71. évfolyam - **2020/6. szám**

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

8 kreditpont

NEUROLÓGIA TEMATIKUS SZÁM

- Tartósan beteg gyermeküket otthon ápoló szülők életminősége
- A fájdalom megjelenése és kezelése egy Fabry-kóros gyermeknél
- Új utak a spinalis izomatrophia kezelésében – magyarországi tapasztalatok
- Az intravénás génpótló terápia spinalis muscularis atrophiában
- Neuronalis ceroid lipofuscinosis 2-es típusa (CLN2) enzimpótló kezelése
- SMA betegek noninvazív otthonlélegeztetésének megfontolásai
- Csecsemőkori epilepszia ritka genetikai okai
- Csecsemőkori Pompe-kór

Járványok ábrázolása a képzőművészetben, III. Spanyolnátha

www.gyermekorvostarsasag.hu

Gyermekgyógyászat

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

„A társadalomnak nyújtott munkánk a bér, amit a bolygón tartózkodásunkért fizetünk."
Joseph Murray, Nobel-díjas sebész,
aki az első hosszú távon sikeres veseátültetést végrehajtotta

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Kovács Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Mogyorósy Gábor az MGYT főtitkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Gárdos László az MGYT elnöke

A GYERMEKGYÓGYÁSZAT 2020. 6. száma – NEUROLÓGIA tematikus szám
VENDÉGSZERKESZTŐJE: **Hollódy Katalin** és **Fogarasi András**

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

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

ROVATVEZETŐK

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

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

Semmelweis 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
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www. semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

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

Grafika: Ángyán Gergő

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

Nyomta és kötötte: Érdi Rózsa Nyomda Kft.

Megjelenés: évente 6 alkalommal, 3000 példányban.

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

© Semmelweis Kiadó, 2014-2020
Minden jog fenntartva.

HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: DR. SCHULER DEZSŐ EGYETEMI TANÁR, AZ MTA DOKTORA (1927–2020)

MEMENTO

Dr. Schuler Dezső egyetemi tanár, az MTA doktora (1927–2020) 339

NECROLOG

Dr. Baji Sándor (1955–2020) 341

Dr. Csordás Jenő osztályvezető főorvos, címzetes egyetemi docens emlékére 342

ROVATVEZETŐI KÖSZÖNTŐ

Hollódy Katalin és Fogarasi András 345

MR SAROK

Fokális corticalis dysplasia
Jakus Rita dr., Barsi Péter dr., Fogarasi András dr. 346
Focal cortical dysplasia

NEUROLÓGIA / SZOCIÁLIS SZEMLÉLET

Tartósan beteg gyermeküket otthon ápoló szülők életminősége
Faragó Johanna dr., Nagy Eszter dr., Hollódy Katalin dr. 348
The quality of life of parents taking care of their chronically ill children

A fájdalom megjelenése és multidiszciplináris kezelése egy Fabry-kóros gyermeknél (esetismertetés)
Gyimesi-Szikszai Andrea dr., Fogarasi András dr., Károlyi Lilla, Szabó Léna dr., Fekete György dr., Németh Krisztina dr., Szalai Zsuzsanna dr., Major János dr. 354
Pediatric pain in Fabry disease

NEUROLÓGIA / TERÁPIA

Új utak a spinalis izomatrophia kezelésében – magyarországi tapasztalatok
Herczegfalvi Ágnes dr., Gergely Anita dr., Jakus Rita dr., Medveczky Erika dr., Szabó Léna dr. 359
New perspectives in Spinal muscular atrophy (SMA) our experience with treatment of Hungarian patients

Az intravénás génpótló terápiával szerzett újabb tapasztalataink spinalis muscularis atrophiában
Mikos Borbála dr., Fogarasi András dr., Bányász Edina dr., Balázsfi Réka dr., Orosz Miklós dr., Vendégh Lejla dr., Bodó Tímea dr., Schunk Cecília dr., Gergely Anita dr., Hantos Mónika dr., Gyömörei Beáta dr., Czelecz Judit dr., Jakus Rita dr., Kárász Hajnalka dr., Zilahy Mónika dr., Csohány Ágnes dr., Paraicz Éva dr., Molnár Eszter dr., Velkey György János dr. 366
Recent experience with intravenous gene replacement therapy in spinal muscular atrophy

Neuronalis ceroid lipofuscinosis 2-es típusában (CLN2) enzimpótló kezeléssel szerzett klinikai tapasztalataink
Farkas Márk Kristóf dr., Szeifert Lilla dr., Markia Balázs dr., Csüllög Zsuzsanna dr., Farkas Viktor dr. 375
Clinical experience with enzyme replacement therapy in neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2)

SMA betegek noninvazív otthonlélegeztetésének megfontolásai és az ellátás nehézségei
Gergely Anita dr., Czövek Dorottya dr., Szőllősi Anett dr., Németh Viktor dr., Lesti József, Mikos Borbála dr. 381
Chronic non-invasive home ventilation in patients with SMA - challenges in the management

NEUROLÓGIA / GENETIKA

Csecsemőkori epilepszia ritka genetikai okai (esetismertetések)
Elmont Beatrix dr., Kárteszi Judit dr., Hartwig Mariann dr., Jakus Rita dr., Fogarasi András dr., Koczok Katalin dr., Balogh István dr., Gárdos László dr., Tihanyi Mariann dr. 385
Rare genetic causes in the background of infantile epilepsy

Csecsemőkori Pompe-kór
Merő Gabriella dr., Elmont Beatrix dr., Németh Gyöngyi dr., Harmath Vera dr., Gárdos László dr., Balku Enikő dr., Dezsőfi Antal dr. 391
Infantile onset Pompe Disease (IOPD)

KÉPZŐMŰVÉSZET

Orvostörténet és művészet a nagy járvány idején, III. Spanyolnátha
Harmat György dr. 398

AJÁNLÁS

A sóklíma technológiákról népszerűen *(Bozóky Dénes)* 390

Dr. Schuler Dezső egyetemi tanár, az MTA doktora (1927–2020)

„Küzdöttél, de már nem lehet,
Csend ölel át és szeretet,
Csak az hal meg, kit feledtek,
Örökké él, kit igazán szeretnek.”
(Kosztolányi Dezső)

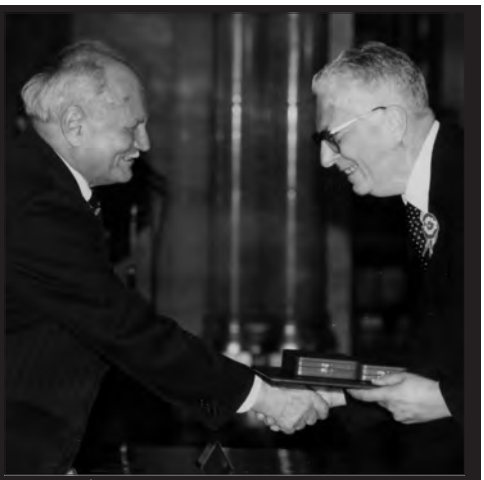
Egy igazi karizmatikus, iskolateremtő személyiség távozott tőlünk. De igazából csak testében távozott, szellemisége, öröksége közöttünk marad.
Tiszteletünket fejezzük ki és tisztelgünk emberi, szakmai nagysága előtt!
Nagyon karakteres, meghatározó személyiségnek ismertük meg.
Hatvanhat évig volt a Tűzoltó utcai Gyermekklinika munkatársa, előtte néhány évig a patológián dolgozott. Schuler Dezsőt 1975-ben nevezték ki egyetemi tanárrá és 1976 és 1994 között a Semmelweis Egyetem (akkor SOTE) II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójaként és emellett 1976 és 1997 között az Országos Csecsemő- és Gyermekegészségügyi Intézet főigazgatójaként is tevékenykedett. Ő alapította 1971-ben a Magyar Gyermekleukémiai, a későbbiekben Gyermekonkológiai Hálózatot, és 1973-ban ő hozta létre az Országos Gyermektumor Regisztert.
Az 1980-as években a Nemzetközi Gyermekonkológiai Társaság (SIOP) elnöke is volt.
Bár neve egybe fonódott a gyermekkori leukémiával, daganatos betegségekkel, de nemcsak ezen a területen alkotott maradandót.
Már a patológián kitűnt kivételes képességeivel, de alapvető szerepe volt a korszerű genetika létrehozásában és az általános csecsemő-gyermekgyógyászat terén is megkerülhetetlen személyiség volt.
Szemléletét a maximalizmus, a tökéletességre törekvés jellemezte. Óriási orvosi, gyermekgyógyászati lexikális tudása volt, egyike az utolsó polihisztoroknak.
Munkabírása, szorgalma legendás volt, mind a mai napig példaképként állítható a fiatalság elé!
Gondolkodását a rendezettség és a határozottság jellemezte. Kitüntetett figyelmet fordított az oktatásra, a nevelésre. Személyisége, tanításai meghatározóak voltak generációk számára. Mindig lehetett hozzá fordulni, a legfrissebb tudományos eredményekről gyorsan értesült és értesített.
Munkatársaitól is megkövetelte a magas színvonalat, azt az elvet képviselte, ami ma is érvényes: egy nemzetközi hírű egyetemen csak a legkiválóbb, a legjobb az elfogadható. Így tudta előre vinni a gyermekonkológia és az egész hazai gyermekgyógyászat ügyét, eredményeit.
Ugyanakkor meg kell említeni, hogy megvolt benne a szükséges alázat is. Alázat a munka, a tudomány, a betegek irányában. Mindig tudnunk kell, hol vannak képességeink és lehetőségeink határai. Nem ismert lehetetlent, de megvolt a kellő bölcsessége, hogy tudja, meddig lehet elmenni, illetve melyek az orvostudomány lehetőségei. Sok felfedezéssel, új tudományos kutatási eredménnyel gazdagította ő maga is az orvostudományt és generációk tudományos tevékenységét segítette, igazi iskolát teremtett!
És ami a legfontosabb!!! Egész élete, munkássága, mindennapi ténykedése a **gyermekek** körül forgott! Mindent alárendelt a beteg gyermeknek, illetve a beteg gyermekek családjainak. Egész szemléletét átfűtötte és meghatározta a gyermekcentrikusság, a gyermekek szeretete. Mindennek a gyermekek érdekében kellett történnie! Ez a vezérlőelv a mai na-

pig érvényes és mindenkor érvényes lesz a gyermekellátók számára. Örök igazság, örök filozófia!
Ő vezette be először, hogy a szülők folyamatosan bent maradhassanak a beteg gyermekük mellett, baba-mama szobákat, majd lakásokat alakított ki. Ma már ez természetes, de évtizedekkel ezelőtt ez forradalmi, úttörő kezdeményezés volt. Egyébként is jellemző volt rá, hogy sokszor megelőzte a korát, de legalábbis a legújabb eredményeket azonnal próbálta Magyarországon is alkalmazni.
Szervező munkája, fejlesztései, a civilekkel való kapcsolattartása, alapítványok, önkéntesek működtetése és kooperációja megalapozta a mai működésünk alapjait is.
1989-ben a Semmelweis Egyetem II. Számú Tűzoltó utcai Gyermekklinika igazgatójaként alapította pl. a jelenlegi Őrzők Alapítványt (a daganatos és leukémiás gyermek támogatására). De több más alapítvánnyal, civil szervezettel került jó kapcsolatba, és próbálta így is fejleszteni a klinikát, illetve az egész országban folyó munkát!
Szakmai munkásságát egyebek közt Bókay János-emlékéremmel (1979), Batthyány-Strattmann László-díjjal (1994), Fényes Elek-emlékéremmel (1998), Sanofi-életműdíjjal (2004), Eötvös József-koszorúval (2005) és Széchenyi-díjjal (2008) ismerték el.
Nem búcsúzunk, fejet hajtunk, közöttünk marad!!
Emléke, munkássága örökké élni fog!
Nyugodjon békében!

Dr. Kovács Gábor
a II. Sz. Gyermekklinika jelenlegi igazgatója

Hilary Clinton, az amerikai elnök feleségének látogatása a klinikán az amerikai-magyar gyermekonkológiai együttműködés kapcsán

A Sanofi életmű-díj átvétele 2004-ben


Göncz Árpád 1997-ben átadja a Köztársasági Érdemrend középkeresztjét

A katedra mesterei:
Schuler Dezső
A KATEDRA MESTEREI sorozatban egyetemünk emblematikus személyiségei vallanak önmagukról, hitükről és egyetemi karrierjükről, köztük Schuler Dezső professzor is. A megrendítően őszinte riportot nemcsak azoknak ajánljuk, akik csak távolról ismerték, hanem azoknak is (talán leginkább azoknak), akik azt hiszik, hogy már mindent tudnak róla…
Semmelweis Kiadó, 2014

www.semmelweiskiado.hu

Dr. Baji Sándor (1955–2020)

Szomorúan és mély megrendüléssel tudatjuk a gyermekorvos-társadalommal, hogy életének 65. évében, 2020. augusztus 11-én elhunyt Dr. Baji Sándor, a Békéscsabai Réthy Pál Kórház Gyermekosztályának osztályvezető főorvosa. Hiába élünk együtt megszületésünktől fogva a halállal, mégsem tanultuk meg elfogadni. A halálhír különösen megrázó és irreális elem az ember életében. Bizonyára jobb és praktikusabb lenne egy tényszerű, életrajzi adatokat közlő megemlékezés, de ez részünkről inkább egy személyes nekrológ lesz, mivel közel 40 éves munkakapcsolatunk napi szintű problémamegoldásra, közös gondolkozásra, baráti gesztusokra épült.

Halála percéig dolgozott. Augusztus 10-én még *ő* látta el az ügyeleti szolgálatot, másnap saját osztályán érte a halál. Egészségesnek hittük, hiszen a túlterheltségen kívül soha nem panaszkodott. Halálának híre a szomszéd városból jött, amely egyszerre két gyermekosztályt is gyászba borított: Gyulát, ahol szakorvossá és nefrológussá, vezető szaktekintéllyé vált és Békéscsabát, ahol osztályvezetőként szabadon kibontakoztathatta szakmai elképzeléseit.

Néhány életrajzi adat elengedhetetlen Dr. Baji Sándor főorvos pályájának megértéséhez. Békéscsabán született 1955. október 7-én. Orvosi tanulmányait a Szegedi Orvostudományi Egyetemen folytatta, 1981-ben summa cum laude végzett. Első munkahelye a Gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház volt, ahol *Dr. Márkus Vera* osztályvezető főorvosnőtől tanulta meg a gyermekgyógyászat alapismereteit, a szakmai alázatot és az igényességet. Végigjárta a szokásos vidéki kórházi életutat: gyermekorvosi, később nefrológiai szakvizsgát szerzett, adjunktusi, majd főorvosi kinevezést kapott. 1996-tól *Dr. Sipos Péter* osztályvezető főorvos helyettese. 12 éven át volt ebben a pozícióban, amíg 2008-ban megpályázta a Békéscsabai Városi Kórház osztályvezetői állását, ahol nagy küldetéstudattal vetette bele magát a beteg gyermekek ellátásába. Minden esetben képes volt az adott környezethez, időhöz és betegséghez illő döntések meghozatalára.

Közel három évtizeden át tanított a helyi főiskolán, 2017-ben címzetes főiskolai docens címet adományoztak számára. Élete utolsó percéig osztálya minden rezdüléséről tudott, mindent számon tartott, minden munkatárssal élő, tevékeny kapcsolata volt. Mindig fontosnak érezte az osztályos kollektíva összetartását, ezért rendszeresen szervezett családi napokat, vagy éppen benevezte osztályát a békéscsabai fesztiválok közösségi programjába. Szinte kínosan előzékeny, udvarias és szolgálatkész volt. Úgy érezte, *ő* a gyógyításra kapott lelki adományt, talentumot, ezért nem lehet elvégzetlen feladat.

Elvesztettünk egy barátot, akivel szinte napi kapcsolatban voltunk, mindig együtt utaztunk rendezvényekre. Közös utazásaink többnyire hosszúra nyúltak, hiszen az ország dél-keleti szögletéből útnak indulni bármely irányba nem kis távolság – így alkalmat adtak tartalmas beszélgetésekre.

„Modern társadalmunkban egy ember az élete folyamán szükségszerűen egy vagy több krízisidőszakon és néhány individuális meghasonláson is átesik." (Houellebecq) Neki az utóbbi időben a körülmények szerencsétlen alakulása folytán krízishelyzetekből is több jutott. Humán erőforrás hiánya miatt adódott állandósult aggódása az osztálya iránt. Az utóbbi időben rendkívüli körülmények között, szinte lehetetlen helyzetben próbálta a szakmaiságot megőrizni. Már nem maradt rekreációs ideje, ügyelet-készenlét állandósult és ennek a folyamatos állapotnak foglya maradt. Ő is részese volt a két kórház (Gyula, Békéscsaba) összevonásának, így lett egy test, két lélek házassága. Ezzel a lépéssel a nagyobb megyei osztály személyzettel is segítette Békéscsabát.

Három hónap múlva vonult volna nyugdíjba, de a szakmát még nem kívánta lezárni, szeretett volna a betegek gyógyításában aktívan részt venni. Készült a közelgő nyugdíjas évekre, kertes házba költözött és unokájával több időt tervezett együtt tölteni.

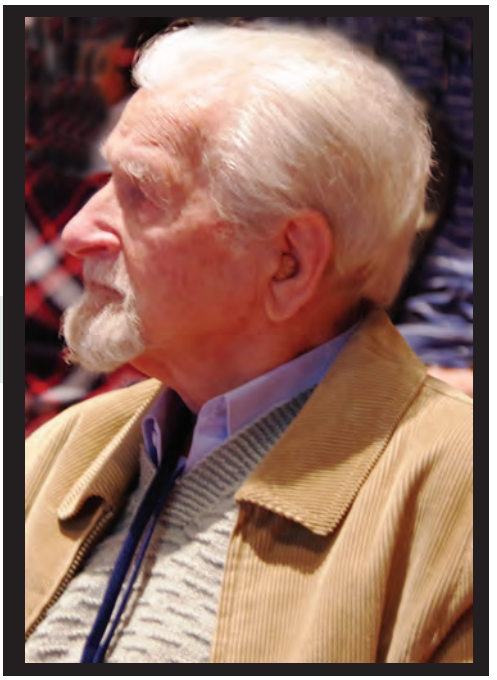
Élt 64 évet. Szüleit ismerve, a genetikai tartalék 20 év veszteséget jelentett. Ez írható fel a túlhajszolt életvitel számlájára. Ezek az ügyelettel, készenléttel, folyamatos elérhetőség okozta stresszel járó nem kárpótolható veszteségek.

Dr. Baji Sándor elment a minden élők útján. Számos kollégája, barátja, tanítványa és tisztelője kísérték utolsó útjára. Hamvait augusztus 19-én helyezték örök nyugalomra a békéscsabai Ligeti úti temető családi sírjába.

A búcsúzás mindig fájdalmas. *„Vita moratuorum in memoria vivorum est posita"* – az elhunytak életét az élők emlékezete őrzi.

Sipos Péter és *Kövesdi József*
Gyula, Gyermekosztály

Dr. Csordás Jenő osztályvezető főorvos, címzetes egyetemi docens emlékére



Az egykori munkatársak, tanítványok és a Magyar Gyermekorvosok Társasága nevében búcsúzunk Dr. Csordás Jenő főorvos úrtól, a gyermekgyógyászok Nagy Generációjának egyik meghatározó személyiségétől. Életének 94. évében, 2020. szeptember 8-án csendesen elhunyt.

Dr. Csordás Jenő főorvos úr 1926-ban Pécsett született. Gyermekkorát Kalocsán töltötte, az elemi iskola elvégzése után a kalocsai Jezsuita Gimnáziumban érettségizett 1944-ben. Majd a pécsi, akkor még Erzsébet Tudományegyetem Orvoskarára iratkozott be.

Az orvosegyetemi és a pécsi gyermekklinikai évekről egykori munkatársa és barátja, *Dr. Cholnoky Péter* professzor úr a következőket írta: „A harmadévet mennyasszonya, későbbi felesége, Eiter Teréz kedvéért Szegeden teljesítette, majd visszatért Pécsre. Hallgató korában az Élettani Intézet demonstrátora volt. 1950-ben kapta meg az általános orvosi diplomát. Az Élettani Intézettől *Kerpel-Fronius Ödön* gyermekgyógyász professzor kérte ki a Gyermekklinikára. A szakvizsga letétele után endokrinológiai munkacsoportot alakított, új laboratóriumi metodikákat honosított meg, és beszereztette az angolszász irodalom legjobb könyveit. Megszállottan tanulmányozta az egész gyermekgyógyászat szakirodalmát, mindegyik ágával igyekezett lépést tartani. Kitűnő gyakorlatvezető volt. 1958-ban látogatta meg a klinikát prof. *Thomas Stapleton*, az International Pediatric Association (IPA) akkori elnöke, aki felajánlotta Kerpel-Fronius professzornak, hogy évente egy orvosát vendégül látja Londonban. Az első látogató Csordás Jenő volt 1958 novemberében, aki házigazdája révén végig látogathatta London nagy gyermekgyógyászati intézményeit. 1964-ben az Alexander von Humboldt Alapítvány ösztöndíjával a bonni, majd a hamburgi gyermekklinikán töltött el 10 hónapot. Ez utóbbi intézményben aldoszteron-anyagcserével kapcsolatos kiséleteket is végzett. 1966-ban, Kerpel-Fronius Ödön Budapestre távozása után megpályázta és elnyerte a szekszárdi gyermekosztály osztályvezetői állását."

A pécsi gyermekklinikán töltött évekről saját maga így vallott: *„Fő tanítómesterem Kerpel-Fronius Ödön professzor úr volt, de mindazok a kollégák is, akik egy-egy terület ismerőiként többet tudtak másoknál. Az a 15 év, amit a pécsi gyermekklinikán tölthettem szilárd alapokat biztosított nem csak elméleti síkon, de a klinikai gyakorlatban is."*

1966-ban vette át a Balassa János Kórház Gyermekosztályának vezetését, és 21 éven át, 1987-ig volt annak osztályvezető főorvosa. *„Mind a 21 év nehéz volt – nyilatkozta a közelmúltban – részben azért, mert nagyon mostoha volt az osztály és a 4-12 ágyas kórtermek szűkös elhelyezése; akkor a lehetőségek nem is voltak hasonlíthatók a maiakhoz, bár az évek alatt ez gyökeresen megváltozott. Tehát volt mit tenni."* Neki köszönhetően kezdődhetett meg 1987-ben a mai gyermekosztály építése, amely elkészülte idején az országban a legkorszerűbbnek számított. Itt is folytatta az endokrinológiai jellegű munkáit, legutóbb a fiatal fiúknál észlelhető posztnatális tesztoszteronszint emelkedéssel foglalkozott.

Egyik legrégebbi tanítványa, *Dr. Rippl Ilona* főorvosnő így emlékezett a Csordás főorvos úrral töltött évekre: *„A pályakezdő kollégáknak biztosította az általános gyermekgyógyásszá érés minden feltételét. Minden ágynál naponta volt vizit, megbeszélés és konkrét feladatok meghatározása. A diagnózis felállításának vizsgálati lépéseit megtanította. Tudott figyelmeztetni és dicsérni rövid jelzésekkel. Éreztük izgalmát, szakmai érdeklődését, ha egy érdekes beteg került eléje. Tudott önállóságot is hagyni doktorainak, ha már eljött az ideje. Felépített és összetartott egy ellátó közösséget Tolna me-*

gyében. Nem tudom mikor pihent, mindig elérhető, behívható volt, mindenről kérte a tájékoztatást, vállalta a felelősséget."

Egy másik tanítványa, *Dr. Csábi Márta* főorvosnő, a következőket mondta: *„Csordás főorvos úrtól a gyermekek gyógyításához szükséges biztos tudást megszereztem; korát megelőzve rámutatott a gyermekgyógyászaton belüli szubspecializáció fontosságára; szakmai tudása együttálló volt, a szakirodalomban való jártassága mindenkit elkápráztatott; kiemelkedő enyéniségét szeretet övezte, melyhez közvetlensége, nagyvonalúsága, igazságszerete nagyban hozzájárult; örömmel emlékezem azokra a kulturális eseményekre, hangversenyekre, ahol feleségével együtt megjelent – kedvesen üdvözölt – képviselve az idősebb orvostársadalmat városunkban."*

Én 1972 óta ismertem Csordás főorvos urat. Amikor 2008-ban Szekszárdra jöttem, ő már nyugdíjban volt. Ennek ellenére rendszeresen találkoztunk a gyermekgyógyász továbbképzéseinken; Ő nemcsak résztvevője volt a találkozóknak, hanem gyakran kérdezője vagy kiegészítője is az előadóknak, sőt olykor cikkreferátumot is tartott. Ilyen alkalmakkor kíváncsian érdeklődött, hogy van-e elég orvosunk, nővérünk a gyerekosztályon, milyen a műszerezettségünk, hogy halad az osztály felújítása, korszerűsítése? Legutóbb idén márciusban érdeklődött, hogy hogyan birkózunk a járvánnyal. Szomorúan értesültünk betegségéről, melyből már nem tudott felépülni. Személyében egy nagy tudású, széles látókörű, örökifjú, humanista orvost veszítettünk.

Néhány figyelemre méltó mondat a Gyermekgyógyászat c. folyóirat [2015;66(6):337-338.] „Arc-csók" rovatában, 2015-ben megjelent nyilatkozatából: *„Örülök, hogy az orvosi pályát választottam, mert nem személytelen kapcsolatot jelent, hanem komoly empátiaigénye miatt emberileg teljesebb életet... Hogy miért is vagyok még időskoromban is aktív, talán szerencsés géneket örököltem elődeimtől, a másik az, hogy nagyon szeretem a szakmámat és világéletemben sok időt és energiát fordítottam arra, hogy az új eredmények ne kerüljék el a figyelmemet...Hobbim a komolyzene, sok lemezem van, és nem múlik el nap, hogy ne hallgatnék ilyenfajta zenét. De ugyanúgy hozzátartozik a napomhoz, hogy valamit olvassak az engem érdeklő szakterületről...Emellett minden nap olvasok szépirodalmat...Mindenkinek ajánlom...És természetesen a család: bár unokáink és dédunokáink (5-5) messze vannak, az internet és a skype közel hozza őket nagy gyönyörűségünkre."*

A Magyar Gyermekorvosok Társasága, a Tolna Megyei Balassa János Kórház vezetése, a Gyermekosztály jelenlegi dolgozói, valamint a kórház teljes kollektívája nevében, a családtagok gyászában osztozva búcsúzunk Csordás főorvos úrtól.
Köszönjük és megőrizzük mindazt, amit tőle kaptunk.

Nyugodjék békében!

Dr. Harangi Ferenc
osztályvezető főorvos

Nestlé HealthScience

Alfamino®

Aminosav alapú speciális – gyógyászati célra szánt – **élelmiszer súlyos táplálékallergia** (tehéntejfehérje allergia és/vagy multiplex táplálékfehérje allergia) és **malabszorpciós állapotok diétás ellátására**

Speciális fehérjealkotó- és lipidösszetétel

Jól tolerálható íz

0-1 éves korig írható*

Aminosav alap – igazolt hatékonyság[1]

ALFAMINO, 400 g, Bruttó fogy. ár: 9 700 Ft, TB támogatás összege (90%): 8 730 Ft, Térítési díj: 970 Ft
NEAK végleges publikus gyógyszertörzs (PUPHA), érvényesség kezdete: 2020.10.01.

Fontos figyelmeztetés!

A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. A szoptatás a legegészségesebb táplálási mód. Amennyiben nem áll rendelkezésre elegendő anyatej, vagy a szoptatásnak más akadálya van, illetve ha fennáll a speciális gyógyászati célra szánt tápszer csomagolásán jelölt indikációs állapot, tápszer kizárólag a gyermekorvos javaslatára, orvosi ellenőrzés mellett, a használati utasítás szerint alkalmazható a csecsemő kizárólagos táplálására születéstől kezdve 6 hónapos korig, 6 hónapos kortól pedig a vegyes étrend részeként.

Tájékoztató kizárólag egészségügyi szakemberek részére. A Nestlé Hungária Kft. kizárja a felelősségét az egészségügyi szakembereknek szóló szakmai tájékoztató anyag illetéktelen személyek általi felhasználásáért. Jelen kiadvány elválaszthatatlan részét képezi a címkeszöveg.

Alkalmazás előtt olvassa el a termék címkéjén feltüntetett adhatósági és elkészítési útmutatót! Ne térjen el a használati utasítástól, mert az zavart okozhat a gyermek fejlődésében.

*1 éves korig EÜ 90%-os támogatással szakorvos javaslata alapján írhatja háziorvos. A javaslat érvényessége 12 hónap. EÜ pont: EÜ90 15.

[1]Nowak-Wegrzyn et al, 2015. Evaluation of hypoallerginicity of a new, amino-acid based formula. Clinical Paediatrics Vol 54 (3) 264-272

Nestlé Hungária Kft.

Lezárás dátuma: 2020.10.30., NHS_H_202010/1

Rovatvezetői köszöntő

A „Gyermekgyógyászat” jelen számának szerkesztésére való felkérést örömmel és köszönettel fogadtuk *Prof. Kovács Gábor* főszerkesztő úrtól.

Az utóbbi két évtizedben – elsősorban a képalkotó és a genetikai vizsgálatoknak köszönhetően – jelentősen fejlődött a gyermekkori neurológiai betegségek diagnosztikája. Az utóbbi évek pedig óriási változást hoztak néhány ritka neurológiai betegség kezelését illetően.

Az RNS módosító terápiák közül az *SMN2* gén által termelt fehérje expresszióját növelő nusinersent említjük. A nusinersen antisense oligonukleotid spinális izomatrophiában (SMA) szenvedő betegekben alkalmazható. Jól tudjuk, hogy az SMA I. típusban szenvedő kisdedet nemrégiben még elveszítettük légzéstámogatás nélkül és tapasztaltuk – főleg SMA II. típusú betegeinkben - a testet torzító scoliosis, a lélegeztetési igény, a táplálási nehezítettség folyamatos progresszióját. A intrathecalisan, rendszeres időközökkel beadott nusinersen magyarországi alkalmazását 2018 áprilisában Budapesten a II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika és a Bethesda Gyermekkórház munkatársai kezdték el. Jelenleg a NEAK engedélye alapján a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikája és a Nyíregyházi Jósa András Kórház Gyermekosztálya is vállalhatja a nusinersen kezelés indítását és folytatását. *Herczegfalvi Ágnes* a budapesti II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáról foglalja össze a spinalis izomatrophia kezelésében elérhető új utakat.

A DNS-módosító terápiák közül a kóros *SMN1* gén helyreállítását végzi el az onasemnogene abeparvovec. Talán valamennyien emlékszünk az országos médiakampányra, amelynek során két Magyarországon élő SMA-s kisded kezelése kezdődhetett el a jelenleg a világon elérhető legdrágább gyógyszerrel. A zászlóshajót ebben a kezelési formában a Bethesda Gyermekkórház csapata irányította. *Mikos Borbála* főorvos számol be a génpótló kezeléssel szerzett első tapasztalataikról.

Az SMA betegek non-invazív otthonlélegeztetésének előnyeiről, a felmerülő nehézségekről írt *Gergely Anita* a Bethesda Gyermekkórházból.

A fehérjemódosító terápiák közül jól ismert a hiányzó enzim pótlása például Pompe- és Fabry-kórban vagy neuronális ceroidlipofuscinosis-2 esetén. Az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán kezdték el és kezelik ma is az ország egyetlen diagnosztizált és kezelésre alkalmas kettes típusú ceroid-lipofuscinosisban szenvedő kis betegét. *Farkas Kristóf* munkacsoportja számol be az intraventricularisan beadandó cerliponáz-alfa hatékonyságáról. Zalaegerszegi és Nyíregyházi gyermekneurológusok (*Elmont Beatrix* és *Merő Gabriella*) ismertetik a Pompe-betegeik alfa-alglükozidáz kezelésével szerzett tapasztalataikat.

Az alfa-galaktozidáz-A enzim alacsony szintje vagy hiánya okozza a szintén ritka, lizoszomális tárolási betegséget, a Fabry-kórt, melynek diagnosztizálása akár éveket is igénybe vehet. A hazánkban is elérhető enzimpótló terápia a betegség progresszióját lassíthatja. Az intenzív fájdalommal járó betegség klinikai megjelenéséről és multidiszciplináris kezelésének eredményeiről tájékoztat a Bethesda Kórház munkacsoportja.

A tartósan beteg gyermekeket ápoló szülők életminőségét jelentősen befolyásolja nem csak a gyermekük, hanem a saját maguk szomatikus és pszichés állapota is, erről ír a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinika Neurológiai Tanszékének munkacsoportja.

Az epilepszia génpanelek és a teljes exom szekvenálás új korszakot nyitottak a csecsemő- és gyermekkori epilepsziák diagnosztikájában. A gyermekneurológus és a genetikus gyümölcsöző együttműködését ismertetik *Elmont Beatrix* és munkatársai.

Összegzésül elmondhatjuk, hogy örvendetes módon hazánkban is elérhető egyre több olyan terápia, amely a ritka neurológiai betegség progresszióját lassítja vagy megállítja, a gyermek életminőségét jelentősen javítja. A közleményekből egyértelműen kiderül, hogy ezen beteg gyermekek diagnosztikája, kezelése, kórházi és/vagy otthoni ellátása csapatmunka, a gyermekneurológuson kívül számos más szakma képviselőinek tudására, segítségére van szükség az optimális ellátáshoz.

Hollódy Katalin és *Fogarasi András*
gyermekneurológus rovatvezetők

Fokális corticalis dysplasia

Focal cortical dysplasia

A gyermekneurológiai kivizsgálások során gyakran kérünk képalkotó vizsgálatokat. A központi idegrendszer szerkezetéről legpontosabb képet az MR-vizsgálatok nyújtanak. Rovatunk célja, hogy megtanuljuk „nézni és látni" a legérdekesebb koponya- és gerinc-MR-eltéréseket.
Hasznos nézegetést kívánnak a rovatszerkesztők!

Jakus Rita dr.[1], Barsi Péter dr.[2], Fogarasi András dr.[1]

[1] MRE Bethesda Gyermekkórháza,
[2] Semmelweis Egyetem MR Kutató Központ

E-posta: fog.andras@gmail.com

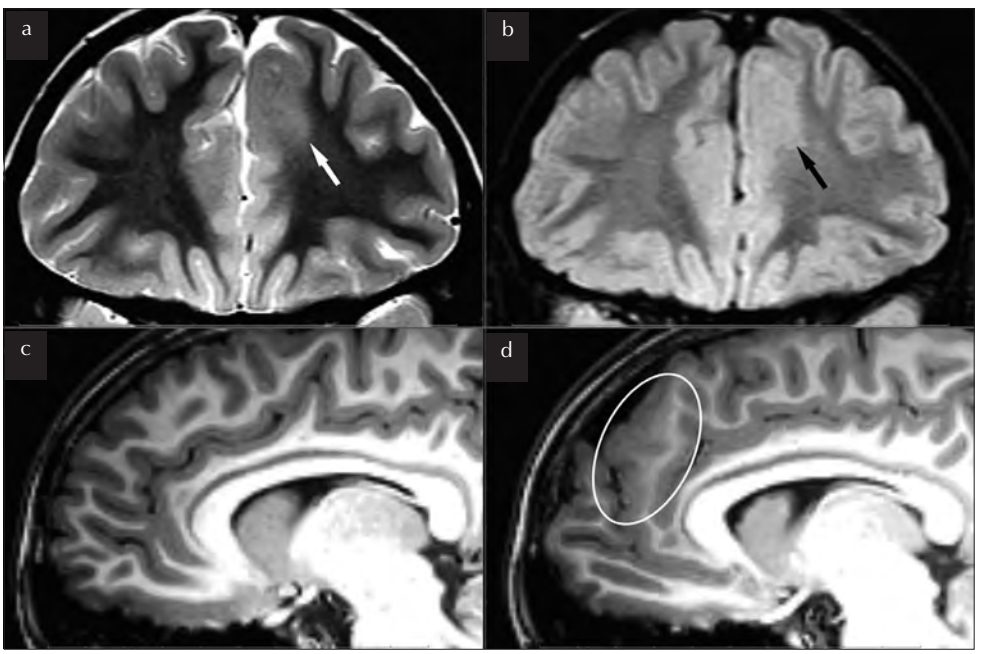
Esetismertetés

K.R. 10 éves fiú

I./1. zavartalan graviditásából, 40. gesztációs héten, pvn, 9/10-es Apgar-statusban született. Cardiorespiratoricus adaptáció rendben zajlott, icterusa kékfény kezelésre néhány nap alatt oldódott. Pszichomotoros fejlődése az epilepszia indulásáig rendben zajlott.

1. osztályos korában induló epilepsziája miatt sokat hiányzott, így szinte a kezdetektől fogva magántanuló. Teljesítménye a legtöbb tárgyból közepes.

Epilepsziás rohamai hatéves korban kezdődtek, gyakorlatilag mindig ugyanazzal a szemiológiával zajlottak: heves félelemérzéssel bevezetett, vokalizációval járó simplex parciális rohamai általában alváshoz vagy álmossághoz köthetően jelentkeztek. Az alvásos EEG-n látott generalizált tüske-hullámok jellemzően bal oldali túlsúlyt mutattak. Több habituális rohamot is rögzítettünk videó-EEG-vel, melyek első felében epigastrialis fájdalom mellett bifrontális, de bal frontális túlsúlyú tüs-



1. ábra: Fokális corticalis dysplasiára jellemzően a koronális T2 **(a)** és FLAIR **(b)** képeken a bal frontalis lebeny medialis régiójában a cortex és a fehérállomány határa elmosódott, FLAIR-en enyhe jelfokozódás látható (nyilak). A sagittalis T1 **(d)** képen az ellipszis a kóros területet jelöli, ahol a szerkezet elmosódottsága látható. Összehasonlításul a **c** kép a jobb frontalis lebeny azonos – egészségesen fejlődő – régióját mutatja.

ke futamok látszottak. Alvás közben gyakori bal frontocentralis fokális rohammintát észleltünk, elektromos status epilepticusnak megfelelő kép bontakozott ki.
Antiepileptikum szedése mellett átmenetileg jobban volt, majd a rohamok visszatértek.
MR-vizsgálata a bal gyrus frontális superior és gyrus cinguli területén focalis corticalis dysplaisát igazolt.
PET-vizsgálat – mely ugyanezen a területen mutatott hipometabolizmust – és neuropszichológiai vizsgálat (bal féltekei deficittünetek) után epilepszia műtét mellett döntöttünk.
Koponya-MR-lelet: kiterjedt bal elülső frontális medialis corticalis fejlődési rendellenesség, FCD valószínű.

Útravaló tudnivaló

- A fokális corticalis dysplasia a migrációs zavarokhoz tartozó fejlődési rendellenesség, melyben jellegzetes az abnormális laminaris szerkezet, mely fokálisan a kéreg csak egy adott részére terjed ki. Ezeken a területeken a kéreg általában vastagabb, a gyrificatio egyszerűbb.
- Szövettanilag jellemző rá diszmorf neuronok, óriásneuronok, esetenként ún. ballonsejtek jelenléte.
- Jellemző tünete a korai, általában gyermekkorban jelentkező farmakorezisztens epilepszia, bár gyakori oka a felnőttkori epilepsziának is. Az epilepszia kivizsgálási protokoll szerint végzett MR-vizsgálattal vetődik fel a jelenléte.
- Amennyiben nem elokvens területen fekszik, a kóros terület sebészi eltávolítása szükséges, ami gyakran lehetővé teszi a rohammentességet is. A mi betegünk is sikeres laesionectomián esett át, és a műtét óta rohammentes. Szövettani vizsgálata is igazolta a fokális corticalis dysplasiát.

Tartósan beteg gyermeküket otthon ápoló szülők életminősége

Faragó Johanna dr., Nagy Eszter dr., Hollódy Katalin dr.
PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Faragó Johanna dr.
7623 Pécs, József Attila u. 7.
E-posta: fagoha@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS ***Bevezetés:*** *az otthonukban ápolt krónikus beteg gyermekekkel kapcsolatban számos felmérés született, de őket a nap 24 órájában gondozókról kevesebb az adatunk, pedig több problémával kell megküzdeniük.*
Célunk *volt felmérni, milyennek tartják életminőségüket a krónikus beteg gyermeküket otthon ápoló szülők, és mely tényezők befolyásolják ezt leginkább.*
Vizsgálatba bevont személyek és módszerek: *a PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológia Osztályán, a Magyar Rett Szindróma és a „Lépjünk, hogy Léphessenek" Alapítványok segítségével kértük meg a szülőket a „PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Life Satisfaction" és a „PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Self-Efficacy" kérdőívek, valamint egy általunk összeállított kérdéssor kitöltésére. A válaszok alapján K-Means algoritmussal négy csoportra osztottuk a szülőket az életminőségük szerint (kiváló; jó; kielégítő; rossz), majd vizsgáltuk az adott tényezők és ezen csoportok összefüggéseit.*
Eredmények: *a 78 kitöltött kérdőív értékelése alapján a magukat leginkább szorongónak valló szülők közül senki sem értékelte az életminőségét kielégítőnél jobbra, míg a legritkábban szorongók 86%-a tartotta azt jónak vagy kiválónak. A szülők átlagéletkora 44 év, és csak 19%-uk vallotta magát egészségesnek, azonban ezen szülők többsége (94%) az életminőségét jónak vagy kiválónak értékelte. A magukat betegnek valló szülőknek (81%) csupán 47%-a gondolta az életminőségét jónak vagy kiválónak. Az önmagát rátermettnek tartó szülők 84%-a értékelte életminőségét jónak vagy kiválónak, míg a kevésbé rátermetteknek mindösszesen 16%-a. A beteg gyermek közösségben való rendszeres részvétele és kórházban töltött időtartama kevésbé befolyásolta a szülők életminőségét.*
Következtetések: *a krónikus beteg gyermekek szüleinek életminőségét nemcsak a gyermekük, hanem a saját maguk szomatikus és pszichés állapota is erősen meghatározza; így az optimális otthonápolás érdekében nagy hangsúlyt kell fektetni nemcsak a gyermek, hanem a szülők egészségi állapotára is.*

KULCSSZAVAK *tartósan beteg gyermek, szülő, életminőség, otthonápolás*

Bevezetés

A tartósan beteg gyermekek életminőségét számos munkacsoport vizsgálta, de lényegesen kevesebb tanulmány foglalkozik az őket a nap 24 órájában ápoló szüleikkel. Az MTA-ELTE Autizmus Szakmódszertani Kutatócsoport (MASZK) éppen idén adott ki egy kutatási összefoglalót az autizmussal élő személyek és családjaik életminőségéről (1). Számos érdekes eredményük közül kiemelendő, hogy fontos a társas támogatottság (párkapcsolat, család, szomszédok) a szülő életminősége szempontjából. Nélkülözhetetlen, hogy már a diagnózis felállításakor a szülő megfelelő információhoz jusson a gyermeke ápolásával, gondozásával, fejlesztésével kapcsolatban. Felhívták a figyelmet arra is, hogy a gyermekek ellátásában szerepet játszó rendszerek – szociális, egészségügyi, oktatási, foglalkoztatási – működésének összehangolása égetően szükséges.
Ostendorf és mtsai (2) kutatásai szerint az epilepsziás gyermekek szüleinél gyakrabban fordul elő pszichés stressz, szorongásos panasz, depressziós tünet, és leginkább az alacsony iskolázottságú anyák életminősége szenved kárt. Az anya mentális státusza kihat az egészséges testvér életminőségére is. A legtöbb testvér úgy gondolja, hogy negatív hatással van rájuk a beteg testvérükkel való együttélés, mégis javarészt pozitívan és szeretettel nyilatkoznak róluk. Azok a gyermekek, akik testvérük betegségéről, állapotáról pontos képet, kérdéseikre pedig őszinte választ kapnak, jobban meg tudnak küzdeni az élethelyzetükkel. Hasonlóképpen a beteg gyermek korrekt diagnózisának ismerete csökkenti a szülő szorongását is (3). A szülői stressz negatívan befolyásolja a gyermek életminőségét. A depressziós szülő rosszabb általános állapotúnak tartja a gyermekét (4).

Célkitűzés

Célul tűztük ki, hogy felmérjük, milyennek tartják életminőségüket, hogyan élik a mindennapjaikat a

krónikus beteg gyermeküket otthon ápoló szülők. Hipotézisünk szerint a krónikus neurológiai betegségben szenvedő gyermekek szülei maguk is különböző egészségügyi és életviteli problémákkal küzdenek, gyakoribbak a szorongásos panaszaik, nehezebb kiegyensúlyozott párkapcsolatban élniük, saját magukra sokkal kevesebb idő jut, mint amennyit szeretnének. Feltételeztük, hogy mivel számtalan váratlan és nehéz helyzeten kell úrrá lenniük, talpraesettek és találékonyak.

Vizsgálatba bevont személyek és módszerek

A tartósan beteg gyermeküket ápoló szülőket három helyről kértük fel az életminőséget vizsgáló kérdőív kitöltésére. 1. PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neurológia Osztályán ápolt és gondozott (főleg epilepsziás, cerebralis pareticus) betegek szülei, 2. a „Lépjünk, hogy Léphessenek" Alapítvány és 3. a Magyar Rett Szindróma Alapítvány által támogatott betegek szülei. Összesen 78 szülőhöz juttattuk el a kérdőívet. A résztvevőket írásban tájékoztattuk a kutatás céljáról, illetve az anonimitásról. A szülőket részben személyesen kérdeztük ki, részben online töltötték ki a kérdőívet.

A kérdőív két fő részből állt. A témával kapcsolatos irodalmi adatok áttanulmányozása után az alábbi hét témakört érintő kérdéscsoportot állítottuk össze: 1. általános kérdések, 2. a diagnózis felállításának folyamata, 3. szociális háló, 4. anyagi háttér, 5. családi és baráti kapcsolatok, 6. a szülő egészségi állapota, 7. a család mindennapjai. A nyolcadik témakörben a szülő életminőségét általánosságban mértük fel egy általunk fordított, eredetileg angol nyelvű, Magyarországon validálásra még nem került kérdőívvel (PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Life Satisfaction; PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Self-Efficacy).

A szülők által adott válaszokat pontoztuk (max. 140 pont, min. 14 pont). Azon szülőket, akik magasabb pontszámot kaptak, jobb életminőségűnek tekintettük. Ezután a szülőket pontszámaik alapján egy ún. K-Means algoritmus segítségével négy csoportba soroltuk:

1. kiváló életminőségű,
2. jó életminőségű,
3. kielégítő életminőségű,
4. rossz életminőségű szülők.

Ezen négy csoport szerint is tanulmányoztuk, hogy az általunk összeállított kérdőívre adott válaszok alapján a szülők életminőségét mely tényezők befolyásolják leginkább.

A gyermekkel kapcsolatos tényezők közül vizsgáltuk:

- a betegség kezdete óta eltelt időt,
- a gyermek gondozásához kapott segítség gyakoriságát,
- az elmúlt egy évben a beteg gyermekkel a kórházban eltöltött időt,
- a gyermek közösségben való rendszeres részvételének lehetőségét.

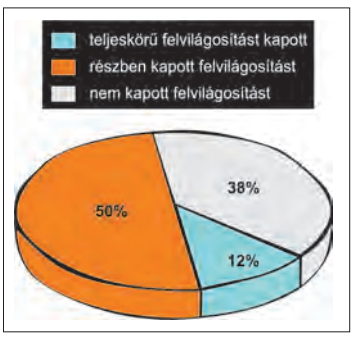
A szülővel kapcsolatos tényezők közül vizsgáltuk:

- a szülő iskolai végzettségét,
- egészségi állapotát.
- rátermettségét.
- szorongásos panaszainak gyakoriságát.

Eredmények

1. Az általunk összeállított kérdőív eredményei

A 78, tartósan beteg gyermekét nevelő és a kérdőívet kitöltő szülő túlnyomó többsége nő volt (93%). A válaszadók átlagéletkora 44 (21–66) év. A szülők 58%-a főiskolát, egyetemet végzett.



1. ábra: A beteg gyermekről kapott tájékoztatás teljessége a szülők szerint

A szülők mindösszesen 12%-a érezte úgy, hogy teljeskörű felvilágosítást kapott a gyermeke betegségével, lehetséges fejlesztésével kapcsolatosan a diagnózis felállításakor *(1. ábra)*.

Vizsgáltuk, milyennek tartják a szülők az őket körülvevő szociális hálót. Az érintett gyermekek 78%-a jár közösségbe, túlnyomóan speciális iskolába (67%). A megkérdezettek elmondása szerint 64%-ban csak a család segít a gondozásban, további 20%-ban egyéb segítséget is (pl. fizetett ápoló) igénybe vesznek, azonban 16%-ban a gyermek ellátásához a szülő semmilyen segítséget nem kap.

A családok 75%-ában az anya teljesen feladta a munkáját, hogy a gyermekét gondozza. A munkából való kiesés havonta 40 000–600 000 forint jövedelemcsökkenést okoz a vizsgált családokban. Kutattuk a szülők társas kapcsolatait is. A gyermekek szüleinek 77%-a él párkapcsolatban. Az elvált szülők közel négyötöde (78%) nyilatkozta, hogy a válásban a gyermek betegsége szerepet játszott, és a gyermeket elhagyó szülők (főleg az apák) 67%-a nem tartja a kapcsolatot a családdal. Érdekesnek találtuk, hogy a vizsgálatba bevont összes Rett-szindrómás gyermek (n = 15) szülei együtt élnek a mai napig is. Közvetve (a szülő által) kitértünk az

egészséges testvérek vizsgálatára is. Az érintett testvérre fordított időt a szülők 25%-a gondolta elegendőnek. A megkérdezett szülők szerint a beteg gyermek miatt az egészséges testvérek 25%-a szégyenkezik. A nagyszülős családok 61%-ában segít a nagyszülő a gyermek gondozásában.
Fontos eredményeket kaptunk a szülő egészségére vonatkozóan. A válaszadó szülők 81%-ának van valamilyen krónikus betegsége, főleg belgyógyászati (pl. magas vérnyomás, cukorbetegség), mozgásszervi és pszichiátriai betegségekről számoltak be. Véleményük szerint betegségük nagyrészben (62%) összefügg a gyermekük tartós beteg állapotával. *(„Orvoshoz is csak akkor van alkalmam elmenni, ha halaszthatatlan." „Gerincsérvet kaptam a sok emelgetéstől.")*
A szülők mindennapjait befolyásolja, hogy 17%-uk kifejezetten feszélyezettnek érzi magát a gyermek betegsége miatt, és a megkérdezettek 75%-a nyilatkozott úgy, hogy kevés vagy semennyi időt nem tud magára fordítani.

2. A vizsgált tényezők hatása a szülők életminőségére

Az alábbiakban csak azokat az eredményeket ismertetjük, ahol statisztikailag szignifikáns összefüggést kaptunk a szülők életminősége és a vizsgált tényező között (p<0,05).

Gyermekkel kapcsolatos tényezők

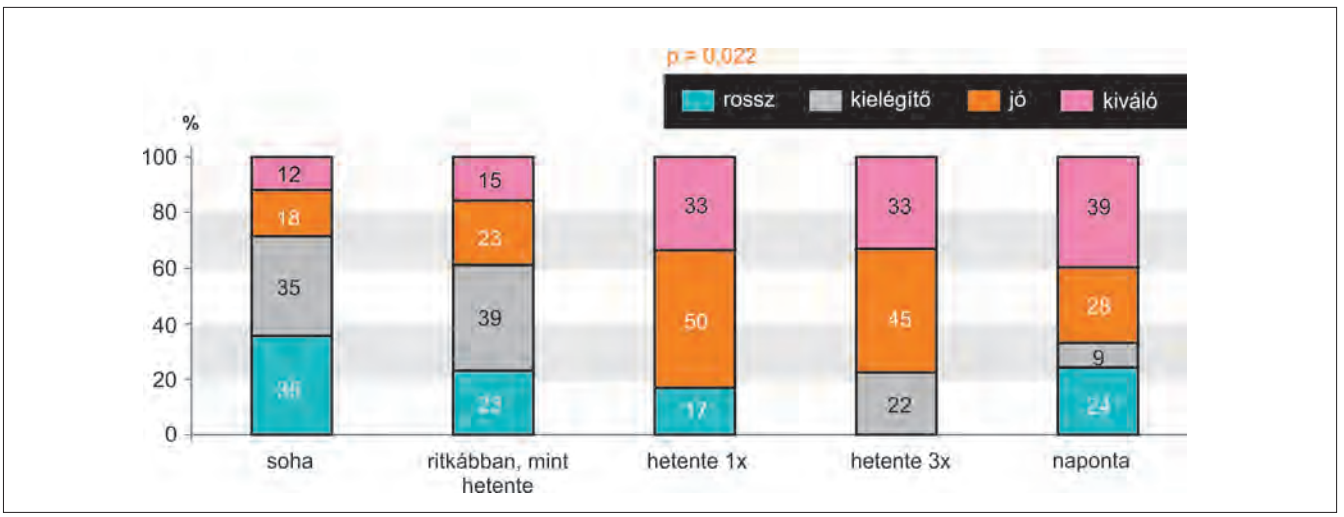
- *A gondozáshoz kapott segítség gyakorisága.* Azok a szülők, akik legalább hetente egy alkalommal vagy ennél többször kapnak segítséget a gyermekük ellátásában, statisztikailag szignifikánsan (p=0,022) jobbnak ítélték az életminőségüket, mint azok, akik ennél ritkábban részesülnek támogatásban *(2. ábra)*.
- *A betegség kezdete óta eltelt idő.* A gyermeküket legalább 15 éve nevelő szülők jelentős része (72%) életminőségét rossznak vagy csupán kielégítőnek ítélte. Azok a szülők, akik kevesebb, mint hat éve nevelik beteg gyermeküket, statisztikailag szignifikáns mértékben számoltak be jobb életminőségről (p=0,019). Közülük is a legjobb életminőségről (88%) azok a szülők nyilatkoztak, akik 3–6 éve gondozzák otthon beteg gyermeküket *(3. ábra)*.

A szülő életminősége és a gyermek kórházban eltöltött ideje, illetve a közösségben való rendszeres részvétele között nem kaptunk statisztikailag szignifikáns eltéréseket.

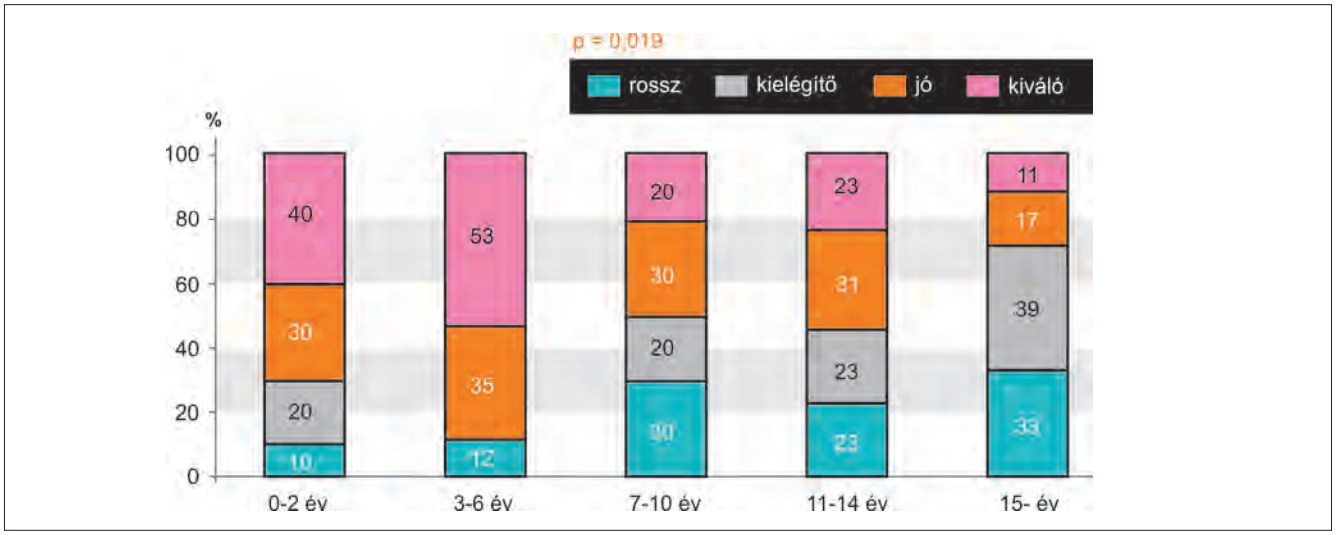
Szülővel kapcsolatos tényezők

- *A szülő egészségi állapota.* Az egészséges szülők 93%-a ítélte kiválónak vagy jónak az életminőségét, míg azoknál, akiknek valamilyen krónikus betegségük van, ez az arány mindössze 48%, (p=0,001) *(4. ábra)*.
- *A szülő szorongásos panaszainak gyakorisága.* A soha nem szorongó szülők fele (50%) értékelte életminőségét kiválóra, míg a magukat mindig szorongónak valló szülők közül senki nem tartotta az életminőségét kielégítőnél jobbnak (p<0,005) *(5. ábra)*.
- *A szülő rátermettsége.* A magukat nagyon talpraesettnek valló szülők túlnyomó többsége (84%) jónak vagy kiválónak gondolta az életminőségét, míg a nem olyan gyakorlatias szülők 85%-a kielégítőnek vagy rossznak (p=0,005) *(6. ábra)*.

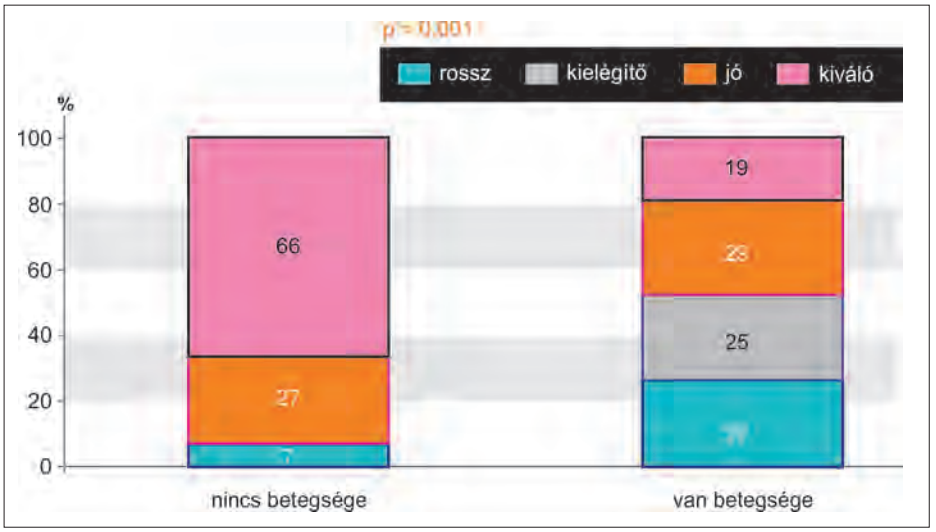
Az életminőség és a szülők iskolai végzettsége között nem kaptunk statisztikailag szignifikáns összefüggést (p=0,125), de azért látszódott egy trend, hogy a magasabban képzett szülő jobbnak ítéli az élethelyzetét.



2. ábra: A szülők életminősége a gyermekük gondozásához kapott segítség gyakoriságának függvényében



3. ábra: A szülők életminősége a gyermekük betegségének kezdete óta eltelt idő függvényében

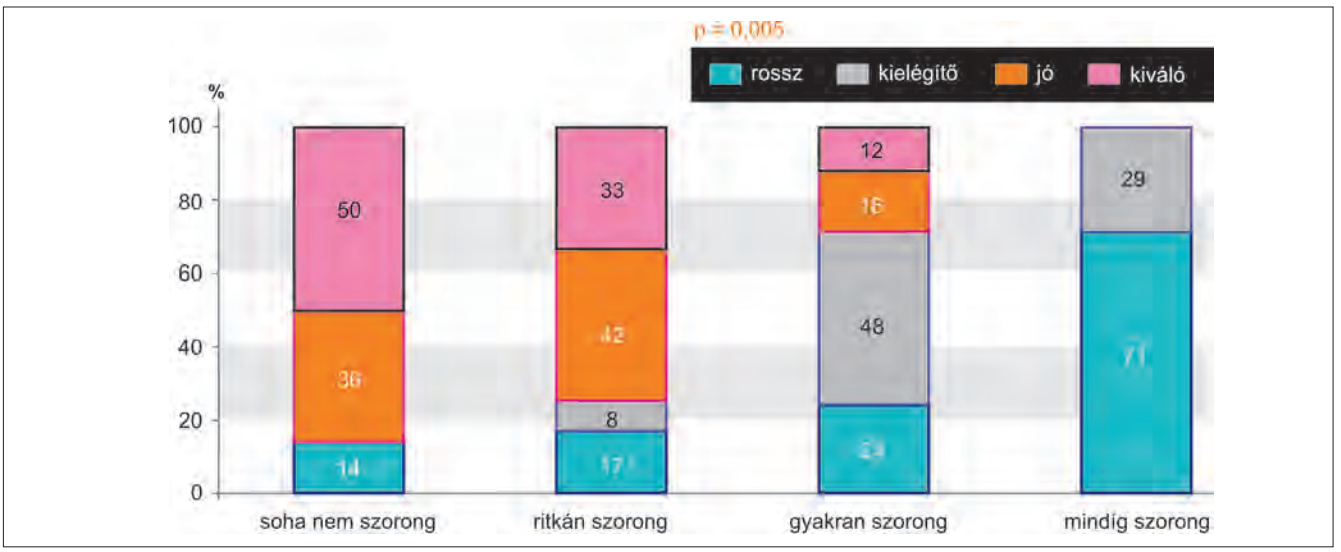


4. ábra: A szülő életminősége a saját egészségének függvényében

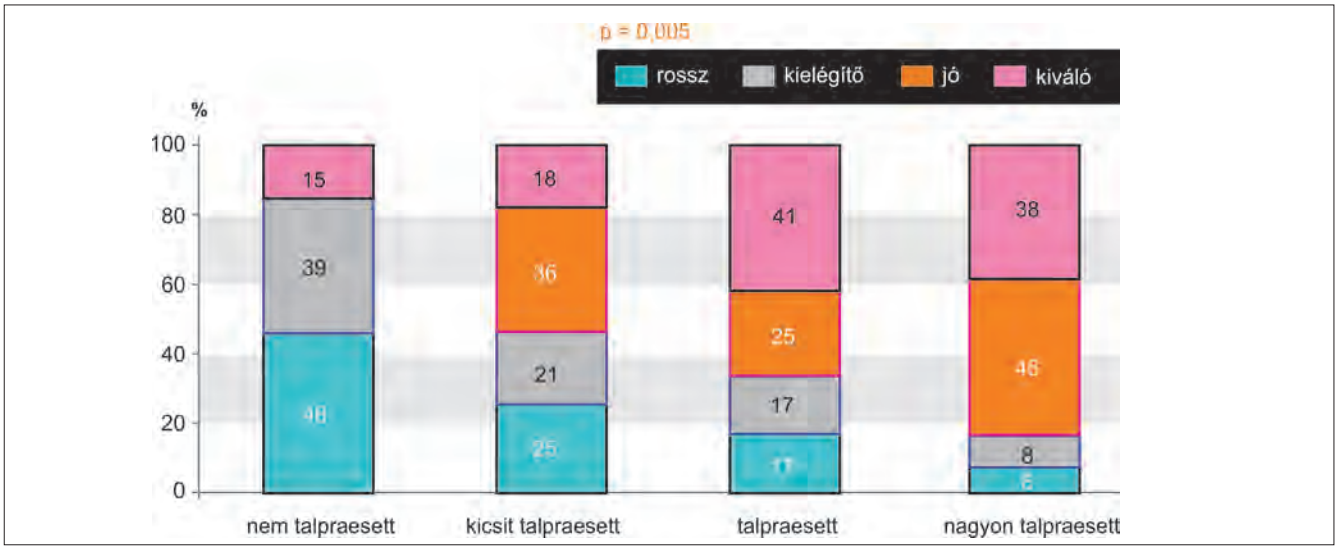
Megbeszélés

A kérdőívet kitöltő szülők otthonukban Rett-szindrómás, súlyos cerebralis pareticus és/vagy epilepsziás gyermeket ápolnak, akik javarészt a nap 24 órájában felügyeletre szorulnak.

A magyar felmérések alapján a gyermekek (beleértve az összes magyar gyermeket) szülei 45%-ban élnek együtt (7). Felvetődött bennünk a kérdés, hogy védőfaktor-e esetleg a krónikusan beteg gyermek születése egy párkapcsolatban (77% vs. 45%)? Tapasztalataink szerint az



5. ábra: A szülő életminősége a saját szorongásos panaszai gyakoriságának függvényében



6. ábra: A szülők életminősége a saját rátermettségük függvényében

érintett családok a gyermek betegségének kezdetén válnak külön, azonban az idő előrehaladtával a szülők között a beteg gyermek erős kapocs is lehet (8).

Érdekes, hogy azoknak a szülőknek a legjobb az életminősége, akik hetente háromszor kapnak segítséget a gyermek gondozásához. Feltételezésünk szerint, azon szülők, akiknek naponta van szükségük segítségre, és ezt meg is kapják, a gyermekük állapota súlyosabb, így az életminőségüket ez határozza meg erősebben. Azon szülők életminősége rosszabb lehet, akik igen ritkán kapnak segítséget a gondozáshoz, mivel kevés támaszra számíthatnak. Hasonló eredményeket kaptak *Ostendorf és mtsai* (2), az a szülő, aki több segítséget kap a tágabb családtól, kiegyensúlyozottabb életet él.

A kiégés veszélye a tartósan beteg gyermekeket nevelő szülőket is veszélyezteti. Az eredményeink alapján azoknak a szülőknek a legjobb az életminősége, akik beteg gyermeküket 3-6 éve nevelik. Mivel magyarázható ez? Véleményünk szerint ezek a szülők már túl vannak a kezdeti érzelmi és fizikai sokkhatáson, de még nem fáradtak bele a tartós ápolásba.

A szülő egészsége az egyik legerősebb befolyásoló tényező, ez igen egyértelmű volt az eredményeink alapján. Ugyanez elmondható a szülők szorongásos panaszairól és rátermettségükről a mi eredményeink és *Aran és mtsai* (5) szerint is, azaz minél kevésbé szorongó a szülő, illetve minél talpraesettebb, annál jobb az életminősége.

Azt a jelenséget, hogy túlnyomórészt az anyák adják fel a munkájukat, hivatásukat a tartósan beteg gyermek gondozása miatt, más szerzők is megállapították (6).

Az MTA-ELTE, MASZK kutatócsoport (1) felmérésének eredményei is a társas kapcsolat fontosságára, a diagnózis megállapításakor való megfelelő tájékoztatásra, illetve az ellátórendszerek összehangolt működésére hívják fel a figyelmet. Ezek mind egybecsengenek a mi eredményeinkkel. A szülőket vizsgálták kontrollcsoportok (egészséges gyermeket nevelő szülőkkel összehasonlítva) tükrében is. Ilyen jellegű kutatást a krónikus neurológiai betegségben szenvedő gyermekek szülei esetében mi is tervezünk a jövőben.

A PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Life Satisfaction; PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Self-Efficacy kérdőívet megfelelőnek találtuk arra, hogy a szülők életminőségét felmérje, ezért érdemes lenne a jövőben ezt a hazai viszonyokra adaptálni.

Következtetések

A tartósan beteg gyermek szüleinek életminőségét jelentősen befolyásolja a saját maguk szomatikus és pszichés állapota, vagyis az optimális otthonápolás érdekében nagy hangsúlyt kell fektetni nemcsak a gyermek, hanem a gondozó szülő egészségi állapotára is. Meg kell erősíteni a szülőt abban, hogy magára is szánhat időt, szüksége van az alkalmankénti tehermentesítésre. Felhívhatjuk az anyák figyelmét, hogy fontos a tágabb családdal is ápolni a kapcsolatot, be kell vonni a családtagokat a beteg gyermek ellátásába. Az anyák akár részleges munkavállalása segítheti az életminőségük javítását. A szülők életminőségének fokozására érdemes létrehozni szülőcsoportokat vagy támogató közösségeket. A tartósan beteg, ápolásra szoruló gyermek gondozása csapatmunka, beleértve a gyermekgyógyászt, szakápolót, gyógytornászt, pszichológust, korai fejlesztőt, szociális munkást és számos más szakágat, akikkel mind érdemes tartani a rendszeres kapcsolatot.

Summary

The quality of life of parents taking care of their chronically ill children

Farago, Johanna et al; Department of Paediatrics, University of Pecs, Hungary

Introduction: *there is a lot of research on the quality of life of chronically ill children. Their parents, who take care of them 24 hours a day, have to solve many problems, but there are only a few studies about their well-being.*
Aims: *our aims were to carry out research on the quality of life of parents who take care of their chronically ill children, and to investigate which factors influence their life most.*
The people in the study and methods: we asked the parents to fill out the „PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Life Satisfaction" and the „PROMIS® Item Bank v.1.0 – General Self-Efficacy" questionnaires as well as one that we created. We included in our study parents whose children were taken care of at the Neurology Department of Paediatrics, University of Pecs, the „Lépjünk, hogy Léphessenek" (meaning: Let's get moving so they can get moving) foundation and the „Hungarian Rett Syndrome" foundation. After that, using an algorithm called K-Means, we divided the parents into four groups according to their quality of life (excellent, good, satisfactory and bad). We studied the relations between these groups and the different factors that we had asked about in the questionnaire.
Results: *after the evaluation of the 78 completed questionnaires, we have found that none of the most anxious parents found their quality of life better than satisfactory while 86% of the least anxious parents found their quality of life good or excellent. The mean age of the parents was 44 years. Only 19% considered themselves to be healthy, but the majority of the healthy parents (94%) found their quality of life to be good or excellent. Out of the parents who said they had some chronic illnesses (81%) only 47% found their life to be good or excellent. 84% of those who thought of themselves as competent parents considered their life quality to be good or excellent, while in the case of those who thought of themselves as less competent this ratio was only 16%. We did not find a strong correlation between the quality of life of the parents and the duration time that their children had spent in hospital in the previous year. There was no such correlation with the children regularly taking part in community activities, either.*
Conclusions: *the quality of life of the parents who take care of their chronically ill children is not only determined by the condition of their child, but their somatic and psychological status is also a very relevant factor. Therefore, it is important to consider not only the health and psychical well-being of the children with chronic diseases but of their parents' as well.*

KEYWORDS children with chronic diseases, parents, quality of life, home care

Irodalom

1. MTA-ELTE Autizmus Szakmódszertani Kutatócsoport (MASZK). Hazai összkép az autizmussal élő személyek és családjaik helyzetéről, életminőségéről – MASZKOLATLANUL; Kutatási összefoglaló, Budapest, 2020; 1-24.
2. Ostendorf AP, Gedela S. Effect of Epilepsy on Families, Communities and Society. Seminars in Pediatric Neurology 2017; 24(4):340-347.
3. Mori Y, Downs J, Wong K, et al: Impacts of caring for a child with the CDKL5 disorder on parental wellbeing and family quality of life; Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017; 12:16.
4. Davis E, Mackinnon A, Waters E. Parent proxy-reported quality of life for children with cerebral palsy: Is it related to parental psychosocial distress? Child Care Health Dev. 2012; 38(4):553-60.
5. Aran A, Shalev R, Biran G, et al: Parenting Style Impacts on Quality of Life in Children with Cerebral Palsy. J Pediatr. 2007; 151(1):56-60.
6. Abbas Z, Elseed MA, Mohammed IN: The quality of life among Sudanese children with epilepsy and their care givers. Sudan J Paediatr. 2014; 14(1):51-8.
7. Makay Zs, Szabó L. Válás. In Monostori J, Őri P, Spéder Zs (szerk.): Demográfiai Portré 2018. Jelentés a magyar népesség helyzetéről. KSH Népességtudományi Kutatóintézet, Budapest, 2018; 29-45.
8. Gibson PA. Lennox-Gastaut syndrome: impact on the caregivers and families of patients. Journal of Multidisciplinary Healthcare, 2014; 7:441-8.

Útravaló tudnivaló

- A tartósan beteg gyermeküket otthon ápoló szülők életminőségét nemcsak a gyermekük, hanem a saját maguk szomatikus és pszichés állapota is jelentősen befolyásolja.
- Az optimális otthonápolás érdekében nagy hangsúlyt kell fektetni nemcsak a gyermek, hanem a gondozó szülő egészségi állapotára is.
- A tartósan beteg, ápolásra szoruló gyermek gondozása csapatmunka, beleértve a gyermekgyógyászt, szakápolót, gyógytornászt, pszichológust, korai fejlesztőt, szociális munkást és számos más szakágat.

Tesztkérdések

1. A tartósan beteg gyermeküket nevelő szülők hány százaléka szenved valamilyen krónikus megbetegedésben a felmérés szerint?
a) 25%
b) 53%
c) 70%
d) 81%
e) 90%

2. Melyik szülőcsoportnak a legjobb az életminősége a gyermek betegségének kezdete óta eltelt idő függvényében?
a) akik 0–2 éve nevelik beteg gyermeküket otthon
b) akik 3–6 éve nevelik beteg gyermeküket otthon
c) akik 7–10 éve nevelik beteg gyermeküket otthon
d) akik több mint 10 éve nevelik beteg gyermeküket otthon
e) nem találtunk jelentős összefüggést a szülő életminősége és a betegség kezdete óta eltelt idő között

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

A fájdalom megjelenése és multidiszciplináris kezelése egy Fabry-kóros gyermeknél (esetismertetés)

Gyimesi-Szikszai Andrea dr.[1,2], Fogarasi András dr.[2], Károlyi Lilla[1], Szabó Léna dr.[4], Fekete György dr.[3], Németh Krisztina dr.[3], Szalai Zsuzsanna dr.[5], Major János dr.[1]

[1] MRE Bethesda Gyermekkórháza, Fájdalomterápiás Ambulancia, Budapest (Igazgató: Velkey György dr.)

[2] MRE Bethesda Gyermekkórháza, Neurológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Velkey György dr.

[3] Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Genetikai Részleg, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

[4] Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Neurológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

[5] Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Gyimesi-Szikszai Andrea dr.
1146 Budapest, Bethesda u. 3.
E-posta: gyimesi-szikszai.andrea@bethesda.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A Fabry-kór (FD) ritka, X kromoszómához kötötten, recesszív módon öröklődő, mindkét nemben megjelenő, több szervrendszert érintő, progresszív, a sphingolipidosisok csoportjába tartozó lizoszomális tárolási betegség. Jellegzetes, gyakran első (!) tünete az égő karakterű, főként a tenyerekre és talpakra lokalizálódó fájdalom, ennek ellenére az esetek nagy részében hosszú idő telik el a diagnózisig. A betegség mielőbbi felismerésének ugyanakkor fontos terápiás konzekvenciája van, mert Magyarországon is csaknem két évtizede lehetőség van a deficiens enzim pótlására. A jelen közleményben szereplő fiú betegségét 2019-ben diagnosztizálták. Fájdalomterápiás Ambulanciánkon tenyér- és talpfájdalom, valamint fejfájás miatt jelentkezett. Esete a fájdalom létrejöttének, megélésének komplexitását is szemléletesen mutatja.

KULCSSZAVAK Fabry-kór, neuropathiás fájdalom, bio-pszicho-szociális fájdalommodell

Bevezetés

A Fabry-kór (Fabry disease – FD) kialakulásáért az X kromoszóma hosszú karján lévő *GLA* gén mutációja felelős. Az alfa-galaktozidáz-A enzim csökkent vagy hiányzó működése következtében glikoszfingolipidek – döntően globotriaozilceramid (GL3) – halmozódnak fel különféle sejtekben, illetve szövetekben. Az FD nagy klinikai variábilitást mutató kórkép a súlyos, „klasszikus" formától az enyhe lefolyásúig. Előbbi esetben a tünetek korán jelentkeznek (neuropathiás fájdalom, hypo-/hyperhydrosis, cornea verticillata, disszeminált angiokeratomák (1), microalbuminuria). Általában későbbi életkorban lépnek fel a súlyos cardialis, renalis és neurológiai szövődmények (pl. ingerületvezetési zavarok, balkamra-hypertrophia, cardiomyopathia, romló vesefunkció, végstádiumú vese, stroke). Pulmonalis érintettség, hallászavar is előfordulhat. A „nem klasszikus" fenotípusú betegeknél a lefolyás enyhébb és kevesebb szerv érintettségével jár. A diagnózist a csökkent, illetve hiányzó enzimaktivitás és a molekuláris genetikai vizsgálattal igazolt mutáció erősíti meg.

A betegség gyógyítása ma még nem lehetséges, de enzimpótló terápiával (ERT) lassítható a progresszió. A vizsgálatok emellett arra is utalnak, hogy minél korábbi életkorban indul az ERT, annál jobb a kimenetel (2, 3). Nagyon fontos ezért a minél korábbi diagnózis, a betegek multidiszciplináris kezelése, gondozása, és a szupportív terápia. Az első tünetek megjelenése és a diagnózis felállításáig eltelt idő ugyanakkor átlagosan 10–15 év (1,7,10).

Esetismertetés

A jelenleg 12 éves, újszülöttkorában adoptált fiú családi anamnézise ismeretlen, perinatalis anamnézisében nem szerepel kóros történés, fejlődése

átlagos volt. Említésre méltó komolyabb betegsége, sérülése nem volt, bal oldali, tünetet nem okozó vesecysta miatt gondozásba vették. Kisgyermekkorától fogva „alig izzad", a meleget rosszul viseli. Szüleivel és testvérével él, aki alvásproblémák mellett hét éve visszatérő, kétoldali lábszárfájdalmakra panaszkodik, melyek hátterében nem igazolódott organikus betegség. A két gyermek között nincs vérrokoni kapcsolat. Betegünknek óvodáskorától rendszeresen visszatérő, az életminőségét érdemben nem korlátozó fejfájásai jelentkeznek, melyek hátterében a neurológiai kivizsgálás során nem igazolódott szervi eltérés. A fejfájásos epizódok tensiós típusúnak, illetve migrénnek felelnek meg.

A fájdalmak lefolyása

A fiú 2018 nyarától, eleinte csak lázas betegség kapcsán észlelt, főleg talpaira, ritkábban a tenyereire lokalizálódó, intenzívnek megélt fájdalmat, mely borogatásra enyhült. 2019 nyarán kivizsgálás történt a térdek feszítő oldalán, a combok belső felszínén, glutealisan és a köldökben hat héttel korábban megjelenő apróelemű petechiák miatt, melyeket eleinte Schönlein–Henoch-purpurának véleményeztek, majd a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Bőrgyógyászati Osztályán angiokeratomáknak diagnosztizáltak. A FD-re jellegzetes bőrelváltozásokra való tekintettel elindították a célzott diagnosztikát (enzimaktivitás vizsgálat). Neurológiai, szemészeti konzílium során nem találtak eltérést. A betegséget igazoló genetikai vizsgálat a Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján történt, a gyermeket azóta is itt kezelik, gondozzák.

2019 szeptemberétől naponta jelentkeztek szintén égő karakterű, de enyhébb, ugyanolyan lokalizációjú fájdalmai. Ezeket a viszonylag gyorsan elmúló végtagfájdalmakat inkább „csak idegesítő"-nek írta le. Puha talpú sportcipő, néha pihenés, hűsítés enyhítette ezeket, a testmozgást provokáló hatásúnak érezte. Bár időnként a sportolásban akadályozták, a gyermek életminősége érdemben nem romlott, a fájdalmak miatt nem hiányzott az iskolából. Emellett az enyhébb, tensiós fejfájások is mindennapossá váltak.

Ekkor kezdte a felső tagozatot, új osztálytársai és tanárai lettek. Migrént továbbra is havonta-kéthavonta észlelt. Tekintettel a neuropathiás karakterű végtagfájdalmakra, az őt gondozó intézetben gabapentin (GBP) rendszeres szedését javasolták, (az életkor miatt off-label), melyet ekkor még nem kezdett el.

Közben megkezdődtek a szervrendszeri érintettségre irányuló vizsgálatok. Elektroneurográfiás és elektromiográfiás vizsgálat csökkent szenzoros idegvezetési sebességet, valamint a vizsgált izmokban jelzett neurogén laesiót igazolt. Kardiológiai vizsgálat kezelést nem igénylő, sportolás ellenjavallatát nem képező, jelzett mitralis insufficientiát és regurgitatiót mutatott, a képalkotó vizsgálatokkal a FD–re jellemző, de igen diszkrét morfológiai eltérések ábrázolódtak. Az ismert vesecystától eltekintve nefrológiai eltérést nem találtak. Célzott szemészeti vizsgálattal betegsége jellegzetes elváltozásait látták. Megkezdődött az ERT engedélyeztetése, melynek abszolút indikációja valamennyi férfi beteg definitív diagnózisa.

Novemberben enyhe vírusfertőzés kapcsán belázasodott. Ekkor nagyon intenzív, égő tenyér- és talpfájdalmak jelentkeztek, melyek a diagnózis előtti lázas állapotokhoz képest jóval erősebbek, gyötrőbbek voltak. Ezek 1–2 órán át tartottak, naponta kb. 3–4 alkalommal ismétlődtek, két napon át. A gyermek ekkor kapott először GBP-t. Édesanyja meg volt győződve arról, hogy a gyógyszer azonnal hat, a kisfiú fájdalma a bevétel után kb. 20 perc múlva megszűnt. Ezen a két napon ez minden egyes fájdalmas epizódnál így történt.

A lázas betegség lezajlása után három hónapon át teljes tünet- és panaszmentes időszak következett, a korábbi mindennapos talpégéseket és fejfájásokat sem észlelte.

2020. februártól kétheti rendszerességgel ERT-ban részesül (agalsidase beta) az őt gondozó intézetben.

2020 márciusában hőemelkedéssel járó vírusinfekciója zajlott, melyet követően az enyhe, mindennapos talpégések újra megjelentek, csakúgy, mint az enyhébb, szintén naponta fellépő fejfájások. Ettől kezdve rendszeresen szedte a GBP-t (max. 17 mg/kg/nap dózisban), de érdemi hatást nem észleltek. Időközben megtudták, hogy idegi fájdalom esetén a GBP hatásának kialakulásához tartósabb adagolásra van szükség.

2020 májusában újra lázas betegsége zajlott, mely a novemberihez hasonlóan szintén nagyon intenzív, kínzó talpégéses epizódokat provokált két napon át. A gyermek fájdalmait ekkor már nem sikerült gyógyszeresen enyhíteni (a GBP mellett metamizol, diclofenac kezelést is kapott a beteg). Ezek a napok nagyon megviselték őt és a családját is. Május végétől nem kapja a GBP-t, a felajánlott carbamazepin (CBZ) kezelést elutasították.

Június végén vizsgáltuk a fiút a Bethesda Gyermekkórház Fájdalomterápiás Ambulanciáján, ahova testvérével és szüleivel érkezett. A májusi, lázhoz kapcsolódó intenzív fájdalom azóta nem ismétlődött, az enyhébb talpégést ritkán észlelte, ez a helyzet a jelen közlemény írásakor is.

A Pediatric Pain Disability Index (PPDI, fájdalom okozta életviteli korlátozottság index) alapján a gyermek fájdalmának életminőségre gyakorolt hatása nem kifejezett, a gyermek pontértéke 25-ös (lehetséges pontértékek: 12–60 között, a korláto-

zottságot 36 ponttól értékeljük jelentősnek) (4). Bár a gyermek ritkán lázas, számára és családja számára a legnagyobb gondot a láz által provokált igen intenzív, gyötrő fájdalom jelenti, illetve az ettől való félelem is nagy lelki megterhelést jelent. Ettől eltekintve a fájdalmak nem korlátozzák jelentősen a gyermek mindennapjait. Amikor fájdalmat érez, legtöbbször pár percet pihen vagy a figyelemelterelés technikáját alkalmazza, majd visszakapcsolódik az adott tevékenységbe. Szociális kapcsolatai a kortársaival életkorának megfelelően alakulnak, tanulmányi eredményei jók.
Fizikális vizsgálattal bőrtüneteket (a köldök területén, combjain, térdein apró angiokeratomák), illetve hypotrophiás lábszárizmokat találtunk normális reflex-státusz mellett, érzészavarra utaló jelet nem észleltünk. Tájékozódó pszichológiai vizsgálattal kissé visszafogott érzelemkifejezést észleltünk, szorongásra, illetve depresszióra utaló tünetek nélkül.

Fájdalomterápiás javaslatok

A gyermekkel és családjával – a bio–pszicho–szociális modell alapján – részletesen átbeszéltük az akut és a krónikus fájdalom létrejöttében, illetve fenntartásában szerepet játszó tényezőket. Ennek lényege, hogy bármilyen fájdalomról van szó, komplex – testi, pszichés és szociális síkon egyaránt zajló – folyamatok kölcsönhatása, összjátéka eredményeként jön létre. A krónikus fájdalom nem egymást követő heveny fájdalmak sorozata, hanem önálló kórkép, melynek kialakulásában fontos az ún. „fájdalom memória" létrejöttének szerepe.
Páciensünk tenyér-, illetve talpfájdalmait az FD következtében létrejövő, láz által provokált epizodikus, heveny neuropathiás fájdalomnak, illetve krónikus neuropathiás végtagfájdalomnak tartottuk, amelynek kialakulásában a genetikai kórkép mellett a pszichoszociális tényezőknek, illetve a szenzitizációnak is jelentős a szerepe.
A beteg legintenzívebb fájdalmát az eddigi próbálkozásokkal egy alkalommal sikerült érdemben enyhíteni, ebben az esetben azonban a kapott gyógyszer (GBP) fájdalomcsillapító hatását sokkal inkább egy erős anyai szuggesztió által kiváltott placebo hatásnak tartjuk, mint a szer farmakológiai hatásának. A láz egyértelmű provokáló szerepe miatt hangsúlyoztuk a lázcsillapítók korai bevetését. Arra az esetre, ha mégis kialakulna fájdalomkrízis, tramadolt javasoltunk, amely a fellelhető irodalom alapján hatásosnak bizonyul (8-10). Sikertelenség esetén osztályos terápia is felmerül.
A neuropathiás fájdalom kezelésekor hosszú távon antiepileptikumok jönnek szóba, a kedvezőbb mellékhatásprofil miatt főleg a GBP, amely betegünknél a kapott dózisban nem hozott javulást. Emellett a pregabalint, a CBZ-t, a diphedant, a triciklikus antidepresszánsokat, valamint a szerotonin-noradrenalin reuptake inhibitorokat említi az irodalom, azonban ezen szerek többségének mellékhatásprofilja miatt tartós szedés esetén fokozott óvatosság szükséges, különösen FD esetén, a többszervi érintettség okán. Az eddigi tapasztalatok alapján betegünk mindennapos, enyhébb, az életminőséget érdemben nem befolyásoló neuropathiás fájdalmai kéz a kézben jártak a szintén mindennapos, enyhébb, tensiós típusú fejfájásaival, általában 3 hónap múlva megszűntek, majd hónapokon át nem jelentkeztek. Jellemzően akkor léptek fel, amikor valamilyen nagyobb változás állt be a kisfiú életében. Felmerül ezért annak lehetősége, hogy ezen fájdalom olyan krónikus végtagfájdalom, amelynek létrejöttében fontos szerepe van a neuropathia talaján jelentkező szenzitizációnak.
Krónikus fájdalom esetén a pszichoszociális intervenciók kiemelt jelentőséggel bírnak. Páciensünk már alkalmazta a figyelemelterelést, javasoltuk ennek tudatosabb használatát. Életvezetési, életmódi tanácsokkal láttuk el, valamint fontosnak tartjuk a hatékony stresszkezelés elsajátítását.
Hangsúlyoztuk, hogy az egyéni pszichoterápiás támogatás kulcsfontosságú, egyrészről a korábbi, érzelmileg esetlegesen megterhelő életesemények és a krónikus betegség feldolgozása, valamint a hatékonyabb feszültségkezelés és megküzdés elősegítése érdekében. Testvérénél alvászavar, szorongásos tünetek miatt már megkezdődött az egyéni pszichoterápia és a családterápia, melyek folytatását lényegesnek gondoljuk. A gyermek és szülei tapasztalták, hogy a pszichés, illetve mentális állapot, a szuggesztiók milyen erősen tudnak hatni a fájdalom kialakulására, megélésére. Hasonló tapasztalataink vannak a Német Gyermekfájdalom Központban kezelt Fabry-kóros betegekkel kapcsolatosan is. Felmerült hipnoterapeuta bevonása, valamint javasoltuk az édesanyának a pozitív szuggesztiók tudatos használatának elsajátítását. A gyermek kontrollvizsgálatát október végére tervezzük.

Megbeszélés

Hazánkban 2010-ben átfogó diagnosztikai és terápiás útmutatás jelent meg a Fabry-kórral kapcsolatban (5, 6), valamint 2017-ben egy esetismertetés (1), melyek a fájdalomterápiára kisebb hangsúlyt helyeztek. Publikációnk célja, hogy egy Fabry-kóros gyermek esetismertetésén keresztül bemutassa a fájdalom felismerésének jelentőségét és a közelmúltban publikált fájdalomterápiás lehetőségeket.
A fájdalom neuropathiás jellegű, sokszínű lehet és csillapítása gyakran nagy kihívást jelent. Létrejöttének mechanizmusa még nem tisztázott. Feltételezik, hogy kialakulásában szerepe van a hátsó

gyöki érződúcokban felhalmozódott GL3-nak, mely a neuronok károsodásához, illetve – akár többféle mechanizmussal is – csökkent intraepidermalis idegrost sűrűséghez, vékonyrost neuropathiához vezet. Egy másik hipotézis az ideget ellátó erek lumenének beszűkülését és a következményes krónikus lokális ischaemiát hangsúlyozza (7).

A fájdalom az esetek nagyobb részében korai tünetként jelentkezik (akár már óvodáskorú gyermekekben is), nőknél jellemzően későbbi életkorban. Jelentősen ronthatja az életminőséget. Leggyakrabban a kéz- és lábujjak, tenyerek, talpak érintettek, de proximalis terjedés is előfordul. Bármely testrészben felléphet, amely nagyon megtévesztő lehet, más irányba terelve az orvos gondolkodását (pl. ízületek, fogak fájdalma, akut vagy krónikus hasi fájdalom, alagút szindróma). Jellemzően égő, szúró, nyilalló karakterű. Intenzitása és időtartama változatos, tarthat perceken, órákon át, de lehet folyamatos is. Típusos triggerei a láz, a fizikai aktivitás, a stressz, a meleg- illetve hideg stimulus. Jellemzőek a nagyon intenzív, gyötrő, elviselhetetlen fájdalommal járó, paroxizmálisan fellépő „Fabry-krízisek". Ugyanakkor előfordulhat enyhe-közepes erősségű, de permanens fájdalom is, azonosítható provokáló faktor nélkül.

A fájdalomcsillapítás pillérei a provokáló tényezők kerülése, tudatos életvezetés, valamint a fájdalomcsillapítók (8-10). Az analgetikumok tekintetében nincs magas szintű evidencián alapuló ajánlás speciálisan a Fabry-betegséggel élők neuropathiás fájdalmának enyhítésére, még felnőttek esetében sem. Gyógyszerválasztáskor fokozottan ügyelni kell az esetleges vese-, szív-, illetve autonóm idegrendszeri érintettségre, a potenciális gyógyszer-interakciókra. Krónikus fájdalom esetén nagy a jelentősége a komplex, bio-pszicho-szociális szemléletmódnak. Az ERT hatásosnak bizonyul a fájdalom enyhítésében, illetve az ehhez kapcsolódó életminőség javulásában (2,11).

Summary

Pediatric pain in Fabry disease

Gyimesi-Szikszai A. MD. et al; Bethesda Children's Hospital

Fabry disease (FD) is a rare, X-linked inherited, progressive lysosomal storage disorder with multisystemic involvement, manifesting in both genders. Pain is a common early symptom with burning character, affecting typically the palms and soles. Despite of this, it often takes a very long time, until the disease will be diagnosed. However, the early recognition of FD is paramount because of its important therapeutic consequence, since the enzyme replacement therapy is available also in Hungary. In this article we report a 12 year – old boy who was diagnosed with FD in 2019. He had an appointment in our Outpatient Pain Clinic because of recurrent pain of the palms and soles and headache. His case shows the complexity of the pain development and experience.

KEYWORDS Fabry disease, neuropathic pain, biopsychosocial model of pain

Irodalom

1. Kiss D, Constantin T, Fekete Gy. Fabry-kór ismertetése egy betegünk kapcsán. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle, 2017; 22:177-9.
2. El Dib, Gomaa H, Carvalho RP, et al: Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 25
3. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al: Ten year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015; 52:353-8.
4. Hübner B, Hechler T, Dobe M, et al. Schmerzbezogene Beeinträchtigung bei Jugendlichen mit chronischen Schmerzen Erste Überprüfung des Pediatric Pain Disability Index (P-PDI). Schmerz 2009; 23:20-32.
5. Constantin T, Rákóczi É, Ponyi A és mtsai. Fabry-betegség – diagnosztikai útmutató. Orvosi Hetilap, 2010, 151:243-249.
6. Constantin T, Székely A, Ponyi A és mtsai. Fabry-betegség – terápiás útmutató. Orvosi Hetilap, 2010, 151:1243-51.
7. Politei JM, Durand C, Schenone AB. Small fiber neuropathy in Fabry disease: a review of pathophysiology and treatment. J Inborn Errors Metab Screen 2016; 4: 1-5.
8. Sommer C, Üçeyler N, Duning T, et al: Schmerztherapie by Morbus Fabry. Internist 2013; S4 121-130.
9. Emmert D, Heuchemer L, Sellin J et al. Schmerztherapie bei seltenen Erkrankungen. Schmerz 2020, 34: 447-459.
10. Hopkin RJ, Jefferies JL, Laney DA, et al. The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective. Mol Genet Metab 2016; 117(2):104-13.
11. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019; 19:100454.

Útravaló tudnivaló

- A Fabry-kór korai felismerése nagy jelentőségű a terápiás konzekvenciák miatt.
- A fájdalom gyakran a beteg első panasza. Gondoljunk betegség lehetőségére égő tenyér-, illetve talpfájdalom esetén, keressük a kórkép többi tünetét.

- A fájdalom objektív mérésére nincs eszközünk – a gold standard a páciens szubjektív beszámolója.
- A komplex szemléletmód minden fájdalomnál nagyon fontos. Törekedjünk arra, hogy a betegeket testi, lelki és szociális, egyes esetekben spirituális oldalról egyaránt lássuk.

Tesztkérdések

1. Melyik igaz az alábbi állítások közül?
a) Az FD progressziója lassítható.
b) FD esetén gyermekkorban is előfordulhat cerebrovascularis történés.
c) A fájdalom gyakran az FD első tünete.
d) A fájdalom jellemzően a tenyerekre, talpakra lokalizálódik és égő karakterű.
e) Mindegyik.

2. Melyik jön szóba a fájdalomcsillapítás szempontjából FD esetén?
a) enzimpótló terápia
b) stresszcsökkentés, pszichoterápia
c) trigger faktorok kerülése
d) antiepileptikum
e) mindegyik

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

Új utak a spinalis izomatrophia kezelésében – magyarországi tapasztalatok

Herczegfalvi Ágnes dr.[1], Gergely Anita dr.[2], Jakus Rita dr.[2], Medveczky Erika dr.[3], Szabó Léna dr.[1]

[1] Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Neuromuszkuláris Centrum, Budapest (Igazgató: Kovács Gábor dr.)

[2] Magyar Református Egyház Bethesda Gyermekkórház, Budapest (Igazgató: Velkey György dr.)

[3] Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Gyermekgyógyászati Rehabilitációs osztály, Budapest (Mb. igazgató: Takács Péter dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Herczegfalvi Ágnes dr.
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.
E-posta: herczegfalvi.agnes@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évtizedben látványos előrehaladás történt a spinalis izomatrophia terápiában. A korábban súlyos, progrediáló izomgyengeség és izomatrophia formájában megjelenő és korlátozott életkilátásokkal járó betegség esetében ma már többféle hatásmechanizmusú betegségmódosító terápia is elérhető. A betegek életében óriási változást hozott a 2016-ban a világon elsőként engedélyezett nusinersen terápia. A közlemény célja az eddig törzskönyvezett és jelenleg is kipróbálás alatt álló terápiák összefoglalása és a nusinersen alkalmazásával szerzett 2 éves magyarországi tapasztalatok összefoglalása.

KULCSSZAVAK spinalis izomatrophia, terápia, nusinersen

Bevezetés

A spinalis izomatrophia (SMA) a ritka betegségek csoportjába tarozik. Jelen ismereteink szerint kb. 6–8 ezerre tehető a ritka betegségek száma. A betegek 50–75%-a gyermek és a betegségek 80%-a genetikai eredetű. A legtöbb ritka betegség nem gyógyítható, de megfelelő kezeléssel és gondos orvosi ellátással javítható a betegek életminősége. A spinalis izomatrophia (SMA) a gyermekkor egyik legsúlyosabb autoszomális recesszív öröklődésű neurodegeneratív betegsége, mely ma is a csecsemő- és kora gyermekkori genetikai eredetű halálozás leggyakoribb oka. Incidenciája 1:6 000–10 000 élveszületett újszülött, a hordozósági ráta 1:35–60. A spinalis izomatrophiát az *SMN1* gén mutációja okozza az 5q13.3 lókuszon, mely az SMN fehérjét kódolja. Az SMN fehérje csökkent expressziója a gerincvelő mellső szarvi alfa-motoneuronok pusztulását okozza. Klinikailag progresszív, proximalis izomgyengeség és izomsorvadás formájában jelenik meg (1). A betegek 92%-ánál az *SMN1* gén homozygota mutációja felelős a betegségért. A többi betegben pontmutáció vagy egyéb ritka génmutáció okozza a betegséget (2). Az *SMN1* gén teljes hiánya embrionálisan letális (3). Emberben és a főemlősökben az *SMN1* génnek ugyanazon a kromoszómán van egy homológ kópiája, az *SMN2* gén, ami csak 10–20%-ban képes teljes értékű fehérje termelésre. Ennek oka egy báziscsere (C → T) a 7-es exonban, ezért az SMN2 gén 7-es exonja nem íródik át a transzkripció során. Így az SMN2 génről átíródó fehérje (SMNΔ7) 80–90%-ban csonkolt és instabil, ami nem képes kompenzálni az *SMN1* gén mutáció miatt kieső fehérje hiányát.

Az SMN fehérje egy multiprotein komplex része, ami másik 6 hasonló proteinnel együtt alkot fehérjekomplexet, amely számos neuronalis sejt működését szabályozza, ilyen pl. a spliceoszomális

Rövidítések

6MWT	6 perces járásteszt
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administrartion
FSTA	gyors skeletalis izom troponin aktivátor
HDAC	Histone deacetylase
HFMSE	Hammersmith Functional Motor Scale Expanded version
HINE2	Hammersmith Infant Neurological Examination
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
MLPA	multiplex ligációs próba analízis
RCT	Randomised control trial
RULM	Revised Upper Limb Module
SMA	spinalis izomatrophia
SMN	Survival of motor neuron

snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) transzport, a szteroid derivátumok biogenezise, az aktin és a szinaptikus vesiculák működése (4).
Az *SMN2* génnek nincs szerepe az SMA diagnózisának felállításában. Azonban nagyszámú SMA beteg vizsgálata alapján megállapították, hogy az *SMN2* gén kópiaszáma egyénenként változó, és ez befolyásolja a fenotípus súlyosságát. Minél kevesebb az SMN2 kópiaszám, annál súlyosabb a betegség lefolyása (4).

Az SMA csoportosítása és klinikai tünetei

Az SMA klinikai tünetei igen heterogének, ezért a betegséget **5 csoportba** sorolták a következő szempontok szerint: 1. a tünetek kezdete, 2. az elért legnagyobb motoros fejlődés és 3. a túlélés alapján *(1. táblázat)*.

- Az **SMA 0 típus** congenitalisan vagy újszülöttkorban kezdődik, és már a megszületés után súlyos légzészavar, generalizált izomhypotonia (floppy baby tünetei), izomgyengeség, nagyfokú mozgásképtelenség látható. A tünetek gyorsan progrediálnak és a gyermekek nem élik meg az egy hónapos kort.
- Az **SMA I. típus (Werdnig–Hoffman-betegség)** (a betegek 60–75%-a tartozik ide) tünetei 6 hónapos korig megjelennek, a gyermekek mozgásfejlődése elmarad, nem tanulnak meg ülni segítséggel sem. Jellegzetes a harang alakú mellkas és a légzőizmok gyengesége miatt a paradox légzés. Légzéstámogató terápia hiányában 2 éves korukra meghalnak.
- Az **SMA II. típus (ún. „intermedier" forma)** 6–18 hónapos kor között kezdődik, a gyermekek tudnak ülni, de járni nem. Scoliosis korán kialakul és gyorsan progrediál. A betegek az iskoláskort ritkán élik meg.
- Az **SMA III. típusban (Kugelberg–Welander-betegség)** a tünetek 18 hónapos kor körül, vagy a későbbi gyermekkorban kezdődnek, önállóan járnak, jellegzetes lordotikus tartással és jellemző a karok belső rotációja. A betegség kevésbé súlyos, a tünetek lassabban progrediálnak, és az életkilátások jobbak. Sokan felnőttkorban is járóképesek maradnak.
- Az **SMA IV. típus** a betegség felnőttkori formája, a tünetek a húszas-harmincas években kezdődnek. A betegek járóképesek, a betegség az életkilátásokat nem befolyásolja, de az évek múlásával a mozgáskorlátozottság kifejezetté válhat (5).

Diagnózis

A betegséget korábban a jellegzetes klinikai tünetek, az elektromiográfia és izombiopsia típusos képe alapján lehetett diagnosztizálni. A változást 1995-ben az *SMN1* gén felfedezése jelentette. Ennek birtokában lehetett bevezetni a molekuláris genetikai diagnosztikát, az *SMN1* gén deléció meghatározását MLPA-val (multiplex ligációs próba analízis). Ma már a típusos klinikai tünetek és molekuláris genetikai vizsgálattal kimutatott mutáció elegendő a diagnózis felállításához. Az elérhető terápiákhoz viszont elengedhetetlen az SMN2 kópiaszám meghatározása is.

Stratégiák a spinalis izomatrophia kezelésében

Az *SMN* gén felfedezését követően óriási lendülettel kezdődtek el a kutatások a megfelelő gyógyszeres és génterápia felé. Az elmúlt 3 évtizedben számos randomizált, kontrollált vizsgálat zajlott, mely az izomerő növelését és a mozgásfunkció javítását célozta meg. Alábbi gyógyszeres próbálkozások

1. táblázat: A spinalis izomatrophia csoportosítása és főbb tünetei

SMA típusa	Tünetek kezdete	Tünetek	Legjobb mozgás	Betegség lefolyása (exitus)	SMN2 kópiaszám
I.	praenatalis	súlyos hypotonia, légzészavar	légzéstámogatás	<1 hónap	1
II.	0–6 hónap	súlyos hypotonia, légzési nehézség	nem ül	<2 év	2
III.	<18 hónap	tanult mozgások elvesznek, izomatrophia	nem áll, nem jár	>2 év	3,4
IV.	>18 hónap	lassú lefolyás, járás felnőttkorban elvész	önállóan jár	felnőttkor	3,4
V.	>21 év	guggolásból felállás nehezített	járóképes felnőttkorban is	felnőttkor	4–8

voltak: a) SMN expresszió fokozás, és a HDAC (Histone deacetylase) gátlás: valproat, phenylbutyrat, b) anabolikus szerek: albuterol, thyreotropin releasing hormon, növekedési hormon, c) neuroprotectív szerek: gabapentin, riluzol, olexosim (a spinalis motoneuronok funkciójának javítása). Ezen próbálkozások közül egyik sem hozta meg a kívánt eredményt, ennek ellenére hasznos útmutatást adtak a további vizsgálatok megtervezésében és a betegtoborzásban (6, 7).
A jelenlegi SMA-terápiák fejlesztésének fő iránya: 1. az *SMN2* gén által termelt fehérje mennyiségének fokozása, 2. az *SMN1* gén helyreállítása, 3. az izomtömeg-növelés fokozása, az izomműködés javítása.

1. Az SMN2 gén által termelt fehérje mennyiségének növelése

Az első ígéretes terápia a **nusinersen** (Spinraza) volt, amely 2016 decemberében az FDA (Food and Drug Administration) (USA), majd 2017 májusában az EMA (European Medicines Agency) által is törzskönyvezésre került az SMA gyermekkori és felnőttkori formájában egyaránt. Ez a terápia hatalmas változást hozott az addig gyógyíthatatlan betegség ellátásában.
A nusinersen az antiszensz oligonulleotidok (ASO) csoportjába tartozik, ami fehérjeexpressziót növelő és splicing módosító képességekkel rendelkezik. SMA-ban az ASO képes elcsendesíteni a splicing szignált az SMN2 pre-mRNS-ben, ezáltal segítve a 7-es exon beépülését a mRNS-be, így 90%-ban funkcionálisan működőképes SMN fehérje keletkezik, ami a motoneuronok működéséhez elengedhetetlen (4).
A nusinersen klinikai hatékonyságát és biztonságosságát több klinikai vizsgálat igazolta. A fázis-I és -II vizsgálatban SMA II–III. típusú betegek vettek részt (8). A bíztató eredmények a mozgások és az izomerő javulásában indították el a fázis-III vizsgálatokat. 2015-ben és 2016-ban két fázis-III vizsgálat indult. Az egyik az ENDEAR-vizsgálat, amelybe 121, hét hónapnál fiatalabb SMA I-es csecsemőt vontak be. 2/3-uk a terápiás csoportba került és nusinersent kapott intrathecalisan, 1/3-uk a kontrollcsoport volt és ál-beavatkozáson esett át. A kezelt betegek később kerültek állandó lélegeztetésre, vagy később haltak meg a kontrollhoz viszonyítva. A motoros teljesítményekben (forgás, kúszás, mászás, amit a HINE2 (Hammersmith Infant Neurological Examination) mozgásskálával mértek, a kezelt gyermekek 50%-ában mutatkozott javulás, míg a nem kezelt csoportban senkinél (0%). A nusinersennel kezeltek közül néhányan 1 éves kezelés után önállóan ültek (6, 9).
A másik RCT-vizsgálat a CHERISH, amelyben 126 SMA II-es típusba tartozó gyermek vett részt. Átlagos életkoruk 4 év volt, és a tüneteik 6 hónapos kor után kezdődtek. A nusinersennel kezelt betegek mozgásteljesítménye 4 ponttal javult a HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded version) skálával mérve, míg az álbeavatkozáson átesett kontroll gyermekek teljesítménye 1,9 pontot csökkent a vizsgált időszak alatt (4, 6, 10).
A kezelt és kontrollcsoport között észlelt jelentős különbség miatt mindkét vizsgálatot idő előtt terminálták, az időközi analízis eredményeit nyilvánosságra hozták, és a betegeknél tovább folytatták a kezelést. A 2015-ben indított a NURTURE vizsgálatban huszonöt 6 hetesnél fiatalabb, 2 vagy 3 SMN2 kópiával rendelkező, tünetmentes újszülöttnél vizsgálták a nusinersen hatékonyságát. A legutóbbi analízis idejére mind a 25 csecsemő megtanult ülni és 22/25-ből önállóan járt (11).
Magyarországon az SMA betegek nusinersen kezelése 2018 áprilisában indult el, a terápiát a NEAK egyedi méltányossági alapon támogatja. 2019. november óta minden 18 év alatti SMA beteg megkaphatja a nusinersen kezelést. 2019 decemberéig a világban több mint 10 000 SMA beteg (I–IV. típus) kezdte meg a nusinersen kezelését.

Kismolekulák: az elmúlt évtizedekben kezdték vizsgálni ezen molekulákat, melyek a nusinersenhez hasonlóan, az SMN2 pre-mRNS-ben képesek a splicing szignált lecsendesíteni a normális fehérjeszintézist segítve. Ilyen próbálkozás volt a quinazolin, mely állatísérletekben működött, de humán kipróbálás során a fehérjeszintézis változatlan maradt (12).
2016-ban új splicing módosító molekula **(risdiplam)** kipróbálását kezdték meg, ami jelenleg a fázis-III (FIREFISH) nyílt vizsgálatban folytatódik 21 SMA I. típusú 1–7 hónapos korú csecsemővel. Az interim eredmények alapján 14 hónap kezelés után a csecsemők 33%-a (7/21) ült önállóan (6). A SUNFISH vizsgálatban 51 SMA II. és III. típusú beteg vesz részt, akiknél 4 hét kezelést követően az SMN fehérje mennyisége megduplázódott és a mozgásteljesítmény 3 pont javulást mutatott az MFM32 mozgásskálán (Motor Function Measure-32) (4). További folyamatban lévő vizsgálat a JEWELFISH az idősebb SMA betegek (2–60 éves korúak) számára, akik már korábban egyéb SMA terápiákat is kaptak. A 6 hetesnél fiatalabb, preszimptomás csecsemők a RAINBOWFISH vizsgálatban vesznek részt (13). A risdiplam per os adható, és jól átmegy a vér-agy gáton.
Az eddigi pozítív eredmények alapján az USA-FDA engedélyezte a risdiplam alkalmazását, az EMA befogadása még folyamatban van. A gyártó addig is támogatja az I. típusú SMAbetegek kezelését.

2. Az SMN1 gén helyreállítása

A génterápia célja a normál *SMN1* gén bejuttatása a sejtbe géntranszferrel, ezáltal működőképes SMN fehérje előállítása (14). Preklinikai vizsgálatok igazolták, hogy az új generációs adenovírus (AAV) vektor alkalmas az *SMN1* gén sejtekbe való bejuttatására. Az első klinikai vizsgálatokba (AVXS-101, **onasemnogene abeparvovec**) 15 SMA I es típusú, 2 SMN2 kópiás, 8 hónapnál fiatalabb csecsemőt vontak be. A csecsemők egyetlen intravénás infúziót kaptak, az egyik csoport (három gyermek) alacsonyabb dózist, a másik csoport (12 gyermek) a magasabb dózist. Két betegnél a májenzimszintek emelkedését észlelték, ezért minden gyermek kapott szteroidot a kezelést követően. A magasabb dózist kapó csoportban 11 gyermeknél jelentős 15,4 pontos javulást láttak, a CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) mozgásskálán. A követési idő alatt a magasabb dózist kapó csoportban 9/12-ből tudott segítség nélkül ülni >30 mp-ig. A kisebb dózist kapó csoportban 1 gyermek szorult folyamatos lélegeztetésre 29 hónapos korában (15). A hatékonyságot és biztonságosságot a STRIVE vizsgálatban 20 SMA I. típusú, 1–6 hónapos korú betegnél tesztelték az infuzió beadásától kezdve az önálló ülésig. A SPRINT vizsgálatban pedig preszimptómás újszülötteket (<6 hetes kor) vontak be, akiknek az SMN2 kópiaszáma 2-3 volt. A kezelést követően a gyermekek mozgásfejlődése a követés ideje alatt normális volt (14).
Az eredmények alapján 2019 májusában az FDA törzskönyvezte az onasemnogene abeparvovecet (Zolgensma) a 2 éves kor alatti SMA betegek számára. Az európai befogadás (EMA) folyamatban van.
Jelenleg a világon kb. 520 SMA beteg kapott már onasemnogene abeparvovec kezelést, közülük 335 beteg klinikai vizsgálat keretében. Magyarországon adományból 2 gyermeket kezeltek eddig.

3. Az izomtömeg-növekedés fokozása

Ide tartoznak azok a terápiák, amelyek nem a génhibát javítják ki, hanem céljuk az izomtömeg növelése és az izomkontrakció fokozása, ezáltal a betegség progressziójának lassítása.
Ide tartoznak a miosztatininhibitorok és a gyors szkeletalis izom troponin aktivátorok (FSTA). A TGFβ családba tartozó miosztatin az izomnövekedés negatív regulátora, hiányában a vázizom jelentős növekedése látható egerekben. A Fázis-II vizsgálatok az SRK015 miosztatininhibitor hatékonyságának vizsgálatára folyamatban vannak (16).
A reldesemtiv a vázizom gyors troponinaktivátora, csökkenti a kalciumkiáramlást a gyors összehúzódású vázizomrostokban, ezáltal növeli az izomkontrakciót (6).

Újszülöttkori szűrés, preszimptómás kezelés

Új lendületet jelent a terápiában az újszülöttkori szűrés és a preszimptomás betegek korai kezelésének lehetősége, ami az egészséges gyermekekkel csaknem teljesen megegyező mozgásfejlődést biztosít. Az Egyesült Államok több államában, illetve Európa több országában is működik újszülöttkori szűrőprogram (17).

Biomarkerek

A betegség lefolyásával, illetve a terápia hatékonyságával szoros összefüggést mutató, könnyen vizsgálható biomarkerekre nagy szükség lenne különösen az újszülöttkori szűrőprogramok megjelenésével. Ezért számos vizsgálat folyik a megfelelő biomarkerek felkutatására. Jelenleg az SMN2 kópiaszám a legjobb prediktív biomarker, illetve az *SMN2* génen ismert néhány variáns jelenléte. További vizsgálatok folynak a neurfilamentek használhatóságáról. Az ENDEAR vizsgálatban SMA I-es betegek plazmájában a foszforilált neurofilament (pNF-H) haevy chain szint magasabb volt, mint az egészséges kontrollok plazmájában. A pNF-H pozitív korrelációt mutat a korai tünetekkel és fordított korrelációt a motoros tünetekkel a nusinersen terápia kezdetén. A terápiát kapó csoportban gyorsabban csökkent a pNF-H-szint, mint a kontroll csoportban (17).

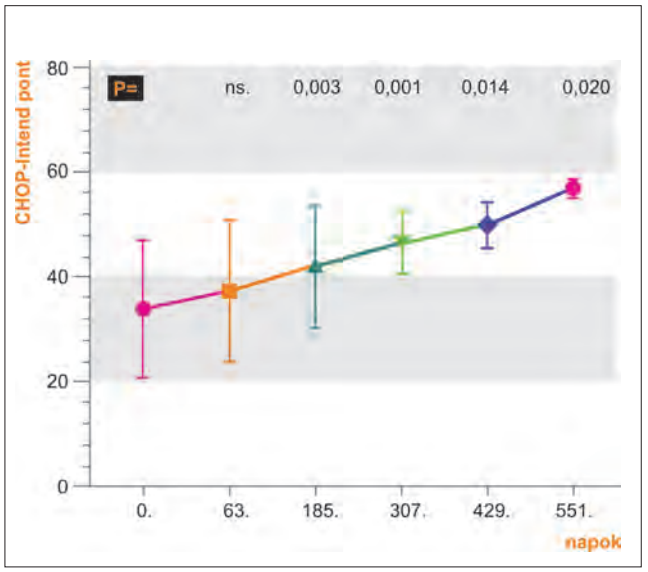
Magyarországi tapasztalatok 2 év nusinersen kezeléssel

Az SMA betegek nusinersen kezelése 2018 áprilisában kezdődött meg Magyarországon két központban, a Semmeleweis Egyetemen (II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Neuromuszkuláris Centrum, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete) és a MRE Bethesda Gyermekkórházban. 2020 januárjától Nyíregyházán és Pécsett is folynak kezelések.
2020 áprilisáig 76 gyermek kezdte meg a kezelést a központok valamelyikében. Két gyermek közülük onasemnogene abeparvovec kezelésben részesült, így a nusinersen kezelést nem folytatták.
Betegek. A kezelt gyermekek átlagos életkora a kezelés kezdetekor 6,3 év (0,4–18 év) volt. A betegek kb. 20%-a I. típusú, 40–40% pedig II., illetve III. típusú. A kezeltek 15–20%-ának van súlyos scoliosisa, közülük többen gerincstabilizáló műtéten estek át.

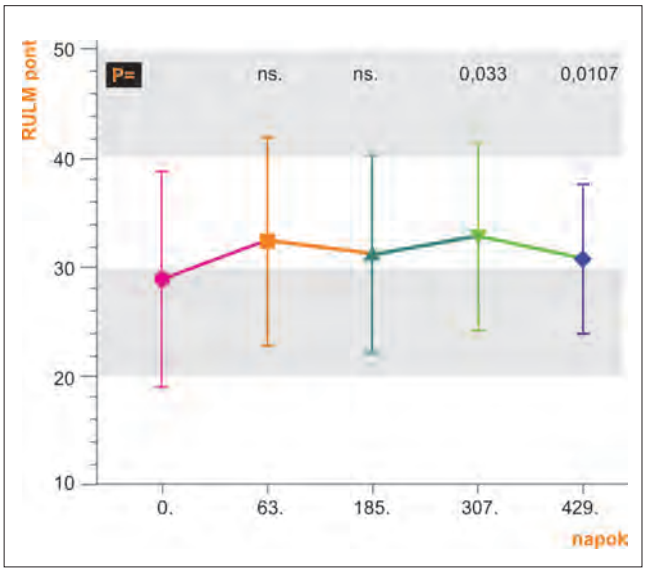
A kezelés megkezdése előtt minden gyermek részletes állapotfelmérő vizsgálaton megy keresztül (tápláltsági állapot, légzésfunkció, poliszomnográfiás alvásvizsgálat, testösszetétel-vizsgálat). A betegek komplex multidiszciplináris gondozásba kerülnek, rendszeres rehabilitációs ellátást kapnak.
Mozgásteljesítményüket életkoruknak és állapotuknak megfelelő mozgásskálával mérjük. (CHOP-INTEND, HFMSE, RULM, 6MWT). A mozgásteljesítményt a kezelés előtt a negyedik, majd minden további gyógyszerbeadás alkalmával felmérjük (18).

Adagolás. A nusinersen ajánlott dózisa 12 mg/5 ml intrathecalisan (lumbálpunkció). A beadás meghatározott időrend szerint történik. A négy telítő adag beadását (0, 14, 28. és 63. napon) követően 4 havonta egyszer egy fenntartó adagot kapnak a betegek. A beavatkozásokat általában lokális érzéstelenítés (Emla) és Livopan gázos (50% O_2, 50% N_2O) bódítás mellett végezzük. Várhatóan hosszúra nyúló beavatkozás vagy egyéni igény alapján rövid intravénás narcosist végzünk. Súlyos scoliosis esetén ultrahangvezérelt lumbálást végzünk, amennyiben technikai nehézség lép fel, CT-vezérelt gyógyszerbeadásra is lehetőség van. A lumbálás után egy óra szigorú fekvés, majd 3 óra ágynyugalom javasolt. A mozgásfejlesztő tornát 24 órával a beavatkozás után, az úszást 72 óra múlva javasolt folytatni, csak teljes panaszmentesség esetén.

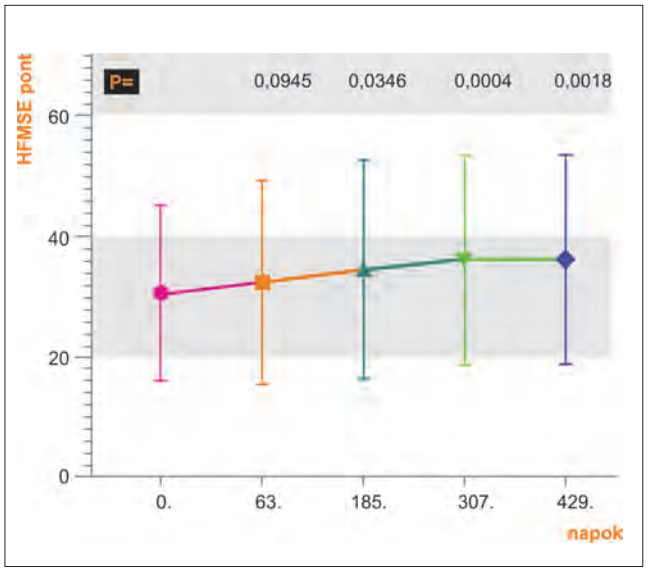
Mellékhatások. Közel 340 gyógyszerbeadás tapasztalatai alapján a jellemző mellékhatások megfelelnek a posztpunkciós tünetegyüttesnek. Fejfájás 8%-ban, hátfájás 6%-ban és hányás szintén 6%-ban fordult elő. Az alkalmanként észlelt egészségügyi állapotok, mint tüdőgyulladás, pneumothorax, csonttörés, átmeneti enyhe thrombocyto-



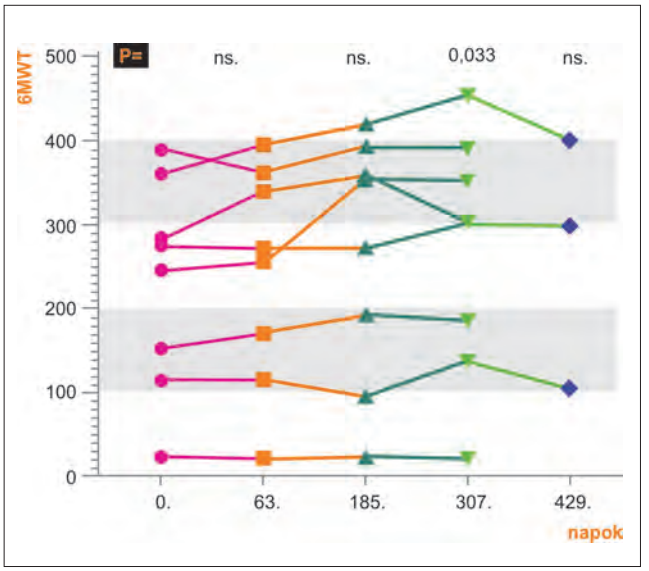
1. ábra: SMA I.-es betegek mozgásteljesítményének változása a terápia megkezdését követően



3. ábra: Változás a felső végtagi funkciókban a kezelés megkezdését követően SAM II. és III. típusban



2. ábra: A HFMSE eredmények változása a kezelés megkezdését követően SMA II-es és III. típusban



4. ábra: Változása a 6 perces járástesztben SMA III. típusú betegek esetében

penia, húgyúti fertőzés feltételezhetően nem voltak összefüggésben a nuszinerszen kezeléssel. Mellékhatás miatt kezelésleállítás nem történt (18). A gyógyszerbeadások alkalmával ajánlott a thrombocytaszám, a véralvadási paraméterek, a vesefunkció vizsgálata és a proteinura ellenőrzése.

A mozgásteljesítmény változása. A szülők és gyermekek szubjektíven sokszor már az első kezelést követően pozitív változásokról számoltak be. Kb. másfél év adatait elemezve elmondható, hogy minden típusban az 5–6. kezelés idejére szignifikánsan javult a mozgásteljesítmény.

Az SMA I-es típusban a 6. kezelés idejére a CHOP-INTEND skálán mért teljesítmény átlagosan 14,9 (p=0,016) pontot javult *(1. ábra)*, a későbbiekben a betegek nagy része képessé vált legalább néhány másodpercre az önálló ülésre.

A II. típusú betegek a HFMSE skálával mérve átlagosan 7,2 (p<0,001) pontot javultak *(2. ábra)*, míg a felső végtagi funkciókat mérő skála értéke átlagosan 4,3 (p=0,031) ponttal nőtt *(3. ábra)*. A javulás új nagymozgás-mérföldkövek megjelenésében is megmutatkozott, több II. típusú gyermekünk képes néhány lépést önállóan megtenni.

A járóképes III. típusú gyermekek teljesítménye a 6 perces sétateszttel mérve átlagosan 33,9 m (p=0,007) javult *(4. ábra)* a 6. kezelés idejére (18).

Összefoglalás

A spinalis izomatrophiában bevezetett innovatív terápiák megváltoztatták egy súlyos, sokszor fatális kimenetelű betegség természetes lefolyást és prognózisát. A jelenleg elérhető intrathecalisan adagolható antiszensz oligonukleotid terápián túl a közeljövőben várhatóan további terápiás lehetőségek válnak elérhetővé.

A nusinersen terápia magyarországi bevezetése óta szerzett saját tapasztalataink a klinikai vizsgálatokban leírtakhoz hasonlóan jó eredményt igazoltak. Továbbá javulást tapasztalatunk a III. típusú járóképes gyermekek mozgásteljesítményében is. A kezelés a mindennapi klinikai körülmények között is biztonságos, és súlyos scoliosis esetén is megvalósítható.

Függetlenül a gyógyszerek hatásmechanizmusától, a klinikai vizsgálatokban összegyűlt adatok alapján a legjobb hatás a tünetmentes betegek kezelésétől várható. Az újszülöttkori szűrőprogram bevezetésével és a korai terápiával a betegség klinikai tüneteinek megjelenése megelőzhető, vagy sokkal enyhébb formában való megjelenés várható.

Summary

New perspectives in Spinal muscular atrophy (SMA) our experience with treatment of Hungarian patients

Herczegfalvi Á et al; Semmelweis University 2nd Dept. of Paediatrics,Neuromuscular Center

Spectacular progress has happened in the therapy of spinal muscular atrophy (SMA) in the last decade. Today more therapies with different mode of actions are available for the disease which entails muscle weakness, atrophy and limited life expectancy. The Nusinersen therapy which was licensed first in the world in 2016 has brought a great change into patients' life. The goal of this paper is to summarise the therapies that are registered or being tested and the Hungarian experiences with Nusinersen of last 2 years.

KEYWORDS Spinal muscular atrophy (SMA), therapy, nusinersen

Irodalom

1. Lefebvre S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. Cell, 1995; 80(1):155-65.
2. Wirth B, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. Am J Hum Genet, 1999; 64(5):1340-56.
3. Monani UR, et al. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in Smn(-/-) mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. Hum Mol Genet, 2000. 9(3):333-9.
4. Poleszak J, et al. New prospects for the treatment of Spinal Muscular Atrophy. Journal of Education, Health and Sport, 2019; 9(8):585-96.
5. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. The Lancet, 1980; 315(8174):919-22.
6. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. J Neuromuscul Dis, 2020; 7(1):1-13.
7. Kissel JT, et al. SMA CARNIVAL TRIAL PART II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. PLoS One, 2011; 6(7):e21296.
8. Chiriboga CA, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. Neurology, 2016; 86(10):890-7.
9. Finkel RS, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med, 2017; 377(18):1723-32.
10. Mercuri E, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal

Muscular Atrophy. N Engl J Med, 2018; 378(7):625-35.
11. Dangouloff T, Servais L. Clinical Evidence Supporting Early Treatment of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives. Ther Clin Risk Manag, 2019; 15:1153-61.
12. Gogliotti RG, et al. The DcpS inhibitor RG3039 improves survival, function and motor unit pathologies in two SMA mouse models. Hum Mol Genet, 2013; 22(20):4084-101.
13. NCT03779334. A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (Rainbowfish). [cited 2020 16.05.2020]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779334.
14. Stevens D, et al. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. Ann Pharmacother, 2020:1060028020914274.
15. Mendell JR, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med, 2017. 377(18):1713-22.
16. Place A. A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SRK-015 in Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy (TOPAZ): An Introduction (4534), 2020, AAN Enterprises.
17. Czibere L, et al. High-throughput genetic newborn screening for spinal muscular atrophy by rapid nucleic acid extraction from dried blood spots and 384-well qPCR. European Journal of Human Genetics, 2020. 28(1):23-30.
18. Szabó L, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. Eur J Paediatr Neurol, 2020; 27:37-42.

Útravaló tudnivaló

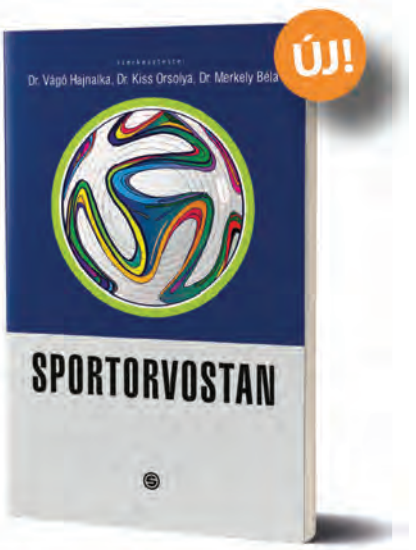
- A gerincvelői izomsorvadás egy progresszív izomgyengeséggel járó betegség, melynek kezelésre ma már többféle hatásmechanizmusú betegségmódosító terápia is elérhető.
- A nusinersen terápia hatására az SMA 1-3-as típusú betegek mozgásteljesítménye javult, mind a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok, mind a kétéves magyarországi tapasztalatok alapján.
- A terápiák hatékonysága annál jobb, minél hamarabb kapja meg a beteg, ezért a betegség korai felismerése javítja a jövőbeli várható mozgásteljesítményt.

Tesztkérdések

1. Milyen állítás igaz a spinalis izomatrophia diagnózisának felállításában?
a) izombiopsia
b) jellegzetes klinikai tünete
c) jellegzetes klinikai tünetek és molekuláris genetikai vizsgálat, az SMN1 géndeléció meghatározása MLPA (multiplex ligációs próba) analízissel
d) elektromiográfia
e) exomszekvenálás

2. Milyen állítás jellemző az antisens oligonukleotidokra (ASO)?
a) az izomműködés javítása
b) *SMN1* gén helyreállítása
c) izomtömeg-növelés fokozása
d) fehérjeexpressziót növelő és splicing módosító képességekkel rendelkezik
e) új generációs adenovírus

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

Dr. Kiss Orsolya, Dr. Merkely Béla, Dr. Vágó Hajnalka (szerk.)
SPORTORVOSTAN
TUDOMÁNYOS, MULTIDISZCIPLINÁRIS ALAPOKON NYUGVÓ SPORTORVOSLÁS TÖMÖR KÉZIKÖNYVE.
Oldalszám: 196 oldal • Ára: 3400 Ft
„Ajánlom ezt a könyvet Benedek Tibor háromszoros olimpiai bajnok, Európa- és világbajnok vízilabdázó és edző emlékének, akivel megtiszteltetés volt együtt dolgozni. Küzdeni tudása, akaratereje, tisztessége, embersége, azaz egész élete legyen példa mindannyiunk számára!"
Prof. Dr. Merkely Béla


www.semmelweiskiado.hu

Az intravénás génpótló terápiával szerzett újabb tapasztalataink spinalis muscularis atrophiában

Mikos Borbála dr.[a1], Fogarasi András dr.[a2], Bányász Edina dr.[a1], Balázsfi Réka dr.[a1], Orosz Miklós dr.[a1], Vendégh Lejla dr.[a5], Bodó Tímea dr.[a2], Schunk Cecília dr.[a3], Gergely Anita dr.[a1], Hantos Mónika dr.[a4], Gyömörei Beáta dr.[a3], Czelecz Judit dr.[a3], Jakus Rita dr.[a2], Kárász Hajnalka dr.[a3], Zilahy Mónika dr.[a5], Csohány Ágnes dr.[a6], Paraicz Éva dr.[a6], Molnár Eszter dr.[a7], Velkey György János dr.[a]

[a] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest (Főigazgató főorvos: Velkey György János dr.)

[1] Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály

[2] Gyermekneurológiai Osztály

[3] II. Sz. Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály

[4] Intézeti Gyógyszertár

[5] III. Sz. Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály

[6] Gyermekrehabilitációs Osztály

[7] Központi Laboratórium

LEVELEZÉSI CÍM:
Mikos Borbála dr.
1146 Budapest, Bethesda u.3.
E-posta: mikos.borbala@bethesda.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A spinalis muscularis atrophia kezelésében új perspektíva az onasemnogene abeparvovec génpótló terápia. Csecsemőknél gyors mozgásfejlődésről, illetve átmeneti mellékhatásokról számolnak be. Az első hazai tapasztalatokat ismertetjük cikkünkben. Hat gyermeknél történt alkalmazásával vannak 3 hónapos követési tapasztalataink. Átlagosan 78,5 (13–101) élethetes korban került beadásra a készítmény, előzetes nusinersen terápia után. Az egy betegre jutó átlagos heti CHOP INTEND skálaérték-emelkedés 0,85 pont volt. Legnagyobb mozgásfejlődést a 13 hetes csecsemőnél mértünk, de az idősebb gyermekek is mutattak további fejlődést. A fejlődés üteme a nusinersen hatás lecsengése után sem csökkent. Az aszimptomatikus thrombocytopenia, troponin-I- és transzaminázérték-emelkedés reverzibilis volt.

KULCSSZAVAK életminőség, génmódosító terápia, génpótló terápia, mozgásteljesítmény, spinalis muscularis atrophia

Bevezetés

A spinalis muscularis atrophia (SMA) „árva” betegség volt több mint egy évszázadon át, ritkasága és gyógyíthatatlansága miatt (1). A XXI. század vívmánya, a génmódosító és génpótló terápia a motoneuronok működéséhez nélkülözhetetlen „túlélő” fehérje (SMN fehérje: survival motor neuron) megfelelő képződését biztosítja, az *SMN2* gén módosításával, vagy a fehérje termelődéséért elsődlegesen felelős *SMN1* gén pótlásával. Hatékonyságuk kevésbé függ az SMN fehérje mennyiségétől, mint a beteg életkorától, mivel annak előrehaladtával súlyosbodik a motoneuronok és az izomszövet irreverzibilis degenerációja (1). Genetikai kritériumokhoz kötött korai, preszimptomatikus alkalmazásukkal nem csupán állapotstabilizálás, hanem a technológia-dependencia megelőzése vagy csökkenése, a mozgásfejlődés, életminőség és élettartam szignifikáns javulása is biztosítható. Kéziratunkban a génpótló terápiával szerzett tapasztalatainkat ismertetjük annál a 6 betegnél, akiknél 12 heti követési adatokkal rendelkezünk.

Köszönetnyilvánítás
Köszönetünket fejezzük ki a Bethesda Gyermekkórház valamennyi dolgozójának segítő közreműködéséért, köztük gyógytornászainknak, dietetikusainknak, intézményünk gazdasági apparátusának, ápolóinknak, orvosainknak és a diagnosztikai személyzetnek.

Betegek és módszer

Az SMA1 betegség miatt addig nusinersen (Inj. Spinraza, Biogen, Cambridge, MA, USA) terápia mellett javuló mozgásfunkciójú kétéves kornál fiatalabb gyermekek szülei kórházunktól kérték a génpótló terápia kivitelezését, önerőből és társadalmi összefogásból biztosítva a készítmény anyagi fedezetét. Az epidemiológiai adatokat az *1. táblázatban* tüntettük fel. Az európai engedéllyel még nem rendelkezett kezelés vállalásának eldöntéséhez logisztikai, financiális, jogi és orvosszakmai előkészületet végeztünk, a hazai szakmai szervezetek és hatóságok véleményének kikérésével. Multidiszciplináris intézményi munkacsoportunk eljárásrendben rögzítette a kritériumokat, az eljárás menetét, a felelősségi köröket és a követés szempontjait. A betegek gondozó orvosa által rendelkezésünkre bocsátott vizsgálati eredményeket az alkalmazási előiratban meghatározott kritériu-

1. táblázat: A betegek epidemiológiai adatai

Betegek sorszáma	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Átlag (range)
Születési súly /g	3470	3750	2470	4050	3125	3350	3369,1 (2470–4050)
Testsúly az iv. génterápia időpontjában/kg	9,2	10,6	6,8	9,8	5,4	9,0	8,4 (5,4–10,6)
Nem n	fiú	fiú	fiú	fiú	lány	lány	4 fiú/ 2 lány
SMA típusa n	SMA-1	SMA-1	SMA-1	SMA-1	SMA-1	SMA-1	
SMN2 kópiaszám	2	3	3	3	2	2	
SMA diagnózisának felállítása/élethét	34.	54.	26.	26.	11.	12.	27,1 (11–54)
NIV kezdete/élethét	45.	93.	98.	95.	12.	54.	66,7 (12-98)
NGSZ táplálás	nem	nem	igen	nem	nem	igen	
Nusinersen dózis/beteg	6	5	7	6	2	6	5,3 (2–7)
Nusinersen – OA közti hetek	9	12	5	7	2	11	7,6 (2–12)
Életkor OA beadásakor/hét	88	99	101	96	13	74	78,5 (13–101)

iv.: intravénás, NGSZ: nasogastricus szonda, NIV: neminvazív légzéstámogatás, OA: onasemnogene abeparvovec, SMA: spinalis muscularis atrophia, SMN: survival motor neuron

2. táblázat: Az onasemnogene abeparvovec génterápia kritériumai

genetikai	olyan, 5q spinalis muscularis atrophiában szenvedő betegek, akik biallélikus SMN1 gén mutációval rendelkeznek, és akiknél SMA-1 klinikai diagnózisát állították fel, vagy olyan, 5q SMA-ban szenvedő betegek, akik biallélikus *SMN1* gén mutációval és legfeljebb 3 *SMN2* gén kópiával rendelkeznek
légzéstámogatás	a beteg nem igényel invazív lélegeztetést
vírus-szerológia	HIV-, hepatitis-A és hepatitis-C szerológiai negativitás
anti-AAV9 titer (ELISA)	1:50 alatti beadás előtti 30 napon belül
transzaminázértékek	emelkedése klinikailag nem szignifikáns
szérumbilirubin	< 3,0 mg/dl (< 51,3 µmol/l)
szérumkreatinin	< 1,8 mg/dl (< 159,12 µmol/l)
szérumhemoglobin	≥ 8 g/dl (≥ 80 g/l), vagy ≤ 18 g/dl (≤ 180 g/l)
fehérvérsejtszám	≤ 20 G/l
infekciómentesség	akut vagy krónikus aktív, nem kontrollált vírusfertőzés nem áll fenn

AAV: adenoasszociált vírus, HIV: humán immundeficiencia vírus

mok szerint értékeltük *(2. táblázat)*. Alkalmasság esetén a családdal történt személyes találkozás során részletes tájékoztatást nyújtottunk, felmértük gyermekük klinikai állapotát, mozgásteljesítményét, illetve szervfunkciós paramétereit.
A gyógyszerbeadás előtti napon a gyermekeket steril izolált kórteremben helyeztük el, és elkezdtük az immunszuppresszív terápiát, 1 mg/ttkg prednizolon napi egyszeri rectalis adásával, 1 mg/ttkg/nap famotidin gyomornyálkahártya-védelemmel kiegészítve. Két perifériás vénakanül behelyezése után másnap – az immunszuppresszió folytatása, többparaméteres nem invazív monitorozás, szigorú járványügyi óvintézkedések, és komplex intenzív háttérbiztosítás mellett – került sor az onasemnogene abeparvovec (Inj. Zolgensma, AveXis, Chicago, IL, USA) 1 óra alatti intravénás (iv.) beadására. 48 órai megfigyelés után tünet- és panaszmentesség esetén budapesti tartózkodási helyükre bocsátottuk a gyermekeket, a 3 hónapi kontroll, és szövődmény esetén kórházunk késedelem nélküli elérése érdekében *(3. táblázat)*. A mozgásteljesítmény felmérését kezdetben a CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) skálával végeztük minden gyermeknél, tekintettel 2 évnél fiatalabb életkorukra, amit HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale) méréssel egészítettünk ki 50 pont feletti értéke esetén. Ülőképessé válás után a HFMSE skálát alkalmaztuk (1, 2).

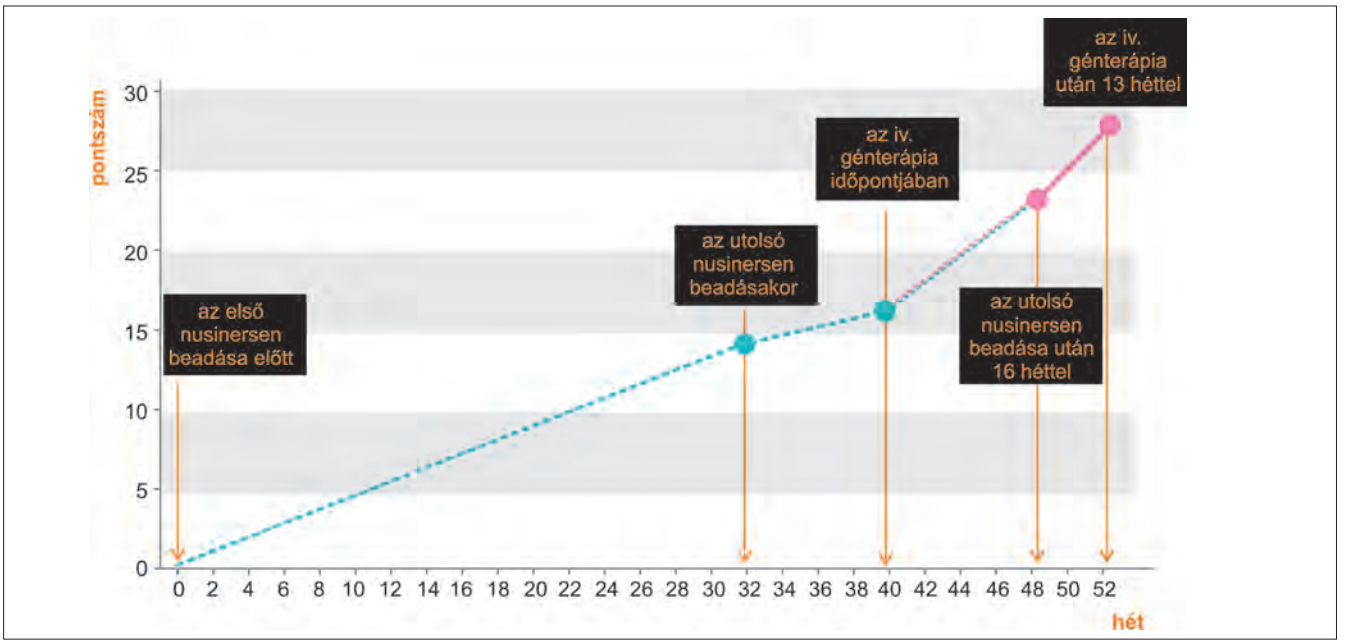
Eredmények

A terápia időpontjában a gyermekek életkora átlag 78,5 (13–101) hét, testsúlya 8,4 (5,4–10,6) kg, az onasemnogene abeparvovec dózisa 5,7 (5,6–5,8) ml/ttkg/beteg volt. A 12 heti utánkövetés során szisztémás mellékhatásként a májenzimek és a troponin-I emelkedése, a thrombocyta-, leukocyta-és granulocytaszám csökkenése következett be.
A CHOP INTEND a nusinersen első és utolsó dózisának beadása között átlagosan eltelt 32 hét alatt hetente 0,44, az onasemnogene beadásáig eltelt további 7,6 hét alatt hetente 0,26, a génterápia utáni 8 hét alatt 0,85 pontot emelkedett betegenként. Az emelkedés üteme az utolsó nusinersen adag beadását követő 16 héten túli 4,2 hét alatt 1,1 pont/beteg/hét volt *(1. ábra)*. A HFMSE pontértékek hosszabb távú követési eredményeit az időközben kétéves kort elért, ülőképessé vált 4 gyermeknél a *2. ábrán* mutatjuk be.
A nappali alváskor, valamint éjszaka folyamán 10–12 órán át alkalmazott nem invazív légzéstámogatás (NIV) időtartama 2 betegünknél a későbbiekben éjszaka 2–3 órára, a nappal folyamán az alvásigény csökkenésével párhuzamosan rövidült.
A szérum-GOT (glutamát-oxálacetát-transzaminász) 1 hét után volt a legmagasabb, 10,9-szeresen meghaladva a normál felső határt. Az emelkedés mértéke nem függött össze a beadott dózissal: a 9,0 és az 5,4 kg-os gyermeknél volt legkifejezettebb (36,9-szerese vs.21,3-szerese a normál határnak). Hat hét múlva 2,6-szer volt magasabb. Nem találtunk összefüggést a csúcsérték és a normalizálódás üteme között, a második legnagyobb kiindulási ér-

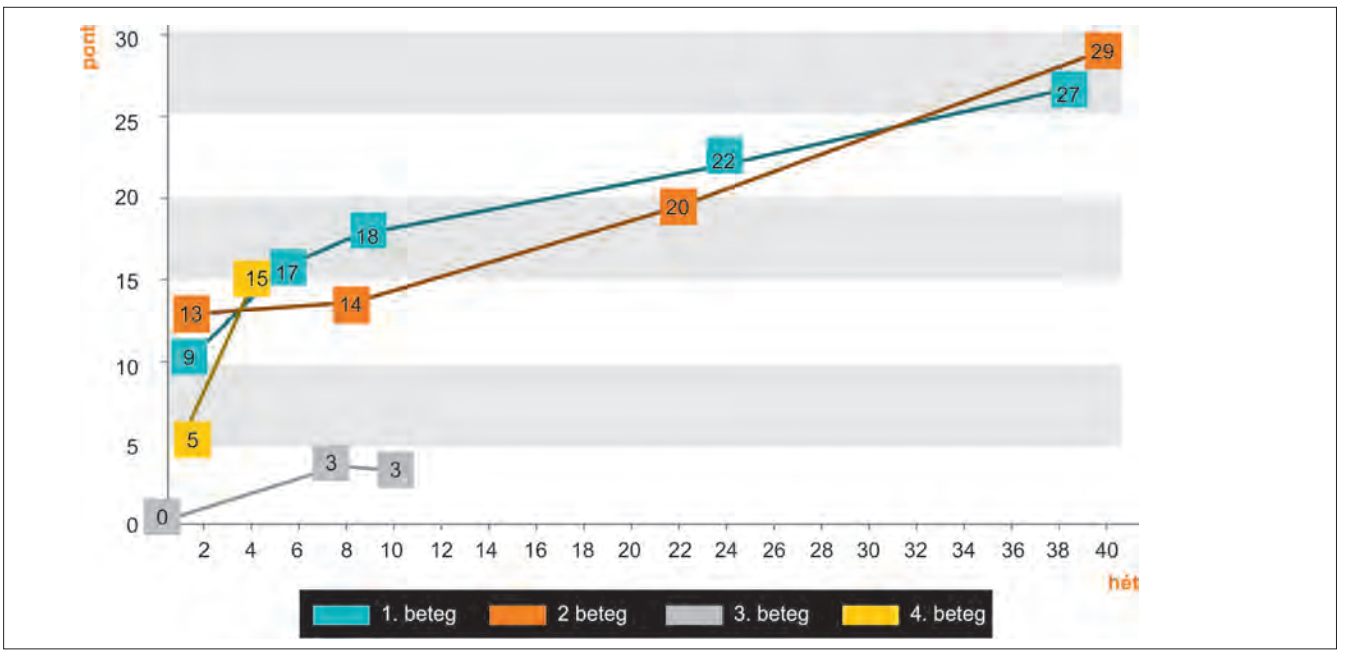
3. táblázat: Betegkövetés az intravénás génterápia után

Vizsgálat		A gyógyszer beadása után eltelt időszak											
		1. hónap				2. hónap				3. hónap			
		1. hét	2. hét	3. hét	4. hét	5. hét	6. hét	7. hét	8. hét	9. hét	10. hét	11. hét	12. hét
laboratóriumi	májfunkció	x	x	x	x		x		x		x		x
	Thr-szám	x	x	x	x		x		x		x		x
	szérum-troponin-I	x	x	x	x				x				x
antropometriai		x	x	x	x		x		x		x		x
fizikális vizsgálat		x	x	x	x		x		x		x		x
mozgásteljesítmény		x	x	x	x		x		x		x		x
egyéb kontrollok egyéni igény szerint		pulmonológiai/NIV											
		gasztroenterológiai/dietetikai											
		kardiológiai											
		neurológiai											
		rehabilitációs											

NIV: neminvazív légzéstámogatás, Thr: thrombocytaszám



1. ábra: A CHOP INTEND pontemelkedés átlagos üteme a génmódosító és génpótló terápia után. A szaggatott vonal a virtuális pontemelkedést jelzi, az adott időpontokban a pontérték a mért adatok átlaga

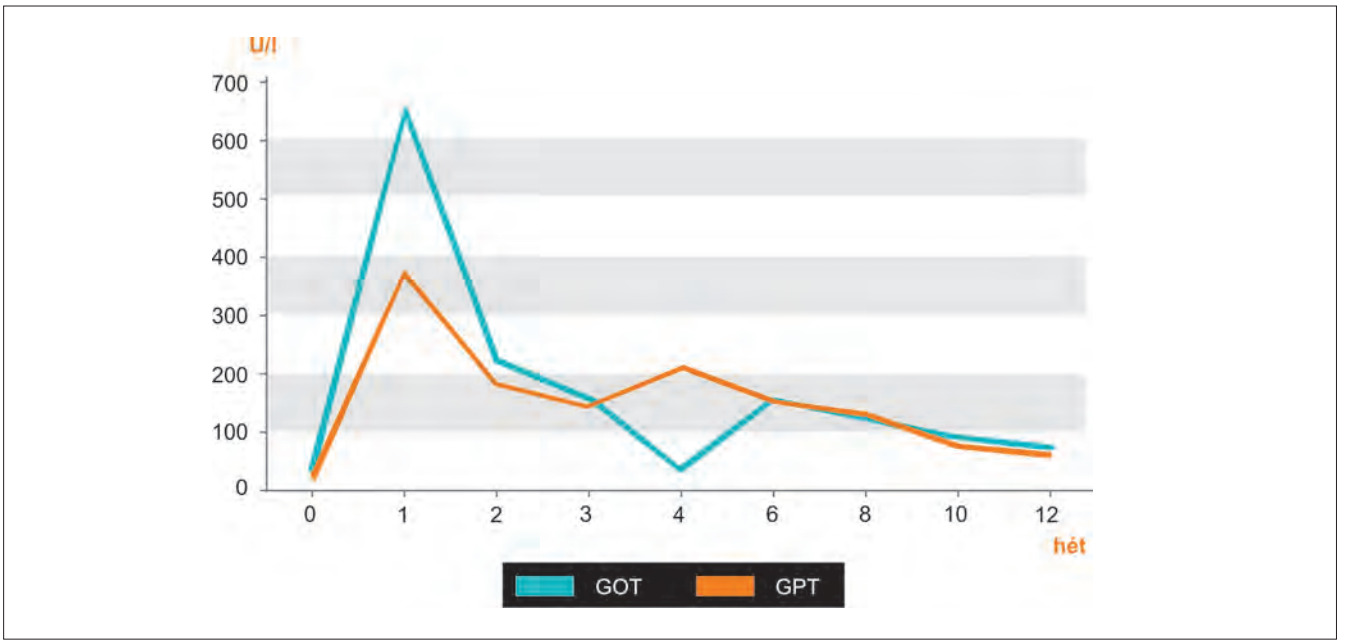


2. ábra: A HFMSE pontértékek változása a génterápia után. A szaggatott vonal a virtuális pontemelkedést jelzi, az adott időpontokban a pontérték a mért adatok átlaga

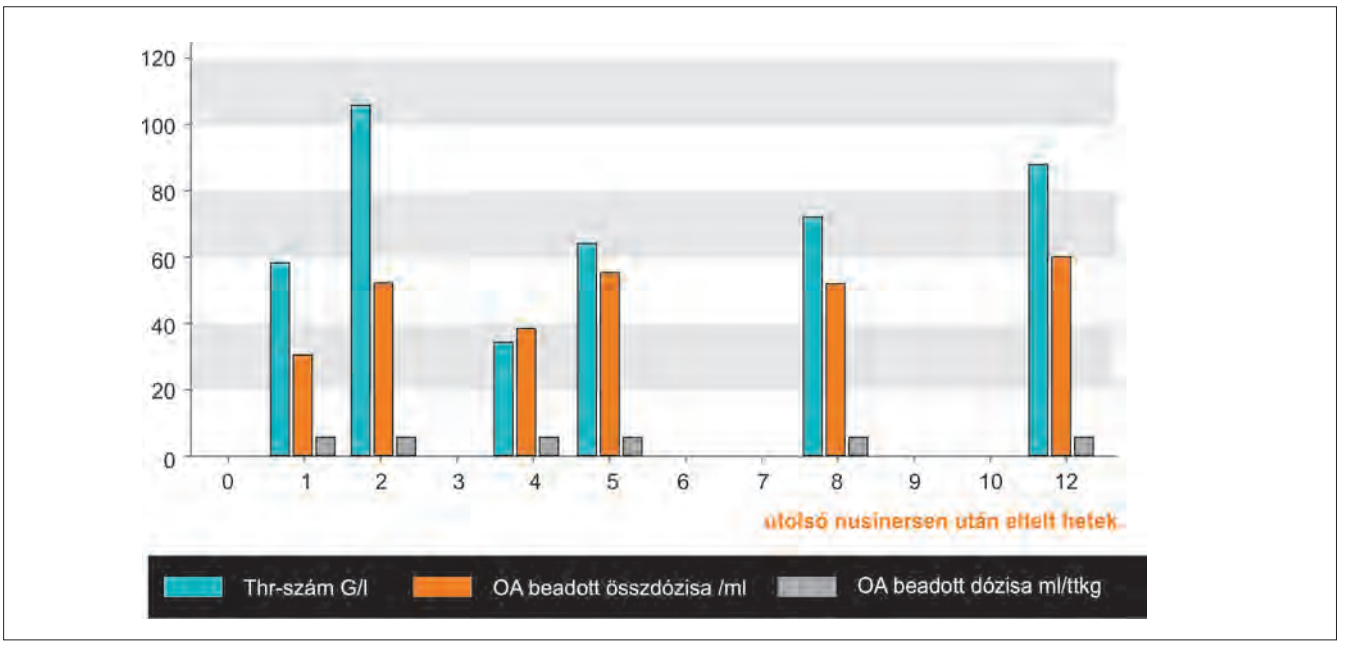
ték esetén ugyanis már a 4. hétre normalizálódott, míg 6 hét után annál a gyermeknél volt legmagasabb, akinél 2 hét után még normál értékű volt.

A szérum-GPT-érték (glutamát-piruvát-transzaminász) tendenciája diszkrétebb emelkedés mellett követte a GOT értékének változását. Egy hét után a normál határ 7,1-szeresére emelkedett, 6 hét múlva 2,9-szer haladta meg azt *(3. ábra)*. A szérum-LDH-szint (laktát-dehidrogenáz) szintén 1 hét múlva érte el csúcsértékét, de csak 3,2-szerese volt a felső határnak, és a 4. héttől nem mutatott kóros értéket. A szérumbilirubin- és a koagulációs paraméterek mindvégig normál tartományban maradtak.

A másik legjelentősebb laboratóriumi eltérés a thrombocytaszám klinikai következmény nélküli korai csökkenése volt, a normál alsó határ 47%-ára (átlag: 70,5 G/l). A génterápia után 2 héttel minden betegnél visszatért a normál tartományba (≥150 G/l). A csökkenés mértéke – 2 betegtől eltekintve – annál nagyobb volt, minél rövidebb idő telt el az utolsó nusinersen beadásától. Az onasemnogene beadott összdózisa és a thrombocytopenia mértéke közt nem találtunk konzekvens összefüggést *(4. ábra)*.



3. ábra: A szérum-GOT- és a-GPT-értékek változása a génterápia után

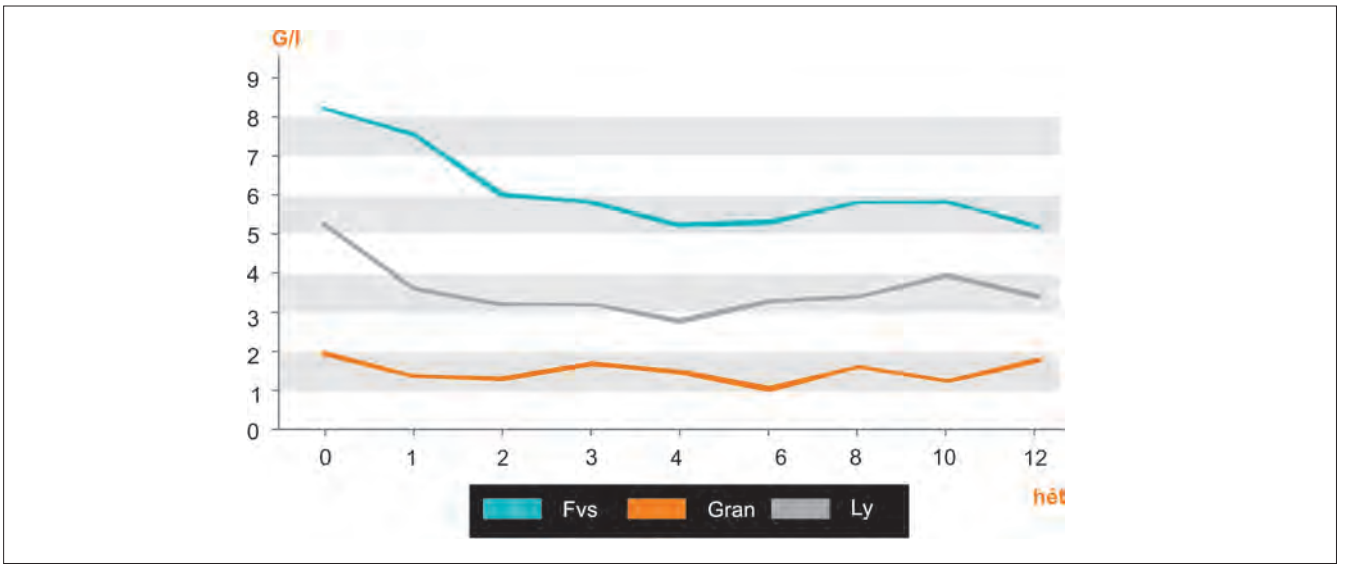


4. ábra: A thrombocytaszám változása a génterápiát követően az utolsó nusinersen adag beadása után eltelt hetek, és a beadott onasemnogene abeparvovec (OA) dózis függvényében

A kezdeti átlag 8,2 G/l fehérvérsejtszám a 3. héttől csökkent a normál tartomány alá, és változó időpontokban, de minden gyermeknél bekövetkezett leukocytopenia. Legalacsonyabbnak (5,2 G/l) a 4. és 12. héten mutatkozott, a lymphocytaszám a 4. héten. Az abszolút granulocytaszám a 2. héten a kiindulási érték 68%-ára csökkent, a 6. héten a normálértéknek mindössze 52,7%-a volt, a 12. hétre megközelítette a normál értéket *(5. ábra)*.

A beadás utáni héten valamennyi gyermeknél fellépett infekció nélküli, 2–3 napig tartó hőemelkedés vagy láz. A későbbiekben 3 betegnél zajlott tüneti terápiára jól reagáló felső légúti infekció.

A szérum-troponin-I értéke a csecsemőnél 1 hét után a normál felső határ 2,8-szeresére emelkedett, 6 hét alatt 1,2-szeresére csökkent. A 2. héten újabb 2 betegnél mutatott 1,1-szeres –a 4. hétre normalizálódott-emelkedést. Egy betegnél a 4. héten vált kórossá (1,3-szeres), 2 betegnél mindvégig normál tartományban volt. A rendszeres kardiológiai vizsgálat myocardialis érintettséget sem EKG-görbén, sem echokardiográfián nem igazolt.



5. ábra: A fehérvérsejt-, granulocyta- és lymphocytaszám változása a génterápia után

A többi szervfunkciós laboratóriumi értékben érdemi eltérést nem tapasztaltunk a követés során.
A vérkémiai eltérések definitív, specifikus terápiát igénylő szervkárosodással nem jártak.

Megbeszélés

Az SMA az 5q kromoszómához kötött, az SMN1 gén autoszomális recesszív öröklődésű, motoneuron-vesztéssel és progresszív izomgyengeséggel járó monogén betegség (1). Oka főként az *SMN1* gén biallél deléciója, ritkán mutációja. Manifesztációja széles spektrumot ölel fel. A jelenlegi besorolás alapja a legnagyobb önálló mozgásképesség. A súlyosságot az *SMN2* „tartalék" gén kópiaszáma határozza meg, aminek hiánya önmagában nem vezet betegséghez, betegségmódosítóként működik. Amennyiben az *SMN2* génből nincs egyetlen kópia sem, magzati elhalás, egy kópia esetén súlyos, progresszív légzési elégtelenség és általában 2 éves kor előtt halál a következménye. A tünetek annál enyhébbek, minél nagyobb az SMN2 kópiaszám, az életkor előrehaladásával azonban fokozódik az izomfunkcióvesztés, a mozgáskorlátozottság, a mellkasi és gerincdeformitás (2-6).
A XX. század végéig csak a progresszió lassítására, és szupportív terápiára volt lehetőségünk. A gyógyszerfejlesztés eredményeként áttörő előrelépés történt a betegek kezelésében és életkilátásaik, életminőségük javulásában (1, 7-9).
A 2016-ban forgalomba került intrathecalis (it.) nusinersent (10, 11) 2019-ben az iv. onasemnogene abeparvovec FDA (Food and Drug Administration), 2020-ban EMA (European Medicines Agency) engedélyeztetése követte (12). A szájon át adható risdiplam szintén ebben az évben kapta meg az FDA-engedélyt (13). A génmódosító terápia (nusinersen és risdiplam) az *SMN2* génről biztosítja a motoneuronok működéséhez szükséges teljes hosszúságú SMN fehérje képződést. A nusinersen szintetikus, a motoneuronokba gyorsan penetráló antiszensz oligonukleotid. Átmeneti hatása miatt 4 telítő dózis után 4 havonta ismétlése szükséges. Az egyszeri dózis életkortól és testtömegtől függetlenül 12 mg (11, 14). Mellékhatása lehet láz, fej- és hátfájás, thrombocytopenia, thrombocytosis, hyponatraemia, proteinuria, renalis toxicitás, légúti és húgyúti fertőzés, atelectasia, antitest indukálása (15). A risdiplam azoknak az SMA-betegeknek a kezelésére kifejlesztett, oralisan/gastricusan adható készítmény, akik permanens lélegeztetés miatt nem részesülhetnek egyéb terápiában. Placebokontrollált vizsgálat 1 éves tapasztalatai szerint 2–25 éves betegeknél szignifikáns motoros funkciójavulást biztosított (9, 13).
Az onasemnogene abeparvovec iv. génpótló készítmény. Dózisa testsúlyhoz kötötten egyedi. Alkalmazásakor az *SMN1* gén funkcionális másolatát juttatjuk a szervezetbe az emberi megbetegedést nem okozó adenovírus 9-es szerotípusának vektora segítségével, amely gyors átjutásra képes a vér-agy gáton [adeno-associated virus (AAV) génterápia]. A kromoszómába nem integrálódik, a sejtek episomájában folyamatosan replikálódva genetikai instrukciókat ad az SMN fehérjét termelő transzgén aktiválódásához, ezért egyszeri adása tartós hatást nyújt. Az anti-capsid és anti-transzgén immunreakció gátlására szteroid immunszuppresszió szükséges, elsősorban a nagy mennyiségben bevitelre kerülő vírus által a májsejtekben okozott inflammatio megfékezésére. A prednizolon ajánlott adagolása a beadás előtti naptól 30 napon át 1 mg/ttkg/nap, további 28 nap alatt fokozatosan leépítve (7, 16).

A szisztémás adással együtt járó mellékhatások (a máj, a vese és a szívizom károsodása, thrombocytopenia, anaemia, idegrendszeri görcskészség) miatt a betegek 3 hónapig szoros laboratóriumi és klinikai követést igényelnek (17).

Indikációja 5q SMA biallélikus *SMN1* gén mutációval és SMA1 klinikai diagnózissal, vagy legfeljebb 3 *SMN2* gén kópiával. Beadhatóságának feltétele a hatásfelépülés érdekében az alacsony anti-AAV9-antitest-titer (12, 18).

Bár a génmódosító és génpótló kezelés indikációja az SMA klasszikus osztályozásán alapul, ez önmagában kevés lehet annak eldöntésére, melyik betegnél melyik génterápia lehet optimális (1). A kezelésre várható válasz és a kimenetel szempontjából ugyanis az életkor, a betegség fennállásának időtartama és a motoros funkciók állapota az elsődleges tényezők. További orvosszakmai, betegbiztonsági és minőségbiztosítási kritériumok, biokémiai markerek meghatározása szükséges az egyénre szabott optimális terápia megválasztásához. A súlyosság megítélésére jelenleg elérhető legjobb marker – korlátozott prediktív értéke ellenére – az SMN2 kópiaszám, de folynak vizsgálatok további biomarkerek azonosítására is (6, 19, 20).

Az iv. génterápia az SMA innovatív kezelési lehetősége. Az FDA által meghatározott feltételek egyike a két évnél nem idősebb életkor, tekintettel a motoneuronok progresszív pusztulására. Csecsemőknél történt alkalmazása során szignifikáns mozgásfejlődést értek el a készítménnyel. Saját betegeink közül egy fiatal csecsemő, öt pedig átlag 1,76 éves kisded volt a génterápia időpontjában, mozgásteljesítményükben ennek ellenére további javulást észleltünk. Az európai konszenzus által felvetett életkor, testsúly, beadott dózis és szisztémás mellékhatások közti összefüggést betegeinknél nem tapasztaltuk konzekvensen, legnagyobb GOT emelkedés az 5,4 kg testsúlyú csecsemőnél (21,3-szeres) és a 9,0 kg súlyú kisdednél (36,9- szeres) mutatkozott.

A troponin-I szintén a legkisebb súlyú, legfiatalabb, legkisebb dózist kapott csecsemőnél emelkedett legnagyobb mértékben (2,8-szeres).

A 10,6 kg súlyú, legnagyobb dózisban részesült gyermeknél diszkrétebbek voltak a laboratóriumi eltérések (GOT: 10,9-szeres, GPT: 9,4-szeres, troponin-I: 1,1-szeres). Ez a megfigyelésünk eltér *Waldrop* közlésétől; ők a 6 hónaposnál nem idősebb csecsemőknél enyhébb májenzimemelkedést észleltek, mint idősebb betegeiknél. Betegeink közül a legmélyebb thrombocytopenia a két legkisebb súlyú gyermeknél jelentkezett (35 vs. 58 G/l), *Waldrop* megfigyeléséhez hasonlóan (18). Ennek lehetséges oka a nusinersen mellékhatása, mivel betegeink átlagosan 7,6 héttel annak utolsó beadása után részesültek az iv. génterápiában. Négy betegünknél a nusinersen és az onasemnogene abeparvovec beadása közt eltelt hetekkel korrelált az iv. génterápiát követő thrombocytaszám. Bár felmerül az utolsó nusinersen után az iv. génterápia 3 hónapi halasztása (1), tapasztalataink szerint csak a beadás után egy héttel, és mindössze egy hétig fennálló aszimptomatikus thrombocytopenia talán kevésbé ad okot aggodalomra, mint a génterápia halasztása, ami a hatékonyság csökkenésének fokozott kockázatával jár. Az immnunszuppresszív terápia a CD+T-lymphocyta aktivitással járó noninfektív inflammatio által indukált szervkárosodások megelőzését, és a kezelés hatásosságának biztosítását szolgálja, megakadályozva az AAV9 capsid ellenes antitestek képződését. Szervérintettség tekintetében a legkifejezettebb immunmediált toxicitás a májsejteket érinti, és szükségessé teheti a szteroid dózisának emelését, vagy tartósabb alkalmazását (1, 12, 18). Transzaminázérték- emelkedés miatt egy gyermeknél a 4., egynél a 7. héttől szteroid dózis növelés, egynél a prolongált adás vált szükségessé.

A génterápia hatásossága vonatkozásában egyik betegünk sem bizonyult nonrespondernek. A beadás utáni első hetekben a csaknem megduplázódott pontszámemelkedés a nusinersen és az onasemnogene összegződő hatásának eredménye lehetett. Az utolsó nusinersen utáni terápiás szünetben csökkent ütemű pontemelkedés hatásának a lecsengésére, 16 hét múlva megszűnésére utalt. Az ezt követő 4 hétben észlelt legintenzívebb pontszámemelkedés már a génterápia kizárólagos hatásának tulajdonítható. A HFMSE pontszám emelkedése kevésbé volt kifejezett, ezen a skálán azonban 1 pont lényegesen több teljesítményt feltételez, mint a CHOP INTEND esetén. Bár jelenleg különböző motoros skálák alapján számokban fejezzük ki a terápiás hatást, csekélynek értékelt pontszámemelkedés is életminőségbeli javulást jelenthet a betegek számára. Magunk is tapasztaltuk, és a szülők is beszámoltak gyermekük mimikájának élénkebbé, és környezetük felé érdeklődőbbé, valamint már meglévő mozgásmintáik intenzívebbé válásáról. Ezért fontosnak tartjuk, hogy ne csupán skálákkal, hanem egyéni riportokkal is kövessük és dokumentáljuk fejlődésüket.

A hatásosság vonatkozásában sem észleltünk egyértelmű összefüggést a beadott dózissal. A CHOP INTEND pontemelkedés ugyanis a legnagyobb súlyú (10,6 kg), legnagyobb dózist kapott 99 hetes gyermeknél mindössze 3, míg a 13 hetes 5,4 kg súlyú beteg esetén 21, a 6,8 kg-os 101 élethetes gyermeknél 16 pont volt. Ez arra utal, hogy részben a lehető legfiatalabb életkorban történő beadástól várható a legjobb eredmény, másrészt a kétéves kor körüli alkalmazással sem csupán állapotstabilizálás érhető el, bár kis betegszámunk eredményei nem bizonyító értékűek.

Sürgető döntéshozatal szükséges az it. és iv. készítmények indikációjának pontosításához. A két lehetőség között különbség van a mellékhatás-profilban, valamint a beteget érintően a beadási módhoz és gyakorisághoz köthető, illetve a családra háruló terhelésben (1). Minden választásnál érvényesülnie kell a hatásosság mellett a betegbiztonság prioritásának. Ennek objektív megítéléséhez további tanulmányok és adatgyűjtések, valamint a két készítmény kontrollált összehasonlító vizsgálata is szükséges. Ezektől az eredményektől számos kérdésre vár megválaszolást az SMA-betegek kezelését végző orvostársadalom: milyen kritériumok alapján döntsünk az egyik vagy a másik kezelés választásáról, az egyikről a másikra történő áttérésről, van-e létjogosultsága a különféle készítmények kombinációban történő alkalmazásának.
A választ nemzetközileg standardizált egységes kritériumok, validált teljesítménymérő módszerek, terápiás irányelvek alapján működő központok adatgyűjtéséből és feldolgozásából származó eredmények adhatják meg.

Következtetés

Mind a génmódosító, mind a génpótló terápia hatásfoka annál jobb, minél fiatalabb életkorban, lehetőleg preklinikai stádiumban kezdődik. A késlekedés – különösen az SMA csecsemőkorban manifesztálódó típusaiban – ugyanis a neuronpusztulás gyors progressziójával jár, hiszen ebben a kórképben találóan kifejezve „az idő a motoneuron” (1, 21, 22).

Ehhez a preklinikai diagnosztikában is előrelépés szükséges. Az újszülött szűrés elengedhetetlen volna az SMA gyors és korai diagnózisához, hiszen – bár a tüneteket mutató betegeknél is elérhető javulás a természetes betegséglefolyás feltartóztathatatlan progressziójával szemben – a tünetmentes stádiumban elkezdett kezelés biztosít legjobb eredményeket, akár fiziológiás mozgásfejlődést (1).
A betegség rendkívüli teher a beteg, a család és a társadalom számára egyaránt. A betegek elérhető leghatékonyabb kezelése nemcsak szakmai feladatunk, hanem etikai kötelességünk is, mellyel a gyermekek életminőségének javítása révén a családi harmónia helyreállásához is hatékonyan hozzájárulhatunk. A betegek javuló életminősége révén rászorultságuk és kiszolgáltatottságuk csökkenésével az egészségügyre háruló költségek is csökkenthetővé, illetve átcsoportosíthatóvá válhatnak azon SMA-betegeink számára, akiknek valamilyen okból nem elérhető vagy nem alkalmazható az iv. génterápia.
Az SMA nem csupán mozgásszervi betegség. Együtt jár légzési, táplálkozási zavarokkal, skoliosissal, mellkasdeformitással, pszichés és szociális terhekkel. Ezért a teljes élethez vezető úton nélkülözhetetlen az összehangolt együttműködés a család és a professzionális, elkötelezett multidiszciplináris munkacsoport között. Csak együtt járulhatunk hatékonyan hozzá a betegek legjobb életminőségének biztosításához (23).

Summary

Recent experience with intravenous gene replacement therapy in spinal muscular atrophy
Borbála Mikos et al, Bethesda Children´s Hospital

Gene replacement therapy is a new perspective in the treatment of spinal muscular atrophy. Rapid locomotor development and transient side effects have been reported in infants. We have 3 months of follow-up experience with its use in six children. It was administered at an average age of 78.5 (13-101) weeks, in all children after prior nusinersen therapy. The mean weekly increase in CHOP INTEND per patient was 0.85 points. in the CHOP INTEND scale.The greatest motor development was measured in the 13-week-old infant, but children older than one year showed motor development as well. The pace of development did not decrease even after the nusinersen effect subsided. Asymptomatic thrombocytopenia, troponin I and transaminase elevations were reversible in every patient.

KEYWORDS gene modification therapy, gene replacement therapy, motor performance, quality of life, spinal muscular atrophy

Irodalom

1. Kirschner J, Goemans N, Haberlova J, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2020; doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001
2. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM Egészségügyi szakmai irányelv – A spinális muscularis atrophiáról, klinikumáról és kezeléséről. 2018.04.07. https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2731/fajlok/EMMI_szakmai_ iranyelve_spinalis_muscularis%20.pdf
3. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on realtime light Cycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am J Hum Genet. 2002; 70:358-68.

4. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. Neurol Clin. 2015; 33:831-46.
5. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 2016; 26:754-9.
6. Calucho M, Bernal S, Alias L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 orted cases. Neuromuscul Disord. 2018; 28:208-15.
7. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. J Neuromuscul Dis. 2019; 6:307-17.
8. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. J Neurol 2017; 264:1465-73.
9. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. J Neuromuscul Dis. 2020; 7:1-13.
10. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. N Engl J Med. 2017; 377:1723-32.
11. Wurster CD, Ludolph AC. Nusinersen for spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord. 2018 doi: 10.1177/1756285618754459
12. Zolgensma EMA product information. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma
13. Genentech Provides Regulatory Update on Risdiplam for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA) – U.S. Food and Drug Administration (FDA) extends review time for risdiplam following agreed submission of additional data, including SUNFISH Part 2 – Risdiplam is being investigated in infants, children and adults with Type 1, 2 or 3 SMA. https://www.businesswire.com/news/home/20200407005769/en/Genentech-Regulatory-Update-Risdiplam-Treatment-Spinal-Muscular-Atrophy-SMA
14. Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, et al. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. Dev Med Child Neurol 2020; 62:310-4.
15. Aslan N, Yildisdas D, Coban, Y, et al. A Novel Adverse Event of Nusinersen Treatment: Thrombocytosis. Indian Journal of Pediatrics 2019; 86 https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-019-03069-1
16. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al: Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017; 377:1713–22.
17. https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-positive-chmp-opinion-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma
18. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. Pediatrics 2020; 146 (3) doi https://doi.org/10.1542/peds 2020-0729
19. Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, Servais L, Group NSS. 244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy, May 10-12, 2019, Hoofdorp, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2020; 30:93-103.
20. Saffari A, Kolker S, Hoffmann GF, et al. Novel challenges in spinal muscular atrophy - How to screen and whom to treat? Ann Clin Transl Neurol. 2019; 6:197-205.
21. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord. 2019; 29:842-56.
22. Vill K, Kolbel H, Schwartz O, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. J Neuromuscul Dis. 2019; 6:503-15.
23. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromusc Disorders. 2018; 28:103-15.

Útravaló tudnivaló

- Az SMA génmódosító és génpótló terápiája az SMN fehérje képződésének fokozására irányul.
- A génpótló terápia lényege az SMN1 transzgén intravénás adással történő bejuttatása a sejtekbe, adenovírus vektor közvetítésével.
- Az intravénás génpótló terápia által indukált mellékhatások miatt tartós és szoros utánkövetés, az immunreakció és hatáscsökkenés kivédése érdekében kiegészítő immunszuppresszív kezelés szükséges.

Tesztkérdések

1. Mik a jellemzői az adenovírus-asszociált génpótló kezelésnek?

a) átmeneti hatása miatt rendszeres ismétlése szükséges, testsúlytól és életkortól függetlenül mindig azonos dózisban
b) az anti-adenovírus9-antitesttiter nem befolyásolja a hatékonyságát
c) az invazív lélegeztetés és 3-nál több SMN2 kópiaszám nem képezi alkalmazásának ellenjavallatát
d) nem indukál anti-capsid és anti-transzgén immunitást
e) a motoneuronok progresszív károsodása miatt fiatal csecsemőkorban alkalmazva várható a legjobb terápiás hatás

2. Válassza ki a helyes állítást!

a) a nusinersen az SMN2 génen, a risdiplam és az onasemnogene abeparvovec az SMN1 génen fejti ki hatását
b) a risdiplam naponta oralisan, a nusinersen telítés után 4 havonta intrathecalisan, az onasemnogene abeparvovec évente egy alkalommal adandó intravénásan
c) az onasemnogene abeparvovec tartós hatását a sejtek episzómájába ágyazódást követő folyamatos vírusreplikáció biztosítja
d) a génpótló terápia során indukált immunreakció mindig enyhe és átmeneti, ezért nem szükséges kiegészítő immunszuppresszív kezelés
e) a NIV-dependenciát a génpótló terápia nem csökkenti

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

Neuronalis ceroid lipofuscinosis 2-es típusában (CLN2) enzimpótló kezeléssel szerzett klinikai tapasztalataink

Farkas Márk Kristóf dr.[1], Szeifert Lilla dr.[1], Markia Balázs dr.[2], Csüllög Zsuzsanna dr.[3], Farkas Viktor dr.[1]

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

[2] Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest (Főigazgartó: Óváry Csaba dr.)

[3] Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Jósa András Oktató Kórháza, Nyíregyháza (Főigazgató: Adorján Gusztáv dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Farkas Márk Kristóf dr.
1083 Budapest, Bókay János utca 53-54.
E-posta: farkas.kristof@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyermekkori neurometabolikus betegségek csoportjába tartozó neuronalis ceroid lipofuscinosis 2-es típus (CLN2) az utóbbi években előtérbe került, miután a betegség központi idegrendszeri progressziója enzimpótló kezeléssel szignifikánsan lassítható. A betegség első klinikai tünetei 2-4 éves életkorban jelennek meg. Az addig lényegében átlagosan fejlődő gyermek pszichomotoros fejlődése meglassul, fokozatosan járás- és beszédfejlődési zavar lép fel. A rövid, közel stacioner állapotot követően kifejezetten rapid pszichomotoros visszafejlődés, leépülés kezdődik, melyhez terápia rezisztens epilepsziás rohamok társulnak. A gyermek néhány éven belül dementálódik, amaurotikus lesz, és kb. 10–12 évesen meghal.

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán egy jelenleg 6 éves CLN2 betegségben szenvedő gyermek közel 2 éve részesül enzimpótló terápiában. A kéthetente intracerebroventricularisan adandó szer alkalmazását a beteg ez idáig jól tolerálta, a szer biztonságosan adható egynapos kórházi ellátás során. Az alapbetegség központi idegrendszeri manifesztációinak progressziója az enzimpótló kezelés mellett leállt, neurológiai státuszában kisfokú javulást észleltünk.

A betegség diagnózisának korai felállítása és a hazánkban is hozzáférhető enzimpótló kezelés mielőbbi megkezdése alapvetően befolyásolja a klinikai lefolyást, hosszú távú kimenetelt. Következésképp, a kezdeti meglehetősen aspecifikus klinikai gyanújelek esetén is száraz vércsepp mintából történő enzimaktivitás vizsgálattal, illetve célzott génpanel vizsgálattal mielőbb konfirmálandó vagy kizárandó a CLN2 betegség.

KULCSSZAVAK neuronalis ceroid lipofuscinosis (CLN), neurometabolikus betegség, progresszív anyagcsere-betegség, enzimpótló kezelés, intracerebroventricularis eszköz

Bevezetés

A neuronalis ceroid lipofuscinosisokat (NCL) a lizoszomális tárolási betegségek csoportjába tartozó neurodegeneratív metabolikus betegségek közé soroljuk (1-3). Korábban a progresszív myoclonus epilepszia csoport egyik betegségeként ismertük, illetve a familiaris amaurotikus idiotia betegségcsoportba soroltuk. A döntően klinikai és patológiai/szövettani megfigyelésen alapuló nómenklatúra találóan utalt az NCL betegségcsoport vezető klinikumára, amely a szellemi leépülés mellett vaksággal és súlyos epilepsziás rohamokkal társult családi halmozódás mellett. Annak ellenére, hogy a gyermekkori neurodegeneratív betegségek közül az NCL-csoport prevalenciája a legmagasabb, előfordulásuk így is kifejezetten ritka. Az NCL betegségcsoporton belül az érintett enzimek alapján jelenleg 14 altípus ismert, ezek közül a leggyakrabban előforduló forma a 2-es típus (CLN2). A CLN2 világviszonylatban becsült incidenciája 0,5/100 000 élveszületés (2, 4-6). A gyermekkorban fellépő dementiák egyik gyakori formájának tartjuk. Az utóbbi években a CLN2 előtérbe került, miután a betegség enzimpótló kezeléssel kezelhetővé vált (7).

A betegség patofiziológiája részben ismert. Az enzimdefektus hátterében a *TPP1* gén autoszomális recesszív módon öröklődő mutációi állnak, amelyek következtében a lizoszomákban található tripeptidil-peptidáz-1 enzim (TPP1) működése károsodik. A kaukázusi populációban a két leggyakoribb mutáció: a c.5091G-»A – splicing hiba és a c.622C-»T nonsense mutáció. Ez a két mutáció mutatható ki a genetikailag igazolt CLN2 betegek közel felében; ezen géndefektus jelenlétét vizsgálják a napjainkban a klinikai diagnosztikában széleskörűen alkalmazott átfogó génpanel-vizsgálatok

(8-11). Ezeken túl számos, ritkábban előforduló mutáció is ismert, melyek közül a reziduális enzimaktivitás szintjétől függően a betegség klinikai megjelenése változó. Ismertek olyan mutációk, melyeket a későbbi életkorban manifesztálódó betegség, illetve hosszabb kórlefolyás jellemez (8).
A TTP1 proenzim formájában termelődik. A lizoszómákon belül alakul át aktív enzimmé, melynek feladata a fehérjék tripeptidekké történő lebontása (1, 8, 9). A TTP1 pontos működése minden részletében nem ismert. Az enzim hiánya vagy nem megfelelő működése következtében intracellulárisan egy autofluoreszcens anyag, az úgynevezett ceroid lipofuszcin halmozódik fel. Ennek következtében az idegsejtek működése károsodik, előrehaladott állapotban agyi és retinealis degeneráció alakul ki (1-3, 12).

Kórlefolyás

A CLN2 betegségben az első klinikai tünetek 2–4 éves életkor között jelennek meg. Az addig lényegében átlagosan fejlődő gyermek pszichomotoros fejlődése meglassul, majd egy rövid stacioner állapotot követően rapid és egyértelmű regresszió kezdődik, melyhez terápiásan nehezen befolyásolható, változatos megjelenésű epilepsziás rohamok társulnak.
Az érintett betegek koragyermekkori fejlődése az egyértelmű klinikai tünetek megjelenése előtt is hordoz jellegzetességeket. Jellemző a motoros fejlődésben való mérsékelt elmaradás (pl. koordinációs zavarok, ügyetlenség és minimálisan ataxiás járás), illetve az enyhe fokú motoros tünetek megjelenése előtt megkésett, illetve problémás a beszédfejlődés. A CLN2 betegségben megfigyelt meglassult beszédfejlődés klinikailag kifejezetten heterogén. Az egyik jellemző megjelenési forma a késői beszédindulás. A betegek egy része az első szavakat 18 hónapos életkor után mondja. Kétszavas rövid mondatokat 2 éves kor után alkot, egész mondatokban való beszéd kezdete 36 hónapos kortól valósul meg. Emellett jellemző lehet a megindult beszédfejlődés nem várt lelassulása, stagnálása. Figyelemreméltó, hogy a betegeknél a megkésett expresszív beszéd mellett a beszédértés fejlődése kevésbé érintett. A beszéd fejlődésének zavara szótanulási nehézség, illetve hangadási problémák formájában is jelen lehet (8).
A beszédfejlődés zavara mellett típusos tünet a 2–4 éves kor között fellépő, kezdetben lázas állapotban, majd a későbbiekben láztalan állapotban jelentkező epilepsziás rohamok. A betegségfolyamat zajlásával, nevezetesen a betegség természetes progressziójával az epilepsziás rohamok morfológiája folyamatosan változik. Lényegében bármilyen rohamforma előfordulhat. Leggyakoribbak a myoclonusos, tónusos, tónusos-clonusos, atoniás és abscence rohamok. A változatos rohamtípusok gyakran kombinálódnak. A betegség előrehaladott, közel végstádiumában jellemzően a nehezen uralható, status epilepticus-szerű myoclonusok dominálnak. A CLN2-ben az epilepsziás rohamok a konvencionális antiepilepsziás gyógyszeres terápiával általában kifejezetten nehezen befolyásolhatóak (1, 13, 14).
Egyértelmű magatartászavar, illetve a gyermekkori dementia általában a betegség előrehaladott állapotában alakul ki, de ritkábban első tünetként is megjelenhetnek (1, 13, 15) .
A CLN2 vezető klinikai tünete az első epilepsziás rohamok megjelenését követően az ún. regressziós fázisban a motoros és beszédfunkciók rapid leépülése, és így a teljes funkcióvesztés elérése. A betegség progressziójának megítélésére, nevezetesen a klinikai követés kvantifikálására speciális, nemzetközi klinikai skálák kerültek kidolgozásra. Napjainkban a Hamburg-skála, valamint a Weill Cornell-skála, illetve az ezen kettő értékelő skála alapján kidolgozott, a multicentrikus klinikai vizsgálatokban is alkalmazott CLN2 értékelő skála áll rendelkezésre. Ezek segítségével a betegség progressziója objektíven, a klinikus számára könnyen alkalmazható módon követhető. Valamennyi értékelő skála a beszéd és motoros funkciók megítélésére fókuszál. A beszéd és motoros funkciókat egy 0–3-ig terjedő skálán értékeljük: a normál funkció 3 pont, a teljes funkcióvesztés 0 pont. Így összesen 6 pont adható.
A betegség jellegzetes, rapid progressziója jellemzően 3 éves korban kezdődik. A gyors leépülést jól mutatja az értékelő skálák segítségével mérhető átlagos 1,81 pontveszteség/év. A betegség természetes progressziója az első szignifikáns funkciócsökkenés kialakulását követően tovább gyorsul átlagosan 2,43 pontveszteség/év ütemben. A teljes beszéd- és motoros funkcióvesztést jelentő végállapot az első tünetek megjelenésétől számított nagyjából 2,5 év alatt alakul ki (8). A betegség progressziója során az addig önállóan járó betegek tolószékhez kötötté válnak, elvesztik beszédképességüket, szellemi képességeik leépülnek. A kifejezett dementia mellett 5-6 éves kor között a látásfunkciók rapid progressziója teljes vaksághoz vezet.
A kezdeti, aspecifikus bevezető klinikai tüneteket követően a betegség kórlefolyása a gyors progresszív szakasz elérésével már típusos és jól körülírható, a progresszió üteme nagy pontossággal előre jelezhető (8). Ez a meglehetősen jól körülírt, előrelátható kórlefolyás tette lehetővé a CLN2 betegség ún. „természetes kontroll" csoportjának megalkotását. Ez a természetes kontroll csoport később a klinikai gyógyszervizsgálatokban került felhasználásra a vizsgálati készítmények hatásosságának és biztonságosságának megítélésére (7).

Diagnosztika

A rapid progresszív fázist megelőzően az aspecifikus korai tünetek, lényegében gyanújelek alapján a CLN2 időbeni felismerése komoly diagnosztikus kihívást jelent a gyermekorvos számára. Sajnálatos, hogy a diagnózis jellemzően az első klinikai tünetek megjelenését követően 2–3 évvel később, azaz már megkésve, az irreverzibilis, rapid regresszió fázisában kerül felállításra (1, 8). Hangsúlyozandó, hogy bizonyos jellegzetességek már a korai szakaszban is felkelthetik a gyanút, vagyis görcsös állapot, illetve beszéd- és mozgásfejlődési zavar társulása esetén CLN2 betegségre gondolni kell. A korai diagnosztikával és a mielőbbi terápiakezdéssel megvalósul CLN2 betegség esetén is az a szemlélet, mely úgy összegezhető, hogy „Time is Brain".

A CLN2 korai szakaszában a koponya-MR-vizsgálat során agyi és kisagyi atrophia, elvékonyodó cortex, periventricularis fehérállományi elváltozások ábrázolódhatnak (1, 16-19)

A rutin EEG-vizsgálat során jellegzetes, azaz figyelemfelhívó fotoparoxizmális válasz van jelen az alacsony frekvenciájú (1–3 Hz), intermittáló fotostimulációra (17, 20, 21).

A betegség definitív diagnózisának felállítása és az első klinikai tünetek megjelenése között sajnálatos módon általában meglehetősen nagy a késedelem, az irodalmi adatok alapján átlagosan 22,7 hónap telik el (8)!

Klinikai gyanú esetén a diagnózis a CLN2 betegségben érintett TPP1 enzimakitivitás mérésével, illetve célzott genetikai vizsgálattal állítható fel. Az enzimaktivitás mérése száraz vércsepp vizsgálattal, szűrőpapírról történik, mely konvencionális postai úton juttatható el a szűrőközpontba. Hangsúlyozandó, hogy a TPP1 enzimaktivitás mérés a rutin újszülöttkori anyagcsere szűrővizsgálatoknak jelenleg nem része.

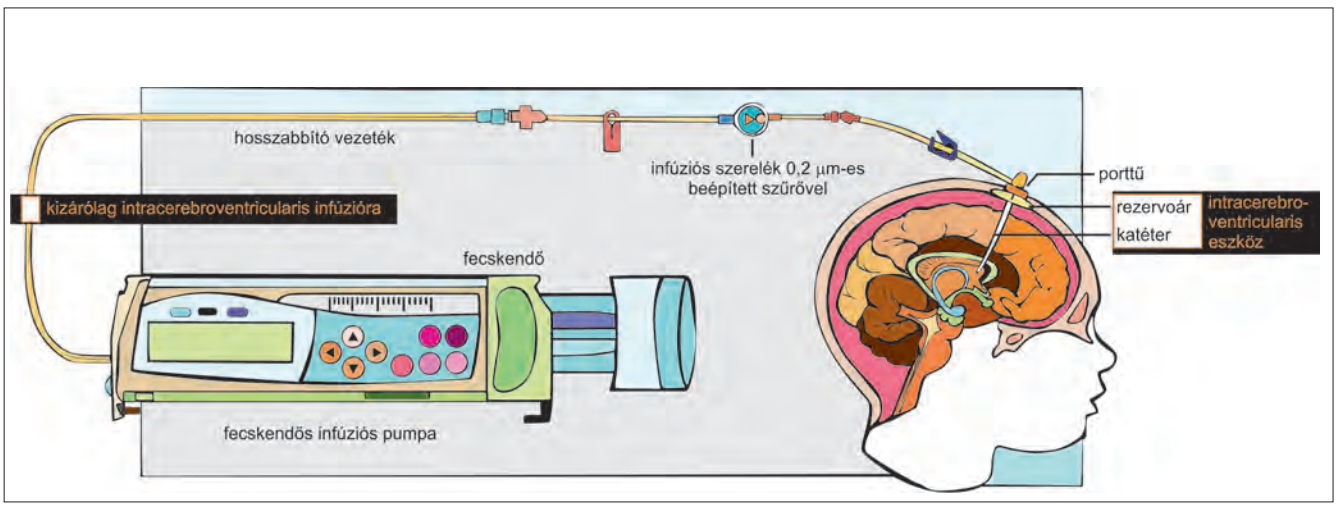
Kezelés

A ceroid lipofuscinosisokon belül leggyakrabban előforduló CLN2 betegség jelentősége, hogy 2017-ben az FDA és az EMA engedélyezte a betegségspecifikus enzimszubsztitúciós kezelését (7). A kezelést a NEAK egyedi engedélyezéssel támogatja.

A törzskönyvezett terápiás lehetőség mellett jelenleg is zajlanak egyéb pl. génterápiás vizsgálatok AAV-vektorok segítségével.

A legtöbb anyagcsere-betegségben az enzimpótló kezelések intravénás infúzió formájában kerülnek alkalmazásra. A CLN2 betegség jellegzetessége, hogy a ceroid lipofuszcin a központi idegrendszerben és a szemben halmozódik fel. Az enzimszubsztitúciós kezelés során alkalmazott cerliponáz-alfa (humán rekombináns TPP1 enzim) a vér-agy gáton kifejezetten korlátozottan jut át, így intravénás formában történő alkalmazása hatástalan. A megfelelő terápiás válasz eléréséhez – az enzimpótló kezelések közül elsőként – a szer közvetlenül a központi idegrendszerbe kerül bejuttatásra egy speciális intracerebroventricularis (ICV) eszközön keresztül *(1. ábra)*. Az eszköz két részből áll: a reservoir rész közvetlenül a fejbőr alatt található, a reservoirból egy katéter az egyik oldalkamrába vezet. A betegek intermittálóan, kéthetente részesülnek cerliponáz-alfa enzimpótló infúziós kezelésben (7).

Az optimális terápiás válasz eléréséhez elengedhetetlen az előírt időközönként alkalmazott, hosszú távú enzimszubsztitúciós kezelés végzése, aminek alapfeltétele az ICV eszköz megfelelő védelme. Az ICV eszközzel összefüggésben jelentkező komplikációk két csoportba sorolhatók. Ezek az eszköz elégtelenségéből (szivárgás, elzáródás) származó és infekciós szövődmények. A bőrre lokalizált ICV-fertőzés mellett felléphet kifejezetten larvált tünetekkel kezdődő, életet veszélyeztető központi idegrendszeri fertőzés ventriculitis formájában.

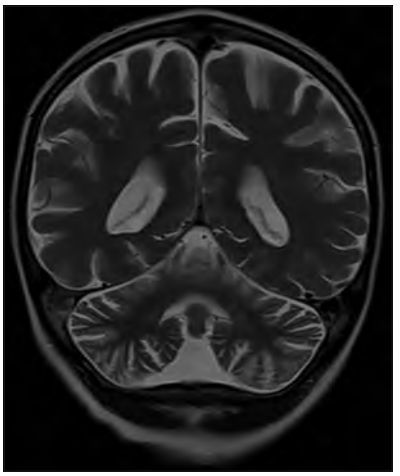


1. ábra: Az infúziós rendszer összeállítása (23 alapján)

A fertőzések megelőzése érdekében az enzimpótló kezelések kizárólag aszeptikus körülmények között végezhetők. Az infekciós szövődmények korai észleléséhez valamennyi infúziós kezelés előtt rutin és tenyésztéses liquorvizsgálatot végzünk.
A kezelések során a szert infúziós pumpa segítségével, speciális szűrővel ellátott szereléken keresztül adagoljuk a reservoirba a vitális paraméterek folyamatos monitorozása mellett. A klinikai vizsgálatok során leggyakoribb szövődményként észlelt hiperszenzitív reakció megelőzésére profilaktikus antihisztamin és antipiretikus terápia alkalmazása javasolt az infúziós kezelés megkezdése előtt kb. 30 perccel (7).
A megfelelően, időben megkezdett enzimszubsztitúciós kezelés esetén a CLN2 értékelési skála szerinti progresszió a beszéd és motoros funkciók vonatkozásában 0,5±0,71 pont volt a klinikai gyógyszervizsgálatok közel 2 éves utánkövetése során. Ez statisztikailag szignifikáns csökkenés a történeti kontrollcsoportban ismert átlagosan évenkénti 2 pont csökkenéshez viszonyítva (7). Az enzimpótló kezelések mellett a beteg állapota lényegében stacionerré válik, azaz a betegség klinikai progressziója jelentősen lassul. Bizonyos, a CLN2 értékelési skála által nem mért paraméterek vonatkozásában (epilepsziás rohamok száma, intenzitása, tartama stb.) is javulás volt kimutatható. Ugyanakkor a koponya-MR-utánkövetés eredményei alapján az agyi-kisagyi atrophia a kezelés mellett progrediált (7).
Az infúziós kezelés kapcsán leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a lázas állapot, görcsroham, hányás, lokális reakció. A nem kívánatos hatások mellett a tartós, kéthetente esedékes enzimpótló kezeléseken történő rendszeres megjelenés nem csak a betegek, de a családtagok részére is komoly, hosszú távú kihívást jelent.

Saját tapasztalataink

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán enzimszubsztitúciós kezelésben részesülő CNL2 betegnél az alapbetegség diagnózisa – a klinikai tünetek alapján - epilepszia génpanel vizsgálattal 2018 márciusában került megerősítésre. A betegnél a kaukázusi populációban leggyakrabban előforduló, homozigóta patogén nonsense mutáció (TPP1 C.622 C-»T) igazolódott.
A gondozott gyermeknél a megkésett pszichomotoros fejlődés mellett 3 éves 2 hónapos korában varicella infekció során, lázas állapotban zajlott első, percekig tartó, generalizált tónusos-klónusos rohama. Ezt követően láztalan állapotban tónusvesztéses rohamok (myoclonusos-statikus és abscence-szerű rohamok) voltak jelen fejbiccentéssel, előreeséssel.
Antiepilepsziás gyógyszeres terápia keretében valproát, levetiracetam, topiramát, klobazam és acetazolamid terápiában részesült. Mindehhez 3,5 éves korától a járásfunkció fokozatos romlása társult, gyakori elesésekkel, ataxiával. 3 év 10 hónapos korban végzett koponya-MR-vizsgálat mérsékelt fokú diffúz atrophiát mutatott *(2. ábra)*.



2. ábra: 2017. december 11-i T2 súlyozott coronalis felvétel. Mérsékelt fokú diffúz atrophia.

4. életévének betöltésekor történt az átfogó epilepszia-génpanel vizsgálata, amely a CLN2 diagnózisát megerősítette. Ekkor az alapbetegség szempontjából klinikailag a rapid progresszió szakaszának kezdetén tartott. Önállóan járt, azonban járása ataxiás volt. Egyedül, segítség nélkül ült. Beszédfunkciók szempontjából állapota nem romlott, néhány szavas mondatokat mondott. Az ekkor elvégzett CLN2 értékelési skála alapján állapota 4-es összpontszámnak felelt meg.
A genetikailag igazolt diagnózissal az EMA és FDA által jóváhagyott enzimszubsztitúciós kezelés magyarországi engedélyeztetési folyamatának lezárultával megtörtént a beteg felkészítése az enzimpótló terápia megkezdésére. 2019. januárban az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben szövődménymentesen behelyezésre került az intracerebroventricularis eszköz (Ommaya-reservoir). Ezt követően az első enzimpótló kezelést 2019. februárban megkezdtük. A kiindulási állapothoz képest ekkorra a betegség jelentősen progrediált. A beteg járásfunkcióit már elvesztette, járni segítséggel sem volt képes. Az ülési funkciók vonatkozásában is romlás következett be, de segítséggel még tudott ülni. Beszédfunkciói lényegesen romlottak, összesen egy-két szót mondott. Az expresszív beszéd romlása mellett beszédértése is korlátozottá vált. Mindezek alapján a CLN2 értékelési skálán az összpontszáma 1 pontnak felelt meg, ami szemlélteti a betegség rapid progresszióját. Összegezve, a kiindulási állapothoz képest 11 hónap alatt 3 pont veszteség következett be.
Az első enzimpótlás óta (2019. február) a gyermek 2020. októberig összesen 44 alkalommal részesült

kezelésben. A beteg és a család együttműködése kimagasló, valamennyi kezelés a tervezett időben 2 hetente megtörtént. Kezelés nem maradt el, illetve valamennyi intracerebroventricularis infúzió során a beteg az előírt teljes dózist maradéktalanul megkapta. A kezelések során az engedélyezési klinikai vizsgálatokban alkalmazott protokolloknak megfelelően antipiretikus és antihisztamin premedikációt követően infúziós pumpával, 2,5 ml/óra sebességgel kerül beadásra a cerliponáz-alfa készítmény. A teljes dózis beadása általában 4 órát vesz igénybe. Ez idő alatt a hiperkinetikus, nyugtalan gyermek átmeneti szedációban részesül. Valamennyi kezelést megelőzően az intracerebroventricularis eszközből liquor-mintavétel történik kémiai és mikrobiológiai vizsgálatok elvégzésére. Ezidáig lokális reakció, eszköz elégtelenség, központi idegrendszeri fertőzés, illetve érdemi mellékhatás vagy szövődmény nem jelentkezett, így pl. reservoir cserére sem került sor. A megfelelő előkészületek és biztonságossági előírások maradéktalan betartásával a szer tartós alkalmazását a beteg folyamatosan jól tolerálta, a szer biztonságosan beadható egynapos kórházi ellátás során.

A gyermek állapotában a CLN2 értékelő skála alapján az enzimszubsztitúciós kezelés megkezdése óta eltelt 1,5 év alatt nem történt kedvezőtlen változás, azaz az alapbetegség tekintetében klinikai progressziót nem tapasztaltunk. Kiemelendőnek tartjuk, hogy emellett neurológiai státuszában és epileptológiai vonatkozásban az enzimpótló kezelés megkezdése óta javulás észlelhető, elsősorban az ülési képességek tekintetében. A betegnek 2019 áprilisa óta klinikai epilepsziás nagyrohama nem volt. Mindezek a gyermek és a család életminőségét számottevően javították, ugyanakkor a jelenlegi CLN2 értékelési skála összpontszám értékét nem befolyásolják. A kezelés ezen előnyei mellett betegünknél a látásfunkciók vonatkozásában az elektrofiziológiai vizsgálatok progressziót igazolnak. Az eddigi klinikai vizsgálatok eredményeihez hasonlóan (7) saját tapasztalataink is megerősítik, hogy a központi idegrendszerbe direkt bejuttatott készítmény az alapbetegség szemészeti manifesztációját érdemben nem befolyásolja.

Tapasztalataink alapján a hosszú távú infúziós kezelés gyermekkorban biztonságosan kivitelezhető. A szer alkalmazása mellett a beteg állapotában neurológiai progressziót nem észleltünk. Tekintve, hogy az enzimpótló kezelés a CLN2 betegség progresszióját késlelteti, az adekvát kezelés megkezdéséhez elengedhetetlen a diagnózis minél korábbi életkorban – lehetőség szerint a progresszív szakasz megjelenése előtt – történő felállítása. A klinikai tünetek alapján feltételezett CLN2 betegség diagnózisának megerősítéséhez segítséget nyújt a Magyarországon is elérhető száraz vércsepp vizsgálat, valamint a célzott génpanel vizsgálat.

Összefoglalás

A ritka, gyorsan progrediáló neurodegeneratív gyermekkori betegségek csoportjába tartozó CLN2 betegség korai felismerése elengedhetetlen az optimális terápiás válasz biztosításához. A 2017 óta rendelkezésünkre álló speciális enzimpótló kezeléssel a betegség központi idegrendszeri progressziója jelenleg szignifikánsan lassítható. A betegség korai tünetei közé tartozik a megkésett beszéd- és mozgásfejlődés, illetve a 2–4 éves kor között jelentkező lázas, majd láztalan állapotban fellépő epilepsziás rohamok. Korai diagnózis esetén az enzimpótló terápia még a betegség rapid progressziójának kialakulása előtt megkezdhető és ezzel a beteg klinikai állapota szinten tartható, azaz megvalósul a „Time is Brain” elv. Magyarországon jelenleg a rutin újszülöttkori anyagcsere-szűrővizsgálatoknak nem része a CLN2 betegségre fókuszáló TPP1 enzimaktivitás mérése. Ugyanakkor a hazai gyermekgyógyászok részére is széleskörűen elérhető – klinikai gyanújelek esetén – a száraz vércseppmintából történő enzimaktivitás vizsgálat. Mindemellett gyermekneurológiai centrumokban hozzáférhető a célzott génpanel vizsgálat is. Igazolt diagnózis esetén hazánkban is rendelkezésre áll a gyermekkorban hosszú távon biztonsággal alkalmazható, a betegség progresszióját egyértelműen lassító korszerű enzimpótló terápia.

Summary

Clinical experience with enzyme replacement therapy in neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2)

Mark Kristof Farkas et al; First Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2), a rare neurodegenerative paediatric disorder got into highlight after the approval of enzyme replacement therapy, which resulted in a significant reduction of disease progression. The disease generally begins in children aged 2-4 years, followed by a rapid decline in motor and language abilities accompanied by seizures leading to premature death at the age of 10-12 years. At the First Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary the enzyme replacement treatment has been conducted for approximately 1,5 years. Until now we have been applying the treatment at a single patient. The regular intracerebro-ventricular administration of the drug is well tolerated and safe, considering the strict safety precautions. Clinically no significant neurological decline occurred at our recently 6-year-old patient since the treatment was introduced. The approved enzyme

replacement therapy delays disease progression, therefore early diagnosis is crucial for optimal therapeutic response. Helpful aid for patient identification are the widely available, free of charge dry blood spot tests and the neurological gene panel examinations in child neurology centres.

KEYWORDS neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN), neurometabolic disorder, progressive metabolic disease, enzyme replacement therapy, intracerebro-ventricular device

Irodalom

1. Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M, Changing Times for CLN2 Disease: The Era of Enzyme Replacement Therapy, Ther Clin Risk Manag 2020 Mar 30; 16:213-22.
2. Chang JDM, Cooper BL, Davidson B, et al. CLN2. In: Mole S, Williams R, Goebel H, eds. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). Oxford University Press; 2011:80-109. doi: 10.1093/med/9780199590018.003.0007
3. Bennett MJ, Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. Dev Disabil Res Rev. 2013; 17(3):254-59.
4. Williams RE. Appendix 1: NCL incidence and prevalence data. In: Mole SE, Williams RE, Goebels HH, eds. The neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011:361-365. doi: 10.1093/med/9780199590018.003.0023
5. Williams RE, Mole SE. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurology. 2012; 79 (2):183-91.
6. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. Clin Genet. 2008; 74(3):213-22. doi: 10.1111/j.1399–0004.2008.01054.x
7. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. N Engl J Med. 2018; 378(20):1898–907. doi: 10.1056/NEJMoa1712649
8. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2(8):582-590. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2
9. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurogenetics 2005; 6:107-26.
10. Zhong N, Wisniewski KE, Hartikainen J, et al. Two common mutations in the CLN2 gene underlie late infantile neuronal ceroid lipoluscinosis. Clin Genet 1998; 54:234-38.
11. Sleat DE, Gin RM, Sohar I, et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. Am J Hum Genet 1999; 64:1511-23.
12. Haltia M, Goebel HH. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(11):1795-800. doi:10. 1016/j.bbadis.2012.08.012
13. Williams RE, Adams HR, Blohm M, et al. Management strategies for CLN2 disease. Pediatr Neurol. 2017;69:102–112. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034
14. Schulz A, Kohlschu¨tter A, Mink J, et al. NCL diseases — clinical perspectives. Biochim Biophys Acta. 2013; 1832 (11):1801-6. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.04.008
15. Kohlschu¨tter A, Schulz A. CLN2 disease (classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis). Pediatr Endocrinol Rev. 2016; 13(Suppl 1): 682-8.
16. Worgall S, Kekatpure MV, Heier L, Ballon D, et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurology. 2007; 69(6):521-35. doi:10.1212/01.wnl.0000267885.47092.40
17. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, et al. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. Epilepsia. 2017; 58(8):1380-8. doi: 10.1111/epi.2017.58.issue-8
18. Lo¨bel U, Sedlacik J, Nickel M, et al. Volumetric description of brain atrophy in neuronal ceroid lipofuscinosis 2: supratentorial gray matter shows uniform disease progression. AJNR Am J Neuroradiol. 2016; 37(10):1938-43. doi: 10.3174/ajnr.A4816
19. Dyke JP, Sondhi D, Voss HU, et al. Brain region-specific degenera- tion with disease progression in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2 disease). AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37 (6):1160-9. doi:10.3174/ajnr.A4669
20. Albert DV, Yin H, De Los Reyes EC, et al. Unique character- istics of the photoparoxysmal response in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: can EEG be a biomarker? J Child Neurol. 2016; 31(13):1475-82. doi:10.1177/0883073816658659
21. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, et al. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. Pediatr Neurol. 2014; 50(1):85–95. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.008
23. BRINEURA® Alkalmazási előírás. Verziószám: 1.0 OGYÉI jóváhagyás dátuma: 2018. július. *©2018 BioMarin International Ltd.* Minden jog fenntartva. EU/BRIN/0199 2018. július

Útravaló tudnivaló

- A CLN2 betegség progressziója enzimpótló kezeléssel lassítható.
- Time is Brain – Fontos a korai diagnózis!
- A betegség széles körben diagnosztizálható száraz vércseppből történő enzimaktivitás vizsgálattal, illetve génpanel-vizsgálattal.

Tesztkérdések

1. Hogyan alkalmazandó az enzimpótló kezelés a CLN2 betegségben
a) Per os kapszula formában
b) Intracerebroventricularis eszközön keresztül
c) Intravénás infúzió formájában
d) Subcutan depo készítményként
e) Intrathecalis infúzió formájában

2. CLN2 betegség klinikai gyanúja esetén milyen további vizsgálat javasolt?
a) Célzott koponya-MR-vizsgálat
b) Száraz vércseppből enzimaktivitás-vizsgálat
c) Ideg-izom biopsia
d) Liquorvizsgálat
e) Neuropszichológiai vizsgálat

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

SMA betegek noninvazív otthonlélegeztetésének megfontolásai és az ellátás nehézségei

Gergely Anita dr.[1], Czövek Dorottya dr.[2], Szőllősi Anett dr.[3], Németh Viktor dr.[3], Lesti József[1], Mikos Borbála dr.[1]

[1] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest (Főigazgató főorvos: Velkey György János dr.)

[2] Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika, Pulmonológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

[3] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, II. Sz. Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály, Budapest (Főigazgató főorvos: Velkey György János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Gergely Anita dr.
1146 Budapest, Bethesda u.3.
E-posta: gergelyan@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A spinalis muscularis atrophia (SMA) komplex kezelésének sarkalatos pontja a légzés eszközös támogatása, egyrészt a megfelelő oxigenizáció, a légúti váladék mobilizációja, másrészt a mellkasi deformitás csökkentése, illetve megelőzése érdekében az I. és II. típusú betegeknél. SMA-I esetén a nusinersen kezelés megkezdésekor ajánlott bevezetni az alvás alatti noninvazív lélegeztetést, míg az SMA-II betegeknél alvásvizsgálat alapján dől el a lélegeztetés szükségessége. Az otthoni noninvazív légzéstámogatás magában foglalja az alvás alatti lélegeztetőgép, és a napi rendszeres köhögtetőgép használatát. A noninvazív otthonlélegezetés bevezetése óta a betegeknél jelentősen csökkent a légzési elégtelenség következtében kialakuló váladékpangás és az alsó légúti fertőzések előfordulása, ezáltal a kórházi ellátások száma. A megfelelő lélegeztetés nem csupán a beteg oxigenizációját javítja, hanem táplálhatóságát, a mozgás és a kognitív funkciók fejlődését is. A SMA súlyosabb formáinál a noninvazív otthonlélegeztetés az életminőség javulását eredményezi.

KULCSSZAVAK életminőség, köhögtetőgép, noninvazív lélegeztetés, otthonlélegeztetés, spinalis muscularis atrophia

Bevezetés

A spinalis muscularis atrophiával (SMA) született gyermekekre a betegség súlyosságától függően generalizált izomgyengeség jellemző. Az SMA-I betegeknél a jelenlegi terápiák bevezetése előtt a betegség kialakulásával a légzési izmok gyengesége miatt légzési elégtelenség alakult ki, mely végül a betegek legnagyobb részénél 2 éves kor előtt halálhoz, vagy tracheostomán keresztüli állandó invazív lélegeztetéshez vezetett (8). Hazánkban a nusinersen terápia bevezetésével, az SMA betegek állapotának stabilizálása, illetve javulása által vált szükségessé az otthoni noninvazív lélegeztetés (NIV).

A noninvazív lélegeztetés olyan eszközös légzéstámogatás, amikor a levegő tüdőbe juttatásához nem hatolunk át a testhatárokon, azaz nem tracheába helyezett tubuson (endotrachealis tubus vagy tracheakanül), hanem az arcra helyezett ún. interfészen keresztül történik a lélegeztetés.

A NIV program magában foglalja a 16 órát nem meghaladó alvás közbeni lélegeztetést, mely megszünteti a hipoventiláció következtében kialakult hypoxiát és hypercapniát. A köhögtetőgép napi rendszerességgel történő egyidejű használata az alveolusok toborzását, a váladék mobilizálását, és a bordakosár deformációjának csökkentését segíti elő (6, 9, 10). Dolgozatunkban összefoglaljuk a noninvazív lélegeztetéssel 35 SMA betegnél szerzett eddigi tapasztalatainkat.

Betegek és módszerek

Hazánkban jelenleg két gyermek noninvazív otthonlélegeztetési centrum működik, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikáján és a Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórházában. A két centrum összesen 35 SMA beteget gondoz, 14 SMA-I-et és 21 SMA-II-t. A noninvazív otthonlélegeztetési program magában foglalja a lélegeztetéshez szükséges maszk kiválasztását, a lélegeztetőgép *(1. ábra)* paramétereinek a gyermek alvás alatti légzéséhez titrálását, a szülők vagy a gyermek ellátását biztosító személyek oktatását a lélegeztetőgép és a köhögtetőgép *(2. ábra)* használatára, a vészhelyzetek és a gyakran felmerülő kérdések megoldására, illetve a rendszeres kontrollvizsgálatokat.

1. ábra: Noninvazív lélegeztetőgép használat közben. SMA-s nagylány mutatja meg a lélegeztetőgép használatát

2. ábra: Köhögtetőgép használat közben. SMA-s nagylány mutatja meg a köhögtetőgép használatát

A NIV rendszeres kontrollálása ambuláns keretek között történik, a lélegeztetőgép és a köhögtetőgép SD memória kártyájának leolvasásából, vérgáz- és – ha a beteg életkora engedi – légzésfunkciós vizsgálatból áll. Az ellenőrzés az otthonlélegeztetés megkezdése után havonta, majd a beteg állapotától függően ritkábban történik.
A két centrum összehangoltan, az ellátást standardizálva végzi munkáját, rendszeres a betegek ellátásának megbeszélése és közösen törekednek az ellátás tökéletesítésére.

Eredmények

Tapasztalataink alapján – a szakirodalomban található adatokkal megegyezően – az SMA és más generalizált izomhypotoniát okozó betegségekben szenvedő betegek rendszeres lélegeztetőgép használata elősegíti a megfelelő gázcserét, és az izmok alvás alatti pihenését, ami kielégítő mélységű alvást, és frissebb ébredést eredményez (6, 9). Az éjszakai pihentető alvás hatással van az ébrenlétre is, elősegítve a nagyobb mértékű mozgás- és kognitív fejlődést, és nagyban hozzájárul a megfelelő táplálékbevitel eléréséhez azoknál a betegeknél, akiknek a bulbaris funkciója nem sérült. A noninvazív lélegeztetőgép és a köhögtetőgép mindennapi rendszeres használata betegeinknél a légúti fertőzéseket, a következményes légzési elégtelenséget, és ezáltal a kórházi felvételek gyakoriságát és a kórházban töltött időt a szülők elmondása alapján jelentősen csökkentette (7). Az SMA-I betegek bordakosár deformációját megszüntette vagy mérsékelte. A Program bevezetése óta minden gyermeknél biztosítható volt a légzéstámogatás kivitelezése noninvazív úton és egyiküknél sem volt szükség tracheostoma kialakításával az invazív lélegeztetésre való áttérésre. SMA-ban szenvedő beteget a Program indulása óta nem vesztettünk el.

Megbeszélés

A megfelelő légzést a légzőizmok teljesítménye közötti fiziológiás egyensúly határozza meg, melyet befolyásol a tüdő, a légutak és a mellkasfal állapota. Egészségeseknél, a központi idegrendszer irányításával a légzőizmok ereje meghaladja a légzési terhelést, alkalmazkodva az aktuális elvárásokhoz, így biztosítva a megfelelő gázcserét, nyugalomban, testmozgás, vagy alvás közben. Neuromuscularis betegségekben az átlagos terhelés meghaladja az izomerő nagyságát, a légzési izmok és a rekeszizom oxigén szükséglete/felhasználása 2–3-szorosára növekedhet a gázcsere fenntartása érdekében, a csökkent izomműködés miatt. A megnövekedett terhelést tovább fokozza a merevvé vált és harang alakú bordakosár, a tüdő microatelectasiái, mert ezáltal a tüdő és a mellkasfal mozgása beszűkül. A későbbiekben progrediáló thoracalis scoliosis a rekeszizom és az intercostalis izmok működését tovább rontja, a mellkast deformálja. Az akut alsó légúti fertőzésekben kialakult hypoxiára és hypercapniára a légzőközpont a légzés fokozásával reagál, ami súlyosabb restriktív tüdőbetegségnél az alveoláris hipoventiláció miatt légzési elégtelenséghez vezethet (6).
Az SMA-I betegeknél – a preszimptomatikus betegektől eltekintve – már a diagnózis felállításánál indokolt a noninvazív lélegeztetés bevezetése alvás közben, mert a légzési izmok gyengesége által kialakult harang alakú mellkas és a paradox (hasi, vagy hinta) légzés okozta hipoventiláció hypoxiát és hypercapniát eredményez, mely alvás közben tachy-dysponoéhoz, majd fáradást követően hipoventilációhoz vezet. Erre utal az eleinte alvásban, majd napközben is észlelhető hypoxia, és az alvás alatti tachycardia. Az SMA-I betegek korai otthoni noninvazív lélegeztetésének szükségességét hangsúlyozza mind a nemzetközi, mind a hazai szakmai irányelv is (1, 9). Abban az esetben, ha a betegség diagnózisa és ennek következtében a kezelés megkezdése késik, az eleinte megfelelő etethető-

ség a bulbaris funkciók romlásával táplálási nehezítettséget, súlygyarapodás megállását, majd fogyást és emellett gyakori mikroaspirációkat okoz (6, 10). A tachydyspnoe, a mikroaspirációk, az atelectasiák, a váladékpangása gyakori alsó légúti fertőzésekhez vezethet, végül légzési elégtelenség alakulhat ki. Az SMA-II betegeknél a később kialakuló scoliosis és légzőizom-gyengeség miatti váladékpangás okozza a krónikus légzési elégtelenséget. Náluk a légzésfunkció mérése és az alvásvizsgálat eredménye alapján dől el az alvás alatti lélegeztetés szükségessége (6). A NIV programba vételhez alvásvizsgálat azoknál a betegeknél nem szükséges, akiknek izomgyengesége és scoliosisa előrehaladott és a légzési elégtelenségük már nappal is észlelhető.

A NIV program által elkerülhetők a tartós intubációval és tracheakanül viseléssel járó szövődmények. További életminőségre vonatkozó előnye, hogy nem gátolja a nyelést, táplálkozást, és a verbális kommunikációt. Megmarad az orrnyálkahártya levegőmelegítést, - párásítást és -szűrést végző funkciója. Csökkenti az alvási apnoékat, a thoracoabdominalis inkoordinációt (2, 3). Főként azoknál a betegeknél alkalmazható, akiknek hypoxiával és/vagy hypercapniával járó légzészavara nem jár keringés instabilitással, és nem szükséges a légutak eszközös nyitva tartása (4).

A lélegeztetőgép rendszeres használata megfelelő gázcserét eredményez, és csökkenti a tüdőben az atelectasia kialakulásának kockázatát (6, 7).

A köhögtetőgép napi rendszeres használata elősegíti az alveolusok toborzását, harang alakú mellkas deformitása esetén a még rugalmas bordakosár regenerálódását, ezáltal az atelectasiás területek csökkenését, illetve megszűnését és a váladék mobilizálását, a váladékpangás kialakulásának mérséklését *(3. ábra)* (6-10). A köhögtetőgép egy orrszáj maszkon keresztül a levegő befújásával és aktív kiszívásával fejti ki hatását.

Az indikációk és kontraindikációk gondos mérlegelése, a NIV alkalmazása speciális szakmai jártasságot, és összehangolt teammunkát igénylő komplex feladat.

A betegek követésében fontos szerepe van az alvásvizsgálatnak (8). A NIV bevezetése után, valamint a beteg gondozása során rendszeresen meg kell ismételni a hipoventiláció elkerülése, és a lélegeztetés hatékonyságának ellenőrzése, az invazív lélegeztetésre történő áttérés, illetve a nonivazív lélegeztetés további szükségességének megítélése érdekében. Emellett soron kívüli alvásvizsgálat indokolt akkor is, ha a klinikai tünetekben változás lép fel, az alapbetegség progrediál, gyakoribbá válnak a légúti infekciók, illetve NIV-intolerancia jelei észlelhetők a betegeknél (5).

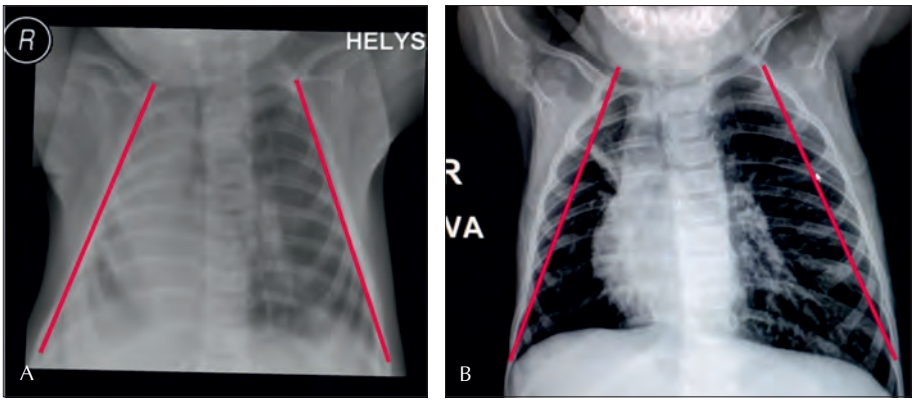
A NIV bevezetésével a rendszeres kontrollvizsgálat elengedhetetlen, mivel a gyermekek testfelépítése, testarányai és méretei, betegségük súlyossága az életkorral folyamatosan változik, és ezekhez a változásokhoz a lélegeztetési paraméterek adaptálása szükséges. A kontrollok során azonban nem csupán a lélegeztetés hatékonyságát és szövődményeit, technikai problémáit, és a beteg aktuális állapotát szükséges ellenőrizni, hanem a betegek életminőségét, testi-lelki fejlődését is.

A gondozásba vétel egyik sarkalatos pontja a szülők meggyőzése a lélegeztetés szükségességéről és hosszú távú hatásosságáról. Elégtelen szülői compliance esetén a védőnői szolgálat és a háziorvos szorosabb együttműködése szükséges a kontrolláláshoz, végső esetben a gyermekvédelem bevonása is szükségessé válhat.

Következtetések

Az SMA-I és SMA-II betegek esetében minél korábban, a nappali légzési elégtelenség jelentkezése előtt kezdjük el a beteg noninvazív lélegeztetését, annál nagyobb esély van az alapbetegség légzésre gyakorolt nem kívánt következményeinek megelőzésére. Mindent összevetve az SMA-I és -II betegeknél az idejében elkezdett noninvazív otthonlélegeztetés jelentős javulást eredményez a gyermek és család életminőségében egyaránt.

Az SMA betegek ellátása multidiszciplináris megközelítést igényel, ezért az otthonlélegeztetést végző szakemberek szorosan együttműködnek a többi társszakmával.



3. ábra: SMA I beteg bordakosár változása a noninvazív lélegeztetés és rendszeres köhögtetés hatására. A: 7 hónapos SMA beteg mellkasröntgen-felvétele a noninvazív lélegeztetés és nusinersen kezelés megkezdése előtt. Jellegzetes a harang alakú mellkas és a súlyos atelectasia. (Melléklelet: dextrocardia). B: ugyanaz a beteg mellkasröntgen-felvétele 6 hónappal később. A bordakosár alakulása az alvás alatti NIV és napi minimum 4-szeri köhögtetőgép használat hatására.

Summary

Chronic non-invasive home ventilation in patients with SMA - challenges in the management

FAnita Gergely et al; Bethesda Children´s Hospital

The complex management of patients with spinal muscular atrophy types I and II involves the initiation of non-invasive respiratory support in order to keep or improve the oxygenation and ventilation, to aid the elimination of the secretions from the airways and to prevent the development of chest deformity.
In patients with SMA type I the introduction of non-invasive ventilation (NIV) is highly recommended at the time of the initiation of nusinersen therapy while the need of respiratory support depends on the progression of the disease and the results of the polisomnographic assessment in patients with type II SMA. Once started, chronic NIV at the patients home involves the use of respiratory support during sleep (or as needed) and the regular clearance of the secretions from the airways using cough assisting devices.
Since NIV became available, the development of respiratory failure was prevented in most of the cases, lower respiratory tract infection was less common and the frequency and the number of days of hospitalisation decreased significantly. The closely monitored respiratory support not only improved the ventilation and oxygenation but it also had an effect on the somatomental development of the children.
In general, chronic NIV improves quality of life of the patients especially the ones whose disease is already advanced.

KEYWORDS quality of life, cough assist, non-invasive ventilation, home ventilation, spinal muscular atrophy

Irodalom

1. Egészségügyi Szakmai Irányelv a spinális muscularis atrophiáról, klinikumáról és kezeléséről. Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság – Egészségügyi Szakmai Kollégium 2018. https://kollegium.aeek.hu
2. Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, et al. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. Chest 2008; 133: 161–168.
3. Nagler J, Cheifetz M, Randolph AG. Noninvasive ventilation for acute and impending respiratory failure in children. https://www.uptodate.com/contents/initiating-mechanical-ventilation-in-children
4. Deis JN, Abramo TJ, Crawley L. Noninvasive respiratory support. Pediatr Emerg Care 2008; 24: 331-338.
5. Cavari Y, Sofer S, Rozovski U, Lazar I. Non invasive positive pressure ventilation in infants with respiratory failure. Pediatr Pulmonol 2012; 47:1019-1025.
6. Fitzgerald DA, Doumit M, Abel F, Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1, Paediatric Respiratory Reviews (2018),
7. Zhonghua er ke za zhi. Clinical characteristics of non-invasive ventilation treatment in children with spinal muscular atrophy and sleep disordered breathing, Chinese Journal of Pediatrics, 2019; 57(10): 792-6.
8. Grychtol R, Abel F, Fitzgerald DA. The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy, Paediatr. Respir. Rev. 2018 Sep; 28:18-25.
9. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics, Neuromuscul Disord. 2018 Mar; 28(3):197-207.
10. M. A. Palomino, C. Castiglioni, Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era, Rev. Chil. Pediatr. 2018 Dec; 89(6):685-93.

Útravaló tudnivaló

- Az SMA betegeknél a kezelés mellett nagy hangsúlyt kell fektetni az I. típusú betegek NIV otthonlélegeztetésére és a II. típusúaknál a légzésük romlása esetén a NIV bevezetésére a légzési elégtelenség kialakulása előtt.
- A NIV otthonlélegeztetési program magában foglalja az alvás alatti lélegeztetést és a napi rendszeres köhögtetőgép használatát szoros kontrollálás mellett.

Tesztkérdések

1. Miért elengedhetetlen SMA betegeknél a köhögtetőgép használata?
a) A váladékmobilizálás és a váladékpangás kialakulásának mérséklése miatt.
b) Alveolusok toborzása miatt.
c) Atelectasia csökkentése és kialakulásának megelőzése miatt.
d) Bordakosár regenerálódása, illetve deformáció kialakulásának csökkenése miatt.
e) A fentiek mindegyike.

2. Miért indokolt SMA-I betegeknél a NIV otthonlélegeztetés bevezetése a diagnózis felállításakor?
a) A diagnózis felállításakor mindegyik betegnek légzési elégtelensége van.
b) A légzési izmok gyengesége által kialakult harang alakú mellkas és a paradox (hasi vagy hinta) légzés okozta hipoventiláció hypoxiát és hypercapniát eredményez, mely alvás közben tachydysponoéhoz, majd fáradást követően hipoventilációhoz vezet.
c) Az SMA-I betegek csak az otthonlélegeztetés bevezetésével kaphatnak kezelést.
d) Idővel minden SMA-I betegnél invazív lélegeztetésre szükséges váltani.
e) A NIV lélegeztetés lehetővé teszi a köhögtetés elkerülését.

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

Csecsemőkori epilepszia ritka genetikai okai (esetismertetések)

Elmont Beatrix dr.[1], Kárteszi Judit dr.[2], Hartwig Mariann dr.[2], Jakus Rita dr.[3], Fogarasi András dr.[3], Koczok Katalin dr.[4], Balogh István dr.[4], Gárdos László dr.[1], Tihanyi Mariann dr.[2]

[1] Zala megyei Szent Rafael Kórház, Csecsemő- és gyermekosztály, Zalaegerszeg (Igazgató: Halász Gabriella dr.)

[2] Zala megyei Szent Rafael Kórház, Genetikai Tanácsadás, Zalaegerszeg (Igazgató: Halász Gabriella dr.)

[3] MRE Bethesda Gyermekkórház, Neurológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Velkey György dr.)

[4] DE Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Genetikai Tanszék, Debrecen (Tanszékvezető: Balogh István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Elmont Beatrix dr.
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi M. u. 1.
E-posta: zmkgyerek@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS ***Bevezetés:*** *az újgenerációs szekvenálás az epilepsziák oki diagnosztikájában is fontos szerepet játszik. A kivizsgálási algoritmusnak tartalmaznia kell a célzott génpanelek vagy teljes exom szekvenálás analíziseket.*
Esetismertetések: *bemutatott betegeinknél az epilepszia csecsemőkorban jelentkezett, és pszichomotoros fejlődésük súlyosan elmaradt. A klinikai eredmények közül kiemelten a koponya-MRI-kép adott iránymutatást. A széleskörű genetikai vizsgálat más-más monogénes betegséget igazolt náluk.*
Következtetések: *a genetikai diagnózis ma még sok esetben nem jelent új terápiás lehetőséget, bár bizonyos genetikai epilepszia-szindrómákban lehet már javaslatot tenni a megfelelő antiepileptikumra. A genetikai vizsgálat fő jelentősége a prognózis meghatározásában és az öröklésmenet pontos megismerésével a reproduktív döntéshozatal segítésében van.*

KULCSSZAVAK *újgenerációs szekvenálás, infantilis epilepszia, koponya MRI, öröklésmenet*

Bevezetés

Az elmúlt 25 évben a genetikai vizsgálatok fejlődésével egyre növekszik azon gének száma, amelyet epilepszia hátterében azonosítottak. 1995-ben határozták meg az első epilepszia gént (1), majd az ezt követő másfél évtizedben lassan kezdték felfedezni az epilepsziák genetikai alapjait (2). Sorban következett a különböző epilepszia-szindrómák genetikai hátterének megismerése, például a jól ismert Dravet-szindróma hátterében álló *SCN1A* gé-

Köszönetnyilvánítás
A tudományos közlésben szereplő vizsgálatok egy részét a GINOP-2.3.2-15-2016-00039 pályázat segítségével valósítottuk meg.
A koponya-MRI-felvételek elemzésében segítséget kaptunk *Dr. Sztriha László* professzor úrtól (SZTE Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika), akinek ezúton is köszönjük, hogy mindig fordulhatunk hozzá szakmai tanácsért, és véleményével mindhárom bemutatott esetünkben segítette a pontos diagnózis meghatározását.

né (3). Az igazi áttörést viszont ebben a tekintetben az elmúlt tíz év hozta meg, az újgenerációs szekvenálás (next generation sequencing – NGS) megjelenésével és klinikai gyakorlatban való elterjedésével (4). Célzott génpanelek és teljes exom szekvenálás (whole exome sequencing – WES) áll rendelkezésre, amelyet genetikai tanácsadás keretében fel tudunk ajánlani egy-egy epilepsziával szövődött neurológiai eset kivizsgálására. Jelen cikk terjedelme nem engedi meg, hogy részletesen bemutassuk ezeket a módszereket, de lényegét tekintve az újgenerációs szekvenálás azt jelenti, hogy párhuzamos módon, egy időben szekvenál rövid DNS-szakaszokat, és egyszerre több gén (génpanel esetén akár több száz vagy teljes exom szekvenálás esetén a teljes kódoló állomány) analízise történik meg. Az így megtalált eltérést Sanger-szekvenálással (hagyományos egygénes szekvenálással) – célzott vizsgálatként alkalmazva – lehet validálni. Tudnunk kell azonban, hogy a széleskörű genetikai vizsgálati lehetőség sem jelenti azt, hogy minden esetben sikerül genetikai diagnózishoz jutni. Példaként említhetjük a korai infantilis epilepsziás encephalopathiát (early infantile

epilepsy encephalopathy – EIEE), itt az esetek 50–60%-ában sikerül pontos diagnózist megállapítani (5). Az újszülött- és csecsemőkori convulsiók felismerése nem mindig egyszerű, nem mindig egyértelmű (6). Ennek oka, hogy ezen convulsiók, mind klinikumukban, mind EEG megjelenésükben eltérnek a későbbi életkorban jelentkező epilepsziáktól. Már az első roham észlelésekor törekednünk kell az epilepszia etiológiájának tisztázására. Ehhez nyújt segítséget klinikai szempontból a koponya-MRI (7).

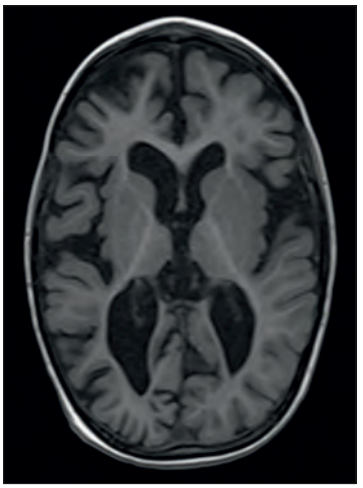
Három eset kapcsán ritka genetikai okokra szeretnénk felhívni a figyelmet. A ritka diagnózis kézhezvételét követően a szülők feltették a kérdést, hogy ez most jó nekik, akkor most meg lehet gyógyítani a gyermeket? A genetikai diagnózis alapján ugyan meggyógyítani nem tudtuk ezeket a gyermekeket, de segíteni tudtuk a családokat abban, hogy prognózist mondtunk és az öröklésmenet ismeretében családtervezésükhöz információt szolgáltattunk.

Esetismertetések

1. eset

Időre, egészséges újszülöttként született fiú, akinek perinatalis anamnézise negatív volt. 1 hónapos korától neurológiai tünetek (tremor, opistotonus, irritabilitas), táplálási nehezítettség és súlystagnálás jelentkezett. A tüneteket achalasiának tartottuk, de a kontrasztanyagos röntgenvizsgálata ezt nem igazolta. Az első védőoltást követően jelentkeztek rohamai. West-szindróma miatt kombinált antiepileptikus kezelést (valproat, vigabatrin) kezdtünk, majd ACTH-kúrát indítottunk, de nem vált rohammentessé. 6 hónapos korban a koponya-MRI parietalis aspecifikus fehérállományi laesiót mutatott, ami 8 hónap múlva már nem látszódott, viszont 3,5 éves korban kp. fokú agyi atrophia mutatkozott. Dystrophia miatt 4 éves korban PEG-beültetés történt az akkor már pszichomotorosan súlyosan sérült gyermeknél. A neurológiai képet a spasztikus tetraparesis uralta. 6 éves korban súlyos bronchopneumonia miatt exitált.

Ezen betegünk genetikai kivizsgálása már csecsemőkorában elkezdődött, sclerosis tuberosa irányban negatív eredményt adott. A Blueprint Genetics finnországi laboratóriumában 4 éves korában egyedi, NEAK engedéllyel elvégzett célzott génpanel vizsgálat az *UBA5* génben összetett heterozigóta mutációt igazolt: c.1111G>A (p.Ala371Thr), amely ismert patogén mutáció és c.684G>A (p.Ala228=) szinonim cserét, mely utóbbit esetünk alapján a laboratórium „valószínű pathogen” besorolásúvá tett a VUS (variant of unknown significance) kategóriából. A mutáció, bár nem jár aminosavcserével, pozíciója miatt, a normális „splicing” folyamatát gátolja. Ez az eredmény a korai infantilis epilepsziás encephalopathia 44-es típusát támasztotta alá (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM 617132). Az autoszomális recesszív öröklésmenet alapján a szülők következő születendő gyermekeinél 25%-os az ismétlődés kockázat, ezért praenatalis vagy preimplantációs diagnosztikára lehetőség van.

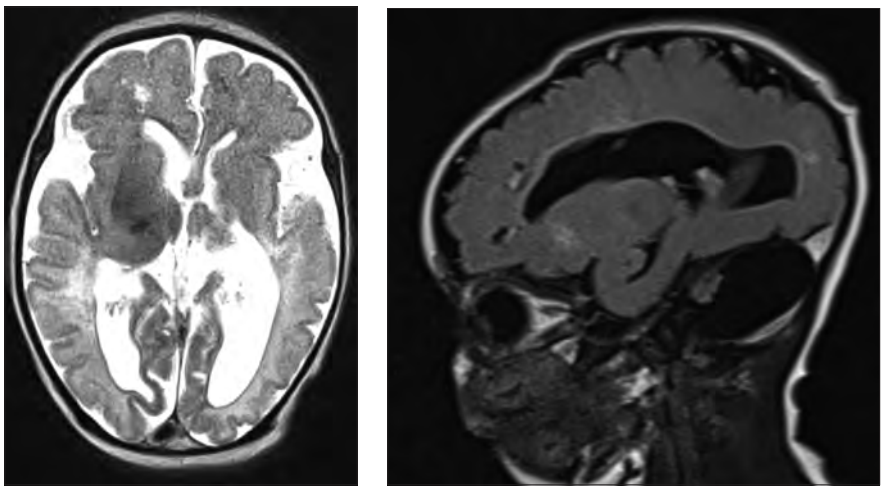


1. ábra: Koponya-MRI: agyi atrophia korai infantilis epilepsziás encephalopathia 44-es típusában

2. eset

A 36. hétre, 2310 g súllyal született fiúnál megszületést követően intrauterin vírusinfekció gyanúja merült fel, mert microcephaliát és kétoldali cataractát észleltünk. A koponya-MRI corpus callosum és cerebellum agenesiát, valamint schizencephaliát igazolt. 7 hónapos korban hypsarrhythmiát detektáltunk, ezért kombinált antiepileptikus kezelést (vigabatrin, valproát), ismételt ACTH-kúrát kapott, de nem vált rohammentessé. 13 hónapos korban apnoe miatt hospitalizáltuk, 15 hónapos korában folyamatos rohamai voltak flexiós spasmussal, ezen kívül súlyos pszichomotoros retardációt, tetraparesist, microcephaliát és inkoordinált szemmozgásokat észleltünk. 1,5 éves korban otthonában hunyt el.

A gyermeknél részletes klinikai kivizsgálás történt, a kezdetben leginkább felmerült intrauterin infekciót az elvégzett szerológiai vizsgálatok nem támasztották alá. A koponya-MRI-n látott központi idegrendszer fejlődési rendellenesség (schisencephalia) *(2. ábra)* és a congenitalis cataracta alapján egy konkrét gén, a *COL4A1* gén mutációja merült fel, de mivel a klinikum és a képalkotó vizsgálatok alapján minden más lehetőség sem volt kizárható, ezért klinikai exom szekvenálást végeztünk, aminek segítségével 4813 gént analizáltunk. Ennek során fenti génben *de novo* formában heterozigóta mutációt detektáltunk, amelyet a szakirodalomban még nem írtak le: c.21141G>A (p.Gly714Asp). A mutáció patogenitását támasztja alá annak hiánya a nagy populációs adatbázisokban, a predik-

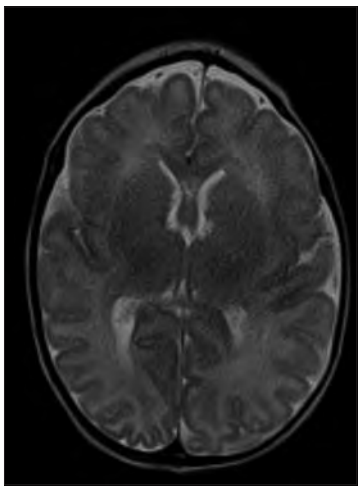


2. ábra: *Koponya MRI: corpus callosum és kisagyi agenesia, valamint schizencephalia COL4A1 heterozigóta mutációt hordozó betegünknél*

ciós algoritmusok, az érintett reziduum filogenetikai konzerváltsága, a mutáció *de novo* volta és az irodalomban e mutációs helyhez közeli, szintén glicin aminosavat érintő variáns hordozójának megegyező fenotípusa (p.Gly708Val, *Smigiel et al,* 2016). A szülők következő születendő gyermekeinél alacsony kockázatot lehet meghatározni, de a ritka germinális mozaicizmus lehetősége fennáll.

3. eset

A 32. hétre, 1490 g súllyal született fiúnál microcephaliát és arc-dysmorphiát (hosszúkás fejforma, prominens homlok, keskeny bitemporalis átmérő, enyhe hypertelorismus, előre álló orr-rések, telt orrgyök, gótikus szájpad, micrognathia, széles száj, lefelé görbülő szájvonal) észleltünk. Choanaszűkület miatt átmenetileg szondatáplálást igényelt. Kardiológiai vizsgálat ASD II mellett a jobb oldali szívfél megnagyobbodását mutatta. Neurológiai vizsgálat generalizált izomhypotoniát írt le. Koponya-MRI úgynevezett „symplified gyral pattern" képet detektált. Vírusszerológiák negatívak lettek. Mély szaturációeséssel járó apnoék/rohamok jelentkeztek, és – bár az EEG ismételten sem mutatott kórosat – valproat kezelést indítottunk, amely mellett a rohamok megszűntek. Szemészeti vizsgálat mindkét oldalon maculatájra is ráterjedő pigmentkicsapódásokat és divergáló strabismust talált. Hallásvizsgálat bal oldalon nem mutatott ki hallást.



3. ábra: *Koponya MRI: „symplified gyral pattern" (a girizaltság a normálistól elmarad) White–Sutton-szindrómában*

Korai csecsemőkorban molekuláris genetikai vizsgálattal a DiGeorge-szindróma kizárásra került. A koponya-MRI-képen látott corticalis eltérés alapján primer microcephalia merült fel, amely egy genetikai szempontból heterogén idegfejlődési rendellenesség, ezért teljes exom szekvenálásra kértünk egyedi NEAK engedélyt. A Genomediagnostics Nijmegen Laboratóriumban a *POGZ* génben heterozigóta mutáció igazolódott: c.2590C>T(p.Arg 864*). A mutáció a nagyon ritka White–Sutton-szindrómát (OMIM 616364) okozza, és irodalmi adatok alapján újonnan alakul ki. A szülők vizsgálata ez irányban folyamatban van. A White–Sutton-szindrómát megkésett pszichomotoros fejlődés, izomhypotonia, microcephalia és dysmorphia jellemzi. Lehet szívfejlődési rendellenesség és szemészeti eltérés. Az epilepszia korai gyermekkorban jelenhet meg. Amennyiben a „de novo" mutáció igazolásra kerül, alacsony kockázatot lehet meghatározni következő várandósságokra vonatkozóan, a germinális mozaicimus lehetősége miatt prenatális diagnosztika felajánlható.

Következtetések

A korai infantilis epilepsziás encephalopathia, a COL4A1-asszociált agyi kisérbetegség és a White–Sutton-szindróma olyan diagnózisok, amelyeket csak genetikai vizsgálattal lehet felállítani. Korai életkorban megjelenő epilepszia esetén javasolt a genetikai kivizsgálás elindítása, amennyiben egyértelmű környezeti tényező (pl. intrauterin infectió vagy perinatalis károsodás) nem igazolódik. Számos epilepszia-szindrómát (pl. West-szindróma) nem lehet egyetlen gén hibájához kötni, a háttér-

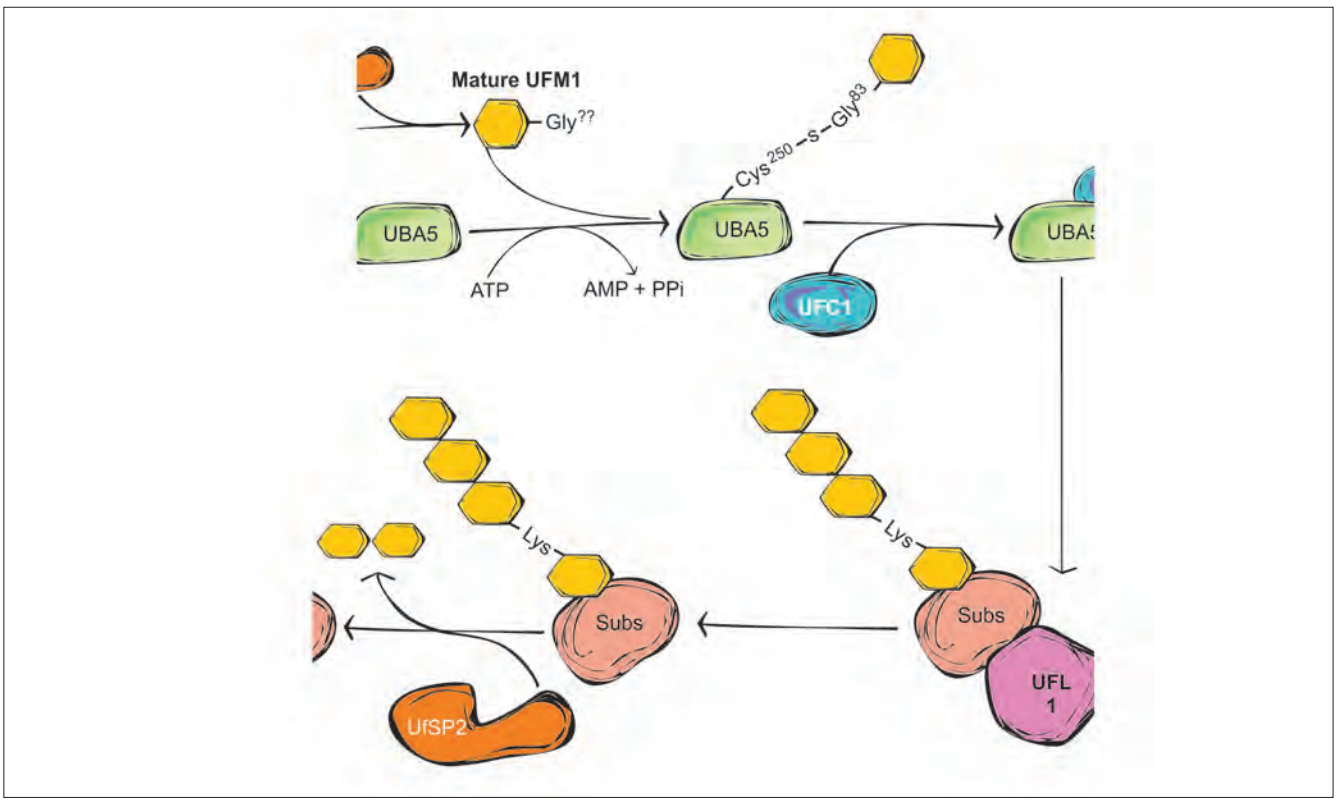
ben genetikai heterogenitás áll. Ilyenkor csak génpanel vizsgálattal vagy teljes exom szekvenálással juthatunk pontos diagnózishoz. A pontos genetikai diagnózis pedig a genetikai tanácsadás alapja, enélkül csak teljesen bizonytalan kockázatot mondhatunk.

Első esetünknél a klinikai kép elemzése döntő fontosságú volt. Eredetileg West-szindróma volt a klinikai diagnózis, de az ismételt anamnézisfelvétel kiderítette, hogy a gyermeknél már néhány hetes életkorban volt jellemző tünet, amely nem jellemző a West-szindrómára. Az első koponya-MRI-képek késői mielinizációra, a későbbi atrofizálódás pedig egy progresszív agyi folyamatra utalt, amely jellemző az EIEE 44-es típusra. Ezt az epilepszia-szindrómát nem jellemzi dysmorphia. Az *UBA5* gén egy aktiváló enzimet kódol (8, 9), amely egy ubiquitinszerű fehérjére (Ufm1: ubiquitin-fold modifier 1) hat. A kórokozó mutáció tönkreteszi az úgynevezett „UFMylation" folyamatát *(4. ábra)*, amely azt jelenti, hogy Ufm1 kovalens kötéssel kötődik a target fehérjéhez. A kóros Uba5 enzimműködés végül is abnormális endoplazmatikus retikulum struktúrához vezet. A kolinerg neurotranszmisszió károsodik, amely magyarázatul szolgál a terápiarezisztens epilepszia kialakulásához. Az Ufm1-kaszkád folyamatának tanulmányozásához az alap- és daganatkutatásban számos forrást találunk (10).

Második esetünknél a *COL4A1* gén mutációi agyi stroke-ra hasonlító és szemészeti eltéréssel járó klinikai képet okoznak (Brain small vessel disease with or without ocular anomalies, OMIM175780), akárcsak egy intrauterin infekció (11). A IV-es típusú kollagén alfa-láncát kódoló gén mutációja specifikusan egy glicin helyettesítését jelenti másik aminosavval. Ez az aminosavcsere megakadályozza a kollagénláncok kapcsolódását és normális IV-es típusú kollagén kialakulását, amely a basalis membrán megfelelő szerkezeti felépítéséhez kell. Az adott szövet (pl. ér) elvékonyodik, fragilissá válik.

A harmadik eset pedig arra példa, hogy egy ritka genetikai szindrómánál érdemes úgy megkérni a széleskörű genetikai vizsgálatot, hogy teljes pontossággal leírjuk a látott klinikai képet. A White–Sutton-szindróma (12) esetén a koponya-MRI-felvétel hasonlíthat egy genetikailag heterogén betegségcsoportéra (a „symplified gyral pattern"-t primer microcephaliák kapcsán írták le), de emellett egyéb tünetek is megjelennek, mint ahogy betegünkben is dysmorphia, szívfejlődési rendellenesség, szemészeti eltérés volt megfigyelhető. Utóbbi két betegünknél az epilepszia magyarázatának a súlyos strukturális agyi elváltozásokat gondoljuk, hiszen mind a schizencephalia, mind a girifikációs zavar azok között az elváltozások között szerepel, amelyek gyakran társulnak epilepsziával.

A legtöbb külföldi és hazai laboratórium, amely újgenerációs szekvenálást végez, részletes klinikai leírást kér a vizsgálathoz. A ma már ismerten több mint 20 000 génből és számtalan variánsból kivá-



4. ábra: Az *UBA5* génnek szerepe van az „UFMylation" folyamatában

lasztani a kórokit, ilyen fejlett technológia mellett is nagy kihívást jelent. Néhány évvel ezelőtt lehetett hallani olyan véleményt, hogy a klinikai vizsgálatok el fogják veszteni jelentőségüket a „genetikai technológiai forradalomban". Véleményünk szerint viszont egy jól megválasztott konzílium, egy pontos neurológiai státusz, egy nagy szakértelemmel elemzett koponya-MRI-felvétel, egy megfogalmazott összbenyomás ma is szükséges a genetikai diagnózishoz. Még ha tudjuk, hogy van olyan epilepsziás beteg, akinél jelen tudás szerint a legnagyobb erőfeszítések ellenére sem jutunk pontos diagnózishoz, érdemes megfontolni megfelelő indikációval az NGS vizsgálatokat.

*

A neurogenetika korunk egyik legizgalmasabb orvosi területe, és ezen belül is az epilepsziakutatáson és a hozzá kapcsolódó gyógyszerfejlesztéseken nagyon nagy hangsúly van. A következő évek lehetőségei a már bemutatott módszereken is túlmutatnak, a teljes genom szekvenálás, az RNS-vizsgálatok segíteni fognak, hogy a ma még diagnosztizálatlan neurológiai esetek is megfejthetők legyenek.

Summary

Rare genetic causes in the background of infantile epilepsy

Beatrix Elmont et al; Hospital of Zala County, Paediatric Ward

Introduction: *Next generation sequencing plays important role in the etiological diagnostics of epilepsy. Gene panels and whole exome sequencing are dedicated to examine these paediatric cases.*
Case reports: *Presented patients are common from the point of view that epilepsy started in infancy and their psychomotor development was severely retracted. From clinical examinations brain MRI provided the most valuable informations before genetic diagnostics. Different monogenic epileptic syndromes were diagnosed in these cases.*
Conclusion: *Genetic diagnosis in epilepsy syndromes today doesn't mean new possibility for therapy in most of the cases, however, some suggestion in connection with special gene mutations can help in choosing proper antiepileptic treatment. The main importance of genetic diagnosis is in prognostic evaluation and the knowledge of the mode of inheritance.*

KEYWORDS next generation sequencing, infantile epilepsy, brain MRI, mode of inheritance

Irodalom

1. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet. 1995; 11(2): 201-3.
2. Reid CA, Berkovic SF, Petrou S. Mechanisms of human inherited epilepsies. Prog Neurobiol. 2009; 87(1):41-57.
3. Bene J, Hadzsiev K, Komlósi K, és mtsai. De novo SCN1A géndeletio terápiarezisztens Dravet szindrómában. Orv Hetilap. 2015; 156(49): 2009-12.
4. Dunn P, Albury CL, Maksemous N, et al. Next Generation Sequencing Methods for Diagnosis of Epilepsy Syndromes. Front Genet. 2018; 9:20.
5. Nashabat M, Al Qahtani XS, Almakdob S, et al. The landscape of early infantile epileptic encephalopathy in a consanguineous population. Seizure. 2019; 69: 154-72.
6. Halász Péter, Fogarasi András. Epilepszia esetkönyv. Garbo Kiadó, 2010.
7. Nagy E, Herbert Z, Péter I, et al. The usefulness of MRI Classification System (MRICS) in a cerebral palsy cohort. Acta Pediatr. 2020; in press
8. Colin E, Daniel J, Ziegler A, et al. Biallelic variants in UBA5 reveal that disruption of the UFM1 cascade can result in early-onset encephalopathy. Am J Hum Genet. 2016; 99:695-703.
9. Muona M, Ishimura R, Laari A, et al. Biallelic variants in UBA5 link dysfunctional UFM1 ubiquitin-like modifier pathway to severe infantile-onset encephalopathy. Am J Hum Genet. 2016; 99: 683-694.
10. Wei Y, Xu X: UFMylation: A Unique & Fashionable Modification for Life. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2016; 14(3):140-6.
11. Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. Genet Med. 2015; 17: 843-53.
12. White J, Beck CR, Harel T, et al. POGZ truncating alleles cause syndromic intellectual disability. Genome Med. 2016; 8:3.

Útravaló tudnivaló

- Ha a gyermekgyógyász, gyermekneurológus környezeti tényezőt tud is valószínűsíteni okként (de nem tudja bizonytani), mindenképpen kérjen genetikai konzíliumot csecsemőkorban jelentkező epilepszia esetén.
- Az epilepszia genetikai háttere rendkívül heterogén, még akkor is, ha csak a monogénes formákat tekintjük, és nem vesszük számításba a kromoszomális strukturális elváltozások mellett megjelenőket.

- Magyarországon egyedi NEAK kérvény alapján idén nyártól teljes exom szekvenálás kérvényezhető az egyetemi genetikai intézetekben, amely egy régóta vágyott lehetőség minden genetikai tanácsadással foglalkozó szakember számára.

Tesztkérdések

1. A csecsemőkorban megjelenő epilepszia hátterében genetikai heterogenitás van. Mit jelent ez a klinikai genetikában használt fogalom: „genetikai heterogenitás”?
a) Az epilepsziát a gén egyik allélján található elváltozás, úgynevezett heterozigóta mutáció okozza.
b) Az epilepsziás gyermek szülei heterozigóták, és születendő gyermekeik 25%-os kockázattal öröklik a betegséget.
c) A klinikai kép hátterében több gén eltérése állhat.
d) A beteg gyermek mindenképpen compound heterozigóta.

2. Az alábbi lehetőségek közül melyik az a klinikai kivizsgálás összeállítás, amelyet leginkább választana az infantilis epilepsziás gyermek genetikai vizsgálata előtt?
a) EEG – szérumlaktátszint – hasi UH – szemészet
b) Anyagcsere-laborok – EEG – szemészet – koponya-MRI
c) Echokardiográfia – koponya-CT – liquorlaktátszint – EEG
d) Koponyaröntgen – EEG – liquorfehérje-szint – hasi MRI

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

A sóklíma technológiákról népszerűen

A krónikus obstruktív hörgő kórképek kezelésére a ’90-es évek elejétől lendült neki igazán a sóbányák mikroklímájának modellezését célzó sóklíma technológiák alkalmazása. (A Népjóléti Minisztérium delegációja először 1990 szeptemberében tanulmányozta Aknaszlatinán az ezirányú tudományos tevékenységet.) Éppen az azóta kialakult kínálati „piac” sokszínűsége teszi szükségessé és időszerűvé az egyes eljárások összehasonlítását.
A sóklíma minőségének jellemzői: a sószemcsék mérete (csak az 5 µm alatti szemcsék juthatnak be a kishörgőkbe), a hatóanyag páratartalma, az egységnyi légtérre jutó hatóanyag mennyisége, az elektromos töltöttség foka, a klímaterem levegőjének páratartalma, a légáramlás sebessége és az egységnyi légtérben található szaprofit flóra mennyisége. Ezen elvárások megléte vagy hiánya jelzi az egyes technológiák minőségét.
A legismertebb eljárások és jellemzőik:

- **Sóoldat párologtatása** párologtató edényekből: a belélegzett hatóanyag legalább 95% páratartalmú, ezért belégzéskor kitapad a légutak falán, így kis hatékonysággal jut le a légutak terminális szakaszaiba.
- **Sóoldat beporlasztása** a klímaterem légterébe: ugyanúgy, mint fentebb.
- **Sórétegeken átfújatott levegőáram**: kezdetben a nagyobb szemcsék felületéről finom sóport fúj be, de a továbbiakban erősen kérdéses a hatóanyag előállítása, mert a lamellák közötti sóréteg soha nem fogy el.
- **Ömlesztett só alkalmazása:** ebben játszanak vagy sétálnak a betegek: hátránya, hogy a légtérben folyamatosan jelen vannak az 5 µm feletti szemcsék, melyek belégzése elzárja a kishörgők bemeneti nyílását, így akadályozza a finomabb szemcsék bejutását.
- **Ismételt klíma generálás:** mivel a befújás gyakori (10–15 percenkénti), folyamatosan belélegzik a betegek a túlméretes szemcséket is. Lásd: mint az előző.

Fenti eljárások közös jellemzője, hogy a minőségi mutatókra vonatkozóan nincs adat, és nem rendelkeznek terápiás leírással, így az ellenjavallatokat sem ismertetik.
Sóbánya mikroklíma: valódi só aeroszol, de meglehetősen magas páratartalommal, és viszonylag kevés (2–2,5 mg/m^3) hatóanyaggal. Ezért egy kúra 20 napon át napi 6 órás tartózkodással javasolt. Helyhez kötött, így idő- és költségigényes.

- **Sótéglákból épített és sófalas klímatermek**: sófalakból egyetlen szem hatóanyag sem kerül a légtérbe, mint ahogy a sóbányák hatóanyaga sem a több ezer négyzetméternyi sófalból származik, hanem a bányászati munkálatok során a „padlózaton” lerakódott finom sópor sétálás, mozgás általi levegőbe emeléséből. Ezen klímatermek valamely „sótermelő” eljárással komplettálandók, hogy hatóanyag is legyen a légtérben.
- **Speciális aeroszol technológia:** magas hőmérsékletre hevített, abszolút száraz sót aprít fel extrém fordulatszámon, így az aeroszol diszperzitása és elektromos töltöttsége is ideális, a hatóanyag mennyisége pedig 8 mg/m^3. A szaprofita flóraszám mindösszesen 100–150 (!) db/m^3. A betegek a friss klímakészítést követően 20 perc „pihentetés” után léphetnek a klímaterembe, miután a nagyobb szemcsék leülepedtek. A sószemcsék mérete 90%-ban 5 µm alatti, és a klíma 180(!) percig stabil marad. A hőmérséklet és légnyomás normális, a páratartalom 60% alatti.

A terápiás eljárás leírásai szerint az ambulanter kezelések kúraszerűek és egyénre szabottak, életkortól, betegségtől és annak súlyosságától függően. A javasolt kezelések száma 20–24 kezelés/kúra. A retrospektív vizsgálati eredmények szerint jelentős a beteg-nyereség: csökken vagy elmarad a gyógyszerszükséglet, a rohamok időtartama, gyakorisága és súlyossága, a szükséges injekciók száma, a betegség miatt mulasztott óvodai, iskolai napok száma, társadalmi kihatásaként pedig a szülők táppénzes napjainak száma.
Ez a technológia és terápiás eljárás orvostudósok szabadalmának továbbfejlesztett változata, és ma a világszínvonalat jelenti. Óvodai, iskolai alkalmazásával lehetővé válna, hogy generációk nőjenek föl ezen népbetegség nélkül!

Hajdúszoboszló, 2020 októbere

Bozóky Dénes
Asthma Rehabilitációs Centrum (AREC) Kft. ügyvezetője

Csecsemőkori Pompe-kór

Merő Gabriella dr.[2], Elmont Beatrix dr.[1], Németh Gyöngyi dr.[1], Harmath Vera dr.[1], Gárdos László dr.[1], Balku Enikő dr.[2], Dezsőfi Antal dr.[3]

[1] Zala megyei Szent Rafael Kórház, Csecsemő- és Gyermekosztály, Zalaegerszeg (Igazgató: Halász Gabriella dr.)

[2] Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Jósa András Oktatókórház Nyíregyháza Gyermekosztály (Osztályvezető: Dicső Ferenc dr.)

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

LEVELEZÉSI CÍM:
Merő Gabriella dr.
4400 Nyíregyháza Szent István u. 68.
E-posta: dr.mero.gabriella@szszbmk.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évtizedben jelentős előrelépések tapasztalhatók az öröklött anyagcsere-rendellenességek, különösen a lizoszomális tárolási betegségek diagnosztikája, kezelése területén. Esetismertetéseinkben négy, csecsemőkori klasszikus Pompe-kóros gyermek kórtörténetét szeretnénk bemutatni. A prezentációs tünetek felvetették a betegség gyanúját, a diagnózist az alacsony α1,4-glükozidáz (GAA) enzim aktivitás alapján állítottuk fel, melyet minden esetben a genetikai vizsgálat erősített meg. 2006 óta van lehetőség enzimpótló terápiára. A korai felismerés lényegesen nagyobb terápiás sikert eredményez.

KULCSSZAVAK lizoszóma, cardiomyopathia, izomhypotonia, enzimpótló terápia

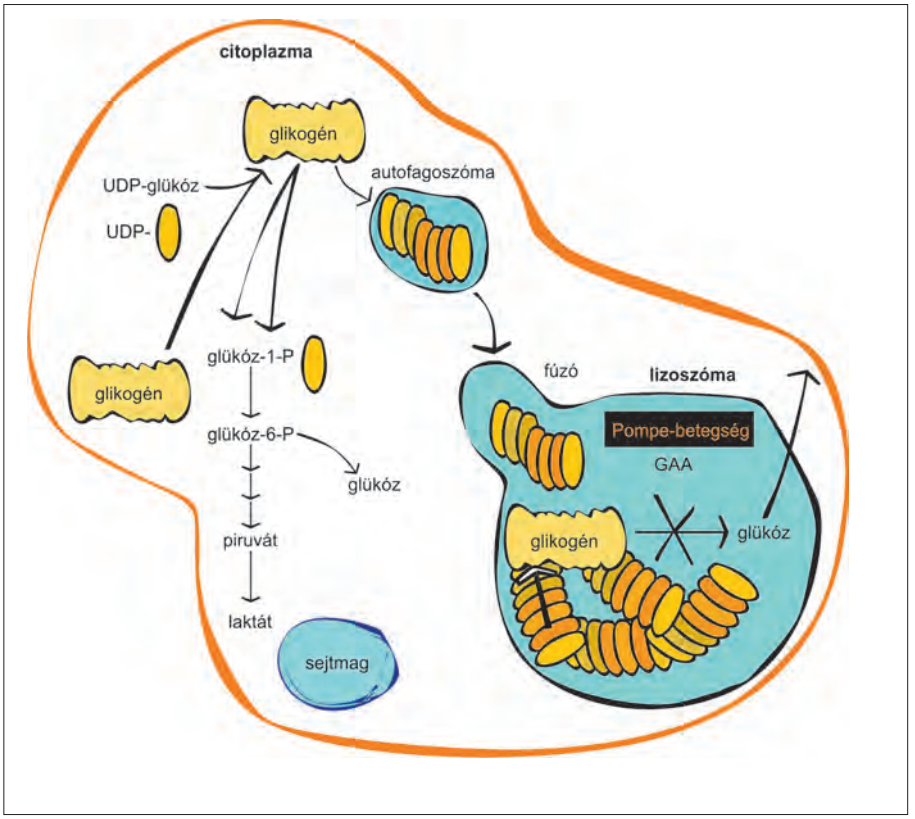
Bevezetés

A Pompe-betegség egy autoszom recesszív módon öröklődő lizoszomális tárolási betegség, súlyos metabolikus myopathia, melyet az acid („savas") alfa-glükozidáz (GAA) enzimet kódoló gén mutációja okoz. Ez az enzim bontja le a glikogént a lizoszóma savas közegében. Az enzim hiánya vagy elégtelen működése a glikogén felszaporodását idézi elő a szövetekben, melyek közül a szívizomzat és a vázizomzat érintett a legsúlyosabban *(1. ábra)*. A betegséget „II-es típusú glikogéntárolási betegség" (GSDII) vagy „savi maltáz deficiencia" néven is említik. Becsült incidenciája 1:40 000.

A klinikai fenotípusok a betegség életkori megjelenésében, a lefolyás súlyosságában és a szervi érintettségben különböznek egymástól. A klinikai lefolyás nagyban függ a mutáció típusától és a reziduális GAA enzim aktivitási szinttől. A *GAA* gén lokalizációja a 17q25.2-q25.3, napjainkban már több mint 900 mutációt ismernek (1, 2).

A betegség kialakulásának patogenezisében egy másik, úgynevezett autofág diszregulációt is leírtak. Az autofágia egy lizoszomális degradációs útvonal, feladata az elavult sejtalkotórészek újra hasznosítása és a sérült sejtorganellumok és fehérje aggregátumok eltávolítása. A Pompe-kórban a kation független M6P-receptorok abnormális újra feldolgozását eredményezi, mely glikogénfelhalmozódáshoz és elsősorban a vázizom sejtszerkezetének károsodásához vezet. Döntően ezzel magyarázható a simaizom-érintettség is (3, 4).

Klinikai formáit tekintve klasszikusan két nagy csoportot különíthetünk el a tünetek életkori kezdete és a cardiomyopathia (CM) megléte, illetőleg hiánya alapján. A legsúlyosabb a „klasszikus" *csecsemőkori* kezdetű *„infantilis" Pompe-kór* (IOPD). A reziduális GAA aktivitási szint <1%. A tünetek egyéves kor alatt indulnak, jellemzően cardialis tünetek kerülnek korábban felismerésre: rapidan progresszív hypertrophiás CM (HCM), bal kamrai kiáramlási obstrukció, majd ezt követik a szintén gyorsan romló vázizomtünetek: hypotonia, kifejezett gyengeség, légzészavar, mely a betegség természetes lefolyása szerint korán légzéstámogatást igénylő állapothoz vezet. A fentiekhez társul az evészavar, macroglossia, hepatomegalia, a mozgásfejlődés késése, megrekedése. A kezeletlen gyermekek csupán elenyésző százaléka éri meg az egyéves kort, a halál oka csaknem minden esetben keringési és légzési elégtelenség. A csecsemőkori kezdetű Pompe-betegek egy részében a tünetek az első két életévben kevésbé súlyos cardiomyopathiával vagy esetenként csak hypotoniával indulnak, ez az alcsoport a „nem klasszikus" IOPD, itt a természetes betegséglefolyás a korai gyermekkorban vezet légzési elégtelenséghez.



1. ábra: A Pompe-kór vázlatos patomechanizmusa (GAA: savas alfa glükozidáz) (12) (*Nina Raben* engedélyével)

Kevésbé súlyos és progresszív a *késői kezdetű Pompe-betegség* (LOPD) – *juvenilis* (>1 év <18 év) és *felnőttkori* (>18 év) forma, mely klinikai tünetei egy éves kor után bármely életkorban jelentkezhetnek. A reziduális GAA aktivitási szint 1–40% közé tehető. Általában nincs szignifikáns cardialis érintettség, jellemző a proximalis végtagövi izomzat gyengesége. A kórlefolyás lassú, évek alatt vezet járásképtelenséghez és a diaphragma érintettsége következtében légzészavarhoz, orthopnoehoz. Kezelés nélkül a juvenilis kezdetű forma a 2–3. évtizedben válik fatálissá. Tinédzser- és fiatal felnőttkorban segíthet a diagnózisban a korátlagtól elmaradó fizikai aktivitásszint. Társuló tünetek a dysarthria, dysphagia, osteoporosis, scoliosis, alvási apnoe, vékonyrost neuropathia, hallászcsökkenés, gastrointestinalis panaszok, húgyúti és rectalis sphincter zavarok, fájdalom, fáradékonyság. Az arrhythmiák, illetve cerebralis aneurysmák kialakulásának kockázata is magasabb a simaizmok érintettsége következtében. A felsorolt tünetek is a Pompe-betegség multiszisztémás érintettségét hangsúlyozzák (1, 4-7).

A kora csecsemőkorban megjelenő cardialis tünetek és az egyre kifejezettebbé váló vázizomhypotonia észlelésekor komolyan fel kell merüljön az IOPD gyanúja. A diagnózis felállításában segítenek a laboratóriumi eltérések (emelkedett CK, LDH és GOT, GPT), a cardiomegaliát igazoló mellkasröntgen és a CM-t megerősítő kardiológiai szakvizsgálat. A késői kezdetű forma gyanújelei kisgyermek- és fiatalkorban a fokozatosan romló, progresszív végtagövi gyengeség („limb-girdle" típusú myopathia). A diagnosztikus vizsgálatok közül az EMG lehet informatív. Izom-MR a szerkezeti eltérések felismerésében, a kiterjedés meghatározásában, illetve, ha szükséges izombiopsia, a lokalizáció pontosításában játszhat szerepet. A légzésfunkciós vizsgálatok a diaphragma érintettségét igazolhatják. A diagnózis megerősítéséhez szükséges a GAA enzim aktivitás mérés, melyet végezhetnek fehérvérsejtekben szárított vércseppmintából, fibroblasttenyészeten vagy izombiopsiás mintából. Hazánkban szárított vércseppmintából a SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Anyagcsere laboratóriumában történik a GAA enzim aktivitás meghatározása. Napjainkban már a diagnózis alkotáshoz elengedhetetlen a genetikai vizsgálat. A genetikai vizsgálat információt ad a fenotípus-genotípus összefüggésről és néhány esetben segíthet előre megbecsülni a CRIM státuszt (CRIM = „cross reactive immonologic material"), azaz a reziduális endogén GAA-termelés mennyiségét. A GAA génben két transz-helyzetben lévő patogén mutáció jelenléte igazolja a diagnózist *(1. táblázat)*. Pozitív családi anamnézis, ismert mutáció esetén praenatalis diagnoszika lehetséges (1, 4-7).

Csecsemőkorban számos ritka betegség jelentkezhet CM, hypotonia, myopathia tüneteivel *(2. táblázat)* (5).

Esetismertetések

Eset I.

II/I várandóságból, 39. gestatiós hétre, 3450 g-mal intra uterin asphyxia veszélye miatt sectióval született. Adaptációja zavartalan volt. Nyaki és háti hypotonia miatt neurohabilitációs tréninget kezdtek, bal oldali csípőluxáció miatt Pavlik-kengyelt viselt. 3–3,5 hónapos korban észlelték súlystagnálását és mozgásszegénységét. 4,5 hónapos korban exsiccatio és generalizált hypotonia miatt került

1. táblázat: A csecsemőkori Pompe-kór kivizsgálási algoritmusa

	Cardiovascularis	Pulmonalis	Neurológiai	Gastrointestinalis
Tünetek	CM, CHF, arrhythmia, SVT szívelégtelenség	gyakori légúti infekciók, RDS	hypotonia, pszichomotoros fejlődési zavar	gyarapodási zavar, etetési zavar
Fizikális vizsgálat	szívzörej, galopp ritmus, cardiomyopathia (CM, HCM, DCM)	horkoló légzés, nehézlégzés, orrszárnyi légzés, gyengült légzési hang	„floppy baby", békaláb tartás motoros fejlődés elmarad, gastrocnemius hypertrophia	nagy nyelv, nyitott száj, myopathiás arc, gyarapodási zavar, gyenge szopás, ~ nyelés

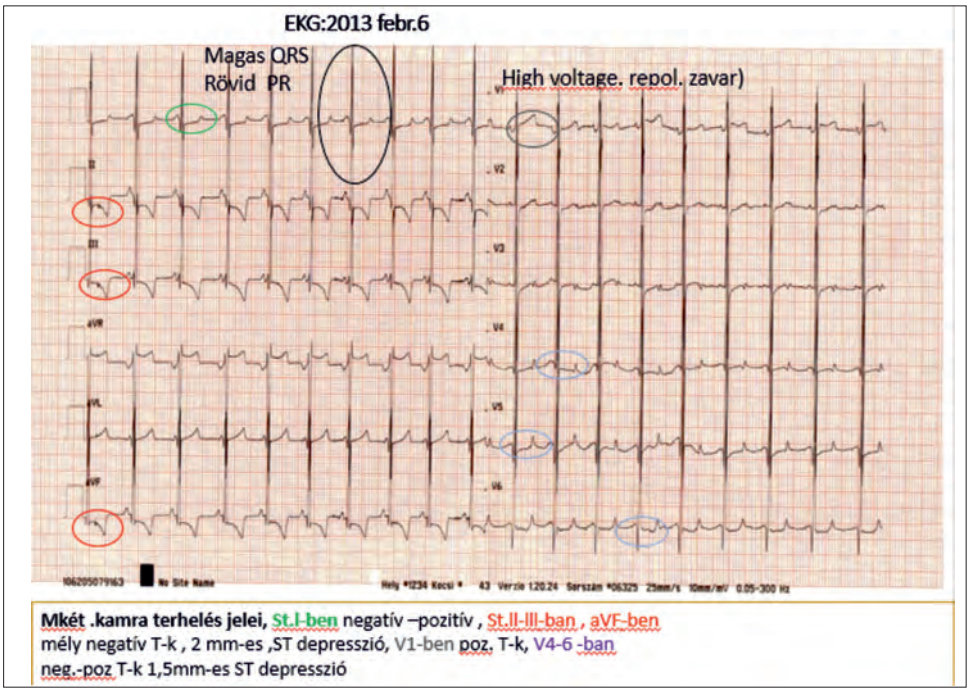
Eszközös és labor-vizsgálatok	**Mellkasröntgen:** cardiomegalia, **EKG:** R↑↑, rövid PR, széles QRS **Echo:** CM, EMG: myopathia	**Se:** CK↑,GOT↑,GPT↑,LDH↑, Glc4 (vizelet) **GAA aktivitás:** szárított vércsepp	**GAA van:** nyomonkövetés – erős klinikai gyanú **GAA nincs:** megerősítő vizsgálatok – definitív diagnózis
Konfir-málás	**ENZIMDIAGNOSZTIKA** GAA-meghatározás fibroblast- vagy izombiopsiás mintából („gold standard")	**SZÖVETTAN** emelkedett lizoszomális glikogén vakuolizált sejtek	**GENETIKA** GAA mutáció analízis

Rövidítések: CM: cardiomyopathia, HCM: hypertrophiás CM, DCM: dilatatív CM, CHF: kongesztív szívelégteleség, SVT: supraventricularis tachycardia, Glc4: vizelet-glükóz-tetraszacharid, RDS: respirációs distress

2. táblázat: A csecsemőkori Pompe-kór differenciáldiagnózisa

Kórképek	Tünetek
Werdnig–Hoffman (SMA1)	hypotonia, progresszív proximális myopathia, hiányzó ínreflexek
Hypothyreoidismus	hypotonia, macroglossia
Endocardialis fibroelastosis	légzészavar, etetési nehézség, cardiomegalia, szívelégtelenség
Myocarditis	cardiomegalia
Congenitalis muscularis dystrophia	súlyos hypotonia, izomgyengeség
Glikogéntárolási betegségek (IIIa, IV)	cardiomegalia, myopathia, CK ↑
Mitokondriális és légzési lánc betegségek	hepatomegalia, izomgyengeség, cardiomegalia, CK ↑
Danon-betegség	cardiomegalia, cardiomyopathia, myopathia, vacuolákban glikogént tárol
Idiopathiás hypertrophiás cardiomyopathia	biventricularis hypertrophia
Peroxiszomális betegségek	hypotonia, hepatomegalia

kórházba, ahol emelkedett CK- és májfunkciós értékeket, mellkasfelvételen cardiomegaliát találtak. Ekkor kerül osztályunk gyermekintenzív részlegére. Felvételkor súlyos generalizált hypotoniát (floppy baby), mérsékelt tachypnoét, erőtlen sírási hangot, hepatomegaliát, macroglossiát, nyitott szájat találtunk. Szondatáplálást igényelt. Kardiológiai szakvizsgálat hypertrophiás CM-t igazolt (EKG-n mk. kamra terhelés jeleit láttuk, lásd *3. ábra*). Genetikai vizsgálattal SMA, dystrophia myotonica, congenitalis izomdystrophia, congenitalis myopathia került kizárásra. Szárított vércsepp vizsgálat GAA enzim szintje 0,2 mmol/l/h volt ismételten is (csecsemőkor:4,9–31,2 mmol/l/h) A Pompe-kór diagnózisát a genetikai vizsgálat erősítette meg: GAA – compound heterozigóta mutáció (Ex.10 c.1465G> A p.D4 89N és Ex11 c.1564C> G p.P522A – mindkettő missense mutáció). CRIM-státusz pozitív. Az enzimpótló terápiát 5,5 hónapos korban tudtuk elindítani. 20 mg/ttkg/2 hét Myozyme adását kezdtük, mely mellett 5 hónap múlva minden kezeléskor allergiás bőrreakció jelentkezett, ezért ezt követően antihisztamin és methylprednisolon premedikációval kezdtük el a kezeléseket. Másfél éves korában 10 kezelést Mexikóban kapott, egy alkalommal anafilaxiás reakció kísérte az enzimterápiát. 26 hónappal a kezelés elindítása után az enzimterápiát 40 mg/ttkg/hétre emeltük, mely mellett CM gyógyult, EKG-n repolarizációs zavar megszűnt. Súlyfejlődése lassú



2. ábra: Eset I. EKG-felvétele

volt, a megfelelő kalorizálást magas kalória tartalmú tápszer bevezetésével értük el. Hypotoniája érdemben nem változott, motoros fejlődése lassú volt. Jelenleg 2. osztályos, magántanuló, aktív kerekesszékkel közlekedik, önállóan nem áll fel, járni nem tud, de a triciklit önállóan hajtja.

Eset II.

I/I zavartalan várandóságból, 39. gestatiós héten, medence végű fekvés miatt sectióval, 3630 g-mal, Apgar 9/10 státuszban született. A 2. életnapon szívzörej miatt történt kardiológiai szakvizsgálat, mely CM-t igazolt. A 9. napon dekompenzációs tünetek – hepatomegalia, generalizált oedema – miatt koraszülött intenzív osztályra helyeztük. 3 hetes korban EKG-n a kamrai hypertrophia jelei fokozódtak, jelentős repolarizációs zavar jelent meg, CK-szint emelkedett volt. Kezdeti enyhe axialis hypotoniája fokozódott. Vércseppvizsgálat során GAA-aktivitás 0,0 mmol/l/h volt. A Pompe-kórt megerősítette a genetikai vizsgálat: heterozigóta missense mutáció c.(307T> G); (1493G> C), p.(Cys 103Gly); (Trp498Ser), CRIM-pozitív. Az enzimpótló kezelést az engedélyezés kézhez vételét követően 6 hetes korban tudtuk elkezdeni, jelenleg 10 hetes, a kezdő dózis 10 mg/ttkg és a céldózis 40 mg/ttkg/hét .

Eset III.

Első, IVF terhességből sectióval született 3750 g-mal. Fejlődése egyenletes volt. 4,5 hónapos korában szívzörej miatt utalták kardiológiai vizsgálatra. A szakvizsgálat EKG-eltéréseket (high voltage, repolarizációs zavar) írt le és a myocardium echogenitás fokozódását találta. Ezek alapján felmerült a szívizombetegség gyanúja, ezért a szívizomzatot is érintő anyagcsere-betegségek, myopathiák irányába kezdtük el kivizsgálását. A mellkasröntgen mérsékelt cardiomegaliát igazolt, neurológia vizsgálattal enyhe axialis hypotoniát találtunk, laboratóriumi vizsgálatokban emelkedett GOT-, GPT-, LDH-, CK-szinteket találtunk, szérumlaktát, ammónia, vércukor, pH, vérkép, vesefunkció, ionok normális tartományban voltak. Becker, DMP genetika, anyagcsereszűrés negatív volt. Szárított vércseppmintát küldtünk Budapestre Pompe-betegség irányába, a GAA enzim szintje alacsonynak bizonyult, és az ismételt mintavétel eredménye is hasonlóan alacsony volt (Bécs). A Pompe-kór diagnózisát az elvégzett genetikai vizsgálat erősítette meg: compound heterozigóta mutációt igazolt: c.[-32-13T> G];[1799G> A]. CRIM státusza pozitív. Betegünk mozgásfejlődése 6 hónaposan stagnált, kifejezetté vált a hypotonia a proximalis izomcsoportokban, mozgásfejlesztése indult. Az enzimpótló kezelését 8 hónapos korában kezdtük, ekkor kéthetente 20 mg/kg Myozymet (alfa-glükozidáz) kapott. Mozgásfejlődése a terápia mellett megindult és minimális késéssel közel 2 éves korára a korátlagnak megfelelő átlagot érte el. A terápiás rezsim a következő módon épült fel:16 hónapos kortól 40 mg/kg/2 hét, 20 hónapos kortól 40 mg/kg/hét. Jelenleg 6 éves, nagycsoportos, pszichomotoros fejlettsége korátlagnak megfelelő, 6 perces járásteszt közel 400 m.

Eset IV.

II. várandóságból, I. élő gyermekként a 39. gestatiós héten per vias naturales született 3500 g-mal. 2 hónapos korában lázas állapot miatt került területi kórházba, ahol mérsékelt hepatomegaliát, emelkedett transzaminázértéket észleltek, melyek először vírusinfekció gyanúját vetették fel. Szívzörej miatt történt kardiológiai vizsgálat súlyos HCM-t igazolt. Ezt követően történt szérum-CK-meghatározás, mely emelkedett volt. Pompe-kór gyanúját vetették fel és áthelyezték a nyíregyházi

3. ábra: Eset IV. Mellkasröntgen: cardiomegalia/hepatomegalia

Megyei Kórház Gyermekosztályára. Ismételt kardiológiai vizsgálat során az EKG-n biventricularis hypertrophia, echokardiográfián súlyos, mindkét kamrát érintő HCM ábrázolódott, kiáramlási obstrukció nélkül. Mellkas-röntgenfelvételen mérsékelt cardiomegalia volt látható *(3. ábra)*, neurológiai statusa kornak megfelelő volt, kontroll laborokban emelkedett transzaminázokat, LDH-t és CK-t észleltünk. Acidosis, laktátszint-emelkedés, hypoglykaemia, hyperammonaemia nem volt. A szárított vércseppmintából mért GAA-aktivitást normál tartományban adták meg. Anyagcsereszűrés, aminosav-, acilkarnitin-profil, vizelet-szervessav, Fabry, Gaucher, MPS I, Krabbe irányába végzett enzimaktivitás normális volt. 2,5 hónapos korban májbiopsiát végeztünk, melyen lizoszomális raktározási betegség, mucopolysaccharidosis és glycogenosis lehetősége egyaránt felmerült. 4,5 hó korától SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán is több alkalommal vizsgálták, az addigi vizsgálatokat kiegészítették Niemann Pick A, B, C, Wolman-szindróma irányába, negatív eredménnyel. A szövettani másodvélemény alapján az addigra már extrém súlyos HCM hátterében glikogéntárolási betegséget tartottunk legvalószínűbbnek. A normális GAA leletek ellenére is a klinikai kép egyértelműen IOPD mellett szólt, így a genetikai vizsgálatot indokoltnak és sürgősnek ítéltük meg. Mindeközben az ismételt GAA enzimaktivitás alacsony értéket mutatott, a 4 hónapos kori mintát újra mérve is ugyanarra az eredményre jutottak (0,1 µmol/h: alacsony). A genetikai vizsgálat 7 hónapos korban készült el: homozigóta mutáció (c.(1163_1165delTGG); (1163_1165delTGG) p.(Val388del);(Val388del) – mindkét szülő heterozigóta. 5 hónapos kortól súlygyarapodás leállt, havonta igényelt kórházi kezelést légúti infekciók miatt. HCM extrém súlyossá vált, kombinált gyógyszeres keringéstámogatást igényelt. 6 hónapos kortól gyorsan progrediáló vázizom-hypotonia is tovább rontotta az állapotát. Az enzimpótlás 8 hónapos korban kezdődött el (CRIM-pozitív), a súlyos cardialis állapotra való tekintettel kezdettől fogva 40 mg/ttkg/hét dózisban. 6 hónap enzimkezelés után folyamatos fejlesztés mellett mozgásfejlődése, súlygyarapodása megindult, cardiomegaliája csökkenni kezdett, szívizom hypertrophiája folyamatosan mérséklődött. 16 hónapos korára a gyógyszeres keringéstámogatást leépítettük. Jelenleg szépen fejlődik, ügyesen megy, fut, lépcsőzik. Izomzata még hypotrophiás, önállóan felül, a földön megtámaszkodva kinyújtott térdekkel feláll (Gowers-jel), stabilan kissé szélesebb alapon kacsázva belső talpélen terhelve jár. Enyhe törzsataxia észlelhető. Pszichomotoros fejlődése a korátlagtól még lényegesen elmarad (kognitív és figyelmi működés kb. 3–4 hónappal, a motoros fejlődése 7–8 hónappal). Komplex fejlesztése folyamatos (Vojta-terápia, konduktív fejlesztés).
Betegeink kezdeti és terápia utáni állapotát foglalja össze a *3. és 4. táblázat.*

Megbeszélés, terápia

A Pompe-kór napjainkra kezelhető betegséggé vált. 2006 óta van lehetőség enzimpótló terápiára – Enzyme Replacement Therapy (ERT), rekombináns DNS-technikával állítják elő. Az α1-glükozidáz enzim (Myozyme) intravénásan adandó, jelenleg ez az egyetlen specifikus kezelés. Standard dózis 20 mg/ttkg/2 hét, infúzió formájában. Az exogén enzim lebontja a lizoszómában felhalmozódott glikogént, helyreállítja a lizoszomális GAA-tevékenységet (8). Az ERT megváltoztatta az infantilis Pompe-betegség természetes lefolyását. A hatékony kezelés alapfeltétele a korai diagnózis alapján elindított ERT. Ennek hatására 99%-ban csökkent a mortalitás, 92%-ban csökkenti az invazív és 88%ban bármely légzéstámogatás szükségességét. A CM 94–100%-ban javulást mutat, 81%-ban normális a szomatomentális fejlődés. A betegek 61%-a megtanul járni, fel tud állni, de van, aki csak ülni, illetve forogni, de sajnos előfordul, hogy a motoros fejlődés nem indul be. Azokban az országokban, ahol bevezetésre került az újszülöttkori szűrés, lehetőség van arra, hogy korán (preszimptomás időszakban), akár már 2 hetes kor körül elinduljon az ERT. Ezen betegpopulációban 100 % a ventilációmentes túlélés és 100%-os az önálló járás és a normális mentális fejlődés (9, 10). A kezelés sikerességét alapvetően meghatározza a beteg kezdeti CRIM státusza, mely prediktív tényező az ERT-re adott immunválaszt illetően. A CRIM-

negatív betegek szervezete nem termel endogén GAA fehérjét, ezért magas a kockázat, hogy ERT-re erős antitestválasz jön létre. Ezek az IgG ellenanyagok csökkenthetik az izomerőt, tüdőfunkciót valamint az általános és lélegeztető gép nélküli túlélést. Az ERT-re adott antitestválaszok túlérzékenységi reakciókat is okozhatnak (11). A klinikai gyakorlatban immunmoduláns terápiával (rituximab, methotrexat, iv. immunglobulin) kiegészítve csökkenthetők az allergiás reakciók CRIM-negatív betegeknél. A betegeknek életük végéig szükségük van az enzimpótló terápiára.

Az újgenerációs ERT-avalglukozidázzal jelenleg folynak a vizsgálatok (fázis-III), ötször hatékonyabb, kevésbé immunogén és jobb a mellékhatásprofil.

Mivel az ERT megváltoztatja a betegség természetes lefolyását, egyéb társuló tünetek megjelenésével is számolnunk kell, úgymint kognitív elváltozások, hallásvesztés, dysphagia, bulbáris tünetekkel járó agytörzsi érintettség, reziduális izomgyengeség. A terápia során elindított rehabilitáció célja az elvesztett tevékenységek visszaállítása, állapot rögzítés, illetve a progresszió csökkentése. Multidiszciplináris csapatban lehetünk csak hatékonyak. Félévente kardiológiai, pulmonológiai, ortopédiai, neurológiai és általános belgyógyászati vizsgálat ajánlott. Az izomgyengeség befolyásolja a tüdő- és légzésfunkciót, az orális motoros tényekedéseket, a cardiorespiratoricus rendszert és a nagy és finommotoros mozgásokat. A már károsodott izmok nem képződnek újra, ezért nagyon fontos a korai kezelés elindítása, még a súlyos maradandó károsodás kialakulása előtt. Ennek alapja – amíg nem lesz újszülöttkori szűrés –, hogy gondoljunk rá és gyanú estén végezzük el az enzimaktivitás vizsgálatot szárított vércseppből.

3. táblázat: Betegeink kezdeti tünetei

Eset	Szívzörej	CM/ HCM	Hypotonia	CK ↑	Hepatomegalia/ cardiomegalia	Evészavar	Tachypnoe	Macroglossia	Gyarapodási zavar
I.	-	+	+	+	+/+	+	+	+	+
II.	+	+	+	+	+/+	-	-	-	-
III.	+	+	+	+	-/+	-	-	-	-
IV.	+	+	+	+	+/+	-	+	-	+

Rövidítések: CM: cardiomyopathia, HCM: hypertrophiás CM, CK: kreatinin-kináz

4. táblázat: Betegeink eredményei

Eredmények	Esetek			
	I.	II.	III.	IV.
GAA mmol/l/h	0,2	0,0	0,4	0,1
Genetika	(Ex.10 c.1465G> A p.D489N és Ex11 c.1564C> G p.P522A	c.(307T> G);(1493G> C), p.(Cys 103Gly);(Trp498Ser)	c.[-32-13T>G]; [1799G>A]	(c.(1163_1165delTGG); (1163_1165delTGG) p.(Val388del);(Val388del)
CK (U/l)	1090	1277	986	618
EKG	kamrai hypertrophia jelei, repolarizációs zavar, high voltage	kamrai hypertrophia jelei, jelentős repolarizációs zavar, high voltage	high voltage, repolarizációs zavar	biventricularis hypertrophia, repolarizációs zavar, high voltage
Rtg	cardiomegalia	cardiomegalia	mérsékelt cardiomegalia	cardiomegalia hepatomegalia
Echo	HCM	HCM	myocardium echogenitás fokozódása	HCM
CRIM	pozitív	pozitív	pozitív	pozitív
Első ERT/hó	5,5	1,5	8	8
Jelen állapot	kerekesszék	2,5 hónaposnak megfelelő	életkorának (6 év) megfelelő	önállóan széles alapon jár, életkori átlagtól 7–8 hónappal elmarad

Rövidítések: GAA: α1,4-glükozidáz, CK: kreatinin-kináz, HCM: hypertrophiás cardiomyopathia, CRIM: Cross Reacting Immunologic Material, ERT: enzyme replacement therapy

Summary

Infantile onset Pompe Disease (IOPD)
Merő G et al; Szabolcs-Szatmár-Bereg County Jósa András Teaching Hospital Pediatric Department, Nyíregyháza HUN

Significant progress has been made over the last decade in the diagnosis and treatment of hereditary metabolic disorders, especially lisosomal storage diseases. In our case reports, we would like to present the medical history of four infants with classic Pompe disease. The cases were identified based on diagnostic tests showing low 1,4-glucosidase (GAA) enzyme activity, which was confirmed in all cases by genetic testing. Enzyme replacement therapy has been available since 2006. Early detection results in significantly greater therapeutic success.

KEYWORDS lysosome, cardiomyopathy, muscle hypotonia

Irodalom

1. Lara Kohler et al. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy, Neurotherapeutics. 2018 Aug; 15:928-42.
2. Peruzzo P, et al. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. Ann Transl Med. 2019 Jul; 7(13):278.
3. Jeong-A Lim, et al: Therapeutic Benefit of Autophagy Modulation in Pompe Disease. Molecular Therapy. 2018 Jul; 26:1783-94
4. McCall AL, et al. The impact of Pompe disease on smooth muscle: a review. J. Smooth Muscle Res. 2018; 54:100-18. Published online: February 20, 2019;
5. Priya S Kishnani et al. Pompe disease diagnosis and management guideline, ACMG Work Group on Management of Pompe Disease, Genetics in Medicine 2006; 8:267-88.
6. Dasouki M, et al. Pompe Disease: Literature Review and Case Series Neurol Clin. Aug. 2014 Aug; 32:751-76.
7. van Capelle CI, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016; 11(65):34-51.
8. Kumar N, et al. Enzyme Replacement Therapy Can Reverse Pathogenic Cascade in Pompe Disease. Molecular Therapy Methods & Clinical Development. 2020 Sep; 18:199-214.
9. Takaaki Sawada et al. Newborn Screening for Pompe Disease, International Journal of Neonatal Screening April 2020,6(2):31
10. Kronn DF, et al. Management of Confirmed Newborn-Screened Patients With Pompe Disease Across the Disease Spectrum Pediatrics 2017 July; 140(Suppl.1) S24-S45.
11. Desai AK et al. Immunological challenges and approaches to immunomudulation in Pompe disease:a literature review. Ann Transl Med. 2019 Jul; 7(13):285.
12. Raben N, et al. Autophagy and Mitochondria in Pompe Disease: Nothing Is so New as What Has Long Been Forgotten. American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics) 2012 Jan; 160C:13-21.

Útravaló tudnivaló

- 6 hónapos kor alatt jelentkező hypotonia, izomgyengeség, cardiomyopathia, emelkedett LDH- és CK-értékek esetén gondoljuk Pompe-kórra is.
- Gyermekkorban jelentkező progresszív proximalis izomgyengeség, mozgásfejlődésben hanyatlás, légzési nehézség, orthopnoe esetén gondoljuk Pompe-kórra.
- Egyértelmű klinikum esetén ismételjük az enzimaktivitás mérését és a kérőlaphoz írjunk kórtörténetet (fontos a jó kooperáció a labordiagnoszikai teammel!).
- A korai diagnózis és a kezelés indítása lényegesen nagyobb terápiás sikert és jobb életminőséget eredményez.
- Eredményesek csak multidiszciplináris csapatban lehetünk.

Tesztkérdések

1. Klasszikus csecsemőkori Pompe-kór jellemzői
a) tárolási betegség, a savi β-glükozidáz enzim hiánya okozza
b) vezető tünete a spaszticitás
c) cardiomyopathia, izomhypotonia a vezető tünet
d) a diagnózis felállításához elég a laborvizsgálat

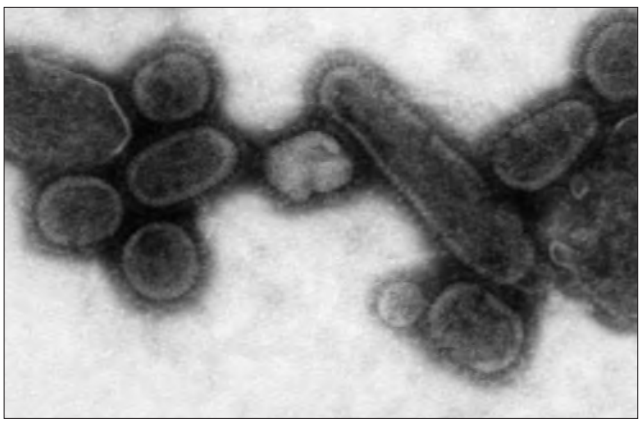
2. Pompe-kór kezelése
a) az enzimpótló készítményt 3 havonta intrathecalisan kell adni
b) CRIM-negatív betegeknél jobb a terápiás hatás
c) az ERT megváltoztatta a betegség kórlefolyását
d) a praenatalis diagnosztikára nincs lehetőség

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

Orvostörténet és művészet a nagy járvány idején, III. Spanyolnátha

Harmat György dr.
Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar
(Dékán: Dörnyei Gabriella dr.)
E-posta: gyharmat1951@gmail.com

A spanyolnátha valójában influenzapandémia volt, melyet az Influenza A H1N1 altípusának variánsa okozott, az újkori emberi történelem egyik legsúlyosabb katasztrófája volt. Az 1918 márciusában feljegyzett első megbetegedés és az 1920 márciusában rögzített utolsó között a becslések szerint 50 millió ember vesztette életét, bár egyes szakemberek szerint a teljes szám ennek kétszerese is lehetett.
A „spanyolnátha" több ember halálát okozta, mint az első világháború, és talán még a második világháborúnál is több áldozatot szedett – lehetséges, hogy akár a két óriási konfliktust együttesen is túlszárnyalja. A vírus ezután világszerte kihalt, de ma már mesterségesen is szintetizálható.
A XX. század elejére a mikroba elmélet elterjedése a higiéniai viszonyok javításával együtt nagymértékben visszaszorította a XIX. századi városokra jellemző tömegbetegségeket, mint például a tuberkulózist, a kolerát vagy a tífuszt.
Amikor a tudósok kórokozókról beszéltek a 20. század elején, azok alatt kizárólag a baktériumokat értették.
A vírus ekkoriban még meglehetősen új fogalom volt. Az első, 1892-ben dokumentált vírus a dohánynövényt támadta meg, és indirekt módon fedezték fel fertőző mivoltát. Az ekkoriban ismert baktériumokkal ellentétben, láthatatlan volt a korabeli optikai mikroszkópok alatt, így megfigyelni sem tudták közvetlenül.
George Bernard Shaw ír drámaíró őket figyelmeztette *Az orvos dilemmája* című 1906-os művével, amelyben egy kiváló orvos, Sir Colenso Ridgeon – akit létező személyről, a tífusz elleni védőoltás kifejlesztőjéről, *Sir Almroth Wright*ról mintázott – pácienseinek végzetével játszik önkényesen.
Shaw éppen az elbizakodottságtól intette óva őket, azonban az 1918-ban kitörő járványra volt szükség ahhoz, hogy a tudomány felismerje, valójában mennyire kevés ismerettel rendelkezik a betegségekről.



1. ábra: A spanyolnátha vírusa egy korabeli preparátumból. FORRÁS: https://www.origo.hu/tudomany/20170313-a-haborueval-vetekedo-hatalmas-pusztitast-okozott-a-jarvany.html

Chicago – A múlt század elején kitört spanyolnátha-járvány adatait elemző kutatók szerint azokban a városokban, ahol már korán és általános izolációt rendeltek el, valamint megelőző intézkedéseket hoztak, a betegség halálozási aránya 30–50 százalékkal alacsonyabb volt a többi városhoz képest.
A chicagói Loyola Egyetem orvosi iskolájának tudósa, *Stefan E. Pambuccian* és az egyetem kutatólaboratóriumának csapata három, az 1918–19-ben pusztító spanyolnátha-járványról szóló tanulmányban publikált adatokat elemzett. Pambuccian felidézte, hogy 1918-ban még dúlt az első világháború, az Egyesült Államok nagy része *„szegénységben, rosszul táplálkozva, gyenge higiéniával, zsúfolt háztartásban és közösségben élt, rossz volt az orvosi és elégtelen az ápolási ellátás, sem a lakosság, sem a döntéshozók nem voltak felkészülve egy járványra". „Bár a világ már egy egészen más hely, mint száz éve volt, az 1918–19-es járványban életbeléptetett intézkedések hatékonysága reményt adhat arra, hogy a jelenlegi intézkedések korlátozzák a koronavírus-járvány hatását"* – fogalmazott a professzor. (Forrás: MTI)

A spanyolnáthát a korai és általános izoláció szorította vissza.
Az 1918-ast megelőző influenza-világjárvány – az 1889-es, úgynevezett „orosznátha" – idején *Koch* tanítványa, *Richard Pfeiffer* azt állította, hogy azonosította a betegségért felelős baktériumot. Az úgynevezett Pfeiffer-bacilus valóban létezik, és betegséget is okoz – de nem az influenzát, hanem a későbbiekben Mononucleosis infectiosa nevű korképet.
Budapest – 1918 szeptemberében diagnosztizálták a Monarchia területén a spanyolnáthát, ami abban az évben a járvány harmadik, legsúlyosabb hullámát jelentette. Bár a Pesti Napló szeptember 19-i számában olvasható hír szerint *dr. Szabó Sándor* udvari tanácsos, a főváros tisztifőorvosa úgy nyilatkozott, a járvány megszűntnek tekinthető, tíz nappal később már *Bódy Tivadar* polgármester nyomatékosan felhívta a város lakóit, hogy vasutakon, villamoson csak szükség esetén utazzék, a színházakat, orfeumokat, kabarét, mozikat, vendéglőt és kávéházat, templomokat és imaházakat pedig lehetőleg ne látogassa.
Október 1-jén bezárták az iskolákat Budapesten, de a *8 Órai Újságban* pedig három nappal később azt olvashatták, hogy a városvezetés javaslatot tett a belügyminisztériumnak arra vonatkozólag, hogy a színházakat, a mozikat és az egyéb mulatóhelyeket zárják be. A tárca azonban úgy vélte, *„a színházaknak és mulatóhelyeknek a spanyolnátha miatt való bezárása nem múlhatatlanul szükséges és a mozik is nyitva maradhatnak, de bizonyos korlátozás alá kall venni azokat".*
A lapok szerint a minisztériumi döntést a színház- és mozitulajdonosok saját üzleti érdekeik mentén lobbizták ki. Október 6-án már arról tudósított a *Pesti Napló,* hogy bezárnak a mozik.
A Magyar Mozgóképszínház tulajdonosok Országos Szövetsége úgy döntött, hogy a nyitvatartás korlátozása miatt veszteséget termelnek, ezért október 7. és 13. között, a kormányrendelettel összhangban, zárva fognak tartani. Míg a színházak a fővárosban működtek, Temesváron a színtársulat nem

tudta előadni *Bíró Lajos: Az utolsó csók* című darabját, mert a főszereplők megbetegedtek spanyolnáthában.
A Színházi Életben elviccelték a helyzetet. Nem véletlenül: lap inkább szórakoztató PR-kiadvány volt, mint súlyos szaklap, a színháztulajdonosok pedig, akik (fizetett) kommunikációs felületként használták, nem szívesen mondtak volna le a bevételről. Írtak arról, hogy *Latabár Árpád* és *Czakó Gyula* összevesztek azon, hogy melyikük fedezte fel a spanyolnátha elleni szert. *„Abban egyetértenek, egyetlen gyógyszere van a divatos nyavalyának: a bor. Czakó Gyula rendező a forralt borra esküszik, míg Latabár Árpád amellett kardoskodik, csakis a jégbehütött (sic!) borocska öli meg a spanyolnátha bacillusait (sic!). Úgy látszik, mindkettőnek igaza van, mert eddig egyikőjük sem kapta meg a betegséget. Óránként evőkanállal literes üvegbe jégbehütött, illetve forralt bort kell tölteni, aztán poharanként meginni. A literes üvegen a következő fölirás alkalmazandó: Belsőleg! Vigyázat: külsőleg nem használ."* Az aláírás pedig: dr. Czakó, dr. Latabár. *„Minthogy ebben nem ő a hibás, / Történjék bármi, / Nem a színházat, / A spanyoljárványt kell bezárni."*
Október 9-én azonban kijött a rendelet: november 3-ig minden színházban, mulatóhelyen, moziban, cirkuszban és mutatványos bódéban szünetelt az előadás, és bezártak a hangversenytermek is, felfüggesztették működésüket az iskolák, tanfolyamok, sőt tánciskolák is, de sportmérkőzést sem tarthattak.
Nem volt a városban táncmulatság, gyűlés, csoportosulás és felvonulás, de még a társasvacsorákat sem engedélyezték. A nyilvános helyek este 10-kor bezártak. Előírások vonatkoztak a közlekedő eszközökön utazók számára, továbbá az egyik oldalon kötelezően nyitott ablakokra, valamint a fertőtlenítésre. Három hétig élt így a város. November 5-én azonban diadalmasan adta hírül a Pesti Napló: *„Minden nap bemutató."*
Az élet tehát visszaállt a megszokott kerékvágásba. December elején egész másképp bukkan fel a spanyolnátha a *Kecskeméti Újság* színházi tudósításában: *„A péntek esti színházi előadás a spanyolnátha jegyében folyt le. A közönség száz torokból prüszkölte krákogta bőgte bele a bacillusok milliárdjait a levegőbe. De legalább volt min szórakozni, mert a darab egy csep (sic!) szórakozást sem nyújtott senkinek."*
A *Színészek Lapja* 1920. április 15-én közölte az Országos Színészegyesület elnöke és titkára által Székesfehérvár tanácsának írt levelet, amelyben kérik, hogy a jegyekre kirótt vigalmi adó alól mentesítse a színházat: *„Az az összeg, ami ezen a címen a város pénztárába befolyik a város költségvetésében se nem oszt, se nem szoroz, ellenben a társulatot oly adóval terheli meg, ami a tagokat – egyenként – anyagilag érzékenyen érinti. Annál is inkább okadatolt ez a kérelmünk, mert a ma uralkodó rendkívüli drágaság mellett a társulat tagjai csak a legnagyobb nélkülözések mellett képesek magukat fenntartani. Ehhez jött még a spanyoljárvány miatt beállott jövedelemcsökkenés, úgy hogy a társulatnak minden fillérre égető szüksége van, ez nála exisztenciális kérdés és nem hihetjük, hogy Székesfehérvár városa ilyen apró szépséghibával homályositaná el azt a ragyogó multat, amely e tekintetben Székesfehérvár városát az ország első városai közé emeli."* (1)

2. ábra: Telefonos kisasszony spanyolnátha idején

A járvány Budapestet is elérte, a Pesti Hírlap 1920. február 1-jei száma arról számol be, hogy január 15. óta a fővárosi megbetegedések száma elérte a 4237 főt, a halálozásoké a 227-et. A járvány terjedése ellen ezért sürgős intézkedéseket hozott a járványügyi bizottság és a rendőrség. Minden orvos számára kötelezően előírták, hogy az influenzások házának ajtaját piros cetlivel jelöljék meg. Betiltották a tömeggyűléseket, a mozikban az előadások számát csökkentették és csak a helyek felére engedtek jegyet árulni. Az előadások között egy órás szünetet kellett tartani, és ezalatt kiszellőztetni. A vendéglátóhelyeken kötelezően előírták, hogy kézmosási lehetőséget kell biztosítani. A nyilvánosan is használható telefonok esetén kötelező volt a kagylóra egy selyempapírt erősíteni, amit használat után el kellett dobni. A bérkocsik egy részét pedig kötelezően fenn kellett tartani arra a célra, hogy orvosokat szállítsanak.
Mindezen intézkedések mellett is komoly problémát jelentett a járvány, amit több szempontból is súlyosbított az ország és lakosságának szegénysége. Ahogy arról a Budapesti naplóban is többször írtunk már, 1920-ban a főváros élelmiszer-ellátásában jelentős hiányok voltak, ami miatt az emberek órákat álltak sorban, hidegben, tömegben.
Erre utal az alábbi néhány sor is az idézett cikkből: *„Végh János helyettes főorvos arra hívta fel a figyelmet, hogy az élelmiszereket álldogálás útján lehet beszerezni, ami növeli a veszedelmet. Az elnök megjegyzi, hogy az ácsorgás megszüntetése végett a kormányt már megkérték és a kormány meg is ígérte, hogy mindent meg fog tenni az ácsorgás megszüntetésére. Ez idő szerint főleg burgonyáért és kenyérért kell álldogálni."*

Miért „spanyol" nátha?

A korábbi „orosznátha" onnan kapta nevét, hogy a járvány kiindulási pontjának az Orosz Birodalom részét képező Buharát (a mai Üzbegisztánban) vélték. A három évtizeddel később kirobbant világjárványt spanyolnáthának nevezi a mai napig a köznyelv, holott köztudott, hogy nem Spanyolországból indult pusztító útjára.
A halálos influenza három hullámban söpört végig a világon: 1918 tavaszán egy mérsékeltebb járvány formájában, amelyet egy rendkívül halálos fertőzési hullám követett ugyanazon év őszén, végül pedig 1919 elején erősödött fel újra egy, a kettő közötti pusztító erővel bíró járvánnyal.
Az első eseteket hivatalosan 1918 márciusában jegyezték fel az Egyesült Államokban, a Kansas állambeli Camp Funston katonai bázison. Hat héttel később a betegség már elérte a nyugati front lövészárkait Franciaországban, de Spanyolországban csak májusban jelent meg.
Elnevezésének oka egy háborús félreértés. A többi jelentősebb európai országgal ellentétben ugyanis Spanyolország semleges maradt az első világháborúban, így az ottani sajtó nem volt szigorú cenzúrának alávetve.
Az első spanyolországi esetekről szóló beszámolók tehát megjelentek 1918 májusában a spanyol lapokban, és mivel ezen esetek közé tartozott maga XIII. Alfonz király, minisz-

3. ábra: A kalauz megtagadja a felszállást a védőmaszk nélküli utasoktól 1918-ban Seattle-ben.
Forrás: WIKIMEDIA COMMONS

4. ábra: Katonai kórház, spanyol nátha miatt ápolt betegek

terelnöke és számos más kormánytag, az ország szorult helyzete kívülről is feltűnő volt.
Az emberek ezáltal világszerte arra következtettek, hogy a betegség Spanyolországból terjedt szét, e nézetet pedig a hadakozó országok propagandistái is szították, mivel tudták, náluk valójában hamarabb feltűnt. A harci morál fenntartása érdekében örömmel hibáztatták Spanyolországot, a név pedig megragadt a köztudatban.
A spanyolok érthető módon nem örültek a „megtiszteltetésnek", és arra gyanakodtak, a franciák okozták szándékosan az országukat sújtó járványt a határ túloldaláról. Itteni elnevezését a madridi Zarzuela színház egyik előadásából nyer-

5. ábra: *Edvard Munch:* Spanyolnátha után, önarckép, 1919. 1919-ben a festő ismét legyőzte a halált, súlyos betegsége után festette ezt a képét. Lidérces, felfokozott érzelmi állapota miatt a kompozíció szinte szétzilálódik, önmagát kísérteties árnyfigurának, szellemalaknak mutatja.

te: a Don Juan mondáját újrameselő operett, *A feledés dala* népszerű része volt a *Nápolyi katona (Soldado de Nápoles)* című dal, amely a betegség spanyolországi nevévé vált.
Habár a járvány nem Spanyolországból indult, az ibériai ország sokat szenvedett miatta. Ugyan a 20. század elején az influenzát meglehetősen „demokratikus" betegségnek tartották – nem kímélte a gazdagokat és a nemeseket sem –, az embereknek feltűnt, hogy a „nápolyi katonának" meghatározható célcsoportjai vannak.
A nagyon fiatalok és a nagyon idősek mellett a 20 és 40 közöttieket is gyakran megfertőzte, és a férfiakat jobban kedvelte a nőknél – kivételt képeztek ez alól a terhes nők, akik kimondottan nagy veszélynek voltak kitéve.
A halálos járvány 1920-ra már csupán nyomokban volt jelen néhány helyen, és az 1918 őszi „halálos hullámhoz" képest elenyésző számú áldozatot szedett.
A legvalószínűbb magyarázat erre maga az evolúció, amely a vírusok esetében rendkívül gyors ütemben figyelhető meg: a vírusnak végső soron nem áll érdekében megölni a megfertőzött gazdatestet, mivel annak halála esetén nehezebben terjedhet tovább. A spanyolnátha-vírus leghalálosabb mutációi tehát voltaképpen saját kihalásukat eredményezték, a legsikeresebben terjedő variánsok pedig azáltal találtak újabb és újabb gazdatestekre, hogy egyre kevésbé voltak hajlamosak megölni áldozataikat.
Nagyvonalakban kijelenthető, hogy a spanyolnátha a sikeresebb túlélés érdekében kevésbé halálos vírussá alakult, ami az emberiség szemszögéből a járvány végét jelentette (2).

Irodalom

1. Papp Tímea: Így birkóztak meg az 1918-as spanyoljárvánnyal a színházak. Papageno 2020; 03.11.
2. Milyen hatással volt a világra az 1918-as Spanyolnátha járvány? Múlt-kor 2020.02.05.