracicus ligatura
	Fontan modifikáció (fenesztráció)
Biztosan hatástalan	Béta-agonista aeroszol
	Pulmozyme
	N-acetil-cisztein
	Expektoránsok
	Nem makrolid antibiotikumok

A rendellenes nyirokkeringés megszüntetésének legújabb, a táblázatban még nem szereplő módja a tágult pulmonalis nyirokerek szelektív embolizációja (20). Az eljárást jelenleg csak egy philadelphiai munkacsoport végzi, közleményeik szerint igen biztató eredménnyel. Betegünknel felmerült ez a lehetőség is, de a nem stabil állapotú beteg hosszú utaztatása, a beavatkozás – és a Magyarországon jelenleg még szintén elérhetetlen, ám előzetesen szükséges pulmonalis MR lymphangiographia megszervezésének nehézségei miatt a szívtranszplantáció tűnt elérhető és jó eséllyel megoldást kínáló lehetőségnek. A transzplantációs listára kerüléshez szükséges vizsgálatok ideje alatt heparin inhaláció, rázóemlény, kis dózisú ciclesonide alkalmazásával folytattuk a kezelést, N-acetil-cisztein belélegeztetését a gyermek szub-



jektíve hatásosnak érezte a köhögés könnyítésében, ezért nem hagytuk el annak ellenére, hogy kellő evidenciákat nem találtunk erre.

A terápiával sikerült elérni, hogy az öntvények konzisztenciája lágyabb lett, az első általunk láttott, szívós, fibrines állaghoz képest, könnyen ex-

pektorálhatóvá váltak. Így kritikus állapotot eredményező exacerbációk nélkül sikerült eljuttatni a gyermeket a sikeres szívtranszplantációig. A cikk leadása és a műtét között eltelt 11 hónap alatt a gyermeknek pulmonális tünete nem volt, általános állapota jó, szoros kardiológiai ellenőrzés alatt áll.

Summary

Succesful treatment of cast bronchitis by heart transplantation

Gács É, et al. Heim Pál National Paediatric Institute, Budapest

Cast or plastic bronchitis is an unusual disorder that is rarely encountered in children. It is characterized by the formation of large, bronchial casts with rubber-like consistency in the tracheobronchial tree and causes partial or complete airway obstruction. Plastic bronchitis - a rare complication of Fontan palliation - carries a high morbidity and mortality risk. Few medications are proved to be effective for preventing cast formation, but heart transplant can be a definitive solution for these patients. We report the first Hungarian child suffering from cast bronchitis who underwent a successful heart transplant.

KEYWORDS plastic bronchitis, bronchial cast, Fontan palliation, heart transplant

Irodalom

1. Angelos PC, MacArthur CJ. Pediatric plastic bronchitis: a case report and literature review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 2010; 5:66-9.
2. Madsen P. Plastic bronchitis: new insights and a classification scheme. *Ped Resp Rev* 2005; 6:292-300.
3. Ablonczy L. Komplex vitiumok ellátása – honnan hová tartunk? *Gyermekegyógyászati Továbbképző Szemle* 2012; 11:227-8.
4. Singhi AK, et al: Plastic bronchitis. *Ann Pediatr Cardiol.* 2015; 8(3): 246-8.
5. Rubin BK. Plastic bronchitis. *Clin Chest Med* 2016; 37(3):405-8.
6. Okada Y et al. Bloody Bronchial Cast Formation Due to Alveolar Hemorrhage Associated with H1N1 Influenza Infection. *Intern Med* 2017; 56:2747-51.
7. Zhang, et al. Plastic bronchitis due to adenoviral infection: a case report. *BMC Pediatrics* 2020; 20:61.
8. Ishman S, et al. Plastic bronchitis: an unusual bronchoscopic challenge associated with congenital heart disease repair. *Int J of Ped Otorhinolaryngol* 2003; 67:543-48.
9. Cho YK, et al. Fatal plastic bronchitis with eosinophilic casts in a previously healthy child. *Korean Journal of Pediatrics* 2009; 52:9.
10. Shen T, et al. Plastic bronchitis: Bronchial casts mimicking foreign body aspiration
11. Sabarinath M, et al. The Lymphatic Circulation in Adaptations to the Fontan Circulation. *Pediatr Cardiol* 2017; 38:886-92.
12. Kunder R, et al. Pediatric plastic bronchitis: case report and retrospective comparative analysis of epidemiology and pathology. *Case Reports in Pulmonology Volume* 2013; Article ID6493365
13. Schultz KD, et al. Treatment of cast bronchitis with low-dose oral azithromycin. *Ped Pulm* 2003; 35:139-143.
14. Daniel E, et al. Aerosolised heparin in the treatment of Fontan-related plastic bronchitis. *Cardiology in the Young* 2014; 24:1402.
15. Paul Do, et al. Successful Management of plastic bronchitis in a child post Fontan: case report and literature review. *Lung* 2012; 190: 4638.
16. Kumar P, et al. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2002; 109:e67.
17. Costello JM, et al. Treatment of plastic bronchitis in a Fontan patient with tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 2002; 109:e67.
18. Parent JJ, et al. Strategies to prevent cast formation in patients with plastic bronchitis undergoing heart transplantation. *Pediatr Cardiol* 2017; 38(5):1077-9.
19. Eason DE, et al. Aerosolised heparin in the treatment of Fontan-related plastic bronchitis. *Cardiology in the Young* 2014; 24:140-2.
20. Dori Y, et al, Successful treatment of plastic bronchitis by selective lymphatic embolization in a Fontan patient. *Pediatrics* 2011; 34:e590.

Útravaló tudnivaló

- Nem szokványos tünetekkel járó „pneumonia” háttérében egyéb okokat kell keresni, tartósan fennálló röntgen árnyék a bronchoscopya indikációját jelentheti.
- Szívűtéten átesett gyermek esetében a visszatérő légúti betegségek okait keresve gondoljunk hörgőöntvények lehetőségére is.

Tesztkérdések

1. Melyik betegségben nem kell számítanunk öntvények kialakulására?

- a) cyanosissal járó szívhibák
- b) nyirokér-betegségek
- c) bronchiectasia
- d) mustárgáz belégzése

2. Melyik eljárás hatástalan a bronchitis plastica fibrinosa kezelésében?

- a) fizioterápia
- b) váladékoldók
- c) heparin inhaláció
- d) a pulmonalis nyirokerek szelektív embolizációja

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

A CODDLE VIZSGÁLAT: *Bacillus clausii* adjuváns terápiaként fülöp-szigeteki gyermekek közösségben szerzett hasmenésének kezelésében: egy nagyszabású multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálat¹

Az *Bacillus clausii* probiotikum első nagyszabású vizsgálata a Fülöp-szigeteken és Délkelet-Ázsiában¹



Megfigyeléses vizsgálat, melynek célja a *B. clausii* (O/C, SIN, N/R, T) biztonságossági profiljának, valós életben mutatott hatékonyságának és tolerálhatóságának tanulmányozása közösségben szerzett, gyermekkori hasmenésben



3 178*

Módszertan¹

1 hónap - 6 év közötti korú gyermek

2 786

Vírusos hasmenés

130

AAD**

*262 beteget zártak ki
**antibiotikummal
összefüggő hasmenés



1 vagy 2 tartálynyi
Normaflore felsőleges
szuszpenzió / nap²



Hatásossági kimenetel

A hasmenés
időtartama



Az átlagos időtartama **3 nap** volt
hasonló mértékben javult a hasmenés a vírusos és
az AAD esetén a betegek

86,9%-nál 7 nap után

ha nem adtak mellé cinket:
az jelentősen csökkentette
a hasmenés időtartamát:

mellett Zn $3,6 \pm 1,6$ nap

($p < 0,001$)

nélkül Zn $3,3 \pm 1,3$ nap

Másodlagos hatásossági kimenetel

Napi székletürítések
átlagos száma

$5,2 \pm 2,0$
kiindulás

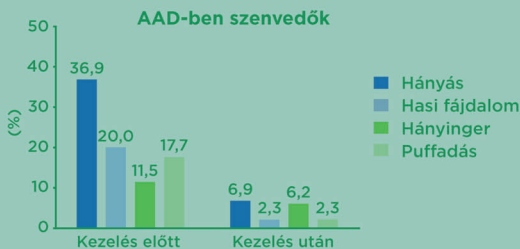
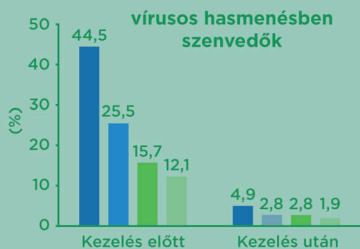
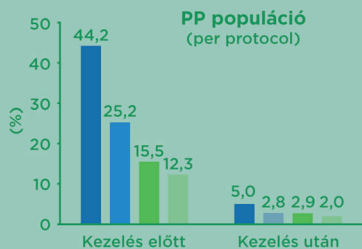
$1,3 \pm 0,6$
7 nap után

97,6%



volt a szülők vagy törvényes képviselők közt azok aránya, akik
szerint a *B. clausii* terápia (O/C, SIN, N/R, T) volt „jó” vagy „kiváló”

Jelentős csökkenés a GI* tünetekben szenvedők számában



A hányás, hasi fájdalom és puffadás jelentősen csökkent minden csoportban ($p < 0,001$)

*gasztrointesztinális

Biztonsági kimenetel

A kezelés átlagos időtartama
 $5,8 \pm 1,3$ nap volt

az átlagos teljes dózis a Normaflore
felsőleges szuszpenzióból
10 tartálynyi vagy 2 tartálynyi/nap



0,09%
Nemkívánatos
események

3 enyhe-közepes súlyosságú
nemkívánatos eseményről
(AE) számoltak be:
hányás, kiütés, széklet színének
megváltozása

Nem voltak
maradványtünetek

Nem voltak
súlyos AE-k

Következtetések

- A probiotikumot jól tolerálták a gyermekek és nagyon ritkák voltak a nemkívánatos hatások
- A négy *B. clausii* törzs kombinációját tartalmazó Normaflore hatékony adjuváns terápia heveny hasmenés esetén a járóbeteg ellátásban.
- Függetlenül annak eredetétől (vírus vagy AAD)
- A tolerálhatóság nagyon magas volt



Hivatkozások

1. Castro JAA et al. Trop Dis Travel Med Vaccines.2019;5:14. 2. Normaflore felsőleges szuszpenzió alkalmazási előírása

Bővebb információért olvassa el a Normaflore felsőleges szuszpenzió alkalmazási előírását!



NORMAFLORE
BELSŐLEGES
SZUSZPENZIÓ:

SANOFI

Bacillus clausii spórát tartalmazó,
vény nélkül kapható gyógyszer.

SANOFI-AVENTIS Zrt. - 1045 Budapest, Tó u. 1-5.
Telefon: (+36 1) 505 0050 - Fax: (+36 1) 505 0060
Gyógyszer- és egyéb termékinformáció: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu, www.normaflore.hu

Anya-, újszülött- és csecsemőábrázolás a képzőművészetben II.

Harmat György dr.

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

E-posta: gyharmat1951@gmail.com



1. kép: A ma Berlinben őrzött „Asszony gyermekkel” c. elefántcsont kisplasztika 7,5 cm, amelyet Egyiptomban találtak. Kr.e. 3500 k.)

Bár már az archaikus egyiptomi művészetben megjelent a gyermek ábrázolása anyja oldalán (1. kép), a gyermekkor önmagában, önmagáért történő ábrázolásával csak a hellenisztikus szobrászatban találkozunk. A hellenisztikus görög művészetben az emberi test, az emberi arc elsősorban az istenek, istennők bemutatása. A közös tereken, fórumokon és a templomokban a valódi formák, testarányok láthatók. A gyermeki arc, a csecsemők megjelenítése viszont nem maradt fenn.



2. kép: Szoptató anya, római szobor

A római korban a szoptató anya motívuma már nem az isteni, hanem világi környezetben jelenik meg. Az arc ábrázolása elnagyolt, de a szoptatási helyzet, a gyermek tartása reális ábrázolás. A gyermek szorosan pólyázott, ahogy később a középkorban láthatjuk (2. kép).

Ennél finomabb érzéketesebb és pontosabb megjelenítés a síremlékeken, steleken figyelhetők meg. Szinte életképszerű formában ábrázolják az elhunytat és családját.

A halotti dombormű pontosan ábrázolja a szoptatást (3. kép). A gyermek helyzete, tartása és ábrázolása tökéletes. A szoptatást az édesapa figyeli a domborművön, melyet a korán eltávozott csecsemőnek állítottak.



3. kép: Márvány sírdombormű. Marcus Cornelius Statius síremléke cc. BC 150, a Louvre múzeum gyűjteményében található

A másik domborművön (4. kép), melyet ismeretlen nőnek állítottak, az anya ülő helyzetben gyermekét pólyában tartja. Feltehetően az asszony a szülésben vagy röviddel ezt követően halhatott meg.



4. kép: Ismeretlen nőnek állított dombormű (stele) a római korból a British múzeumban található



A középkorban a gyermekábrázolások túlnyomó többségét az egyház rendelte meg. A leggyakrabban ábrázolt csecsemő természetesen Jézus volt, az utána következő leggyakoribb alakok pedig szintén a Bibliában szereplő gyermekek voltak. Ezen ábrázolásokra a „homunculus” fogalma volt hatással – a kész felnőtt formájában születő gyermek. A homunculus latin szó, jelentése „kis ember”, és úgy tartották, hogy Jézus tökéletesnek született, nem változott a korral, vagyis a gyermek Jézus tulajdonképpen a felnőtt Jézus kicsi mása volt. A bizánci festészetnél ez lett az egyik standard módja annak, hogy Jézust ábrázolják. Egyes képeken még az is látszik, „mintha kopaszodna” (5. kép). Alapvetően tehát a gyermek Jézus képe vált a csecsemők általános képévé a középkorban. Emiatt vélhetően a korabeli emberek számára sem tűnhettek furcsának a felnőtt kinézetű csecsemők a rajzokon és festményeken – ekkoriban ez volt a norma.



5. kép: Vlagyimiri Istenanya. XII. sz., tempera, fatábla. Tretyakov Képtár, Moszkva

A XV. sz.-i anya-gyermek domborműn is szorosan pólyázott a gyermek (6. kép). A ruharedők és az öltözet, a baldachinos ágy uralja a művet, az anya arcán valamiért inkább aggódó, szomorú arckifeje-



6. kép: Anya-gyermek dombormű XV. század

zés látható. Az előtérben a szüléskor használt váson mosása jelképes lehet, mint a segítő személy által nyújtott oszlop is jelzi a család rangját.

A XVI. századi metszeten (7. kép), szinte kis múmiaként, szorosan bepólyázott gyermeket tart anyja a kezében. Csak az arcok fedetlenek. Az anya arcán boldog mosoly látható. A rövid baldachinos ágy és a párnák gondosan kidolgozva, a redők és rojtok elegáns nemesi hálószobát ábrázolnak.



7. kép: Anya pólyával XVI századi fametszet