

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

INFEKTOLÓGIA TEMATIKUS SZÁM

- Clostridioides (Clostridium) difficile fertőzés gyermekkorban
- A Staphylococcus aureus fertőzések antibakteriális kezelése
- Útmutató krónikus betegség miatt gondozottak immunizációjához
- A COVID-19 etiológiája, járványtana és klinikuma – gyermekgyógyászati vonatkozások
- HIV-betegség gyermekkorban
- Az amoxicillin-klavulánsav mikrobiológiai tulajdonságai és klinikai alkalmazása
- A hepatitis-E-vírus- (HEV-) fertőzésről
- Periodikus láz aphthosus pharyngitisszel és adenitisszel – klinikai tapasztalatok
- Toxikus shock szindrómával szövődő heveny osteomyelitis gyermekkorban

■ Szülés ábrázolása az újkori képzőművészetben

www.gyermekorvostarsasag.hu

Gyermekgyógyászat

„Az ember, a kutató tévedhet;
az emberiség, a kutatás sosem téved,
ezért megállíthatatlan az emberi civilizáció fejlődése.
Knoll József

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 GYERMEKGYÓGYÁSZAT 2021. 1. száma – INFECTOLOGIA tematikus szám
VENDÉGSZERKESZTŐJE: **Nyul Zoltán** és **Trethon András**

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

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

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	halaszzi@gmail.com	Nyul Zoltán	zoltan.nyul@aok.pte.hu
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu	Pászthy Bea	drpaszthybea@gmail.com
Hollódy Katalin	katalin.hollody@aok.pte.hu	Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Katona Gábor	katonagabor@gmail.com	Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu	Tajti Zsanett	tajti.zsanett@med.u-szeged.hu
Kiss Csongor	kisscs@dote.hu	Tálosi Gyula	talosigy@gmail.hu
Kovács Ákos	akos.kovacs@gmail.com	Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu	Trethon András	trethona@gmail.com
Kovács Márta	kovacsm1011@gmail.com	Ujhelyi Enikő	eni_ujhelyi@dpckorhaz.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

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

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

Telefon: 210-4403
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: Erdi 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: SZÜLÉS ÁBRÁZOLÁSA AZ ÚJKORI KÉPZŐMŰVÉSZETBEN (LÁSD 63. OLDAL):
Daniel Celentano: Just born – Újszülött, 1939 (Courtesy Janet Marqusee Fine Arts, New York)

KÖSZÖNTŐ

Főszerkesztői köszöntő

Kovács Gábor 3

NECROLOG

In memoriam Dr. Fekete Miklós (1936–2020) 4

GENETIKAI SAROK

A genetikai mozaikosság gyakorlati jelentősége

Kósa Magdolna dr., Bereczki Csaba dr. 7

Clinical significance of genetic mosaicism

DERMATOLÓGIAI SAROK

Pubertáskori fiziológiás striae atrophicae

Harangi Ferenc dr., Kerekes Kamilla dr. 12

Physiological striae atrophicae of puberty

INFEKTOLÓGIA

ROVATVEZETŐI KÖSZÖNTŐ

Nyul Zoltán és Trethon András 15

INFEKTOLÓGIA / ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Clostridioides (Clostridium) difficile fertőzés gyermekkorban

Kalocsai Krisztina dr. 16

Clostridioides (clostridium) difficile infection in children

A *Staphylococcus aureus* fertőzések antibakteriális kezelése

Kardics Kinga dr. 22

The antibacterial therapy of infections caused by S. aureus

Útmutató krónikus betegség miatt gondozottak immunizációjához

Kulcsár Andrea dr. 27

Suggestion for immunization of patients with chronic illness

A COVID-19 etiológiája, járványtana és klinikuma – gyermekgyógyászati vonatkozások

Nyul Zoltán dr. 31

Etiology, epidemiology and clinical features of COVID-19: paediatric aspects

HIV-betegség gyermekkorban

Pék Tamás dr. 37

HIV infection in children

Az amoxicillin-klavulánsav mikrobiológiai tulajdonságai és klinikai alkalmazása

Tróbert-Sipos Diána dr. 42

Microbiological properties and clinical use of amoxicillin-clavulanic acid

A hepatitis-E-vírus- (HEV-) fertőzésről

Trethon András dr. 47

About Hepatitis E Virus (HEV) Infection

Periodikus láz aphthosus pharyngitisszel és adenitisszel – klinikai tapasztalatok

Pagáts Rebeka dr., Nyul Zoltán dr., Mosdósi Bernadett dr. 52

The syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) – clinical experiences

INFEKTOLÓGIA/ESETISMERTETÉS

Toxikus shock szindrómával szövődő heveny osteomyelitis gyermekkorban

Szabó Benedek Gyula dr., Bolyos Aranka dr.,

Onozó Beáta dr., Kosztópulosz Nikolett dr., Koós Eszter dr.,

Réti Gyula dr., Kócsák Elvira dr., Ormay Celília dr. 57

Acute osteomyelitis associated with toxic shock syndrome in children

KÉPZŐMŰVÉSZET

Szülés ábrázolása az újkori képzőművészetben

Harmat György dr. 63



Főszerkesztői köszöntő



Kedves Kollégák!

Mindenkinek boldog, az előző évinél sokkal boldogabb, eredményes, békés és főként egészségben gazdag Új Évet kívánok!!

Nehéz, embert, testet, lelket próbáló év van mögöttünk. Viszont gondoljunk büszkén arra, hogy helyt állunk, sőt kiválóan helyt álltunk.

Az egészségügy emberfeletti teljesítményt nyújtott, és kivíta a társadalom megbecsülését.

Mi, gyermekgyógyászok, az elmúlt évben is mindent megtettünk szeretett hivatásunkért, a gyermekek gyógyulásáért.

A Gyermekgyógyászat folyóirat munkáját tragikus esemény árnyékolta be. Veres Gábor halála valamennyiünket megrendített. Próbáltuk az ő szellemiségét és az általa, illetve elődei által magasra tett mércét fenntartani.

Remélem, ez sikerült.

Köszönhetően az Önök, illetve a szerzőtársak áldozatos munkájának a Gyermekgyógyászat továbbra is az országos gyermekellátás meghatározó tudományos magazinja.

Várjuk a további ötleteket, megújulásra irányuló javaslatokat!

Kérjük, szakmai összefoglalókkal és saját tudományos munkák bemutatásával is emeljék a lap fényét!

Ösztönzőm, elsősorban az egyetemi klinikákat, hogy a orvosok által végzett TDK-munkák, szakdolgozatok, rektori pályázatok minél szélesebb körben jelenjenek meg a szélesebb nyilvánosság előtt (pl. lapunkban). Hazai és nemzetközi kongresszusokon elhangzó előadások, poszterek összefoglaló anyagai is megjelentethetők bizonyos feltételek mellett a Gyermekgyógyászat hasábjain.

Reméljük a járványnak, rendkívüli helyzetnek lassan vége, és az élet visszatérhet a rendes kerékvágásába. Addig is próbáljunk a gyógyítás, oktatás és tudomány területén is mindent elkövetni a jövő nemzedékéért, a gyermekek és a társadalom egészségéért!

Lapunk továbbra is a gyermekgyógyászat zászlós hajója kíván lenni, és tegyünk meg mindent közösen, hogy szeretett szakmánk hazai és nemzetközi szinten is szárnyaljon!

„Mindegy, milyen nehéz volt a tegnap, ma mindent újrakezdhetsz” (Buddha)

Budapest, 2021 januárja

Kovács Gábor dr.
egyetemi tanár,
Simmelweis Egyetem,
II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
igazgatója

In memoriam Dr. Fekete Miklós (1936–2020)

A Pécsi Tudományegyetem és a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara megrendülten tudatja, hogy Dr. Fekete Miklós, a Gyermekklinika emeritus professzora 2020. október 25-én, életének 85. évében elhunyt.

Dr. Fekete Miklós Miskolcon született, szülei gimnáziumi tanárok voltak. Iskoláit Szegeden és Pécsen végezte. Felesége dr. Weidl Mária fül-orr-gégész, gyermek fül-orr-gégész és laboratóriumi szakorvos, illetve főorvos, gyermeke Adrienne angol-magyar szakos gimnáziumi tanár. Egyetemi tanulmányait 1961-ben fejezte be a Pécsi Orvostudományi Egyetemen „summa cum laude” minősítéssel. Ettől kezdve a pécsi Gyermekgyógyászati Klinikán dolgozott, amely első és utolsó munkahelye volt. Első és meghatározó jelentőségű mestere Kerpel-Fronius Ödön professzor volt. 1965-ben szakorvosi vizsgát tett csecsemő- és gyermekgyógyászból. 1966-ban tanársegéddé, 1974-ben adjunktussá nevezték ki. Ebben az időszakban a klinika különböző osztályait vezette. 1974–1976 között három osztály adjunktusi ellenőrzése volt a feladata. Az orvostanhallgatók gyakorlati oktatásában 1965 óta vett részt, elméleti előadásokat 1968 óta tartott.

Klinikai kutatómunkával 1963-ban kezdett foglalkozni, Mestyán Gyula tanár inspirálására és irányításával. Ő később közvetlen klinikai felettese, majd klinikaigazgató professzora lett. Azt írta egyik életrajzában: „Sokaktól tanultam a pályám során, de elsősorban mindig az Ő tanítványának vallottam magamat”. Kutatási területe a perinatalis-neonatalis pathophysiologia, az újszülöttkori adaptatio elméleti és klinikai gyakorlati kérdéseinek vizsgálata volt. 1970/71-ben Wellcome Trust ösztöndíjasként a Manchesteri Egyetem Gyermekgyógyászati Tanszékének intenzív újszülött-osztályán és laboratóriumaiban dolgozott, illetve kutatómunkát végzett, egy éven át.

1974-ben kandidátusi minősítést szerzett „Az újszülöttkori adaptatio hormonális szabályozásának néhány kérdése” c. értekezésével, amelyben többek között elsőként írta le az icterusos újszülöttek vércsere kezelése során bekövetkező metabolit- és hormonális változásokat.

1976-ban nyert egyetemi docensi kinevezést. 1981/82-ben a Sheffieldi Egyetem Gyermekklini-



káján dolgozott egy évig, mint kutató. Ugyanitt feladata volt részt venni a hallgatók gyakorlati oktatásában.

Az Országos Szakképesítő Bizottság 1985-ben neonatológus szakorvosnak ismerte el, szakmai gyakorlata alapján, vizsga letétele nélkül.

Az „Orvostudomány Doktora (MTA doktora)” minősítést 1986-ban szerezte meg „Perinatalis növekedés és pathologia” c. értekezése megvédésével. 1989-ben nyert egyetemi professzori kinevezést.

Tudományos publikációi mellett több könyvfejezetet és két önálló klinikai monográfiát írt: *Újszülöttgyógyászat* 1992, *Problémaorientált csecsemőgyógyászat* 1995. Az *Újszülöttgyógyászat* tankönyve évtizedekig a hallgatók egyetlen felkészülési forrása volt, és amikor már nem volt beszerezhető, fénymásolt példányokban terjesztették.

A *European Society for Paediatric Research* 1977-ben tagjává választotta, 1982-ben lett tagja a *British Neonatal Society*-nek. A *Magyar Gyermekorvosok Társasága* elnökségének 1982 óta volt tagja. Egyetemünkön éveken át alelnöke volt a POTE (majd PTE ÁOK) Habilitációs Bizottságának, illetve elnöke az Orvostudományi Klinikai Etikai Bizottságnak. Klinikánk „nem hivatalos” történetírójaként ő szerkesztette az 1999-ben publikált 75 éves jubileumi kötetet.

Dr. Fekete Miklós professzor több mint fél évszázados szakmai pályafutása során vérbeli klinikusként, lelkiismeretes, empátiás orvosként és lelkes oktatóként vált ismertté. Orvostanhallgató unokájához írt „paraineisise” az etikus orvosi tevékenység és magatartás ars poeticájának is tekinthető.



Kivételes, egyetemünkön valószínűleg egyedülálló módon, három évtizeden keresztül folyamatosan látta el a klinika igazgatóhelyettesi feladatait. *Mestyán Gyula* és *Méhes Károly* igazgatók teljes vezetői periódusában már igazgatóhelyettes volt. Ebben a 20 esztendőben szakmai és hivatali szenior előjárómat tisztelem benne, majd igazgatói ki-nevezésem után ezek a szerepek felcserélődtek, ahogyan ő finom, utánozhatatlan humorával mondaná, „principálisa” lettem. Jelentős mértékben habitusból és karakteréből fakadóan kapcsolatunk többnyire csak formailag változott. Egy percig sem merült fel bennem, hogy esetleg valaki mást válasszak helyettesemnek. Ismertem korábbi működését, felkészültségét, precizitását, megbízhatóságát, hajlíthatatlan gerincességét és tekintélyét az egyetemen, az orvosi karban, valamint a klinika összes munkatársa között. Az igazgató – igazgatóhelyettesi viszony szinte észrevétlenül és meglepően rövid idő alatt barátsággá alakult és érett; és a közös hivatali munka befejezése után közel másfél évtizeddel is megmaradt, egészen haláláig.

Munkatársai 2016-ban, nyolcvanadik születésnapján (a nyilvános ünnepség megrendezésétől elárkózott) „Festschrift” elkészítésével köszöntötték, ami a Magyar Gyermekorvosok Társaságának hivatalos lapjában, a Gyermekgyógyászat folyóiratban és az Orvostudományi Hírmondóban jelent meg.

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. Emlékét tisztelettel és szeretettel megőrizzük!

A Gyermekgyógyászati Klinika
munkatársai nevében

Dr. Soltész Gyula
emeritus egyetemi tanár

Nézeteim egy ifjú leendő orvos számára a pályánkról – részlet

Dr. Fekete Miklós professzor orvostanhallgató unokájához írt „parainesis”

A lentebbiek nem rendszerezett, többször ötletszerűen válogatott gondolataim az orvosi pályáról, vagy foglalkozásról, vagy mesterségről, de legigazabban hivatásról. Mindezt egy hozzám közeli rokon fiatalembernek szántam, aki akkor még orvostanhallgató volt. Néhány barátom, akik olvasták, rábeszéltek, hogy olvashassák mások is, hátha javukra válik. ...

Az orvosi pálya a mai kulturált világban megbecsült, tisztelt, elismert és fontosnak tartott tevékenység, s nemcsak az ismeretlen hatalmas eljáratandó ismeretanyag miatt, hanem az elvárt (sajnos nem mindig teljesülő!) emberi kvalitások miatt is. ...

Sokat beszélgettem kollégákkal, de még többet szigorló medikusokkal ... Nem sokkal találkoztam, aki olyan meggyőződéssel mondta, hogy hivatástudatból, hogy el is hittem neki. Aki őszinte, mély hivatástudatból választja ezt a pályát, annak nagyon jó, annak minden egyszerűbb lesz, de ők vannak a kevesebben. A többség döntésének magyarázata: megbecsült foglalkozás, mindig szükség van rájuk, „jég hátán is meg lehet élni vele” érdekes foglalkozás, biztos anyagi bázist nyújt, mert a családban több orvos van, mert a szülei akarták így, s ilyenek....

Ha valaki a hatéves orvosegyetemi tanulmányokat sikeresen befejezi, diplomás med. univ.-ként alkalmassá válik arra, hogy további 5-6 év alatt valamilyen klinikai szakképesítést szerezzen, s ekkor lesz jogosult, hogy szakterületén önálló döntéseket hozva, önállóan tevékenykedjék. Persze, ez azokra vonatkozik, akik gyógyító orvosok akarnak lenni, mert egyébként egy med.univ. diplomával manapság sok minden egyébhez is lehet kezdeni. Akik orvosi (egyetemi, akadémiai) elméleti intézetekben maradnak, s valamilyen kutatómunkát végeznek, hát ez is egy lehetőség, egy kifutási mód. De ha ezt nem szenvedélyből és kutatói vénával választja valaki, akkor egy frusztrált, csalódott, gőtefark-nyiszáló áltudós (álkutató) lesz és ennyi. Nézetem szerint, tehát aki medicinát végezve gyógyító orvosi pályát akar választani, annak először azt kell eldöntenie, hogy konzervatív (spekulatív) vagy manuális (valamilyen sebész) szakmát kíván-e, s ennek tanulóéveit hol szeretné eltölteni. Ez nagyon-nagyon nem mindegy, pedig a vágyak teljesülése soktényezős...

Felvétel orvosegyetemre, pályaalkalmasság. Manapság az orvoskarokra jelentkezők országosan egységesített, a korábbi szakmai teljesítményeket tükröző, elért összpontszám alapján kerülhetnek be. E rendszer objektivitása és igazságossága (?) nem vonható kétségbe, de ma már felismert hibája az, hogy a leendő orvos habitusa, személyisége, általános intelligenciája, pszichológiai alkalmassága nem kerül megítélésre, s ez baj, mert ezek a kvalitások fontosabbak, minthogy hogyan teljesített fizikából pl. vagy bármilyen más előírt tárgyból, ti. azt majd megtanulhatja később, vagy nem is lesz szüksége rá. ... Egyébként, véleményem szerint egy jó, akár kiváló gyógyító orvosnak congenitalisan okosnak kell lennie, de semmiképpen sem zseninek. Sokkal fontosabb az emberi tisztesség, következetes megbízhatóság, a szakmája iránti elkötelezett érdeklődés, a betegek becsülése, a saját szakmai határainak ismerete, a szakmai hiúság teljes hiánya, csak hogy most néhányat soroljak.

Orvostanhallgatói évek. Nem könnyű időszak, de a későbbi orvosi lét megalapozásának az ideje. ...A medikusévek alatt alul ki, hogy diploma után milyen területen akarja magát képezni a hallgató.



Fiatal, kezdő orvos (rezidens, gyakornok, segédorvos stb.) az új munkahelyen, kórházban vagy klinikán. A kezdeti időszak nagyon fontos a tekintetben, hogy a fiatal kollégában milyen benyomások alakulnak ki ..., s a befogadó közösség véleményének kialakulásában is. A beilleszkedés általában persze natura kérdése, de előnyös néhány dolgot tudatosan betartani... Az orvosi társadalom ma is meglehetősen hierarchikus, bizonyos kor-, beosztás-, rangkülönbségek esetén a féloldalas, lefelé tegezés természetes, elfogadott („csendő per-tu”), ennek feloldását csak fentről lehet kezdeményezni. Egy klinika rendje feltétlenül megköveteli a rendet és fegyelmet, a pontosságot, megbízhatóságot, hogy mindenki tudja a feladatát, az önálló döntési hatáskörét. A gyakran kissé (vagy nem is csak kissé) katonás rend és szigor indokolt a vállalt felelősség súlya miatt, s azon tulajdonképp ma is érvényes elv miatt, hogy az első számú vezető (főorvos vagy professzor) egy személyben felelős mindenért. Ez a stílus a Magyarországon elsősorban – különösen a múltban – érvényesülő német-poroszkorú iskola sajátja. Ezzel némileg ellentétes az utóbbi évtizedekben tért hódító liberálisabb angolszász stílus. Az idők változása mellett, ma is lényeges mindebben a mindenkor fők habitusa. De visszatérve a kezdő orvoshoz. Legyen érdeklődő, szorgalmas munkás, a betegekkel rengeteget lehet tanulni, ti. két egyforma beteg vagy betegség nincsen. Ha valamit nem tud, ezt nem kell szégyellni: megmondani, s azt is, hogy majd utánanézz. Presztízséért sem mellébeszél, sem eltussolni bármit, pláne hazudni tilos. Egyáltalán, feletteseitől merjen kérdezni, s a tanítást illik mindig megköszönni. Ha tévedést, hibát követ el, ezt ő mondja meg őszintén a felettesének, a kijavításból tanulni fog. Hibázni egyébként emberi dolog, de azért óvakodni kell a túl gyakori hibázástól! Azt is nagyon fontosnak tartom, hogy a beosztottakkal mindig udvarias legyen, ami nem zárja ki a szükséges határozottságot. Tudja azt, hogy kinek kell, és hogyan kell köszönni, előre köszönni. A „nagy, fehér, mindentudó doktor” szerepét mindenkor, még nyugdíjas korban is kerülni kell.

A klinikai önképzés már ekkor elkezdendő formája az, hogy mikor egy-egy számára új betegséggel találkozik először, akkor annak rögtön (akár szabadidejében, otthon, éjszaka, stb.) utánanézz, s rögzíti, amit tud. De egy jó képzőhely sok más lehetőséget is kínál az állandó szinten tartó és továbbképzésre: konferenciák, szemináriumok, szakmai gyűlések, referátumok, kongresszusok, különböző szakmai látogatások, kapcsolatok stb. Ezeket ki kell használni.

Orvosi irodalom nyomon követése, önképzés. Manapság a tudományos világ publikációs tevékenységében biztosan vezető (quantitativan biztosan) szerepet visz az orvostudomány. Ez érdekes, sok oka van, fejlődést jelent, de vigyázni kell, mert sok a felesleges sallang, áltudományos, önmagáért való közlés is. Mert az előmenetelhez megkívánatnak bizonyos számszerű teljesítések (dolgozatok száma, szerzőségi sorrend, a dolgozatok nemzetközi idézettsége, Impact Factor, stb., stb.) Tehát vigyázni kell az olvasásban, szelektálni kell, mert a szakirodalom tanulmányozására napi rendszerességgel kell időt szánni, de ez nem végtelen természetesen. Egy lehetséges, szerintem jó megoldás: Két jelenleg a világon legelismertebb általános orvosi hetilap nyomon követése, rendszeresen (The Lancet (angol), és a The New England Journal of Medicine (amerikai), az itthoniak közül pedig az Orvosi Hetilap. Ezeket kívül kiválasztani az adott szakterület 2, max. 3 legjobb külföldi s a vezető itthoni szaklapját. Ha mindez megvalósul – de ez nem egyszerű – akkor az illető biztosan all round up to date lesz a szakmájában. Ez pedig nagy dolog. (Megjegyzésként: jelenleg – elsősorban a II. világháború óta – a nemzetközi tudományosság nyelve az angol. Még nagy, igazán rátarti nemzetek – franciák!, németek – kutatói is, ha azt akarják, hogy eredményeiket a tudományos világ megismerje, akkor angol nyelvű folyóiratban közlik!).

Tudományos minősítés kérdése. Az orvosi pálya nagyon olyan – talán messze olyanabb, mint bármely más intellektuális pálya – ahol bizonyos grádusok eléréséhez a tudományos minősítés megszerzése előírtan kötelező, feltétel. Jelenleg már orvosgyógyászati adjunktust is csak úgy lehet kinevezni, ha PhD fokozata van – ez persze túlzás. De ha nem is előírás, egyetemen kívüli vezető orvosi állások pályázatakor is biztosan előny, ha a jelölt minősített. Ez is túlzás, de attól még így van. Az alapminősítés a PhD (doctor philosophiae), ezt egyetemi szinten lehet megszerezni (nagyjából megfelel, de gyengébb, mint a korábbi „tudományok kandidátusa”). A magasabb minősítés a D.Sc. (tudományok doktora, az MTA doktora), ezt az MTA elég kemény procedura után adhatja meg. De ez pl. törvényileg semmilyen álláshoz nem követelmény, de azért bizonyos esetekben nagy előny (pl. professzori kinevezések). Tehát az alap a PhD, és ennek tanácsos – ha valakinek olyan a pályaterve – mielőbb nekilátni (végzés után vagy 3 éves PhD student statust szerezni, vagy szerintem, ami messze jobb, fiatal szakorvosként, adott tudományos témával csatlakozni az egyetem valamelyik klinikai doktori iskolájához, s néhány év alatt, munka mellett, szépen megszerezni a fokozatot).

Megjelenés, stílus. Szerintem fontos, hogy egy orvosnak (és bizony már egy medikusnak is) a megjelenése rezerváltan rendezett, enyhén konzervatívan elegáns, de sohasem feltűnő legyen. A kommunikációja nem hangos, világosan magyar, kerülve az orvosi kifejezéseket (ti. nem szakmai környezetről van most szó), az idegen szavakat, a divatos új magyar jassz szavakat – ezzel nem kell mutatni akarni, hogy milyen korszerű ő, milyen művelt, s hogy egyáltalán kicsoda-micsoda. Mindez ti. ránézésre többnyire megállapítható, s az első mondata után pedig biztosan. Persze a legjobb, ha mindez spontán, belülről jön, s nem megtanult, minthogy ő egy orvos. De mindezt megtanulni is lehet, az is jobb a teljes hiánynál (érdekes, a tanult modor néha abból látszik, hogy „túlcsinált”).

Kedves Fiam, most több aspektus nem jut eszembe, pedig biztosan van még sok, pl. kíváncsi vagyok egy orvos általános műveltségét illetően. Majd később, ha eszembe jutnak, vagy ha Te kérdezel, vagy lehet, hogy már sohasem. De azért gondolom, hogy a fentiek is hasznodra lesznek vagy lehetnek. A tévedés joga nyilván engem is megillet, bár nem gondolom komolyan, hogy a fentiekben valahol is tévedtem. Legfeljebb kissé kimentem a divatból, de ezt vállalom, mert hozzám az egészséges konzervativizmus mindig közel állt, ellentétben a lihegő, erőltetett modernizmussal.

Befejezésül annyit, hogy a családom örvend, hogy az orvosi pályát választottad, ez ugye érthető. Te majd már elmondhatod és érezheted, hogy igazi orvos dinasztíából való vagy: a XIX. századvégtől kezdve a családban tíz orvos volt. Ez már dinasztíát jelent, s ez már kötelező is.



A genetikai mozaikosság gyakorlati jelentősége

Kósa Magdolna dr., Bereczki Csaba dr.

Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szegedi Tudományegyetem (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kósa Magdolna dr.

6725 Szeged, Korányi fasor 14-15.

E-posta: kosa.magdolna@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS „Miért kérjek genetikai vizsgálatot, ha úgy sem változtat semmin?!“ – hangzik el gyakran a kérdés. Vajon nem pusztán tudományos túlkapás, hogy mindenképp szeretnénk tudni egy-egy kórkép pontos genetikai hátterét? A válasz röviden: NEM. Hogy miért? Erre próbálunk a mozaikos formában öröklődő eltérések 1-1 példájával rávilágítani, érintve a terápia rezisztens epilepsziák genetikai diagnózis alapú terápiás lehetőségeit és a teljes életet élő Down- és Edwards-szindrómás betegeket is. A ritka betegségeken belül is vannak ritkábbak, ahol a pontos genetikai diagnózis jelentőséggel bír.

KULCSSZAVAK genetikai mozaikosság, Down-szindróma, Edwards-szindróma

Bevezetés

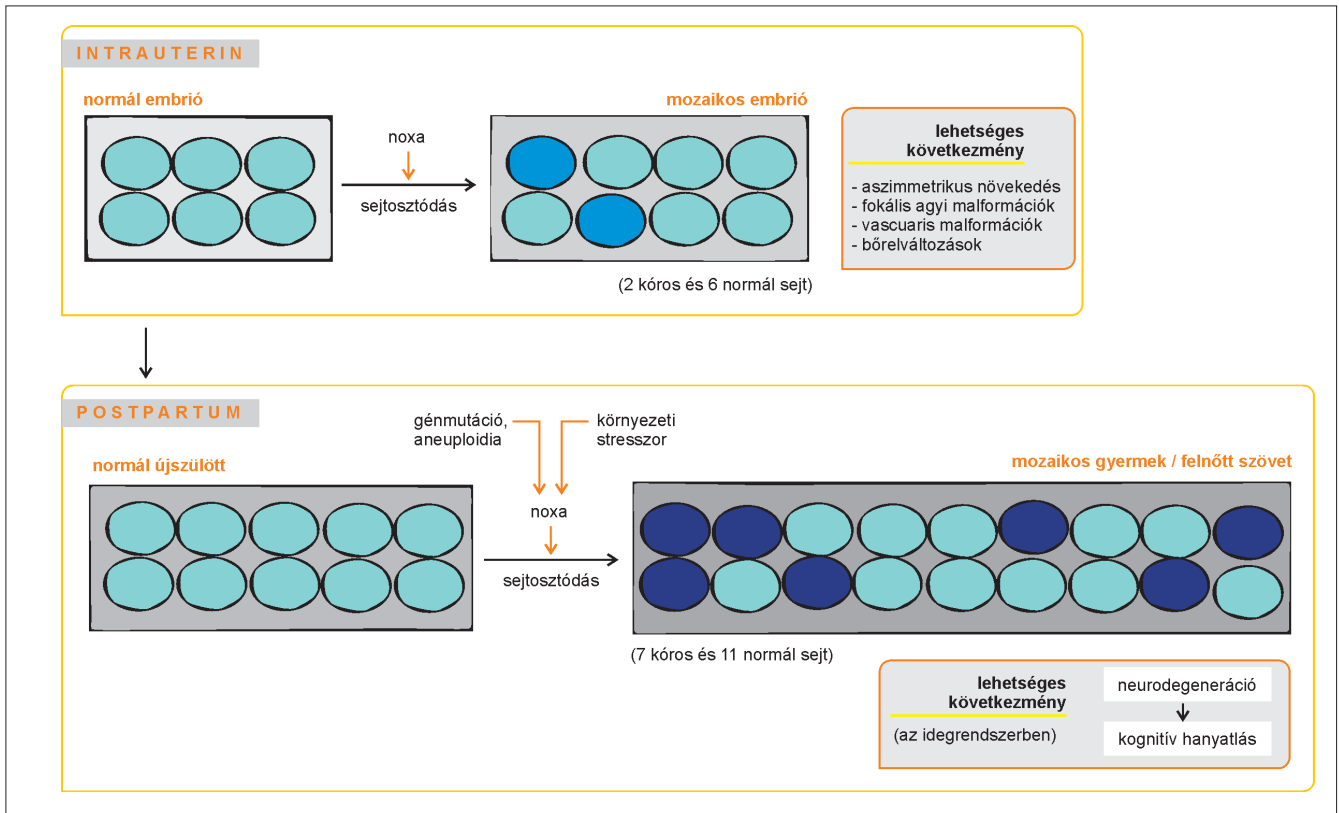
„Ha patadobogást hallasz, gondold lovakra, ne zeb-
rákra!” – hangzott el a Marylandi Egyetemen
Theodore Woodward professzor előadásain ez a
mondat, az 1940-es években. Gondoljunk tehát el-
sődlegesen a gyakori kórképekre a ritkák helyett.
Ugyanakkor mi a helyzet napjainkban, amikor a
genetikai diagnózissal azonosított ritka betegségek
egyre tetemesebb részét képezik a felállított diag-
nózisoknak?

A ritka betegségeknél alapvetően 2 típusa van: 1. a
szembeötlő, típusos jegyekkel rendelkező, széles
körben oktatott (pl. Down-szindróma), illetve 2. a
nehéz differenciáldiagnosztikájú, tankönyvekben
nemigen említett kórképek, ahol kulcsfontosságú
lehet a genetikai vizsgálat, hogy a beteg elkerül-
hesse az éveken át tartó diagnózis nélküli bolyon-
gást a különböző társszakkák útvesztőjében. Egy
epilepsziának, nephrosis szindrómának a terápiá-
ján számos esetben nem módosít, ha tisztában va-
gyunk a pontos genetikai háttérrel. De induljunk az
ellenkező irányból: legtöbbször akkor gondolko-
zunk genetikai vizsgálaton, amikor már kifogytunk
az egyéb „konvencionális” diagnosztikus lehetősé-
gekből, és a beteg továbbra sem reagál az első, más-
odik, akár harmadik körben beállított terápiára.
A genetikai vizsgálatok korunkban leírhatatlan le-

hetőségeket adnak a személyre szabott gyógyítás-
ban, már pusztán a diagnózis pontosabbá válása
folytán.

Ritkákban belül is ritkák: mozaikok – vagy csak aluldiagnosztizáltak?

Genetikai mozaikosság alatt értjük, ha normál ge-
netikai állományú sejtek kóros genotípussal ren-
delkező sejtekkel keverten találhatók meg a szö-
vetekben (1. ábra). A sejtek funkcióját tekintve
alapvetően szomatikus és ivarsejti mozaikosságot,
illetve ezek keverékét különböztethetjük meg.
Amennyiben csak ivarsejteket érint a mozaikosság,
előfordulhat, hogy tünetmentes szülőnek beteg
utóda születik, aki az adott genetikai rendellenes-
séget valamennyi sejtjében hordozza. Szomatikus
mozaikosság révén kialakuló betegségek súlyossá-
gát általában az határozza meg, hogy az embrioná-
lis/magzati fejlődés során mikor jön létre a geneti-
kai hiba. Minél később, annál alacsonyabbnak vár-
ható a kóros sejtek aránya és a kialakuló tünetek
súlyossága. A normál-kóros sejtarány szövetenként
változó lehet. Ezen betegségek prognózisa számos
kérdést vet fel, ugyanis szövetenként az előbb em-
lített arány nem vizsgálható. Általánosságban azt
mondhatjuk, hogy jóval jobb prognózis várható,



1. ábra: Mozaikos sejtvonalak képződése, a genetikai mozaikosság potenciális következményei

mint ugyanazon genetikai eltérés valamennyi sejtet érintő, klasszikus formájánál (1). Fontos megemlíteni azt is, hogy mozaikosság a postnatalis élet során is kialakulhat, pl. tumorok képződése során, illetve neurodegeneratív kórképekben is (utóbbi lásd lent). Ennek hátterében az állhat, hogy ugyan jóval kisebb mértékben, de még felnőtt korban is történik sejtosztódás, melyben exogén ártalmak hatására létrejöhét hiba. Az így létrejövő kóros sejtek keverten vannak jelen az ép genotípusúak mellett, szöveti mozaikosságot létrehozva.

Számos örökletes betegség élettel összeegyeztethetetlen. Ezek oka gyakran kulcsfontosságú gén(ek) mutációja vagy számbeli kromoszóma eltérés (aneuploidia). Ha ilyen eltérések mozaikos formában jönnek létre, már nem letálisak, és változatos szindrómák formájában találkozhatunk velük. Jó példa erre a 14-es kromoszóma triszómiája, mely klasszikus formában nem, de mozaikos formában előfordulhat. A betegek IQ-ja 45–60 között mozoghat (2). Emellett az olyan, valamennyi sejtet érintő kórképek, mint pl. a Down-szindróma, Edwards-szindróma vagy Turner-szindróma, a megszokott súlyosabb fenotípus mellett akár teljesen tünetmentes formát is ölthetnek, ha a beteg mozaikos az adott kromoszóma-eltérésre (3–5). Ugyanakkor felmerülhet a mozaikos kromoszómaeltérés abban az esetben is, ha megkésett fejlődésű/mentálisan elmaradt, dysmorfhiás, test és

bőrpigmentációs aszimmetriát mutató beteggel találkozunk (6).

Diagnosztikai szempontból fontos: előfordulhat, hogy a genetikai vizsgálathoz leggyakrabban használt minta, a vér, csak ép sejteket tartalmaz. Ha ez kiegészül buccalis mucosa sejtek egyidejű analízisével, a kóros sejtek találati esélye nőhet (3). Kiemelt jelentősége van annak, hogy gondoljunk a mozaikos kórképekre és a mintavétel patológias morfológiát, vagy működést mutató szövetből történjen (1). A különböző minták ilyen irányú vizsgálathoz történő használhatóságáról érdemes klinikai genetikussal egyeztetni a mintavételt megelőzően. A diagnosztikában számos módszer kap helyet: a hagyományos kariotipizálás mellett a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH), az array alapú komparatív genom hibridizáció (aCGH), valamint az új generációs szekvenálás (NGS) (3,7). Mozaikosság gyanúját vetheti fel a bőrpigmentáltság gondos vizsgálata. Az ún. Blaschko-vonalak reprezentálják a bőrben azokat a sejtmigrációs útvonalakat, melyek mentén a pigmentációs eltérések megfigyelhetők. Hasznos illusztrációs és fényképanyag tekinthető meg *Kromann és mtsai* cikkében (8).

Maga a genetikai eltérés általában a megtermékenyítést követően jön létre. A mozaikosság diagnózisának jelentősége abban is rejlik, hogy a szülői ivarsejtek épek, és ezért az eltérés a további utódokban csak kis valószínűséggel jelenik majd meg



(bár különböző spermiumokat és petesejteket érő hatások, sőt akár önmagában a szülői életkor hatással lehet arra, hogy a későbbi embrióban lezajló sejtosztódásokban következik-e be hiba (9)).

Kizárólag mozaikos formában előforduló mutációk és szindrómák

Genetikai mozaikosság révén életképes lehet olyan mutáció, mely valamennyi sejtet érintő formában letális lenne. Ezen mutációk általában a sejtnövekedésben, sejtciklus szabályozásban részt vevő központi géneket érintik (Ras, PI3K szignalizációs útvonalak). A növekedési faktornak sejt felszíni receptorkoz kötődése során PI3K → AKT → mTOR → sejtosztódás/növekedés és angiogenezis útvonal, vagy a RAS → RAF → MEK → ERK → sejtciklus/apoptózis szignalizációs út aktiválódik, közöttük kommunikáció lehetséges. Klinikailag ilyen genetikai hátterre lehet az aszimmetrikus növekedéssel, fokális agyi malformációkkal, vascularis malformációkkal, fokális bőrtünetekkel járó szindrómák közül számos (1. táblázat) (1, 10).

Down-szindróma típusos klinikai képe ritka genetikai háttérrel

A Down-szindróma a leggyakoribb triszómia (számfeletti 21. kromoszóma jelenléte, prevalencia: 1/700-800 élveszülés), típusos dysmorfhiás jegyekkel, mint az epicanthus; kis fej, fülek és szemek; lapos közép vonali struktúrák az arcon; négyujjas tenyérbarázda. A dysmorfhiás jegyek jelenléte ellenére jelentős különbség lehetséges a klasszikus és a mozaikos (összes eset kb. 2–4%-a) formák között. Természetesen nem a génhibát kezeljük, hanem a manifesztálódó eltéréseket, melyek közül Down-kór esetében a túlélést a congenitalis vitium súlyossága befolyásolja elsődlegesen. Az életminőségre tartósan a kognitív készségek későbbi szintje és az önellátás képessége van számottevő hatással. A mozaik Down-szindrómások 7%-a fertilis, 15%-uk él házasságban, 18%-uknak van középfokú vagy magasabb végzettsége és 28%-uk teljes munkaidős állásban dolgozik (klasszikus Down-szindrómában ezen gyakoriságok: 1% – 1% – 1% – 2%) (3).

1. táblázat: Moos és mtsai cikke alapján néhány mozaikos formában előforduló szindróma, a leggyakoribb társuló génmutációkkal és kipróbálás alatt álló terápiás lehetőségekkel

Csoport	Kórkép	Mutáció	Terápiás lehetőség
Aszimmetrikus növekedési eltérések	■ Megalencephalia-kapillaris malformatio-polymicrogyria (MCAP) (terápia rezisztens epilepszia, somatomentalis elmara-dás)	PIK3CA	PIK3CA-inhibitor
	■ Proteus-szindróma (egyes testrészek – lábfej, végtag aránytalan, torzító növekedése)	AKT1	AKT-inhibitor
Fokális agyi malformációk	■ Hemimegalencephalia (egyik hemisphaerium megnagyobbodott, terápia rezisztens epilepszia)	MTOR + aktivátorai	mTOR/PIK3CA inhibitor
	■ Fokális corticalis dysplasia (terápia rezisztens epilepszia)		
Mozaik RASopathiák	■ Noonan-szindróma (cardiovascularis, bőr-, fejlődésbeli eltérések, alacsonynövés, dysmorphia, tumorhajlam)	RAS / RAF szignalizáció	MEK-inhibitorok
	■ Congenitalis melanocytás naevusok (bőr- és leptomeningealis melanocytosis, központi idegrendszeri melanoma rizikó)		MEK/AKT inhibitorok
	■ Oculoectodermalis szindróma (epibulbaris dermoidok, aplasia cutis, hamartoma hajlam)		
Vascularis malformációk	■ Sturge-Weber-szindróma (encephalofacialis angiomatosis) (naevus flammeus, leptomeningealis haemangioma, glaucoma, stroke-like epizód)	GNAQ (RAS aktivátor)	

Magyarázat: PIK3CA: foszfatidil-inozitol-3 kináz katalitikus alfa-alegység, AKT1: AKT szerin/treonin protein-kináz-1, MTOR: mechanistic target of rapamycin, RAS: monomer GTPáz fehérjecsald, RAF: mitogén aktivált protein-kináz (MAP)-kináz-kináz-kináz, MEK: mitogén aktivált protein kináz/ERK kináz, GNAQ: guanin nukleotid-kötő fehérje Q polipeptid



Edwards-szindróma

A Down-szindrómához képest még kontrasztosabb a helyzet a második leggyakoribb triszómia, az Edwards-szindróma (számfeletti 18-as kromoszóma) esetében. Prevalenciája 1/6000–8000 élveszülés (11). Mortalitása jóval rosszabb, mint a Down-szindrómának. Az ezzel foglalkozó szakirodalom és orvostársadalom kettészakadt. A tábor, mely nem javasol komolyabb invazív beavatkozásokat, mint pl. korrekciós szívműtétek (újszülöttek átlagos túlélése ekkor 2 hét) (11-13) szemben áll a minél korábbi, lehetőség szerint teljes korrekciót biztosító, heroikus kezelést szorgalmazókéval (14-17). Az USA-ban és Japánban így elérhető volt számos esetben 1 éves kor feletti túlélés, olykor 10 éves kor fölötti is. Mozaik 18-as triszómiára [az esetek <5%-a (11)] számos esetben infertilitás hátterének kivizsgálásakor derült fény, ép intellektusú felnőttekben. Mivel a vérben és egyéb vizsgálható szövetekben megtalálható mozaikos sejtarány nem mutat összefüggést a várható prognózissal, ezért mozaik Edwards-szindróma diagnózis esetén a genetikai tanácsadás különösképp nehézségekre utal. A lehetséges kimenetek a típusos edwardsos képtől (súlyos somatomentális retardáció, súlyos congenitalis vitium, apnoe, epilepszia, táplálási nehezítettség) az alapvetően egészséges benyomást keltő fenotípuson át széles skálán mozognak (4).

Neurodegeneratív kórképek és kromoszomális mozaicizmus

Számos kutatás igazolta, hogy olyan neurodegenerációval, kognitív hanyatlással is járó kórképek esetében, mint az Alzheimer-kór, Niemann–Pick-betegség C típusa, ataxia teleangiectasia, Fanconi-anaemia, xeroderma pigmentosum az agy állományában mozaikos formában aneuploid sejtcsoportok találhatók. A neuronok osztódása nem áll meg gyermekkorban, időskorban is folytatódik (akár az idegrendszerre érő károsodásokra adott válasz részeként is). Ha a kromoszómaállományban számbeli eltérések halmozódnak az előbbi betegségeket okozó mutációk vagy környezeti stresszhatások miatt, az hajlamosít a neuronok apoptózisára, ezzel hozzájárulva az agyállomány leépüléséhez

(18) (1. ábra). Számos mozaik triszómia esetében előfordulhat valamilyen fokú mentális retardáció (6), sőt korai Alzheimer-dementia még azon egyénekben is előfordul, akiknek a Down-szindróma egyéb tünetét nem mutató mozaikosságuk van a 21-es triszómiára. 35 éves kor felett valamennyi klasszikus Down-szindrómásnak Alzheimer-kórra jellemző agyi neuropátiája van, 60 év felett többségükben kialakul az Alzheimer-kór. Mindez felvet a különböző genetikai háttérrel bíró neurodegenerációval járó kórképek esetén egy közös, neuronvesztés hátterében álló mechanizmust (18).

Összegzés

A mozaikos formában öröklődő kórképek a korábbi elképzelésekhez képest gyakrabban fordulnak elő. A genetikai diagnózisnak van jelentősége. Fokozatosan elérhető távolságba kerülnek olyan terápiák, melyekkel számottevő javulást lehet elérni a betegek állapotában. Mozaikos triszómiák esetében ugyan nincs terápiás konzekvenciája a diagnózis pontosításának, de a szülőknek joguk van időben tudomást szerezni arról, hogy gyermekük akár teljes életet is élhet.

Legújabb kutatások alátámasztják, hogy nemcsak az embrionális korban létrejövő genetikai mozaikosság vezethet betegséghez, hanem olyan késői neurodegeneratív kórképek kialakulásában, mint az Alzheimer-kór is szerepe lehet a folyamatnak. Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy a környezeti hatásokból adódó stressz olyan genetikai eltérésekhez vezet, mely vagy sejtosztódást indít (potenciális tumorképződéssel) vagy épp apoptosist indukál, a legkülönbözőbb degeneratív folyamatokhoz vezetve.

Weboldalak ápolási, gondozási, szakmai segédletekkel:

International Mosaic Down Syndrome Association (IMDSA) – www.imdsa.org

Support Organization for Trisomy 18, 13 and Related Disorders (SOFT) – <https://trisomy.org>

Ritka betegségekkel élők részére magyarországi betegszervezetek:

<http://www.rirosz.hu/szovetsegrol/tagszervezetek>

Summary

Clinical significance of genetic mosaicism

Magdolna Kósa, Csaba Bereczki; Department of Pediatrics, Albert Szent-Györgyi Health Center, University of Szeged, Hungary

We often hear the following question during our clinical practice: Isn't it a scientific abuse if we want to know the exact genetic background beyond the diagnosis of our patient? The brief answer is: NO. Why? This is what we try to highlight



with genetic mosaic conditions involving genetics based therapies of intractable epilepsies and high quality of life trisomy 21 and trisomy 18 patients as well. There are orphan diseases even within rare conditions where genetic background matters.

KEYWORDS genetic mosaicism, next generation sequencing, Down syndrome, trisomy 18

Irodalom

- Moog U, Felbor U, Has C, Zirn B. Disorders caused by genetic mosaicism. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 116(8):119-125.
- Godfrey M, Udhmani M, Lee N. A case report of the neurocognitive and behavioral phenotype of mosaic trisomy 14. *Neurocase* 2019; 24:1-5.
- Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: A review. *Am J Med Genet A* 2015; 167:26-39.
- Tucker M, Garringer H, Weaver D, Tucker M, Garringer H, Weaver D. Phenotypic Spectrum of Mosaic Trisomy 18: Two New Patients, a Literature Review, and Counseling Issues. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007; 143A:505-17.
- Tuke M, Ruth K, Wood A, Beaumont R, Tyrrell J, Jones S, et al. Mosaic Turner syndrome shows reduced phenotypic penetrance in an adult population study compared to clinically ascertained cases. *Biorxiv* 2018:177659.
- Sneider E, Lacassie Y. Is trisomy 14 mosaic a clinically recognizable syndrome?—Case report and review. *Am J Med Genet A* 2008; 146A:1609-13.
- Qin L, Wang J, Tian X, Yu H, Truong C, Mitchell J, et al. Detection and Quantification of Mosaic Mutations in Disease Genes by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagnostics* 2016; 18:446-53.
- Kromann A, Ousager L, Ali I, Aydemir N, Bygum A. Pigmentary mosaicism: a review of original literature and recommendations for future handling. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13:39.
- Daughtry BL, Chavez SL. Chromosomal instability in mammalian pre-implantation embryos: potential causes, detection methods, and clinical consequences. *Cell Tissue Res* 2016; 363:201-25.
- D'Gama A, Walsh C. Somatic mosaicism and neurodevelopmental disease. *Nat Neurosci* 2018; 21:1504-14.
- Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:81.
- Denardin D, Savaris F, Cunha A, Betat R, Telles J, Targa L, et al. Retrospective cohort of trisomy 18 (Edwards syndrome) in southern Brazil. *Sao Paulo Med J* 2014; 133:0-0.
- Rasmussen SA, Wong L-NCY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics* 2003; 111:777-84.
- Donovan J, Krigbaum G, Bruns D. Medical interventions and survival by gender of children with trisomy 18. *Am J Medical Genetics Part C Seminars Medical Genetics* 2016; 172:272-8.
- Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genetics Part C* 2006; 140:937-44.
- Kosho T, Kuniba H, Tanikawa Y, Hashimoto Y, Sakurai H. Natural history and parental experience of children with trisomy 18 based on a questionnaire given to a Japanese trisomy 18 parental support group. *Am J Med Genet A* 2013; 161:1531-42.
- Nam S, Ahn S, Chun J, Yoon S, Park G, Choi S, et al. Survival of Patients with Trisomy 18 Based on the Treatment Policy at a Single Center in Korea. *Neonatal Medicine* 2014; 21:251-8.
- Potter H, Chial H, Caneus J, Elos M, Elder N, Borysov S, et al. Chromosome Instability and Mosaic Aneuploidy in Neurodegenerative and Neurodevelopmental Disorders. *Frontiers Genetics* 2019; 10:1092.

Útravaló tudnivaló

- Terápiarezisztens fokális epilepsziák, testtájanként mutatózó dysmorphiás elváltozások, vascularis malformációk, csírozottan pigmentált bőr (Blaschko-vonalak) esetén gondoljunk genetikai mozaikossághoz.
- Mozaikos kromoszóma eltérés merül fel: megkésett fejlődés/mentálisan elmaradás, dysmorphia, test- és bőrpigmentációs aszimmetria esetén
- Mozaicizmus új generációs szekvenálással (NGS) nagy pontossággal kimutatható. Mintavételhez a vér nem minden esetben megfelelő.
- A dianózisnak terápiás konzekvenciája lehet, illetve fontos része a pontosabb betegtájékoztatásnak.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás igaz az alábbiak közül?

- Sejtosztódást, sejtciklust szabályozó mutációk mindig letálisak
- Mozaikos genetikai eltérések prognózisa jól kiszámítható
- Mentális retardáció, aszimmetrikus növekedés, vonalszerű pigmentációs eltéréseknél gondoljunk kromoszomális mozaicizmusra
- Genetikailag determinált kórképeknél nincs effektív gyógyszeres terápia

2. Melyik állítás hamis a mozaikos kórképek diagnosztikájára vonatkozóan?

- Különböző szövetekben más-más lehet a mozaikos és normál genotípusú sejtek aránya
- Vérből történő DNS tisztítással és új generációs szekvenálással mindig nyerhető diagnózis
- Új generációs szekvenálással (NGS) pontosan meghatározható a mozaikos sejtek aránya
- A mozaikos sejtek aránya nem mindig jelzi a betegség várható prognózisát

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!

Pubertáskori fiziológiás striae atrophicae

Physiological striae atrophicae of puberty

Harangi Ferenc dr., Kerekes Kamilla dr.

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkormaz.hu

A pubertáskori fiziológiás striae atrophicae (FSA) kialakulása a rapid testhossz-növekedéssel áll összefüggésben. A striák ezen típusa mindig egészséges, normál testsúlyú pubertáskorban lévő gyermekekben, elsősorban fiúknál figyelhető meg (1-4). A rendszerint multiplex horizontális, lineáris, kékeslila vagy rózsaszínű, a bőrfelszínből mérsékelten kiemelkedő, lágy tapintatú, szubjektív panaszt nem okozó tünetek (stria rubra) lumbosacralisan vagy dorsálisan, ritkábban glutealisan, csípőtájékon, combokon, hónaljban, lányokban a melleken szimmetrikus elrendeződésben észlelhetők, nagyon ritkán unilateralisan (5). Idővel a léziók hipopigmentált, gyöngyházfényű, atrophias képet mutatnak (stria alba), élethosszig megmaradnak, spontán gyógyulás nincs. A striák legnagyobb gyakorisággal lányokban 10–16 éves korban, fiúkban 14–20 éves korban jelentkeznek, 5 éves kor előtt csak kivételesen.

Esetbemutató

12 éves fiút kísért az édesapja a gyermekgyógyászati ambulanciánkra a csípőtájékon és a combok bőrén kialakult halványlila-rózsaszínes, horizontális csíkokkal, kivizsgálás javaslatával (1. és 2. ábra). A szülő elmondása szerint gyermekének a súlya az elmúlt 6 hónapban hirtelen 6 kg-ot gyarapodott, most 50 kg (75–90 percentil), és 7 cm-t nőtt, most 161,5 cm (90 percentil); rendszeresen sportol, versenyszerűen evezik, heti 4 edzéssel. Anamnézisében említésre méltó betegség nem szerepelt, a hónalj- és faszörzet növekedését 1,5 éve észlelik. Gyógyszer vagy táplálék-kiegészítő szedését negálták. A gyermek jól fejlett, sportos alkatú (izmos) fiú benyomását keltette. Fizikális vizsgálattal kóreljelő belső szervi eltérést nem találtunk, a csípőtájékon és a combok laterális felszínén számos 10–20–30×1–2 mm-es, főleg horizontális lefutású,



1. ábra: Lilás-rózsaszínes ferde lefutású striák a csípőtájékon



2. ábra: Horizontális striák a comb laterális felszínén

halványlila-rózsaszínes, a bőr szintjében lévő striák voltak, szubjektív panaszok nélkül. A vérvizsgálatok, beleértve a mellékvesekéreg hormonokat is, normális eredményt adtak.



Megbeszélés

A pubertáskori FSA típusos esetben nem obez, egészséges gyermekekben alakul ki a gyors lineáris növekedés következtében. Valószínűleg azért gyakoribb fiúkban, mivel a serdülőkorú növekedési ütemük gyorsabb, mint a lányoké. Bizonyos sportágakban, pl. súlyemelés, az ismétlődő gyakorlatok (súlyok emelése) a bőrben krónikus mechanikai nyíró és nyújtó hatással járnak, ami a dermális kollagénrostok ruptúráját eredményezheti (3). Bemutatott betegünk esetében a gyors növekedés mellett a versenyszerűen végzett evezésnek is provokáló hatása lehetett a FSA tüneteinek létrejöttében. Hormonális (pl. hypercortisolaemia) és genetikai tényezők is érvényesülhetnek, melyek a bőr alatti kötőszövet elvékonyodását, a FSA kialakulásának valószínűségét növelik.

Egyes szerzők különbséget tesznek a pubertáskori FSA és a striae distensae (SD) között, mások a FSA-t a SD egyik típusának tartják (2, 3).

SD-ben a striák elsősorban az alhasi, a glutealis régió, és nőkben a mellek bőrén észlelhetők. Az SD rizikófaktorai a gyors súlygyarapodás, az obesitas, a várandósság, a prolongált lokális vagy szisztémás kortikoszteroid kezelés, Cushing-szindróma, a

prolongált fogamzásgátló alkalmazás, D-vitaminhiány, Marfan-szindróma, Ehlers–Danlos-szindróma és az SD-re nézve pozitív családi anamnézis. Differenciáldiagnosztikai szempontból lényeges, hogy a régebbi sérülésekkel összefüggő hegeket is elkülönítsük a FSA-tól.

Az FSA a későbbiekben kevésbé lesz kifejezett, elhalványodik, szubjektív panasz nem kíséri, esztétikai problémát azonban okoz, az érintett pácienseket pszichésen terheli, főleg a SD-vel rendelkező nőket. Megállapíthatjuk, hogy jelenleg nem áll rendelkezésre terápia, amely teljesen eliminálná az elváltozást, nincs az SD kezelésénél „gold standard” eljárás. Lokálisan alkalmazható testápolók, kenőcsök, krémek széles skálája ismeretes, azonban evidencia nincs az ilyen termékek hatékonyságát illetően. Felnőttekben a kémiai hámlasztás, mikrodermabrázió, számos lézeres eljárás és mezoterápia alkalmazása szóba jöhet (6, 7).

Fontos annak hangsúlyozása, hogy törekednünk kell a pubertáskori FSA felismerésére, helyes értékelésre, a striákkal járó egyéb kóros állapotoktól/betegségektől való elkülönítésére, és őrizkednünk kell a feleslegesen elvégzett vizsgálatoktól, terápiás próbálkozásoktól.

Irodalom

1. Feldman K, Smith WG. Idiopathic striae atrophicae of puberty. Canadian Med Ass J 2007; 176:929–31.
2. Leung AKC, Barankin B. Physiological striae atrophicae of adolescence with involvement of the upper back. Case Rep Pediatr 2013; article ID 386094, 3 pages.
3. Leung AKC, Barankin B. Physiological striae atrophicae of adolescence with involvement of the axillae and proximal arms. Case Rep Pediatr 2017; article ID 7678086, 3 pages.
4. Ahmad S, Khan KL, Nisa MU. Physiological striae atrophicae of adolescence. J Case Rep Images Pediatr 2020; 2:1–2.
5. Alshaiji JM, Handler MZ, Schwarzfart E et al. Unilateral striae distensae affecting the right axilla in a 16-year-old boy: brief report. Pediatr Dermatol 2014; 31:617–8.
6. Keen MA. Striae distensae: What's new at the horizon? Br J Med Pract 2016; 9: a919.
7. Baranyai F, Pónyai K. Striae distensae sikeres mezoterápiás kezelése. Bőrgyógy Venerol Szml 2020; 96:135–42.

Útravaló tudnivaló

- A pubertáskori FSA nem obez gyermekekben alakul ki, és a rapid testhossz-növekedéssel áll összefüggésben.
- Fontos a pubertáskori FSA elkülönítése a striákkal járó egyéb kóros állapotoktól vagy betegségektől.

Tesztkérdések

1. A pubertáskori FSA-nek nem jellemzője

- a) Fiúkban gyakrabban észlelhető.
- b) Obez egyéneknél alakul ki.
- c) Gyakori a thoracolumbalis és a lumbosacralis lokalizáció.
- d) Szubjektív panasz nem kíséri.

2. A FSA-t mely striákkal járó kórképektől fontos elkülöníteni?

- a) Cushing szindróma
- b) obesitas
- c) Marfan-szindróma
- d) Ehlers–Danlos-szindróma
- e) mindegyiktől

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



A családja nem tudja felállítani
az MPS I diagnózist,
de bíznak abban, hogy Ön képes rá

Amikor egymással látszólag
nem összefüggő jelek és tünetek
kombinációját látja, köztük
sérvet, gyakori fülfertőzéseket,
ízületi kontraktúrákat és a
szaruhártyahomályt, gondoljon
az I-es típusú mucopolysaccha-
ridosis (MPS I) lehetőségére,
és állítsa fel a diagnózist egy
egyszerű vérvizsgálattal, vagy
utalja a beteget genetikushoz.

**A korai, pontos diagnózis
kiemelten fontos.**

**SZARUHÁRTYA-
HOMÁLY**

**GYAKORI
FÜLFERTŐZÉSEK**

SÉRV

**ÍZÜLETI
KONTRAKTÚRÁK**

SHANNAE

Ország: Ausztrália

Életkor az első tünetek kialakulásakor:

6 hónapos

Életkor a diagnózis felállításakor: 4 éves

SANOFI GENZYME 

© 2020 Genzyme Corporation. Minden jog fenntartva.
MAT-HU-2001249 Lezárás dátuma: 2021.01.08.
SANOFI-AVENTIS Zrt. 1045 Budapest, Tó utca 1-5.
Tel.: (+36 1) 505 0050 - Fax: (+36 1) 505 1470
Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055
Web: www.sanofi.hu



Rovatvezetőkként örömmel és büszkeséggel csatlakoztunk a Gyermekgyógyászat folyóirat immár hagyománnyá érlelődő azon kezdeményezéséhez, amely egy-egy számot a gyermekgyógyászat szakterületeinek, jelen esetben a gyermekinfektológiának szentel.

Az emberiség történelmét és kultúráját sokszor alapvetően befolyásoló járványok és fertőző betegségek elleni küzdelem a XX. században eldőlni látszott. A jelenleg is alkalmazott antibiotikum-osztályok többségét már a század derekára felfedezték, kifejlesztették. Az antibiotikumok kezdeti átütő sikere, valamint a védőoltások révén számos, addig rettegett fertőző betegség hatékony visszaszorítása, sőt globális eliminációja nyomán az 1960-as és '70-es években uralkodóvá vált az a vélekedés, hogy az emberiség közel áll fertőző betegségek legyőzéséhez. Habár valószínűleg városi legenda, de ezt a nézetet tükrözte vissza *Dr. William H. Steward*nak, az Egyesült Államok akkori tisztifőorvosának elhíresült kijelentése, miszerint itt az ideje becsukni a fertőző betegségek könyvét. A nevezett könyv azonban nemcsak hogy nyitva maradt, hanem azóta vaskos fejezetekkel bővült, napjainkban pedig a COVID-19 írja sorait.

Annak, hogy ez így alakult, számos, akkoriban még előre nem látható oka van. A mikrobák alkalmazkodtak, és már korán rezisztens, multirezisztens, esetenként az utolsó vonalbeli antibiotikumokkal szemben is ellenálló kórokozók jelentek meg, amelyek által okozott fertőzések globális szinten egyre jelentősebb problémát jelentenek. A baktériumokban az antibiotikum-rezisztencia kialakulását elősegítő egyik legfontosabb tényező az antibiotikumok indokolatlan vagy nem megfelelő alkalmazása (helytelen vagy indokolatlanul széles spektrumú készítmény, dózis, alkalmazási idő választása). Jelen tematikus számban *Kardics Kinga* az egyik legjelentősebb humán patogén, a *Staphylococcus aureus* okozta fertőzések megfelelő antibakteriális kezeléséről, *Tróbert-Sipos Diána* pedig az egyik legszélesebb körben és sokszor helytelenül alkalmazott amoxicillin-klavulánsavról ír.

Az antibiotikumok káros mellékhatása ugyanakkor nem csupán a rezisztenciaindukcióban és rezisztens szubpopulációk szelekciójában nyilvánul meg, hanem hatással van a velünk együtt élő mikrobiomra is. Egyre több adat szól amellett, hogy az antibiotikumok az egyénben hónapokig, évekig – és akár generációkon túlnyúlóan is – csökkentik a bélflóra diverzitását és összefüggésbe hozhatók krónikus betegségek, elhízás, cukorbetegség fokozott előfordulásával. A bélflóra megváltozása kedvez a felnőttgyógyászatban igen súlyos problémát jelentő kórokozó, a *Clostridioides difficile* túlszaporodásának, melynek gyermekgyógyászati vonatkozásairól *Kalocsai Krisztina* számol be.

Az orvostudomány eredményeinek köszönhetően, mind több krónikus betegséget lehet sikeresen kezel-



ni, egyensúlyban tartani, azonban ennek ára a betegségből fakadó vagy a kezelés következtében kialakuló csökkent immunkompetencia. A fokozott fertőzésveszéllyel szemben leghatékonyabban védőoltásokkal tudunk küzdeni, azonban ennek fontossága, sajnos, sokszor alulbecsült. *Kulcsár Andrea* a krónikus betegségek miatt gondozottak immunizációjáról szóló útmutatójában hívja fel a figyelmet a kérdés jelentőségére.

A változó klíma és ökoszisztéma, a demográfiai robbanás, a mezőgazdaság térhódítása korábban nem látott mértékben teszi ki az emberiséget az állatvilágból származó és az emberi szervezethez adaptálódó kórokozóknak, melyek terjedését felgyorsítja a globális kereskedelem, utazás és népeségvándorlás. Az újonnan felbukkanó kórokozók legjelentősebb képviselője a *humán immundeficiencia vírus* (HIV), melynek gyermekgyógyászati aktualitásairól *Pék Tamás* számol be szemléletes közleményében. A zoonózisok közé sorolható a fertőző májgyulladások okozta virális megbetegedések között ma már leggyakoribbá váló és gyakorta nem dokumentált *E-vírus-hepatitis*. Aktualitása miatt nem lehet eltekinteni a napjaink életét döntően befolyásoló és a fentiekben említett tényezők következtében kibontakozó SARS-CoV-2 pandémia néhány gyermekgyógyászati aspektusának ismertetésétől.

A gyermekgyógyászat mindennapjait manapság is a fertőző betegségek ellátása és megelőzése határozza meg. E tevékenység megfelelő infektológiai szakismereteket követel meg, amelynek elsajátítására a csecsemő- és gyermekgyógyászati szakképzésben szánt két hónapos időtartam kevés. Gyakorló konzulensként bátran állíthatjuk, hogy szükség van az infektológia gyakorlat időtartamának újra három hónapra való kiterjesztésére. Sajnos nem hallgatható el, hogy a hazai infektológia mostoha időket él, a szakorvosképzés elmarad a kívánatostól, és félő, hogy a szakirányú tudással rendelkezők hiánya miatt hiúsulnak meg a fertőző betegségek jelentette problémák megoldására tett erőfeszítések. Ezért is fontos a folyóirat jelen száma, melynek sokszínű tematikája demonstrálja az infektológia interdiszciplináris konzultatív jellegét és nem nélkülözhető voltát a gyermekgyógyászat minden ágában; a preventív medicinától a házi gyermekorvosláson át a biológiai terápiáig.

Nyul Zoltán és Trethon András
gyermekinfektológus rovatvezetők



Clostridioides (Clostridium) difficile fertőzés gyermekkorban

Kalocsai Krisztina dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Kalocsai Krisztina dr.

1083 Budapest, Bókay János utca 53-54.

E-posta: kalocsai.krisztina@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A *Clostridioides difficile* elsősorban felnőttek kórházban szerzett hasmenésének leggyakoribb okaként ismert. Az elmúlt 20 évben a gyermekkori fertőzés incidenciájában jelentős emelkedés tapasztalható. Elsősorban felnőttekre vonatkozó ajánlások állnak rendelkezésre. A gyermekekre érvényes sajátosságok, az eltérő epidemiológia és rizikófaktorok, valamint a standardizált, klinikai vizsgálatok hiánya miatt ezek csak részben adaptálhatók. A kizárólag gyermekekre vonatkozó állásfoglalást az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia 2013-ban készítette. Jelen közlemény összefoglalja a gyermekkori fertőzéssel kapcsolatos ismereteket, beleértve a diagnosztika és terápia lehetőségeit.

KULCSSZAVAK gyermekkor, *Clostridioides difficile* infekció, kolonizáció

Bevezetés

Az első közlemény a *C. difficile* fertőzésről 1893-ban jelent meg. Finney (Johns Hopkins Hospital) gastroenterostoma után 10 nappal kezdődő és halálos kimenetelű véres hasmenéses esetéről számolt be. A boncolás „pseudodiphtheriás enteritist” véleményezett. 1935-ben Hall és O'Toole a *Clostridium difficile*-t újszülöttek normál bélflórájának tagjaként azonosították és toxintermelését is bizonyították. A 70-es évektől a lincomycin és clindamycin, majd egyéb antibiotikumok használatával párhuzamosan a kórokozó elterjedését észlelték. 1977-ben John Bartlett és munkatársai a *C. difficile*-t (korabeli taxonómia szerint *C. sordellii*) a Koch-féle posztulátumok szerint az antibiotikum terápiát követő pseudomembranosus colitis kórokozájaként azonosították és a vancomycin terápiás hatékonyságát is bizonyították.

A *Clostridioides difficile* (korábban *Clostridium difficile*) spóráképző, obligát anaerob, Gram-pozitív baktérium. Legfontosabb virulencia faktorai az enterotoxikus „A” és a citotoxikus hatású „B” toxin, melyek a bélnyálkahártya epithelialis sejtjeinek receptoraihoz kötődnek. A törzsek háromnegyede egyidejűleg mindkét toxint termeli. A 2000-es évektől Amerikában és 2007-ben Magyarországon is azonosítottak ún. bináris toxint termelő hipervirulens törzseket (<6%), közülük a 027 ribotípus kiemelt jelentőséggel bír. E törzsek extrém mérvű toxintermelése súlyosabb kórlefolyáshoz vezet. Elterjedésük főleg a kinolonok szelektív

pressziójának eredménye, melyhez hozzájárult fokozott spórátermelő képességük is.

A kórokozó a természetben mindenütt jelen lehet. Az intakt bélflóra tagja, de megváltozott összetétel vagy csökkent barrier funkció esetén toxinjai a vastagbélben gyulladást okoznak. Emberről emberre főként fecorális úton, ritkábban tárgyak közvetítésével terjed. A *C. difficile* vegetatív formája a szabad levegőn hamar elpusztul, de a spórák hónapokig túlélnek a környezetben, ellenállnak a hőhatásnak és az alkohol alapú fertőtlenítőszernek.

Epidemiológia

A CDI (*Clostridioides difficile* infekció) incidenciája 2000 óta világszerte jelentősen emelkedik, becslések szerint az Egyesült Államokban gyermekek esetében 24,2/100 000 fő. Miranda-Katz és munkatársai a gyermekkori területen szerzett CDI gyakoriságában 2012–15 között statisztikailag szignifikáns emelkedést regisztráltak: 9,6-, illetve 16,9/100 000 beteg gyermek/év. Gyermekkorban a súlyos CDI incidenciája alacsony (0–12%), de az elmúlt évtizedben a kórházi ápolások aránya nőtt. Hazai gyermekkori epidemiológiai adat nincs.

Tünetmentes kolonizáció gyermekkorban

Egészséges felnőttekben a tünetmentes kolonizáció ritka (0–3%). Magasabb lehet a prevalencia zárt közösségekben, egészségügyi dolgozóknál, alap-



betegségben szenvedők esetében (16–35%), valamint korábban lezajlott fertőzést követően. Ezzel szemben újszülött- és csecsemőkorban a tünetmentes kolonizáció prevalenciája magas. Négyhetes korban ~37%, 12 hónaposnál idősebb gyermekeknél 5–10%, majd 3 éves kor felett hasonló a felnőttekéhez.

Oka lehet:

- az éretlen bélnyálkahártyában a toxinkötő receptorok csekély száma,
- az anyatejjel táplált csecsemők bélflórájában nagy csíraszámú előforduló *Bifidobacterium* fajok protektív hatása,
- a kolosztrumspecifikus neutralizáló antitest tartalma és magas IgA szintje.

Kockázati tényezők gyermekkorban

A *Clostridioides difficile* fertőzést legalább három tényező határozza meg:

1. **a normál mikrobióta egyensúlyának felborulása,**
2. az expozíció,
3. kockázati tényezők (gyermekkorban ritkán függ össze a hospitalizációval):
 - az elsődleges kockázati tényező a 10–12 héten belüli antibiotikum-expozíció
 - immunhiányos állapot,
 - Hirschsprung-betegség,
 - valamely szervrendszer (a belek-, máj stb.) idült betegsége,
 - cystás fibrosis,
 - gyomorsavcsökkentő kezelés,
 - gastrointestinalis műtétek és endoszkópia,
 - enterostoma,
 - epidemiológiai tényezők.

Klinikai kép

Per definitionem hasmenés, ha a beteg 24 óra alatt legalább háromszor híg székletet ürít (Bristol-skála 5-7 típus). A székletek konzisztenciája és nem a gyakorisága mérvadó.

Gyermekkorban a CDI többnyire enyhe lefolyású, vizes hasmenést okoz. Esetenként kifejezett hasi fájdalom, véres enteritis alakulhat ki, mely korai jele lehet a súlyos pseudomembranosus colitisnek. Súlyos CDI-ra utal: láz (>38,5 °C), hidegrázás, hemodinamikai instabilitás, septicus sokk, peritonitis, ileus jelei, leukocytosis, balra tolt vérkép (>20%-a éretlen neutrofil), szérum kreatininszint-emelkedés, hypoproteinaemia, anaemia, emelkedett laktátszint kíséretében. Képzővizsgálatokkal vastagbél-tágulat, a bélfal és a bélfal körüli zsírszövet megvastagodása, kolonoszkópiával pseudomembranosus colitis mutatható ki. Szövődmé-

nyek: kiszáradás, elektrolit-háztartási zavar, fulmináns colitis, toxikus megacolon, peritonitis, bélperforáció, szepszis, halál. Olykor késői szövődmények alakulhatnak ki: pl. intraabdominalis tályog, osteomyelitis, reaktív arthritis.

A gyermekkori esetek 20–30%-ában, a kezelésre látszólag jól reagáló fertőzés, több alkalommal is visszatérhet.

Diagnózis

A CDI diagnózisa a jellegzetes tünetek és a laboratóriumi vizsgálatok együttes értékelése alapján állapítható meg. *C. difficile* fertőzés áll fenn, ha az alábbi kritériumok közül legalább egy teljesül:

1. **3 vagy annál több hasmenéses széklet 24 óra alatt, vagy toxikus megacolon és *C. difficile* A/B toxin kimutatása székletből (immunológiai, sejt citotoxiciás módszerrel) vagy a széklet tenyésztése és toxin-pozitív törzs izolálása,**
2. endoszkópos vizsgálattal igazolt pseudomembranosus colitis,
3. endoszkópia, colectomia vagy boncolás során nyert szövet alapján a vastagbél szöveti képe jellegzetes, *C. difficile* infekcióra utal.

Mikrobiológiai vizsgálat indikációja gyermekkorban

Mivel 24 hónapos kor előtt ritka a tünetes fertőzés, viszont jelentős mértékű a kezelést nem igénylő tünetmentes kolonizáció, az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia 2013-as módszertani ajánlása és az újabb összefoglaló közlemények alapján a *C. difficile* diagnosztikai vizsgálatot az alábbi korcsoportos ajánlás szerint javasolt végezni:

1. **12 hónapos kor alatt a *C. difficile* teszt NEM javasolt.**
2. **1–2 éves kor között hasmenés esetén NEM javasolt rutinszerűen, csak egyéb enterális patogén (főként vírusok) kizárását követően.**
3. 2–3 éves kor között csak akkor javasolt, ha rizikótényező és elhúzódó és/vagy romló hasmenés áll fenn, valamint egyéb enterális patogén szerepe kizárt.
4. 3 éves kor felett: úgy, mint felnőttkorban

Mikrobiológiai vizsgálat

A székletet a levételtől számított 2 órán belül el kell eljuttatni a laboratóriumba, mivel a toxin gyorsan lebomlik, ez álnegatív eredményhez vezethet. A minta 24 óráig +2 és +8 °C között vagy hosszabb távon –20 °C-on fagyaszthatva tárolható.



Vizsgálómódszerek

1. A *C. difficile* antigén direkt kimutatása a glutamát-dehidrogenáz (GDH) enzim jelenléte alapján (önmagában nem diagnosztikus).
2. A *C. difficile* toxinjainak közvetlen kimutatására szolgáló módszerek [pl. enzim immunoassay (EIA)] szenzitivitása és specifitása eltérő.
3. A kombinált tesztek GDH és az A/B toxin jelenlétének egyidejű gyors detektálására alkalmasak.
4. *C. difficile* toxin gének kimutatására szolgál a real-time PCR alapú, nukleinsav amplifikációs teszt (NAAT), mely különbséget tesz a toxinokat kódoló gének között. Mivel a hordozó állapotot is detektálja, pozitív esetben megerősítő vizsgálatot kell végezni egy toxindetektáló teszttel, hogy a gén aktív-e. A klinikai gyógyulást követően még hosszan kimutathatók a *C. difficile* gén, illetve toxin degradátumai, ezért az EIA és a NAAT 4 héten belüli relapszus gyanúja esetén nem megfelelő módszer.
5. A „toxigenic culture”, azaz tenyésztés és a toxintermelés kimutatása a „gold standard”, de rutinszerűen kevés laboratórium végzi.

A jelenlegi tesztek önmagukban vagy nem kellően szenzitívek, vagy specifitásuk elégtelen. A diagnosztikus tesztek alkalmazása tekintetében napja-

inkban sincs egységes nemzetközi konszenzus, de **a CDI mikrobiológiai confirmálására mindenképpen többlépcsős módszer, illetve algoritmus javasolt.** Az Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság (ESCMID) első lépésként NAAT vagy GDH vizsgálatot ajánlja, pozitív esetben pedig direkt toxin kimutatást javasol. A magyar diagnosztikus algoritmust az 1. ábra mutatja.

CDI klasszifikáció

A fertőződés helye szerint:

- az egészségügyi ellátórendszer igénybe vételével összefüggő CDI,
- területen szerzett CDI.

A fertőzés lefolyása szerint:

- **első CDI epizód,**
- **visszatérő CDI epizód:** 2–8 héten belül, igazolt CDI epizód után kiújuló verifikált hasmenés.

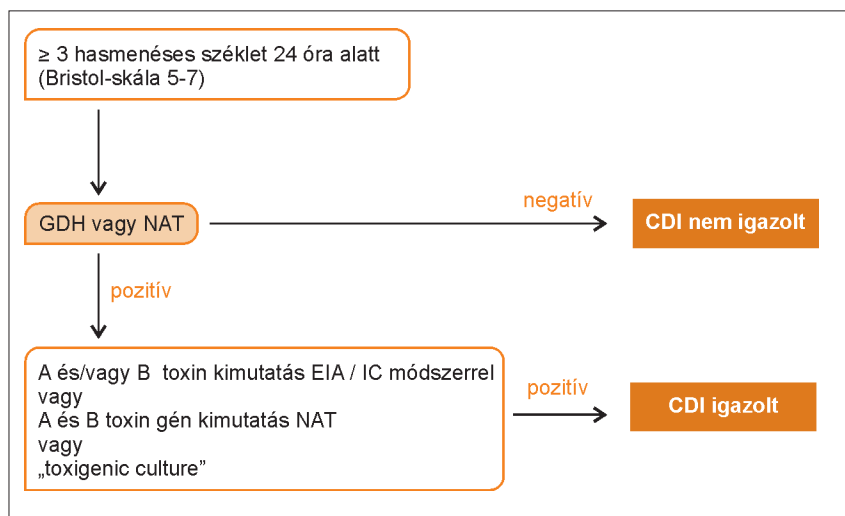
Míg a felnőttkorban a CDI többnyire az egészségügyi ellátással függ össze, a gyermekkori fertőzések 75%-a területen szerzett. A terápiás megfontolásokat az életkor, a rizikófaktorok, a fertőzés helye, illetve a kórkép primer vagy visszatérő volta határozza meg. Gyermekekben a visszatérő CDI gyakorisága kb. 25%. Egy vizsgálat szerint például a tranziens hypogammaglobulinaemia összefügg a rekurrens betegséggel.

Kezelési stratégia gyermekkorban

Első lépcső: Racionális antibiotikum alkalmazás és de-eszkaláció, probiotikumok

A CDI-vel összefüggő antibiotikumok használatának csökkentése az elsődleges. CDI tünetei esetén az antibiotikum-kezelés felfüggesztését mérlegelni kell. Az antibiotikum-kezeléssel összefüggő hasmenés (Antibiotic-Associated Diarrhea, AAD) esetén a normál mikrobióta megváltozik, így a „kolonizációs rezisztencia” megszűntével, lehetőség nyílik a *C. difficile* elszaporodására. Elméletileg bármelyik antibiotikum előidézheti.

Guo és mtsai a probiotikumok AAD-ra (nem CDI-re) gyakorolt ha-



1. ábra: CDI diagnosztikai magyar algoritmus. Konszenzuson alapuló CDI diagnosztikai algoritmus Magyarországon (2015) megjelent a MIFKMT honlapján a Guidance dokumentumok között

(https://www.doki.net/tarsasag/infektologia/info.aspx?sp=7&web_id=37364C25E869D0A&q=C.%20difficile)

Megjegyzések:

1. GDH és toxin A/B kombinált teszt használata esetén (pl. QuickChek complete), ha mindkét teszt pozitív, további vizsgálatra nincs szükség, a CDI diagnózis bizonyított. Ha mind a két teszt negatív, a CDI nagy biztonsággal kizárható.
2. Eltérő eredmény esetén (GDH+, toxin– vagy GDH–, toxin+) újabb vizsgálatot kell végezni (friss hasmenéses székletből: tenyésztés és toxinmeghatározás, vagy a direkt kombinált antigénkimutatási teszt), ha a CDI klinikai gyanúja erős.
3. Nukleinsav-amplifikációs teszt (NAAT) negativitása esetén a CDI nagy biztonsággal kizárható, ha pozitív, akkor javasolt megerősíteni a diagnózist egy érzékeny toxinkimutatási teszttel.



tásaival kapcsolatos vizsgálatok elemzése során úgy találták, hogy antibiotikummal kezelt gyermekeknél a probiotikumok egy nappal csökkentik a hasmenés időtartamát. Mivel egyes tanulmányok immunhiányos gyermekeknél súlyos mellékhatásokról (pl. *Lactobacillus* sp. szepszis) számoltak be, különösen ebben a populációban a probiotikumok körültekintő alkalmazása vagy kerülése ajánlott.

2. lépcső: *C. difficile* fertőzés specifikus kezelési stratégiája

A gyermekekre vonatkozó kezelési ajánlás bizonyos mértékben eltér a felnőttekétől, melynek fő oka a releváns klinikai vizsgálatok csekély száma. Felnőttkorban az első epizód kezelésére elsőként választandó szerré vált a vancomycin. Évtizedeken át a metronidazol volt a „drug of choice”, ám, miután csak kis hányada jut el a colon mucosájába, a súlyos CDI kezelésére nem optimális. Egy széleskörű randomizált vizsgálat súlyos CDI esetén szignifikáns különbséggel a vancomycint hatékonyabbnak találta a metronidazolhoz képest [a gyógyulási arány metronidazol mellett 76% és vancomycin nyomán 97% ($p = 0,02$)]. A vanco-

mycin fulmináns fertőzésben is, szájon vagy nasogastrius szondán át, ileus esetén rectalisan adható. Intravénás metronidazollal kombinálható.

Vizsgálatok hiányában, nincs gyermekekre vonatkozó adat arra, hogy súlyos CDI-ben a vancomycin effektívebb, illetve, nem súlyos CDI-ben a metronidazol hatékonyabb volna. Továbbá ismert, hogy a vancomycin a rezisztens enterococcusok (VRE) terjedésében szerepet játszik.

Ezért gyermekkorban a **nem súlyos CDI első epizódjának kezelésére** változatlanul a **metronidazol** javasolt.

Súlyos vagy fulmináns betegségben a felnőttekével azonos, **orális vancomycin kezelés indokolt**, mely **intravénás metronidazollal kombinálható**. A leg-súlyosabb manifesztáció kezelésében esetleg a tigecyclin adása is megfontolható. A 1. táblázat a gyermekkori *Clostridoides difficile* fertőzés kezelését foglalja össze.

Újabb terápiás lehetőségek

A **fidaxomicin** 70-es évek vége óta ismert makrolid. Hatékony néhány Gram-negatív és Gram-pozitív anaerobbal szemben, és gyenge aktivitású *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* esetében.

1. táblázat: Gyermekkori CDI kezelése

Klinikai kép	kezelés	Adagolás naponta	Kezelés hossza	Maximális napi dózis
Első epizód, nem súlyos	per os metronidazole	7,5 mg/kg 3 vagy 4x	10 nap	500 mg
	vagy per os vancomycin	10 mg/kg 4x	10 nap	125 mg
Első epizód, súlyos vagy fulmináns	vancomycin +/-	per os: 10 mg/kg 4x rectalis: 1-3 év: 250 mg/50 ml 6 óránként 4-9 év: 375 mg/75 ml 6 óránként >10év: 500 mg/100 ml 6 óránként	10 nap	500 mg per os és rectalisan
	iv. metronidazole	10 mg/kg 3x	10 nap	500 mg
Első visszatérő epizód, nem súlyos	per os metronidazole vagy	7,5 mg/kg 3 vagy 4x	10 nap	500 mg
	per os vancomycin	10 mg/kg 4x	10 nap	125 mg
Második vagy további visszatérő epizód	per os vancomycin elhúzódozó kezelés	10 mg/kg 4x 10 mg/kg 2x 10 mg/kg naponta 10 mg/kg/dózis másnaponta	10 nap 7 nap 7 nap 2-8 hét	125 mg
	per os vancomycin utána	10 mg/kg 4x	10 nap	500 mg
	per os rifamixin vagy	10 mg/kg 3x	20 nap	400 mg
	per os fidaxomicin vagy	200 mg 2x	10 nap	200 mg
	nitazoxanide vagy	1-3év: 100 mg 2x 4-11év: 200 mg 2x >12 év: 500 mg 2x	10 nap	életkortól függ
	IVIG vagy FMT	400 mg/kg	3 hetente	



A *Clostridioides* speciesszel szemben a bélben képződő metabolitja aktív. Minimálisan szívódik fel, és elhúzódó posztantibiotikus hatással bír (>24 h). Szűk antimikrobás spektruma miatt nem befolyásolja a bélflórát. Több vizsgálat igazolta, hogy hatékonysága a vancomycinével egyenértékű és a mikrobióta integritását megőrizvén, 10–15%-kal csökkenti a relapszus kockázatát. A fidaxomicint a vancomycinnel összehasonlító SUNSHINE volt az első prospektív, multicentrikus, randomizált kettős vak vizsgálat, amely alapján a Food and Drug Administration (FDA) 12 év alatti gyermekeknek engedélyezte az alkalmazást.

A **rifaximin** egy nem felszívódó, széles spektrumú antibiotikum, mely a standard kezelést követően igen hatékony a *C. difficile* eradikációban és a relapszusok csökkenésében. Az Egyesült Államokban 12 éves kor felett engedélyezett.

A **nitazoxanid** eredendően *Cryptosporidium* és *Giardia* speciesek okozta hasmenésben alkalmazható egyéves kor felett. Randomizált vizsgálatokban CDI-ban a metronidazolhoz és a vancomycinhez hasonló gyógyulási és visszaesési arányokat mutat.

Visszatérő epizódok kezelése és a széklet mikrobióta transzplantáció (FMT)

Bár az antibiotikum-kezelés 80–90%-ban sikeres az első epizódok esetén, a gyermekek 25–30%-ában a tünetek 60 napon belül kiújulnak; elsősorban tumoros vagy más alapbetegség talaján. A visszatérő epizód kezelésében a 10 napos orális vancomycin intravénás metronidazollal kombinálható vagy a 10 napos fidaxomicin ajánlott annak függvényében, hogy az első epizód kezelése metronidazollal vagy vancomycinnel történt. Gyermekekben a széklet mikrobióta transzplantációval (FMT) kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.

Davidovics és mtsai javaslatára szerinti indikációk gyermekkorban: 8 hete tartó antibiotikum-kezelés alatt visszatérő CDI tünetek; 6–8 hetes vancomycin kezelés mellett legalább 3, enyhe vagy középsúlyos CDI epizód; legalább 2 súlyos, kórházi ellátást igénylő CDI epizód; középsúlyos, 1 hétig a standard kezelésre nem reagáló CDI; 48 óra alatt a standard kezelésre nem reagáló súlyos CDI vagy fulmináns *C. difficile* colitis. A potenciális, felnőtt donort ki kell vizsgálni (mikrobiológia). Ideális, ha a donor mikrobiótát főként *Bifidobacterium*ok és *Bacteroides* fajok alkotják. A transzplantáció történhet nasogastricus szondán vagy endoszkóppal. Egy multicentrikus vizsgálat azt találta, hogy gyermekekben a kolonoszkópiás beadási módszer a leghatékonyabb. Az FMT rövid távú kimenetel tekintetében biztonságos, a donor antibiotikum-rezisztencia génjeinek szerepe (pl. AMR gének) további vizsgálatot igényel. Néhány kisebb vizsgálat immunkompromittált gyermekekben is biztonságosnak találta az FMT-t.

Monoclonalis antitestek és CDI elleni vakcina

A **bezlotoxumab** humán monoclonalis *C. difficile* A és B toxin ellenes antitest, mely placebo-kontrollált klinikai vizsgálatban standard antibiotikummal együtt adva felnőttekben szignifikánsan csökkent a visszatérő epizódok arányát. Jelenleg egy multicentrikus klinikai vizsgálat gyermekeken is zajlik. Napjainkban két aspiráns vakcina van. Az egyik egy formalinban inaktivált A/B toxoid alapú oltóanyag. Jelenleg fázis 1 vizsgálat zajlik, egészségesek jól tolerálták az oltást, melynek eredményeképpen több mint 90%-ban erős antitest válasz volt mérhető. A másik, szintén fázis 1 vizsgálatban a vakcina egy rekombináns fúziós fehérje, mely az A/B toxin epitopja.

Summary

Clostridioides (clostridium) difficile infection in children

Kalocsai K et al; Semmelweis University, 1st Department of Pediatrics, Budapest

Clostridioides difficile is known as the most common cause of adult's hospital acquired diarrhea. The last 20 years resulted in significant increase in the incidence of childhood infection. The diagnosis and therapy are not finally decided. There are accepted recommendations for adults in particular. Due to the specificities of childhood, different epidemiology, risk factors and the lack of standardized clinical trials, these can only be partially adapted. The resolution on their own was drafted by the American Academy of Pediatrics in 2013. This paper summarizes knowledge about pediatric infection, diagnosis, and treatment options.

KEYWORDS childhood, *Clostridioides difficile* infection, colonisation



Irodalom

- Campbell CT, Oates Poisson M, Oates Hand E. An Updated Review of Clostridium difficile Treatment in Pediatrics J Pediatr Pharmacol Ther. 2019; 24(2):90–8.
- Diorio C, Robinson PD, Ammann MA, et al. Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients J Clin Oncol. 2018; 36:3162–71.
- Gnocchi M, Gagliardi M, Gismondi P, et al. Updated Management Guidelines for Clostridioides difficile in Paediatrics. Pathogens 2020; 9:291.
- Lees EA, et al. The role of Clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut — a narrative review Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016; 35: 1047–57.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 19(66):1–48.
- Schäffler H, Breitrück A. Clostridium difficile – From Colonization to Infection Microbiol. 2018; 9:646.
- Schutze GE, Willough RE. Clostridium difficile Infection in Infants and Children Pediatrics 2013; 131:196–200.
- Seekatz AM, Young VB. Clostridium difficile and the microbiota J Clin Invest. 2014;124(10):4182–9.
- Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levele a Clostridium difficile fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről 2016 2. átdolgozott kiadás https://www.antsz.hu/data/cms76397/OEK_CDI_ML_2016_07_08.pdf
- Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C, et al. Safety and Efficacy of Fidaxomicin and Vancomycin in Children and Adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile Infection: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-blind Clinical Trial (SUNSHINE) Clin Infect Dis. 2020; 71:2581–8.

Útavaló tudnivaló

- A felnőttekkel szemben újszülött- és csecsemőkorban a tünetmentes kolonizáció prevalenciája magas. Négyhetes korban ~37%, az 1–12 hónapos csecsemők 10–25%-ában észlelhető. 3 éves kortól a prevalencia hasonló, mint a felnőttek esetében.
- Csecsemőknél az éretlen bélnyálkahártyában a toxint kötő receptorok hiányoznak.
- A 10–12 héten belüli antibiotikum-expozíció az elsődleges kockázati tényező.
- Per definitionem hasmenés, ha a beteg 24 óra alatt legalább háromszor híg székletet ürít (Bristol-skála 5-7 típus).
- A toxintermelő *C. difficile* kimutatására irányuló mikrobiológiai vizsgálatokat – kevés kivételtől eltekintve – csak 2 éves kor felett, a hasmenés egyéb okainak kizárását követően, elhúzódó vagy rosszabbodó tünetek esetén indokolt végezni!
- 24 hónapos kor előtt ritka a tünetes fertőzés. 12 hónapos kor alatt a *C. difficile* teszt ellenjavallt.
- A kezelés alappillére az antibiotikum elhagyása. Specifikus terápia a per os metronidazol és vancomycin.

Tesztkérdések

1. Újszülött- és csecsemőkorban a *C. difficile* kolonizáció

- gyakori
- ritka
- nem fordul elő
- ritkább, mint felnőttekben

2. Toxintermelő *C. difficile* kimutatására irányuló mikrobiológiai vizsgálatokat végezni 2–3 éves kor között csak akkor javasolt, ha

- rizikótényező és elhúzódó és/vagy romló hasmenés áll fenn
- egyéb enterális patogén szerepe kizárt
- a + b
- egyik sem

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!



A *Staphylococcus aureus* fertőzések antibakteriális kezelése

Kardics Kinga dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Kardics Kinga dr.

1097 Budapest, Nagyvárad tér 1.

E-posta: kardics.kinga@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A *Staphylococcus aureus* a humán bakteriális fertőzések élenjáró kórokozója. A bőr-, lágyrész-fertőzések leggyakoribb oka és egyik legfontosabb ágense a súlyos, invazív, nemritkán terápiás nehézséget jelentő infekcióknak (mélyen fekvő tályogok, endocarditis). Jelentős szerepet játszik továbbá a nosocomialis infekciókban (posztoperatív sebfertőzés, kanülszeepszis). A kezelés nehézsége nemcsak az infekciós góc antiinfektív szerek számára nehezen elérhető voltának, hanem a kórokozó antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájának tudható be. A közlemény áttekinti a methicillin-érzékeny *S. aureus* ellenes molekulákon túlmenően az elmúlt 25 évben kifejlesztett, a pediátriai gyakorlatban ritkán használt methicillin-rezisztens *S. aureus* ellenes szerek klinikai alkalmazásának jellemzőit.

KULCSSZAVAK *Staphylococcus aureus*, MRSA, SSTI, toxin, béta-laktám

Bevezetés: a *Staphylococcus aureus* epidemiológiai és mikrobiológiai tulajdonságai

A *S. aureus* széles körben elterjedt baktérium, mely a lakosság mintegy 30–50%-ában időszakosan, 10–30%-ánál átmenetileg kolonizálja a bőrt és a nyálkahártyákat. A gyermekek gyakrabban válnak tartós hordozóvá, mint a felnőttek, így nagyobb eséllyel kapnak *S. aureus* fertőzéseket. Fontos nosocomialis patogénként változatos fertőzésekben van szerepe. Az orrhordozás (folyamatos vagy időszakos) endogén infekciót okozhat a gazdaszervezetben és transzmisszió útján más egyénekben. A *S. aureus* által termelt **virulenciafaktorok**: a sejt-hez kötött virulenciafaktorok (biofilmtermelés a

kanülasszociált fertőzésekben), membránkárosító citotoxinok (α -hemolizin), Panton–Valentine-leukocidin (PVL-nekrotizáló bőrfertőzésekben, vérzéses tüdőgyulladásban, gyakoribb CA-MRSA törzsekben), leukocidin (diabéteszes láb MRSA okozta ulcusa, osteomyelitis), toxikus szuperantigének/enterotoxinok (pl. TSST-1) és az exfoliatív toxinok. Fenti toxinok alapját képezik a vakcinakutatásnak. Az ellenük előállított monoklonális antitestek és immunglobulinok (poliklonális antitestek) az antimikrobiális kezelés kiegészítéseként jöhetnek szóba.

A *Staphylococcus aureus* fertőzések klinikuma és kezelésük főbb szempontjai

A kórképek spektruma a lokalizált bőr- és lágyrész-fertőzésektől (cellulitis, bőrtályog, sebfertőzés) a súlyos, alkalmasint véráramfertőzéssel járó invazív infekciókig (endocarditis, pneumonia, a gyermekkorban ritka spondylarthritis, osteoarthritis, medencei pelvis szindróma) terjedhet. Gyermekkorban bizonyos esetekben (pl. cystás fibrosis) ritkán előfordulhat *S. aureus* pneumonia. Az invazív fertőzések közül a legnagyobb jelentőséggel a véráramfertőzés bír, mely lehet közösségben szerzett (fent felsorolt fertőzések fókuszával) és nosocomialis eredetű (intravasculáris kanül infekció). A szuperantigének által előidézett klinikai szindrómák megnyilvánulhatnak az ételmérgezésen túl-

Rövidítések

CA-MRSA	Community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
CAP	Community-acquired pneumonia
HA-MRSA	Healthcare-Associated Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MIC	minimum inhibitory concentration)
MSSA	Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
PBP	Penicillin Binding Protein
PVL	Panton-Valentine leukocidin
SAB	<i>S. aureus</i> bacteraemia
SCCmec	Staphylococcal Cassette Chromosome mec
SSSS	Staphylococcal Scalded Skin Syndrome
SSTI	Skin and Soft Tissue Infection
TSS	Toxic Shock Syndrome
VISA	Vancomycin-Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vancomycin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>



menően toxikus shock szindrómában. Az SSSS (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome) jellemzően fiatal, 5 év alatti gyermekek betegsége, bőrleválással az epidermisben. SSTI esetén nem mindig elegendő a konzervatív terápia. A nekrotizáló fasciitisben előforduló compartment szindrómában a fasciotomia életmentő. Invazív, több szövetet (csont, izom, ízület) érintő fertőzések a necroticus szövetek sebészi eltávolítását, illetve drenázst igényelhetnek. Súlyos pneumonia, empyema esetén is szükség lehet drenázsra. Az antibiotikum-kezelés megkezdése előtt elengedhetetlen a mikrobiológiai mintavétel.

A primer SAB (*S. aureus* bacteraemia) járhat metasztatikus (akár okkult) tályogképződéssel. Ismeretlen forrású SAB esetén (gyermekbetegnél is) ki kell zárni az endocarditis lehetőségét, mely befolyásolhatja a kórkép prognózisát és a kezelés időtartamát. A *S. aureus* okozta TSS kezelése összetett feladat. Az esetleges gócot (idegen anyag, fertőzött szövet, tampon) célszerű távolítani, javasolt az antibakteriális kezelést intravénás immunoglobulinnal kiegészíteni.

A *S. aureus* antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájának mechanizmusai

A *S. aureus* törzsek 80%-a érzékeny volt a penicillinre annak bevezetésekor, de a rezisztencia igen gyorsan növekedett, ma kb. 5%-ra tehető a penicillinérzékeny törzsek aránya. A penicillináz-stabil szerek (félszintetikus penicillinek) bevezetését csakhamar a velük szemben is rezisztens törzsek (MRSA) megjelenése követte (múlt század 60-as évei). Az első, közösségben szerzett MRSA (CA-MRSA) törzsek az 1990-es évek közepén jelentek meg. Epidemiológiai, genetikai tulajdonságaik és rezisztenciaprofiljuk alapján el lehetett különíteni az egészségügyi ellátó rendszerben előforduló HA-MRSA törzsektől. A CA-MRSA izolátumok a kórházakkal szemben gyakrabban mutattak érzékenységet több nem béta-laktám szer (pl. clindamycin) iránt.

Az MRSA törzsek módosult penicillin kötő fehérjét (PBP2A) termelnek, így csökkent affinitást mutatnak a béta-laktámok iránt. A fehérjét a *mecA* gén kódolja, amely egy mobilis genetikai elem, a Staphylococcal Cassette Chromosome *mec*-en (SCC*mec*) helyezkedik el. Napjainkban már nincs éles különbség az egészségügy keretében és a közösségben akvirált törzsek okozta kórképek és a rezisztenciaviszonyok közt.

1996-ban Japánban dokumentáltak először VISA (Vancomycin-Intermediate *S. aureus*) törzset, mely egy 4 hónapos csecsemő sebfertőzését okozta. A törzs egyedeinek egy része magasabb MIC-értékel rendelkezett (2–9 mg/l); ez a heterogén rezis-

tencia (hVISA). A magas szinten vancomycin-rezisztens *S. aureus* (VRSA) törzsek, amelyek az enterococcusoktól szerezték a *vanA* rezisztencia gént, először 2002-ben jelentek meg az Egyesült Államokban. A rezisztencia mechanizmusa különbözik a VRSA törzsek esetén. Itt a glikopeptid célmolekulája (a baktérium sejtfa) változik meg. A törzsek fokozott biofilmképző tulajdonságúak. A fehérjeszintézist gátló antibiotikumok közül a makrolid-linkozamid-streptogramin B csoport (clindamycin, makrolidok) esetén számolni kell keresztrezisztenciával.

A *S. aureus* fertőzések kezelését nagymértékben befolyásolta az alkalmazott antibiotikumokkal (penicillinek, szulfonamidok, tetraciklinek, glikopeptidek) szemben fokozatosan kialakult rezisztencia. Az invazív mintákból izolált törzsek 20–25%-ban bizonyultak methicillin- és kinolon-rezisztensnek, 30%-ban makrolid- és clindamycin-rezisztensek voltak, 1% alatti glikopeptid-, rifampicin-, linezolid-, sumetrolim-rezisztencia mellett. (Ezek vegyes, nem csak gyermekbetegségekből származó törzsek.)

A methicillinnel szemben érzékeny *Staphylococcus*-fertőzések kezelése

Empirikusan MSSA ellen ható szer választható, amennyiben a helyi viszonyokat tekintve az MRSA előfordulása <10% a *S. aureus* törzseken belül. Az MSSA okozta fertőzések kezelésére választandó antibiotikumok a szűk spektrumú béta-laktámok: antistaphylococcalis penicillinek (pl. flucloxacillin) és az I. generációs (cefazolin, cefalexin), illetve a II. generációs (pl. a cefprozil) cefalosporinok. Az első generációs cefalosporinok a staphylococcusok tekintetében egyenrangúak a félszintetikus penicillinekkel, de az agytályogot flucloxacillinnel javasolt kezelni. A penicillinek és a cefalosporinok közötti ritka (kb. 10%-nyi) keresztallergiát tekintve penicillinallergia esetén alternatív szerként javasolhatók – egyes molekulák esetében antibiogram birtokában – a clindamycin, a TMP-SMX és a doxycyclin.

Invazív MSSA-fertőzések esetén iniciális intravénás szer adása indokolt. Súlyos infekciókban (immunokompromittált beteg, endocarditis) korábban 1–2 hétig kombinációs kezelést alkalmaztak aminoglikoziddal (feltételezett szinergista hatás: a béta-laktám sejtfa szintézist gátló hatása nyomán az aminoglikozid a baktériumsejtbe jutván gátolja a fehérjeszintézist). Jelenleg ez már nem kötelező, egyedül MRSA okozta műbillentyű-endocarditis esetén indikált (IDSA – Infectious Diseases Society of America Guidelines on Infective Endocarditis 2015).



A bacteriaemiák kezelése minimum 14 nap, endocarditisben, osteomyelitisben hosszabb (sebészeti beavatkozás szükségének függvényében), 2–6 hetes is lehet.

Az OPAT (Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy) betegellátásra (ambulánsan vagy a beteg otthonában alkalmazott intravénás kezelés; a fejlett infrastruktúrával bíró országokban elterjedt) kiválóan alkalmas a ceftriaxon. Feltételezett vagy igazolt MSSA-fertőzés esetén ideális alternatíva a napi egyszeri adagolási sémával. Egy tanulmányokat összefoglaló cikk szerint, a napi többszöri adagolást igénylő antistaphylococcalis szerekkel (ampicillin/sulbactam, flucloxacillin, cefazolin, nafcillin, vancomycin) összehasonlítva nem mutatott rosszabb eredményeket (klinikai javulás, mellékhatások, rekurrens bacteriaemia).

A *S. aureus* bacteriaemia (SAB) mortalitása megfelelő kezelés mellett is magas (15–50%). Az empirikus terápia megválasztásánál figyelembe kell venni a helyi epidemiológiai adatokat (pl. az USA-ban gyakori a CA-MRSA előfordulása: USA 300). A bőr-lágyrész- és a véráram-fertőzések az antistaphylococcalis kezeléssel foglalkozó vizsgálatok fókuszát képezik. Ha a kezdeti empirikus szer a vancomycin, az antibiogram ismeretében kötelező a váltás béta-laktámra. A vancomycin kezelés MSSA-fertőzés esetén kevésbé hatásos, mint a béta-laktám terápia.

Nekrotizáló fasciitis, kevert típusú fertőzés esetén empirikusan a Staphylococcus-ellenes szer kiegészíthető antianaerob hatású molekulával (pl. clindamycin) avagy helyette inhibitoros készítmény (pl. amoxicillin-klavulánsav) alkalmazható. Az inhibitoros készítmények alkalmazását, noha jó antistaphylococcalis szerek, súlyos, invazív fertőzésekben kerülni kell. Nekrotizáló folyamatok, valamint TSS esetén a kezdeti stádiumban az antibakteriális kezelést célszerű néhány napig a toxintermelés visszaszorítására irányuló kezeléssel kiegészíteni (pl. clindamycin, linezolid) ezzel segíthető a nekrotizáló folyamat gyógyulása.

A methicillinnel szemben rezisztens Staphylococcus-fertőzések kezelése

Abban az esetben, ha a *S. aureus* izolátum methicillin/oxacillin rezisztens, akkor béta-laktám antibiotikummal (penicillinek, a cephalosporinok többsége, carbapenemek) nem szabad kezelni a beteget. MRSA-fertőzés esetén az első választandó szerek a már közel 60 éve bevezetett glikopeptid antibiotikumok (vancomycin, teicoplanin). A „gold standard” szer, a vancomycin terápiás hatásosságához és biztonságos adásához javasolt a szérumszintek monitorizálása. A cél az, hogy a minimális koncentráció a vérben folyamatosan fenn-

tartható legyen anélkül, hogy a toxikus tartományba kerülne. Nincs széleskörű konszenzus arra nézve, hogy a vancomycin-szint meghatározását milyen időközönként és mennyi időn át kell végezni, egyes esetekben néhány napon át a völgykoncentráció meghatározását tartják fontosnak. A vancomycin kezelés során észlelt MIC-érték (minimum inhibitory concentration) emelkedés (>2 mcg/ml) esetén alternatív MRSA ellenes szer adása szükséges.

Súlyos MRSA-fertőzésekben (pl. műbillentyű MRSA-endocarditis) a glikopeptid mellé kombinációban javasolt adni aminoglikozidot és/vagy rifampicint. A rifampicin a szervezetben szinte mindenhol hatásos koncentrációban megtalálható (pl. liquor, csontok), és magas koncentrációt ér el intracellulárisan is. Fenti kiváló farmakokinetikai tulajdonságai miatt társítják a vancomycinhez.

Az MRSA kezelésére alkalmas antibiotikumok között vannak már korábban is alkalmazott, „hagyományos” szerek (doxycyclin, clindamycin stb.) továbbá újabb, a gyermekgyógyászati gyakorlatban egyelőre kevésbé ismert antiinfektívumok (1. táblázat). Az egyik legrégebbi Staphylococcus-ellenes szer a trimethoprim/szulfamethoxazol (TMP-SMZ), leginkább a területen szerzett MRSA törzsekkel szemben hatékony. A daptomycint gyakran alkalmazzák vancomycin helyett (klinikai válasz elmaradása, vesefunkció romlása esetén). A vancomycin alternatívája lehet a linezolid (középsúlyos-súlyos MRSA fertőzésekben: pneumonia, SSTI, osteomyelitis). A dalbavancin és oritavancin előnye a „single-dose agent”-ként alkalmazhatósága SSTI fertőzésekben. A tigecyclint széles antimikrobiális spektruma és jó szöveti penetrációja alkalmassá teszi polimikrobás fertőzés sikeres kezelésére.

Új szerek

A levonadifloxacin új, klinikai vizsgálatok alatt álló széles spektrumú, MRSA ellenes hatékonysággal rendelkező benzoquinolizin (kinolon-alosztály). Potenciális MRSA, VISA és VRSA elleni aktivitása mellett jelentős a Gram-negatív, atípusos és anaerob baktériumok ellenes hatása is. Fenti tulajdonságainak köszönhetően monoterápiában alkalmazható lehet a polimikrobás fertőzésekben (diabéteses láb, csont és izületi, intraabdominalis infekciók).

Következtetések

A *S. aureus* fertőzések kezelése komplex feladat. Az MSSA törzsek okozta fertőzések kezelésének első lépcsős szereit a félszintetikus penicillinek (nem



1. táblázat: Az MRSA-fertőzésben alkalmazható antibiotikumok

	Hatóanyag	Jellemzőik (fő javallatok, farmakodinámia, kinetika, előnyök/ hátrányok)
Glikopeptidek „gold standard”		
	vancomycin	invazív fertőzésekben első vonalbeli szer; a gyógyszer szint monitorozása szükséges; nephrotoxicitás
„Hagyományos” szerek		
	TMP-SMZ	nem súlyos SSTI célzott kezelése; osteomyelitis
	makrolidek	nem súlyos SSTI célzott kezelése
	doxycyclin	idegentest-fertőzésekben hosszú távú alkalmazásban; kevés adat invazív fertőzésekben; csak 8 év fölött
	minocyclin	keves adat áll rendelkezésre; csak 8 év fölött
	clindamycin	nekrotizáló fasciitis, SSTI; fehérjeszintézis gátló; célzott terápia
„Újabb” molekulák		
cefalosporinok	ceftarolin, ceftobiprol*	újszülöttkorban is alkalmazható; kítűnő MRSA ellenes hatékonyság, komplikált bőr- és lágyrész-fertőzések, területen szerzett pneumonia
oxazolidinonok	linezolid, tedizolid*	újszülöttkorban is alkalmazható; kítűnő MRSA ellenes hatékonyság, komplikált bőr- és lágyrész-fertőzések, területen szerzett pneumonia; költséges
tetracyclin-származékok	tigecyclin, omadacyclin*	polimikrobás fertőzések; jó csontszöveti penetráció; magas szöveti koncentráció; elégtelen szérumszint
ciklikus lipopeptidek	daptomycin	magas szérumszint: intravasculáris fertőzés, endocarditis, mycoticus aneurysma, gyors baktericid hatás, pneumonia kezelésére nem javasolt, rhabdomyolysis veszélye
lipoglikopeptidek	dalbavancin*, oritavancin*	rendkívül hosszú felezési idő; OPAT

* Gyermekbeteg infekciójának kezelésére egyelőre nem törzskönyvezett szer (EU)

súlyos/invazív SSTI esetén inhibitoros készítmény, pl. amoxicillin-klavulánsav is adható) és az első generációs cefalosporinok. Nem komplikált, MRSA okozta SSTI esetén célzottan alkalmazhatók a „hagyományos szerek” (pl. doxycyclin), míg a súlyos MRSA infekciókban első vonalbeli szerek a glikopeptidek és a lipoglikopeptidek (1. táblázat).

A *S. aureus* folyamatos jelenléte, rezisztencia viszonyainak változása kihívást jelent a klinikusoknak mindaddig, amíg a megelőzését segítő vakcina rendelkezésre nem áll. Új támadáspontú antibakteriális szerek kutatása és kifejlesztése jelenleg is elengedhetetlen.

Summary

The antibacterial therapy of infections caused by *S. aureus*

Kardics K; DPC Hospital, Budapest

S. aureus is a leading pathogen in human bacterial infections. It is the most common cause of skin and soft tissue infections and one of the most important agents of therapeutically challenging severe, invasive infections (deep-seated abscesses, endocarditis). *S. aureus* also plays a significant role in nosocomial infections (postoperative wound infection, catheter-related sepsis). The difficulty of treatment is due not only to the difficulty of accessing the site of infection for anti-infectives, but also to the resistance of the pathogen to antibiotics. In addition to anti-staphylococcal drugs for methicillin-susceptible *S. aureus*, the paper reviews the characteristics of the novel, in the pediatric practice infrequently used, anti-staphylococcal agents that are active against the methicillin-resistant *S. aureus*.

KEYWORDS *Staphylococcus aureus*, MRSA, SSTI, toxin, β -lactam

Irodalom

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132(15):1435–86.
2. John J Jr. The treatment of resistant staphylococcal infections. *F1000 Res*. 2020; 9:F1000 Faculty Rev.150.
3. Mehraj J, Witte W, Akmatov MK et al. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Nasal Carriage Patterns in the Community. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;398:55-87
4. David MZ, Daum RS. Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections.

- Curr Top Microbiol Immunol. 2017; 409:325–83.
5. Bennett MR, Thomsen IP. Epidemiological and Clinical Evidence for the Role of Toxins in *S. aureus* Human Disease. *Toxins* (Basel). 2020; 12(6):408.
 6. Kamföse MM, Muriithi FG, Knight T, et al. Intravenous Ceftriaxone Versus Multiple Dosing Regimes of Intravenous Anti-Staphylococcal Antibiotics for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA): A Systematic Review. *Antibiotics* (Basel). 2020; 9(2):39.
 7. Bhagwat SS, Nandanwar M, Kansagara A, et al. Levonadifloxacin, a Novel Broad-Spectrum Anti-MRSA Benzoquinolizine Quinolone Agent: Review of Current Evidence. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13:4351–65.

Útravaló tudnivaló

- MSSA-fertőzések célzott kezelésénél törekedni kell a lehető legszűkebb spektrumú szerek adására (félszintetikus penicillinek, első generációs cefalosporinok).
- Nem komplikált, MRSA okozta infekciókban célzottan alkalmazhatók a „hagyományos szerek” (pl. doxycyclin), míg a súlyos MRSA infekciókban első vonalbeli szerek a „gold standard” vancomycin mellett az „újabb” molekulák
- A gyermekgyógyászati gyakorlatban alkalmazható MRSA-ellenes hatású újabb szerek: a ceftarolin, linezolid, tigecyclin és daptomycin.

Tesztkérdések

1. Melyik kórképet okozhatja a *S. aureus*?

- a) osteomyelitis
- b) pneumonia
- c) pelvis szindróma
- d) mindegyiket
- e) csak az a) ígáz

2. MRSA törzsek elleni hatásos szerek lehetnek, kivéve:

- a) TMP-SMZ
- b) doxycyclin
- c) flucloxacillin
- d) daptomycin
- e) linezolid

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!



Barcs István (szerk.)

EGÉSZSÉGESEN GYÓGYULNI

A centripetális infekciókontroll kézikönyve

Ez a kézikönyv részletesen tárgyalja a születéstől életünk alkonyáig, a mindennapi életünkben körülöttünk lévőktől a szabadságuktól megfosztott emberekig, a kültakaró és a szájüreg fertőzéseitől a véráramfertőzésekig, a háziorvosi rendelőtől az általános profilú kórházi gyógyító osztályon át az intenzív terápiás ellátásig minden olyan helyzetet, amiben egyedi vagy halmozott fertőzések fordulhatnak elő, és ha ezek felismerését követően azok összefüggeni látszanak az ápolás vagy betegellátás valamely formájával, akkor az infekciókontroll körébe tartozónak minősülnek.

Oldalszám: 556 oldal ■ Ár: 4800 Ft

www.semmeleiskiaido.hu



Útmutató krónikus betegség miatt gondozottak immunizációjához

Kulcsár Andrea dr.

Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Szent László Kórház telephely,
Védőoltási Szakrendelés (Igazgató: Vályi-Nagy István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kulcsár Andrea dr.

1097 Budapest, Albert Flórián út 5-7.

E-posta: andrea.kulcsar@dpckorhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Kockázat miatt félelemben élni vagy egy életet veszélyeztető, megelőzhető kockázat következtében meghalni nagy különbség. A krónikus betegség miatt gondozott, legtöbbször immunrendszert befolyásoló kezelés miatt immunsérült páciensek fokozott fertőzés veszélyben élnek, miközben nincsenek tudatában, hogy az állapotuk mellett egy megelőzhető infekciónak végzetes következménye lehet. A szakorvos fő célja a beteg alapbetegségének gyógyítása, életminőségének javítása. A cél érdekében a betegnek legtöbbször csak a szakorvossal van rendszeres kapcsolata. A gondozó háziorvos nem akar vagy nem tud beleavatkozni a betegvezetésbe, a specialista nem ismeri az alapellátásban rutinnak számító feladatokat, így lesz a primer prevenció terén is nagy hiányosság. Betegeink gondozása komplex feladat, a társszakmák összefogását igényli.

KULCSSZAVAK kockázat, megelőzhető betegségek, immunológiailag sérült betegek, immunizáció

Bevezetés

A rizikóbetegséggel élő immunkompromittált betegeknél az infekció gyakoribb és súlyosabb formában zajlik. Az alapbetegség kezelésének nem kívánatos következményei lehetnek, melyek kivédésére egyik legfontosabb eszközünk a vakcináció. Elkerülni a veszélyest, megelőzni, ami megelőzhető – az immunizációnak ez a lényege. Mégis, az immunológiailag sérült betegeket gondozó szakemberek között sokan evidensnek gondolják, hogy az immunizáció ellenjavallt, mert ártalmas lehet vagy az immunszuppresszió mellett nem is hatékony. Ezzel szemben vizsgálatok igazolják, hogy a vakcináció nem okoz sem klinikai, sem laboratóriumi rosszabbodást és megfelelő védelmet biztosít az immunszupprimált betegeknél is. Az immunológiailag sérült betegek védőoltási gyakorlata nem egységes, kevés a tudományos tényeken alapuló megállapítás, proaktív vizsgálat. Jelenleg a tapasztalat mellett az általános immunizációs ajánlások és az aktualizált, sérült immunitású betegekre érvényes szabályzatok az irányadók. Mindig szem előtt kell tartani, hogy az oltás hatékonysága sérült immunrendszer esetén a kívánt mértéket nem minden esetben éri el, így szükség van az indirekt védelem, a környezet immunitásának folyamatos biztosítására is.

Az oltás hatékonyságának egyik kulcsa az alapbetegség súlyossága, az immunológiai sérülés mértéke.

A következő rizikóállapotokban szükséges egyéni, betegre szabott védőoltási gyakorlatot, primer prevenciót folytatni:

- primer immundefektus (PID),
- standard kemoterápia, immunszuppresszió (2 mg/tskg szteroid 1 hétig – kezeléssel egyenértékű),
- intenzív kemoterápia.
- csontvelő-, köldökvér-transzplantáció után (autológ, allogén csontvelő-transzplantáció),
- szolid szerv transzplantáció (előtt és után),
- krónikus gyulladásos, immunmodulált betegségek (autoimmun, neuroimmunológiai rendszer betegségek) betegségmódosító, immunrekonstrukciós, immunológiai depléciohoz vezető, immunszuppresszív kezelések,
- HIV-fertőzöttség, AIDS betegség,
- anyagcsere-betegségek (diabetes, coeliakia),
- krónikus szív- és érrendszeri, vese-, máj-, tüdőbetegség.

A betegét gondozó orvosnak általános ismerettel kell rendelkezni arra vonatkozóan, hogy szükséges és lehetséges a primer prevenciót, az immunizációt alkalmazni. A beteg anamnéziséhez hozzátartozik a védőoltással megelőzhető fertőző betegségek átvészelttségének, a szerostátusznak tisztázása. A sérült immunitás, a kemoterápia, az immunmoduláló kezelés nem jelentenek automatikusan oltási kontraindikációt. Az immunizációs terv megalkotásánál szükség van az oltási szaktanácsadó,



esetenként az immunológus véleményére. Általánosan igaz, hogy a nem élő kórokozó tartalmú védőoltásokat megszorítás nélkül alkalmazhatjuk, javasoljuk alkalmazni. A kérdés az, képes-e a beteg immunrendszere a protektív immunválasz létrehozására. Gyengített élőkórokozó-tartalmú oltások azonban korlátozottan alkalmazhatók. Figyelembe kell venni az immunológiai sérülés mértékét, azt, hogy a defektus funkcionálisan milyen következményekkel jár.

Amennyiben a betegünk tartós, akár élethosszig tartó immunszuppresszív terápiát igényel (szervtranszplantált, autoimmun beteg), előnyös a betegség kezdeti szakában, illetve jóval a tervezett beavatkozás előtt elvégezni az immunizációt, hiszen a megfelelő immunválasz az immunrendszer kapacitásától függ, és alternatív oltási sémákkal sikeres védelem érhető el a legtöbb esetben. Fontos tudni, hogy a csontvelő- vagy őssejtátültetésen átesett betegek immunrendszere a kritikus időszak (3-12, esetleg 24 hónap) után legtöbbször készen áll az immunizációra. Számukra az immunizáció teljes újraépítése jelenti a megoldást, hiszen a transzplantáció előtt alkalmazott kezelés során az immunmemória teljesen megszűnhet, így a vakcinációval korábban létrehozott immunitás is megsemmisül. Ebből következik, hogy az átültetés után egy korábban szabályosan oltott egyén naivnak tekintendő az immunizáció szempontjából, tehát újraoltása szükséges!

Az immunológiailag súlyosan sérült betegnek a fertőzésekre való fogékonysága miatt többlépcsős védelmet kell biztosítani. A kórokozókkal szembeni küzdelemhez a beteg és a környezet immunizálása lehet az egyetlen esély. Abban az esetben, amikor az immundefektus (súlyos kombinált immundefektus, súlyos Ig-hiány stb.) súlyossága nem teszi lehetővé a hatékony és biztonságos immunizációt, illetve folyamatos szubsztitúció szükséges, rendszeres intravénás immunglobulin-pótlás formájában. Kontaktus után, amennyiben az aktív immunizálás nem lehetséges, posztexpozíciós profilaxis, passzív immunizáció lehet a megoldás. Az oltás hiperimmunglobulin [(hepatitis-B hiperimmunglobulin, tetanusz hiperimmunglobulin, illetve kanyarós beteggel való kontaktus után, intravénás immunglobulin (Intratect)] alkalmazásával történik. Hazánkban varicella zoster immunglobulin kizárólag a perinatalis időszakban akvirált anyai varicella esetén alkalmazható az újszülöttnél. Posztexpozíciós profilaxisra acyclovir alkalmazható. A hepatitis-A-vírus kontaktusát követően működő humorális immunválasz esetén aktív immunizáció a követendő gyakorlat. Immundefektus esetén a nehezen hozzáférhető intramuscularis immunglobulin adása (Beriglobin) lehet megoldás. A prevenciós tervnek mindig része a beteg környezetének oltása. Hosszú évek óta magas átoltottság-

gal működő Nemzeti Immunizációs Programunk („kötelező oltások”) biztosítja, hogy hazánkban a kedvező epidemiológiai helyzet fennmaradjon. A jelenlegi járványhelyzetben a szigorúan vett kötelezettség Magyarországon is sérülhet, emellett a nemzetközi immunizációs programok átoltottsága máris riasztóan csökkenni kezdett. Az alapbetegségben szenvedő páciensek oltási javaslatánál figyelembe kell venni a mindenkori járványügyi helyzetet, és a nyitott országhatárok mellett legalább európai vonatkozásban rálátásunknak kell lennie a potenciális veszélyekre (kanyaró, rubeola, agyhártyagyulladás, pertussis).

A betegünk környezetében élő családtagok immunizációja a védőoltással megelőzhető fertőző betegségek ellen a betegünk és a családtag saját érdekét egyaránt szolgálja. Ne legyen betegünk környezetében oltatlan, bárányhimlőre fogékony vagy pneumococcus baktérium ellen nem oltott, 5 évesnél kisebb, illetve 65 évesnél idősebb családtag, vagy olyan, aki a szezonális influenza elleni oltást nem kapott. Felesleges és elkerülhető rizikó egy potenciális hepatitis-A-vírus-fertőzés a májtranszplantált beteg környezetében! Vonatkozik ez a beteget ápoló személyzetre, akiknek egyéni felelőssége is, hogy ne veszélyeztessék az immunológiailag sérülteket. A dokumentált immunizáció ellenőrzése, a hiányzó oltások pótlása, a munkahelyi alkalmassági vizsgálat része kellene, hogy legyen!

JAVASOLT MUNKAMENET

- A védőoltással megelőzhető fertőzések elleni védettség felmérése minden betegnél (HAV, HBsAg, HBcIg, antiHBs, morbilli, rubeola, mumpsz, anamnézis hiányában VZV).
- Minden betegnél szóba jöhet az oltottság alapján: dpt, dpt IPV, DPT IPV HIB, pneumococcus (PCV 13, PPV23), meningococcus (MenC, MenCV4, MenB), humán papillomavírus (HPV9) oltások.
- Járványidőszakban minden betegnél:
 - influenza (előtérben a 4 komponensű vakcina használata!).
- Szerostátusz alapján (oltottság alapján):
 - hepatitis-A, -B,
 - MMR – immunstátusz és kezelés függvénye – OLTÁSI TANÁCSADÓ KOMPETENCIÁJA,
 - Varicella – immunstátusz és kezelés függvénye – OLTÁSI TANÁCSADÓ KOMPETENCIÁJA.
- Oltások eredményességének vizsgálata (szerostátusz-vizsgálat: HAV IgG, antiHBs) oltás után, nem megfelelő immunválasz esetén az alternatív oltási sor megtervezése, az M-M-R oltás, bárányhimlő elleni oltás beadása és az eredményesség ellenőrzése az OLTÁSI TANÁCSADÓ FELADATA.



- Minden beteg környezetében szükséges az indirekt prevenció, fészekimmunizáció alkalmazása, mely egyértelműen a háziorvos kollégák kompetenciája.
- A kezelés megkezdésének nem feltétele a teljes oltási sor befejezése, de a fertőző betegségekkel szembeni fogékonyság ismerete elengedhetetlen!

Összefoglalás

Az orvostudomány fejlődésével korábban biztosan halálos betegségek végzetes kimenetele akadályozható meg. Védőoltások birtokában, védőoltással megelőzhető fertőzésben elveszíteni immunizálható beteget nem megengedhető! Az oltási szakvélemény, az oltási terv készítése a szakorvosokkal csapatban dolgozó oltási tanácsadó feladata.

Summary

Suggestion for immunization of patients with chronic illness

Andrea Kulcsár; Department of Special Immunization Services, National Institute of Hematology and Infectious Diseases

There is a big difference between living in fear because of a perceived risk or dying due to a preventable disease, that is a real risk. Many patients are being cared only by specialists because of their chronic conditions. However, specialists do not provide primary care; their patients may not receive complete recommendations for immunization against vaccine preventable diseases (VPD). The prevention of infectious diseases for immunocompromised patients should be a significant part of their medical attendance. The immunization practice is safe and efficient among patients at-risk and most of the patients are susceptible to VPD, and what is more, their serostatus is unknown. According to vaccination guidelines Hungarian Special Immunization Service (SIS) increasingly emphasizes the immunization of patients with special conditions. This paper is dedicated to raise awareness of this practice and to provide some assistance by a professional consultant for physicians and their patients about vaccination.

KEYWORDS risk, vaccine preventable diseases, immunocompromised patients, immunization

Irodalom

1. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55(RR-15):1–48.
2. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, et al. EULAR. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011; 70(10):1704–12.
3. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2020; 79(1):39–52.
4. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019:e200–e212.
5. Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis 2019:e188–e199.
6. Rieger CT, Liss B, Mellingshoff S, et al. German Society of Hematology and Medical Oncology Infectious Diseases Working Group (AGIHO). Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol 2018; 29(6):1354–65.
7. Uziel Y, Moshe V, Onozo B, et al. PRS working party of Vaccination Study Group. Live attenuated MMR/V booster vaccines in children with rheumatic diseases on immunosuppressive therapy are safe: Multi-center, retrospective data collection. Vaccine 2020; 38(9): 2198–201.
8. Pálkás D, Kulcsár A. Védőoltások alkalmazása felnőtt gyulladásos bél-betegeknél Háziorvos Továbbképző Szemle 2016; 21:453.
9. Kulcsár A, Sinkó J. Infekció megelőzése léphiány és lép működési zavar esetén – a nemzetközi ajánlások hazai adaptációja LAM 2013; 9.
10. Kulcsár Védőoltással megelőzhető fertőzések prevenciója csökkent védekezőképesség mellett Orvostovábbképző Szemle 2016; 12.
11. Kulcsár CsR. Védőoltással megelőzhető fertőzések prevenciója sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél Neurológiai Praxis 2019; II(3).
12. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. Am J Transplant 2004; 4 Suppl 10:160–3.
13. Danziger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13 Suppl4:311–7.
14. Verma A, Wade JJ. Immunization issues before and after solid organ transplantation in children. Pediatr Transplant 2006; 10(5):536–48.
15. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, et al. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. PLoS One. 2013; 8(2):e56974.
16. Posfay-Barbe KM, Pittet LF, Sottas C, et al. Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant recipients: safe and immunogenic. Am J Transplant 2012; 12(11): 2974–85.

Útravaló tudnivaló

- Az immunizáció az alapbetegséget nem befolyásolja, az alapszabályok betartása mellett, egyéni oltási tervvel biztonságos.
- Az oltottság nem jelent teljes védelmet a védőoltással megelőzhető fertőzésekkel szemben, ezért a szerokonverzió ellenőrzése és a környezet immunizációja az ellátás része.

Tesztkérdések**1. Kinek a feladata az immunizáció és felvilágosítás?**

- a) gyermekorvosnak és védőnőnek
- b) házi gyermekorvosnak, családorvosnak
- c) háziorvosnak, szakorvosnak
- d) fentiek közül mindenkinek

2. Az alábbiak közül melyek az élő kórokozó tartalmú oltások?

- a) bárányhimlő elleni oltás
- b) fehérje konjugált pneumococcus poliszacharid, subunit influenza
- c) fehérje konjugált pneumococcus poliszacharid, teljes vírus influenza
- d) egyik sem

3. Az alábbiak közül melyik abszolút oltási ellenjavallat?

- a) betegség módosító kezelés
- b) immunmoduláló kezelés
- c) immunszuppresszív kezelés
- d) egyik sem

4. A beteg anamnéziséhez tartozik:

- a) korábbi betegségek, állandó gyógyszerelés ismerete, oltási anamnézis, átvészelt fertőző betegségek
- b) korábbi betegségek, családban előforduló betegségek, allergia, állandó gyógyszerelés ismerete, átvészelt fertőző betegségek
- c) korábbi betegségek, családban előforduló betegségek, allergia, állandó gyógyszerelés ismerete, oltási anamnézis
- d) korábbi betegségek, családban előforduló betegségek, allergia, állandó gyógyszerelés ismerete, oltási anamnézis, átvészelt fertőző betegségek

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekegyorvostarsasag.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

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

Csak e-könyvként rendelhető!

Oldalszám: 256 oldal ■ Legendus ára: 1800 Ft

További e-könyveinket keresse a honlapunkon: <https://www.semmelweiskiado.hu/termek/e-konyvek>

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

A COVID-19 etiológiája, járványtana és klinikuma – gyermekgyógyászati vonatkozások

Nyul Zoltán dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermekinfektológiai Osztály, Pécs (Klinikai igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Nyul Zoltán dr.

7624 Pécs, Nyár utca 8.

E-posta: nyul.zoltan@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A világméretűvé váló SARS-CoV-2 járvány alapvető hatással van életünk számos aspektusára és súlyos kihívás elé állítja az egészségügyi ellátórendszereket világszerte. A terápiás lehetőségek korlátozottak. A járvány megfékezésének jelenleg egyedüli eszköze a járványügyi korlátozó intézkedések, amit a védőoltások széleskörű alkalmazása tud hosszabb távon megváltoztatni. A gyermekek kevésbé fogékonyak a fertőzésre és az jellemzően enyhe formában zajlik. A közlemény elsősorban gyermekgyógyászati perspektívából foglalja össze röviden a COVID-19 etiológiáját, epidemiológiáját és klinikumát.

KULCSSZAVAK COVID-19, SARS-CoV-2, etiológia, epidemiológia, tünettan

Bevezetés

A humán koronavírusok (HCoV) okozta megbetegedések a leggyakoribb vírusfertőzések közé tartoznak. Közülük négy törzs, az úgynevezett „közönséges légúti koronavírusok” (HCoV-229E, -NL63, -HKU1 és HCoV-OC43) régóta jelen vannak enyhe lefolyású megbetegedést (többnyire közönséges náthát) okozó patogénekként. E törzsek az akut felső és alsó légúti fertőzések miatt hospitalizált gyermekek 4–6%-ában, ambuláns betegek körében 8%-ban fordulnak elő (1). Jellemző a szezonális megoszlás, a fertőzések az északi féltekén a téli, tavaszi hónapokban halmozódnak. A HCoV-229E és a HCoV-OC43 esetében 2–4 éves ciklusokat írtak le (2). Ellentétben egyéb légúti vírusokkal, a HCoV relatív prevalenciája nem csökken az életkor előrehaladtával (3). 2002-ben egy új koronavírus, a SARS-CoV bukkant fel Kínában és gyorsan 29 országra terjedt, mintegy 8000 megbetegedést és 774 halálos áldozatot követelve. A SARS-CoV-fertőzés súlyos alsó légúti megbetegedésben nyilvánult meg. A halálozási arány 6–17%-os volt, gyermekkori halálozás nem fordult elő (1, 4). 2012-ben ismét újabb koronavírus jelent meg (MERS-CoV) Szaúd-Arábiában, mely a SARS-hoz hasonló klinikai képpel, de magasabb magas halálozási rátával (20–40%) járó megbetegedéseket okozott. A járvány 27 országban összesen 2494 fertőzésért és 858 halálozásért volt felelős (5). Idővel a SARS- és MERS-CoV későbbi generációinak a terjedési képessége lecsökkent, ezek a vírusok nem tudtak tartósan fennmaradni a humán populáció-

ban. SARS-előfordulást 2004 óta nem jelentettek, a MERS-CoV dromedárokból, mint rezervoírból, jelen van.

2019 decemberében jelentős mortalitással járó súlyos alsó légúti megbetegedést okozó tömeges fertőzés jelent meg Kínában, Wuhan városában, melynek hátterében egy új, a későbbiekben SARS-CoV-2-nek nevezett koronavírus azonosítottak. A betegség elnevezése COVID-19. A szigorú, de megkésett járványügyi intézkedések, bár idővel helyileg kontrollálták a járványt, a nemzetközi terjedését nem tudták megakadályozni. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 2020 március közepén a járványt pandémiának minősítette. Az első év végére a regisztrált esetek száma világszerte 75 000 000, a COVID-19 okozta halálozás 1 600 000 felett van. Gyermekkorban a fertőzés többnyire enyhe lefolyású, a halálozás ritka.

A kórokozó

A SARS-CoV-2 a Coronaviridae család Orthocoronavirinae alcsaládjának tagja. Emberi megbetegedést az alcsaládon belül hét faj okoz: az Alphacoronavírus nemzetségbe tartozó HCoV-229E és HCoV-NL63, valamint a Betacoronavírus nemzetségbe sorolt HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS és a SARS-CoV2 (6, 7). A koronavírusok egyszálú pozitív RNS-láncal rendelkező vírusok; örökítőanyaguk a legnagyobb méretű az ismert RNS-vírusok között. A nukleoproteinnal stabilizált RNS-t lipidburok ve-



szí körül. Az RNS által kódolt poliproteint proteázok hasítják számos szerkezeti, nem-strukturális (NSP) és járulékos fehérjére. A strukturális fehérjék közül legfontosabb a burok által dokkolt és trimer formában jelenlévő S-glikoprotein (spike-protein), amelynek a megjelenése adta a család elnevezését. Ez a fehérje felelős sejt felszíni receptorokhoz való kapcsolódásért, és ez a protein a neutralizáló antitestek célpontja (8). A patogenitásban fontos szerepet játszik az NSP1 fehérje, amely fokozza a virális génexpressziót és gátolja a gazdasajt saját fehérjeszintézisét, gátolva a fertőzött sejtek természetes immunválasz általi eliminációját (9).

Hasonlóan az egyéb RNS-vírusokhoz, az RNS ket-tőződésekor magas a mutációs ráta, valamint az eltérő koronavírusok közötti rekombináció előfordulása. A koronavírusokat ez a genetikai variabilitás teszi képessé a különböző fajok közötti határok átlépésére és az új fajhoz való adaptálódásra és magyarázza széleskörű elterjedtségüket (7). Elsődleges gazdaszervezeteik a denevérek, de számos egyéb emlősfajban, madarakban, sőt hüllőkben is előfordulhatnak. Ez utóbbiak, mint köztes gazda játszanak szerepet az emberre történő átvitelben. A SARS-CoV-2 genetikailag közelebb áll egy denevérfaj CoV-ához (RaTG13, 96,2–99,9%-os genetikai egyezés), mint a SARS vagy MERS vírusokhoz (10). A denevérről emberre történő átvitelben intermedier gazdaszervezetként a tobzoska (*Manis pentadactyla*, pikkelyes rovarevő emlős) szerepe merült fel (11).

Patogenezis

A virális S-protein az angiotenzin-konvertáló enzim-2 fehérjéhez (ACE-2) mutat affinitást, és ezt használja a sejtbe való belépéshez (12). Az ACE-2 megtalálható a gastrointestinalis traktusban, az artériák simaizomsejtjein, a myocardiumban, a vesetubulusokban, továbbá a felső légutak epithel-sejtjeiben (többek között a szaglóhámában is), magas denzitással az orrgaratban, valamint a tüdőben a II. típusú pneumocytákon. Ez a széles szöveti megoszlás is felelős lehet a többszervi érintettségért és a nem-respiratorikus tünetekért (13). Diabétisben és artériás hypertóniában emelkedett az ACE2 expressziója. Hasonlóan más légúti vírusfertőzésekhez, a T-lymphocyták fertőződése következtében lymphopenia jelentkezhet, amelyet tovább súlyosbít a kialakuló proinflammatorikus egyensúlyeltolódás. A vírusszám emelkedésével a tüdőben megbomlik az endothel-epithel barrier, mononuclearis sejtek és macrophagok infiltrálják az interstitialis és alveolaris teret. Az aktiválódó természetes immunválasz, a szabad gyökök, proteázok felszabadulásával, szöveti oedemával, thrombocyt- és az alvadási kaskád aktivációval

tovább súlyosbítja a tüdőkárosodást. A tüdőoedema, sejt necrosis és a surfactanthiány miatti hialinmembrán adja a CT-n látható tipikus tejüveg-homályokat és eredményezi az akut respiratorikus szindrómát (ARDS). Az endothelialis barrierkárosodás, az alveoloarteriás oxigéntranszport zavara, az oxigéndiffúzió zavara együttesen alkotja a COVID-19-fertőzés jellemzőit. Súlyos esetben konzumpciós coagulopathia lép fel. A vírusfertőzés direkt citotoxikus hatása, az immun-disreguláció következtében fellépő proinflammatio, „citokinvihar”, thrombusképződés tovább rontja a gázcserezavar miatti perifériás hypoxiát és vezet többszervi elégtelenséghez (7, 8).

A COVID-19 epidemiológiája

A COVID-19 lappangása átlagosan 5,2 nap (2–14 nap). A fertőzőképesség a tünetek megjelenése előtt 48–72 órával kezdődik, a lappangási idő végén, a tünetek kezdetével egyidőben tetőzik, majd a betegség első hetében folyamatosan csökken. Tünetmentes fertőzöttek ugyanúgy képesek a vírus továbbadására. A virális RNS a felső légutakból átlagosan 17 napig (95%CI: 15,5–18,6, max. 83 nap), az alsó légutakból 14,6 napig, székletből 17,2 napig (95%CI: 14,4–20,1, max. 126 nap) detektálható. A hosszú vírusürítés és a PCR-vizsgálattal magas virális kópiaszám ellenére, a betegség kezdetét követő 9. nap után tenyésztethető, vagyis fertőzést okozni képes vírus már nem mutatható ki (14). A vírus elsődlegesen közvetlenül cseppfertőzéssel (köhögés, tüsszögés, beszéd, aeroszolképzés), illetve indirekt módon, kéz, tárgyak közvetítésével terjed. Egy fertőző személlyel történő hosszabb (15 perc, 2 méteren belül) vagy egy köhögő beteggel történő rövidebb érintkezés a vírusátvitel fokozott kockázatával jár együtt, míg a tünetmentes fertőzöttel való rövidebb expozíció kisebb valószínűséggel okoz fertőzést (8).

Egy kórokozó közösségi terjedési potenciálját az alap szaporodási ráta (reprodukciós index R_0) jellemzi, amely azt írja le, hogy egy fertőzött személy átlagosan hány további egyénnek közvetíti a patogént. A SARS-CoV-2 esetében ez az érték 2,87 (15). Az R_0 ugyanakkor nem egyenletes eloszlású; sok beteg nem adja tovább a fertőzést, míg egyes fertőzöttek („szuperterjesztők”) 18–22 másodlagos infekciót okoznak. A gyermekek jellemzően nem „szuperterjesztők”.

A gyermekek aránya a járványban alulreprezentáltak. A kezdeti kohorszokban az igazolt esetek 1–2%-a volt 18 év alatti. A gyermekek korcsoport szerinti megoszlása nem egyenletes, a SARS-CoV-2-pozitivitás magasabb az idősebb gyermekek és az egy év alattiak körében (15–17 év 32%, 10–14 év 27%, 5–9 év 15%, 1–4 év 11%, <1 év 15%, medián



11 év. A diagnosztikus tesztelés növekedésével idővel a 0–19 éves korúak aránya 5,2%-ra emelkedett (16). Az európai adatok szerint a 10 év alattiak az esetek 1,9%-át, a 10–19 évesek a 3,7%-át teszik ki (17). Az enyhe tünetek miatt gyermekeknél gyakran nem történik diagnosztikus vizsgálat, és ezért a fertőzés felismerés nélkül maradhat. Ez azonban csak részben magyarázza a gyermekek kisebb érintettségét. A kontaktkövetés, populációs szűrővizsgálatok és a szeroprevalencia vizsgálatok ugyanis azt igazolják, hogy a gyermekek betegséggel szembeni fogékonysága alacsonyabb, mint a felnőtteké. Egy háztartáson belüli expozíció esetén a 20 év alattiak mintegy negyed akkora valószínűséggel kapják el a fertőzést, mint a 60 év felettiek (18, 19). Ellentétben az influenzával, a gyermekek szerepe a vírus transzmissziójában is kisebb (18). A tanulmányok egyöntetűen azt mutatják, hogy egy háztartáson belül a gyermekek index esetként (vagyis először megbetegedetteként) csak ritkán szerepelnek, és ritkán okoznak másodlagos fertőzéseket (20, 21). A rendelkezésre álló bizonyítékok nem szólnak az mellett, hogy az iskolai közösségek kiemelt szerepet játszanának a vírus cirkulációjában. A gyermekek közötti transzmisszió korlátozott, a közösségi járványokban aránytalanul magasabb számban érintett a felnőtt személyzet. Az iskolai járványok korrelálnak a regionális háttérincidenciával (18, 20, 21).

COVID-19-pozitív édesanyák újszülöttjeinek 3%-ánál volt 48 órás életkorban SARS-CoV-2 kimutatható, és ekkor is tisztázatlan volt a fertőződés időpontja, ami a vertikális transzmisszió alacsony kockázata mellett szól. Nincs bizonyíték az anyatejjel történő átvitelre (22).

A pandémia előrehaladtával folyamatosan nő a vírus genetikai variánsainak száma, 2019 májusára 5775 eltérő változatot találtak (23). Különös jelentőséggel bír az S-protein egyik variánsa (D614G), mely idővel a domináns változattá vált. Ez a mutá-

ció a fiatalabb életkorral asszociált, magasabb vírusszámmal és nagyobb fertőzőképességgel jár együtt, ugyanakkor nem okoz súlyosabb klinikai képet és nem fokozza a mortalitást (24). Újabb fejlemény a B.1.1.7. vonal térnyerése, amely számos mutációt együttesen dokkoló S-proteint kódoló génváltozatot tartalmaz. Az S-protein variánsainak terjedése a járványügyi intézkedések szelekciós nyomása alatt alakul ki, tisztázatlan, hogy e jelenségnek van-e immunológiai vonatkozása. Ezen kívül számos egyéb fehérje esetében találtak mutációs „hot-spot”-okat, többek között a virális ribonukleázt (RdRp, NSP12) kódoló régióban is, amely az antivirális gyógyszerek támadáspontja (7).

Klinikai kép

A COVID-19 leggyakoribb tünetei 10 alattiak körében a láz (46%), köhögés (37%), fejfájás (15%), hasmenés (14%) és torokfájdalom (13%), 10 év felett a fejfájás (42%), köhögés (41%), láz (35%), izomfájdalom (30%), torokfájdalom (29%), légszomj (16%) és hasmenés (14%). A ritkább tünetek közé tartoznak a nátha, hányinger, hányás, hasi fájdalom, íz- és szaglászvesztés (25).

A COVID-19-fertőzéssel kapcsolatban gyermekeknél egy szisztémás gyulladással járó tünetegyüttes (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 – PIMS-TS vagy multisztémás gyulladással szindróma gyermekkorban – MIS-C) megjelenése volt észlelhető, mely kórkép illeszkedik az egyéb szisztémás gyulladással szindrómák (Kawasaki-betegség spektrum, toxikus shock szindróma) spektrumába (1. táblázat) (18, 26, 27). A kórkép heterogénnek tűnik, és egyelőre nincs nemzetközi konszenzus a betegség klasszifikációját illetően. Prezentációs tünetei az elhúzódó láz és a gastrointestinalis tünetek (hányás, hasmenés, hasi fájdalom). Az esetek

1. táblázat. Multiszisztémás inflammatorikus szindróma gyermekkorban (MIS-C) az Egészségügyi Világszervezet (WHO) kritériumai alapján (27)

Életkor (év)	0-19
Gyulladás	Láz és emelkedett gyulladási markerek 3 vagy több napon túl
Fő klinikai tünetek	Kettő az alábbiak közül: A) Kiütések vagy kétoldali nem-purulens conjunctivitis vagy mukokután tünetek (szájnyálkahártya, kéz, láb) B) Hypotensio vagy shock C) Myocardialis funkciózavar, pericarditis, valvulitis vagy coronariaérintettség (beleértve kóros echokardiográfia vagy emelkedett troponin- vagy N-terminális pro B-típusú natriuretikus peptid értékek) D) Coagulopathia (megnyúlt INR, APTT, emelkedett D-dimer) E) Akut gastrointestinalis tünetek (hasmenés, hányás vagy hasi fájdalom)
Kizárás	A gyulladás egyéb fertőzőes és nem fertőzőes okai
SARS-CoV-2 státusz	Pozitív T-PCR, antigén-teszt vagy szerológia; vagy COVID-19-pozitív beteggel történt érintkezés



40–45%-a kimeríti az inkomplett vagy komplett Kawasaki-szindróma kritériumait. Gyakori a myocarditis (58%) és shock (67%), coronariatágulatot mintegy 15%-ban találtak. A gyulladásos paraméterek jelentősen emelkedettek (CRP, d-dimer, ferritin, IL6), a cardialis érintettség jele a troponin-szint-emelkedés. A MIS-C incidenciájának csúcsa általában 2–4 hét késéssel követi a COVID-19 halmozódását. MIS-C-ben a SARS-CoV-2-fertőzést többnyire a szerológiai pozitivitás igazolja (26). A MIS-C mindazonáltal ritka, incidenciáját 2/10 000-re becsülik (18).

Egy angliai prospektív, multicentrikus vizsgálat 651, kórházi felvételt igénylő gyermek adatait elemezte (28). A leggyakoribb prezentációs tünetek a láz (70%), köhögés (39%), hányinger/hányás (32%) és légszomj (30%) voltak; az életkor növekedésével csökkent a láz, nátha és emelkedett a hányinger, hányás, hasi fájdalom és torokfájdalom előfordulása. A tünetek kapcsoltságának vizsgálata során három csoport (klaszter) volt elkülöníthető. A leggyakoribb klasztert a légúti tünetek alkották, köhögés, láz, légszomj, nátha, nehézlégzés tüneteivel. A szisztémás mucocutan-enteralis csoport jellemző tünetei a fejfájás, izomfájdalom, torokfájdalom, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, levertség, kiütések és kötőhártyagyulladás. E két fő csoport nem különült el élesen. A legritkább klasztert neurológiai tünetek, zavartság és konvulzió képezték. A kohorszban a leggyakoribb alapbetegségként (10% körül) neurológiai, hematológiai betegség vagy asthma fordultak elő.

A betegek 18%-a igényelt intenzív ellátást; 8% keringéstámogatásra, 9–9% noninvazív és invazív légzéstartámogatásra szorult. Intenzív ellátásra nagyobb arányban volt szükség egy hónap alatti és a 10–14 éves korcsoportban, a komorbiditás nem érte el ebből a szempontból a szignifikancia határát. Az intenzív ellátásra kerülő gyermekek prezentációs tünetei közül gyakoribb volt a hasmenés, conjunctivitis és tudatzavar; a MIS-C esetek kizárása után az elsődleges indikáció a légzészavar volt. Magasabb volt náluk az állapotrosszabbodást prognosztizáló kezdeti pontérték, mint teljes kohorszban [Pediatric early warning signs (PEWS) 5 vs. 3], valamint a hematológiai (thrombocytopenia, neutrophilia), biokémiai (emelkedett CRP) és radiológiai abnormalitások előfordulása. MIS-C kritériumainak megfelelő betegek ötször nagyobb

valószínűséggel igényeltek intenzív ellátást és gyakoribb volt náluk a thrombocytopenia, lymphopenia, neutrophilia és emelkedett kreatinin. A MIS-C csoportban az SARS-CoV-2 PCR 56%-ban volt pozitív (akut fertőzés); 44%-ban csak az antitest-pozitivitás igazolta a fertőzést. Az összesített mortalitás 1%-os volt (6/627); a halálesetek fele komplex szívfejlődési rendellenességgel született éretlen, szepszikus újszülötteknél, a többi neurológiailag súlyosan károsodott vagy immunszupprimált és szepszikus 15–18 éveseknél következett be (28).

A gyermekkori SARS-CoV-2-fertőzés ambuláns kezelése általában tüneti. A súlyos fertőzések, illetve a MIS-C kezelési lehetőségeinek (szupportív terápia, antivirális, monoklonális antitest terápia, immunmoduláns és immunszuppresszív kezelés), valamint a diagnosztika részletes taglálása meghaladja jelen ismertetőnk kereteit.

Protektív tényezők gyermekkorban

A gyermekek alacsonyabb érintettségének és a COVID-19-fertőzés enyhébb lefolyásának oka nem tisztázott, erre számos elmélet próbál magyarázatot adni. A protektív tényezők között szerepelnek az ACE2-receptorok alacsonyabb expressziójának, a természetes és adaptív immunitásnak, a mikrobiom gyermekkori sajátosságai, a gyakoribb koinfekciók, a magasabb melatoninszint, valamint a gyermekkori védőoltások járulékos hatásai (8, 29). Az immunrendszer elsődleges szerepére utal, hogy esetenként még az előtt képes a gyermekek szervezete eliminálni a kórokozót, hogy az jelentős számban replikálódhatna. A gyermekek erősebb és robusztusabban reagáló veleszületett immunrendszerrel rendelkeznek („trained immunity”), továbbá magasabb a naiv T-lymphocyták aránya, mely tényezőknek szerepe lehet a korai hatékony immunválaszban (8, 30). Valószínű, hogy több tényező együttesen felel a kedvezőbb epidemiológiai és klinikai képért. Mivel e sajátosságok a gazdaszervezethez köthetők, nem valószínű, hogy a vírus későbbi mutációi (legalábbis az S-proteint érintőek) lényegesen befolyásolnák a gyermekkorban tapasztalt alacsonyabb előfordulást és kedvezőbb kórlefutást.

Summary

Etiology, epidemiology and clinical features of COVID-19: paediatric aspects

Zoltan Nyul; University of Pécs, Department of Paediatrics

The SARS-CoV-2 rapidly spreading across the globe has profoundly affected many aspects of our life and confrontates globally the health care systems with severe challenges. The therapeutic options are limited. To contain the pandemic is still relied on epidemiological restrictive measures, that only can be changed in the long term by large-scale



vaccination programs. Children are less vulnerable to the infection and they typically have milder disease course. Our paper gives a short overview of the etiology, epidemiology and clinical features of the COVID-19 disease, primarily from paediatric perspective.

KEYWORDS COVID-19, SARS-CoV-2, etiology, epidemiology, symptoms

Irodalom

- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(5):355–68.
- Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010; 48(8):2940–7.
- Cabeça TK, Granato C, Bellei N. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7(6):1040–7.
- Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med* 2004; 141(9):662–73.
- de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 2013; 87(14):7790–2.
- ICTV 9th Report (2011). https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/22/coronaviridae
- Santacrose L, Charitos IA, Carretta DM, De Nitto E, Lovero R. The human coronaviruses (HCoV) and the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *J Mol Med (Berl)* 2020; 1–14.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324(8):782–93.
- Thoms M, Buschauer R, Ameismeier M, et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science* 2020; 369(6508):1249–55.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395(10224):565–74.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* 2020; 30(7):1346–51.e2.
- Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res* 2019; 105:93–116.
- Tizaoui K, Zidi I, Lee KH, et al. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Int J Biol Sci* 2020; 16(15):2906–23.
- Muge Cevik, Matthew Tate, Ollie Lloyd, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*, 2020 Nov, [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5).
- Billah MA, Miah MM, Khan MN. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS One* 2020; 15(11):e0242128.
- COVID-19 Clinical Response Team. Coronavirus disease 2019 in children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:422–6.
- EUCDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK-eleventh update, 10 August 2020. Stockholm: EUCDC; 2020.
- Munro APS, Faust SN. COVID-19 in children: current evidence and key questions. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33(6):540–7.
- Jing QL, Liu MJ, Zhang ZB, et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(10):1141–50.
- Ludvigsson JF: Children are unlikely to be the main drivers of the COVID-19 pandemic—a systematic review. *Acta Paediatrica* 2020; 10.1111/apa.15371
- Merckx J, Labrecque JA, Kaufman JS. Transmission of SARS-CoV-2 by Children. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(33-34):553–60.
- Sheth S, Shah N, Bhandari V. Outcomes in COVID-19 Positive Neonates and Possibility of Viral Vertical Transmission: A Narrative Review. *Am J Perinatol* 2020; 37(12):1208–16.
- Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ* 2020; 98(7):495–504.
- Volz E, Hill V, McCrone JT, et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell* 2020; S0092-8674(20)31537-3.
- Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(24):759–65.
- Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(11):e276–e288.
- WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020 Aug 27; 370:m3249.
- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child* 2020:archdischild-2020-320338. Epub ahead of print
- Nogrady B. How kids' immune systems can evade COVID. *Nature* 2020; 588(7838):382.

Útravaló tudnivaló

- A SARS-CoV-2 a humán populációban jelentős terjedési potenciállal és magas mutációs rátával rendelkezik.
- A betegség fertőzőképessége a tünetek megjelenése előtt és a tünetek alatt a legmagasabb, a 9. nap után fertőzőképesség kockázata a légúti minták hosszabb PCR-pozitivitása ellenére elhanyagolható.

- Gyermekkorban a fertőzés általában enyhe tünetekkel zajlik. A klinikumot elsődlegesen jellemző légúti tünetek mellett gastrointestinalis panaszok fordulnak elő gyakrabban. A betegség akut szakaszában és lezajlását követően is jelentkezhet szisztémás gyulladásos szindróma (MIS-C).
- A betegség kisebb arányú előfordulása és a kedvező klinikai lefolyása gyermekkorban valószínűleg több tényező eredője, amelyben a gyermekkor immunológiai sajátosságai kiemelt szerepet játszhatnak.

Tesztkérdések

1. Melyik sejtfelszíni receptorhoz kötődik a SARS-CoV-2 vírus?

- Fc-receptor
- angiotenzin konvertáló enzim 2 receptor
- hisztamin-1-receptor
- Inzulinreceptor

2. Melyek a leggyakoribb tünetek COVID-19-fertőzésben gyermekkorban?

- MIS-C tünetegyüttes
- íz- és szaglásvesztés
- láz és köhögés
- hasmenés, hányás

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!

Ingyenesen letölthető szakmai folyóiratok

ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata



www.semmelweis kiado.hu

HIV-betegség gyermekkorban

Pék Tamás dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

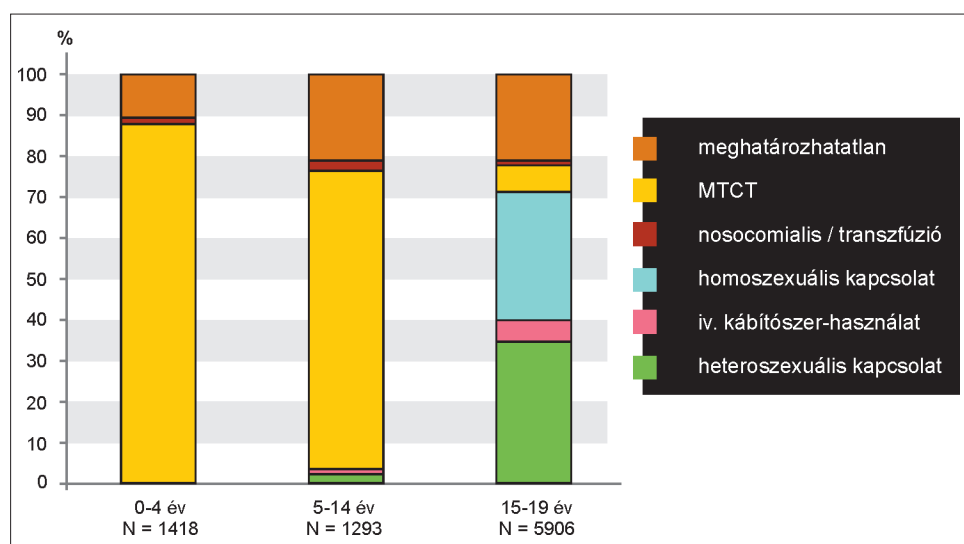
Pék Tamás dr.

1083 Budapest, Bókay János u. 53-54

E-posta: pek.tomi@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzett immunhiányos szindrómában szenvedő gyermekek prevalenciája Magyarországon igen alacsony, de évente 1–2 új esettel számolnunk kell. A betegség bármelyik életkorban manifesztálódhat, hazánkban perinatalisan akvirált esetek fordulnak elő. Az elmúlt évtizedekben jelentősen kibővültek a kezelés lehetőségei, ma már minden adott, hogy az időben felismert gyermekek teljes értékű, egészséges életet élhessenek és HIV-negatív gyermekeik szülessenek.

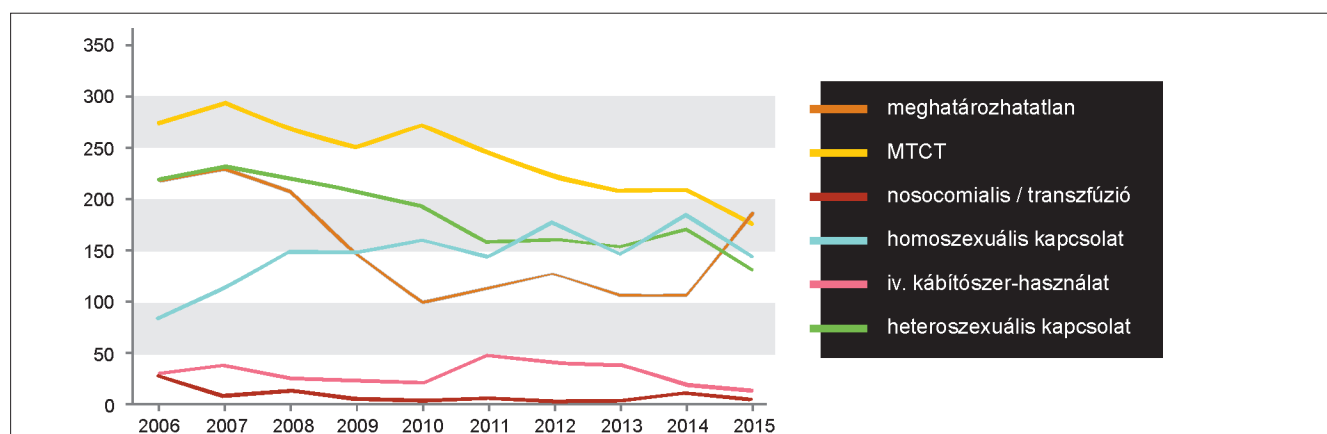
KULCSSZAVAK HIV, AIDS, HAART



A fertőzés epidemiológiája és a demográfiai adatok

Napjainkban világszerte körülbelül 38 millió HIV-fertőzött él, becslések alapján közülük 3,6 millió tizenhét év alatti, más adatok szerint 1,7 millió a tizenhat év alatti. Évente nagyjából 400 ezer az új megbetegedések becsült száma [150 ezer gyermek (<14 év) és 250 ezer serdülő (14–18

1. ábra: A fertőzés módja a gyermekek és a kamaszok körében (0–19 év) a 2006–2015 közötti időszakban Európában (N=8617)



2. ábra: A fertőzés módjának változásai a gyermekek és kamaszok körében (0–19 év) a 2006–2015 közötti időszakban Európában (N=8617)



év)]. A fejlett országokban a fertőződés módja elsősorban vertikális (MTCT: Mother-To-Child-Transmission), a fejlődő országokban azonban emellett továbbra is számolni kell a parenteralis (vér, vérkészítmény, szennyezett fecskendő), illetve szexuális úton történő megfertőződéssel (1. és 2. ábra). Jó hír, hogy az elmúlt 20 évben a 0–14 év közötti korcsoportban 70%-kal csökkent az új megbetegedések száma globálisan. Európában 2015-ben 787 új gyermek-esetszámot jelentettek, ami az összes fertőzöttnek 2,6%-a (29 747).

Újszülöttkori HIV-betegség

A vertikális transzmisszió létrejöhet terhesség során, a szülés kapcsán, valamint postnatalisan, anyatejes táplálás mellett (1. táblázat). A vertikális átvitel kockázata azokban a régiókban, ahol az antiretroviralis készítmények általánosan rendelkezésre állnak, drámaian lecsökkent. Kelet-Európában és Közép-Ázsiában a várandósok 46%-a részesül specifikus kezelésben, és az MTCT 15%-ra tehető. A legrosszabb helyzet Dél-Ázsiában van, ahol a terhesek alig harmada részesül kezelésben (38%) és az MTCT 27%. Ezzel szemben Nyugat- és Közép-Európában, valamint az Egyesült Államokban a várandósok majdnem 100%-a kap gyógyszert és az MTCT 1% alatt van. A fentiekből következik, hogy a fejlett országokban – így Magyarországon is – az újonnan diagnosztizált gyermekek úgy fertőződnek a magzati életszakaszban, hogy akkor az anyai HIV-betegség még nem ismert, sőt nemegyszer a gyermekeknél diagnosztizált szerzett immunhiányos szindróma után derül fény az anyai betegségre is. Az átvitel kockázata elsősorban az aktuális anyai víruskópia számától (Viral Load, VL) függ. A harmadik trimeszterben végzett PCR-vizsgálat jó prediktív értékkel jelzi az újszülött betegségét. Míg 100 000/μl kópiaszám felett több mint 30% a transzmisszió kockázata, a jól kezelt várandósoknál ez az érték gyakorlatilag 0%. A fejlett országokban, ahol az alternatív táplálási lehetőségek megoldottak, az anyatejes táplálás továbbra sem javasolt, bár a szigorú tiltás az utóbbi időben kissé mérséklődött. Korábban abszolút kontraindikációt jelentett az anyai HIV-betegség, a

legutóbbi ajánlások már kissé megengedőbbek, és ahol rendelkezésre áll a rendszeres VL mérés, valamint az anyai kópiaszám 0, akkor a szoptatás megengedhető. A fejlődő országokban továbbra is az anyatejes táplálás az elsődleges – tápszerek hiányában –, amely mint láttuk, sajnos hozzájárul az incidencia növeléséhez is. MTCT gyanúja esetén az újszülött BCG oltásban csak a betegség kizárását követően részesülhet. Alacsony kockázatú esetekben, amennyiben az anyai kópiaszám 0 (hazánkban jellemzően ez a helyzet), a megszületést követően az újszülöttet posztexpozíciós profilaxisban kell részesíteni zidovudinnal. A gyógyszert 4 órán belül, de legkésőbb 24 órán belül el kell kezdeni, mellékhatása gyakorlatilag nincs, könnyen adagolható koraszülöttekben is. 48 órán túl már nincs bizonyított hatása. A kezelés létjogosultsága anyai viraemia hiányában megkérdőjelezhető, de placebo kontrolllos randomizált vizsgálatok elvégzéséhez nem lenne könnyű etikai engedélyt szerezni. Jelenleg ez a gyógyszer szirup formájában, hazánkban egyedi importtal szerezhető be. A megszületést követően PCR-vizsgálattal lehet a fertőzést kizárni. Az első vizsgálat kéthetes korban történik. Amennyiben ezen vizsgálat során HIV RNS nem detektálható, a megkezdett terápiát hat hetes korban fel lehet függeszteni. Az utolsó adag gyógyszer bevitelét követően 2 héttel, majd 4–6 hét múlva kell ismételt PCR-vizsgálatot végezni. Amennyiben a három vizsgálat eredménye negatív, a csecsemő a BCG oltást megkaphatja, és nem fertőzöttnek tekinthető. A későbbiekben másfél éves kor körül javasolt még szerológiai vizsgálat a kisdnedél. Az ezen életkorban időnként észlelhető antitest-pozitivitás általában nem jelent fertőzést, hanem az ún. késői szeroreverziónak jelenségével állunk szembe, mely oka nem teljesen ismert, de az anyai proteázgátlók használatával is összefüggésben állhat. Ezekben az esetekben ismételt PCR-vizsgálatot kell végezni, majd ennek negativitása esetén a vizsgálatot 24 hónapos kor körül meg kell ismételni. Egy Thaiföldön történt vizsgálat során, ahol 2000 és 2014 között meghatározták a nem fertőzött gyermekek ellenanyagait, azt találták, hogy 18 hónapos korban korábban (2012-ig) 96,5% volt szeronegativitás. 2013 és 2014-ben azonban csak 79,1%-ban, bár az is igaz, hogy 2013-ban a vizs-

1. ábra: A százalékok nagymértékű szórásának okai az anyai CD4-szám/VL, anyatejes táplálás időtartama

HIV-betegség átvitelének ideje	Szoptatás mellőzése esetén (%)	Szoptatás 6 hónapos korig (%)	Szoptatás 18–24 hónapos korig (%)
Terhesség során	5–10	5–10	5–10
Születéskor	10–15	10–15	10–15
Szoptatás alatt	0	5–10	15–20
Összesen	15–25	20–35	30–45



gált tesztben is változás történt, a korábban harmadik generációs tesztek negyedik generációsok váltották fel, amelyeket hazánkban is alkalmazunk. 2 éves korra valamennyi vizsgált gyermek szeronegatívvá vált. Beteganyagunkban az elmúlt 10 évben (45 újszülött) két gyermeknél találtunk késői szeroreverziót, mindkettőjükénél negatív lett a PCR-vizsgálat, és mindkettőjük két éves korukra szeronegatívvá vált. Érdekes, hogy egészen a közelmúltig az újszülöttek posztexpozíciós profilaxisa volt az egyetlen olyan indikáció, amikor egy hatóanyagot alkalmaztunk önmagában a (feltételezett) HIV-betegség ellen. Az antiretroviralis készítményekkel szemben gyorsan kialakuló rezisztencia lehetősége miatt általában minimum két (de inkább három és bizonyos esetekben négy) hatóanyag kombinációját kell használni. Egyéb esetekben posztexpozíciós profilaxis (pl. tűszúrásos baleseteknél) is csak akkor szükséges, ha ismert HIV-pozitív beteg váladékával történt a bőrön áthatoló sérülés, de abban az esetben is kombinációt kell használni. (Nagyjából egy éve engedélyezték preexpozíciós profilaxisra a dolutegravirt önmagában, azonban ennek az igénye elsősorban nem a gyermekkorú populációra jellemző. Magyarországon 100%-os támogatásra nem is írható fel preexpozíciós profilaxisra.)

A HIV-fertőzés lefolyása; stádiumok

A természetes lefolyás alapján négy stádium különböztethető meg. Az **első**, amely a fertőződést követően 3–6 hét múlva alakul ki, az akut HIV tünetegyüttes (akut retroviralis szindróma). Ez a szakasz többnyire mononucleosis szindrómával (láz, nyaki nyirokcsomó megnagyobbodással, torokfájással, izomfájdalmakkal, kiütéssel) jár. A tünetek egy-két héten belül spontán szűnnek. Ez a stádium gyermekkorban jellemzően nem észlelhető. A **második szakasz** a krónikus tünetmentes HIV-betegség. Ebben a szakaszban az immunrendszer még jól működik, noha a vírusreplikáció folyamatos, a CD4+ lymphocyták száma folyamatosan csökken. A **harmadik szakasz** a tünetes HIV-betegség mely 2–3 évig tart, majd ezt követi a kifejezett HIV-betegség, az **AIDS stádium**.

A klinikai gyakorlatban a *WHO stádiumbeosztása* használható. Az **egyed. stádiumba** a tünetmentes, valamint a tartós nyirokcsomó megnagyobbodáson kívül egyéb tüneteket nem mutató gyermekek tartoznak. A **második stádium** jellemző kórállapotai közé tartozik többek között a tartós hepatosplenomegalia, különböző bőrtünetek (pl. seborrhoeás dermatitis), kiterjedt molluscum contagiosum, visszatérő szájüregi fekélyes elváltozások, parotidduzzanat, herpes zoster, valamint visszatérő felső légúti fertőzések (otitis media, sinusitis).

A **harmadik stádiumra** a mással nem magyarázható krónikus hasmenés, illetve malnutritio, a visszatérő lázas állapotok, szájüregi candidiasis (kivéve az újszülöttkor), „oral hairy leukoplakia” jelenléte, visszatérő bakteriális tüdőgyulladások, TBC, akut nekrotizáló ulceratív gingivitis, valamint az egyéb okkal szintén nem magyarázható, egy hónapon túl is fennálló anaemia, neutropenia vagy thrombopenia jelenléte a jellemző. Ebben a stádiumban jelentkezhet a nem infekciós eredetű lymphoid interstitialis pneumonitis, mely gyakrabban figyelhető meg perinatálisan akvirált betegségben. A tünetek közül a tartós köhögés, nehézlégzés jellegzetes. Mellkasröntgen felvetheti a gyanút, de a diagnózishoz biopsia szükséges. A prognózis változó, de a hosszú távú mortalitás magas. Kezelésében szteroid jöhet szóba.

A **negyedik stádiumban** jelentkeznek az opportunista fertőzések, tumorok. Gyakori a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia, visszatérő súlyos bakteriális fertőzések (empyema, osteomyelitis, meningitis), krónikus HSV-fertőzés, extrapulmonalis TBC, nyelőcső-candidiasis, Kaposi-sarcoma, központi idegrendszeret érintő toxoplasmosis, HIV-encephalopathia, CMV-retinitis.

A betegség előrehaladásának *üteme alapján* a betegeket az alábbi csoportokba lehet sorolni:

- Gyors progresszorok: már újszülöttkorban jelentkeznek a HIV-betegségre jellemző tünetek, az AIDS-stádium 1 éves kor előtt kialakul.
- Lassú progresszorok: a tünetek jellemzően kisgyermekkorban, de még 10 éves kor előtt jelentkeznek
- Hosszú távú non-progresszorok: több mint 10 éven keresztül tünetmentesek, az első tünetek a kamaszkorban, valamint felnőttkorban jelentkeznek
- Természetes kontrollerek (elitek): több mint 10 éven keresztül tünetmentesek, a víruskópiaszám bennük 50/μl (azaz határérték) alatti, akár egész életükben tünetmentesek lehetnek.

A fentiek jól érzékeltetik, hogy a tünetes HIV-betegség, AIDS-stádium valamennyi életkorban kialakulhat. Sokszor korábban egészségesnek tűnő, jól fejlődő gyermekeket érint. Hazánkban jelenleg tizenkét gyermeknél ismert a szerzett immunhiány, ami kimagaslóan alacsony szám egész Európában. Betegeink közül egy fertőződött transzfúzió kapcsán, Ukrajnában. A többiek MTCT fertőződtek. Abszolút értékben van annyi beteg nálunk, mint Szlovákiában vagy Horvátországban, de Ausztriában is már több az ismert fertőzött. Gondozott betegeink átlagéletkora a diagnózis megállapításakor 2,1 év volt, közülük a legfiatalabb másfél hónapos, a legidősebb 12 éves. A tizenkét gyermek közül két gyermeket vettünk gondozásba jó immunfunkciókkal, tünetmentes stádiumban, a szülőknél diag-



nosztizált betegség kapcsán. Nyolc esetben derült ki a gyermekekről AIDS-stádiumban a betegség (melynek kapcsán ezt követően a szülőknél is igazolódott a szerzett immunhiány – érdekesség, hogy egy esetben az apa ismert HIV-pozitív volt, de betegségét egészen addig el tudta titkolni, amíg gyermekét AIDS-szel kórisméztük, valamint gyógyszeres terápiában sem részesült a saját döntése kapcsán. Amikor a gyermek édesanyját a felnőtt ambulancián gondozásba vették, ott szembesült vele, hogy férje már évek óta ismert fertőzött). A további két gyermek az AIDS-stádiumban diagnosztizált gyermekek testvérei. A kombinált terápiának (HAART – Highly Active Antiretroviral Therapy) köszönhetően a még az AIDS-stádiumban diagnosztizált betegeinknél is megszűnt a viraemia, az immunfunkciók helyreálltak. Sajnálatos módon közülük hármat is érintett valamilyen formában a HIV-hez társuló encephalopathia (mérsékelt fokú mentális retardáció egy esetben, spasztikus paresis miatt kerekesszékre kényszerülő gyermek két esetben), utóbbi javulása természetesen nem várható. A többi gyermeknél minden adott, hogy teljes értékű életet éljenek.

Esetbemutató

Bár a kevés esetszám mindenképpen szembeötlő, biztosan vannak fel nem ismert esetek is. 2016 nyarán egy két év körüli gyermek hunyt el légzési elégtelenség következtében, a szerzett immunhiányos szindrómára csak halála előtt pár nappal derült fény. Ennek a gyermeknek a perinatalis kórelőzménye negatív volt. Csecsemőkorában súlyos atopiás bőrtünetek, valamint véres székletek jelentkeztek, melyek extenzíven hidrolizált tápszer bevezetése után megszűntek. Első kórházi kezelést igénylő betegsége hat hónapos korában jelentkezett, alsó és felső légúti tünetek miatt. Visszatérő felső légúti fertőzések miatt pulmonológiai gondozásba került, tartós inhalatív kortikoszteroid terápiában részesült. A kezelés mellett buccalis candidiasis jelentkezett, mely antifungális kezeléssel is nehezen volt uralható, ezért leukotriénantagonista kezelést kezdtek a szteroid helyett, melyek azonban érdemben nem javítottak tüneteiben. Másfél éves korában ismételt bőrtünetek jelentkeztek, melyek hónapokig fennálltak. Dysmorphiás jegyek alapján anyagcsere-vizsgálat történt negatív eredménnyel. Amikor két és fél éves korában egy hetek alatt fokozatosan progrediáló légúti infekciót követően légzési elégtelenség lépett fel és intenzív osztályra került, merült fel, hogy valamilyen alapbetegsége lehet a gyermeknek és az ekkor készült mikrobiológiai vizsgálatok igazolták a szerzett immunhiányt.

A gyermekkori HIV-betegség kezelése és gondozása napjainkban

Gondozott betegeink mindegyike antiretroviralis kezelésben részesül. A korábban az immunfunkciókhoz, kópiaszámhoz, társbetegségek meglétéhez kötött kezelési indikációt megszüntették, és négy éve már mindenkit javasolt kezelni, sőt, a minél korábban elkezdett kezelést preferálják, a legfejlettebb régiókban az ún. same day kezelési stratégiát követik, amikor a diagnózis napján már el is kezdik kezelni a beteget. Ezt az ajánlást egy több évig tartó, több országon átívelő vizsgálat előzte meg, amely a PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS) égisze alatt futott, és amelynek kapcsán egyértelműen bebizonyosodott, hogy a gyermekek 18 éves korukra csak akkor rendelkeznek a nem fertőzött egyénnel megegyező CD4+ lymphocytá számmal, ha azonnal megkezdik a kezelést. Ez az eredmény forradalmasította a kezelési stratégiát. A gyermekek kezelése több okból sem egyszerű. Sajnos hazánkban nem minden hatóanyagból áll rendelkezésre csecsemők és kisdedek által tolerálható formula (szirup), úgyhogy ezekben az esetekben porítani kell a gyógyszereket, amelyek biohasznosulása nem ugyanolyan, mint a szirupoké, továbbá az ízük sem túl jó, ami több évig alkalmazandó gyógyszernél szintén fontos tényező. Néhány országban léteznek rágótabletták, amikkel szintén az adherenciát tudják növelni, hazánkban ilyenek nincsenek. Elsővonalbeli kezelésre aktuálisan két NRTI (nukleozidanalóg reverz transzkriptáz gátló), valamint egy harmadik hatóanyag javasolt. A harmadik hatóanyag lehet NNRTI (nem nukleozidanalóg reverz transzkriptáz gátló), PI (proteázgátló) vagy integráz inhibitor. Az NRTI-k közül leggyakrabban abacavirt és lamivudint használunk, melynek fix kombinációja is a felnőtt kezelésének bázisgyógyszere. Az NNRTI-k közül gyermekeknél a nevirapine-nal van a legtöbb tapasztalat. A proteázgátlók szerepe egyre inkább csökken azzal párhuzamosan, hogy az integráz-inhibitorok egyre szélesebb körben javasoltak. Utóbbiak hivatalosan már 6 éves kortól adhatók, de folyamatban vannak vizsgálatok csecsemőkori alkalmazásnál is. Az integráz-inhibitorok mellékhatásprofilja kifejezetten kedvező, továbbá elegendő napi egyszer alkalmazni, ahogy az abacavirt és a lamivudint is, így a compliance is nagymértékben növelhető. További sikerként könyvelhető el, hogy az elmúlt évektől már hazánkban is elérhető az abacavir és a lamivudine szirup formájában. A legújabb trend felnőtteknél már az ún. „dual therapy” (lamivudin + dolutegravir), mely válogatott populációkban ugyanolyan hatékony, mint a hármas kombináció, viszont olcsóbb és még kevesebb mellékhatással kell számolni. Gyermekbetegekben is zajlik ennek a kivizsgálása. Aktuálisan



egy frissen felfedezett HIV-pozitív betegnek legalább 35 év jó életminőségű élet garantálható. Ez a szám természetesen sok lehet egy 40 éves korban felfedezett betegnél és nagyon kevés egy csecsemőnél. Ez a 35 év biztosan több, csak még nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat, hiszen a HAART kezelés önmagában nincs 35 éves. Bár jelenleg a gyógyszerek szedésének késői mellékhatásai sem nagyon ismertek, a fenti okból kifolyólag senki nem tudja, hogy mit tesz egy szervezettel 50 évnyi gyógyszeresedés, ezért is üdvözlendő lehet, a dual terápia alkalmazása azokban az esetekben, amikor lehetséges. A közeli és távoli jövőben jelenleg nem látszik olyan gyógymód, amely

véglegesen meg tudná gyógyítani ezt a betegséget, így a cél a minél kevesebb mellékhatással bíró hatóanyagok fejlesztése lehet. Jól beállított terápia mellett évente két alkalommal ellenőrizzük a vírus kópiaszámot és a CD4-számot. A kötelező védőoltásokat normál immunfunkció mellett megkaphatják, további valamennyi fakultatív oltás (köztük a szezonális influenza elleni vakcináció) javasolt. *Összefoglalva*, bár az AIDS továbbra sem gyógyítható, ha időben gondolunk rá, a betegség a jól korábban tartható, krónikus betegségek közé kerülhet. Korai kórismézés nyomán a betegek túlnyomó része kifogástalan életminőségre számíthat.

Summary

HIV infection in children

Pék, T. Semmelweis University, The 1st Department of Paediatrics

The prevalence of children with acquired immune deficiency syndrome is very low in Hungary, but we have to count with 1-2 new cases per year. The disease can manifest at any age, perinatally acquired cases occur in Hungary. Treatment options have expanded significantly in recent decades, and today everything is in place to ensure that children who are recognized in time can live full, healthy lives and have HIV-negative children.

KEYWORDS HIV, AIDS, HAART

Irodalom

1. Bamford A, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life Published online 2015 Feb 3. doi: 10.1111/hiv.12217
2. Chatpornvorarux S, et al. Delayed Seroreversion in HIV-exposed Uninfected Infants *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jan; 38(1):65-69. doi: 10.1097/INF.0000000000002196.
3. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/HIV-annual-surveillance-report-2019.pdf>

Útravaló tudnivaló

- Bár a magyarországi HIV-pozitív gyermekek perinatálisan fertőződnek, a betegség bármely életkorban manifesztálódhat.
- Valószínűleg jó néhány esetre soha nem derül fény.
- Rendszeresen szedett gyógyszerek mellett teljes értékű élhet élhető, amelyben a HIV-pozitív egyén nem fertőz meg másokat.

Tesztkérdések

1. Újszülöttkorban a feltételezett HIV-betegség az alábbi vizsgálattal zárható ki?

- a) gondos anamnézisérvétél
- b) fizikális vizsgálat
- c) újszülött-vérszérum PCR-vizsgálata
- d) újszülött-vérszérum ellenanyag vizsgálata
- e) anyai ellenanyag vizsgálat

2. Szerzett immunhiányos szindrómára utalhat:

- a) elmaradt súlyfejlődés
- b) opportunisták kórokozók által okozott fertőzések
- c) visszatérő zoster fertőzés
- d) egy hónapon túl is fennálló neutropenia, anaemia, thrombopenia
- e) valamennyi a fentiek közül

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



Az amoxicillin-klavulánsav mikrobiológiai tulajdonságai és klinikai alkalmazása

Tróbert-Sipos Diána dr.

Dél-pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest (Főigazgató: Vályi-Nagy István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Tróbert-Sipos Diána dr.

1097 Budapest, Albert Flórián út 5-7.

E-posta: dianasipos5@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az amoxicillin-klavulánsav kombinációt gyakrabban használják, mint az amoxicillint magában, bár bizonyos klinikai esetekben és területeken nem mindig kellően megalapozottan. A β -laktamáz nem termelő kórokozókkal szemben a klavulánsavval való kiegészítés indokolatlan. Az amoxicillin és a klavulánsav szűk arányú (pl. 4:1) kombinációját akkor ajánlott alkalmazni – Gram-negatív organizmus kóroki szerepét feltételezve –, amikor az optimális terápia érdekében mindkét hatóanyag magasabb és tartósabb koncentrációjára van szükség. Hangsúlyozandó továbbá, hogy az amoxicillin önmagában, klavulánsav nélkül kevesebb mellékhatással bír és nagy napi dózisban (akár 100 mg/ttkg/nap) alkalmazható.

KULCSSZAVAK amoxicillin, β -laktamáz-inhibitor, kombinációk, empirikus

Az amoxicillin és az amoxicillin-klavulánsav története

A β -laktámok csoportjába tartozó amoxicillint lassan fél évszázada használjuk a legkülönbözőbb bakteriális infekciókban. Magában és – a β -laktamáz-inhibitor – klavulánsavval kombinálva, a legszélesebb körben használt penicillinszármazékok világszerte.

A penicillin szűk spektruma és a vele szemben gyorsan kialakult rezisztencia vezetett ahhoz, hogy Gram-pozitív és -negatív kórokozókkal szemben is további baktericid hatású származékokat keressenek. Az első, klinikailag releváns derivátum az ampicillin volt, amit a Beecham Laboratórium tudósai fedeztek fel az Egyesült Királyságban, és hoztak forgalomba 1961-ben. Az ampicillin β -laktám-gyűrűjére kapcsolt hidroxilcsoport eredményezte az amoxicillinmolekula megszületését 1972-ben, mellyel a béltraktusból igen jól felszívódó, így per os is jól alkalmazható szert nyertek.

A klavulánsav felfedezése szintén a Beecham Laboratórium nevéhez fűződik, mely mérőföldkőnek bizonyult az aminopenicillinekkal szembeni egyik leggyakoribb rezisztenciamechanizmus (β -laktamáz-termelés) elleni küzdelemben. Bár maga is β -laktám, antibakteriális hatása elenyésző. Szuicid inhibitorként azonban irreverzibilisen és nagy affinitással kötődik a baktériumok termelte β -laktamáz enzimhez.

Az amoxicillin farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságai magában és kombinációban

Amoxicillin

Az amoxicillin kötődik a bakteriális sejtfal szintézisében esszenciális enzimeként működő penicillin-binding-protein- (PBP-) 1A-hoz, és inaktíválja azt. A sejtfal szerkezete gyengül, autolitikus enzimek szabadulnak fel, illetve a sérült sejtfal már nem képes tovább ellenállni a nagy belső ozmotikus nyomásnak, így a baktériumsejt feloldódik, elpusztul. A hidroxilcsoport az amoxicillint az ampicillinhez képest lipidoldékonyabbá tette, ezzel jelentősen megnöveli a biohasznosulását, a hatóidejét, és – néhány farmakodinámiás tanulmány szerint – megélénkíti a baktericid hatását is.

Az amoxicillin fiziológiás pH-n, vizes közegben teljesen disszociál, per os adagolás esetén gyorsan és jól szívódik fel. β -laktám antibakteriális szer lévén közismerten széles a terápiás indexe. Biohasznosulása egészséges, férfi önkéntesekben, az adagtól függően 77–93%, társbetegségekben szenvedő vagy idős beteg esetében ez vélhetően alacsonyabb. A 250 mg és 1000 mg közötti dózistartományban a biohasznosulás egyenesen aránylik az adag nagyságával. Ettől nagyobb dózisoknál azonban a felszívódás mértéke csökken. Hatékonyságát az étkezés nem befolyásolja. Megoszlási térfogata kb. 0,3–0,4 l/kg. A maximális plazmakoncentráció a bevételt követően 1–2 óra múlva mutatható ki.



A szérumszintekhez való kötődése kb. 20%-nyi. Gyorsan eléri a terápiás gyógyszer-szintet a szérumban, a tüdőszövetben, a hörgőváladékban, a dobüregi váladékban, az epében, a prosztatában, az izomban, a csontban, az ascitesben és a vizeletben is; ám a cerebrospinalis folyadékba gyenge a penetrációja. A hatékonyság az eloszlási térfogaton felül a kórokozó minimális inhibitor-koncentráció (MIC) értékétől is függ: pl. az adott penetráció mellett antibiotikum-koncentráció megfelelő lehet *Streptococcus* esetében, ám elégtelen az *Enterococcus*-nál és még inkább a *Staphylococcus*-nál. Az amoxicillin félleletideje nagyjából 1 óra. Túlnyomó többsége a vizeletben választódik ki változatlan formában, a hepaticus metabolizmusa kismértékű. Átjut a placentán, és kis százalékban kiválasztódik az anyatejbe is. Biztonsággal alkalmazható várandósok körében is. Újszülöttekben és főleg koraszülöttekben a renális elimináció fejletlensége miatt, továbbá bármely életkorban előforduló csökkent veseműködés esetén körültekintően kell adagolni. A β -laktámok esetében a klinikai és bakteriológiai siker legfontosabb farmakodinámiás paramétere az, hogy a szérumszint az adagolási időköz mekkora hányadában haladja meg az aktuális kórokozó MIC-értékét. Ezt nevezzük a β -laktámok időfüggő hatásának. A rövid felezési idejű amoxicillin esetében ezt csak úgy lehet elérni, ha a teljes napi dózist 3–6 részre osztva adagoljuk. A MIC 2–8-szorosánál magasabb szérumszint már nem hoz arányosan nagyobb baktériumölő hatást.

Klavulánsav

A klavulánsav szuicid inhibitorként kifejtve hatását, irreverzibilisen kötődik a β -laktamáz aktív részén lévő szerinhez. Ez szerkezeti változásokat eredményezve inaktíválja az enzimet, így az nem képes hidrolizálni az amoxicillin molekulát. Míg eloszlási tulajdonságai nagyban hasonlítanak az amoxicillinhez, felezési ideje is nagyjából 1 óra, egyéb farmakokinetikai tulajdonságokban különbözik. Elsődlegesen a májban metabolizálódik, csak 30–40%-a ürül változatlan formában a vizelettel, és több mint 30%-a kötődik szérumszintekhez. Fontos, hogy az orálisan alkalmazott klavulánsav esetében megnövekedett gastrointestinalis mellékhatásokkal kell számolni a szer enterocytá toxicitása miatt, ezért a β -laktamáz-inhibitorral való kiegészítés nagymértékben limitálja az amoxicillin maximálisan adható orális napi dózisát is. A klavulánsav ajánlott maximális napi adagja 375 mg, gyermekekben 12,5 mg/ttkg. Jelenleg kereskedelmi forgalomban csak amoxicillinnel (vagy külföldön még ticarcillinnel) kombináltan van jelen.

Amoxicillin-klavulánsav kombinációk

Az első amoxicillin-klavulánsav kombinációt 4:1 arányban alkották meg. Viszonylag kevés klavulánsavra volt szükség a β -laktamázok gátlásához, nagy affinitása miatt. Később a 7:1 arányt vezették be, főleg a klavulánsavval kapcsolatos toxicitás elkerülése, így a szükséges, emelt adagú amoxicillin bevétel érdekében.

Hazánkban jelenleg a forgalomban lévő szájon át alkalmazható kombinációs készítményekből 7:1, 4:1 és 2:1 arányúak állnak rendelkezésre. Bizonyos területeken szélsőséges 14:1 és 16:1 arányok is előfordulnak, azonban a változó arányú kombinációk klinikai és mikrobiológiai hatékonyságának összehasonlításáról elég kevés adat áll rendelkezésre.

Általánosságban elmondható, hogy Gram-negatív kórokozót feltételezve magas és tartós amoxicillin-, illetve klavulánsav-szintre is szükség van az optimális terápiához. Így ezen esetekben szűkebb arány (pl. 4:1) és gyakoribb adagolás (napi 3–4×) szükséges. Olyan Gram-pozitív kórokozók esetében, amelyeknek nagyobb az affinitásuk a klavulánsavhoz és alacsonyabb amoxicillin-koncentrációra is érzékenyek, a szélesebb arányú (pl. 7:1) kombinációk is elégségesek.

A baktériumok β -laktámokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai

Lásd az 1. táblázat.

1. táblázat: A bakteriális rezisztencia mechanizmusok a β -laktám antibiotikumokkal szemben

Rezisztencia mechanizmusok a β -laktámokkal szemben

- β -laktamáz-termelés
- Kötőfehérje- (PBP) változás
- A sejtfal permeabilitásának csökkenése
- Efflux pumpamechanizmus

A β -laktamázok klasszifikációja

Az Ambler-féle molekuláris beosztás szerint A-tól D-ig négy osztályba sorolják az enzimeket, aminosav szekvenciájuk alapján. Kezdetben csak A és B osztályt különböztettek meg: a szerin- β -laktamázokat és a metallo- β -laktamázokat, attól függően, hogy a β -laktám gyűrű megnyitáskor a szerinhez kapcsolódnak vagy Zn^{2+} -t használnak fel. A későbbiekben a szerin- β -laktamázok új csoportjait azonosították, melyek kevés szekvenciális hasonlóságot mutattak az A csoport enzimeivel. Így jöttek lét-

2. táblázat: A β -laktamázok egyszerűsített csoportosítása

A β -laktamázok csoportjai	Osztályaik	Típus	Szubsztrát	Példa enzim
Szerin- β -laktamázok	A	Szűk spektrumú β -laktamázok	Penicillinek (elsősorban az Enterobacteralesek termelik)	TEM-1
		Kiterjesztett spektrumú β -laktamázok (ESBL)	Széles spektrumú β -laktámok (pl. 3. generációs cefalosporinok)	SHV-2
		Szerin-karbapenemázok	Karbapenemek	KPC-1
	C	Cefalosporinázok	Cefalosporinok és a penicillinek	AmpC
	D	OXA típusú enzimek	Cefalosporinok, penicillinek és karbapenemek (<i>P. aeruginosa</i> és <i>A. baumannii</i> termelik)	OXA enzimek
Metallo- β -laktamázok	B	Metallo β -laktamázok	A legtöbb β -laktám, a karbapenemeket is beleértve	VIM-1

re a C osztályba tartozó cefalosporinázok (más néven AmpC β -laktamázok) és a D osztályt alkotó OXA β -laktamázok (2. táblázat).

Az amoxicillin inaktiválásáért felelős penicillinázok az A osztályba tartoznak. Ezen β -laktamázokat képes a klavulánsav hatékonyan blokkolni.

Egyes baktériumok, mint pl. a *Klebsiella* speciesek, már „veleszületetten” hordozzák a β -laktamáz kódoló kromoszomális géneket, így természetes rezisztenciával rendelkeznek az amoxicillinnel szemben. A β -laktamáz expressziós potenciál azonban megszerezhető is lehet, akár kromoszómamutációk révén, akár mobilis genetikai elemek horizontális transzfere révén, elsősorban plazmidokon keresztül. Sajnos a plazmidok gyakran többszörös rezisztenciáért felelős géneket (ún. rezisztenciaszigeteket) hordoznak (szemben a kromoszomális mutáns génekkel), így egyetlen konjugációs esemény is képes multirezisztenciát kölcsönözni a baktériumnak.

A legtöbb kiterjesztett spektrumú β -laktamáz (ESBL) is az A osztályba tartozik. A penicillinázaktivitáson kívül a szélesebb spektrumú (3. generációs) cefalosporinokat és monobaktámokat is bontó képességre tettek szert.

Mikrobiológiai spektrum és a klavulánsav-kiegészítés indikációja

A 3. táblázatban az amoxicillin és az amoxicillin-klavulánsav alkalmazásának legfőbb javallatai láthatók; megjelölve a leggyakoribb bakteriális ágenseket. A harmadik oszlopban az amoxicillin-klavulánsav-érzékeny törzsek önmagában amoxicillinre érzékeny hányadát (%-át) tüntettük fel.

A *S. pneumoniae*, a *S. pyogenes*, a B csoportú streptococcusok és – néhány igen ritka törzset leszámítva – az *E. faecalis* nem termelnek β -laktamáz, így velük szemben klavulánsavtartalmú kombinációs készítmény alkalmazása nem indokolt. (Továbbá *S. pyogenes*re amoxicillin sem indokolt.)

A *Klebsiella* speciesek veleszületetten hordozzák a β -laktamáz kódoló gént, így velük szemben az amoxicillin önmagában teljesen hatástalan.

Ajánlások, következtetések

Az amoxicillin-klavulánsav kombináció közkeletűségének oka régóta világos, hiszen a területen ellátható infekciók (légtúti, húgyúti és a nem súlyos/invazív bőr-lágyrész fertőzések) bakteriális kórokozóinak túlnyomó többségével szemben hatékony. Az alapellátásban messze a leggyakoribb indítéka antibakteriális szer használatának a légúti fertőzés, noha ez sok esetben nem helyeselhető. Az is gyakori, hogy a területen rendelt molekula gyakran nem első vonalbeli, még kevésbé, ún. elsőnek választandó antibiotikum. Egy Egyesült Államokban végzett vizsgálat szerint az alapellátásban az antibakteriális szerek megválasztása csak 50–80%-ban követi a terápiás útmutatókat, jellemzően gyermekeknél ez az arány kicsit jobb. Ugyanakkor Dél-Afrikában egy hasonló vizsgálat már csak 40%-os adherenciát talált a terápiás javaslatokkal összevetve. A non-adherencia fő tényezői a nem dokumentált diagnózis, a szükségtelen antibiotikum-felírás, az inkorrekt dózis, a rosszul megválasztott molekula és terápiás időtartam szerepelt. Hasonló vizsgálati eredmények Magyarországról nem állnak rendelkezésre, de valószínűleg az arányok hazánkban sem jobbak. Ideális körülmények között az antibakteriális szer felírását releváns mikrobiológiai mintavétel előzi meg, de ez sajnos gyakran nem valósul meg. Annak ellenére, hogy a korábban felsorolt kórképek gyakoribb bakteriális kórokozóinak egy része nem β -laktamáz-termelő, az amoxicillin-klavulánsav felhasználás bizonyos régiókban és populációkban mégis messze meghaladja az amoxicillinét és folyamatosan növekszik is. Ez rezisztenciát generál a β -laktámokkal és β -laktamáz-inhibitorokkal szemben, magukkal vonva a szuperszéles spektrumú antibio-



3. táblázat: Amoxicillin vagy amoxicillin-klavulánsav kezelést indikáló leggyakoribb infekciók, ezek leggyakoribb kórokozói, illetve az amoxicillin-klavulánsav-érzékeny törzsek magában amoxicillinre érzékeny %-a. (A lényegesen kevesebb információ tartalom miatt nem a hazai adatokat tüntettük fel.)

Klinikai szindróma	Leggyakoribb kórokozó baktériumok	Amoxicillin / amoxicillin-klavulánsav érzékenység (%)**
Pharyngitis	<i>S. pyogenes</i> <i>C. diphtheriae</i> <i>Fusobacterium</i> spp.	100 100 50
Otitis media/ Sinusitis/ Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	100 86 5–10 20–50 100
Húgyúti fertőzés	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>E. faecalis</i> B csoportú Streptococcusok	68 0 33 100 100
Bőr- és lágyrész-fertőzések (erysipelas, cellulitis)	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> Koaguláz-negatív Staphylococcusok <i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i>	100 20–50 30–75 100 68
Harapás	Streptococcusok Staphylococcusok Anaerobok <i>P. multocida</i> <i>C. canimorsus</i>	*
Csont- és ízületi fertőzés	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> Koaguláz-negatív Staphylococcusok <i>K. kingae</i>	20–50 100 30–75 74
Lyme-borreliosis	<i>B. burgdorferi</i>	100

* A harapásos sérülések esetén mindig polimikrobiális infekció valószínűsíthető. Elsőként választandó szer lehet az amoxicillin-klavulánsav. Érzékenységi adat nem áll rendelkezésünkre.

**Forrás: Huttner A, et al. Oral amoxicillin and amoxicilline clavulanic acid. CMI 2020 európai adatai és Matuschek E et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Kingella kingae*. CMI 2018

tikumok (cefalosporinok, karbapenemek) fokozott használatát is. A széles spektrumú antibiotikumok használata ráadásul nemcsak globális problémát okoz, hanem a beteget is veszélybe sodorhatjuk egy következő infekció esetén. A fent felsorolt körképekben ez azt sugallja, hogy lehetőség szerint empirikusan egymagában alkalmazzuk az amoxicillint. A klavulánsavkiegészítés további hátránya, hogy mellékhatásprofilja jóval kedvezőtlenebb, különösen a hasmenést kell kiemelni, ami súlyos is lehet. *C. difficile* fertőzés is gyakrabban társul amoxicillin-klavulánsavhoz, mint amoxicillinhez. A klavulánsav napi bevihető adagja a más β -laktámokéhoz képest szűk terápiás indexe miatt limitált, hozzáadása tehát jelentősen korlátozhatja az amoxicillin dózírását. Gyermekkorban a légúti fertőzések túlnyomó többsége vírusos eredetű. Baktériális etiológiájú lehet pl. az akut otitis media, valamint egyes alsó légúti fertőzések. Ezen esetekben

a *Pneumococcus* kóroki szerepét kell elsőnek feltételeznünk (kivéve az atípusos pneumoniákat), melyekre, mint láttuk, szükségtelen, sőt káros lehet a klavulánsavval kombinált amoxicillin (a rezisztencia nem hidrolizáló enzim termelésén nyugszik). Húgyúti fertőzés esetén, alacsony kockázatú (nem nosocomialis fertőzésben szenvedő, nem előkezelt és profilaxisban nem részesülő) betegnél az antibakteriális hatékonyságot tekintve elsővonalbeli szerként választható az amoxicillin-klavulánsav. A szintén hatékony harmadik generációs cefalosporinok (cefixim) előnye viszont a kedvezőbb mellékhatásprofil és a hosszabb felezési időnek köszönhető ritkább adagolhatóság. Súlyosabb bőr- és lágyrész-fertőzésben – noha az amoxicillin-klavulánsav in vitro többnyire hatékony – a *S. pyogenes* mellett a *S. aureus* törzsek valószínű részvétele miatt a kezelésre leginkább szóba jövő antibiotikum a hazánkban egyedülként hozzáférhető



első generációs orális cefalosporin, a cefalexin. A hazai első generációs orális készítmények elégtelen kínálata miatt második generációs molekula (cefprozil) is alkalmazható.

Összegezve, nagyon ritka, hogy egy gyermek területen szerzett infekciójában empirikusan az amoxicillin-klavulánsav lenne az elsőként választandó szer. Ugyanakkor, ha a kórkép etiológiája kellő biztonsággal nem ítélt meg (pl. nem gyógyuló otitis media), vagy kevert (Gram-pozitív/ Gram-ne-

gativ) infekció valószínűsíthető (pl. a harapásos sérülések, mandula körüli tályog, aspirációs pneumonia), az amoxicillin-klavulánsav ideális választás lehet. A magyarországi rezisztenciahelyzet tükrében az amoxicillin és a klavulánsav szűk arányú (pl. 4:1) kombinációját elsősorban Gram-negatív kórokozók feltételezésekor célszerű adni, Gram-pozitív baktérium esetén a szélesebb arányú (pl. 7:1) alkalmazása javasolható (kivéve a súlyos/invazív *S. aureus* infekciók).

Summary

Microbiological properties and clinical use of amoxicillin-clavulanic acid

Tróbert-Sipos D; South-Pest Central Hospital National Institute of Hematology and Infectious Diseases; Budapest

The combination of amoxicillin and clavulanic acid is used more often than amoxicillin alone, although in some clinical scenarios and areas it is not always well established. In those cases, when pathogens do not produce the β -lactamase enzyme, the addition of clavulanic acid is unnecessary. Gram-negative organisms require higher and more sustained levels of both amoxicillin as well as the clavulanic-acid component for optimal therapy; thus for clinical syndromes in which Gram-negative pathogens are causative, a narrower ratio (e.g. 4:1) is needed for efficacy. It should also be emphasized that amoxicillin, without clavulanic acid, has fewer side effects and can be used in higher doses (even up to 100 mg/kg/day).

KEYWORDS amoxicillin, β -lactamase inhibitor, combinations, empiric

Irodalom

1. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, et al. Oral amoxicillin and amoxicillineclavulanic acid: properties, indications and usage. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26:871–9.
2. <https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis>
3. <https://www.researchgate.net/beta-Lactamases-Ambler-Classificatio>
4. Gasson J, Blockman M, Willems B, et al. Antibiotic prescribing practice and adherence to guidelines in primary care in the Cape Town Metro District, South Africa. *S Afr Med J* 2018; 28;108(4):304–10.
5. Tell D, Engström S, Mölsted S. Adherence to guidelines on antibiotic treatment for respiratory tract infect. *BMJ Open* 2015; 5(7).
6. <https://medicalguidelines.msf.org/amoxicillin-clavulanic-acid-co-amoxiclav-oral>

Útravaló tudnivaló

- A klavulánsavnak súlyos gastrointestinalis mellékhatásai lehetnek.
- Az amoxicillin, klavulánsav nélkül, nagyobb dózisban alkalmazható.
- Bizonyos kórokozók esetében (pl. *S. pneumoniae*) a klavulánsavval történő kiegészítés indokolatlan, mert nem termelnek β -laktamázt.

Tesztkérdések

1. Az alább felsorolt baktériumok közül melyikre biztosan hatástalan az amoxicillin magában?

- a) *S. pneumoniae*
- b) *K. pneumoniae*
- c) *E. coli*
- d) *E. faecalis*
- e) *S. pyogenes*

2. Melyik klinikai szituációban ajánlott leginkább az amoxicillin-klavulánsav adása?

- a) harapásos sérülés
- b) otitis media
- c) Streptococcus-angina
- d) Lyme-borreliosis
- e) atípusos pneumonia

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



A hepatitis-E-vírus- (HEV-) fertőzésről

Trethon András dr.

DPC Kórház, Budapest (Főigazgató: Vályi-Nagy István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Trethon András dr.

1097 Budapest, Nagyváradi tér 1.

E-posta: trethona@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A kórlefolyás alapján az E-vírus-hepatitist a HAV (hepatitis-A-vírus) eredetűtől nehezen megkülönböztethető, ritka fertőzésként ismertük. Csökkent immunitású betegeknél a HEV-fertőzés változatos kórformáit látni: krónikus hepatitis, májcirrhosis és extrahepaticus manifesztációk. Ezeket a társszakmák képviselőinek ismerniük kell. Ismeretlen eredetű transzaminázérték-emelkedés, extrahepaticus tünetek, transzplantáció után a graft működészavara esetén HEV irányú vizsgálat szükséges. A virológiai kórismézésre léteznek ajánlások. Egyébként egészséges egyén spontán gyógyuló betegségét nem kell kezelni. Fulmináns kórlefolyás esetén szóba jön a ribavirin. Immunkompromittált beteg E-vírus-hepatitis esetén ribavirin kezelést kell kapjon. A zoonózis megelőzésére transzplantált egyénekél fontos az ételek megfelelő hőkezelése.

KULCSSZAVAK HEV, idült hepatitis, extrahepaticus manifesztáció, cirrhosis, ribavirin

Bevezetés

Az elmúlt évek tapasztalatai megváltoztatták gondolkodásunkat a HEV-fertőzésről. Globálisan a hepatotrop vírusinfekciók között az E-vírus-hepatitist a leggyakoribb. Az akut A- és E-hepatitis kórlefolyását korábban igen hasonlóan tapasztaltuk: spontán gyógyuló, általában nem súlyos kórlefolyású betegség. A fertőzés természetrajza sok esetben ettől eltérő; egyes kórformák genotípushoz, illetve bizonyos betegcsoportokhoz kötöttek. Gyermekek között egyre több az immunkompromittált beteg; náluk gyakrabban találkozunk idült kórlefolyással és más szervrendszerek érintettségével. Létezik ajánlás a vírusdiagnosztikára. Fontos tudni, hogy nekroenzimszint-emelkedés, illetve májbetegségre nem utaló bizonyos tünetek és panaszok esetén, továbbá transzplantáltak körében mikor indokolt a beteg HEV irányú vizsgálata. Nemzetközileg elfogadott javaslatok léteznek – már gyermekek esetében is – az antivirális kezelésre. Oltóanyag kifejlesztéséről és alkalmazásáról vannak tapasztalatok.

A vírus szerkezete és taxonómiaja

A HEV-et a nyolcvanas években írták le. A vírus rökítő anyaga pozitív szálú RNS, genomja 6,6–7,2 kbit. Heveny fertőzésben a bélből a virionok a keringéssel a májba kerülnek, replikálódnak, majd az

epével kiválasztódnak a székletbe. A székletben lévő virionnak nincsen burka. A keringő virionok egyes gazdasejtek lipidmembránjával burkoltak; utóbbi a patomechanizmusban játszik szerepet és védi a vírust az ellenanyagok neutralizáló hatásától.

A *Hepeviridae* családnak két nemzetsége van: az *Orthohepevirus* és a *Piscihepevirus*. Emberben betegséget az *Orthohepevirus A* species okoz. Ezen faj egyetlen szerotípusához nyolc genotípus tartozik (1-8). Humán infekció elsősorban az 1-4 genotípusokhoz köthető. A 3-as – és részben – a 4-es genotípus törzseit kifejezett genetikai divergencia jellemzi, nem ritka a mutáció; ettől függően az adott vírustörzs ribavirinnel szembeni érzékenysége fokozódhat; másféle eltérés pedig terápiás kudarchoz vezethet. A taxonómusok újabb és újabb genetikai altípusokat határoznak meg. A vírus – reverzibilis – mutációját az interferon kezelés is előidézheti. A HEV 1-es genotípusának génállománya stabil. A sertésből és vaddisznóból izolált 5/6-os törzsek változása a jövőben zoonózis veszélyét hordozza.

A HEV-fertőzés epidemiológiája

A fertőzés lappangási ideje 15–60 nap. Fejlődő országokban a tízévesnél fiatalabbak kisebb, mint egytizede szeropozitív, ez az érték felnőtt korra 80% fölé emelkedik. A HEV az Egyesült Királyság-



ban és Japánban – továbbá világszerte – gyakrabban okoz heveny hepatitiszt, mint a HAV. Európában a 3-as a leggyakoribb genotípus, világszerte pedig a 4-es. Utóbbi egyre gyakrabban okoz Európában – főleg Franciaországban – hepatitiszt: az alimentáris fertőzést gyakran figatelli közvetíti (korzikai kenőmájás sertéshússal). A vírushepatitis okozta halálozás 3,3%-a HEV eredetű (Egészségügyi Világszervezet). Az E-vírus-hepatitis mortalitása 3% alatti (kivéve: várandósok betegsége; lásd lejjebb). A vírus rezervoárja az emberen kívül számos emlősszállat: sertés, vaddisznó, szarvasmarha stb. A megbetegedett tehén teje nem fertőz. A sertések hepatitisze tünetmentes, a reprodukciós ráta igen magas (8,8). Fertőzött állattal foglalkozók fokozottan veszélyeztetettek. A sertésfarm közelében természetett zöldecső és gyümölcsön is megjelenhet a vírus. A fertőzés emberről-emberre ritkán terjed. A vírust többnyire kontaminált ivóvíz, nem megfelelően elkészített étel közvetíti. Ritkábban vérkészítménnyel, átültetett szervvel, hemodialízis során és vertikális úton is terjedhet.

Az Orthohepevirus A fontosabb genotípusainak sajátosságai

HEV 1-es (Ázsia, Afrika) és 2-es genotípus (Mexikó, Afrika). Az 1-es és a 2-es genotípusok idült folyamatot nem, elsősorban akut hepatitiszt okoznak. Az elégtelen higiénés körülmények miatt sporadikus megbetegedések és kisebb járványok egyaránt előfordulnak a trópusokon és a szubtrópusi régiókban. Európában behurcolt esetek adódnak. Hollandiában viszont néhány megbetegedésről kiderült, hogy nem importált, hanem autochton, vagyis helyben akvirált a fertőzés. A HEV 1-es genotípus okozta súlyos kórlefolyású kórképekért (akut fulmináns hepatitis, csecsemők és várandósok rossz prognózisú hepatitisze) – az RdRp régiójukban – mutáns vírustörzsek felelősek.

HEV 3-as és 4-es genotípus. A 3-as világszerte előfordul, a 4-es genotípusú törzsek elsősorban Ázsiában honosak. Emberben és számos állatban kimutathatók. A 3-as genotípus okozta hepatitis többnyire tünetmentes átvészeltességgel jár, idős férfiakban okoz inkább klinikai gyulladást. A genotípus-4 Európában egyre gyakrabban okoz alimentáris hepatitiszt.

A HEV-4 okozta heveny hepatitis a 3-as genotípus okozta fertőzéshez képest magasabb szérum-GPT-szinttel és INR-értékkel jár. Súlyosabb a májkárosodás és gyakoribb a fulmináns hepatitis. A krónikus hepatitis cirrhosisba torkollik és az egyéb kóreredetűekhez (HBV, HCV) képest a progresszió gyorsabb. Biológiaiilag ezen kórformában is a 4b genotípus bizonyul rosszindulatúbbnak. A 3-as és a 4-es genotípus okozta hepatitiszek eltérő kórlefo-

lyása abban is megnyilvánul, hogy míg a HEV-3-as fertőzöttek mintegy harmada idővel spontán megszabadul a vírustól, a HEV-4-es esetek csaknem 90%-ában a fertőzés perzisztál. A genotípus-3-as törzsek okozta fertőzés extrahepaticus tünetekkel is járhat.

HEV 7-es genotípus. Immunkompromittált egyénben krónikus hepatitiszt okozott dromedárból származó 7-es genotípus az Egyesült Arab Emírátsokban.

HEV 8-as genotípus. Fennáll a zoonózis lehetősége. Kínában dokumentáltak kétpúpú tevéktől származó 8-as genotípus törzs okozta heveny májgyulladás.

Az Orthohepevirus C1 genotípus

Májgraftot viselő beteg – patkánytól származó – hepatitiséről számoltak be Hong Kongból. Nem sokkal ezután immunkompetens beteg akvirált Kanadában *Orthohepevirus C1* fertőzést. Egyik esetben sem volt kideríthető a transzmisszió módja.

A HEV által okozott kórképek

A klinikai spektrumba tünetszegény akut infekciók, súlyos kórlefolyású, illetve fulmináns hepatitiszek, az idült kórformák cirrhosisal és extrahepaticus manifesztációk egyaránt beletartoznak.

Ép immunitású egyén akut hepatitisze

A HAV okozta fertőzéshez mindenben hasonló a klinikai kép és a kórlefolyás. A megbetegedések többsége klinikailag tünetmentes vagy tünetszegényen zajlik.

Súlyos akut hepatitis / heveny májelégtelenség

A súlyosabb kórlefolyású megbetegedések elsősorban terhességben, továbbá a máj egyéb, idült alapbetegségében és idősekben fordulnak elő. A vírustörzs leggyakrabban az 1-es genotípus. A gazdaságilag fejlett országokban autochton előfordulású 3-as genotípus törzs is szerepelhet kórokozóként.

Várandósok E-vírus-hepatitisze és a vertikális terjedés

A terhesek infekciója – főleg a harmadik trimeszterben akvirált eseteké – rossz prognózisú, az anyai halálozás elérheti a 30%-ot. A vertikális terjedés kora-, illetve halvaszületéshez vezethet. A méhle-



pény a magzati transzmisszió rezervoárja. A kópia-szám nem érinti a terhesség kimenetelét.

Idült hepatitis

Meghatározás szerint a vérben hat hónapon (transzplantált betegben három hónapon) túl kimutatható vírusreplikáció idült folyamatnak tekintendő.

Krónikus hepatitis elsősorban immunkompromittált betegekben (lásd lentebb) fordul elő, kizárólag a 3-as és a 4-es genotípus okozza, klinikailag nem mindig különíthető el típusos heveny májgyuladástól; néha extrahepaticus tünetekkel jár.

Immunkompromittált egyén hepatitisze

Ezen betegpopulációt elsősorban a transzplantáción (össajt és szolid szerv) átesett egyének és a HIV-fertőzöttek képviselik. A transzplantációt követően az alacsony lymphocyt-, alacsony CD2/3/4-szám és a tacrolimus alapú kezelés előidézte immunkompromittált állapot az idült folyamat legfőbb kockázati tényezője. Nem csupán a graft védelmét szolgáló, hanem egyéb okból, pl. autoimmun kórkép miatt alkalmazott immunterápia is járhat nekroenzim-szint-emelkedéssel (kémiai hepatitis). Nem ismert sem az akut E-vírus-hepatitis, sem az idült betegség előfordulási gyakorisága. Ezen betegcsoportban az akut HEV-fertőzések 30–60%-a krónikussá válik (4-es genotípus esetén csaknem 90%-ban). Tüneteik nem specifikusak. Szolid szerv transzplantáción átesett gyermekek krónikus hepatitisét nemritkán HEV okozza; a folyamat progresszív válhat, és 10–14%-ban két-három év alatt a máj cirrhoticusan átépül. Előfordul zoonotikus eredetű reinfekció.

Idült rejekció gyanúja esetén (pl. a GFR csökkenése vagy a graft egyéb funkciózavara) az egyik legfontosabb elkülönítő kórisme az E-vírus-hepatitis. A két kórkép kezelése ugyanis gyökeresen ellentétes. Németországban vesegrafttal bíró gyermekek 13,3%-a szeropozitív volt és 4,4%-uk vírusreplikációt mutatott és idült hepatitisük volt. Vese- és/vagy májtranszplantáción átesett idült E-vírus-hepatitiszes gyermekek egy csoportjának vizsgálata során 6 hónapnál hosszabb ideig emelkedett nekroenzim-szintet és viraemiát észleltek; többnyire specifikus IgG kíséretében. A széletben a vírus évekig kimutatható. A fertőzést a betegek többnyire a transzplantáció után és elsősorban kontaminált étel-misszerrel akvirálják, igen ritkán vérvérszítmenny, illetve az átültetett májgraft szerepel a HEV átvitelében. Immunhiány állapotban a krónikus májgyuladáshoz extrahepaticus tünetek, illetve kórképek csatlakozhatnak; elsősorban a 3-as genotípus esetén.

Extrahepaticus manifesztációk

Immunkompetens egyénekben és immunhiány állapotban egyaránt előfordulhatnak. Számos olyan kórkép létezik, amelyet a HEV – elsősorban a 3-as genotípus – okozta fertőzés májon kívüli megnyilvánulásának tartanak. A leggyakoribbak: egyes neurológiai kórképek (Guillain–Barré-szindróma, neuralgiás amyotrophia, ritkán központi idegrendszeri gyulladás), pancreatitis súlyos hepatitisben, különböző glomerularis betegségek, illetve az IgA-nephropathia relapszusa. Ezen kórképek esetében nagyon valószínű az oki összefüggés a HEV-infekcióval. Hollandiában a Guillain–Barré-szindróma (GBS) esetek 5%-ának hátterében HEV-infekció dokumentálható, az E-vírus-hepatitis 16,5%-ánál találtak valamilyen idegrendszeri eltérést; ép immunitású betegeknel gyakrabban. A neurológiai kórképek körlefordulását a HEV-fertőzés nem befolyásolja. Egyes központi idegrendszeri daganatok stimulálják a HEV RNS replikációját. Ezeken túlmenően csaknem minden szervrendszer (myocardium, pajzsmirigy, mozgásszervek stb.) gyulladásos folyamatáról feltételezték a HEV eredetét; ezen összefüggések még tisztázásra szorulnak. Az egyéb parenchymás szervekben megnyilvánuló eltérések direkt (helyi szövetkárosítás) vagy közvetett (immunkomplex-lerakódás) immunfolyamatok következményei és a májon kívül – a placenta kivételével – más szervben egyelőre nincsen bizonyított vírusreplikáció annak ellenére, hogy a vírus antigénje pl. a veseszövetben, az RNS pedig a vizeletben kimutatható. Hasonlóan nem igazolt a vírusreplikáció az idegszövetben, noha az oki kapcsolat a cerebrospinalis folyadékban kimutatott RNS és a GBS között igen valószínű. Feltételezések szerint a gazdaszervezet privilegizált sejtjeitípusaiban a virionok genomjába integrálódhat a gazdasejt génállományának egy része. Ilyenek pl. a hepatocyták és ez a mechanizmus vezet idült hepatitishez. Célsejtek továbbá az idegrendszer egyes sejtjei. Az extrahepaticus történéseket az idegrendszeri betegségek esetében posztinfekciós keresztreaktív immunfolyamatok okozzák (molekuláris mimikri a HEV és perifériás neuronok antigénje között), a vesebetegségek előidézői a vírusantigén–ellenanyag komplexek lerakódása a glomerulusban. Egyes esetekben a markáns extrahepaticus (pl. idegrendszeri, nefrológiai) tünetek elfedhetik a hátterükben álló hepatitiszt. Fontos, hogy a hepatológus keressen HEV-fertőzésben extrahepaticus tünetegyüttest, illetve a nefrológus, neurológus és immunkompromittált beteget gondozó orvos ismeretlen nekroenzim-szint-emelkedés esetén a beteg E-vírus-hepatitis irányában vizsgálja.



A HEV-fertőzés mikrobiológiai kórismézése

A szóba jöhető vizsgálatok: specifikus ellenanyagok (IgM, IgG) kimutatása szérumban, az örökítőanyag jelenlétének vizsgálata vérben, vizeletben, méhlepényben, az anyatejben és székletben, antigénkimutatás szérumban. Az ellenanyag kimutatásra nincsen egyértelműen megbízható teszt. Az ellenanyag-, az antigén- és az RNS-vizsgálat eredménye már a betegség kezdete után három napon belül (a hetedik napon a betegek 90%-ában) pozitív. Az IgM 4–6 hónapig mutatható ki. Az IgG aktuálisan zajló vagy régebbi fertőzést igazol. Az RNS – szemben az ellenanyagokkal – ép immunitás esetén hat hét után eltűnik a vérből.

Immunkompetens betegnél a HEV irányú kivizsgálás első lépése a specifikus IgM/IgG kimutatása; negativitás esetén PCR-vizsgálat javasolható. Immunhiány esetén a PCR az első lépés (elégtelen lehet az antitesttermelés), mert a vírusreplikáció vélhetően elhúzódóbb. A széklettel hónapokig-évekig ürülhet a virion (HEV hordozóállapot). A májbiopsiás vizsgálat periportal necrosist, kereksejtes beszűrődést és fibrosist mutat.

A HEV-fertőzés kezelése az egyes betegcsoportokban

Akut hepatitis

A betegek többségénél spontán gyógyuló, könnyű lefolyású kórkép. A ritka súlyos, fulmináns megjelenés esetén javasolható a ribavirin terápia; máj-elégtelenségben transzplantációra is szükség lehet.

A nukleozid analóg ribavirin gátolja a vírusreplikációt. Reverzibilis hiporegeneratív anaémiát okozhat. Teratogén hatása miatt terhességben általában ellenjavallt; a harmadik trimeszterben jelentkező fertőzésben megfontolható alkalmazása. Szoptatás alatt nem adható.

Immunkárosodott betegek, illetve egyéb májbetegségben szenvedők hepatitisé és extrahepaticus manifesztációk

Immunhiány állapotban akvirált akut E-vírus-hepatitist az ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) három hónapig ribavirinnel javasolja kezelni (2016). Krónikus hepatitisben első lépés az alkalmazott immunszuppresszív kezelés mérséklése. Ez sajnos a betegek csak kb. harmadában eredményes (másik vizsgálat teljesen kudarcosnak találta). Három hónap után is dokumentálható vírusreplikáció esetén ribavirin kezelés javasolható. Adagja gyermekben 15 mg/ttkg naponta; háromhavi kezelés hatékonynak bizonyult. Az ezen időtartamon túl kimutatható vírusszaporodás a kezelés folytatását teszi szükségessé. Más antivirális molekulák nem hatékonyak. Kivételt képez a *sofosbuvir*, mely a vírusszaporodás gátlását illetően a ribavirinnel együtt additív hatású. Pegilált *alfa-interferon* terápia nyomán szintén bekövetkezett virológiai remisszió. Utóbbi szer nem oly hatékony, mint a ribavirin, továbbá alkalmazása a graft kilökődéséhez vezethet. Tartós vírusválasz: a vírus-RNS a ribavirin elhagyása után fél évvel nem mutatható ki. A fertőzés extrahepaticus manifesztációjánál néhány esetben sikerrel alkalmazták a szteroiddal kiegészített ribavirin terápiát. Másik betegcsoportokban a ribavirin

1. táblázat: Az *Orthohepevirus A* genotípusainak és az epidemiológiai, illetve klinikai sajátosságoknak összefüggései

GT	Előfordulási hely	Rezervoár	A transzmisszió módja	Epidemiológiai sajátosságok	A klinikai képek	Kezelés	Egyéb
1	Ázsia, Afrika	ember, sertés	fecooralis, zoonotikus, emberről-emberre, vérkészítmény/májgraft közvetítésével, vertikális	a fejlődő országokban endémiás; kisebb járványok; Európában behurcolt esetek	tünetmentes akut hepatitis mellett terhesben és csecsemőben fulminans hepatitis	ribavirin szóba jön	a fejlődő országokban endémiás; kisebb járványok; Európában behurcolt esetek
2	Mexikó, Afrika	ember			tünetmentes akut hepatitis	–	
3	világszerte; a leggyakoribb európai GT	ember, sertés és más emlősök (vad-disznó)	zoonotikus (élelmiszer, foglalkozási fertőzés)	leggyakrabban tünetmentes átvészelés	idült hepatitis cirrhosisal extrahepaticus tünetekkel (főleg a GT-3); a GT-4 eredetű kórképek súlyosabb kórlefolyásúak és kimenetelűek	ribavirin szóba jön	
4	főleg Ázsia; emberben a leggyakoribb GT						



rint IVIG-gel, ACE-gátlóval avagy pegilált alfa-interferonnal egészítették ki. Utóbbi kezelések változó sikerrel jártak. Az 1. táblázat mutatja be a kór-kép fontos epidemiológiai, klinikai és terápiás vonatkozásait.

Megelőzés

Károsodott immunitású betegnél a legfontosabb a disznóhúsból, vadhúsból stb. készült ételek megfelelő hőkezelése, endémiás területeken az ivóvíz felforralása. Az írek és a britek szűrik a véradokat és a szervdonátorokat. Kínában 2011 óta van forgalomban rekombináns vakcina.

Summary

About Hepatitis E Virus (HEV) Infection

Trethon A; DPC Hospital, Budapest

Based on its course, E-viral hepatitis (HEV) was previously considered as a rare disease, hardly distinguishable from hepatitis caused by the HAV. In immunosuppressed patients one can see protean forms of the illness: chronic hepatitis, hepatic cirrhosis and its extrahepatic manifestations. Doctors of different disciplines must be aware of these facts. In case of elevated aminotransferase level of unknown origin, extrahepatic symptoms and graft dysfunction in transplant patients HEV testing is mandatory. There exist recommendations for virological diagnosis. Spontaneously improving infection in an otherwise healthy patient does not need treatment. In the case of fulminant course ribavirin therapy may be considered. Immunosuppressed patients with hepatitis E definitely must be given ribavirin. Transplant patients also should be advised to avoid eating undercooked meat or raw seafood in order to prevent zoonotic infection.

KEYWORDS HEV, chronic hepatitis, extrahepatic manifestation, cirrhosis, ribavirin

Irodalom

- Hepatitis E virus infection: signs, symptoms and management. Article in Pharmaceutical Journal, October 2018
DOI: 10.1211/PJ.2018.20205599
- Cordts SE, Schneble L, et al. Prevalence, morbidity, and therapy of hepatitis E virus infection in pediatric renal allograft recipients. IPNA 2018 Pediatric
- Zongdi Feng. Causation by HEV of extrahepatic manifestations remains unproven. Liver Int. 2016 April; 36(4): 477–9.
DOI:10.1111/liv.13085.
- Fischler B, Baumann U, Dezsofi A, et al. Hepatitis E in Children: A Position Paper by the ESPGHAN Hepatology Committee. JPGN 2016; 63:288–94.
- Fousekis FS, Ioannis V, et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. Clin Mol Hepatol 2020;26:16-23.
- Halac U, Beland K, Lapierre P, et al. Chronic hepatitis E infection in children with liver transplantation. <http://gut.bmj.com/> on Apr 6, 2015.
- Izopeta J, Tremereux P, Marion O, et al. Hepatitis E virus infections in Europe. Journal of Clinical Virology 2019; 120:2026.
- Primadharsini PP, Nagashima S, Okamoto H. Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus. Viruses 2019; 11:456
DOI:10.3390/v11050456
- Pischke S, Hartl J, Suzan D, et al. Hepatitis E virus: Infection beyond the liver? Journal of Hepatology 2017; 66:1082–95.
- Shah S. Nephrology <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3905-7>

Útravaló–tudnivaló arról, hogy az E-vírus-hepatitis több diszciplínát illet...

- Ismeretlen eredetű, idültté váló, továbbá fulmináns májgyulladásban és bizonyos extrahepaticus tünetegyüttesekben HEV irányú virológiai vizsgálat szükséges (házi- és kórházi gyermekorvosi kompetencia).
- Krónikus E-vírus-hepatitis beteget gondozó hepatológus és gasztroenterológus keresse a fertőzés extrahepaticus manifesztációit.
- Immunkompromittált (elsősorban transzplantáción átesett) beteget gondozó hepatológus, nefrológus, immunológus stb. ismeretlen eredetű nekroenzimszint-emelkedés hátterében, illetve a graft funkciózavara esetén kezdeményezzen HEV irányú vizsgálatot.

Tesztkérdések

1. Melyek a rendelkezésre álló diagnosztikus lehetőségek?

- szérum-PCR-teszt
- a máj PET-CT vizsgálata
- ERCP-vizsgálat
- ellenanyag- és antigénteszt
- a „b” és a „c” kivételével mindegyik

2. Melyek a HEV-fertőzéssel nagy valószínűséggel összefüggésbe hozható extrahepaticus tünetegyüttesek?

- glomerulonephritis, myositis
- glomerulonephritis, myocarditis
- thyreoiditis
- akut pancreatitis, arthritis
- glomerulonephritis, Guillain–Barré-szindróma, akut pancreatitis

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!

Periodikus láz aphthosus pharyngitisszel és adenitisszel – klinikai tapasztalatok

Pagáts Rebeka dr., Nyul Zoltán dr., Mosdósi Bernadett dr.

PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs (Intézetvezető: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Pagáts Rebeka dr.

7623 Pécs, József Attila utca 7.

E-posta: pagats.rebeka@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A PFAPA (periodikus láz aphthosus stomatitisszel, pharyngitisszel és adenitisszel) egyike a visszatérő lázas epizódok és tünetmentes időszakok váltakozásával jellemezhető autoinflammatorikus szindrómáknak. A kórkép diagnózisa a jellegzetes, ismétlődő klinikai tüneteken, a laboratóriumi vizsgálati eredményeken és egyéb kórképek kizárásán alapul. Klinikánkon 2010 január és 2019 júliusa között 48 beteget diagnosztizáltunk a fenti kórképpel. A laboratóriumi vizsgálatok során emelkedett gyulladásos aktivitást észleltünk a lázas periódus alatt, amely a későbbiekben normalizálódott. A betegek az attack idején per os szteroid kezelésben részesültek, amelyre a láz az esetek döntő többségében azonnal megszűnt. A kórkép kezelésében a tonsillectomia is jótékony hatásúnak bizonyult.

KULCSSZAVAK autoinflammáció, láz, pharyngitis, stomatitis, PFAPA

Bevezetés

A 2000-es évektől az immunológia egyik fő érdeklődési területét az autoinflammációs szindrómák jelentik. A kórképek hátterében a veleszületett immunrendszer zavara áll. Ezen betegségcsoportot a visszatérő láz, az ok nélküli szisztémás gyulladásos epizódok és a tünetmentes periódusok váltakozása jellemzi (1, 2). A visszatérő lázas betegség gyakori gyermekkori tünet. Ezen megbetegedésekre gondolnunk kell, ha fél év alatt legalább 3 alkalommal, egyéb okkal nem magyarázható lázas megbetegedés jelentkezik. A betegek normál növekedési ütem jellemző. Az epizódok során a székumban a gyulladásos laboratóriumi paraméterek emelkedése észlelhető, amelyek a tünetmentes időszakokban normalizálódhatnak (3). Az immun-

hiányra jellegzetes laboratóriumi eltérések nem figyelhetők meg. A különböző kórképek tünetei átfedést mutathatnak, illetve ugyanazon génmutáció eltérő fenotípust eredményezhet (4, 5). A leggyakrabban előforduló autoinflammációs kórkép a PFAPA, a monogén kórképek közül a familiaris mediterrán láz, a hiper-IgD-szindróma, a cryopirinaszociált periodikus láz szindróma és a tumornecrosis faktor receptor-asszociált periodikus szindróma emelendő ki. A diagnózis felállításakor genetikailag meghatározott periodikus láz szindrómákra gondolnunk kell, amennyiben visszatérő lázas betegségek a szülők/közeli rokonok anamnézisében is fellelhetők. A kórképek differenciáldiagnosztikájában a Eurofever rendszerét (<https://www.printo.it/eurofever>) érdemes megemlítenünk, mely diagnosztikus pontrendszer alapján

1. táblázat: A gyermekkori visszatérő lázas megbetegedések differenciáldiagnosztikája

Betegségcsoport	Kórokozó és betegségek
Fertőzés:	
■ bakteriális	■ <i>Borrelia</i> spp., brucellosis, endocarditis, fogabscessus, non-tuberculous mycobacterium, <i>Yersinia enterocolitica</i>
■ virális	■ Epstein-Barr, hepatitisvírusok
■ parazita	■ malária
Autoimmun betegség	Sarcoidosis, szisztémás kezdetű juvenilis idiopathiás arthritis, szisztémás lupus erythematosus, vasculitis
Malignitás	Leukaemia, lymphoma, neuroblastoma
Egyéb	Castleman-betegség, ciklikus neutropenia, hypothalamicus diszfunkció, IgG4-asszociált betegség



segítségünkre lehet a periodikus lázzal járó, átfedő tüneteket mutató autoinflammációs kórkép diagnosztizálásában.

Ezen betegségeket differenciáldiagnosztikai szempontból az infekciók mellett az autoimmun kórképektől, az immundeficienciáktól és a malignus megbetegedésektől kell elkülöníteni (1. táblázat) (6).

Periodikus láz, aphthosus stomatitis, pharyngitis és adenitis (PFAPA)

1987-ben *Marshall és munkatársai* egy új periodikus lázas betegséget írtak le, melyet kezdetben Marshall-szindrómaként neveztek el (7). A betegségre néhány év múlva már PFAPA-ként hivatkoztak, ezzel is hangsúlyozva a kórképre jellegzetes periodikus láz fontosságát (8). Az egyik leggyakoribb nem fertőzőes eredetű visszatérő lázas betegség. Előfordulási gyakorisága bizonytalan, a betegség minden rasszt érint, enyhe férfi dominancia (F/N: 1,8:1) figyelhető meg (9, 10). A kórkép pontos etiológiája ismeretlen. A betegség öröklésmenete és genetikai háttere sem ismert, azonban az esetek 30%-ban pozitív családi anamnézis jellemző. A kórkép patomechanizmusának hátterében a veszélyezett immunrendszer defektusa áll. Az inflammasoma működéséhez köthető gének, mint a MEFV (Mediterranean fever) és az NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain containing 3) módosulásai poligénis öröklődés révén szerepet játszhatnak a betegség genetikai hátterében (11). A legvalószínűbb elmélet szerint egy genetikai predispozíció miatt az immunrendszer diszregulációja lép fel, amely egy minor stimulusra (pl. környezeti faktorok) fokozott és elhúzódó gyulladásos reakcióval válaszol. A patomechanizmusban az inflammasoma rendszer kóros működése mutatható ki. A különböző jelátviteli utak fokozott interleukin-1 β produkciót eredményeznek, amely a tünetek kialakulásáért felel (12, 13). A betegség egyes esetekben jól reagál tonsillectomiára, így feltételezhető, hogy a tonsilláknak, mint immunszerveknek, fontos szerepe van a kórkép kialakulásában (14).

A lázas attackok általában 3–6 napig tartanak és 3–8 hetente ismétlődnek. A nyári időszakban egy-egy epizód kimaradhat, míg a téli időszakban a gyakoribb felső légúti infekciók miatt sűrűbben fordulhatnak elő. A betegek az epizódok között legtöbbször tünetmentesek, jó általános állapotúak, növekedésük és fejlődésük zavartalan. Az attack alatt a láz 39–40 °C-ig emelkedik, az antibiotikumok hatástalanok. Exszudatív vagy erythematosus pharyngitis jellemzi, amelyet nyaki lymphadenitis és szájszájüregi aphthák kísérhetnek. Egyéb szervrendszerei

érintettség, mint a hasi fájdalom, hasmenés, hányás, arthralgia, arthritis, fejfájás és kiütések is előfordulhatnak (15, 16).

A diagnózis felállításához nem áll rendelkezésre egységes kritériumrendszer. Fontos az attack alatti jellegzetes tünettan, az epizódok közötti tünetmentes időszak, a negatív garatleoltás, valamint a laboratóriumi vizsgálatok, amelyekben specifikus markert egyelőre nem sikerült igazolni. A lázas attack során emelkedett gyulladásos markerek, mint leukocytosis, neutrophilia, emelkedett CRP és szérum-amiloid-A-szint észlelhetők, amelyek a tünetmentes időszakban normalizálódnak.

Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos elkülöníteni a többi autoinflammációs kórképtől, immundeficienciától, malignitástól, fertőző betegségtől és a ciklikus neutropeniától (6). Utóbbira a 21 (18–24) naponta visszatérő neutropeniás epizódok, súlyos stomatitisek, többgócú aphthák jellemzőek. A PFAPA-ban azonban a lázas ciklusok nem pontosan követik egymást, általában 21 napnál hosszabbak és a nyálkahártya-ulceráció enyhébb fokú (17).

A terápia során az epizódok megszüntetése, megelőzése, valamint a tünetmentes időszakok meghosszabbítása a cél. A lázas időszakok kezelésében a kortikoszteroidok (prednisolon, betamethason) és IL1-blokkolók (anakinra) használhatók. Leghatékonyabb az attackok kapcsán alkalmazott egyszeri 1 mg/tskg per os prednisolon, amely hatásosan megszünteti a lázas periódust és a stomatitises tünetek is gyorsabban gyógyulnak. A prevencióban használható szerek a D-vitamin, a colchicin, a cimetidin és a pidotimod (18, 19). Az említett szerek hatékonysága még nem kellően bizonyított. Több tanulmány is vizsgálta a tonsillectomia gyógyulásra kifejtett hatását. A kutatások alapján a hosszan fennálló betegségben és gyógyszeres terápiára refrakter esetekben kifejezetten kedvező hatás érhető el vele, a tünetmentes periódusok növekednek. Azonban nem bizonyított, hogy a tonsillectomiát adenotomiával kombinálva a kimenetel javulna. Önmagában az adenotomia nincs hatással az attackokra (18, 20–22).

Módszertan és betegek

Munkánk során a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának Gyermekgyógyászati Klinikáján 2010 januárja és 2019 júliusa között PFAPA szindrómával diagnosztizált és gondozott 48 betegünk kórtörténetét, laboratóriumi adatait és terápiás választását tekintettük át. A diagnózis felállításához kizártuk a tünetek hátterében esetlegesen meghúzódó egyéb kórképeket, mint például a ciklikus neutropeniát.



Eredmények

A beteg gyermekek átlagos életkora a tünetek első megjelenésekor 2,8 (0,4–9,7) év, az első vizsgálatkor 4,1 (1,0–12,7) év volt (77,1%-uk <5 éves a tünetek első megjelenésekor). A diagnózis felállításáig hosszú idő, átlagosan 1,3 év telt el. A nemzetközi adatokkal ellentétben a nemi arány közel azonos volt (25 leány és 23 fiú gyermek). A tüneteket illetően a kórképre jellegzetes láz maximum értékének átlaga (Tmax) 39,7 (38,2–41) °C volt. A lázas periódus átlagosan 4,3 napig (2,0–7,0 nap) tartott és 3,8 hetente (2,0–6,0 hét) ismétlődött.

A láz után a második vezető tünet a pharyngitis volt, mely exsudatív vagy erythematosus formában jelentkezett nyaki lymphadenitis mellett. A betegeink jelentős részénél (42/48 eset, 87,5%) jelentkeztek pharyngitises tünetek. Torokleoltás az esetek 25,0%-ában (12/48 eset) történt, azonban kórokozó egyik alkalommal sem tenyésztett ki. Fontos kihangsúlyozni, hogy a gyermekek mindegyike a diagnózis felállítását megelőzően antibiotikum-terápiában részesült. 6 esetben (12,5%) nem észleltünk pharyngitises tüneteket.

Kísérő szimptóma még a fájdalmas, gyakran egy hétig is fennálló stomatitis (26/48 eset, 54,2%), a gastrointestinalis tünetek, mint a hasi fájdalom és hasmenés (18/48 eset, 37,5%), továbbá az arthralgia (13/48 eset, 27,1%).

Kiemelendő, hogy a lázas epizódban és a tünetmentes időszakban is szükséges célzott laboratóriumi vizsgálatok elvégzése. A lázas időszakok során a gyulladásos paraméterek, mint a fehérvérsejtszám, az abszolút neutrophil granulocytaszám (ANC), a C-reaktív protein (CRP-) és a szérumamiloid-A- (SAA) szintek jelentős emelkedése volt kimutatható normális procalcitonin- (PCT-) szint mellett. A tünetmentes időszakokban ezen értékek normalizálódást mutattak. A vizsgálati eredményeket a 2. táblázat szemlélteti.

A terápiát illetően leghatékonyabb az attackok kapcsán adott egyszeri prednisolon kezelés per oralis 1 mg/tskg dózisban, amelyre a láz az esetek döntő többségében azonnal megszűnt. Ritkább esetben második szteroid kezelésre is szükség volt a láz megszüntetéséhez (4/48 eset, 8,3%). A szteroid kezelés hatására a stomatitis is kedvezőbb gyógyhajlamot mutatott. A nemzetközi irodalmi adatok

alapján a betegek egy részében a rendszeres szteroid kezelés megrövidítette a periódusok hosszát, azaz a lázas epizódok sűrűbben követték egymást, amit a saját vizsgálatainkban kimutatni nem tudtunk (18, 21).

A betegek 27,1%-ánál (13/48 eset) tonsillektomára került sor, amely életkortól függetlenül jótékony hatásának bizonyult. A tonsillektomián átesett gyermekeknél az attackok ritkábban jelentkeztek vagy teljesen megszűntek.

A 2018-as évben nemzetközi ajánlás alapján vettük be a D-vitamin (2000–4000 IU/die) és colchicin kezelést, ennek hatékonyságáról még nem tudunk beszámolni.

A kórkép jó prognózisú, a tünetek átlagosan 5,4 év alatt szűntek meg. Hosszú távú szövődmény nem jellemző, de kiemelnénk, hogy 2 betegünk esetében a gondozás során autoimmun betegség (szisztémás lupus erythematosus, Behçet-szindróma) alakult ki, így fontos a betegek nyomon követése.

Megbeszélés

Betegeink klinikai adatainak értékelése során a nemzetközi irodalommal hasonló eredményeket kaptunk (21). A magas lázas állapot átlagosan 4 napig tartott és 4 hetente ismétlődött, melyhez leggyakrabban pharyngitis és fájdalmas stomatitis társult. A gyermekek a lázas epizódok között jellemzően tünetmentesek voltak, növekedésük és fejlődésük a normál ütemben zajlott. Mivel a tünetek aspecifikusak a diagnózis éveket is késhet, ez betegeink esetében átlagosan 1,3 év volt. Gyakran már a pontos anamnézisérvételkor szembetűnő a tünetek epizodikus ismétlődő jellege. A kezelőorvos számára nagy segítséget nyújthat a beteg vagy a szülők által otthonukban vezetett láz- és tüneti napló elemzése. Előbbi esetben a láz jelentkezési idejét, maximumát, értékének változását, és a lázas periódus időtartamát kell rögzíteni a társuló tünetek mellett. A kivizsgálás szempontjából az esetleges kiváltó tényezők felismerése és tisztázása is fontos. A részletes fizikális vizsgálat leginkább felső légúti fertőzés gyanúját keltheti, azonban a garatleoltások során kórokozó egyik esetben sem tenyésztett ki. Fontos hangsúlyoznunk a laboratóriumi vizsgálatok jelentőségét az attackok során és a

2. táblázat: Betegeink laboratóriumi paraméterei

	Lázás epizód	Tünetmentes időszak
Fehérvérsejt (/μl)	13 337 (6580–26 600)	8840 (5000–13 610)
ANC (/μl)	9 374 (3430–15 280)	4116 (1830–9500)
CRP (mg/l)	110,6 (5,4–255,1)	3,0 (0,1–17,0)
SAA (mg/l)	357,2 (10,7–1280)	1,62 (0,3–7,5)



tünetmentes időszakokban is. A lázas periódusban a gyulladásos értékek, mint a fehérvérsejtszám, az abszolút neutrophil granulocytaszám, a C-reaktív protein és a szérum-amiloid-A-szintek számottevő emelkedését észleltük normál prokalcitoninszint mellett, amíg a tünetmentes periódusokban a fenti paraméterek a normál tartományba csökkentek. A szérum-amiloid-A-szint láztalan időszakban észlelt normalizálódása a monogénis autoinflammációs kórképek kizárásában fontos.

A PFAPA terápiájában nincs egységes hazai és nemzetközi protokoll. Az attackok megszüntetésében hatékonynak bizonyult a per os prednisolon kezelés. A tonsillectomia csökkentette vagy akár meg is szüntette a lázas epizódok megjelenését. A PFAPA esetében hosszú távú szövődmények nem alakulnak ki, de két gyermekünkön is autoimmun betegség jelentkezett, mely hangsúlyozza a betegek nyomon követésének fontosságát.

Summary

The syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) – clinical experiences

Rebeka Pagáts, Zoltan Nyul, Bernadett Mosdósi; University of Pécs, Clinical Centre, Department of Paediatrics, Pécs

PFAPA syndrome is an autoinflammatory condition characterised by alternation of febrile and asymptomatic periods. Diagnosis is based on the typical recurring symptoms, the laboratory results and the exclusion of other diseases. 48 children were diagnosed with PFAPA between January 2010 and July 2019 in our clinic. Laboratory findings included elevated inflammatory markers during febrile episodes which normalised in the asymptomatic periods. Our patients were treated with steroid during the attack which resolved the fever almost immediately in most of the cases. Tonsillectomy was also proven to be effective in the treatment of the syndrome.

KEYWORDS autoinflammation, fever, pharyngitis, stomatitis, PFAPA

Irodalom

- Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, et al. The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol* 2017; 18(8):832–42.
- Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *International Journal of Rheumatology* 2013; 2013:513782.
- Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28(2):263–76.
- Ostring GT, Singh-Grewal D. Periodic fevers and auto-inflammatory syndromes in childhood. *J Paediatr Child Health* 2016; 52(9):865–71.
- Martorana D, Bonatti F, Mozzoni P, et al. Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol* 2017; 8:344.
- Mosdósi B, Tóth B. Inflammatory diseases. *Orvosi Hetilap* 2018; 159:898–907.
- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, cervical adenitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110(1):43–6.
- Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(9):658–9.
- Hofer M, Pillet P, Cochard MM. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology* 2014; 53:1125–9.
- Batu ED, Eroglu FK, Tsoukas P. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: analysis of patients from two geographic areas. *Arthritis Care Res* 2016; 68:1859.
- Kolly L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(6):1635–43.
- Tartey S, Kanneganti TD. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. *J Leukoc Biol* 2020; 107(3):379–391.
- Deuteraious K, Kitas G, Garyfallos A, Dimitriou T. Novel insights into the role of inflammasomes in autoimmune and metabolic rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2018; 38(8):1345–54.
- Försvoll J, Rymar K. The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome, 2018, a literature review. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2018; 18:3.
- Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int* 2019; 39(6):957–70.
- Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135(1):15–21.
- Dale DC, Hammon WP. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev* 1988; 2:178–85.
- Vanoni F. PFAPA syndrome: a review on treatment. *Pediatric Rheumatology* 2016; 14:38.
- Buongiorno A, Pierossi N. Effectiveness of pidotimod in combination with bacterial lysates in the treatment of the pfapa (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis) syndrome. *Minerva Pediatr* 2015; 67(3):219–26.
- Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillo-pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(2):119–20.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010; 99(2):178–84.
- Sag E, Bilginer Y, Ozen S. Autoinflammatory Diseases with Periodic Fevers. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19(7):41.
- Shah S. Nephrology <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3905-7>

Útravaló–tudnivaló

- A visszatérő láz hátterében számos, akár életet is veszélyeztető (pl. malignitás, immundeficiencia, autoimmun) kórkép állhat, így fontos e betegségek mielőbbi kizárása.
- A PFAPA egy jó prognózisú, önlimitáló, autoinflammációs szindróma. Jellemző tünete a magas láz, a tonsillopharyngitis, a stomatitis, a nyaki lymphadenitis, a hasi és ízületi panaszok. Terápiájában az egyszeri per os prednisolon és egyes esetekben a tonsillectomia kedvező hatású. Hosszú távú szövődés nem jellemző.
- A kórkép felismerése az indokolatlanul alkalmazott antibiotikum-kezelés elkerülése miatt is fontos.

Tesztkérdések

1. A PFAPA szindrómára jellegzetes:

- Kisdedkorban jelentkeznek a tünetek
- Jó prognózisú betegség
- A lázas attackok kezelésében elsősorban szteroid terápia javasolt
- Mindegyik
- Egyik sem

2. A PFAPA szindrómára nem jellemző tünet:

- aphtha
- láz
- tonsillitis
- hepatitis
- nyaki lymphadenitis

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!



Tompa Anna

Környezeti toxikológia

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

Oldalszám: 324 oldal ■ Legendus ára: 4000 Ft

Vásárhelyi Barna (szerk.)

Bevezetés a laboratóriumi medicinába

A klinikai laboratóriumokban használt több száz paraméter és vizsgálat alapjainak rövid összefoglalása

- A korszerű gyógyítás érdekében, így a betegségek szűrése, a betegek kezelése és állapotmonitorozása ajánlásaival.
- A laboratórium lehetőségei és korlátai ismeretanyagában a „szükséges, de elegendő” kritériumok szerint.

Oldalszám: 432 oldal ■ Legendus ára: 4160 Ft



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

Toxikus shock szindrómával szövődő heveny osteomyelitis gyermekkorban

**Szabó Benedek Gyula dr.¹, Bolyos Aranka dr.¹, Onozó Beáta dr.¹,
Kosztopulosz Nikolett dr.¹, Koós Eszter dr.¹, Réti Gyula dr.²,
Kócsák Elvira dr.³, Ormay Celília dr.¹**

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

² Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Gyermeksebészeti, Traumatológiai és Égési Osztály, Miskolc (Orvosigazgató: Hauser Péter dr.)

³ Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Nukleáris Diagnosztikai és Terápiás Osztály, Miskolc (Főigazgató: Révész János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szabó Benedek Gyula dr.

3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

E-posta: dr.szabobenedek@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A heveny osteomyelitis minden életkorban előforduló megbetegedés, legtöbbször *Staphylococcus aureus* okozza, mely a csontvelőt hematogén szóródás útján éri el.

Esetismertetés: Egy 12 éves fiút mutatunk be, akit hirtelen kibontakozó, szeptikus állapotban vettünk fel osztályunkra. A diagnosztika a bal kulcscsont osteomyelitiséből kiinduló szisztémás gyulladást igazolt, mely adekvát kezelés mellett javulást mutatott. A tünettant toxikus shock szindróma színezte.

Következtetések: A heveny osteomyelitis tünete általában a funkcióvesztés, helyi duzzanat, a fájdalom és a láz. Ritkán, az egész szervezetet érintő gyulladással reakcióval, toxikus shock szindrómával kísért lefolyás is előfordul, ilyenkor a helyi szimptomákat a viharos szisztémás reakció elfedheti, a diagnózis gyors felállítása nehéz.

KULCSSZAVAK csontvelőgyulladás, szepszis, toxikus shock szindróma

Bevezetés

A heveny csontvelőgyulladás gyermekkori gyakorisága a gazdaságilag fejlett országokban évente 8:100 000. A fejlődő országokban valószínűleg sokkal magasabb az incidencia, melynek nagyobb része aluldiagnosztizált, ebből adódóan a betegség sokszor halálos kimenetelű. Fiúknál kétszer gyakrabban fordul elő leányokhoz képest (1). A kórlefolyás klasszikusan akut, szubakut és krónikus lehet, a különleges entitásoktól eltekintve a megbetegedés fertőző etiológiájú. Gyermekekben elsősorban a hosszú, csöves csontok (combcsont, sípcsont, felkarcsont) érintettek (17). A kórokozó általában hematogén szóródás útján éri el a csontok metafízisét, de kialakulhat direkt terjedés traumás folyamat részeként, illetve sebészeti beavatkozást követően (2). Az egyéb, felnőttekben jellemző inokulációs mechanizmus (pl. fertőzött protézis, diabeteses láb) értelemszerűen elenyésző vagy nem fordul elő. Csecsemőkben a növekedési porc az erek számára átjárható, tipikus az ízületi érintettség, nagyobb gyermekekben az epifízis fúga átjárhatatlan, így a gyulladás általában nem penetrál az ízületbe. A klinikai megjelenésre jellemző az érintett végtag fájdalma, helyi duzzanata, funkcióvesztése, vörhenyes bőrijelenségei és a láz.

A kezdet legtöbbször elhúzódó, alattomos, ismeretlen eredetű láz háttérében nemritkán osteomyelitis áll (21). Csecsemőkben gyakrabban észlelhető rapid, súlyosabb lefolyás, sokszor szeptikus állapot. A bevezető tünetek aspecifikusak, irritabilitás, aluszékonyság, táplálási nehezítettség észlelhető, az érintett végtag mozgásai beszűkültek lehetnek, alkalmanként duzzanat, eritéma látható, láz viszont kevésbé jellemző. Az ismertett vérellátási viszonyok miatt ízületi terjedés, szeptikus arthritis alakul ki, leginkább a térd- és a csípő-ízület érintett. A destruktív folyamat gyorsan zajlik, az epifízis fúga hamar károsodik, mely növekedési elmaradást eredményezhet. Újszülöttkorban multifokális osteomyelitis is kialakulhat (21).

Hajlamosító tényezőként szerepel a legyengült általános állapot, alultápláltság, krónikus, sorvasztó betegségek, az immundeficiencia, a sarlósejtes vérszegénység és önmagában a gyermekkor (21). A leggyakrabban izolálható kórokozó a *Staphylococcus aureus* (80 %), melyet a *Streptococcus pyogenes* és a *Streptococcus pneumoniae* követ (3). A betegséget okozó *Staphylococcus* általában meticillin-érzékenyek (MSSA), súlyosabb lefolyással kell számolni meticillin-rezisztencia esetében (MRSA) (9). A *Staphylococcus* vagy *Streptococcus pyogenes* által termelt, toxikus shock szindrómát



1. táblázat: A toxikus sokk szindróma kritériumai (nem *Streptococcus* által okozott) (6). A betegség valószínű 4 klinikai és a laboratóriumi kritériumok teljesülése esetén, 5 klinikai tünet fellépésekor bizonyított

Láz	> 38,9 °C (102 °F)
Kiütés	diffúz foltos erythroderma
Hámlás	1-2 héttel a heveny tünetek kezdete után
Hypotensio	kevesebb, mint az életkorra vonatkoztatott 5 percentilisnek megfelelő érték
Többszervi érintettség	gastrointestinalis (hányás, hasmenés), izmok (myalgia, CPK), nyálkahártya (hyperaemia, fájdalom), vese (retenciós paraméterek emelkedése, gennyvizelés), hematológia (véremlézés <100 000/μl), máj (transzaminázok, hyperbilirubinaemia), központi idegrendszer (zavartság, megváltozott tudatállapot)
Labor	hemokultúra, illetve liquor <i>S. aureus</i> pozitív lehet, valamint negatív szerológia rubeola, leptospirosis és rickettsiosis tekintetében

okozó toxinok jelenléte (pl. TSST – poliklonális T-sejt-aktivátor, szuperantigén) esetén jellegzetes, viharos kórlefolyás alakulhat ki, többszervi érintettséggel (1. táblázat) (4, 16). Elsősorban ízületi gyulladást okoz a *Haemophilus influenzae* b típusa a fogékony, oltatlan betegeknél. A *Salmonella* a sarlósejtes vérszegénységben szenvedőket érinti. 4 éves életkor alatt gyakori a *Kingella kingae* fertőzés (7, 18). Immunkompromittált gyermekekben az osteomyelitis hátterében *Mycobacterium tuberculosis*, *Bartonella henselae* és fungális patogén is lehetséges. Mindegyik korcsoportban a *Staphylococcus aureus* okozza leggyakrabban a csontvelőgyulladást, a további mikrobák jellemző életkori eloszlást mutatnak (22). 2 hónapos kor alatt a *Streptococcus agalactiae* és Gram-negatív bélbaktériumok, 2 és 5 éves életkor közt a *Streptococcus pneumoniae* és a *Streptococcus pyogenes* szerepe jelentős (22). 6 hónapos és 4 éves kor között jellemző a *Kingella kingae* által okozott megbetegedés, a kórokozó gyermekekben gyakorta a garatot kolonizáló flóra része (10–12%), hematogén szóródás útján endocarditist és osteomyelitist okozhat (7, 23). A *Haemophilus influenzae* b típusa csecsemő- és kisdedkorra jellemző, a kötelező védőoltásnak köszönhetően hazánkban az incidencia alacsony (24). 5 éves kor felett a túlnyomórészt kóroki jelentőségű *Staphylococcus aureus* mellett *Streptococcus pyogenes* fordul elő. A kórokozó velőűrből történő, direkt kimutatása bizonyító erejű, a hemokultúra kevesebb, mint 40%-ban pozitív (21). A *Kingella kingae* izolálása hagyományos mikrobi-

ológiai módszerekkel nehéz, leghatékonyabb a polimeráz láncreakció (PCR), egyes tanulmányok a garatból történő, egyidejű mintavételt javasolják osteomyelitis esetében is (7, 23). A klasszikus tenyésztésen kívül minden kórokozó esetében nagy szerepe van a molekuláris biológiai módszereknek (5).

A laborparaméterek közül tipikus a CRP, a PCT és vörösvértest-süllyedés emelkedése. Utóbbi kevésbé specifikus, a PCT vizsgálata pedig költséges és nem érzékenyebb, mint a CRP (19). A radiológiai eljárások közül a hagyományos röntgenfelvétel szenzitivitása korlátozott, a pozitív lelet (felritkulás, periostealis reakció) megerősítő erejű lehet, azonban a negatív eredmény nem zárja ki az osteomyelitist (8, 21). Tipikus panaszok fennállása esetén törést, valamint malignitás (pl. Ewing-sarcoma) jeleit ábrázolhatja, ezért a kivizsgálás szerves részét képezi, differenciáldiagnosztikailag hasznos, nem költséges eljárás. A CT nagy segítséget nyújt a csontszerkezet megítélésében, de jelentős sugárterheléssel jár. A megbetegedés igazolására MR-vizsgálat javasolt, amennyiben a röntgenfelvétel negatív, de klinikailag csontvelőgyulladás valószínű, mivel relatíve korán észlelhető a velőűr vizenyője (8, 21). A csontszcintigráfia kérdéses esetekben érzékenyen lokalizálja a kórfolyamatot (8, 21). A kezelés tekintetében döntő fontosságú a megfelelő antibiotikum, első vonalban béta-laktám készítmények választandók, rezisztens *Staphylococcus* esetében klindamicin, vankomicin, illetve linezolid adása is szóba jön (2. táblázat) (21).

2. táblázat: A heveny osteomyelitis antimikrobás kezelése (3)

Antibiotikum	Kórokozó tulajdonságai, farmakokinetika
1. generációs cefalosporin (cefazolin)	meticillin-szenzitivitás, csontpenetráció 6–7%
anti-staphylococcalis penicillin (flukloxacillin)	meticillin-szenzitivitás, csontpenetráció 15%
klindamicin	MRSA, csontpenetráció 70%
vankomicin	MRSA, klindamicin rezisztencia, csontpenetráció 5–67%
linezolid	Vankomicin-rezisztencia, csontpenetráció 40–50%
amoxicillin, ampicillin	<i>H. influenzae</i> b típus, <i>S. pyogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>



A megfelelő, konzervatív kezelés hatására javuló klinikai állapot és csökkenő gyulladásos paraméterek mellett a korai, terápiás célú sebészi feltárás nem célszerű, a szövődmények halmozódását és a mortalitás növekedését vonhatja maga után (10, 21). A betegség gyógyulása elhúzódó, komplikált esetben tályog, bőrön keresztüli sipoly, csontdeformitás alakulhat ki (5, 20). Az antimikrobás kezelésre adott, nem megfelelő klinikai válasz, perzisztáló gyulladásos paraméterek, valamint abszcedáló folyamat esetén feltárás javasolt, melynek időpontja randomizált vizsgálatok hiányában jelenleg is kérdéses (21). A velőűrön belül zajló, végül gyógyulást eredményező, gyulladásal kísért átépülési folyamat krónikussá válhat, a kórokozó eradikálása után hónapokig húzódhat. Ilyenkor a szubjektív panaszok (láz, fájdalom) enyhítésére nem-szteroid gyulladáscsökkentő készítmények alkalmazhatók. Mélyvénás trombózis megelőzésének céljából antikoagulánsok adására lehet szükség (21).

Esetismertetés

12 éves páciensünk korábbi anamnézisében releváns megbetegedés nem szerepel. Intézményünkben történő megjelenése előtt panaszai 4 nappal kezdődtek. Kezdetben lázas volt, torka fáj, felvé-



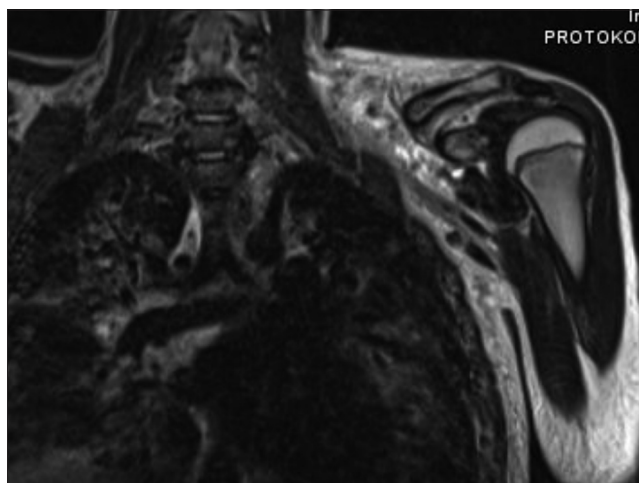
1. ábra: A nem specifikus tünetek kezdete után 5 nappal észlelt klinikai kép; diffúz bal vállat, felkart érintő duzzanat, vörhenyesség, mellkasi erythema

tele napján hasi fájdalomról számolt be, több alkalommal hányt. A szülők a bal oldali kulcscsont felett duzzanatot észleltek, külső trauma lehetőségét nem tudták megerősíteni. Elsődleges laborvizsgálatai emelkedett CRP-értéket (109 mg/l) detektáltak, mely a primer ellátóhelyen, a hasi panaszok tükrében felvetette az akut appendicitis lehetőségét, ezért a beteget sürgősséggel ambulanciánkra irányították. Fizikális vizsgálatokor kielégítő általános állapotú volt. Enyhe, jobb oldali alhasi nyomásérzékenységet, subicterust, valamint a bal kulcscsont laterális része felett hyperaemiás bőrrel fedett, enyhén duzzadt lágyrészeket észleltünk. Gyermeksebészeti vizsgálata során egyértelmű, heveny féregnyúlvány gyulladásra utaló jelet nem találtak, hasi ultrahangja májmegnagyobbodást, vaskosabb falú epehólyagot és mérsékelt mennyiségű szabad hasi folyadékot ábrázolt. Az appendicitis lehetőségének elvetését követően a még klinikailag rendezett általános állapotban lévő beteg gyermekgyógyászati osztályunkra került felvételle. Kontroll laborvizsgálataiban még aznap további CRP emelkedés volt látható (172 mg/l), thrombocytopenia (101 G/l) alakult ki, sárgasága fokozódott, mellyel párhuzamosan hepatikus transzamináz (GOT 79 U/l) és kolesztatikus paraméterei (direkt bilirubin 56,1 μ mol/l, GGT 144 U/l) emelkedtek. Ismeretlen fókuszú bakteriálisnak vélt infekciója miatt parenterális cefuroxim kezelés indult. Felvételét követően 16 órával, ügyeleti időben történő vizit során hirtelen állapotrosszabbodást észleltünk, zavarttá vált, tachypnoe, hypotensio (70/35 Hgmm), tachycardia (140/min) és jelentősen megnyúlt kapilláris újratelődési idő (5 mp) alakult ki. Továbbra is észlelhető volt a bal kulcscsont feletti lágyrész duzzanata és a bőr vörhenyessége, mely a későbbiekben a teljes felső végtagot érintette, és emellett egész testre kiterjedő, finom foltos erythema alakult ki (1. ábra).

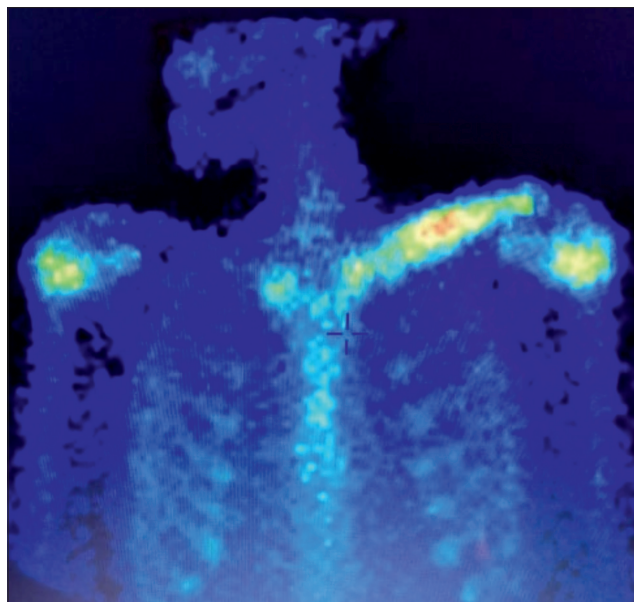
Cardiorespiratoricus megingása folyadékbolus adásával, majd az ezt követően megkezdett noradrenalin terápiával rendezhető volt. A nyilvánvaló, ismeretlen origóból kiinduló szepszis miatt a beteget intenzív osztályunkra vettük fel. Laborvizsgálata mérsékelt metabolikus acidózist (pH 7,27, HCO_3^- 15,3 mmol/l) mutatott, kifejezett laktát komponenssel (8 mmol/l). A gyulladásos paraméterek további emelkedése mellett (CRP 245 mg/l, PCT >100 ng/ml), coagulopathia (INR 3,14, APTT 76,5 sec, D-Dimer 35 000) és azotaemia alakult ki (karbamid 13 mmol/l, kreatinin 195 μ mol/l), a garatban a thrombocytopenia kapcsán (39 G/l) bevérvések jelentek meg. Cefuroxim terápiáját parenterális ceftriaxonra váltottuk, melyet az egyetlen objektív gócként felmerülő vörhenyes, duzzadt bal váll régió (1. ábra) és az esetleges Staphylococcus-infekció (környezetből direkt inokuláció) lehetsége miatt klindamicinnel kombináltunk. Szupportív



terápiáját parenterális immunglobulin és pento-xifillin kezeléssel egészítettük ki, oxigén adása kezdetben magas áramlással, majd orkanülön elégségesnek bizonyult. Szívbelhártya-gyulladás lehetőségét a transthoracalis echokardiográfia nem erősítette meg. A szívizom kontraktilitását – szeptikus folyamat következtében – globálisan csökkentnek véleményezték, mely a keringéstámogatás dobutaminnal történő kiegészítését indokolta. Ápolása 2. napján MRI (2. ábra) vizsgálat készült, mely a klavikula mediális harmadában inhomogén csontszerkezetet írt le, az eltérés klinikai relevanciája ebben az időpontban még kérdéses volt. A narkózisban végzett sebészi feltárás során a kulcscsontból érdemi váladék nem volt nyerhető. Az alkalmazott kezelés mellett a gyermek általános állapota fokozatosan javult, a keringéstámogatás a 4. napon elhagyhatóvá vált, a bal vállat, illetve felkart érintő ödéma csökkent. A klinikai javulás mellett infekzív gócot továbbra sem sikerült azonosítani, a mikrobiológiai vizsgálatok (hemokultúra, vizelet) negatív eredménnyel zárultak, konvencionális röntgenfelvételeken az érintett régió csontos struktúráin (felkarcsont, kulcscsont) eltérés nem volt észlelhető, ultrahangon kizárólag a környező lágyrész vizenyője ábrázolódott. Csak közel 2 hetes betegségelefolyást követően, a supraclavicularisan beolvadó tályog megjelenésével vált nyilvánvalóvá az origó, az ismételt feltárás során a látott kép és a szövettani vizsgálat a kulcscsont osteomyelitisét igazolta. A későbbiekben készített csontszcintigráfia a csontvelő gyulladását megerősítette (3. ábra). A váladékból nagy valószínűség szerint a megelőző antimikrobás kezelés hatásaként kórokozót nem tudtunk izolálni. A feltárást követően hosszabb távon krónikus folyamat és sipoly alakult ki. A krónikusan váladékozó fistula, hőemelkedés és jelzetten emelkedett, stagnáló



2. ábra: A panaszok kezdete után 6 nappal, az intenzív osztályos kezelés 2. napján készített, T2 súlyozott, koronális síkú MRI-felvétel; szembevető a bal oldali vállízület körüli lágyrészek fokozott jelintenzitása, a kulcscsont kontúrjának egyenetlensége kevésbé markáns



3. ábra: Technécium-99 metilén-difoszonsav-szcintigráfia, a panaszok kezdetét követően 6 héttel; a bal oldali kulcscsont fokozott radiofarmakon felvétele látható

gyulladásos paraméterek mellett betegünk közel 10 hétig részesült antibiotikus kezelésben. A kezdeti klindamicin-ceftriaxon kombinációt 10 napot követően per os amoxicillin/klavulánsav terápiára váltottuk, majd sikertelenség miatt 6 hetet követően szulfametoxazol/trimetoprim adását kezdtük. Végül korrekciós osteotomia és antibiotikum-tartalmú gyöngysor behelyezése történt, mely a krónikus gyulladásos folyamatot szanálta. A műtét alkalmával vett mintából *Staphylococcus aureus* izoláltunk, mely meticillin-rezisztenciát nem mutatott, az eredmény klinikai értéke azonban a többszöri feltárást és sipolyképződést követően kérdéses. Jelenleg, több mint fél évvel a tünetek fellépését követően, betegünk panaszmentes, láztalan, tanulmányait folytatja, fizikai terhelést még nem végez.

Megbeszélés

Gyermekekben az osteomyelitis legtöbbször hematogén szóródás eredménye, az infekció forrása-ként szerepelhet fogászati góc, otitis, bőr-lágyrész fertőzés, gyakran viszont az origó ismeretlen marad. Betegünk esetében kiterjedt góckutatás (fül-orr-gégészeti, echokardiográfia, vizeletvizsgálat, mellkasröntgen, ízületi ultrahang) és mikrobiológiai vizsgálatok történtek, melyek egyértelmű fertőzésforrást, illetve releváns kórokozót nem detektáltak. A súlyos betegségelefolyás kapcsán, predisponáló mechanizmusként felmerült immundeficiencia lehetősége, megjegyzendő, hogy a kulcscsont érintettsége sem számít gyakorinak a gyermekpopulációban (1-3%) (21). Átmeneti CD19-pozitív B-sejt-hiánytól eltekintve (6,5%, áramlási citometriával) a humorális, a celluláris és a termé-



szetes immunitásra vonatkozó paraméterek is normálisnak adódtak. Az immunstátusz vizsgálata véleményünk szerint egyéni megfontolást igényel, rutinszerűen nem szükséges. Mindenképp javasolt, ha nem típusos, esetleg opportunisták okozó izolálható, valamint ha a beteg vizsgálatakor és az anamnézis felvételekor gyanút keltő tényezőt fedünk fel (pl. dystrophia, ismétlődő, súlyos infekciók, ekcéma). Betegünknek egyértelmű hajlamosító tényezőt nem tudtunk azonosítani, kivéve a prepubertás életkort, amikor az osteomyelitis gyakorisága a fizikai aktivitással és a következményes mikrotraumákkal összefüggésben kissé emelkedik (21). A leggyakoribb panasz a lokalizált fájdalom. A csecsemőkorú esetek kivételével, a lefolyás általában nem fulmináns, a diagnózis felállítása több napot igényelhet, lázon kívül általános tünetek nem kísérik. A megfelelő antibiotikum kiválasztása a legfontosabb a terápiát illetően, mely betegünknek a viharos kezdet után javuláshoz vezetett. A kezelést empirikusan indítjuk, majd amennyiben a kórokozót sikerült izolálni, célzottan folytatjuk. A terápia kezdete hagyományosan intravénás, majd javuló klinikum és csökkenő gyulladásos paraméterek mellett 2–4 nap után magas dózisu, szájon át történő kezelésre térhetünk át, a tanulmányok eredménye alapján az eredmények nem rosszabbak, mint az elhúzódo parenterális gyógyszerelés esetén (21, 22). Betegünk esetében a súlyos lefolyás miatt a korai szájon át történő antibiotikus kezelés alternatívája nem merült fel. A terápia összességében legalább 3 hétig javasolt, mely nem megfelelő klinikai válasz észlelésekor tovább folytatandó (21). A kúra befejezéséhez a megfelelő klinikai javulás és láztalanság mellett 20 mg/l alatti CRP „cut-off” értéket határoztak meg, bár összességében sem a terápia teljes hosszát sem a szájon át történő kezelés kezdetét illetően nem született konszenzus (3, 21, 22). Komplikált esetekben a terápia hossza individuális, MRSA által okozott osteomyelitist javasolt legalább 4–6 hétig, intravénásan kezelni (21). Páciensünk a toxikus shock szindróma (továbbiakban TSS) klinikai jeleit mutatta, láz mellett artériás hypotensio, diffúz rash és többszervi érintettség lépett fel (beszűkült tudatállapot, hepatopathia, azotaemia, coagulopathia, thrombocytopenia, gastrointestinalis panaszok). Véleményünk szerint ilyen viharos betegséglefo-

lyás esetében, amennyiben klasszikus szepszis klinikai képét látjuk, az ismételt, lázas periódusban végzett mintavételek által nagy valószínűséggel detektáltunk volna bacteriaemiát. A TSS akut osteomyelitisszel való társulása nem gyakori, egy retrospektív tanulmányban 415 osteomyelitisestegből összesen 6 esetben találtak pozitivitást, a kritériumok alapján (13). A TSS kialakulásához *Staphylococcus aureus* vagy A csoportú, béta-hemolizáló *Streptococcus*-infekció vezethet. A baktériumok toxintermelése révén poliklonális T-sejt-aktiváció történik, mely nagymennyiségű gyulladásos citokin felszabadulásán keresztül vezet a tipikus tünetek megjelenéséhez (15). A *Staphylococcus*-TSS gyakrabban fordul elő, letalitása 3–5%, a *Streptococcus*-TSS felnőttekben akár 80%-os halálozáshoz vezethet, gyermekkorban ez mindössze 5–10%. A *Streptococcus* által okozott TSS kiindulása gyermekkorban klasszikusan felülfertőződött, bárányműtét által okozott bőreltérés (14). A betegség kezelése mindkét esetben intenzív osztályos kezelést igényel, agresszív folyadékterápia, kombinált keringéstámogatás, albumin pótlás és adott esetben neutralizáló antitestek (IVIG) adása szükséges (12, 15). Döntő fontosságú a megfelelő antibiotikum megválasztása (11, 15). Törekedni kell az esetlegesen csak kolonizáló, toxintermelő forrás eltávolítására. Esetünkben az elsődlegesen alkalmazott cefuroxim kezelés hatástalansága közösgben szerzett MRSA-ra utalhat, mely a kórokozó mind gyakoribb epidemiológiai előfordulásával valamint az extrém emelkedett gyulladásos paraméterekkel kísért, súlyos kórlefolyással is egybevág. A klindamicin-ceftriaxon kombináció mellett gyors javulást észleltünk, bár meticillin rezisztencia esetén a klindamicin kezelés is hatástalan lehet (3). MRSA gyanú esetén célszerűbb parenterális vankomicin adása. MRSA kóroki szerepe az eset retrospektív értékelésekor merült fel, az akut fázisban „surveillance” vizsgálatok (pl. bőr- vagy nasalis flóra leoltások) nem történtek. A primer hatástalanság hátterében alternatívaként elképzelhető a cefuroxim elégtelen csontpenetrációja, illetve a kórokozó béta-laktamáz termelése. A *Staphylococcus* eredetet támogatja a gastrointestinalis panaszok jelenléte, a negatív hemokultúra, valamint az epidemiológiailag gyakoribb előfordulás.

Summary

Acute osteomyelitis associated with toxic shock syndrome in children

Benedek Gyula Szabó dr.; Borsod- Abaúj- Zemplén County Teaching Hospital Child Health Center, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Miskolc, Hungary (General director: János Révész dr.)

Background: The acute osteomyelitis affects each age groups. The condition usually is caused by *Staphylococcus aureus*, which reaches the bone marrow via haematogenous spread.



Case report: A 12 year old boy has been admitted to our Intensive Care Unit, presenting with septic shock, after short course of illness. Due to diagnostics an acute osteomyelitis of the clavicle has been revealed, that has triggered the systemic inflammation. Moreover the patient has developed clinical signs of toxic shock syndrome. Our patient's condition has shown a rapid improvement under adequate therapy.

Conclusion: The typical clinical symptoms of the osteomyelitis are local pain, swelling and loss of function, however it can occasionally manifest as sepsis, associated with the signs of toxic shock syndrome. In these cases the local symptoms can be obscured by the fulminant systemic inflammatory reaction, so the diagnosis can be challenging.

KEYWORDS osteomyelitis, sepsis, toxic shock syndrome

Irodalom

- Riise ØR, Kirkhus E, Handeland KS, et al. Childhood osteomyelitis-incidence and differentiation from other acute onset musculoskeletal features in a population-based study. *BMC Pediatr* 2008; 8:45.
- Krogstad P. Osteomyelitis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. *Pediatric infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009:725-42.
- Peltola H, Pääkkönen M et al. Short-versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1123-8.
- Joshua B. Gaither MD, Toxic shock syndrome, Emergency Medicine Secrets (Fifth Edition), 2011.
- Peltola H, Pääkkönen M et al. Short-versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1123-8.
- Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal) (TSS) 2011 Case Definition – CDC <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/>
- Yagupsky P et al. Kingella kingae: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics* 2011; 127: 557-65.
- Connolly LP et al. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI. *J Nucl Med* 2002; 43:1310-6.
- Ju KL et al. Differentiating between methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children: an evidencebased clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93:1693-701.
- Meller I et al. Acute hematogenous osteomyelitis in children: long-term results of surgical treatment. *Orthop Rev* 1989; 18:824-31.
- Újhelyi E. Infektológiai kórkepek a gyermekintenzív osztályon In: Újhelyi E. szerk. *A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata*, Medicina Zrt., Budapest 2014, 612-614.
- Újhelyi E és mtsai. Toxikus sokk szindróma – gondolunk rá? *Gyermekeorvos Továbbképzés*, 2013; 12: 1.
- Kerr DL et al. Toxic shock in children with bone and joint infections: a review of seven years of patients admitted to one intensive care unit. *J Child Orthop* 2017 Oct 1; 11(5): 387-92.
- Davies HD et al. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996; 335: 547-554.
- Yu-Yu Chuang et. al. Toxic Shock Syndrome in Children: Epidemiology, Pathogenesis, and Management *Paediatr Drugs*. 2005; 7(1):11-25.
- Újhelyi E. és mtsai. Szepszis – bakteriális toxinok, vagy citokin vihar? *Gyermekeorvos Továbbképzés* 2006 ; 5:1.
- Jason H. Calhoun, et al. Osteomyelitis of the Long Bones; *Semin Plast Surg*. 2009 May; 23(2): 59-72.
- Atkins BL et al. Salmonella osteomyelitis in sickle cell disease children in the east end of London. *J Infect* 1997; 34:133-8.
- Pääkkönen M, Kallio MJ et al. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:861-6.
- Arnold JC, Cannavino CR, Ross MK, et al. Acute bacterial osteoarticular infections: eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy. *Pediatrics* 2012; 130(4):e821-e828.
- Peltola H, Pääkkönen M, Acute Osteomyelitis in Children. *N Engl J Med* 2014; 370:352-60.
- Castellazzi L, Esposito S et al. Update on the Management of Pediatric Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun; 17(6): 855.
- Principi N, Esposito S. Kingella kingae infections in children. *BMC Infect. Dis*. 2015; 15:855. doi: 10.1186/s12879-015-0986-9.
- Bejelentett fertőző megbetegedések Magyarország 2015-2019, Nemzeti Népegészségügyi Központ Járványügyi és Infekciókontroll Főosztály https://www.antsz.hu/data/cms96760/OSAP_Fertozo_2019_honlapra.p

Útravaló tudnivaló

- Toxikus shock szindróma esetén mindig lokális gócot kell keresni, a háttérben ritkán osteomyelitis áll.
- A *Staphylococcus*, illetve *Streptococcus* által kiváltott TSS elkülönítése klinikailag nehéz, minden esetben intenzív osztályos elhelyezés indokolt, a klindamicin legtöbbször jó választás az antibiotikus kezelés tekintetében.

Tesztkérdések

1. Immunkompetens gyermek esetében jellemző kórokozó, mely osteomyelitist okoz, kivéve:

- Staphylococcus aureus*
- Streptococcus pyogenes*
- Pneumococcus*
- Salmonella*

2. Toxikus sokk szindróma kezelésében tipikusan alkalmazott kezelés, kivéve:

- keringéstámogatás
- masszív folyadékterápia és albuminpótlás
- fertőző góc eradikációja
- külső pacemaker kezelés

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

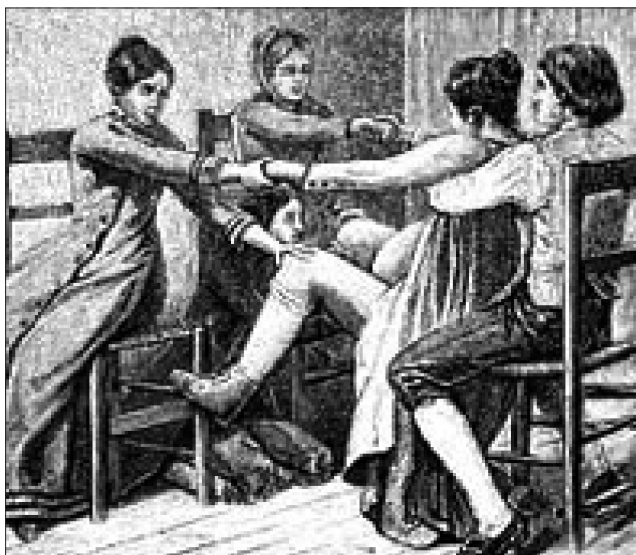
Szülés ábrázolása az újkori képzőművészetben

Harmat György dr.

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

E-posta: gyharmat1951@gmail.com

Az újkori szülésábrázolás közelít a realizmushoz, és elsősorban az **oktatással kapcsolatos kiadvá-**



1. kép: A kép otthoni családi szülést mutat, a ruházat alapján XIX. századi életkép. Az apa segédkezik és két baba vagy rokon hölgy között térdel a baba, aki várja a gyermek megszületését. A székek jelentik a kítámasztás lehetőségét.



2. kép: A Szülés kötéllel. Ennél a jelenetnél, mely XIX. századi bábakönyvből származik, a széken ülő nő kötélbe kapaszkodik, melyen csomók láthatók. Az anya hátát és hasát körülölelő vászon szorítja össze a terhes hasat és próbálja a fájások alatt a szülést elősegíteni.

nyokban jelennek meg olyan rajzok és grafikák, mely életszerű helyzeteket mutatnak. Ezek kevésbé értékes művészeti alkotások, de mégis fontos dokumentumai a XIX–XX. századi képzőművészetnek.

Precolumbian szülési szobor edény



3. kép: Precolumbian szülési szobor edény. Ezen a kis dél-amerikai szobron, mely a XX. században készült, pontos születési helyzet ábrázolódik, melynél a baba lejjebb helyezkedik, a gyermek feje már megszületett, arccal felfelé tekint.

Daniel Celentano: Just born – Újszülött, 1939



4. kép: Daniel Celentano: Just born – Újszülött, 1939 (Courtesy Janet Marqusee Fine Arts, New York)



Az amerikában élő és alkotó olasz bevándorlók gyermeke *Daniel Celentano* jelentős modern festő, akinek számos alkotása részletesen és pontosan ábrázolja a korabeli családi élethelyzeteket. Pontosán bemutatja a születés utáni orvosi ellátást, a felszerelést és a lakás berendezését. Az orvos a kor gyakorlatának megfelelően, fejjel lefelé lógatja az újszülöttet, ütögetéssel távolítja el a magzatvizet, hideg-meleg vízzel stimulálja a légzés, míg az aggódo apa figyel a csecsemő mikor sír fel. Háttérben a női családi rokonok foglalkoznak az anyával és készítik a lemosást és a szükséges eszközöket. A villany világítás, a fény és árnyékok festése mintaszerűen jelenik meg a kép középpontjában. A kép a New York-i Fine Arts múzeumban található.

Amanda Greavette 2004-ben végezte festészeti tanulmányait. XX századi Canada-i modern festő, Ontarióban él és alkot. A szülés és anyaság témakörében indított projektje (*The Birth Project*) számos érzékeny, erős színvilágú alkotást tartalmaz. Képei saját tapasztalaton is alapulnak hiszen öt gyermeket szült. Az általa indított *Szülési projekt* világszerte ismert.

Képein lírai környezetben, de naturális szülési és születés utáni boldog anya-gyermek kapcsolat ábrázolódik és mentes minden prűderiától, ugyanakkor nem lépi át a pornográfia határát sem.



5. ábra: The Birth project / Our mouths are filled with laughter, our tongues with songs of joy by Amanda Greavette

M ű v é s z e t i k i a d v á n y a i n k

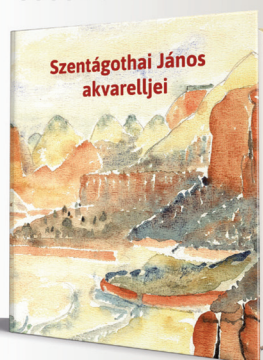
Ligeti Antal
ALBUM
3500 Ft



Táncos László
EMLÉK/MŰVEK
6000 Ft



SZENTÁGOTHAJ JÁNOS
AKVARELLJEI
6000 Ft



Zoltán Tamás
METÁLMMORFÓZIS
*Régi ötvös
szerszámok
képeskönyve*
3800 Ft



Scherfel Tibor
HAJÓNAPLÓ
4800 Ft

www.semmeiweiskiado.hu