Gyermekgyógyászat

A biztonság iránti vágy
tönkretesz minden nagy és nemes elhatározást.
(Tacitus)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

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 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
Schuler Dezső
Simon Gábor
Soltész Gyula
Sólyom Enikő
Sólyom János
Sulyok Endre
Szabó András
Szabó Attila
Szabó László
Szőnyi László
Sztriha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Túri Sándor
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)

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

Semmelweis Kiadó
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

CÍMLAPKÉPEK: JÁRVÁNYOK ÁBRÁZOLÁSA A KÉPZŐMŰVÉSZETBEN, I. PESTIS
(LÁSD 191. OLDAL) című cikk: Nicolas Poussin: Az asdódi pestis. 1630, Musée du Louvre, Paris

FŐSZERKESZTŐI KÖSZÖNTŐ

Kovács Gábor 131

NECROLOG

Megemlékezés Siegler Jánosról 132

DERMATOLÓGIAI SAROK

Congenitalis cutan candidiasis
Számadó Ágnes dr., Szalai Zsuzsanna dr., Harangi Ferenc dr. 133
Congenital cutaneous candidiasis

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Új korszak küszöbén? Telemedicina alkalmazása a hazai gyermekpszichiátriai ellátásban
Pászthy Bea dr., Nagy Péter dr., Vetró Ágnes dr. 136
On the threshold of a new era? Telemedicine in child and adolescent psychiatry in Hungary

A védőoltások okozta fájdalom és annak csillapítása – Szülők és házi gyermekorvosok körében végzett felmérés eredményei
Pölöskey Péter dr. 146
Vaccine-related pain and its management. Results of a parental and a primary care pediatrician survey

,,Ha másik családba születtem volna"
Varga Zsuzsanna, Csekő Anna dr., Pataki Margit dr., Szabó Miklós dr. 153
„If I were born in a different family"

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A cerebralis paresis rizikótényezői
Barta Hajnalka dr., Terebessy Tamás dr., Vágó Ildikó dr., Dobi Marianna dr., Szegi Dóra dr., Szilvay Szonja dr., Brandt Ferenc dr., Andorka Csilla dr., Hevér Dalma, Szabó Miklós dr. 160
Risk factors of cerebral palsy

Haemophilia-B – a „mostoha" vérzékenység
Kiss Csongor dr. 165
Haemophilia B – a neglected bleeding disorder

ESETISMERTETÉSEK

A congenitalis cytomegalovírus-fertőzés diagnosztikájának és terápiájának aktualitásairól esetünk bemutatása kapcsán
Tokodi István dr., Szabó Krisztina dr., Kummer Zoltán dr., Németh Judit dr. 171
Introduction of current diagnostic methods and therapies for congenital cytomegalovirus infection through our case report

Ízületi fájdalom ritka oka: lymphoblastos lymphoma – egy eset kapcsán
Zele Zsuzsa dr., Káposzta Rita dr., Gáspár Imre dr., Kiss Csongor dr., Szegedi István dr. 179
Lymphoblastic lymphoma as a cause of arthralgia in a child – case report

A véres széklet differenciáldiagnosztikai buktatói egy esetünk kapcsán
Vass Annamária dr., Mona Tamás dr. 183
Pitfalls that might occur during differential diagnosis of bloody stool187

SZPONZORÁLT KÖZLEMÉNY

Táplálékallergia gyakorlati megvalósítása, a Nutricia speciális tápszereinek bemutatása
Havasi Anikó 189
Introducing Nutricia portfolio in the dietary management of cow's milk protein allergy

KÉPZŐMŰVÉSZET

Járványok ábrázolása a képzőművészetben, I. Pestis
Harmat György dr. 191

TALLÓZÓ

Milyen befolyással vannak a nagyszülők a gyermekekí egészségére és fejlődésére? – Szisztematikus irodalmi áttekintés*(Józsa Tamás)* 145

Főszerkesztői köszöntő

Kedves Kollégák!

Ebben a különös járványügyi helyzetben szeretnék minden munkatársnak, gyógyítónak, gyermekorvosnak és az egészségügyben dolgozónak sok erőt, kitartást, jókedvet és főleg jó egészséget kívánni!

Remélem, ez a különösen nehéz helyzet még jobban összekovácsol, megerősít minket lélekben, szeretetben! Jut egy kis idő talán az elgondolkodásra, több idő magunkra, kollégáinkra, családunkra. Nincsenek külföldi utak, nincsenek konferenciák, személyes megbeszélések (vagy csak on-line), hiányoznak a szociális programok. Próbáljuk kihasználni ezt az időt, nyugalmat egy kis elmélyedésre, továbbképzésre, önképzésre és tudományos gondolkodásra, kutatómunkára!

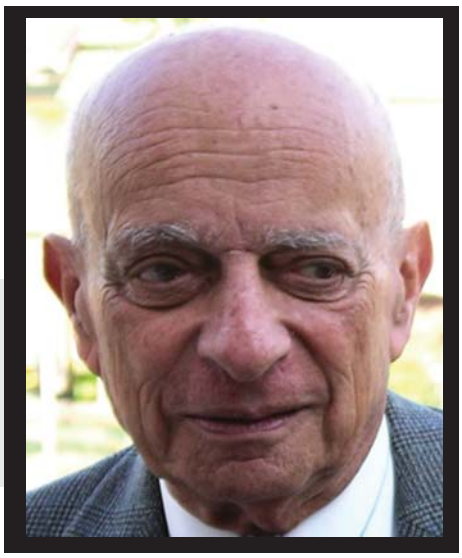
Szeretném ösztönözni a fiatalokat, rezidenseket, szakorvosjelölteket és fiatal szakorvosokat a tudományos elmélyedésre. Fedezzék fel a kutatás szépségeit! Nagyön örülnénk, ha a referátumok és esetleírások, speciális témasarkok mellett, saját kutatási eredményeket is minél többen bemutatnának. Ezek lehetnek retrospektív adatfeldolgozások is, meg persze jól megtervezett prospektív hazai vizsgálatok is. A tapasztaltabb kollégáktól, az egyetemi klinikáktól nyilván meg fogják kapni a segítséget. Jó lenne, ha a Gyermekgyógyászat lap továbbképző funkciója mellett egy magas színvonalú tudományos fórum is lehetne! Nagyon sok szakdolgozat például jelentős tudományos adatgyűjtésen, kutatáson alapul. Használjuk ki a lap adta lehetőségeket, hogy ezeket a témákat is röviden, széles körben megjelentessük!

Az ápolók világnapján külön szeretettel köszöntöm az önfeláldozó munkát végző nővéreinket, szakdolgozóinkat!! Nélkülük lehetetlen a gyógyítás! Mindenkinek külön sok erőt, vidámságot és lelkesedést kívánok a jövőben is!!

Budapest, 2020. május 12.

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

Megemlékezés Siegler Jánosról



Dr. Siegler János 1926-ban született. 1944-ben érettségizett a Madách Imre Gimnáziumban. Az 1944–45-ös megpróbáltatások után 1945-ben kezdte meg orvosegyetemi tanulmányait, 1951-ben végzett általános orvosként. Előbb demonstrátorként, majd munkatársként dolgozott a budapesti Orvosi Fizikai Intézetben. Ezt követően lett gyermekgyógyász, 1957-ig a Schöpf Merei Ágoston Kórházban, majd 1980-ig a SOTE II. Sz. Gyermekklinikán dolgozott, az utolsó években docensként. Rendkívül lelkiismeretes orvos volt, minden gyermekért küzdött. Gyakran este még visszament a gyerekklinikára újra megnézni a beteget. Sokoldalú tájékozott képzett gyermekorvos és oktató volt.

Kandidátusi értekezését a gyermekkorban végzett izotóp renographia témájáról írta, Ezen a területen úttörő munkát végzett. (*A gyermekkori nefrológiai diagnosztika egyes kérdései tekintettel az izotóp-renographia alkalmazására* cimmel értekezését 1973-ban védte meg.)

Gyermekgyógyászat és fertőző betegségek címmel (Medicina, 1979) tankönyvet írt a fogorvostan hallgatók oktatásához.

1980–88 között kialakította, fejlesztette és vezette a Jahn Ference Kórház, korábban Dél-pesti kórház Csecsemő-gyermekosztályát, magas szintű szakmai egységgé formálta.

Nyugdíjazása után is aktívan dolgozott az OTKI Gyermekgyógyászati Tanszékén, majd a Szabadsághegyi Fejlődés Neurológiai Osztály munkatársaként.

Katona Ferenc professzor mellett két rehabilitációs témájú szakkönyv társszerkesztője volt: *Orvosi rehabilitáció,* Medicina 1998. *A rehabilitáció gyakorlata* Medicina 2004.

Közel 90 éves koráig a *Rehabilitáció* című folyóirat tudományos szerkesztőjeként tevékenykedett.

Együtt dolgozhattam vele a Szabadsághegyi Osztályon, korát meghazudtoló aktivitással és szakértelemmel gyógyította a gyermekeket.

1974-ben Bókay János Emlékérmet, 2010-ben Vass Imre Emlékérmet kapott.

Sikeres példás szakmai életét 2020 március 10-én fejezte be. Emlékezzünk rá !

Harmat György dr.

Congenitalis cutan candidiasis

Congenital cutaneous candidiasis

Számadó Ágnes dr.[1], Szalai Zsuzsanna dr.[1], Harangi Ferenc dr.[2]

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

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkorhaz.hu

Újszülöttekben a cutan candidiasis két formájával találkozhatunk: az egyik a ritkábban előforduló congenitalis forma, amikor a bőrtünetek már születéskor vagy az első héten (<6 nap) észlelhetők, a másik a gyakoribb akvirált forma, amikor csak később, valamikor az első élethét után jelentkeznek a tünetek (1). A congenitalis cutan candidiasis (CCC) *in utero* kialakult fertőzés, amely a mater candidás vulvovaginitisének vertikális ascensiója révén jön létre, míg az akvirált cutan candidiasisban a fertőződés a szülőcsatornán való áthaladás során következik be. A CCC érett újszülöttekben erythemás maculák, papulák, pustulák, bullák tüneteivel zajlik az arcon, törzsön, végtagokon, tenyereken, talpakon. A hajlatok területe megkímélt, soor ritkán fordul elő, és a folyamat általában benignus lefolyású. A koraszülött, alacsony születési súlyú csecsemőknél (<1000 g) mindig gondolnunk kell súlyos, szisztémás infekció kialakulásának a lehetőségére, ilyenkor elsősorban pulmonalis érintettséggel, légzési zavarokkal kell számolnunk (2, 3). Rövid esetbemutatásunkkal erre a ritkán előforduló veleszületett gombafertőzésre szeretnénk a figyelmet felhívni, és a kezelési lehetőségeket ismertetni.

Esetismertetés

A beteg II/2. graviditásból 39. hétre, per vias naturales 3950 grammal jött világra. A szülészeti intézményben születésekor észlelték az újszülött bőrén a testszerte fennálló erythemás alapú, apróelemű papulákat, pustulákat, mely miatt sebváladék-leoltást végeztek, és lokális dezinficiáló kezelést indítottak. Laboratóriumi vizsgálataiban emelkedő tendenciájú gyulladási paramétereket találtak, amely miatt ampicillin, majd amikacinnal kombinált parenterális antibiotikumos terápiát alkalmaztak. A kezelés hatására gyulladási paraméterei csökkenést mutattak, azonban a bőrtünetei mégis

1. ábra: Testszerte hyperaemiás hámló felszínű papulák és pustulák.

progrediáltak. Gyermek-bőrgyógyászati konzultáció felvetette a CCC lehetőségét, ezért további kezelés céljából intézetünkbe irányították.

Az újszülöttet egy hetes életkorban vettünk fel a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Gyermekbőrgyógyászati Osztályára. Érkezéskor a beteg bőrén testszerte enyhén erythemás alapon száraz, finom hámlást, valamint 1–2 mm-es pustulákat észleltünk. A pustulák dominánsan a törzs elülső felszínén, kézhátakon, tenyereken, körömsánc vonalában, talpszéleken, az arc két oldalán és az áll vonalában helyezkedtek el *(1. ábra)*. A buccalis szájnyálkahártyán kiterjedten soort észleltünk. A köldökcsonk békés, barnás pörkkel fedett volt, váladékozás nélkül. Belső szervi státuszában kóros eltérés nem volt. A mater anamnézisében a graviditás alatt több alkalommal jelentkező candidás vulvovaginitis és lokális antifungális kezelés szerepelt – a harmadik trimesterben is. Laboratóriumi vizsgálatok során mérsékelten emelkedett szérum bilirubin (64,2 µmol/l), direkt bilirubin (16,2 µmol/l) és GGT (347 U/l) értéket, vérképében eosinophiliát (9,8%, 1,4 G/l) találtunk, a gyulladási paraméterek normálisak voltak. Hasi UH, vizelet rutin és széklet hemoglobin vizsgálata negatív eredményt adott. Sebváladékból Candida albicans tenyészett ki. Az anyai terhességi anamnézis, a klinikai tünetek és vizsgálati eredmények alapján a csecsemő megbetegedését CCC-nak tartottuk. Ezt követően a felvételekor megkezdett lokális fertőtlenítő kezelést szisztémás antimikotikumos (fluconazol) terápiával egészítettük ki. Már néhány napos kezelés után a pustulák száma jelentősen csökkent, a diffúz erythema és bőrszárazság megszűnt, így a csecsemőt jó általános állapotban a terápia folytatásának javaslatával otthonába bocsátottuk. 10 napig tartó orális antimikotikumos és lokális dezinficiáló terápia hatására a bőrtünetek teljesen megszűntek *(2. ábra)*. A 6 hetes életkorban elvégzett kontroll vizsgálat alkalmával a csecsemő tünet- és panaszmentes volt.

2. ábra: 10 napig tartó orális flukonazol kezelés után.

Megbeszélés

A CCC érett vagy koraszülött újszülöttekben egy relatíve ritkán előforduló megbetegedés. Meglepő, hogy nem gyakoribb ez a congenitalis gombafertőzés, mivel a garaviditás során a Candida albicans okozta vaginális infekció egyáltalán nem ritka, 10–35%-os gyakoriságú. Ugyanakkor chorioamnionitis a várandósok kevesebb, mint 1%-ában alakul csak ki, ami egyébként könnyen a magzat fertőződéséhez vezethet, és akár intrauterin magzati elhalást, koraszülést vagy CCC-t eredményezhet (3). Mindezek alapján valószínű, hogy a CCC aluldiagnosztizált megbetegedés, mivel érett újszülöttekben gyakori a benignus, spontán gyógyuló Candida-fertőzéses folyamat.

A CCC klinikai tüneteit számos kórképtől kell elkülöníteni: erythema toxicum neonatorum, bakteriális folliculitis és pustulosis, impetigo bullosa, congenitalis herpes, varicella és syphilis. A differenciálásban segíthet a hámkaparék vagy a pustulaváladék mikroszkópos vizsgálata és a gombatenyésztés. A bemutatott újszülött esetében először bakteriális infekciót diagnosztizáltak, és antibiotikus kezelés történt, ami nem hozott javulást. Második lépésben CCC gyanúja miatt gombavizsgálatot végeztünk, melynek eredménye megerősítette a feltételezett diagnózist, igazolódott a *Candida albicans* okozta cutan candidiasis. Esetünkben a jellegzetes klinikai tünetek és a gombavizsgálati eredmény alapján elkezdett lokális és szisztémás antifungális terápia gyors gyógyulást eredményezett. A mater anamnézisének újrafelvétele során kiderült, hogy a graviditás alatt több alkalommal, mindhárom trimesterben candidás vulvovaginitis zajlott, amely ismételt lokális antifungális kezelést tett szükségessé. A kórelőzmény alapján feltételezhető, hogy az újszülött fertőződése *in utero* következett be vertikális ascensio révén. A placenta inficiálódása következtében kialakult elváltozásokról (fehér microabscessusok létéről) nincs tudomásunk, de legtöbbször makroszkópos elváltozás nem is észlelhető, csak mikroszkópos vizsgálattal lehet a kóros eltérést felfedezni.

A CCC érett újszülöttekben lokális és/vagy orális antifungális terápiát igényel, míg alacsony súlyú

koraszülöttekben parenterális kezelésre van szükség (2,4,5). Betegünk esetében a 10 napig tartó lokális dezinficiáló és orális gombaellenes kezelés teljes gyógyulást eredményezett, recidíva nem jelentkezett. *Kaufman és mtsai* (6) nagyobb CCC-s beteganyag kezelési eredményeit értékelve hangsúlyozták, hogy a mielőbbi megfelelő időtartamú (14–15 nap) szisztémás antifungális terápia alkalmazásával megelőzhető a candidafertőzés disszeminálódása, illetve a kedvezőtlen, akár letalis kimenetel.

Irodalom

1. Szalai Zs. Gyermekbőrgyógyászat. Budapest, Medicina Könyvkiadó. 2020.
2. Darmstadt GL, Dinulos JG, Miller Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. Pediatrics 2000; 105: 438-444.
3. Aldana-Valenzuela C, Morales-Marquec M, Castellanos-Martínez, DeAnda-Gómez M. Congenital candidiasis: a rare and unpredictable disease. J Perinatol 2005; 25: 680-682.
4. Chen KL, Chien MM, Chen CY and Chiu HC. Congenital cutaneous candidiasis. BMJ Case Report 2016; 216037.
5. Colantonio S, Hedin E, Li HOY and Gavigan G. Management of cutaneous candidiasis in a healthy term baby: a case report. JCMS Case Report 2019; 7: 1-3.
6. Kaufman DA, Coggins SA, Zanelli SA and Weitkamp JH. Clin Infect Dis 2017; 15: 1387-1395.

Útravaló tudnivaló

- A CCC tünetei már az első életnapokban észlelhetők, rendszerint testszerte, kivéve a hajlatokat; az akvirált cutan candidiasis tünetei az első hét után alakulnak csak ki, elsősorban az intertriginosus területeken.
- Érett újszülöttekben a CCC általában benignus lefolyású, csupán lokális vagy orális antifungális kezelést igényel; koraszülöttekben a CCC mindig súlyos lefolyású, respiratoricus distress tüneteivel is jár, és parenterális antifungális terápiát igényel.

Tesztkérdések

1. CCC-ban a fertőzés kialakulásának mi a legvalószínűbb módja?

a) Hematogén úton, in utero
b) Akvirált módon, a szülőcsatornán történő áthaladás során
c) Vaginális candidiasis vertikális ascensiója révén, in utero
d) A megszületést követően, az újszülött ellátása során

2. A CCC kezelése során mely készítmény használata nem indokolt?

a) Lokális kortikoszteroid tartalmú kenőcs
b) Lokális antifungális ecsetelő
c) Lokális antifungális kenőcs
d) Orális antifungális szirup
e) Parenterális antifungális injekció

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 korszak küszöbén? Telemedicina alkalmazása a hazai gyermekpszichiátriai ellátásban

Pászthy Bea dr.[1], Nagy Péter dr.[2], Vetró Ágnes dr.[3]

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

[2] Vadaskert Alapítvány, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Kórház és Szakambulancia (Igazgató: Nagy Péter dr.)

[3] Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Pászthy Bea dr.
1083 Budapest, Bókay János utca 53-54.
E-posta: paszthy.bea@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A telemedicina különböző formáit számos szakterület egyre szélesebb körben alkalmazza. A nemzetközi tapasztalatok azt mutatják, hogy a gyermek- és ifjúságpszichiátriában is egyre gyakrabban használják a személyes találkozás nélküli kapcsolat adta diagnosztikus és terápiás lehetőségeket. A távolról történő gyermekpszichiátriai intervenciók szórványos hazai alkalmazásában váratlan ütemű és mértékű változást hozott a COVID-19-járvány, melynek következtében a személyes találkozások markáns korlátozására volt szükség az egészségügyi ellátásban. E szükséghelyzetben szakmánk egyre több területen kezdte el alkalmazni a telemedicina eszközeit, így egyre több gyermek jutott távoli gyermekpszichiátriai ellátáshoz. A járványügyi veszélyhelyzeten túl, a telemedicina gyermekpszichiátriában történő alkalmazása valós alternatíva lehet az ellátóhálózat hiányosságaiból fakadó területi ellátási egyenetlenség mérséklésére hazánkban. Sürgető szükség van a telepszichiátriára vonatkozó hazai szakmai szabályok, irányelvek, jogi környezet és finanszírozási feltételek mielőbbi kialakítására.

KULCSSZAVAK telemedicina, telepszichiátria, gyermek-és ifjúságpszichiátria, COVID-19

Bevezetés

A **telemedicina** olyan infokommunikációs eszközzel támogatott diagnosztikus és/vagy terápiás eljárás, amelyben az egészségügyi szakszemélyzet szükségszerű beteg melletti jelenlétét online elektronikus kapcsolaton keresztül, távolról szervezik meg. Egészségügyi szolgáltatás, amelynek során az ellátásban részesülő (páciens) és az ellátó személy (orvos) közvetlenül nem találkoznak, a kapcsolat távoli adatátvitellel jön létre.

Tágabb definíció szerint olyan esetek is a telemedicina tárgykörébe tartoznak, amikor egymástól távol tevékenykedő egészségügyi szakemberek cserélnek egészségügyi adatot/véleményt egy adott személy jobb ellátása érdekében (1).

A valós idejű videokapcsolat elmúlt években tapasztalt minőségi fejlődése, valamint az informatikai eszközök és okostelefonok széleskörű elterjedése és hétköznapi használatának univerzálissá válása nagyobb lehetőséget és egyszerre új igényeket is teremtett a telemedicina iránt. Az egészségipar a legprogresszívebben növő iparág, a *Startup+Health* jelentése szerint 2018-ban a kockázati tőkealapok 14,6 milliárd dollárt fektettek a digitális egészséggel foglalkozó induló vállalkozásokba, ami több mint tízszerese a 2010-es adatnak (2).

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) vonatkozó tanulmánya szerint, az ide tartozó ellátási formák megnevezésére 104 féle kifejezést tartanak számon, ugyanakkor ezekben a definíciókban közös, hogy a telemedicinát az infokommunikációs technológiák és az egészségügyi ellátás integrációjaként értelmezik. E technológiák mára az egészségügyi ellátás nélkülözhetetlen részévé váltak és alapvetően determinálják azt (3).

Telepszichiátria

Az egyik legrégebben alkalmazott távoli szolgáltatás az 1953-ban Nagy-Britanniában induló telefonos ügyeleti szolgálat, melyet a krízishelyzetben lévők számára, főként az öngyilkosságok számának csökkentése érdekében vezettek be.

A telemedicina pszichiátriában és gyermekpszichiátriában történő alkalmazásáról a 90-es évek második felétől kezdődően jelentek meg érdemi beszámolók, elsősorban olyan országokból, ahol a je-

lentős távolságok és a drága munkaerő miatt a mentális egészségügyi ellátás bizonyos formáinak biztosítása egyéb módon nem volt lehetséges (4, 5). A távolról történő intervenciókat kezdettől fogva ígéretesnek, hatásosnak, gyorsnak és költséghatékonynak találták.

Az információs technológia eszközei hasznosak lehetnek a következő területeken: online diagnosztikus tesztek végzése, videotelefonos diagnosztika, állapotfelmérés, betegmegfigyelés, gyógyszerek hatásának és mellékhatásának monitorozása, a tünetek követése és kezelése, krízishelyzetek kezelése, terápiás és önsegítő applikációk alkalmazása, egyéni és csoportos pszichoterápia, pszichoedukáció és prevenció.

Az utóbbi időkben megjelent nemzetközi irányelvek is olyan esetekben javasolják használatát, ahol nagyok *a földrajzi távolságok, a szakemberek limitált száma miatt nincs mód személyes találkozásra*, illetve olyan speciális helyzetekben ajánlják, ahol *a beteg nehezen elérhető el*, pl. immundeprimált betegek esetén, onkológiai vagy mozgásszervi betegségben szenvedő betegeknél, nevelőotthonokban, javítóintézetekben, illetve börtönben lévő fiatalkorúak esetén. A telepszichiátriai megoldások a krízishelyzet kezelésére is alkalmasak, használatukkal sokszor elkerülhető a felesleges szállítás és a sürgősségi felvétel *(1. táblázat)*.

A telepszichiátria aktualitása

A mentális zavarok prevalenciája

A nemzetközi epidemiológiai vizsgálatok szerint a fogyasztói társadalmakban a gyermek- és serdülőkorúak 20–25%-a küzd érzelmi vagy viselkedési problémákkal, és tízből egy gyermeknél mentális betegség diagnosztizálható (UNICEF, 2015). Magyar adatok szerint a 14 év alatti populációban az egészséges életév veszteség (DALY) második leggyakoribb oka a mentális betegségek és viselkedészavarok, az újszülöttkori megbetegedések állnak az első helyen (6).

Különösen fontos a gyermekpszichiátriai betegségek korai szűrése, felismerése, terápiája, hiszen a

1. táblázat: A telepszichiátriai módszerek gyermek-és serdülőkori használatának előnyei és korlátai

A telepszichiátria előnyei	A telepszichiátria korlátai
■ költséghatékony ■ ellátás elérhetősége javul ■ földrajzi távolságok áthidalása ■ egyenlő hozzáférést eredményez a szakemberhiánnyal küzdő régióban élők számára ■ iskolai és munkahelyi távolmaradás nincs ■ várólista csökken, várakozási idő csökken ■ korai kezelés elindítható, ezáltal javítja a hosszú távú prognózist ■ csökkenti a sürgősségi felvételek számát ■ csökkenti a relapszus rátát ■ kamaszok számára komfortos használat, magas elégedettségi ráta ■ növeli a fiatalkorúak motivációját a terápiában való részvételre ■ a beteg közlékenyebb ■ stigmatizáció nélküli ellátás ■ technikailag könnyű használat ■ javul a dokumentálhatóság az online kérdőívek kapcsán ■ rugalmas ellátások, a beteg időbeosztásához alkalmazkodik ■ utazásból adódó idő- és anyagi veszteség nincsen ■ csökkenti a társadalmi egyenlőtlenségeket ■ hatékony együttműködés az alapellátással ■ hatékony együttműködés a szociális szférával ■ esetmegbeszélők egyszerűbben és gyorsabban szervezhetők ■ speciális intézményekben (nevelőotthonok, fiatalkorú bűnelkövetők intézménye) alkalmazható ■ mozgáskorlátozott páciensek is ellátáshoz juthatnak ■ járványügyi veszélyhelyzetben és egyéb katasztrófahelyzetben is folytathatók a terápiák ■ könnyen beépíthető az intézmények által rutinszerűen használt „személyes” beteggondozási rendszerbe	■ szakmai elfogadottság hiánya ■ szakmai irányelv hiánya ■ a beteg biztonságát szolgáló szabályzók kidolgozatlansága ■ adatvédelmi szabályzók kidolgozatlansága ■ a páciens adatait biztonságosan kezelő szoftverek korlátozott hozzáférése ■ technikai/technológiai korlátok esetén nem alkalmazható ■ a gyermekpszichiátriai ellátóhelyeken nagyon hiányos, elavult az IT eszközpark, illetve hiányzik a megfelelő sávszélességű internet hozzáférés ■ speciális, telepszichiátriai képzés hiánya ■ gyógyszerfelírás kockázatos, speciális megfontolásokat igényel ■ a gyermek fejlettségi szintjének nem megfelelő a telepszichiátriai szolgáltatás ■ oppozíció a páciens részéről ■ pszichózis, a páciens képernyővel és megfigyeléssel kapcsolatos paranoid gondolatai ■ a páciens ön-és közveszélyes állapota ■ ellenséges, elhanyagoló vagy bántalmazó családi környezet ■ a szülő pszichiátriai betegsége vagy intellektuális képességének hiánya ■ együttműködés hiánya a szülő részéről ■ ha a gyermek oldalán nincsen olyan együttműködő felnőtt (az oktatási vagy szociális intézményben, az alapellátásban), aki segíti a terápiás üléseket, illetve kezeli az ülésen felmerülő problémákat ■ személyes kontaktust igénylő diagnosztikus eszköz használatának igénye ■ személyes kontaktust igénylő környezeti igény (pl. kortárs csoportban történő megfigyelés) ■ a finanszírozás nem megoldott

felnőttkori pszichiátriai betegségek közel 70 százaléka gyermekkorban kezdődik, vagy már akkor mutat tüneteket (7). Vagyis a hatékony gyermekpszichiátriai ellátás a felnőttkori pszichiátriai betegségek kialakulásának legjobb prevenciója lehetne.

A telepszichiátria valós alternatíva az ellátási hiány mérséklésére

A fenti prevalenciaértékekből adódó, jelentős számú gyermek pszichiátriai ellátásának súlya az infrastrukturális és humán erőforrás gondokkal küzdő magyar gyermekpszichiátriai ellátórendszerre nehezedik.
Mindenezekből következik, hogy Magyarországon a telemedicina gyermekpszichiátriában történő alkalmazása valós alternatíva lehet az ellátóhálózat hiányosságaiból fakadó területi ellátási egyenetlenség mérséklésére.
Érdekes tény azonban, hogy a telemedicina gyermekpszichiátriában történő alkalmazására, az ezzel kapcsolatos szolgálatásokra mindezidáig nem fogalmazódott meg igény sem a páciensek, sem az ellátók, sem az egészségpolitika részéről hazánkban.
Tudomásunk szerint Magyarországon eddig érdemben nem alkalmaztak telemedicinát a gyermekpszichiátriai ellátóhelyeken. Ennek számos oka lehet: a rendelőkben a videohíváshoz szükséges eszközök és szabályozások hiánya, a szakemberek és páciensek idegenkedése az ismeretlen közegtől, a finanszírozás hiánya, illetve az a tény, hogy egyáltalán nem volt benne a szakmai közgondolkozásunkban a telepszichiátria közfinanszírozott intézményekben történő alkalmazása.

Gyermekpszichiátriai ellátás a COVID-19-járvány idején

2020 márciusában hazánkat is elérte a SARS-CoV-2 világjárvány, ami miatt új szakmai ellátási rend kialakítása vált szükségessé. Ekkor kezdtünk el haladéktalanul foglalkozni a telepszichiátria gyermekkorban való alkalmazási lehetőségeivel.
2020. március 11-én a magyar kormány rendkívüli jogrendet, veszélyhelyzetet hirdetett meg az ország teljes területére, a szabad kijárás korlátozását vezették be, a kórházak és szakrendelők az elektív intervenciók felfüggesztésére kényszerültek. A 65 év feletti kollégáknak fel kellett függeszteni gyógyító tevékenységüket, ami tovább súlyosbította az egyébként is meglévő szakemberhiányt.
A COVID-19-járvány és a megfékezésére alkalmazott szigorú szociális távolságtartás részeként, a közvetlen betegtalálkozások radikális korlátozás alá estek. Ugyanakkor a betegeinket akkor is el kellett látnunk, ha nem tudtak eljutni a rendelőbe, és a gondozásuk nem volt definiálható akut életmentő intervencióként. Azzal is számoltunk, hogy a COVID-19-járvány okozta másodlagos károk (collateral damage), amelyek elsősorban a nem sürgős, elektív beavatkozás elmaradásából származnak, jelentősek lehetnek: a megkésve, nem a megfelelő időben kivizsgált és ellátott gyermekpszichiátriai betegek klinikai állapota súlyosbodhat, illetve hosszú távú egészségkárosodást és veszélyeztető állapotot eredményezhet pl. anorexia nervosa, súlyos depresszió vagy önsértő magatartásmódok esetén. Ráadásul a „karantén stressz", a családok összezártsága a gondozott gyermekpszichiátriai betegek és családok dekompenzációjával és halmozódó ellátási igény növekedéssel fenyegetett.

A telepszichiátria valós alternatíva a jelenlegi járványügyi veszélyhelyzetben

A hirtelen és jelentősen átalakuló igény felértékelte a potenciális telemedicinális megoldásokat a gyermekpszichiátria területén is. A járvány szülte kényszerhelyzetben nem volt idő az új eljárások bevezetésénél megszokott gondos, körültekintő mérlegelésre, előkészítésre és egyeztetésekre.
A jelen cikk szerzői által 2020. március 18-án kidolgozott, az EMMI által 2020. március 23-án megjeletetett *„Az EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Gyermekpszichiátriai és addiktológiai tagozat ajánlása a COVID-19 ellátásrenddel kapcsolatban"* című szakmai ajánlásban többek között megfogalmaztuk, hogy (i) *„Haladéktalanul ki kell dolgozni a telemedicina lehetőségeit, el kell kezdeni az online és a telefonon történő intervenciókat: pszichoterápiát, krízisintervenciót, szülőkonzultációt, tanácsadást, szupportív pszichoterápiát, ami a relapszusok rizikóját jelentősen csökkentheti."* (ii) „Az előjegyzett betegeket elektronikus levélben vagy telefonon értesíteni kell arról, hogy a megbeszélt időpontokra tervezett kezelés későbbi értesítésig elmarad, illetve online folytatódhat." (iii) „Törekedni kell az e-recept alkalmazására a gyermekpszichiátriai gyógyszerek felírása során." (iv) „Akut krízisintervenció esetén is előnyben kell részesíteni a telefonos intervenciókat és kapcsolattartást." (8)
Akármennyire is idegen volt a terület a magyarországi szakemberek számára, a gyermekpszichiátriák többségében nagyon rövid idő alatt kezdett elterjedni a videohívások, videokonzultációk, telefonos terápiák, telefonos krízis-szolgálatok addig viszonylag ismeretlen gyakorlata. Ennek kapcsán sorra alakultak egymást támogató szakembercsoportok, online fórumok, ahol a gyermekpszichiáterek és pszichológusok a szakirodalmi ismereteket és saját tapasztalataikat osztották meg egymással. Az egymást támogató, folyamatos közös tanulással

és tapasztalatmegosztással az első ötletektől a gyakorlati megvalósításig szokatlanul rövid idő telt el, megrendítő gyorsasággal kerültek bevezetésre a telepszichiátriai ellátási formák országszerte.
Az alábbiakban – a teljesség igénye nélkül – néhány olyan megfontolást emelünk ki, amely az elmúlt hetekben a hazai kollégák telemedicina-használatában bátorító tényező volt.

- Évtizedes távlatra visszatekintő megbízható nemzetközi szakirodalmi források és kiforrott nemzetközi irányelvek álltak rendelkezésre a témában (9-11). Ezek alapján a távolról végzett gyermekpszichiátriai ellátások számos helyzetben biztonságosan és eredményesen alkalmazhatók.
- A COVID-19-járvánnyal kapcsolatos rendkívüli helyzetben, egyéb szakterületek vezető szakembereinek aktuális állásfoglalásai szerint is minden esetleges fenntartás, nehézség és tisztázatlan kérdés ellenére is, a távolról végzett (online) szakellátás biztosításának haszna jóval meghaladja mind az ellátás elmaradásából eredő, mind a személyes megjelenéssel járó potenciális vírusfertőzésből eredő károkat. A gyermekpszichiátriai szakirodalomban is megjelentek az erre vonatkozó, ezt megerősítő közlemények (12,13).
- Világszerte és Magyarországon is általános tapasztalat: a gyerekek, fiatalok minden nehézség nélkül, gyakorlottan, otthonosan alkalmazzák a szakemberek számára még gyakran idegen online kapcsolattartási eszközöket. Az ő technikai felkészültségük egészen biztosan nem lesz akadálya a telemedicina szélesebb körű elterjedésének a jövőben.

A telepszichiátria bevezetésének realitása hazánkban

A digitális benszülöttek

A pácienseink túlnyomó része az 1995 és 2010 között született Z generáció tagjai, gyakran illetjük őket a *Marc Prensky* által alkotott *„digitális bennszülöttek”* kifejezéssel. Egy új típusú nemzedék, amelynek kialakulásában a technika száguldó fejlődése játszott rendkívül fontos szerepet (14). Beleszülettek a digitális technológiák világába, amelyben a mobiltelefonok, más digitális és kommunikációs eszközök használata nélkül már elképzelhetetlen élni. A 21. században felnövő Z generáció tagjainak teljesen megváltoztak a tanulási és kommunikációs szokásai az előző nemzedékekhez képest. Ez problémákat vet fel az oktatási rendszerben is, elsősorban a tanítási módszerek területén. A tanároknak nehéz átadniuk a tudásukat a fiataloknak, akik hozzá vannak szokva a gyors információáramláshoz és annak befogadásához. A kommunikációs eszközök fejlődésével és gyorsaságával egyre több információhoz jutnak, hozzászoktak az azonnalisághoz, ami miatt másképp is gondolkodnak, mint akár a közvetlenül megelőző Y generáció tagjai.
Új látásmódjukkal gyorsabban reagálnak problémákra, egyszerre több dologgal képesek foglalkozni, és a mai kor nagy sebességű digitális eszközei lehetővé teszik e generáció tagjai számára, hogy állandó internetkapcsolatban legyenek társaikkal, barátaikkal. Ez a generáció úgy érzi, hogy az „állandóan bekapcsolt” állapot megadja nekik a lehetőséget a szociális kiteljesedésre, vagyis hogy több kapcsolata legyen más emberekkel. A Z generációra jellemző tehát az állandó internetes hozzáférés igénye. „Anyanyelvi szinten” beszélik az internet, a videojátékok, az appok, az okoseszközök nyelvét.
A gyermekorvosi, gyermekpszichiátriai gyakorlatunkban és a pszichoterápiás helyzetekben is látjuk e generáció igényét a másfajta kommunikációra. Másfajta információátadásra vágynak, másfajta kommunikációs helyzetben érzik magukat komfortosan. A mindennapos klinikai gyakorlatban azt tapasztaljuk, hogy a diagnosztikában ez a generáció sokkal jobban szereti a számítógépes feladatokat, mint a papír-ceruza teszteket. A terápiás fázisban könnyen kaphatók filmek készítésére, kedvenc zenei videóik megmutatására, számítógépes családfa szerkesztésre, online hangulatnapló vezetésére, appok használatára (pl. evésnapló, relaxáció, alvásmonitorozás) vagy a terápiás házifeladat e-mail-ben való elküldésére. Az a tapasztalatunk, hogy a járványügyi helyzetben az online terápiára való hirtelen átállást könnyen viselték pácienseink, túlnyomó többségben üdvözölték is azt, motiváltan vesznek részt benne.

A fiatalok internet használati szokásai Magyarországon

Mindezeket megerősíti az eNet és a Telekom közös felmérése, mely szerint a 8–22 éves korosztály életében ma Magyarországon a legalapvetőbb szükséglet az internet-hozzáférés (88%), míg a második helyen a zenehallgatási lehetőség (44%), a harmadik helyen pedig a tisztálkodási lehetőség (43%) áll. A fiatalabb generációk számára tehát az internet nemcsak egy kényelmi funkció, hanem alapszükséglet, az otthon elengedhetetlen része (15).
Az eNET 2019 májusában végzett online kutatása alapján a felnőtt magyar internetezők 89 százaléka, azaz közel 5,3 millió ember használ okostelefont. Az elmúlt két évben 800 ezerrel bővült a felhasználók tábora. Az okostelefonok mára digitális életünk legfontosabb eszközévé váltak, hiszen

mindig velünk vannak, és a mobilinternet révén minden szükséges online lehetőséget biztosítanak (16).
Meglepő módon a közösségi média használatának tekintetében a magyar internetfelhasználók az első helyen állnak az Európai Unióban (EU), 84%-uk használ közösségi hálózatokat. Híreket 85%-uk olvas (az EU-ban 72%) és 59%-uk bonyolít videohívásokat (az EU-ban 46%).
A 16–21év közötti internetezők 95%-ának van saját okostelefonja, ebből 96%-a rendszeresen látogatja a közösségi oldalakat, de majdnem ugyanennyien (91%) böngésznek internetes oldalakat (nem híroldalakat) és használnak írásbeli csevegőprogramokat (90%).
A 16–21 évesek naponta átlagosan 3,4 órát töltenek internetezéssel, élen járnak a tartalmak fogyasztásában és előállításában egyaránt (17).

A digitális fejlődés hazánkban: digitális hozzáférés, digitális infrastruktúra

A telemedicina használatával kapcsolatban több nemzetközi tanulmány is említi, hogy használatának korlátja leggyakrabban a digitális hozzáférés hiánya. Így van-e ez Magyarországon is?
Az Európai Unió fejlesztési stratégiájának megfelelően Magyarország 2014-ben elfogadta a 2014–2020 közötti időszakra szóló *Nemzeti Infokommunikációs Stratégiát*.
Kormányhatározattal 2017-ben elindult a *Digitális Jólét Program 2.0,* mely a következő években az internet mindenki számára történő hozzáférhetőségét és megfizethetőségét, átfogó infrastruktúra-fejlesztéseket, a teljes magyar oktatási rendszer digitális átalakítását, valamint új területeken történő térhódítást (pl. telemedicina fejlesztését) tűzte ki célul (19).
A szintén 2017-ben meghirdetett Szupergyors Internet Program célja, hogy 2020 végére az ország egész területét lefedjék a legalább 30 Mbps sebességet biztosító hálózatok.
A program keretében a digitális írástudatlanság csökkentése érdekében 1173 helységben, 1415 Digitális Jólét Program Ponton több mint 2000 infokommunikációs mentor dolgozik (19).
Elindult a *Digitális Egészségipar-fejlesztési Stratégia* is, mely program célja, hogy a különböző digitális eszközök és szolgáltatások minél nagyobb mértékben járuljanak hozzá a lakosság jólétének, egészségi állapotának javításához, illetve egészségük megőrzéséhez és fejlesztéséhez, a betegségek megelőzéséhez. 2017 novemberében indult az új országos platform az elektronikus egészségügy területén (Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér – EESZT). Ez a platform kezeli többek között az elektronikus recepteket is (18).

A telepszichiátria infrastrukturális igénye

A távoli kapcsolatfelvétellel létrejött vizit során a gyermekpszichiáter és a gyermek is külön helyiségben tartózkodik. Ez lehet a gyermek otthonában, orvosi rendelőben, szociális intézményekben vagy iskolában egyaránt. A már hivatkozott amerikai irányelv szerint arra nézve nem rendelkezünk világos evidenciával, hogy milyen az a helyiség, amiben az intervenció optimális (11), de nem javasolt sem a túl kicsi, a mozgás, a motoros tevékenységek megfigyelését jelentősen korlátozó, sem a túl nagy helyiség. Fontos, hogy a vizit ideje alatt a gyermek nyugalma biztosítva legyen, a helyiségben csak a vizithez szükséges személy (pl. szülő vagy a videovizitet a gyermek oldalán segítő szakember) tartózkodjon. Oda kell figyelni arra, hogy a vizit célját a helyiség berendezése, dekorációja, megvilágítása minél inkább elősegítse, de semmiképpen ne akadályozza.
Inkább a józan ésszel átgondolt szempontok, nem pedig erős evidencia áll a technológiai igények leírása mögött. A *Myers és munkatársai* által kidolgozott irányelv expliciten megfogalmazza: nincs arra bizonyíték, hogy valamilyen konkrét technológia befolyásolná a klinikai ellátás vagy kimenetel minőségét (11). Ennek megfelelően fontosabbnak gondoljuk, hogy a gyerekek és családjaik személyes találkozás hiányában is hozzáférjenek a gyermekpszichiátriai ellátáshoz, mint azt, hogy ehhez videokonferenciás csúcstechnológiát alkalmazzunk. Ezzel együtt a gyenge kép- vagy hangminőség vagy adatátviteli problémák akadályozhatják az optimális munkavégzést, célszerű ezért gondoskodni róla, hogy a kamera, a mikrofon és a sávszélesség a vizit céljának megfelelő legyen.

Tapasztalataink a távolról végzett gyermekpszichiátriai ellátással kapcsolatban

Az alábbiakban – a teljesség igénye nélkül – néhány olyan területet emelünk ki, ahol a távolról végzett gyermekpszichiátriai ellátás megvalósítható, és ahol az elmúlt hetekben a hazai kollégák is egyre több kedvező tapasztalatot szereztek *(2. táblázat)*. A valós idejű videokapcsolaton keresztül történő munka, a gyermekpszichiáterek mellett a gyermekpszichiátriákon dolgozó társsakmák képviselői, úm. gyógypedagógusok, pszichológusok, szociális munkások, pszichoterapeuták számára is használható alternatívát biztosít.
A gyermek- és ifjúság pszichiátria kifejezetten alkalmasnak tűnik a telemedicinális eszközök intenzív alkalmazására, hiszen a legtöbb esetben a diagnózis, a terápia és a gondozás nem igényel speciá-

2. táblázat: A gyermekpszichiátriában alkalmazott távoli kapcsolat főbb alkalmazási területei

Kórállapotok
■ krónikus szomatikus betegségben szenvedők mentális megsegítése ■ depresszió ■ szorongás ■ obezitás ■ evészavarok ■ kényszerbetegség ■ autizmus ■ ADHD, viselkedészavarok ■ tik zavarok
Intervenciók
■ diagnosztika ■ pszichoterápia, szupportív terápia ■ utógondozás, kontroll ■ tanácsadás ■ krízisintervenció ■ e-recept felírás ■ nevelési tanácsadás ■ szülőkonzultáció, szülőtréning ■ pszichoedukáció ■ szakmai konzultáció ■ esetkonferencia

lis, csak kórházban elérhető orvosi műszereket. A gyermekpszichiátria műveléséhez szükséges két alapvető eszközt, a verbális és nonverbális kommunikációt pedig a telemedicina lehetővé teszi (lásd illusztrációkét a két ábrát).

Pszichoterápiás intervenciók

A leggyakrabban és legrégebb óta végzett telemedicinális alkalmazás a pszichiátriában a telepszichoterápia. A jelenlegi járványügyi állapot számos olyan helyzetet hoz létre a család életében, amely az érzelmi erőforrások kimerüléséhez, a megküzdési képességek elégtelenségéhez, ezen keresztül pedig dekompenzációhoz, súlyos feszültséghez, akár veszélyeztető tünetek megjelenéséhez vezethet az egyén szintjén. Különféle krízisek távolról történő kezelését természetesen a COVID-19-járvány előtt is végezték (20), Magyarországon is régóta léteznek telefonos segélyszolgálatok.

A gyermekpszichiátriai ellátóhelyek azonban eddig kizárólag személyes találkozás formájában foglalkoztak az ilyen esetekkel. A jelenlegi helyzetben azonban, ahol a személyes találkozásra esetleg a nonverbális kommunikációt markánsan akadályozó, a gyermek számára akár riasztó védőfelszerelésben kerül sor, valamint a sürgősségi osztályokra való bekerülés infektológiai szempontból veszélyes lehet, az online videokapcsolat a probléma feltérképezésére, a megértés biztosítására és a megoldás keresésére akár alkalmasabb is lehet. Előfordulnak ugyan olyan krízisek, amely során a gyermek komoly veszélyeztető állapotba kerül, ezekben az esetekben a személyes megjelenés, esetleg a sürgősségi kórházi felvétel nem elkerülhető. A krízishelyzetek jelentős részében azonban a távolról nyújtott segítség is elegendő, ezzel elkerülhető a fiatal sürgősségi felvétele, ami a járványügyi helyzetre való tekinettel is veszélyeztető.

Hasonló a helyzet a már megkezdett pszichoterápiás intervenciókkal. Előfordult ugyan, elsősorban a magánfinanszírozott ellátás keretei között, hogy pszichoterápiás ülésekre videokapcsolat révén került sor, de ez a gyerekekkel végzett közfinanszírozott munkában gyakorlatilag ismeretlen jelenség volt. Az elmúlt hetekben kollégáink sorban kezdték el használni a távoli kapcsolati lehetőségeket a megkezdett terápiák folytatására, túlnyomó részt kedvező tapasztalatokkal.

Összességében úgy tűnik, a telemedicinális csatornákon végzett pszichoterápia teljes mértékben nem helyettesítheti a személyes találkozással végzett munkát, de a módszer egyértelműen hatékony, a gyerekek és a családok számára valódi segítséget jelent. A személyes benyomásaink fontosak ugyan, de bármely intervenció esetén a végső kérdés az evidencia, ez pedig ebben az esetben pozitív: a távoli kapcsolaton keresztül végzett pszichoterápiás eljárások hatékonyságát számos randomizált vizsgálat is igazolja (21, 22).

Farmakoterápiás intervenciók

A pszichotrop gyógyszerek hatásainak és esetleges mellékhatásainak monitorozása nagyrészt a tünetek és adverz események feltérképezésével történik, amelyre a távoli kapcsolat is kiváló lehetőséget biztosít. Bizonyos pszichofarmakonok esetében a vonatkozó irányelvek és a gyógyszer alkalmazási előírása alapján rendszeres eszközös vizsgálatok is szükségesek (legtöbb esetben magasság, testsúly, vérnyomás mérése, pulzus számlálása; ritkábban laborvizsgálatok vagy EKG). Ebben a kivételes helyzetben a szakmai ajánlások szerint elfogadható az otthoni eszközzel történt mérés adata. Az ADHD-ra vonatkozó irányelveket kidolgozó európai csoport *(European ADHD Guidelines Group)* szerint például még akkor sem javasolt a farmakoterápia megszakítása, ha a vérkeringési paraméterek vagy súly mérése otthon nem megoldható, mivel a rendelkezésre álló evidenciák alapján az ilyen mellékhatások rizikója jóval elmarad az ADHD kezeletlen tüneteivel járó kockázatoktól (12). Ezt a kockázatmérlegelést minden más indikációban felírt gyógyszer kapcsán is el kell végezni.

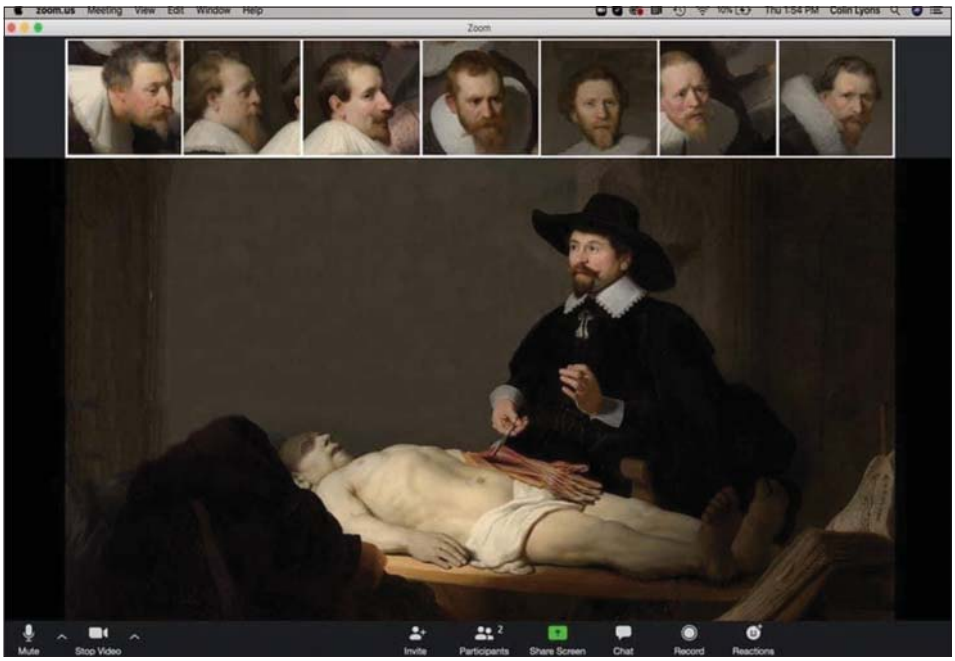
Hasonló logika mentén, új farmakoterápia megkezdése sem feltétlen ellenjavallt távoli kapcsolaton keresztül. Ha a tünetek kezelésének elmaradása súlyosabb károkat okozhat és magasabb rizikóval jár, mint a távolról el nem végezhető eszközös kontroll elmaradása, akkor kockázatmérlegelés után akár új gyógyszer bevezetésére is sor kerülhet.

1. ábra: Távkonzultáció szakemberek közt a Zoom rendszeren keresztül

Diagnosztika

A távolról végzett diagnosztikai munka a hazai szakemberek számára nagyrészt ismeretlen terület, így ezzel kapcsolatban merült fel a legtöbb kérdés az elmúlt hetekben. A gyermek- és ifjúságpszichiátriai diagnózisok felállítása elsősorban a viselkedésben megnyilvánuló tünetek alapján történik. Jelentős egyszerűsítéssel a diagnózisok többségére helytálló az állítás, hogy a diagnózis kimondható meghatározott számú tünet meghatározott időn át észlelhető együttes fennállása és a tünetek által okozott funkcióromlás esetén. Az esetek többségében a fentiek megállapításához eszközös vagy laboratóriumi vizsgálat nem szükséges. Ezek alapján a gyermekpszichiátriai diagnosztikai munka jelentős részének távoli kapcsolaton keresztül történő elvégzésével szemben nem merül fel elvi akadály. Ugyanakkor vannak olyan esetek és diagnózisok, amikor jóllehet a diagnózis kritériumai megállapíthatók, a szükséges differenciáldiagnosztikai folyamat részeként bizonyos labor- vagy képalkotó vizsgálatok elvégzése nem mellőzhető. Ilyenkor a speciális vizsgálatok elmaradásával, illetve a diagnózis végleges felállításának és a terápia megkezdésének késlekedésével járó kockázatok gondos mérlegelése nyomán a műszeres vizsgálatok lakóhelyhez közeli elvégzéséről lehet dönteni.

Vannak olyan esetek is, amikor a differenciáldiagnosztikai folyamat részeként a gyermek közvetlen megfigyelése, szociális interakcióinak vizsgálata nem mellőzhető. Példaként említhetjük az autizmus spektrumzavarba tartozó diagnózisok felállítását. Ezen a területen a diagnosztika egyik kiemelkedően fontos eleme a szociális működés, a kölcsönös kommunikáció minőségének megítélése, amelyre a képernyőn keresztül zajló vizsgálat ke-



2. ábra: Dr. Tulp anatómia órája a Zoom rendszeren keresztül (A kép eredete: https://9gag.com/gag/a85xLjp/the-anatomy-lesson-of-dr-nicolaes-tulp-is-on-zoom-now)

vésbé tűnik alkalmasnak. Személyes találkozáskor például viszonylag könnyen megállapítható, hogy a gyermek használja-e a szemkontaktust a szociális kommunikáció elemeként, vagy sem: ha megszólítjuk, ha beszélünk hozzá vagy ha ő beszél hozzánk, ránk néz-e, megfelelő ideig tartja-e a tekintetkapcsolatot stb. De hogyan tudjuk ezt megítélni távolról, ha a valóságban sosem a szemembe néz, hanem egy kamerába vagy egy képernyőre? Annyi biztosan állítható, hogy ilyen esetekben is a diagnosztikai folyamat számos lépése (pl. korai anamnézis részletes feltérképezése, korábbi közösségekben tapasztalt szociális működés, a videohíváson keresztül látható magatartásformák gondos elemzése stb.) megvalósítható személyes találkozás nélkül is, ezzel kapcsolatban evidencia szintű vizsgálati eredmények állnak rendelkezésre (23).
Folyamatban vannak olyan diagnosztikus és intervenciós telemedicinális megoldások, mint például a PROMETTED projekt, amelyek struktúrált, többlépcsős, validált megoldásokat kínálnak az autizmus spektrum betegség területén (24).

Sürgősségi ellátás

További sikeres alkalmazási terület lehet a sürgősségi gyermekpszichiátriai ellátás, ahol a kutatásokban azt találták, hogy a távolról végzett ellátás egyenértékű volt a kontakt konzultációval, csökkentette a sürgősségi felvételeket, a fölösleges hospitalizációt, a költségeket, ráadásul magas betegelégedettséggel járt (25). Természetesen vannak olyan helyzetek, mely során a gyermek veszélyeztető állapota miatt a sürgősségi kórházi felvétel nem elkerülhető.

Hosszú távú alkalmazhatóság

Valószínűleg az elmúlt hetekben megkezdett és gyakorolt távoli gyermekpszichiátriai ellátásra is igaz, hogy a járványügyi korlátozásokat követő időszakban sem lesz (teljes) a visszarendeződés. A megszerzett tapasztalatainkat és tudásunkat az online terápiákkal kapcsolatban érdemes mélyíteni.
A távgyógyítás előbb kényszerű, majd az előnyeit megtapasztalva egyre lelkesebb alkalmazása, a telepszichiátriai intervenciók széleskörű elterjedését fogja eredményezni a hazai gyermekpszichiátriákon is. Mindehhez nélkülözhetetlen és sürgető feladat a szükséges szabályozási keretek, a jogi környezet megalkotása, ezen belül a szakmai irányelv, az etikai normák, az orvosi dokumetációs követelmények és nem utolsó sorban a finanszírozási feltételek kialakítása. Remélhetőleg a mostani, spontán használatot a jövőben le fogja váltani a tudományos ismereteken alapuló, tudatosan szervezett telepszichiátriai alkalmazások sora.
Nem kerülhető el a fejlődés ebben a tekintetben, mert az bizonyos, hogy a telemedicina módszertana, eljárásrendje rövidesen az orvosképzés, a szakképzés és az orvostovábbképzés részévé fog válni. Mindezeken túl hazai kutatások is szükségesek a telepszichiátriai módszerekkel szerzett tapasztalok megfelelő értékelésére, a szemünk előtt pillanatok alatt kiépülő új betegellátási eszköz jövőbeni okos és optimális, a betegek javát minél inkább szolgáló alkalmazásának segítésére.
Vigyáznunk kell azonban arra is, hogy a látványos technológiai fejlődés ne árnyékolja be a mentális zavarok ellátásában a közvetlen szakemberi ellátás iránti igényt. Ne érezze azt a páciens, hogy a személyes ellátás helyett, a gyógyítók személytelen, technológiai helyettesítésének elfogadására kényszerítik. Nemzetközi adatok alapján a telepszichiátriai szolgáltatások különösen akkor hatékonyak, ha egy meglévő beteggondozási rendszerbe építik be azokat és kombinálják a személyes terápiás találkozásokkal.
Az elérhető, földrajzilag megközelíthető szakembert nem helyettesíthetik a távgyógyítás eszközei. Azonban ezek hiányában, a telemedicina gyermekpszichiátriában történő alkalmazása valós alternatíva lehet az ellátóhálózat hiányosságaiból fakadó területi ellátási egyenetlenség mérséklésére és a terápiához való jutás esélyegyenlőségének megteremtésére.

Utószó

A kézirat leadásának napján, 2020. április 29-én jelent meg a Magyar Közlönyben *„A Kormány 157/2020 (IV.29.) rendelete veszélyhelyzet során elrendelt egyes egészségügyi intézkedésekről”* (26), mely meghatározza, mely ellátások nyújthatók a telemedicina keretében. E kormányrendelet értelmében a gyermekpszichiátriában távolról végezhető tevékenységek a következők: pszichoterápia; krízisintervenció; szülőkonzultáció; tanácsadás; szupportív terápia; diagnosis, illetve terápiás javaslat felállítása távkonzultáció keretében; gyógyszer rendelése; korábbi, személyes találkozáson alapuló ellátást követő kontroll és utógondozás.
A tanulmányunk címében lévő kérdőjel ezennel felkiáltójellé változik. Új korszak küszöbén vagyunk!

Summary

On the threshold of a new era? Telemedicine in child and adolescent psychiatry in Hungary

Bea Pászthy et al, Semmelweis University, 1st Department of Paediatrics, Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy Unit

Different forms of telemedicine have increasingly been used by several medical specialties. Alternatives to visits requiring personal contact have also become more widespread in child and adolescent psychiatry: the use of telemedicine is equally possible for both diagnostic and therapeutic purposes. The use of telemedicine in child and adolescent psychiatry in Hungary has been dramatically increased by the major limitations on social contact required by the COVID-19 pandemic. Hungarian pediatric psychiatrists have started using telemedicine, and by now an increasing number of children have access to remote mental health services. There is an urgent need to develop a national clinical practice guideline, the regulations and financial protocols.

KEYWORDS Telemedicine, telepsychiatry, child and adolescent psychiatry, COVID-19 pandemic

Irodalom

1. Túry F, Güleç H, Purebl Gy. Telemedicina a pszichiátriában. In: Füredi J, Németh A (szerk.): A pszichiátria magyar kézikönyve (5., átdolgozott kiadás). Budapest, Medicina, 2015, 632-637.
2. Digitalizáció az egészségügyben. 2020.04.02. https://www.portfolio.hu/gazdasag/20200402/digitalizacio-az-egeszsegugyben-most-fog-csak-robbanni-igazan-422586)
3. Telemedicine: Opportunities and developments in Member States, WHO 2010
4. Baer L, Elford DR, Cukor P. Telepsychiatry at forty: what have we learned? Harv Rev Psychiatry. 1997 May-Jun; 5(1):7-17.
5. Mielonen ML, Ohinmaa A, Moring J, et al. The use of videoconferencing for telepsychiatry in Finland. J Telemed Telecare. 1998; 4(3): 125-31.
6. Egészségjelentés 2017, Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet
7. Signorini G, Singh SP, Boricevic-Marsanic V. Architecture and functioning of child and adolescent mental health services: a 28-country survey in Europe. The Lancet Psychiatry 2017; 4(9):715–24.
8. Az EMMI Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Gyermekpszichiátriai és addiktológiai tagozat ajánlása a COVID-19 ellátásrenddel kapcsolatban https://kollegium.aeek.hu/Dokumentumok/Index
9. Clinical Update: Telepsychiatry With Children and Adolescents, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Telepsychiatry and AACAP Committee on Quality Issues, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017; 56(10):875–893.
10. Operating Procedures for Pediatric Telehealth, Pediatrics August 2017; 140(2) e20171756; DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2017-1756
11. Myers K, Nelson EL, Rabinowitz T., et al. American telemedicine association practice guidelines for telemental health with children and adolescents. Telemedicine and e-Health, 2017, 23.10: 779-804.
12. Cortese S, Asherson P, Sonuga-Barke E, et al. ADHD management during the COVID-19 pandemic: guidance from the European ADHD Guidelines Group. The Lancet Child & Adolescent Health (2020).
13. Robertson MM, Eapen V, Rizzo R, et al. Gilles de la Tourette Syndrome: advice in the times of COVID-19. F1000Research, 2020; 9(257):257.
14. Mark Prensky: Digital Natives, Digital Immigrants, in: On the Horizon, NCB University Press, Vol. 9 No. 5. 2001.Oct.
15. A fiataloknak a net már alapszükséglet. https://enet.hu/hirek/a-fiataloknak-a-net-mar-alapszukseglet/ (eNet kutatás, 2017).
16. 5,3 millió okostelefonhasználó hazánkban. https://enet.hu/hirek/5,3-millio-okostelefon-hasznalohazankban/
17. A digitális gazdaság és társadalom fejlettségét mérő mutató (DESI) , Magyarországról szóló országjelentés, 2018 https://ec.europa.eu/information_society/newsroom/image/document/2018-20/hu-desi_2018-country-profi-lang_4AA43283-EC48-996F-09918493E34A691F_52334.pdf
18. Nemzeti Infokommunikációs stratégia 2014-2020, https://www.kormany.hu/download/a/f7/30000/NIS_v%C3%A9gleges.pdf
19. Digitális Jólét Program 2.0 https://www.kormany.hu/download/6/6d/21000/DJP20%20Strat%C3%A9giai%20Tanulm%C3%A1ny.pdf
20. Reinhardt I, Gouzoulis-Mayfrank E, Zielasek J. Use of telepsychiatry in emergency and crisis intervention: current evidence. Current psychiatry reports, 2019; 218:63.
21. Pramana G, Parmanto B, Kendall PC, et al. The SmartCAT: an m-health platform for ecological momentary intervention in child anxiety treatment. Telemedicine and e-Health, 2014; 20(5):419-427.
22. Yellowlees PM, Hilty DM, Marks SL, et al. A retrospective analysis of a child and adolescent eMental Health program. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2008; 47(1):103-7.
23. Juárez AP, Weitlauf AS, Nicholson A, et al. Early identification of ASD through telemedicine: potential value for underserved populations. Journal of autism and developmental disorders, 2018; 48(8):2601-10.
24. Doyen CM, Oreve MJ, Desailly E., et al. Telepsychiatry for Children and Adolescents: A Review of the PROMETTED Project. Telemed J E Health. 2018 Jan;24(1):3-10.
25. Butterfield A. Telepsychiatric Evaluation and Consultation in Emergency Care Settings. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2018 Jul; 27(3):467-478.
26. „A Kormány 157/2020 (IV.29.) Korm. rendelete veszélyhelyzet során elrendelt egyes egészségügyi intézkedésekről” Magyar Közlöny 91. szám, 2284-2286, 2020. április 29.

Útravaló tudnivaló

- A távolról végzett gyermekpszichiátriai intervenciók biztonságosan és eredményesen alkalmazhatók.
- Járványügyi veszélyhelyzetben az online pszichoterápia, krízisintervenció, szülőkonzultáció, tanácsadás, szupportív pszichoterápia a relapszusok rizikóját jelentősen csökkentheti.
- A gyermekek, fiatalok minden nehézség nélkül, gyakorlottan, otthonosan alkalmazzák a szakemberek számára még gyakran idegen online kapcsolattartási eszközöket.
- A telemedicina gyermekpszichiátriában történő alkalmazása valós alternatíva lehet az ellátóhálózat hiányosságaiból fakadó területi ellátási egyenetlenség mérséklésére és a terápiához való jutás esélyegyenlőségének megteremtésére.

Tesztkérdések

1. Az alábbiak közül melyik nem előnye a telepszichiátriának?
a) csökkenti a sürgősségi felvételek számát
b) földrajzi távolságok áthidalása
c) szakmai irányelv hiánya
d) csökkenti a relapszus rátát

2. Milyen gyermekpszichiátriai tevékenységek végezhetők telemedicinális úton is?
a) diagnosztikus interjú
b) farmakoterápiás kontrollvizsgálat
c) viselkedésterápia
d) a fentiek mindegyike

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!

TALLÓZÓ

Milyen befolyással vannak a nagyszülők a gyermekek egészségére és fejlődésére? – Szisztematikus irodalmi áttekintés

How do grandparents influence child health and development? A systematic review

Sadruddin AF, Ponguta LA, Zonderman AL, et al. Soc. Sci. Med 2019; 239, 1-32.

Józsa Tamás
tamasjozsa2@gmail.com

Jelen tanulmány relevanciája, hogy olyan fontos, szinte magától értetődő összefüggésekre hívja fel a figyelmet – a nagyszülők szerepének kardinális mivolta az unokáik testi és lelki fejlődésével kapcsolatban –, amelyek eddig méltánytalanul kevés hangsúlyt kaptak; a témában ez az első szisztematikus irodalmi áttekintés. A szerzők hangsúlyozzák, hogy bár napjaink életmódja megváltozott az előző generációkéhoz képest, az elsődleges szociális háló központi elemei továbbra is a nagyszülők maradtak.
Ezen szisztematikus irodalmi áttekintésben a MEDLINE, Embase, PsycINFO, Global Health, Anthropology Plus, Web of Science és ProQuest adatbázisokban történt keresés nyomán 23,567 releváns publikációból 206-ot elemeztek teljes egészében a szerzők. Céljuk azon konkrét területek kinyerése volt, amelyek mentén azonosíthatók a nagyszülők egyértelmű befolyása. Ezek mentén három kiemelt szerepük detektálható a nukleáris család életében: kapcsolatban lenni a gyermekkel (részleges vagy teljes odaköltözéssel, gyakori látogatásokkal); gondozói magatartás tanúsítása (részvétel a pedagógiai-nevelési kérdésekben); valamint támogatói attitűddel fellépni (financiálisan, élettapasztalat szempontjából). Kapcsolódik hozzájuk továbbá olyan mentális reprezentáció, mint amilyen a hagyomány (legacy) vagy a stabilitás (stability), amely a generációk közötti hidat képezi. Az azonosított három cluster a fizikális szükségletek kielégítése, a szociális-érzelmi igényekre adott válaszreakciók, illetve a gyermekek kognitív- nyelvi fejlődése volt.
A kapott eredmények alapján a nagyszülők befolyása sohasem független az adott kultúrától, a társadalmon belüli közelség-távolság kérdésétől. Például az UK-ben vagy Ausztráliában egyaránt pozitív hatással volt a nagyszülői közelség és részvétel az újszülött unoka túlélési esélyeire, súlygyarapodására. Ezzel szemben az USA-ban és Svédországban, ahol individuálisabb a kulturális berendezkedés, a túlzott nagyszülői aktivitás később magasabb BMI-t és alacsonyabb fizikai aktivitást eredményezett a gyermekek esetében (amely összefügghet az elkényeztetéssel is). Szociális téren már egyértelműbb volt a pozitív hatás (alacsonyabb stressz-szint, magasabb érzelmi intelligencia), ahogyan kognitív területeken is (jobb problémamegoldó-képesség, fejlettebb nyelvi eszköztár). A szülőkre gyakorolt leginkább pozitív befolyás a házimunka elvégzésében, a pénzügyi segítségnyújtásban és az érzelmi támogatásban nyilvánult meg.
Összefoglalva tehát a kutatók azt ajánlják minden egészségügyi, szociális és köznevelési szférában dolgozó szakembernek, hogy használják a nagyszülők nyújtotta erőforrásokat, mert jóval több van belőlük, mint a túlvédő (overprotectiv) és esetleg károsító (pl. nem kedvelt akcentus eltanulása) tényezőkből.

A védőoltások okozta fájdalom és annak csillapítása – Szülők és házi gyermekorvosok körében végzett felmérés eredményei

Pölöskey Péter dr.
Házi Gyermekorvosi Szolgálat, Szombathely

LEVELEZÉSI CÍM:
Pölöskey Péter dr.
9700 Szombathely, Deák Ferenc utca 3.
E-posta: poloskeyp@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: A védőoltás okozta fájdalommal kapcsolatos szülői és gyermekorvosi ismereteknek és az ajánlott fájdalomcsillapítási módszerek gyakorlati alkalmazásának hazai felmérése.
Módszer: Online szülői (n=443) és házi gyermekorvosi (n=220) kérdőíves felmérés értékelése leíró analízissel.
Eredmények: A szülőknek és a szakembereknek a védőoltások okozta fájdalommal kapcsolatos ismeretei több vonatkozásban nincsenek összhangban a legújabb tudományos bizonyítékokkal. A nemzetközi fájdalomcsillapítási útmutatók ajánlásai itthon nem, vagy csak részben kerülnek alkalmazásra.
Következtetések: Magyar nyelvű szakmai ajánlás és oktatási anyag elkészítése szükséges ahhoz, hogy a fájdalomcsillapítás a jó védőoltási gyakorlat részévé váljon.

KULCSSZAVAK védőoltás, védőoltáshoz társuló fájdalom, fájdalomcsillapítás

Bevezetés

A házi gyermekorvosok munkája során a védőoltások beadása jelenti az egyik leggyakoribb fájdalommal járó beavatkozást. Magyarországon egy gyermek hatéves koráig a kötelező védőoltások beadása során tizenegyszer biztosan átéli a tűszúrással járó kellemetlen élményt, melyekhez az ajánlott védőoltások beadásával további tíz alkalom társulhat (1).
Miközben folyamatosan nő azoknak a tudományos bizonyítékoknak a száma, melyek a csecsemő- és kisgyermekkorban átélt fájdalomélményeknek a gyermek- és felnőttkori fájdalompercepcióra való kedvezőtlen hatását igazolják, még mindig sokan – laikusok és szakemberek is – úgy vélik, hogy ezeken a rövid idejű, kismértékű, „elkerülhetetlen" fájdalommal járó beavatkozásokon legjobb gyorsan túllenni különösebb fájdalomcsillapítás nélkül. A szülők jelentős része ugyanakkor nyugtalan gyermeke védőoltását megelőzően, vagy épp az oltás elhalasztásával próbálja elkerülni a szorongást kiváltó helyzetet (2). A gyermekeket ellátó orvosok is megpróbálják a tűszúrás okozta kellemetlenséget enyhíteni különböző fájdalomcsillapítási módszerek alkalmazásával, melyek közül a figyelemelterelésnek alakult ki a legtöbb, gyakran az adott orvosra jellemző egyéni, ösztönös formája.
A gyermekkori védőoltások beadása okozta fájdalom menedzselésével részletesen és átfogóan foglalkozó első, bizonyítékokon alapuló ajánlás 2010-ben jelent meg (3). A HELPinKIDS nevű független, multidiszcliplináris, kanadai munkacsoport legutóbbi, részletes összefoglalóját 2015-ben adták ki (4), mellyel párhuzamosan az Egészségügyi Világszervezet (WHO) állásfoglalásában hívta fel a nemzeti szakhatóságok figyelmét arra, hogy az ismert fájdalomcsillapító stratégiák beépítését a védőoltási programokba a jó védőoltási gyakorlat részeként kell kezelni (5).
Hazai tudományos felmérés még nem történt a védőoltások okozta fájdalommal és annak csillapítási lehetőségeivel kapcsolatban. Nem ismert hogyan vélekednek erről a magyar szülők és az oltóorvosok, és hogy milyen fájdalomcsillapítási lehetőségeket ismernek és alkalmaznak a szakemberek.

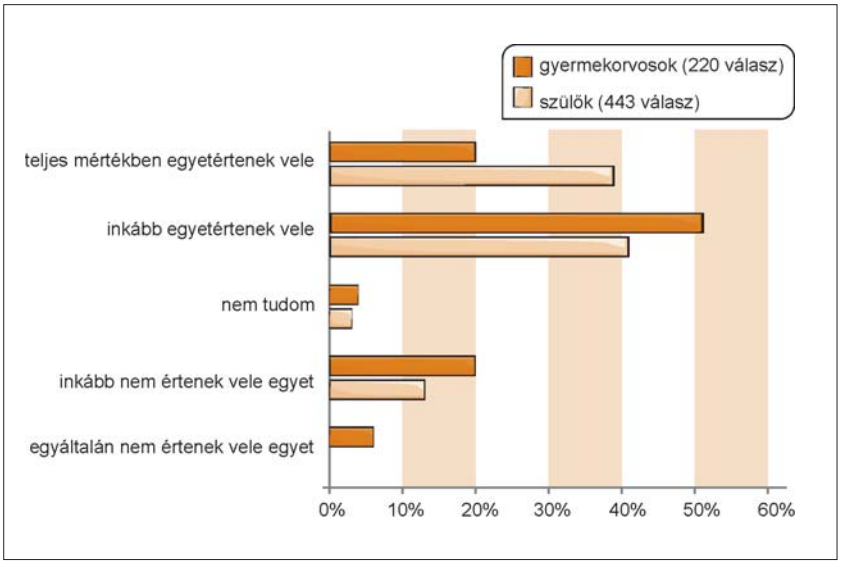
Módszer

Szülői kérdőív

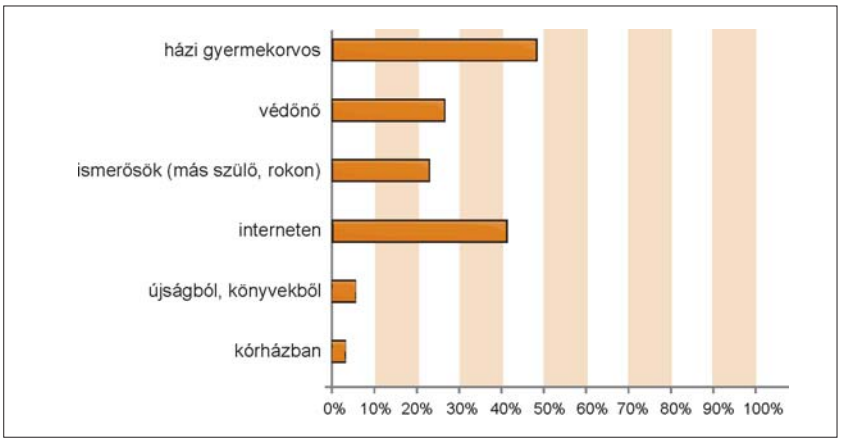
A nemzetközi ajánlás felhasználásával a Google Űrlapok program segítségével készítettük el a kérdőívet, melyet házi gyermekorvosokon keresztül a kérdőív linkjének e-mail-ben történő elküldésével, illetve gyermekorvosi szakmai és szülői facebook csoportokon keresztül terjesztettünk 2018. március és május között. A kérdőív kitöltőinek anonimitását a program biztosította, egy IP-címről csak egy válasz beküldése volt lehetséges. A beérkezett válaszokat ún. leíró analízis segítségével önállóan és az orvosi kérdőívvel párhuzamosan is értékeltük.

Házi gyermekorvosi kérdőív

Az előzőhöz hasonló kérdőívet szerkesztettünk egy online *(www.survio.com)* kérdőív készítő program segítségével. A Házi Gyermekorvosok Egyesületének adatbázisában szereplő e-mail címekre küldött Hírlevélben tettük közre a felmérésről szóló felhívást és a kérdőív linkjének elérhetőségét 2019. március hónap során. A szülői kérdőívhez hasonlóan a program automatikusan biztosította a kitöltők névtelenségét, illetve korlátozta a többszörös beküldés lehetőségét. Szintén leíró analízissel értékeltük a kapott eredményeket.



1. ábra: *A védőoltás okozta fájdalom rövid ideig tart nem túl erős, a legtöbb gyermek gyorsan túl lesz rajta, a gyermekek korábban is „kibírták". Egyetért Ön ezzel az állítással?*



2. ábra: *Kitől hallott Ön a védőoltások okozta fájdalom csillapításáról? - 237 szülői válasz alapján (több válasz is lehetséges volt)*

Eredmények

Szülői kérdőív

Összesen 443 fő küldte vissza a kitöltött kérdőívet, döntő többségük (93,7%) édesanya. Lakóhelyüknek legtöbben (64,8%) Közép-Magyarországot (ide tartozott Budapest is) jelölték meg, melyet Nyugat-Dunántúl (14,2%), majd Észak-Alföld (8,1%) követett. A szülők 80,1%-a a védőoltás okozta fájdalmat rövid idejű, nem jelentős kellemetlenségként tartja számon *(1. ábra)*. A válaszadók 34,6%-a aggódik a védőoltással gyermekének okozott fájdalom miatt, de ennél lényegesen többen (65%) érzik fontosnak, hogy a fájdalom csillapítása megtörténjen. A válaszadók 4,5%-a gondolt már arra, hogy az injekció okozta fájdalom miatt gyermekének valamelyik oltást nem adatja be. Megoszlott a válaszadók fájdalomcsillapítási lehetőségekkel kapcsolatos ismerete: 50,6%-uk értesült korábban már róla, míg alig kevesebben (47,2%) válaszolták azt, hogy nem hallottak még erről a lehetőségről. A tűszúrás okozta fájdalom csillapításával kapcsolatban a szülők ismereteiket elsősorban a gyermekorvostól (48,5%) kapták, de alig kevesebben (41,8%) jelölték meg forrásként az internetet. Védőnőtől és ismerősöktől, barátoktól hasonló arányban (27%, illetve 23,2%) szerezték tudásukat *(2. ábra)*. Ugyanakkor 40,4%-uk állította, hogy az egészségügyi dolgozóktól (gyermekorvos, védőnő) egyáltalán nem kapott felvilágosítást az injekció okozta esetleges fájdalomról, illetve annak csillapítási lehetőségeiről, és mindössze 8,4%-uk nyilatkozott úgy, hogy nagyon sok és hasznos információval látták el.

Az orvosi kérdőívvel közös, összesített táblázatokban tüntettük fel, hogy

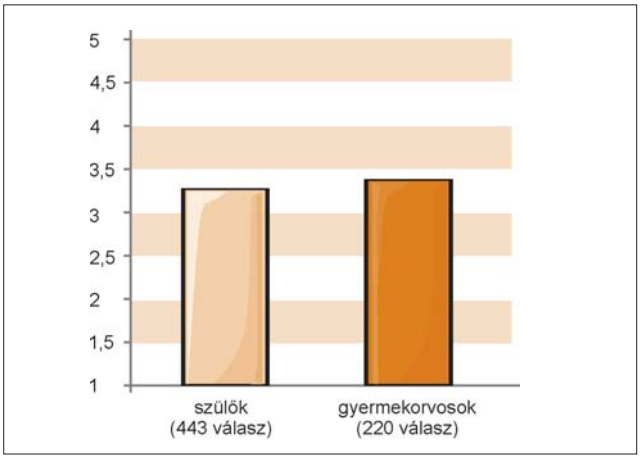
1. táblázat: A csecsemő-, kisdedkori védőoltások beadása során milyen fájdalomcsillapítási lehetőségeket ajánlottak fel Önöknek/ajánlott fel a szülőknek?

	Szülő (418 válasz)	Gyermekorvos (220 válasz)
Szülő együtt lehet gyermekével	86%	87%
Szülő gyermekét karjában/ölében tarthatja	59%	58%
KÖZBEN édesanya gyermekét megszoptathatja	11%	13%
UTÁNA édesanya gyermekét megszoptathatja	-	77%
ELŐTTE édes cukoroldat itatása	0,5%	5%
Helyi érzéstelenítőkrém használata	12%	18%
Egyéb helyi fájdalomcsillapító módszer (pl. Shotblocker)	-	6%
Előtte szájon át adott fájdalomcsillapító adása	1,5%	1%
UTÁNA szájon át adott fájdalomcsillapító adása	-	26%

2. táblázat: 2 évnél idősebb gyermeke védőoltása során milyen fájdalomcsillapítási lehetőségeket ajánlottak fel Önnek/ajánlott fel a szülőknek?

	Szülő (332 válasz)	Gyermekorvos (220 válasz)
Szülő együtt lehet gyermekével	86%	87%
Szülő gyermekét karjában/ölében tarthatja	61%	62%
KÖZBEN a gyermek figyelmét elterelik	33%	71%
Helyi érzéstelenítőkrém használata	17%	10%
Egyéb helyi fájdalomcsillapító módszer (pl. Shotblocker, Buzzy)	11%	9%
ELŐTTE szájon át adott fájdalomcsillapító adása	2%	1%
UTÁNA szájon át adott fájdalomcsillapító adása	-	26%

a szülők védőoltások beadása során milyen fájdalomcsillapítási lehetőségekkel találkoztak *(1. és 2. táblázat)*. A kérdőívet kitöltők 41,3%-a nyilatkozott úgy, hogy vannak saját rossz tapasztalatai, emlékei a tűszúrás okozta fájdalommal kapcsolatban.

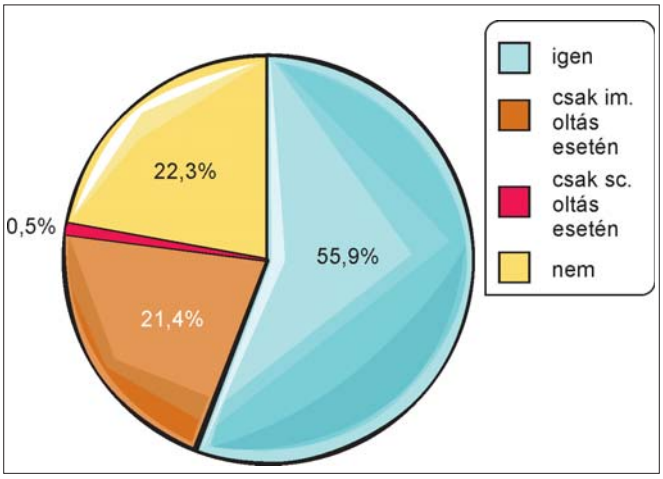


3. ábra: *Hogyan érzi Ön, a védőoltás során mindent megtettek azért, hogy a védőoltás okozta esetleges fájdalmat csillapítsák? (1-5-ig terjedő skálán)*

A szakemberek védőoltással kapcsolatos fájdalomcsillapítási tevékenységét közepesre értékelték (1–5-ig terjedő skálán 3,3 pont) *(3. ábra)*. A szülőknek 18%-a válaszolta azt, hogy a szúrások okozta fájdalom lényeges szempont lehet, amikor a gyermeküknek védőoltásáról döntenek. A válaszadók 78%-a nyilatkozott úgy, hogy szívesebben tudna meg többet a tűszúrás okozta fájdalom csillapításának lehetőségeiről.

Házi gyermekorvosi kérdőív

2019.03.08-29 között 220-an töltötték ki az online felmérést. A kitöltők 85,5%-a volt nő. A válaszadók 61,8%-a több mint 30 éves gyermekgyógyászati tapasztalattal rendelkezett, őket a 20–30 év tapasztalattal rendelkezők követték (23,2%). A válaszadó orvosok 70%-a egyetértett azzal, hogy a tűszúrás okozta fájdalom rövid ideig tart és nem túl erős. A szülőkhöz hasonló arányban (31,8%) nyilatkoztak úgy, hogy aggódnak a gyermekeknek okozott fájdalom miatt, de a szülőknél kisebb arányban (43,7%) érzik úgy, hogy a szúrás okozta fájdalom csillapítása fontos. A házi gyermekorvosok által



4. ábra: *Védőoltás beadása során a fecskenő visszaszívásával győződik meg arról, hogy nem áll fenn az érpályába történő beadás veszélye? – 220 gyermekorvosi válasz alapján*

felajánlott fájdalomcsillapítási lehetőségeket az *1.* és *2. táblázatban* ismertettük. Az oltóorvosok 55,9%-a mindegyik védőoltásnál visszaszívja a fecskendőt, további 21,4%-uk ezt csak az intramuszkulárisan adott injekciónál teszi meg. Ezzel szemben a válaszadók 22,3%-a aspiráció nélkül adja be a védőoltást *(4. ábra)*. Akik visszaszívással győződnek meg az érpályába történő oltásbeadás veszélyéről legtöbben (82,5%) egy rövid pillanat alatt teszik meg azt. A gyermekorvosok döntő többsége (87,7%-a) gondolja úgy, hogy bizonyos oltások beadása nagyobb fájdalommal jár, mint a többié, ezért 80,3%-uk több oltás azonos alkalommal történő beadása esetén azt adja be utoljára. Három évnél idősebb gyermekek esetében legtöbben (81,4%) az ülő testhelyzetet részesítik előnyben. Csupán az orvosok 61,4%-a nyilatkozott úgy, hogy a védőoltás beadását megelőzően tájékoztatást tart a szülőknek a védőoltáshoz társuló fájdalom csillapításával kapcsolatban. A szülőkhöz hasonlóan a gyermekorvosok is közepesre (1–5-ig terjedő skálán 3,4 pont) értékelik saját fájdalomcsillapítási tevékenységüket *(3. ábra)*. Jelentős (61,4%) azoknak az aránya, akiknek stresszt, rossz érzést okoz a gyermekeknek általuk okozott fájdalom. Ennél is többen (70,5%) voltak nyitottak arra, hogy bővítsék ismereteiket a fájdalomcsillapítási lehetőségekkel kapcsolatban.

Megbeszélés

Annak ellenére, hogy számos bizonyítékon alapuló eljárás létezik a tűszúrás okozta fájdalom csökkentésére, azok következetes alkalmazásának hiánya miatt továbbra is sok gyermek él át fájdalmat a védőoltások beadása során. Ennek legfőbb oka a szakemberek és a szülők megfelelő ismereteinek hiánya, illetve a széles körben elterjedt téves elgondolások (6). Saját felmérésünkben is nagyon magas volt azoknak a szülőknek (80%) és orvosoknak (70%) az aránya, akik a tűszúrás okozta fájdalmat rövid, lényegtelen epizódként tartják számon a gyermekek életében. Ezzel ellentétben a nemzetközi szakirodalomban egyre szaporodnak azok az újszülött- és csecsemőkori fájdalomérzékeléssel és az átélt fájdalomélménnyel kapcsolatos tudományos ismeretek, amelyek fontos szerepet tulajdonítanak ezeknek a korai tapasztalatoknak a fájdalomérzet fejlődésében és a fóbiák kialakulásában a későbbi életkorokban (7).

A szülők harmada jelezte, hogy aggódik a gyermekének tűszúrással okozott fájdalom miatt, és kétszer ennyien gondolják úgy, hogy fontos a fájdalom csillapítása. Ugyanezek az arányok egy 2009-es amerikai vizsgálatban csak nagyon kicsit voltak magasabbak (40%, illetve 85%) (8). *Taddio és munkatársai* által 2012-ben publikált adatok szerint az amerikai szülőknek, valamint a jelen kérdőívünket kitöltő magyar szülőknek egyaránt 5%-a gondolt már arra, hogy az okozott fájdalom és a gyermek tűtől való félelme miatt gyermekének valamelyik oltást nem adatja be (9). Tekintetbe véve, hogy egy másik kérdésre válaszolva további 18%-uk is lényegesnek tartotta ezt a szempontot a döntés meghozatalakor, egy olyan országban, ahol a védőoltások kötelező beadását jogszabály nem írja elő, egy olyan betegség esetén, mint a kanyaró –, ahol már az átoltottság kismértékű csökkenése is új megbetegedésekhez vezet – ennek a látszólag kis számnak is komoly jelentősége lehet. Szerencsére, Magyarországon – egyelőre – ez a veszély nem fenyeget.

Tízből négy szülő nyilatkozott úgy, hogy vannak kellemetlen, tűszúráshoz kapcsolódó emlékei. A szakirodalmi adatok szerint a tűtől való félelem kialakulása jellemzően a kisgyermekkor és az iskoláskor közötti időszakban történik meg, leggyakrabban 5 és 10 év között. Az ismétlődően kezeletlenül hagyott tűszúrás okozta fájdalom következménye kezdetben a félelem, majd a tűszúrások tudatos kerülése, végül a tűfóbia, mely a felnőtt lakosság negyedénél igazolható. Ez a fóbia által vezérelt szülői döntés a következő generációk védőoltás felvételére is hatással lehet (10).

A bizonyítékon alapuló védőoltáshoz társuló fájdalomcsillapítási ajánlások különböző fájdalommenedzselési stratégiákat, és ezen belül különböző módszereket különböztetnek meg.

A beadási technikán alapuló intervenciók közül a visszaszívás nélküli oltásbeadási technika az egyik, melynek alkalmazásával igen eredményesen csökkenthető a fájdalom (11). Saját felmérésünkben az oltóorvosoknak csak ötöde alkalmazta ezt a módszert, melynek oka a szakképzés során tanultak, a hosszú évtizedes gyakorlat, és az intravascularis oltásbeadástól való félelem lehet. A védőoltások szokásos beadási helyének (m. vastus

lateralis és m. deltoideus) megfelelően ugyanakkor nem futnak nagy erek, ezért az oltóanyag érbe történő fecskendezésének veszélye minimális (12). Az aspiráció ugyanakkor megnövelheti az oltóanyag veszteséget és a szúrcsatornába történő visszaszivárgás miatt a helyi reakciók (duzzanat, fájdalom) gyakoriságát és erősségét is. A gyárilag előretöltött fecskendők légtelenítése szintén azt eredményezheti, hogy az oltóanyag egy része a légtelenítés során elvész, vagy nem a kívánt helyen – pl. mélyen az izomban – fejti ki hatását. Fentiek miatt a nemzetközi védőoltási gyakorlati útmutatók legtöbbje nem tartja szükségesnek sem az aspirációt, sem az előretöltött fecskendők utólagos légtelenítését. Elgondolkodtató az is, hogy egy korábbi kanadai felmérésben az intramuszkuláris oltást beadó orvosok mindössze 3%-a (13), míg az aktuális kérdőív kitöltőinek egyike sem tartja – a szakirodalmi ajánlásokkal összhangban – legalább 5 másodpercig visszahúzva a fecskendő dugattyúját (14). Az aspiráció előírás szerinti (5–10 másodpercig tartó) kivitelezése során jelentősen megnő az idő, amig a tű a betegben van, miközben rögzítése – a két kéznek az aspiráció kivitelezéséhez szükséges együttes használata miatt – is bizonytalanná válik, ezáltal megnövelve a fájdalom és a helyi sérülés veszélyét. A jelenlegi hazai gyakorlatot tudományos bizonyítékok nem támasztják alá, ezért annak, a nemzetközi védőoltási gyakorlati útmutatókkal összhangban történő megváltoztatása időszerű.

Szintén ebbe a csoportba tartozó módszer a legfájdalmasabb oltás utoljára történő beadása, mely szintén pozitív hatású az átélt fájdalom szempontjából (11). A hazai gyermekorvosok 90%-a figyelte meg mindennapi gyakorlata során, hogy egyes oltások (pl. Prevenar13) beadása nagyobb fájdalommal jár, és azokat legtöbbjük – a nemzetközi ajánlásokkal megegyezően – egy alkalommal adott több oltás esetén utolsóként adja be.

A fizikális fájdalomcsillapító módszerek között a legtöbbet tanulmányozott és leghatékonyabb módszer a védőoltás alatti szoptatás 2 évnél fiatalabbak esetében (4). Minden fájdalomcsillapítási módszernél hatékonyabbnak látszik a „kombinált" hatásmechanizmusa miatt, melyben a figyelemelterelés, az édes íz kiváltotta endogén opioid termelés, a bőr-bőr kontaktus, valamint az oxitocin kiáramlás okozta stresszcsökkentő hatás együttesen szerepelnek. Ennek ellenére a szülői és az orvosi válaszok is megegyezően mindössze 10% gyakorisággal számolnak be hazai alkalmazásáról. Számos oka lehet ennek: a módszer ismeretlensége, elfogadottságának hiánya, a szoptatásra gyakorolt negatív hatásoktól való félelem, vagy egyszerűen csak az idő és infrastruktúra hiánya, esetleg mindegyik együtt. Jelen vizsgálatunkban erre nem tértünk ki, de fontos volna megismerni ennek pontosabb okait és növelni a módszer ismertségét és elfogadottságát a szülők és a szakemberek körében egyaránt. Amennyiben a szoptatás nem lehetséges a szülő közelségének önmagában is jelentős szerepe van a gyermek által átélt disztressz csökkentésében (11). Három évnél fiatalabb gyermekek fájdalomérzete jelentősen csökken szüleik ölében, velük szoros kontaktusban. A szülői és orvosi válaszok is kb. 60%-ban jelölték meg, hogy erre a védőoltás során lehetőség van. Ez az egyszerű és ingyenes beavatkozás is együttműködést igényel a szülő és egészségügyi dolgozó részéről, de rövid oktatás után a szülő által is biztonsággal elsajátítható a végtag rögzítésének technikája. Az egészségügyi dolgozók oktatásával, a megszokott védőoltási pozíciók megváltoztatásával elérhető, hogy a legtöbb gyermek a szülő nyújtotta biztonságban élje át a tűszúrást. Nagyobb gyermekeknél kitüntetett jelentőségű az injekció beadása során elfoglalt testhelyzetük. A fekvő testhelyzet már a szúrás előtt kiszolgáltatottá teszi a gyermeket, ezért annak kerülése javasolt (11). Szerencsére a gyermekorvosok 85%-a itthon is a nagyobb biztonságot nyújtó, ülő pozícióban oltja a 2 évnél idősebbeket. Újonnan megjelent, és elsősorban a vérvételek kapcsán vizsgált módszerek a vibrációt, hideget, taktilis ingerlést alkalmazó eszközök (Shotblocker, Buzzy). A nemzetközi szakirodalomban ezekről kevés jól tervezett vizsgálat áll rendelkezésre a védőoltásokkal kapcsolatban, mindenesetre hazánkban is megjelentek (6–10%-ban) azok az orvosok, akik alkalmazzák ezeket az eszközöket.

A gyógyszeres beavatkozási lehetőségek legismertebb formája a 2,5%-os lidocaint és 2,5%-os prilocaint tartalmazó érzéstelenítő krém, mely bármely életkorban akár önállóan, akár más módszerrel kombinálva alkalmazható (4). Felmérésünk alapján itthon 10 és 20% közötti az ezt a módszert alkalmazó szülők, illetve orvosok aránya. Ezt az eredményt nagyban torzíthatja, hogy ez a készítmény a felmérés idején hazai patikai forgalomban nem volt elérhető. Az édes ízű oldat adása 1-2 perccel a szúrást megelőzően az endogén opioid termelés és a figyelemelterelés által csökkenti a fájdalmat, főleg fiatal csecsemőknél (4). Elsősorban anyatej hiányában alkalmazható, bár itthon ez úgy látszik egyáltalán nem ismert módszer. A szülők szinte alig, a válaszadó orvosoknak mindössze 5%-a alkalmazza. A rotavírus elleni védőoltás egyidejű beadásakor mégis csak megtörténhet a fájdalom csillapításának ez a módja, ugyanis a hazai rotavírus vakcinák 71,5%, illetve 54%-os cukoroldatnak felelnek meg. A szájon át adott fájdalomcsillapítók alkalmazását egyetlen nemzetközi útmutató sem ajánlja, főként mert kedvezőtlen hatással lehetnek az immunogenitásra. Ezzel szemben az orvosok önbevallása szerint negyedük felajánlja a szülőknek ezt a lehetőséget. Párhuzamos szak-

ember- és szülői oktatással ez a gyakorlat megváltoztatható.
A pszichológiai intervenciók közül a legismertebb és legtöbbet alkalmazott a figyelemelterelés (15). Bár a nemzetközi ajánlások szerint ez nem tartozik a legeredményesebb módszerek közé, saját gyakorlatunk ennek ellentmondani látszik. Ennek oka az lehet, hogy a módszer hatékonysága egyéni jellemzőktől, az egyének közötti kommunikáció jellegétől, a figyelemelterelő személy – szülő, nővér, orvos – képességeitől is nagyban függ. Nem véletlen, hogy az orvosok 71%-a jelezte, hogy alkalmazza ezt a módszert. Az előzetes szülői megbeszélés és oktatás jelentőségét pedig jól jelzi, hogy ezt csak a szülők 33%-a érzékelte így. Itt volt a legnagyobb különbség a szülői és az orvosi válaszadás között.
Előzetes tájékoztatást és oktatást követően mindegyik módszer sokkal eredményesebben alkalmazható, mint ad hoc jelleggel. Ennek fontosságát a nemzetközi ajánlások az oltásbeadás folyamatát érintő intézkedések néven foglalják össze (16). A rendszeres szakemberképzés, a szülők és gyermekek előzetes tájékoztatása, az egyes módszeres hatásának elmagyarázása, alkalmazásának elsajátítása mind fokozzák azok hatékonyságát. Ezért is fontos, hogy a kérdőívet kitöltő szülőknek csak a fele halott korábban a fájdalomcsillapítási lehetőségekről. Ennek a tájékozottnak tekinthető szülőcsoportnak is mindössze a felének származtak ismeretei a gyermekorvostól, és közülük is kevesebb, mint 10% nyilatkozott úgy, hogy sok és hasznos információt kapott. Ezzel szemben az orvosok csaknem kétharmada jelezte, hogy tájékoztatja a szülőket a fájdalomcsillapítás lehetőségeiről.
A családok mellett az egészségügyi személyzet is kellemetlen élményként éli meg a gyermekeknek a tűszúrással rendszeresen okozott fájdalmat, melyet a kérdőívet kitöltő orvosok csaknem kétharmadának válasza is alátámasztott. A házi gyermekorvosok 70%-a nyitott az ismereteinek bővítésére a témával kapcsolatban, és közel ugyanilyen arányban a szülők is készen állnak arra, hogy részt vegyenek gyermekük tűszúrások során átélt fájdalmának a csillapításában.

A felmérés korlátai

Az online kérdőíves felmérés módszere elkerülhetetlenül szelektálja a kitöltőket. A szülői kérdőívek egyenetlen területi eloszlása a szülők internet- és közösségi média használatával, illetve a vizsgálatban aktívan résztvevő gyermekorvosok földrajzi elhelyezkedésével lehet elsősorban összefüggésben. Valószínűleg ezen szülői rétegnek a fájdalomcsillapítással kapcsolatos ismerete nagyobb, mint az internetet kevésbé használóké. A kérdőívet terjesztő orvosok feltehetően jobban érdeklődnek a téma iránt, ami szintén megmutatkozhat a szülői ismeretek torzításában a velük kapcsolatban lévő szülők túlreprezentáltsága miatt. Mindezek miatt a szülői válaszok valószínűleg a valóságosnál kedvezőbb képet mutatnak a laikusok fájdalomcsillapítási ismereteiről. Az orvosi válaszadók között szintén nagyobb arányban lehetnek, akik érdeklődnek a téma iránt, ami szintén rontja a felmérés reprezentativitását. Ugyanakkor a nemek aránya és a gyermekorvosi tapasztalat (életkor) eloszlása megegyezik a hazai házi gyermekorvosi populáció jellemzőivel. A kitöltő orvosok száma (220) alkalmas lehet a hazai gyakorlatra való következtetések levonására.

Következtetések

Felméréseink – a korábbi nemzetközi vizsgálatok eredményeivel összhangban –alátámasztják, hogy a gyermekkori védőoltások okozta fájdalom lényeges hatással lehet a szülők gyermekük védőoltásaival kapcsolatos döntéseire. Az ismert fájdalomcsillapítási módszerek terjedését olyan tévhitek hátráltatják, melyek a legújabb tudományos ismereteink alapján nem helytállóak. A nemzetközi fájdalomcsillapítási útmutatók ajánlásai itthon nem, vagy csak részben kerülnek alkalmazásra. Egy magyar nyelvű szakmai ajánlás és oktatási anyag elkészítése egyszerre segíthetne orvosolni a fenti gyakorlat és a jelenlegi szülői tájékoztatás hiányosságait.

Köszönetnyilvánítás
Köszönetünket fejezzük ki a Házi Gyermekorvosok Egyesületének a vizsgálat kivitelezésében nyújtott támogatásért, valamint minden házi gyermekorvos kollégának, aki a kérdőív kitöltésével segítette munkánkat.

Summary

Vaccine-related pain and its management. Results of a parental and a primary care pediatrician survey
Peter Poloskey, Paediatric Primary Care Service, Szombathely

Introduction: Domestic survey of parental and pediatric knowledge of vaccine-related pain and the practical application of recommended pain management procedures.
Methodology: Evaluation of an online parental (n=443) and primary care pediatrician (n=220) questionnaire survey with descriptive analysis.

Results: Parents' and practitioners' knowledge of vaccination pain is in many aspects inconsistent with the latest scientific evidence. The recommendations of the international guidelines for pain management are not, or only partially applied in Hungary.
Discussion: Professional guideline and educational materials in Hungarian are needed to make pain management a part of good vaccination practice.

KEYWORDS avaccine, vaccine related pain, pain management

Irodalom

1. A Nemzeti Népegészségügyi Központ módszertani levele a 2019. évi védőoltásokról. Forás: www.antsz.hu
2. Luthy KE, Beckstrand RL, Peterson NE. Parental hesitation as a factor in delayed childhood immunization. Journal of Pediatric Health Care 2009; 23(6): 388-393.
3. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. CMAJ 2010; 182: E843-55.
4. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. CMAJ 2015 Sep 22; 187(13): 975-982.
5. Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper - September 2015. Wkly Epidemiol Rec 2015 Sep 25; 90(39): 505-10.
6. Stevens KE, Marvicsin DJ. Evidence-Based Recommendations for Reducing Pediatric Distress During Vaccination. Pediatr Nurs 2016 Nov-Dec;42(6):267-74.
7. McMurtry CM, Pillai Riddell R, Taddio A, et al. HELPinKids&Adults Team. Far From "Just a Poke": Common Painful Needle Procedures and the Development of Needle Fear. Clin J Pain 2015 Oct; 31(10 Suppl): S3-11.
8. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 HealthStyles survey. Pediarics 2011 May;127 Suppl 1: S92-9.
9. Taddio A, Ipp M, Thivakaran S, et al. Survey of the prevalence of immunization non-compliance due to needle fears in children and adults. Vaccine 2012; 30: 4807-4812.
10. Taddio A, Chambers C, Halperin S, Ipp M, Lockett D, Rieder MJ, et al. Inadequate pain management during childhood immunization: the nerve of it. Clin Ther. 2009; 31: S152-67.
11. Taddio A, Shah V, McMurtry CM, et al. HELPinKids&Adults Team. Procedural and Physical Interventions for Vaccine Injections: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Quasi-Randomized Controlled Trials. Clin J Pain 2015 Oct;31(10 Suppl): S20-37.
12. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html
13. Ipp M, Sam J, Patricia PC. Needle aspiration and intramuscular vaccination. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006; 160(4): 451.
14. Mallet J, Christopher B: The Royal Marsden NHS Trust Manual of Clinical Nursing Procedure 4th ed. London: Blackwell Science.1996.
15. Birnie KA, Chambers CT, Taddio A, et al. HELPinKids&Adults Team. Psychological Interventions for Vaccine Injections in Children and Adolescents: Systematic Review of Randomized and Quasi-Randomized Controlled Trials. Clin J Pain 2015 Oct; 31(10 Suppl): S72-89.
16. Pillai Riddell R, Taddio A, McMurtry CM, et al. HELPinKids&Adults Team. Process Interventions for Vaccine Inj ections: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Quasi-Randomized Controlled Trials. Clin J Pain 2015 Oct;31(10 Suppl): S99-108.

Útravaló tudnivaló

- A csecsemő- és kisgyermekkorban átélt fájdalomélményeknek jelentős szerepük van a fájdalomérzet fejlődésében és a fóbiák kialakulásában a későbbi életkorokban.
- Számos bizonyítékon alapuló eljárás létezik a védőoltások okozta fájdalom csökkentésére.
- Egyénileg és szervezetileg is törekednünk kell ezeknek a fájdalomcsillapító stratégiáknak a megismertetésére és a gyakorlatban történő széleskörű alkalmazására.

Tesztkérdések

1. Melyik nem tartozik a védőoltáshoz társuló fájdalommenedzselési stratégiák közé?
a) Beadási technikán alapuló intervenciók
b) Fizikális fájdalomcsillapító módszerek
c) Pszichológiai intervenciók
d) Preventív, szisztémás farmakológiai beavatkozások
e) Oltásbeadás folyamatát érintő intézkedések

2. A nemzetközi ajánlásokban leghatékonyabbnak tartott fizikális fájdalomcsillapító módszer?
a) A csecsemő védőoltását követően azonnali szoptatás
b) 2 évnél idősebb gyermek ülő testhelyzetben történő oltása
c) Csecsemő szoptatása a védőoltás alatt
d) 2 évnél fiatalabb gyermek oltása a szülő ölében tartva
e) Taktilis ingerlés alkalmazása a védőoltás alatt

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!

„Ha másik családba születtem volna”

Varga Zsuzsanna, Csekő Anna dr., Pataki Margit dr., Szabó Miklós dr.
Semmelweis Egyetem Neonatológiai Tanszéki Csoport I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr., csoportvezető: Szabó Miklós dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Varga Zsuzsanna dr.
1083 Budapest, Bókay János utca 53-54.
E-posta: varga.zsuzsanna2@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés. A perinatalis tényezők és a szocioökonómiai státusz hatásának vizsgálata a kis súlyú koraszülöttek kognitív fejlődésére.
Betegek és módszerek. Koraszülöttek: ≤1500 g és/vagy ≤32. gesztációs hét, n = 59. Gesztációs idő (átl. (± SD)): 29,64 hét (± 2,3) hét, születés súly: 1413 g (± 390,8). A szülők standard szocioökonómiai háttér kérdőívet töltöttek ki, a Bayley II pszichomotoros teszt átlagosan 30 hónapos korban (± 5,4) került felvételre.
Eredmények. A vizsgált tényezők közül az édesanya magasabb fokú iskolai végzettsége 3,2-szeresére, a gyermekkel egy háztartásban jelenlévő édesapa 6,9-szeresére növeli a kedvező kognitív kimenetel valószínűségét. A perinatalis tényezők közül csak a születési súly mutatott szignifikáns összefüggést a késői kognitív teljesítménnyel.
Következtetések. Kedvezőbb kognitív kimenet erős prediktorai: az édesapa jelenléte a családban, az édesanyák magasabb iskolázottsága és a nagyobb születési súly.

KULCSSZAVAK kis súlyú koraszülöttek, szocioökonómiai státusz, édesanya iskolázottsága, kognitív fejlődés

Bevezetés

A perinatalis rizikófaktorok hatásának vizsgálata még ma is az érdeklődés középpontjában áll. Elterjedt az a nézet, hogy a látványosan javuló neonatológiai gyógyítási eredményekkel párhuzamosan növekedett a túlélő csecsemők között a fejlődési zavarok aránya.
Jól ismert tény, hogy a kognitív fejlődésben az örökletességnek, a prae-, peri- és a postnatalis tényezőknek (családi környezet) jelentős szerepe van. Vizsgálatunk célkitűzése annak feltárása volt, hogy mely peri- és postnatalis tényezőknek van nagyobb prediktív hatása a 2–3,5 éves kor közötti kognitív fejlődési kimenetre kis súlyú koraszülöttek esetében. A kérdés részletes vizsgálatának aktualitását az adja, hogy a csecsemőhalandóság közel 30%-kal csökkent az elmúlt 5 évben, amely döntően a kis súlyú koraszülöttek javuló túlélésének köszönhető. Tisztázatlan, hogy jól körülhatárolt magyar koraszülött populációban mely tényezők és milyen súllyal befolyásolják a kognitív kimenetet. Jóllehet általánosan ismert, hogy a magasabb anyai iskolázottság nagy szerepet játszik a kedvező iskolai kimenetelben, azonban ezek a vizsgálatok viszonylag régi keletűek, és kevés hazai adat áll rendelkezésre.
Egy korábbi tanulmány (1) az éretlen agy fejlődési vulnerabilitására hívja fel a figyelmet, melyben szignifikáns korrelációt találtak az alacsony születési súly, gesztációs kor és az alacsony kognitív fejlődési kimenet között. Mindemellett a koraszülöttséghez gyakran társuló szövődmények, mint a nekrotizáló enterocolitis (NEC), az intraventricularis vérzések (IVH), a periventricularis leukomalacia (PVL), a szepszis, a bronchopulmonalis dysplasia (BPD) és a koraszülött retinopathia (ROP) szerepe jelentős a koraszülöttek fejlődési kimenetelének meghatározásában.

A kutatások középpontjában az intraventricularis vérzések és a kognitív fejlődés vizsgálata áll. Nemzetközi kutatási eredmények arra utalnak (2, 3), hogy extrém éretlen koraszülöttek esetében I. és II. stádiumú IVH esetén is számolni kell a korrigált 20 hónapos korban mérhető átlagos mentális fejlődési indextől való enyhe vagy közepes szintű elmaradás kockázatával. Súlyosabb agyvérzések (III-IV.) jelentősebb kognitív fejlődésbeli elmaradáshoz és cerebralis paresishez (CP) vezethetnek.

Egy longitudinális vizsgálatban (4) azt találták, hogy súlyos fejlődési kimenet a NEC diagnózisú koraszülött csoport 55%-át jellemezte, míg ez az arány a NEC diagnózis nélküli koraszülött csoportban 22,5 % volt.
Egy nagyszabású svájci vizsgálat (5) szerzői adataik alapján arra következtettek, hogy a neonatalis szepszis más tényezőktől függetlenül jelentős mértékben fokozza a CP és a kedvezőtlen fejlődési kimenet kockázatát. A szepszis mellett előforduló szövődmények, BPD, retinopathia, ultrahangvizsgálattal azonosítható agyi eltérés még inkább fokozzák a kedvezőtlenebb fejlődési kimenet valószínűségét.
Egy brazil vizsgálat szerint koraszülöttek esetében (n=112, szül. súly <1500 g, <37. terhességi hét) a BPD-független rizikófaktorként értékelhető az intelligencia meghatározásában (6). Hasonló hazai vizsgálatok eredményei ugyanakkor nem utalnak ilyen összefüggésre (7).
A koraszülöttek kognitív fejlődésére hatást gyakorló szociodemográfiai tényezők vizsgálatával kapcsolatos kutatások rendkívül változatos eredményeket mutatnak. Egy tanulmány szerint (8) 1, 2 és 3 éves korban a koraszülöttek neurológiai kimenetelét kizárólag az IVH mértéke határozza meg, a szocioökonómiai státusz (SES) befolyása az ezekben az életkorokban mért teljesítményre csekély. Míg az 5 éves kori kognitív kimenetet a családok szocioökonómiai státusza, a hospitalizáció időtartama befolyásolja szignifikánsan. Feltűnést keltő eredmények szerint (9) a koraszülöttségnek és a neonatológiai betegségeknek kisebb a befolyása a kognitív kimenetre, mint a szociodemográfiai tényezőknek, leszámítva az extrém, legsúlyosabb fejlődési kimenetű eseteket, amelyek hátterében inkább a biológiai, perinatalis faktorok pl. extrém kis születési súly (<1000 g) dominálnak (10).
Az egyes SES tényezők azonban nem egyformán hatnak a kognitív kimenetre. Míg egy tanulmány (9) a jövedelmi helyzet és rassz szerepét hangsúlyozza, addig egy másik kutatás szerint (11) önmagában az anya iskolai végzettsége jobb prediktora a 20 hónapos kori kognitív teljesítménynek, mint a gesztációs kor, a méhen belüli növekedésbeli elmaradás (IUGR) vagy a szülés oka/módja, a lélegeztetés hossza, a BPD, a NEC vagy a szepszis. Hazai kutatások a SES-en túl a HOME leltár alkalmazásának (a gyermek környezetében előforduló és a mentális fejlődése szempontjából jelentősnek ítélt folyamatok-interakciók, események, tevékenységre serkentő tárgyak széles skáláját mennyiségi mutatókkal jellemezi) jelentőségére hívják fel a figyelmet a koraszülöttek IQ-jának előre jelezhetőségét illetően (12). A 6 hónapos korban felvett HOME leltár és Bayley fejlődési skála közül, a HOME leltár a 3 éves kori IQ jobb előrejelzőjének bizonyult, mint a Bayley fejlődési skála (13).

A sokszor egymásnak ellentmondó eredmények hátterében feltételezésünk szerint elsősorban módszertani különbségek állhatnak: eltérő koraszülött populációk, szocioökonómiai kérdőívek, neuropszichológiai tesztek, ugyanakkor nem lehet elvetni a korai koraszülött ellátás országonként eltérő minőségének szerepét. A fentiek nyomán kutatásunkban arra szerettünk volna választ kapni, hogy a magyarországi igen kis súlyú koraszülött populációban az ismert rizikókon felül (iniciális súlyossági besorolás, gesztációs kor és születési súly) a szocioökonómiai tényezők befolyásolják-e a kognitív kimenetet, és ha igen, milyen mértékben.

Betegek és módszer

Résztvevők

Beválasztási kritériumok voltak: (1) 2015–2017 között született, a SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Perinatalis Intenzív Centrumába (PIC) 48 órás életkor előtt felvett és sikeresen kezelt (hazaadott vagy II. szintű PIC-be áthelyezett) koraszülöttek, akik (2) a 32. gesztációs hétnél éretlenebbek és/vagy születési súlyuk ≤1500 g volt. (3) Fejlődési rendellenességük nem volt.
A vizsgálati résztvevőket a perinatalis komplikációk alapján két kategóriába soroltuk. (1) Rizikócsoport: IVH III-IV vagy PVL diagnózist kapott, valamint szepszis, NEC, BPD vagy ROP diagnózissal rendelkező gyerekek. (2) Rizikó nélküli csoportba kerültek azok, akik nem rendelkeztek az előbbi diagnózisokkal.
Szeptikusként diagnosztizáltuk a beteget hemokultúra-pozitivitás esetén. BPD alatt azt értettük, hogy mechanikus légzéstámogatás vagy >21% oxigénigénye volt a betegnek a 36. posztmenstruációs héten. NEC és ROP esetén csak a beavatkozást (drainage vagy laparotomia és laserkezelést) indokló eseteket vontuk be a rizikó csoportba.

Tesztek

Bayley-II teszt: Bayley-II tesztet használtunk a volt koraszülött gyermekek vizsgálatához. Ez a teszt széles körben használt a nemzetközi szakirodalomban a koraszülöttek nyomon követő vizsgálataiban. Három skálát ölel fel: (1) mentális skála, mely az általános kognitív fejlődést méri, indexe a Mentális Fejlődési Index; (2) pszichomotoros skála az általános motoros fejlődést méri, indexe a Pszichomotoros Fejlődési Index; (3) Viselkedéses Skála a viselkedés kvalitatív felmérésére törekszik. Mentális és Pszichomotoros Index számolható a nyers pontszámok alapján (átlag=100, szórás=15). 24 hónapos korig a kognitív teljesítményt a korrigált kornak megfelelő normapontokhoz viszonyítottuk,

későbbi életkorokban a kronológiai kornak megfelelő normapont referenciát használtuk (14). A vizsgálat résztvevőit a mentális skálán mutatott teljesítmény alapján 2 kategóriába soroltuk: a ≥85 mentális fejlődési index (MFI) normál vagy átlagon felüli, a <85 MFI normáltól enyhén, közepes, vagy súlyos mértékben elmaradó kognitív fejlettséget jelentett (14).

Jelen cikkben a mentális skála felvételével nyert adatokat közöljük. A Bayley-II tesztet pszichológus végzettségű szakember vette fel a gyermekekkel.

Szocioökonómiai státusz kérdőív (15): A kérdőív a következő szempontok mentén méri a családok szocioökonómiai státuszát: (I) gyermek lakóhelye, (II) a gyermekkel együtt élő háztartástagok száma, (III) van-e együtt élő édesanya (ha nincs van-e nevelőanya), (IV) van-e együtt élő édesapa (ha nincs van-e nevelőapa), (V) együtt élő édes- vagy nevelőanya legmagasabb befejezett iskolai végzettsége (0-8 osztály; szakiskola/érettségi; főiskola/egyetem), (VI) együtt élő édes- vagy nevelőapa legmagasabb befejezett iskolai végzettsége, (VII) anya munkavégzése, (VIII) apa munkavégzése, (IX) háztartás nettó havi összjövedelme, (X) van-e a lakásban fürdőszoba, (XI) lakószobák száma a lakásban, (XII) előfordult-e az elmúlt 12 hónapban, hogy nem jutott elég pénz fűtésre, közüzemi számlák befizetésére, ennivalóra, (XIII) hány könyv van a lakásban összesen, (XIV) volt-e a család nyaralni az elmúlt évben. A SES kérdőív kérdéseit pszichológus végzettségű szakember vette fel a szülőktől.

Statisztikai elemzés

Statisztikai elemzést az SPSS 22 programcsomaggal végeztük el. Bináris logisztikus regresszió elemzést végeztünk forward stepwise szelekcióval, annak érdekében, hogy modellezzük azokat a tényezőket, melyek potenciálisan összefüggésben állnak a kognitív fejlődési kimenettel (gesztációs kor, születési súly, iniciális súlyossági besorolás, szülők végzettsége, könyvek száma, egy főre jutó havi nettó jövedelem, apa jelenléte a családban, lakószobák száma, háztartástagok száma).

Eredmények

A beválasztási kritériumoknak 97 fő koraszülött felelt meg, ebből exitált 18 fő, nem volt felkutatható 20 fő, végül 59 fő adatai kerültek bele a vizsgálatunkba (gesztációs kor 29,64±2,33 hét; születési súly 1413±390,8 g).

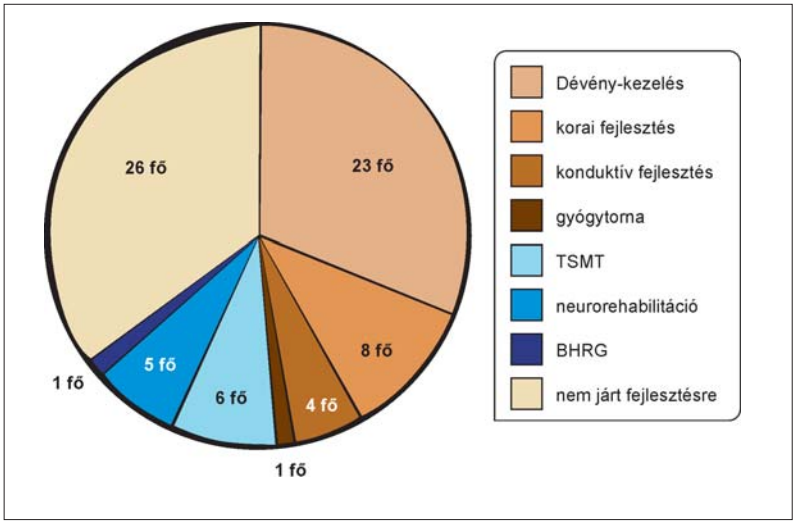
A vizsgálati résztvevők átlagos kronológiai életkora a vizsgálatkor 30±5,43 hónap volt. A vizsgálati személyek legnagyobb része Pest-megyéből (33,9%), jelentős része Nógrád megyéből (25,4%), Budapestről (18,6%) és Heves megyéből származott (11,9%). A vizsgálati személyek alacsonyabb százaléka Fejér (5,1%), Bács-Kiskun (3,4%), Szabolcs-Szatmár-Bereg megyéből (1,7%) származott.

A perinatalis komplikációk alapján a rizikó csoportba 28 fő került, a rizikó nélküli csoportba 31 fő. A rizikócsoportot alkotó gyermekek eloszlása diagnózisonként a következőképpen alakult:

BPD:	1 fő
BPD+sepsis	2 fő
sepsis:	14 fő
NEC:	2 fő
NEC+BPD:	1 fő
NEC+Sepsis:	1 fő
IVH III–IV:	3 fő
ROP+BPD:	1 fő
IVH III–IVH IV+ROP+BPD+sepsis:	1 fő
ROP+BPD+sepsis	1 fő
IVH III-IV+PVL+NEC+sepsis:	1 fő

A vizsgálati személyek szüleitől információt gyűjtöttünk arról, hogy a gyermekek a vizsgálat előtt milyen típusú fejlesztésben, kezelésben vettek részt *(1. ábra)*. Mivel a vizsgálati személyek alacsony aránya vett részt korai fejlesztésen (aminek alkalmával kognitív fejlesztés is megvalósulhatott), emiatt nem tartottuk relevánsnak, ezen szempont figyelembe vételét a statisztikai elemzéskor.

A Bayley II mentális skálán mutatott teljesítmény alapján 33 fő került a normál kategóriába (MF≥85) és 26 fő került az enyhén, közepesen vagy súlyosan elmaradtak csoportjába (MFI<85). A vizsgálatunk alkalmával feltárt fejlődési eltérések esetében ja-



1. ábra: Vizsgálati személyek eloszlása fejlesztési, kezelési irányonként

1. táblázat: Igen kis súlyú koraszülöttek 2,5 éves kori kognitív kimenetelét befolyásoló faktorok

		B	S.E.	Wald	Szignifikancia	Exp (B)
1.lépés	Anya végzettsége	0,903	0,348	6,727	0,009	2,468
	Konstans	-1,439	0,678	4,503	0,034	0,237
2. lépés	Születési súly	0,002	0,001	6,236	0,013	1,002
	Anya végzettsége	1,003	0,377	7,066	0,008	2,727
	Konstans	-4,945	1,628	9,230	0,002	0,007
3. lépés	Születési súly	0,002	0,001	5,097	0,024	1,002
	Együttélő édesapa	1,939	0,958	4,096	0,043	6,949
	Anya végzettsége	1,170	0,427	7,512	0,006	3,224
	Konstans	-6,596	2,020	10,663	0,001	0,001

B: B Koefficiens, S.E: standard hiba, Wald: Wald khi^2 teszt, Exp (B): esélyhányados

vaslatot tettünk a feltárt funkciózavarnak megfelelő fejlesztésre kezelésre, további szakorvosi vizsgálatra. 24 fő esetében komplex korai fejlesztés, 8 fő esetében a megkezdett fejlesztések folytatását, 2 fő esetében pszichiátriai kivizsgálást, 2 fő esetében Rehabilitációs Szakrendelés felkeresését, 4 fő esetében ismételt fejlődéspszichológiai kontroll vizsgálatot javasoltunk. 20 fő esetében fejlődési zavar hiánya miatt nem éltünk javaslattal.

A gyermekek mentális fejlődése és a vizsgált faktorok közötti összefüggést az *1. táblázat* mutatja be. A legnagyobb standard regressziós koefficienssel bíró változó az anya iskolai végzettsége volt R^2=0,197, majd sorrendben az alacsony születési súly mutatott összefüggést az alacsonyabb kognitív kimenettel R^2=0,345. Harmadik lépésben az apa jelenléte a családban változó került bele a regressziós modellbe, tehát az apa jelenléte a családban összefüggést mutat a magasabb kognitív fejlődési indexszel R^2=0,425.

Az édesanya eggyel magasabb fokú iskolai végzettsége 3,2-szeresére, a gyermekkel egy háztartásban jelenlévő édesapa 6,9-szeresére növeli a kedvező kognitív kimenetel valószínűségét.

Érdekes módon ebben a vizsgálatban nem igazolódott, hogy a gesztációs kornak, az iniciális súlyossági besorolásnak, az apa végzettségének stb. prediktív ereje lenne a 2,5 éves kori kognitív kimenetre nézve *(2. táblázat)*.

Következtetések

Tanulmányunkban perinatalis és szocioökonómiai tényezők prediktív erejét vizsgáltuk a kis súlyú koraszülött gyermekek kognitív fejlődésének előrejelzésében hazai populáción.

Eredményeink szerint a perinatalis faktorok közül a kis súlyú koraszülöttek 30 hónapos kognitív teljesítményére egyedül a születési súly gyakorol meghatározó hatást. A szocioökomómiai tényezők közül az anya iskolai végzettsége és az „édesapa jelenléte a családban" bír meghatározó szereppel ezen gyermekek kognitív fejlődésében. Az édesanya magasabb fokú iskolai végzettsége 3,2-szeresére, a gyermekkel egy háztartásban jelen lévő édesapa 6,9-szeresére növeli a kedvező kognitív kimenetel valószínűségét.

2. táblázat: Változók, amelyek nem kerültek be a regressziós egyenletbe

	Pont	Szabadsági fok	Szignifikancia
Gesztációs kor	0,002	1	0,963
Iniciális súlyossági besorolás	0,002	1	0,961
Egy főre jutó nettó jövedelem	0,091	1	0,763
Kulturális tőke	0,676	1	0,411
Lakószobák száma	1,957	1	0,162
Apa végzettsége	0,912	1	0,339
Háztartástagok száma	1,850	1	0,174

Meglepetésre a szocioökonomiai faktorok hatása nagyobb mértékűnek bizonyult, mint a perinatológiai tényezőké.

Eredményeink arra utalnak, hogy az intenzív neonatológia jelenkori hazai fejlettségi szintjén az igen kis súlyú koraszülöttek vulnerábilis populációjában is – hasonlóan az egészséges csecsemőkhöz – a szocioökonómiai tényezőknek (édesanya iskolázottságának, az édesapa jelenlétének) nagyobb hatása van a kognitív fejlődésre, mint a perinatalis faktoroknak (gesztációs kor, BPD, NEC, ROP, szepszis, IVH). Érdekes paradoxon, hogy minél inkább megértjük a fejlődési zavarok biológiai alapját, annál jobban válik világossá a szociális faktorok meghatározó szerepe a gyermekkori fejlődési zavarok megjelenésében.

A nemzetközi irodalomban közölt eredmények ismeretében nem meglepő a születési súly meghatározó szerepe a kognitív kimenetre nézve (16-18). Az édesanya iskolázottsági szintje és a koraszülött gyermek kognitív fejlődése közötti összefüggés is meglehetősen konzekvens vizsgálati eredmény a nemzetközi irodalom szerint (11, 19). Számos közvetítő mechanizmuson keresztül befolyásolhatja ez a változó a kisgyermek agyi fejlődését. Az anyatejes táplálás hiánya független rizikófaktor a kedvezőtlenebb kognitív fejlődésre (20). A szülő magasabb iskolázottsága növeli a csecsemő számára elérhető kulturális tőkét, javítja az otthoni nevelési környezetet, biztosítja a gyermek készségeinek fejlődését elősegítő tárgyi feltételeket és ingergazdag környezetet.

Eredményeink arra utalnak, hogy a kis súlyú koraszülöttek esetében meghatározó magyarázó erővel bír a 30 hónapos kognitív fejlődésre nézve az édesapa jelenléte a családban. A családi struktúra stabilitása a gyermek fejlődésének előre haladásával egyre erősebb hatást gyakorol a kognitív teljesítményre, hatása még a 10 éves kori iskolai teljesítményben is kimutatható (21).

Több magyarázat is feltételezhető arra nézve, hogy az édesapa puszta jelenléte a családban miért befolyásolja jelentősebben a kissúlyú koraszülöttek kognitív fejlődését, mint az édesanya iskolázottsága. Egy korábbi tanulmány kimutatta, hogy azok a gyermekek, akiket az édesanyjuk egyedül nevel rosszabb az egészség állapotúak, mint azok a gyermekek, akik teljes családban nőnek fel. Mindezt csak részben magyarázza a szociokökonómiai státuszból fakadó különbség (22). Feltételezik, hogy az egyedül álló anyák általában fiatalabbak, nem élvezik a másik szülő nyújtotta előnyöket, kevesebb szociális támogatásuk van, mint azon anyáknak, akik teljes családi struktúrában élnek. Véleményünk szerint az „Apa jelenléte a családban" változó olyan, az otthoni környezet folyamat jellegű indikátora lehet (személyre irányuló figyelem, családi légkör, szülői válaszkészség, szülő gyermek interakciók minősége, stimuláció mennyisége, minősége stb.), amelyről már korábban a nemzetközi irodalomban kimutatták, hogy jobb előrejelzője a kognitív kimenetnek a koraszülöttek esetében, mint a SES változói (pl. szülői iskolázottság mértéke) (23). Más tanulmányok (24) is alátámasztják ezt az érvelést. Még az átlagon felüli szociális helyzetű családok azon koraszülött gyermekei, akik fejlődésük korai szakaszában nem részesültek elegendő személyre irányuló figyelemben, a későbbiekben nem értek el magasabb intelligenciaszintet az alacsonyabb társadalmi osztályból származó koraszülött gyermekekhez képest. Egy korábbi tanulmány (25) szerint a koraszülött gyerekek iskolai előmenetelének fontos összetevője a család stabilitása, anya elégedettsége. Ezeknek a tényezőknek a figyelembe vétele után a SES hatása már nem volt kimutatható. Mindezek alapján az édesanya magasabb iskolai végzettsége önmagában nem garancia a minőségi anya-gyerek kapcsolathoz/interakciókhoz, ami elősegíti a kisgyerek fejlődését, ugyanakkor az apa jelenléte a családban valószínűsíthetően több szülő-gyermek interakciót, minőségibb figyelmet, családi stabilitást és megfelelőbb szülői válaszkészséget biztosít.

Korábbi kutatások szerint a koraszülött gyermek életkorának előrehaladtával a perinatalis faktorok kevésbé meghatározóak (3, 6 éves korban), szemben a szociális faktorokkal (17). Az édesapa jelenlétének és az édesanya végzettségének meghatározó hatása arra utal, hogy a mi mintánkat alkotó kis súlyú koraszülött populáció kognitív fejlődése szempontjából a szociális faktorok a születési súly mellett nagyobb jelentőségűek ebben a korai életkorban (30 hónapos kor), mint ahogy azt korábbi tanulmányok alapján várható volt.

Eredményeink arra is felhívják a figyelmet, hogy azokban az orvosbiológiai klinikai vizsgálatokban, ahol a központi idegrendszeri kimenetel végpontként szerepel, az értékelésnél nem lehet figyelmen kívül hagyni a SES faktorokat.

Eredményeinket befolyásolhatta, hogy a rizikócsoportban alacsony volt a szepszis és a III-IV. stádiumú IVH előfordulása. Ennek magyarázata, hogy az ilyen súlyos IVH-val született koraszülöttek halálozási aránya rendkívül magas.

Tanulmányunk alapján Magyarországon az igen kis súlyú koraszülöttek körében a kedvezőtlen korai kognitív fejlődés legfőbb rizikótényezői az édesapa jelenléte nélküli nevelés, az édesanya alacsony iskolai végzettsége és az alacsony születési súly.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk *Dr. Kertesi Gábornak* a szocioökonómiai státusz kérdőív összeállításáért.

Summary

„If I were born in a different family"
Zsuzsanna Varga et al; Semmelweis University Department of Neonatology, 1st Department of Paediatrics

Aim. We aimed to investigate the effect of perinatal factors as well as socioeconomic status on the cognitive development of very low birth weight infants.
Participants and methods. Preterms ≤1500 g and/or 32 weeks of gestation, n = 59. Gestation age (mean (± SD)) 29.64 weeks (± 2.3), birth weight: 1413 g (± 390.8). The parents completed a standard Socioeconomic Questionnaire. The infants were assessed at around 30 months of age with the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, second edition (Bayley-II).
Results. Children whose mothers completed one level higher education were 3.2 times likely to have a normal cognitive outcome. If the father was present in the family's life the child was 6.9 times likely to perform well. The birth weight was the only perinatal factor to show a significant correlation with long term cognitive development.
Conclusions. The presence of the father in the family, the higher education level of the mother and the higher birth weight are strong predictors of favourable cognitive outcome among very low birth weight preterm infants.

KEYWORDS low birth weight preterm infants, socioeconomic status, education level of the mother, cognitive development

Irodalom

1. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, et al. Cognitive and Behavioral Outcomes of School-Aged Children Who were born preterm. JAMA 2002; 288: 728–37.
2. Pfahl S, Hoehn T, Lohmeier K, et al. Early Human Development Long-term neurodevelopmental outcome following low grade intraventricular hemorrhage in premature infants. Early Hum Dev 2018; 117;62–7.
3. Patra K, Wilson-Castellom D, Taylor G, et al. Grades I-II intraventricular hemorrhage in low birth. J Pediatr 2006; 169-173.
4. Sonntag J, Grimmer I, Scholz T, et al. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr 2000; 89: 528–32.
5. Schlapbach LJ, Adams M., Natalucci G, et al. Impact of Sepsis on Neurodevelopmental Outcome in a Swiss National Cohort of Extremely Premature Infants. Pediatr 2001; 348–357.
6. Reis de Mello R, Rodrigues Reis AB, Silveira da Silva K. Cognitive performance of premature infants?: association between bronchopulmonary dysplasia and cognitive skills. Sao Paulo Med J 2017; 135; 383–390.
7. Tálosi Gy, Lazics K, Őze A, és mtsai. Igen kis súllyal született volt koraszülöttek légzésfunkció vizsgálata a kognitív képesség figyelembe vételével. In Magyar Perinatológiai Társaság XVI. Kongresszus Absztrakt füzet 2018. Gyula: Magyar Perinatológiai Társaság XVI. Kongresszusa.
8. Vohr B, Coll CG, Flanagan P, et al. Effects of intraventricular hemorrhage and socioeconomic status on perceptual , cognitive and neurologic status of low birth weight infants at 5 years of age. J Pediatr 1992; 121; 280–5.
9. Resnick MB, Roth J, Ariet M, et al. Educational Outcome of Neonatal Intensive Care Graduates. Pediatr 1992; 89; 373–8.
10. Resnick MB., Gueorguieva RV, Carter RL, et al. The Impact of Low Birth Weight , Perinatal Conditions , and Sociodemographic Factors on Educational Outcome in Kindergarten. Pediatr 1999; 104; 1–10.
11. Patra K, Greene MM, Patel AL, et al. Maternal educational level predicts Cognitive, language and motor outcome in preterm infants in the second year of life. Am J Perinatol 2016; 33:738-44.
12. Kalmár M. Az intelligencia alakulásának előrejelezhetősége és váratlan fordulatai. Budapest: Elte Eötvös Kiadó; 2007.
13. Bradley RH. The use of the HOME inventory in longitudinal studies of child development. In Bornstein MH, Krasnegor NA, editors. Stability and continuity in mental development: Behavioral and Biological perspectives. Hillsdale (USA): Lawrence Erlbaum Associates, 1989. P. 191–215.
14. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. Second Edition. USA: The Psychological Corporation Harcourt Brace & Company; 1993.
15. Kertesi G, Kézdi G. A roma és nem roma tanulók teszteredményei közti különbségekről és e különbségek okairól. Közgazdasági Szemle 2012; LIX: 798–853.
16. Halsey L, Collin F, Anderson L. Extremely low birth weight children and their peers A Comparison of Preschool Performance development. Pediatr 1993; 91; 807–811.
17. Linsell, L., Malouf, R., Morris J, et al. Prognostic factors for poor cognitive development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight. Clin Rev & Educ 2015; 169; 1162–72.
18. Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, et al. Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years?: A regional study. Fet Neonat Med 1991; 118, 751–60.
19. Voss W, Jungmann T, Wachtendorf M, et al. Long-term cognitive outcomes of extremely low-birth-weight infants?: the influence of the maternal educational background. Acta Paediatr 2012; 101; 569–573.
20. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, et al. Beneficial Effects of Breast Milk in the Neonatal Intensive Care Unit on the Developmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants at 18 Months. Pediatr 2006; 118; 115–123.
21. Gross SJ, Mettelman, BB, Dye TD, et al. Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. J Pediatr 2001; 138; 169–175.
22. Scharte M, Bolte, G. Increased health risks of children with single mothers: the impact of socio-economic and environmental factors. Eur J Pub Health 2012; 23; 469-475.
23. Pederson DR, Evans B, Chance GW, et al. Predictors of one-year developmental status in low birth weight infants. Dev Beh Pediatr 1988; 9; 287-292.
24. Beckwith L, Cohen SE. Social interaction with the parent during infancy and later intellectual competence in children born preterm. Ear Child Dev Care 1987; 27; 239-254.
25. Baker RL, Mednick BR. Hunt NA. Academic and psychosocial characteristics of low-birthweight adolescents. Soc Biol 1987; 34; 94-109.

Útravaló tudnivaló

- A kis súlyú koraszülöttek esetében a 2,5 éves kori kognitív kimenetre jelentősen hat az édesapa jelenléte a családban és az édesanya végzettsége.
- Közép-magyarországi kis súlyú koraszülöttek esetében a szociális faktorok a születési súly mellett hamarabb dominálni kezdenek a kognitív fejlődési kimenet meghatározásában, mint az a nemzetközi irodalmi adatok alapján várható lett volna.

Tesztkérdések

1. Az alább felsoroltak közül mely tényezőnek van prediktív ereje a kis súlyú koraszülöttek kognitív fejlődési kimenetére nézve?
a) gesztációs kor
b) egy főre jutó nettó jövedelem
c) kulturális tőke
d) édesanya végzettsége
e) lakószobák száma

2. Melyik állítás igaz a kis súlyú koraszülöttek kognitív fejlődésére?
a) BPD és az IVH-III-IV. jobb prediktorai, mint az édesanya végzettsége.
b) Szocioökonómiai tényezők egyértelműen jobb prediktorai a kognitív fejlődési kimenetnek, mint a perinatalis tényezők.
c) 0-3 éves korban inkább a perinatalis tényezők, míg a későbbiekben a szocioökonómiai tényezők azok, amik inkább meghatározzák a kognitív fejlődést.
d) Szepszis és a NEC együttes előfordulása erősebb prediktora a kedvezőtlen kimenetnek, mint az édesapa jelenléte a családban.
e) Születést követően jelentősebb hatása van a gesztációs kornak, majd 12 hónapos korban a születési súly hatása válik markánsabbá.

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 cerebralis paresis rizikótényezői

Barta Hajnalka dr.[1], Terebessy Tamás dr.[2], Vágó Ildikó dr.[3], Dobi Marianna dr.[1], Szegi Dóra dr.[4], Szilvay Szonja dr.[5], Brandt Ferenc dr.[1], Andorka Csilla dr.[1], Hevér Dalma[2], Szabó Miklós dr.[1]

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

[2] Semmelweis Egyetem, Ortopédiai Klinika, Gyermekortopédiai Osztály, Budapest (Igazgató: Szőke György dr.)

[3] Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktatókórház, Újszülött, Csecsemő és Gyermek Osztály, Székesfehérvár (igazgató: Csernavölgyi István dr.)

[4] Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, II. Sz. Gyermek Belgyógyászati Osztály, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

[5] Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Képalkotó Diagnosztika, Budapest (Igazgató: Bodnár Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Barta Hajnalka dr.
1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.
E-posta: barta.hajnalka@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A cerebralis paresis a leggyakrabban előforduló gyermekkori motoros károsodás, mely hazánkban és Európában a gyermekek 1–2‰-ét érinti. A kórkép hátterében számos ante-, intra- és posztpartum rizikótényező ismert, melyek közös jellemzője a fejlődő központi idegrendszer károsodása, és az izomtónus szabályozás következményes sérülése. A kórképet változatos végtagi elosztást mutató kóros izomtónus és/vagy szabályozás jellemzi. A leggyakoribb altípus a spasztikus paresis, de ismert hypotoniával, ataxiával és dyskinesissel járó forma is. A cerebralis paresis súlyosságát elsősorban a mindennapi életben megmutatkozó mozgáskorlátozottság mértéke jellemzi.

KULCSSZAVAK cerebralis paresis, rizikótényező, etiológia, patomechanizmus

Prevalencia

A cerebralis paresis (CP) a gyermekkorban előforduló leggyakoribb motoros károsodás. Az európai térségben a Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) regiszter alapján a gyermekek 1,77‰-ét érinti CP (1). Egy, 2019-ben megjelent hazai publikáció 2,1‰-nek véleményezte a CP egyéves korban azonosítható magyarországi előfordulását, egy kisebb régióra kiterjedő vizsgálatnak az adatai alapján (2).

Rövidítések

CP	cerebralis paresis
GMFCS	Gross Motor Functional Classification System
HIE	hypoxiás-ischaemiás encephalopathia
IVH	intraventricularis haemorrhagia
LGA	large for gestational age, magas születési súly
SGA	small for gestational age, alacsony születési súly

Etiológia, rizikótényezők

Általánosan elfogadott vélekedés szerint a CP kialakulásának hátterében három elsődleges okot feltételeznek, amelyek azonban együttesen is előfordulhatnak: (a) agyi sérülés, (b) agyi malformáció és (c) agyi funkciózavar strukturális elváltozás nélkül. Számos olyan állapot ismert, amely a CP-vel egyértelműen összefüggésbe hozható, azonban az ok-okozati kapcsolat az egyes esetekben ritkán igazolható közvetlenül. Ezért a CP-ért felelős oki tényezők és a rizikófaktorok közötti határ élesen nem határozható meg. A rizikófaktorok jellemzője, hogy olyan ismert vagy ismeretlen folyamatokkal és állapotokkal járnak, melyek – párhuzamosan vagy egymás után bekövetkezve – károsítják az agyállomány fejlődését, melynek eredményeként kialakul a cerebralis paresis (3). A rizikótényezőkkel kapcsolatosan nagy kihívást jelent, hogy jólehet potenciális kóroki hatásuk plauzibilis, azonban sem általánosságban, sem az egyes esetekben a CP és a rizikótényező közötti oksági összefüggés nem igazolható.

1. táblázat: A cerebrlis pareszis előfordulása gesztációs korcsoportok szerint. A CP diagnózisa 4 éves korban vagy később került felállításra (5)

Gesztációs kor (hét)	CP előfordulása (/ 1000 élveszületés)
>36	1,26
32–36	6,18
28–31	60,43
< 28	85,5

Korábbi meggyőződés szerint a CP kialakulásáért elsősorban valamilyen intrapartum asphyxiás inzultus tehető felelőssé. Ezt az elméletet azonban ismételten megcáfolni látszanak az epidemiológiai kutatások eredményei. Egyes szerzők véleménye szerint a CP kialakulásának hátterében csupán 20%-ban azonosítható egyértelmű, klasszikus perinatalis asphyxia, mint intrapartum inzultus. A fennmaradó esetekben döntően különböző ante- és kisebb részben postpartum hatások feltételezhetőek (4). A továbbiakban röviden áttekintjük a legjelentősebb rizikótényezőket.

Nemzetközi tanulmányokban a CP-s betegek 35%-ának anamnézisében *koraszülöttség* szerepel, egy kisebb régióra korlátozódó magyarországi vizsgálat szerint hasonló, 31% a koraszülöttség a CP-s betegek körében (2). A gesztációs kor csökkenésével a CP előfordulásának aránya emelkedik, az *1. táblázat* egy ilyen tartalmú svéd tanulmány eredményeit szemlélteti (5). A koraszülöttek körében a CP leginkább jellemző klinikai megjelenési formája a spasztikus diplegia, amely általában a fehérállomány károsodásának (különösen periventricularis leukomalacia) következményeként kialakuló tünetegyüttes. A leukomalacia hátterében az éretlen fehérállományt domináló prae-oligodendrocyták fragilitása, az agyi és főként a periventricularis régió ereinek éretlen autoregulációja miatt kialakult sérülés és kóros myelinisatio állnak (6).

Szintén spasztikus diplegiát okozhat a leginkább a koraszülöttekre jellemző szövődmény betegség, az *intraventricularis haemorrhagia* (IVH), amely a korábban említett éretlen cerebralis autoreguláció és keringési adaptáció zavara miatt alakulhat ki. Az IVH talaján kialakuló CP kockázata különösen III. és IV. stádiumú agyvérzés esetén magas (7).

A *stroke* – bár újszülöttkori előfordulása az IVH-hoz viszonyítva ritkább – szintén rizikótényező, mely elsősorban az érett újszülötteket érinti. Az újszülöttkori stroke patogenezisében a placentából eredő embolizáció kulcsszerepet játszhat, emellett az érintett újszülöttek felében thrombophilia mutatható ki (8). A stroke leggyakrabban az arteria cerebri media ellátási területén okoz ischaemiás sérülést, a CP jellemző megjelenési formája a spasztikus hemiplegia (9).

Mind a gesztációs korhoz képest *alacsony születési súly* (SGA), mind pedig a *magas születési súly* (LGA) fokozott CP-kockázattal jár. A méhen belüli tápláltsági állapot és a CP kockázat összefüggését egy J alakú görbe írja le (10). A 10. percentil alatti születési súly 4–6-szoros CP-rizikóval jár. Egy teória szerint ennek az az oka, hogy az SGA és az intrauterin növekedési retardáció miatt fokozott az intrapartum hypoxiás-ischaemiás behatások kockázata (11). Az SGA esetén a spasztikus di-, tetra- és hemiplegia egyaránt jellemző (12). A rendelkezésre álló hazai adatok alapján a CP-s betegek 19,5%-a született alacsony súllyal (2). A 97. percentil feletti születési súly bár mérsékeltebb, de mégis jelentős, mintegy 1,6–3,1-szeres relatív kockázatot jelent a CP megjelenésére. Ennek fő oka az a többnyire gesztációs diabetes talaján kialakuló LGA, amely számos szülészeti komplikáció fokozott kockázatával is jár (3). Ezekben az esetekben a spasztikus di- és tetraplegia jellemző (12).

Korábban az akut intrapartum asphyxiát és a következményes *hypoxiás-ischaemiás encephalopathiát* (HIE) vélték az elsődleges oki tényezőnek a CP kialakulásában. Ugyanakkor napjainkban, a gazdaságilag fejlett országokban a CP-esetek csupán 2–10%-a hozható összefüggésbe a HIE-vel (3). A krónikus méhen belüli hypoxia szintén fokozott CP-kockázattal jár. Mind az akut, mind pedig a krónikus hypoxia celluláris energiaválsággal és következményes irreverzibilis neuronális károsodással jár együtt (13). A spasztikus tetraplegiát, annak is különösen a diszkinetikus formáját a perinatalis asphyxia következtében kialakuló CP klasszikus megjelenési formájának tartják (14).

A különböző *placenta-rendellenességek* (pl. chorioamnionitis, placenta meszesedés vagy infarktus), valamint *köldökzsinór-eltérések*, -csavarodások, az akut és krónikus méhen belüli hypoxia által hasonló patomechanizmus révén okoznak CP-t.

A CP jelentős rizikófaktorai az *intrauterin fertőzések* (pl. CMV, rubeola vírus), a korai és késői kezdetű újszülöttkori szepszis és a központi idegrendszeri fertőzések is. Ezekben az esetekben a fertőzés iniciális helyétől függetlenül (anyai vagy ex-uterin környezet) a magzati vagy újszülöttkorban kialakuló komplex immunválasz, a microglia aktiváció és a következményes oligodendrocyta funkció módosulás fehérállományi károsodás kialakulásához vezet (11).

Számos *fejlődési rendellenesség* következtében alakulhat ki CP. A regiszterek adatai alapján a CP-s gyerekek akár 12%-ban igazolható valamilyen agyi malformáció, leggyakrabban microcephalia és hydrocephalus. Azonban az ilyen rendellenességek bizonyos része nem genetikai okból, hanem

egy vagy több, a háttérben lezajlott antenatalis inzultus következményeként alakul ki (pl. intrauterin fertőzés), így végső soron számos esetben a malformáció nem oka, hanem szintén következménye az elsődleges etiológiai tényezőnek. A CP-s gyerekek körében gyakoribbak a társuló malformációk is (vitiumok, ajak- és szájpadhasadékok, végtagfejlődési rendellenességek), egy közös, több szervrendszert is érintő inzultust jelezve (3).
Az elmúlt években egyre több, a CP-vel összefüggésben álló *genetikai mutáció* és familiáris „CP-szindróma" került felismerésre. Ezekben az esetekben a CP mellett gyakrabban mutatkozik társbetegségként súlyos epilepszia és globális fejlődésneurológiai elmaradás. Ataxiás CP esetén különösen gondolni kell genetikai háttérre. Korábban úgy tűnt, hogy a CP-ért felelőssé tehető genetikai mutáció csupán az esetek 1–2%-ában van jelen, a legújabb genomszekvenálási módszerek segítségével ezt az arányt legalább 13–14%-nak becsülik. Ezen kívül további 30%-ban mutatható ki olyan kópiaszám variáció, mely hajlamosító tényezőként szerepelhet, és más rizikótényezővel társulva fokozhatja a CP kockázatát (15).
A CP-vel kapcsolatos ismeretek fentebb leirt bővülése ellenére az esetek jelentős részében a kiváltó ok napjainkban sem tárható fel. Ugyanakkor ezekben az esetekben is számos rizikótényező kerülhet leírásra, pl. többes terhesség, in vitro fertilisatio, jódhiány, higanyexpozíció a terhesség alatt, anyai pajzsmirigy-diszfunkció stb.
Az egyes okokat és rizikótényezőket, valamint a jellemző klinikai típust a *2. táblázat* tartalmazza.

Klinikai megjelenés

A CP klinikai típusát az izomtónuszavar fajtája, valamint az érintett testtájak, végtagok eloszlás szerinti megjelölésével adhatjuk meg. Az izomtónuselváltozás leggyakoribb formája a spaszticitás, mely az estek több, mint 75%-ában jelenik meg. A spaszticitás neuropatológiai háttere a corticalis pályán található gátló interneuronok csökkent funkciója, melynek következtében kialakul a fokozott izomtónus (16). A dyskinesia az esetek 15%-ában fordul elő, ezekben az esetekben a basalis ganglionok és a thalamus sérülése miatt akaratlan izommozgások jelennek meg (17). A hypotoniával járó formában a kisagy sérülése áll, előfordulása 10% körüli, míg a szintén kisagyi érintettség következményeként megjelenő ataxiás forma a legritkább, 4–5%-os előfordulással (18).
A CP súlyosságának osztályozására legelterjedtebben használt rendszer a nagy motoros mozgásokat értékelő Gross Motor Functional Classification System (GMFCS) (19). Napjainkban a 2-től 18 éves korig használatos, bővített változatát használják,

2. táblázat: A cerebralis paresis hátterében ismert legfőbb rizikótényezők, valamint a jellemző klinikai megjelenési forma (magyarázatot lásd a szövegben)

Rizikótényező	Jellemző klinikai megjelenés
Koraszülöttség	spasztikus diplegia
IVH	spasztikus diplegia
Stroke	spasztikus hemiplegia
SGA	spasztikus di-, tetra- és hemiplegia
LGA	spasztikus di- és tetraplegia
Perinatalis asphyxia, HIE	spasztikus tetraplegia, diszkinetikus CP
Krónikus intrauterin hypoxia	spasztikus tetraplegia, diszkinetikus CP
Placenta-rendellenességek	spasztikus tetraplegia, diszkinetikus CP
Köldökzsinór-eltérések	spasztikus tetraplegia, diszkinetikus CP
Intrauterin infectio (CMV, rubeola vírus)	nincs adat
Újszülöttkori szepszis	spasztikus diplegia
Meningitis, encephalitis	spasztikus hemiplegia
Veleszületett malformáció	nincs adat
Genetikai mutáció	ataxiás CP
In vitro fertilisatio	nincs adat
Többesterhesség	nincs adat
Higanyexpozíció	nincs adat
Anyai hypothyreosis, jódhiány	spasztikus hemiplegia

3. táblázat: A Gross Motor Functional Classification System (GMFCS) skála kritériumai a 6–12 éves gyerekekre vonatkoztatva

GMFCS kategória	A kategóriával jellemzett CP-s gyerekek jellemzői
I.	■ Bel- és kültérben is önállóan járóképesek, ■ lépcsőznek, ■ önállóan tudnak szaladni és ugrani, ■ csak a sebesség, az egyensúly és a koordináció nem tökéletes.
II.	■ Bel- és kültérben is önállóan járó képesek, ■ korlátba kapaszkodva lépcsőznek, ■ egyenetlen felszínen, lejtőn, zsúfolt vagy zárt térben járási nehezítettség figyelhető meg, ■ majdnem minden motoros képesség birtokában vannak, a futás és az ugrás kivételével.
III.	■ Bel- és kültérben mobilitást segítő eszközök használata mellett járó képesek, ■ korlátba kapaszkodva tudnak lépcsőzni, ■ a felső végtagok funkcionális szintjétől függően önhajtós kerekesszékkel közlekednek hosszú távon, a szabadban vagy egyenetlen felszínen,
IV.	■ Kerekesszék használatára szorulnak közösségben, otthon és az iskolában, ■ elektromos kerekesszék segítségével önállóvá válhatnak.
V.	■ A károsodás befolyásolja az akaratlagos mozgáskontrollt és a fej és törzs megtartását a gravitációval szemben, ■ a motoros funkciók minden területen korlátozottak, ■ álló és ülő helyzetben adaptív eszközökkel sem kompenzálható teljes mértékben a funkció csökkenés, ■ képtelenek az önálló közlekedésre, szállítást igényelnek, ■ néhány gyermek képes lehet az önálló közlekedésre speciálisan adaptált elektromos kerekesszék használata segítségével.

amely figyelembe veszi a különböző fejlődési korszakok jellemzőit is *(3. táblázat)*.

Megelőzési lehetőségek

Definitív terápia hiányában a CP esetében különösen nagy jelentőséggel bír a primer és szekunder megelőzés. A primer prevenció szempontjából a legfőbb törekvés a CP kialakulásában szerepet játszó rizikótényezők előfordulásának csökkentése, melynek legegyszerűbb módja a megfelelő várandósgondozás, illetve a szülőszobai tartózkodás alatti orvosi monitorozás. A másodlagos prevenció célja az újszülöttkor valamelyik stádiumában már bekövetkezett inzultus okozta agyi sérülés minimalizálása, és ezzel a késői következmények csökkentése, pl. perinatalis asphyxia esetén terápiás hypothermia alkalmazása (20).

Kezelés

Jelenleg nem áll rendelkezésre oki terápia a CP gyógyítására, a kezelés célja a tünetek mérséklése. A WHO ajánlásai alapján a terápiának elsősorban a mindennapi aktivitás és az életminőség javítására kell törekednie. A kezelés megkezdése előtt elengedhetetlen a beteg megfelelő, pontos diagnózisa, a kísérő tünetek és szövődmények felismerése és ezek alapján történő egyénre szabott kezelés megtervezése. A CP-s betegek ellátása során törekedni kell a multidiszciplináris megközelítésre, olyan komplex gyógyító csapat kialakítására, melynek szerves részét kell képezze a gyermekgyógyász, az ortopéd sebész, az idegsebész, a gyermekneurológus, a gyógytornász, a konduktor és a dietetikus egyaránt, szoros együttműködésben a gyermek szüleivel (21). A motoros funkció károsodása a társadalomba való beilleszkedést, illetve a mindennapi életben történő önellátást is nehezíti, így hosszabb távon a kommunikációs és szociális életben való egyensúly elérése legalább olyan fontos, mint a mozgás javítása (18).

Summary

Risk factors of cerebral palsy

Hajnalka Barta et al; Semmelweis University, 1st Department of Paediatrics, Budapest

Cerebral palsy is the most frequent childhood movement disorder, affecting 1-2‰ of children in Hungary and Europe. Several ante-, intra- and postpartum risk factors have been identified in the background of the disorder, which damage the developing central nervous system, leading to impaired motoric regulation. The disorder is characterised by

abnormal muscle tone and/or coordination, showing various topological distributions. The most common subtype is spastic palsy, but hypotonic, ataxic and dyskinetic palsy can also occur. The severity of the disorder is primarily determined by the level of disability in the everyday life.

KEYWORDS cerebral palsy, risk factor, etiology, pathomechanism

Irodalom

1. Cans Ch. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Dev Med Child Neurol. 2000; 42: 816–24.
2. Fejes M, Varga B, Hollódy K. Epidemiology, cost and economic impact of cerebral palsy in Hungary. [A cerebralis paresis epidemiológiája, költségei és közgazdasági hatásai Magyarországon]. Ideggyogy Szle. 2019; 72:3-4.
3. Eunson P. Aetiology and epidemiology of cerebral palsy. Paediatr Child Healt. 2016; 26: 367–72.
4. Stanley F, Blair E, Alberman E. Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways. Arch Dis Child. 2000; 83(3):279.
5. Hagber B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983–1986. Acta Paediatr. 1993; 82: 387–93.
6. Back SA. Cerebral White and Gray Matter Injury in Newborns: New Insights into Pathophysiology and Management. Clin Perinatol. 2014; 41:1–24.
7. Wildrick D. Intraventricular hemorrhage and long-term outcome in the premature infant. J Neurosci Nurs. 1997; 29:281–9.
8. Redline RW. Placental Pathology and Cerebral Palsy. Clin Perinatol. 2006; 33:503–16.
9. Lee J, Croen LA, Lindan C et al. Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: A population-based study. Ann Neurol. 2005; 58: 303–8.
10. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. Lancet 2003; 362:1106–11.
11. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004; 18:425–36.
12. Dahlseng MO, Andersen GL, Irgens LM et al. Risk of cerebral palsy in term-born singletons according to growth status at birth. Dev Med Child Neurol. 2014; 56: 53–58.
13. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015; 100: F541-52.
14. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. Obstet Gynecol. 2003; 102: 628–6.
15. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: Causes, pathways, and the role of genetic variants. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213: 779–88.
16. Town T, Tan J, Flavell RA et al. T-Cells in Alzheimer´s disease. Neuromol Med. 2006; 8: 175–190.
17. Monbaliu E, Himmelmann K, Lin JP et al. Clinical presentation and management of dyskinetic cerebral palsy. Lancet Neurol. 2017; 16(9): 741–9.
18. Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. Lancet. 2014; 383: 1240–9.
19. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D et al. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 2008; 50: 744–50.
20. Nelson KB, Chang T. Is cerebral palsy preventable? Curr Opin Neurol. 2008; 21:129–35.
21. Shaunak M, Kelly VB. Cerebral palsy in under 25s: Assessment and management (NICE Guideline NG62). Arch Dis Childhood-E. 2018; 103:189–93.

Útravaló tudnivaló

- A cerebralis paresis a leggyakoribb gyerekkori motoros károsodás, hazai gyakorisága 1,7‰.
- A motoros diszfunkció alapján megkülönböztetünk spasztikus, hipotón, ataxiás és diszkinetikus altípust.
- A legjelentősebb rizikótényezők a koraszülöttség, az agyvérzés és stroke, az akut és krónikus hypoxia/asphyxia, a fejlődési rendellenességek, valamint a központi idegrendszeri gyulladások.
- Definitív terápia hiányában a CP esetében különösen nagy jelentőséggel bír a primer és szekunder megelőzés.

Tesztkérdések

1. Milyen izomtónus szabályozási zavarral jár a leggyakoribb ICP altípus?

a) spaszticitás
b) hypotonia
c) hypertonia
d) ataxia
e) dyskinesia

2. Az alábbi rizikótényezőre közösen jellemző klinikai megjelenés a spasztikus diplegia, KIVÉVE:

a) koraszülöttség
b) intraventricularis haemorrhagia
c) hypoxiás-ischaemiás encephalopathia
d) alacsony születési súly
e) újszülöttkori szepszis

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!

Haemophilia-B – a „mostoha” vérzékenység

Kiss Csongor dr.
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen
(Igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Kiss Csongor dr.
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-posta: kisscs@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A haemophilia-B (HB) FIX-deficiencián alapuló vérzékenység. A vérzéses tünetek és az X-hez kötött recesszív öröklésmenet megegyeznek a FVIII-deficiencián alapuló haemophilia-A-val. A „nem-null” mutációk kisebb aránya miatt HB-ben ritkább a súlyos forma, és kisebb gyakorisággal történik inhibitorképződés, mint HA-ban. A nem inhibitoros HB kezelésének alapja a FIX-szubsztitúció. A kezelés céljaira napjainkban vírusbiztos plazmaeredetű és rekombináns koncentrátumok állnak rendelkezésre. A vérzéseket és szövődményeiket kedvezőbben befolyásolja a profilaktikus, mint az igény szerinti faktorpótlás. Ennek ellenére a profilaxis aránya HB-ben elmarad a HA mögött. Hazánkban és világszerte is kevesebb a kumulatív FIX-felhasználás, szűkebb a készítményválaszték, mint HA-ban. A közelmúltban jelentek meg kereskedelmi forgalomban az elnyújtott élettartamú (EHL) FIX-koncentrátumok, amelyek féléletideje 3–5-szöröse a hagyományos FIX készítményekének. Alkalmazásuk hatékonyabb vérzéscsillapítást, jobb ízületi státuszt és általános életminőséget ígér. Jelenleg klinikai vizsgálatok tanulmányozzák a véralvadás egyensúlyát módosító „nem-szubsztitúciós” készítmények hatékonyságát és biztonságosságát. Az ugyancsak klinikai vizsgálatok stádiumában álló génterápia a gyógyulás reményét kínálja.

KULCSSZAVAK haemophilia-B, genetika, kezelés, FIX-koncentrátumok, nem-szubsztitúciós vérzéscsillapítók

Bevezetés

A haemophila-B (HB) felé forduló figyelem elmarad haemophilia-A (HA) felé irányuló figyelem mögött annak ellenére, hogy a történelem leghíresebb érintett családja és súlyosan vérzékeny betegei, Viktória királynő leszármazottai, köztük dédunokája, Alekszej cárevics HB-ben szenvedtek (1). A „mostoha” státusz egyik oka, hogy a HB gyakorisága csupán negyede-ötöde a HA-nak, így nehezebb a megbízható adatgyűjtés, a klinikai vizsgálatok kivitelezése (2, 3). Bár a királyi leszármazottak sorsa az ellenkezőjét példázza, a HB több szempontból kevésbé súlyos állapotnak tűnhet, mint a HA. Napjainkban válik felszámolhatóvá a HB, a kezelésére szolgáló készítmények szerényebb választéka, a kezelési módszerek szűkebb spektruma terén mutatkozó lemaradása a HA mögött. A haemophilia ellátása terén tapasztalható robbanásszerű innováció HB-ben mutatja a látványosabb eredményeket. Közleményünkben áttekintjük a HB tüneteit és kórlefolyását, kezelésének jelen gyakorlatát és kitekintünk a közeljövő terápiás lehetőségeire.

Az évezredek óta ismert, családi halmozódású „haemorrhagiás diszpozíciót” tudományos igényességgel először *John Conrad Otto* írta le 1803-ban (4). Az első családfa-analízist 10 évvel később *John Hay* közölte (5). A női hordozók beteg fiúgyermekeiben megnyilvánuló vérzékenység öröklésmenetét a leíró nyomán „Nasse törvényeként” ismerjük (6). A haemophilia – eredetileg „haemorrhaphilia” – elnevezést először a zürichi egyetemi hallgató, *Friedrich Hopff* és tanára, *Johann Lukas Schönlein* használták 1828-ban (7). Az egységes betegségnek tartott haemophiliáról *Pavlovsky* állapította meg 1947-ben, hogy két különálló entitásról van szó (8). A HB patogenezisében szerepet játszó deficiens véralvadási faktort 1952-ben, az első azonosított beteg után, Christmas faktornak, később IX-es faktornak (FIX) nevezték el (9, 10). A FIX szerepét a „véralvadási (enzim)kaszkád” 1964-ben megfogalmazott koncepciója a kontakt aktivációs, „intrinzik” útvonal tényezőjeként határozta meg (11, 12).

A HA és a HB hosszú időn át történő keveredésének két egymástól független oka van. Az egyik a már említett X-hez kötött recesszív öröklésmenet.

Mindkét véralvadási faktort kódoló gén, az *F8* és az *F9*, az X kromoszómán helyezkedik el, míg az összes többi véralvadási faktort kódoló gén szomatikus kromoszómákhoz kapcsolódva öröklődik (13). A másik ok a véralvadásban betöltött komplementer szerep. A trombinképződés élettani körülmények között legfontosabb, lépéscsináló reakcióját, az FX aktivációját a „tenáz" komplex katalizálja az aktivált thrombocyta felszínén. A tenáz két fehérjekomponense közül a kofaktor, az aktivált FVIII (FVIIIa) biztosítja a szerin-proteáz-aktivitású FIXa és a szubsztrát FX megfelelő sztérikus konfigurációját, amely lehetővé teszi a FX hasítását és következményes aktivációját. A véralvadásnak ez a „sejtalapú" modellje egyúttal magyarázza, hogy a korábbi koncepciónak megfelelő koagulációs kaszkád „extrinzik" útvonala miért nem kompenzálja a csökkent vagy hiányzó aktivitású FVIII, illetve FIX szerepét HA-ban, illetve HB-ben. A két tenázkomponens bármelyik tagjának deficienciája a hemosztázis „propagációs" szakaszának elégtelenségéhez, klinikailag vérzékenységhez vezet (14).

A vérzéses tünetek mindkét haemophiliaformában hasonlóak. Jellemzőek a mély, musculoskeletalis vérömlenyek, a trauma mértékét meghaladó vérzéses tünetek, ritkán, de súlyos formában és következményekkel, koponyaűri vérzés, valamint üreges szervek vérzései. A vérzéses tünetek súlyossága jól korrelál a reziduális faktoraktivitással. A súlyos haemophilia (FVIII/FIX <1%) spontán is fellépő, visszatérő vérzésekkel jár. Megfelelő kezelés nélkül az ízületi és izomzatba törő vérzések súlyos, irreverzibilis életminőség-romlást eredményeznek. A mérsékelt haemophiliát (FVIII/FIX 1–5%) ritkán előforduló spontán vérzések és csekély traumás behatás esetén is számottevő vérzések jellemzik. Enyhe haemophiliában (FVIII/FIX 5–40%) többnyire nagy traumát, sebészi beavatkozást követően lépnek fel – akár súlyos – vérzések (15, 16).

Különbségek a két haemophiliaforma genetikájában

Az *F8* és az *F9* gén X-kromoszómán történő lokalizációján kívül (Xq28 és Xq27.1-27.2, rendre) kevés a hasonlóság a két gén között. Az *F8* 26 exonból álló, nagy gén. Szerkezetét tekintve a FV-öt és a córuloplazmint kódoló génekkel rokon (17). Az *F9* gén lényegesen kisebb. Exonstruktúrája azonos, nyolc exonja jelentős mértékben homológ az egyéb K-vitamin-dependens véralvadási faktorokat kódoló génekkel (18).

Az *F8* és az *F9* géneket érintő mutációk alapvetően kétfélék lehetnek: null mutációk és nem-null mutációk. Előbbi esetben a génhiba természete (így nagy deléciók, intronínverziók, nonszensz mutációk) teljesen vagy csaknem teljesen megakadályozzák a kódolt polipeptidlánc szintézisét. Utóbbi esetben a génhiba, jellemzően misszensz mutáció, csökkent mennyiségű vagy csökkent aktivitású FVIII, illetőleg FIX szintézisét teszi lehetővé. A HB genetikai spektrumát a kevésbé súlyos génhibák uralják. Ennek megfelelően a súlyos forma aránya kevesebb HB-ben (~35%), mint HA-ban (~45%). Részben a non-null mutációk gyakoribb aránya, a csekély, akár csak nyomnyi reziduális faktorszint magyarázza, hogy az inhibitorképződés lényegesen rikább HB-ben (<5%), mint HA-ban (20–50%) (3, 13, 19).

HB – kevésbé súlyos betegség?

Gondozott betegeik megfigyelése alapján először *Quick* és *Hussey* vetették fel, hogy a HB kevésbé súlyos kórállapot, mint a HA (20). A megállapítást nemcsak a HB-ben kisebb súlyos haemophiliaarány indokolja, de több szerző az azonos súlyosságú HA és HB kategóriákat összehasonlítva is érvényesnek találta. 2013-as klinikai áttekintő cikkükben *Mannucci* és *Franchini* összegezték a megállapítást alátámasztó, többnyire csekély esetszámú és főleg felnőtt haemophiliásokra vonatkozó adatokat (21). i) A haemophilia súlyosságát több tényező alapján vizsgáló „haemophilia súlyossági score (HSS)" egyes vizsgálók szerint kedvezőtlenebb azonos súlyossági kategóriájú HA-ban, mint HB-ban. A kevésbé súlyos vérzéses tünetekre utalhat a hospitalizáció kisebb aránya egy nemzeti kohorsz vizsgálata kapcsán HB-ben. ii) Kevesebb az éves faktorfelhasználás HB-ban, mint HA-ban. iii) Kisebb az ortopédsebészeti beavatkozások aránya HB-ban, mint HA-ban. iv) Végül: a HB-ban gyakoribb nem-null mutációs esetekben meglévő, akárcsak nyomnyi, 1% alatti FIX-aktvitás is elégséges lehet a vérzések súlyosságának mérsékléséhez. Erre utal a „nem (súlyosan) vérzéses" fenotípusú haemophiliások kifejezettebb endogén trombingenerációs potenciálja (ETP) globális hemosztázis tesztben, szemben a „vérzéses" fenotípusú haemophiliásokkal (22). Újabb adatok alapján, különösen fiatal gyermekkorban, nem tekinthető megalapozottnak a HA és HB súlyossága között fennálló különbség (3,23). A HB-ben megfigyelt kisebb éves faktorfelhasználást magyarázhatja a „mostoha" megítélés következtében lényegesen kisebb gyakorisággal alkalmazott profilaxis (PPX).

A HB kezelése – múlt és jelen

Nem inhibitoros HB kezelése napjainkban a deficiens FIX pótlásán alapul. Az 1970-es évek elején készített közepes tisztaságú FIX koncentrátumok

trombogének voltak. Sajnos csak használatuk során derült ki, hogy mikrobiológiai szempontból sem „tiszták”: akkor még ismeretlen, véráramferőzés útján terjedő vírusokkal voltak kontaminálva. Az 1990-es évek elején megjelenő nagytisztaságú, plazmaeredetű (pd)FIX koncentrátumok mindkét súlyos problémát kiküszöbölték (24). A nagy tisztaságú, mikrobiológiai kontaminációtól mentes FIX-koncentrátum előállításának másik lehetősége a rekombináns (r) technológia. Az első, és 2014-ig egyetlen rFIX készítmény, a nonacog alfa (Benefix®) 1997-ben került kereskedelmi forgalomba (25). A FIX kis molekulamérete lehetővé teszi nanofiltráció végzését, amely lipidburokkal nem rendelkező, kisméretű vírusok és prionok eltávolítására alkalmas. Nanofiltrációs technológiával készülnek a rFIX készítmények és az Octanine® pdFIX-koncentrátum.

A kívánalmaknak eleget tevő, pasztörizálással vírusinaktivált hazai készítmény, a Humafactor-9® gyártását 1995-ben kezdte meg hazai donorok plazmájából a Humán Intézet (26). Technológiai fejlesztés részeként a hazai Humafactor-9 helyét átmenetileg a cég új, külföldi tulajdonosának szárazhő és szolvens-detergens, kettős vírusinaktiválási módszerrel előállított terméke, az Aimafix® vette át (27). A korszerűsítést követően megnövelt vírusbiztonságú Humafactor-9® érhető el, a FIX-koncentrátumok közül egyetlen készítményként, a hazai HB ellátás céljaira.

A faktorpótlás haemophiliában kétféleképpen történhet. i) Spontán vagy tarumás vérzések esetén szükség szerinti (OD) alkalmazással. ii) A PPX rendszeres adagolás mellett olyan faktorszintek elérésére törekszik, amelyek csúcskoncentrációja nem trombogén, völgykoncentrációja védelmet nyújt a spontán vérzések fellépésével szemben. A fejlett egészségüggyel rendelkező országokban a HA ellátása terén a nagyobb kumulatív FVIII-felhasználás és a nagyobb számú éves infúziós igény (szúrás) ellenére a PPX vált domináns módszerré, mert lényegesen kisebb átlagos éves vérzésszámmal jár, jobb ízületi egészség, jobb életminőség megtartását teszi lehetővé, mint az OD kezelés. Mindezeket az előnyöket a FVIII-koncentrátumok vizsgálatánál kisebb számú, HB-ben folytatott klinikai tanulmányok is messzemenően igazolják. Ennek ellenére a profilaktikus ellátás aránya világszerte lényegesen kisebb HB-ben, mint HA-ban (25).

A hazai helyzet nem ellentmondásmentes. Egyfelől a gyermekkorú súlyos B-haemophiliások csaknem kivétel nélkül, a felnőttkorúak számottevő hányada profolaktikus ellátásban részesül. Másfelől az FIX-felhasználás nemcsak a termékválaszték tekintetében, de arányait tekintve is elmarad a FVIII készítmények felhasználása mögött. Míg a 10 NE/lakos éves FVIII-felhasználást 2016 óta meghaladva Magyarország vezeti az országok rangsorát, addig az 1 NE/lakos mennyiséget közelítő éves FIX felhasználással a középmezőnyben foglal helyet (28). Kedvező tendenciára utal, hogy az elmúlt mintegy másfél évben jelentősen növekedett a FIX felhasználás és tárgyalások kezdődtek további korszerű FIX koncentrátumok beszerzéséről (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő, személyes közlés).

A szubsztitúció céljára rendelkezésre álló FIX-koncentrátumok alapvetően kétfélék. A standard felezési idejű (SHL) készítmények félélettartama hasonló a natív FIX-molekuláéhoz, átlagos féléletidejük 14,9 h (Mononine®) és 29,1 h (Octanine®) között változik. A hatékonyság másik tényezője a „visszanyerhetőségi” („incremental recovery”) érték, amely testtömegre vonatkoztatott egységenként mutatja a FIX-aktivitás növekedését (NE/dl) a koncentrátum beadását követően. Minél magasabb a visszanyerhetőségi érték, OD kezelés, traumás vérzés, perioperatív vérzéscsillapítás esetén, annál kisebb mennyiség bejuttatására van

1. táblázat: SHL FIX koncentrátumok főbb jellemzői

	Octanine®F	Immunine®	AimaFIX®	Mononine®	BeneFIX®
Gyártó	Octapharma	Takeda	Kedrion	CSL Behring	Pfizer
Eredet	pd	pd	pd	pd	rekombináns (CHO)
Vírus inaktiválás	S/D és nanofiltráció	Detergens és gőz	S/D és szárazhő	NaSCN/ ultrafiltráció	Nanofiltráció
Specifikus akitivitás, NE/mg protein	>200	100	~100	>190	200
Átlagos félélet-idő (h)	29,1	17,4	23,5	14,9	22,4
Visszanyerhetőség (IU/dl per IU/ttkg)	1,3 (>12 év) 0,87–0,94 (<6 év)	0,92	0,76 ± 0,13 (>12 év)	1,71	0,74 (>18 év) 0,6 (<6 év)

A feltüntetett adatok az egyes készítmények alkalmazási előírásaiból származnak. CHO: emlőssejtvonal, pd: plazmaeredetű, S/D: szolvens/detergens

szükség a kívánt faktorszint eléréséhez. Az Aimafix visszanyerhetőségi értéke mérsékelten, az SHL rFIX készítményeké jelentősen elmarad a legelőnyösebb pdFIX koncentrátumokétól *(1. táblázat)* (29). Ennek ellenére az SHL rFIX-koncentrátumokat világszerte kiterjedten és sikerrel alkalmazzák HB OD kezelésére és perioperatív ellátásra. Európában a nonacog alfát a közelmúltban PPX ellátásra is törzskönyvezték (25, 30, 31). Szegényes a 12 év alatti gyermekekben alkalmazott SHL FIX-szubsztitúciót vizsgáló tanulmányok száma, a pdFIX-koncentrátumok közül az Octanine®, az rFIX készítmények közül a nonacog alfa és a nonacog gamma (Rixubis®)hatékonyságáról és biztonságosságáról közöltek adatokat (32-34).

Az elmúlt években kerültek kereskedelmi forgalomba, hazánkban egyelőre nem érhetők el, az elnyújtott felezési idejű (EHL), biomódosított rFIX termékek. A biomódosítás három különböző módon történt. Kettő esetében a FIX-molekula egy-egy másik polipeptidlánccal kapcsolódik. Az immunglobulin konstans fragmentumával (eftrenonacog alfa, Alprolix®) és a humán albuminnal (albutrepenonacog alfa, Idelvion®) történő kapcsolat egyaránt lehetővé teszi a neonatalis Fc-receptorokhoz történő kapcsolódást, amely biztosítja a hibrid molekulák recirkulációját és védelmét az intracelluláris proteolízissel szemben (35, 36). A polietilénglikol-molekulával kapcsolt rFIX (nonacog beta pegol, Refixia®) a veseürítés csökkentése, a proteolitikus degradáció mérséklése és a clearane molekulákhoz történő kapcsolódás gátlása révén teszi kedvezővé farmakokinetikai tulajdonságait (37). Az SHL készítményekhez képest 3–5-szörös félélettartam-növekedés új minőséget kínál a HB ellátásban *(2. táblázat)*. A hosszabb félélettartam nem csak ritkább adagolást, ezáltal kevesebb szúrást, tesz lehetővé. Emellett számottevően nő a völgykoncentráció, csökken az éves összes, ezen belül ízületi vérzés, csökken a célízületek aránya, javul az életminőség. A klinikai vizsgálatok eredményei szerint a korábban súlyos haemophiliások az egészséges hemosztázissal bíró társaikat megközelítő életmódot folytathatnak (38, 39). A való élet tapasztalatai csekély kivétellel megerősítik a klinikai vizsgálatokat (40, 41).

A HB kezelése – a közeljövő ígéretei

Jelenleg kétféle kezelési lehetőség tanulmányozása folyik előrehaladott fázisú klinikai vizsgálatokban. Az úgynevezett „nem-szubsztitúciós" készítmények a haemophiliára jellemző fokozott vérzékenységet az antitrombotikus tényezők gátlásával igyekszenek kiegyensúlyozni. A „nem-szubsztitúciós" készítmények egyik típusa neutralizáló monoklonális antitestekkel (concizumab, BAY-1093884, PF-06741086) gátolja a szöveti faktor útvonal inhibitorát (TFPI). A TFPI-függő gátlás antagonizálása következtében perzisztál a szöveti faktor-FVIIa komplex aktivitása, biztosítva a folyamatos trombingenerációt. Célzottan a májsejtekbe juttatott kisméretű, interferáló RNS-sel gátolható az antitrombin transzkripciója (fitusiran). Mindkét típusú készítmény subcutan alkalmazható, többségük ritkábban, mit a hagyományos SHL FIX PPX. A fitusirant elégséges havonta egyszer alkalmazni. Hatásukat HA-ban és HB-ben egyaránt kifejtik, inhibitoros haemophiliában is alkalmazhatók. Hatékonyságukat a klinikai vizsgálatok igazolták. Az új hemosztázis egyensúly azonban labilis. A készítmények alkalmazása mellett vérzések és thromboticus események egyaránt előfordultak (3, 42). Súlyos thromboticus szövődmények miatt a fitusirannal folytatott klinikai tanulmányt átmenetileg fel kellett függeszteni és megfelelő óvintézkedések foganatosítását követően vált ismét folytathatóvá.

2. táblázat: EHL FIX-koncentrátumok főbb jellemzői

	Alprolix®	Refixia®	Idelvion®
Gyártó	SOBI	Novo Nordisk	CSL Behring
Átlagos féléletidő (h)	82,1	10 NE/ttkg q 7 nap egyszeri dózis: 93 steady state: 107 40 NE/ttkg q 7 nap egyszeri dózis: 85 steady state: 111	101,7 h
Visszanyerhetőség, (NE/dL per NE/ttkg)	0,92	2,0–3,0	1,27
ABR PPX mellett	1,0 (~45 NE/ttkg q 7 nap) 0,9 (100 NE/ttkg q ~12,5 nap)	Medián ABR: 0,97 (10 NE/ttkg q 7 nap) 0,00 (40 NE/ttkg q 7 nap)	Medián ABR Minden csoport: 0 Átlag ABR: 0,83 (75 NE/ttkg q 14 nap) 0,56 (75 NE/ttkg q 10 nap) 0,65 (40 NE/ttkg q 7 nap)

A feltüntetett adatok forrása: (38). ABR: éves vérzési szám, PPX: profilaxis

Hasonló szövődmények miatt a közelmúltban ugyancsak leálltak két anti-TFPI monokolinális antitesttel folytatott klinikai vizsgálatok.
Paradigmaváltást jelenthet a haemophilia ellátásban a génterápia. Ennek során vírusvektor alkalmazásával működőképes *F8*, illetőleg *F9* géneket juttatnak a haemophiliások szervezetébe. A próbálkozás először a kisebb méretű *F9* génnel hozott sikert. 2017-ben egyidejűleg adtak hírt HA és HB betegek tartós, sikeres transzfektálásáról. A betegek faktorszintje a megfigyelési idő alatt stabilan meghaladta az enyhe haemophilia alsó határát, áttöréses vérzések ritkán fordultak elő, faktorigényük megszűnt vagy számottevően csökkent. A vírusvektor által kiváltott tranziens „transaminitist" átmeneti immunszuppresszív terápiával megfelelően kezelni lehetett (43, 44). Az ígéretes híradások nyomán napjainkban több gyógyszergyártó folytat génterápiás klinikai vizsgálatokat, amelyben magyar ellátóhely is részt vesz.

Összegezés

A HB „mostoha" státuszának felszámolásához jelentős segítséget nyújtanak a közelmúlt fejlesztései. Egyre több hagyományos és korszerű, biomódosított FIX-koncentrátum jelent meg. Alkalmazásukhoz kapcsolódó klinikai vizsgálatok megfelelő bizonyítékokat szolgáltattak a HB kezelőmódszereinek optimalizálásához, a HB-vel élő személyek egészségének és életminőségének javításához. Nyilvánvalóvá vált, hogy a haemophiliásoknak egyforma gondozást kell kapniuk a betegség típusától függetlenül. A közelmúlt történései alapján alapján joggal remélhetjük, hogy hazánkban is hamarosan sikerül a HA ellátáshoz hasonló, világszínvonalú kezelést biztosítani HB-ben is. A jelenleg még klinikai vizsgálatok tárgyát képviselő génterápia a gyógyulás reményét kínálja.

Summary

Haemophilia B – a neglected bleeding disorder

Csongor Kiss, MD., PhD., DSc.; Institute of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen

Haemophilia B (HB) is a bleeding disorder due to FIX deficiency. Bleeding signs and the X-linked recessive inheritance pattern is similar to FVIII deficiency resulting in haemophilia A (HA). Due to fewer "non-null" mutations, severe disease and inhibitor formation are less frequent in HB than in HA. The mainstay of HB management is FIX substitution with virus inactivated/eliminated plasma-derived and recombinant concentrates. Prophylaxis (PPX) offers a more effective management strategy than on-demand (OD) treatment with respect to annual bleeding rates, joint status preservation and health-related quality of life. Unfortunately, PPX has been applied less frequently in HB than in HA. Cumulative FIX consumption and the spectrum of available concentrates is lagging behind FVIII worldwide, including Hungary. Recently, extended half-life (EHL) FIX concentrates hit the markets. The 3-5-times longer half-life of EHL vs. Standard half-life FIX concentrates offer a more effective bleeding control, an improved joint status and a better overall quality of life. Clinical trials study the safety and efficacy of promising "non-substitution" haemostasis rebalancing products. Gene therapy, which is available also in clinical trials, may offer the hope for cure in HB.

KEYWORDS haemophilia B, genetics, management, FIX concentrates, non-substitution products

Irodalom

1. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova et al. Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". Sci 2009; 326:817-7.
2. Berntorp E, Shapiro AD. Modern Haemophilia care. Lancet 2012; 379:1447-56.
3. Dolan G, Benson G, Duffy A et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? Blood Reviews 2018; 32:52-60.
4. Otto JC. An account of an hemorrhagic disposition exists in certain families. Med Repos 1803; 6:1–4.
5. Hay J. Account of a remarkable haemorrhagic disposition, existing in many individuals of the same family. N Engl Med Surg 1813; 2:221-5.
6. The Free Dictionary (Internet). "Nasse's law". The American Heritage® Medical Dictionary, Houghton Mifflin Co., 2007 (cited 14 Apr. 2020). Forrás: https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Nasse%27s+law
7. History of Bleeding Disorders. Natl. Hemophilia Foundation, New York, NY (cited 14 Apr. 2020). Forrás: https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/History-of-Bleeding-Disorders
8. Pavlovsky A. Contribution to the pathogenesis of hemophilia. Blood 1947; 2:185-91.
9. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG et al. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. Br Med J 1952; 2(4799): 1378-82.
10. Biggs R, Macfarlane RG. Christmas disease. Postgrad Med J 1962; 38:3-12.
11. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. Nature 1964; 202:498-9.
12. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.1964; Science 145:1310-2.
13. Peyvandi F, Kunicki T, Lillicrap D. Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. Blood. 2013; 122:3423–31.
14. Hoffman M, Monroe DM. Thromb Haemost 2001; 85:958-65.
15. Biggs R, MacFarlane RG (Eds). Treatment of Haemophilia and Other Coagulation Disorders. 1966. Blackwell Sci Publ, Oxford, UK
16. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19:e1-47.
17. Jenny RJ, Pittman DD, Toole JJ et al. Complete cDNA and derived amino acid sequence of human factor V. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:4846-50.
18. Hertzberg M. Biochemistry of factor X. Blood Rev 1994; 8:56-62.
19. Collins P, Chalmers E, Hart DP et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). Br J Haematol 2013; 160:153-70.

20. Quick AJ, Hussey CV. Hemophilia B (PTC deficiency, or Christmas disease). Arch Intern Med 1959; 103:762–75.
21. Mannucci PM, Franchini M. Is haemophilia B less severe than haemophilia A? Haemophilia 2013; 19:499-502.
22. Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A et al. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. J Thromb Haemost 2010; 8:737–43.
23. Clausen N, Petrini P, Claeyssens-Donadel S et al. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. Haemophilia 2014; 20: 747-55.
24. Nazeef M, Sheehan JP. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. J Blood Med 2016; 7:27-38.
25. Castaman G. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. Expert Rev Hematol 2018; 11:673-83.
26. Nemes L. Ceglédi A, Szabó G et al. Hazai elöállítású VIII és IX faktor készítményekkel nyert tapasztalatok a klinikai alkalmazás elsö fél évének eredményei alapján. Orvosi hetilap 1998;139:749-52.
27. Ruiz-Sáez A, Hong A, Arguello A et al. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. Haemophilia 2005;11:583-8.
28. Report on the Annual Global Survey 2016. World Federation of Hemophilia 2017; Montreal, Quebec, Canada, https://liberatelife.eu/haemophilia-index-2020
29. Ewenstein BE, Joist JH, Shapiro AD et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. Transfusion 2002; 42:190-7.
30. Kavakli K, Smith L, Kuliczkowski K et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. Haemophilia 2016; 22:381-8.
31. Neufeld EJ, Solimeno L, Quon D et al. Perioperative management of haemophilia B: a critical appraisal of the evidence and current practices. Haemophilia 2017; 23:821-31.
32. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation favtor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. Blood 2005; 105:518-25.
33. Klukowska A, Laguna P, Svirin P et al. Efficacy and safety of OCTANINE F in children with haemophilia B. Haemophilia 2008; 14:531-8.
34. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T et al. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. Haemophilia 2015; 21:196-203.
35. Ducore JM, Miguelino MG, Powell JS. Alprolix (recombinant Factor IX Fc fusion protein): extended half-life product for the prophylaxis and treatment of hemophilia B. Expert Rev Hematol 2014; 7:559-71.
36. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase s trial. Blood 2016; 127:1761-9.
37. Negrier C, Knobe K, Tiede A et al. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. Blood 2011; 118: 2695-701.
38. Taylor JA, Kruse-Jarres R. A new era for hemophilia B treatment. Blood 2016; 127:1734-6.
39. Morfini M. A new era in the hemophilia treatment: lights and shadows! J Hematol Transfus 2016; 4:1051.
40. Peyvandi F, Garagiola I, Boscarino M et al. Real-life experience in switching to new extended half-life products at European haemophilia centres. Haemophilia 2019; 25: 946-52.
41. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: A survey of select US haemophilia treatment centres. Haemophilia 2020; doi: 10.1111/hae.13943. (Epub ahead of print).
42. Nogami K, Shima M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. Blood 2019; 133:399-406.
43. George LA, Sullivan SK, Giermasz A et al. Hemophilia B gene therapy with a high- specific-activity factor IX variant. N Engl J Med 2017; 377: 2215–27.
44. Rangarajan S, Walsh L, Lester W et al. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. N Engl J Med 2017; 377:2519-30.

Útravaló tudnivaló

- A súlyos haemophilia-B éppoly súlyos vérzékenység, mint a haemophilia-A.
- A nem-inhibitoros haemophilia-B kezelésének alapelve a FIX-szubsztitúció.
- Hazánkban szubsztitúció céljára standard félélettartamú, plazmaeredetű FIX-koncentrátumot használunk – súlyos B-haemophiliás gyermekbetegek esetében profilaktikus ellátás keretében.
- A közelmúltban alkalmazásra került elnyújtott félélettartamú FIX-koncentrátumok lényegesen kedvezőbb vérzéskontrollt, ízületi státuszt és életminőséget biztosítanak, mint a standard félélettartamú FIX készítmények.

Tesztkérdések

1. 5–40% FIX-aktivitás jellemző
a) Egészséges személyekben
b) Enyhe haemophilia-B-ben
c) Mérsékelt haemophilia-B-ben
d) Súlyos haemophilia-B-ben

2. A leggyakoribb F9 mutációtípusok haemophila-B-ben
a) Nagy deléciók
b) Intron inverziók
c) Nonszensz mutációk
d) Misszensz mutációk

3. A standard félélettartamú FIX-koncentrátumok jellemző féléletideje
a) 6–25 h
b) 15–29 h
c) 82–111 h
d) 30 nap

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 congenitalis cytomegalovírus-fertőzés diagnosztikájának és terápiájának aktualitásairól esetünk bemutatása kapcsán

Tokodi István dr., Szabó Krisztina dr., Kummer Zoltán dr., Németh Judit dr.

Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár
(Főigazgató: Csernavölgyi István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Tokodi István dr.
8000 Székesfehérvár, Donát u. 123/a.
E-posta: tokodi.istvan@datatrans.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A congenitalis cytomegalovírus-fertőzés (CCMV) a veleszületett rendellenességek leggyakoribb nem genetikai oka. A szerzők egy dysmaturus újszülött esetét ismertetik, akinél CCMV-fertőzés által okozott szepszist és alloimmun thrombocytopeniát diagnosztizáltak. A kezelés mellett a viraemia megszűnt. A beteget az agy CMV-fertőzésnek tulajdonítható morfológiai károsodása ellenére tünetmentes, de vizeletében vírust ürítő állapotban bocsátották otthonába. A fejlődésneurológiai követés során autizmus spektrum zavar kialakulása volt észlelhető. Az eset kapcsán a szerzők irodalmi áttekintést adnak a CCMV-fertőzés legkorszerűbb diagnosztikai és terápiás eszköztáráról. Felhívják továbbá a figyelmet a betegkövetés és az egyszerű higiénés intézkedések betartásával megvalósítható betegségmegelőzés fontosságára.

KULCSSZAVAK congenitalis cytomegalovírus-fertőzés, veleszületett rendellenességek

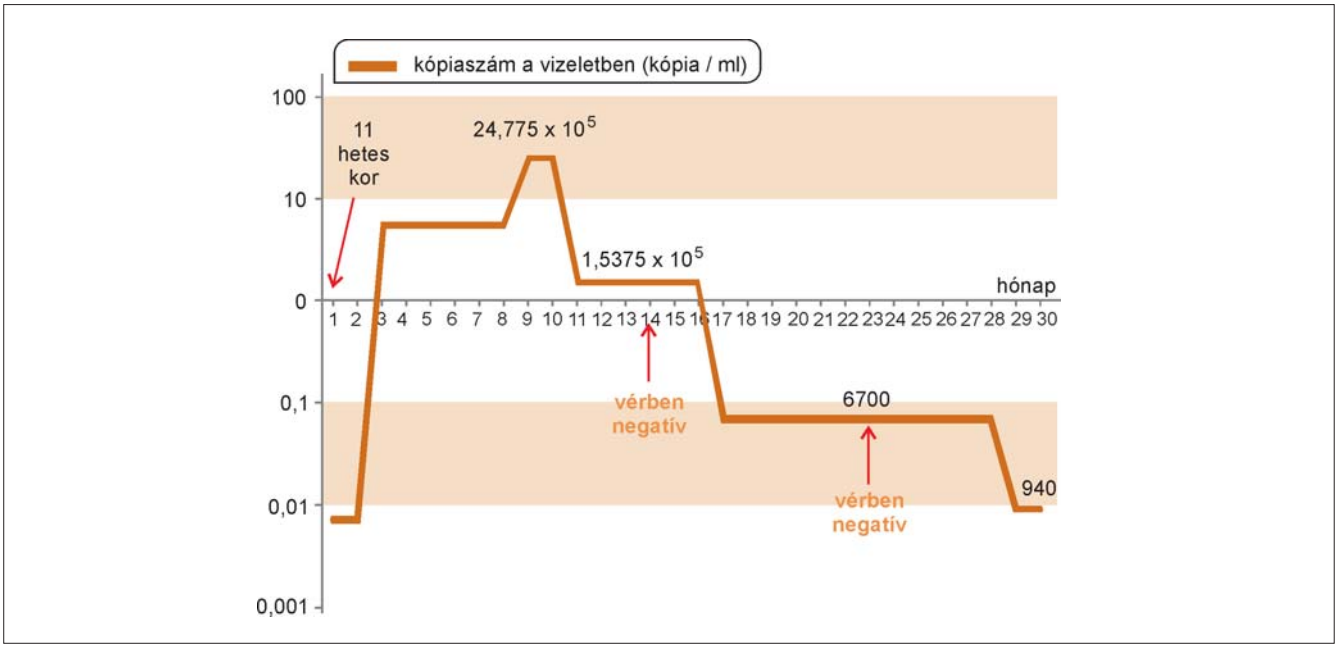
Bevezetés

A congenitalis cytomegalovírus-fertőzést (CCMV) napjainkban is a veleszületett rendellenességek, ezen belül a halláskárosodás leggyakoribb nem genetikai okaként tartjuk számon. Az élveszülések 0,5–2%-ában jelentkezik, amely a fejlett országokban 7/1000, a fejlődő országokban 10–60/1000 újszülöttet érint (1-3). A diagnózis felállítása és a kórkép egyéb perinatalis fertőzésektől való elkülönítése sokszor nehézségekbe ütközik. A vizsgálatok egy része időigényes és speciális laboratóriumi felszereltséget igényel, amely a célzott kezelés időben történő elkezdését késleltetheti.

Esetismertetés

Arnold a 18 éves anya első, gondozatlan terhességéből bizonytalan (36–38 hétre becsült) gesztációs hétre, akut magzati distressz miatt végzett sürgős császármetszést követően 3/8-as Apgar-értékekkel született. Az anyánál antibiotikum és szteroid profilaktikus alkalmazására nem volt lehetőség. A magzatvíz sűrű meconiumos, a magzatburok megrepedésének időpontja ismeretlen volt. A gyermek születési súlya (2218 gramm) és testhossza (47 cm), valamint a fizikális vizsgálat során észlelt érettségi jelek alapján késői koraszülöttséget és dysmaturitást (ponderális index: 2,14) véleményeztünk. A fejkörfogat 33 cm (25-ös percentilis) volt. Arnold bőre meconiumosan beivódott volt, és egész testén petechiákat, purpurákat észleltünk. A szülőszobán több alkalommal trachealis leszívás történt, majd intubálva, lélegeztetve szállítottuk neonatalis intenzív központunkba. A beteg összesen hét órán át igényelt asszisztált lélegeztetést, majd további két napig kapott extra mennyiségű oxigént az inkubátor légterébe. A 4 órás korban készült mellkas-röntgenfelvétel dystelectasiát mutatott. Acidózist (1,5 órás korban artériás pH: 7,40), szöveti nekrózisra utaló enzimszint-emelkedést (kreatin-kináz: 417 U/l, glutamát-oxálacetát-transzferáz: 100 U/l) nem észleltünk. A hét napos korban elvégzett hasi ultrahangvizsgálat kóros eltérést nem mutatott, az agy ultrahangos képe mindkét oldalon, a frontális kamraszarvak mellett 20x3 mm-es többrekeszes, subependymalis ciszta jelenlétét mutatta. Kamratágulat, agyi atrophia, agyállományi meszesedés nem volt látható. Az első életnapon elvégzett laboratóriumi vizsgálatok normális tartományban levő C-reaktív protein (CRP: 4,5

mg/l) és prokalcitonin (PCT: 0,67 ng/ml) értékek mellett leukopeniát (fehérvérsejtszám: 5,9 G/l), súlyos thrombocytopeniát (22 G/l) és direkt hyperbilirubinaemiát (direkt bilirubin 26 µmol/l, összbilirubin: 36 µmol/l) mutattak. Thrombocyta szuszpenziót adtunk, amelyet még két alkalommal megismételni kényszerültünk. Ezzel egyidejűleg a beteg 1 gramm/kg adagban intravénás immunglobulint is kapott. Parenterális folyadékpótlás mellett enterális szondatáplálását, anyatej (az anya gyermekéről időközben lemondott, tejet számára nem biztosított) és női donor tej hiányában, tápszerrel elkezdtük és a 3. napra felépítettük. Perinatalis infekciót feltételezve empirikusan ampicillin és gentamycin kezelést alkalmaztunk. A harmadik életnapon észlelt rendkívül magas CRP- (101,1 mg/l) és PCT* (18,05 ng/ml) értékek, a romló általános állapot (véres székletürítés, hepatosplenomegalia, apátia) miatt infektológiai konzílium alapján, az osztály akkori invazív baktériumtörzseinek rezisztencia viszonyait figyelembe véve, meropenem terápiára váltottunk, és profilaktikus dózisban fluconazol adását kezdtük el. Lumbálpunkciót az alacsony vérlemezkeszám és a fennálló vérzékenység miatt nem végeztünk. Az időközben megérkezett pozitív thrombocytaellenes alloantitest vizsgálati eredmény és a klinikai kép alapján szepszis és neonatalis alloimmun thrombocytopenia (NAIT) diagnózisát állítottuk fel. TORCH- (Toxoplasma gondii, Rubeola, Cytomegalovírus, Herpes simplex I, II) és HIV-fertőzések, illetve anyagcsere-betegségek irányába indítottunk vizsgálatokat. Ennek során CMV-ellenes IgM és IgG típusú ellenanyagok jelenlétét észleltük, és a 3. életnapon intravénás gancyclovir kezelést kezdtünk, naponta 2x6 mg/kg adagban. A CMV-ellenes IgG típusú antitestek ELFA/VIDAS (enzimjelölt fluoreszcens assay) módszerrel meghatározott magas aviditása: 0,759 (határérték: 0,40–0,65) és a 3. életnapon vett vizeletminta CMV dezoxiribonukleinsav (DNS) real time PCR (polimeráz láncreakció) vizsgálata (46 250 000/ml kópiaszám) megerősítette a CCMV-fertőzés gyanúját. Az egyidejűleg elvégzett, majd 6 hetes korban megismételt vér CMV DNS PCR magas kópiaszámban (3975 víruskópia/ml) viraemiát igazolt. A hemokultúra negativitása alapján, a klinikai kép javulásával az 5. életnapon a fluconazol, majd a CRP- és PCT-értékek normalizálódását és a pozitív CMV PCR eredmények megérkezését követően, a tünetmentesség elérése után, a 13. napon a meropenem kezelést is leállítottuk. Betegünk klinikai tüneteket okozó (tachypnoe, táplálási nehezítettség) vérszegénység miatt (hemoglobin: 87 g/l), kéthetes korban vörösvértest-koncentrátum adására szorult. A gancyclovir kezelést 5 hétig folytattuk, amikor súlyos leukopenia (2,7 G/l) és neutropenia (0,34 G/l) miatt a kezelés felfüggesztésére kényszerültünk. Arnoldot 11 hetes korban, 5 héttel az antivirális kezelés felfüggesztését követően, negatív neurológiai, szemészeti és hallásvizsgálati státusszal, normális gyulladásos laborértékekkel, emelkedő fehérvérsejtszámmal (3,7 G/l) és abszolút neutrofil sejtszámmal (0,65 G/l) bocsátottuk otthonába. Az ekkor végzett ellenőrző agyi ultrahangvizsgálat a korábbiakhoz képest regressziót mutató, 16x6 mm-es többrekeszes subependymalis cisztát írt le a frontális kamraszarvak mentén. A beteg fejkörfogata távozáskor 37,5 cm (25-ös percentilis), testsúlya 3810 gramm (50-es percentilis) volt.



1. ábra: A vizelet CMV kópiaszám változása 11 hetes kor (hazabocsátás időpontja) és 30 hónapos kor között

Fehérvérsejtszáma és abszolút neutrofil sejtszáma az egy hónappal később történt ellenőrző vizsgálatnál már normális volt.
A fejlődésneurológiai követés során elsősorban dühkitörésekkel és hypermotilitással jellemezhető magatartászavart és a beszédfejlődés zavarát észleltük. Hároméves korban autizmus spektrum zavar (ASD) diagnózisa került megállapításra. Hallássérülés, látássérülés a gyermek rendszeres fejlődésneurológiai és gyógypedagógiai szakértői vizsgálata/követése alapján 6 éves korig nem alakult ki. Az agyi ultrahangvizsgálat 1 éves korig (amíg erre a nyitott kutacson keresztül lehetőség volt) a morfológiai elváltozások progresszióját nem mutatta. Agyi MR (mágneses rezonancia) vizsgálatot a gondozó neurológus nem tartott indokoltnak. Arnold vizeletében a CMV kópiaszám változását nyomon követve a hazabocsátást követően tartósan nagyfokú emelkedést észleltünk, amely 30 hónapos korra a 11 hetes korban észlelt nagyságrendre csökkent. A vér PCR vizsgálata nem mutatta CMV jelenlétét, ezért az antivirális kezelés ismétlését nem tartottuk indokoltnak *(1. ábra)*.

Megbeszélés

A szerológiai státusztól függetlenül a terhességek 1–2%-ában jelentkezik anyai CMV-infekció. A CMV-fertőzésen áteső terhesek 10%-ánál kell számítanunk a gyermekben maradandó, elsősorban idegrendszeri és hallószervi károsodás kialakulásával (3, 4).

A várandós CMV-fertőzése

Terheseknél a fertőzésnek két típusát különítjük el: a vírussal még nem találkozott gravidáknál, az esetek 75%-ában tünetmentesen zajló primer, míg a korábban már fertőződött és ilyenkor a vírust élethosszig hordozó gravidáknál szekunder fertőzés jöhet létre. Az utóbbi esetben az infekciót reaktiváció vagy más vírustörzzsel történt szuperinfekció is okozhatja (5). Esetünkben az anya terhesség előtti szerológiai státusza ismeretlen volt.

A magzat és az újszülött fertőzése

Európában 1000 élveszülésre 5–7 CCMV-fertőzés jut. A terhes primer fertőződését követően kb. 40%-ban, szekunder esetben 0,5–2%-ban kell számolnunk magzati infekció létrejöttével. A gyermek fertőződése bekövetkezhet a méhen belül transzplacentárisan. Az első trimeszterben ritkábban, mintegy 30%-ban jön létre magzati infekció, melynek a következményei rendszerint súlyosak: magzati elhalás, vetélés léphet fel. Perikoncepcionálisan, illetve a terhesség első felében létrejött anyai CMV-fertőzés esetén ugyanakkor gyakoribb a súlyos, akut újszülöttkori fertőzés létrejötte is, amelynek tünetei az *1. táblázatban*, klinikai típusai pedig a *2. táblázatban* láthatók. Ezekben az esetekben nagyobb a súlyos maradványtünetek, elsősorban a központi idegrendszeri érintettség kialakulásának a kockázata is. A graviditás 3. trimeszterében nagyobb, mintegy 65–70% a transzplacentáris magzati infekció valószínűsége, azonban ilyenkor rendszerint tünetmentes az újszülött és a késői érzékszervi, idegrendszeri károsodások létrejöttének

1. táblázat: A congenitalis CMV-fertőzés tünetei (5, 6)

TÜNETEK	
FIZIKÁLIS VIZSGÁLATTAL ÉSZLELHETŐ TÜNETEK	
IUGR, koraszülöttség, microcephalia icterus, petechia, purpura lethargia, hypotonia, görcsök, etetési nehézség	hydrops universalis hepatomegalia, splenomegalia véres, híg széklet, légzészavar
SPECIÁLIS VIZSGÁLATOKKAL ÉSZLELHETŐ TÜNETEK	
Laboratóriumi eredmények	
anaemia, leukopenia, izolált neutropenia, thrombocytopenia, direkt hyperbilirubinaemia, emelkedett transzaminász értékek	kóros agyvíz vizsgálati lelet
Szemészeti, hallószervi vizsgálat eredményei	
chorioretinitis, retina vérzés, opticus atrophia, cataracta, strabismus	egy- vagy kétoldali szenzorineurális halláscsökkenés
Idegrendszeri képalkotó vizsgálatok eredményei	
meszesedés, periventricularis ciszta, kamratágulat, subependymalis ciszta, fehérállományi eltérések, corticalis atrophia, migrációs zavar, cerebellaris hypoplasia, lenticulostriatalis vasculopathia	

IUGR: intrauterine growth retardation)

2. táblázat: A congenitalis CMV-fertőzés gancyclovir/valgancyclovir kezelésének javaslata az ESPID 2017-es ajánlása alapján (5)

KLINIKAI TÜNETEK	KEZELÉS
Központi idegrendszeri érintettség	6 hónap
Egyéb súlyos betegség: ■ életveszélyes állapot ■ egy szerv súlyos érintettsége ■ többszerv súlyos érintettsége, de nincs központi idegrendszeri érintettség	minimum 6 hét, maximum 6 hónap
Enyhe betegség, átmeneti tünetekkel (maximum 2 rendellenesség): ■ SGA microcephalia nélkül ■ enyhe hepatomegalia, splenomegalia ■ enyhén emelkedett transzaminász értékek, konjugált hyperbilirubinaemia ■ anaemia, trombocytopenia, leukopenia	nem kell kezelni
Nincs biokémiai eltérés ± CMV viraemia	nem kell kezelni
Izolált halláskárosodás	6 hónap
Mérsékelten súlyos betegség: ■ 2 hétnél tovább fennálló hematológiai, biokémiai eltérések ■ enyhe tünetek közül kettőnél több jelenléte	minimum 6 hét, maximum 6 hónap (esetenként egyedileg mérlegelve az egyes szakterületek képviselőinek véleményét figyelembe véve)

ESPID: European Society for Paediatric Infectious Diseases, SGA: small for gestational age

a rizikója is csekély. Primer CCMV-infekció esetén gyakoribb a magzat fertőződése és a szimptómás lefolyás, mint szekunder infekció esetén, az utóbbi viszont lényegesen gyakrabban fordul elő (3, 6-10).

A várandós a szülés alatt, illetve azt követően a testváladékaival is fertőzheti az újszülöttet. Az így létrejövő connatalis, illetve perinatalis infekció az érett újszülötteknél rendszerint tünetmentesen zajlik. Ezzel szemben a koraszülötteknél, akik megfelelő mennyiségű anyai eredetű ellenanyaggal nem rendelkeznek, gyakran szepszisnek megfelelő klinikai tüneteket észlelünk. Amennyiben a fertőzést az anyatej közvetíti, a betegség lefolyása kevésbé súlyos (1, 3, 4, 6, 8, 11). Arnold esetében a fertőzés méhen belül transzplacentárisan, legalább 3 hónappal a szülés időpontja előtt, feltehetően az első vagy a második trimeszterben következett be, amelyet a szerológiai vizsgálatok eredménye támasztott alá. Ezzel magyarázható dysmaturitasa, a betegség klinikai megjelenésének súlyossága, valamint az idegrendszeri maradványtünetek kialakulása.

Vizsgálati módszerek, eljárások

A várandósoknál általános szűrővizsgálat CCMV-fertőzés irányába a korai intervenció lehetőségének hiánya miatt nem indokolt. Elfogadott a célzott szűrővizsgálat azokban az esetekben, amikor a klinikai tünetek, illetve a magzati ultrahangvizsgálat lelete alapján felmerül az infekció lehetősége (1, 5, 11).

A magzat fertőződésének kimutatása történhet amniocentesis során nyert magzatvíz CMV DNS PCR vizsgálatával. Az újszülött fertőződésének gyanúja esetén (primer anyai infekció a terhességi anamnézisben, CCMV-fertőzés klinikai tünetei az újszülöttnél) az elsődlegesen elvégezendő és legmegbízhatóbb vizsgálat a nyálból, vizeletből, vérből PCR technikával történő virális DNS kimutatás (specificitás és szenzitivitás: >97%), amelynek diagnosztikus megbízhatósága felülmúlja a gyorstenyésztéses vírusizolálását. Az anyatejes táplálás után minimum 1 órával vett nyálminta ráadásul a legkönnyebben nyerhető vizsgálati anyag, és elemzése ugyanolyan megbízható adatokat szolgáltat, mint a vizeletvizsgálat (10, 12). Az említett vizsgálatoknak azonban csak akkor van diagnosztikus értéke, ha a megszületést követően maximum 2 héten belül történnek. A szeropozitív anyák tejében ugyanis gyakran kiválasztódik a vírus, és az esetek mintegy harmadában az anyatejes táplálás révén postnatalisan fertőződik az újszülött, átlagosan mintegy 42 napos inkubációt követően (13). Végezhetünk szerológiai vizsgálatot is. Az IgM típusú ellenanyagok (az estek 20-70%-ában vannak jelen) jelenlétének igazolása alacsony szenzitivitású a CCMV-fertőzés vonatkozásában, előfordulhat hamisan pozitív lelet (pl. rheumatoid faktor jelenléte esetén), az eredményeket pedig jelentősen befolyásolja az alkalmazott módszer (ELISA, western blot, radioimmunoassay). Primer anyai infekciót követően az újszülöttnél észlelt CMV-specifikus IgM kimutatása esetén ugyanakkor nagyobb valószínűséggel számíthatunk szimptómás megbetegedésre (14). IgG típusú antitestek észlelésekor avidi-

tás vizsgálatot kell végezni, amelyből az infekció időpontjáról is felvilágosítást kapunk. Az anyagcsere szűrővizsgálatra kötelező jelleggel levett beszárított vérminta PCR-vizsgálata ugyanakkor a megszületést követő 2 hetes időhatár túllépése esetén alkalmas lehet a fertőzés retrospektív igazolására, bár ennek a szenzitivitása alacsony, és a negatív eredmény nem zárja ki a CCMV-fertőzés lehetőségét (5, 11, 14-16). Arnold esetében a 3. életnapon a vérben észlelt IgM típusú CMV ellenes antitestek mellett a vérből és a vizeletből CMV DNS magas kópiaszámban való jelenlétét tudtuk kimutatni, amely egyértelműen igazolta a CCMV-fertőzést. Az IgG típusú ellenanyagok magas aviditása legalább 3 hónappal korábban bekövetkezett fertőzést valószínűsített.

A CCMV-fertőzés differenciáldiagnosztikájában a bakteriális és nem bakteriális transplacentalis, intra- és postnatalis infekciók jönnek elsősorban szóba. A nem infektológiai kórképek közül veleszületett anyagcsere-betegség, gyógyszerhatás, ischaemia, hemolízis és epeúti atresia lehetőségét is ki kell zárni (17, 18). Arnoldnál az utóbbiak az elvégzett vizsgálatok és a tünetek alapján kizárhatók voltak. Betegünknél a klinikai kép és a laboratóriumi leletek véráramfertőzést valószínűsítettek. A negatív hemokultúra és a pozitív CMV PCR vizsgálati eredmények birtokában szepszist okozó CCMV-infekciót véleményeztünk. A súlyos, már az első napon észlelt thrombocytopenia oka a fertőzés és a NAIT egyaránt lehetett.

A CCMV-fertőzés késői következményei

A CCMV-fertőzés maradandó fogyatékossággal járó következménye lehet a hallás- és látáskárosodás mellett a pszichomotoros fejlődés zavara, amelyek sokszor csak hónapokkal, évekkel a megszületést követően jelentkeznek. A szimptómás esetek mintegy 50%-ában, az aszimptómás esetek 10–15%-ában kell számítanunk hosszú távú szövődményekre. A szenzorineurális halláskárosodás (az esetek 12–13%-ában) a szimptómás esetekben gyakoribb (30–35%). Az aszimptómás estekben 9–10% körüli az előfordulása, és gyakori, hogy csak későn, 5–7 hónapos kor körül manifesztálódik a halláskárosodás. Tekintettel arra, hogy primer anyai infekció esetén 80%-ban, nem primer infekció esetén pedig 99%-ban tünetmentes az újszülött fertőzése, a CCMV-fertőzésre visszavezethető csecsemő-gyermekkori halláskárosodottak (az összes halláskárosodott 10–20%-a) között jóval nagyobb arányban találunk aszimptómás eseteket. Igazolt CCMV-fertőzés esetén ezért a betegek hallását 3 éves korig hathavonta, majd 6 éves korig évente ellenőrizni kell. Ezt követően már nagyon kicsi a károsodás kialakulásának a valószínűsége (13, 19). Látáskárosodás (n. opticus atrophia, maculahegesedés, corticalis károsodás, cataracta, retinalis vérzés, strabismus) a szimptómás estek 22%-ában, az aszimptómás esetek 1–2 %-ában jöhet létre. A betegek látását 1 éves korig 3–6 havonta, majd 5 éves korig évente kell kontrollálni. Rendszeres fejlődésneurológiai vizsgálat is szükséges, ugyanis a pszichomotoros, illetve a kognitív funkciók zavarának valószínűsége a szimptómás esetekben 50%, az aszimptómás esetekben 10–15%. Az agyi ultrahangvizsgálat alkalmas a morfológiai elváltozások szűrésére, azonban pozitív lelet esetén agyi MR vizsgálatot kell végezni (5, 19-22). Arnold esetében a megfelelő szülői együttműködés hiányában agyi MR-vizsgálat kezdetben nem volt kivitelezhető, később pedig a gondozó neurológus nem tartotta szükségesnek. Az agyi ultrahangvizsgálat során igazolt periventricularis ciszták, a kutacs záródása miatt 1 éves korig történt ellenőrző vizsgálatok során progressziót nem mutattak. Látás- és halláskárosodás a jelenleg 6 éves gyermeknél mindezidáig nem alakult ki. Késői következményként ugyanakkor 3 éves kortól ASD került megállapításra, amely miatt Arnold jelenleg is fejlesztés alatt áll. Egyes adatok arra utalnak, hogy asszociáció van a CCMV-fertőzés és a későbbi ASD között. *Gentile és munkatársai* tízszer gyakoribbnak találták a CCMV-fertőzés előfordulását ASD-ben, mint az egészséges kontroll populációban. Nem tisztázott, hogy a terhesség melyik szakaszában elszenvedett fertőzés szerepel kockázati tényezőként, mint ahogyan az sem, hogy a periventricularis, subependymalis ciszták és az általuk képviselt agyi károsodás hajlamosító tényezőként szerepel-e (23).

Terápia

A CCMV-fertőzés prenatalis terápiája nem megoldott. Valgancyclovir és gancyclovir adható, de kevés adat áll rendelkezésünkre a hatásosságukat illetően. A hyperimmun-globulin kezelés nem bizonyult kellően hatásosnak. Postnatalisan kezelni kell minden olyan beteget, akinél központi idegrendszeri érintettség, egyéb szerv súlyos érintettsége, súlyos betegség vagy halláskárosodás tünetei mutatkoznak. A szupportív terápia mellett, a szájon keresztül adható valgancyclovir az elsőként választandó. Amennyiben az enterális úton történő gyógyszerbevitel nem lehetséges gancyclovirt kell intravénásan adni. A kezelést 4 héten belül el kell kezdeni és a mellékhatások szoros ellenőrzése mellett, a klinikai megjelenéstől függően legalább 6 hétig, maximum 6 hónapig kell folytatni. Az újabb adatok arra utalnak, hogy a hosszabb ideig történő kezelés a hallószervi és központi idegrendszeri károsodások kialakulása vonatkozásában kedvezőbb hosszú távú kimenetelt eredményez.

Az ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases) jelenleg érvényben levő javaslatának részletei a *2. táblázatban* láthatók (1, 2, 5, 11, 17, 24).

A beteg monitorizálása a kezelés alatt

A gyógyszerszint ellenőrzésének szükségességét alátámasztó klinikai adatok nem állnak rendelkezésünkre. Azokban az esetekben, amikor gyógyszertoxicitás lehetőssége felmerül vagy a terápiás válasz bizonytalan, létjogosultsága lehet a gancyclovir/valgancyclovir szérumszint mérésnek. Célszerű a kezelés elkezdése előtt meghatározni a kiindulási vírus kópiaszámot, mert ennek ismerete prognosztikai jelentőséggel bír. Forner és munkatársai tünetmentes CCMV-fertőzésben szenvedő újszülötteknél igazolták, hogy a vérben mért 3000–30 000 kópia/ml közötti vírusszám esetén ugrásszerűen megnő az utóbetegségek kialakulásának a valószínűsége. Összességében a késői szövődményekre, valamint izoláltan a halláskárosodásra vonatkozó 50%-os kockázati küszöbértéket 12 000 kópia/ml-ben, illetve 17 000 kópia/ml-ben határozták meg. Tünetekkel járó CCMV-infekció esetén ennél jóval nagyobb mértékű viraemia észlelhető (25). Arnoldnál magas, de az alsó határérték közelében levő kópiaszámot találtunk, amelynek alapján kisebb eséllyel számíthattunk hallószervi károsodás, mint egyéb szövődmények kialakulására, amelyet a kórlefolyás igazolt. Az antivirális terápia alatt 2–4 hetente célszerű ellenőrizni a vérben, illetve a vizeletben mért vírus kópiaszám változását. Ezzel kapcsolatban általánosan elfogadott irányelv jelenleg nem áll rendelkezésre. Bár a viraemia fennállásának ismerte a kezelés időtartamát nem befolyásolja, azonban fontos információt szolgáltathat a terápiás válasz megítélése, a gyógyszer dózisának optimális beállítása és az esetleges gyógyszer-rezisztencia felismerése vonatkozásában. A terápia elkezdésekor, majd az első 4 hét alatt hetente, ezt követően pedig havonta ellenőrizni kell a teljes vérképet, a vese- és májfunkciós értékeket és a szérum elektrolit-szinteket. Gyakori mellékhatás a neutropenia (gancyclovir esetében 65%, valgancyclovir esetében 21%), hepatotoxicitás, valamint a thrombocytopenia (30%), amely enyhébb esetben a gyógyszer adagjának csökkentését, súlyosabb esetben a kezelés abbahagyását teszi szükségessé (5, 13).

Arnoldnál 5 hétig folytattuk a gancyclovir kezelést, amelyet akkor a mellékhatásként fellépő súlyos neutropenia miatt felfüggeszteni kényszerültünk. Az infektológiai konzílium a beteg további szoros monitorizálását és a vizeletben/vérben a vírus kópiaszám változás időszakos ellenőrzését javasolta. A klinikai tünetmentességre és a viraemia megszűnésére való tekintettel ezt követően az antivirális kezelés megismétlését nem tartottuk indokoltnak. Arnold születésének időpontjában (2013.11.25.) *Gandhi és munkatársainak* 2010-es ajánlása alapján a 6 hétig tartó antivirális kezelés volt az elfogadott terápiás javaslat központi idegrendszeri tüneteket mutató, illetve súlyos disszeminált, thrombocytopeniával, vérzéssel járó esetekben. Az elnyújtott, 6 hónapig tartó terápiával kapcsolatban klinikai tanulmányok voltak folyamatban, egyértelmű állásfoglalás akkor még nem állt rendelkezésre. Gyógyszerként a gancyclovir volt az elsőként választandó készítmény (26, 27).

Megelőzés

A CCMV-fertőzés a személyi higiénia alapvető szabályainak betartásával, elsősorban a terhes nő környezetében élő 6 évesnél fiatalabb gyermekek testváladékaival történő kontamináció elkerülésével megelőzhető. Az éretlen immunrendszerük miatt a vírust tartósan hordozó, CMV-fertőzésen átesett bölcsődés- és iskoláskorú gyermekek mellett a CCMV-fertőzésben szenvedő, gyakran tünetmentes újszülöttek képezik a gravidák infekciójának elsődleges forrását. *Forner és munkatársai* tanulmányukban anyai primer CMV-fertőzés után, a CCMV-fertőzést elszenvedett gyermekeknél a vírus jelenlétét átlagosan 3 hónapos korig tudták kimutatni a vérben és 36 hónapos korig a vizeletben (25). Arnold vizeletében 30 hónapos korig követtük a vírus-DNS jelenlétét *(1. ábra)*. Ennek során a hazabocsátás időpontjában észlelt alacsony koncentráció ($\leq 10^3$ kópia/ml) magas tartományba ($>10^4$ kópia/ml = magas koncentráció) történő nagyfokú emelkedését (ezzel a fertőzőképesség fokozódását) észleltük, amely csak 30 hónapos korra csökkent ismét a 11 hetes korban mért nagyságrendre. A CCMV-fertőzés megelőzésének ideális módszere a fogamzóképes, veszélyeztetett korosztály védőoltása lenne. Oltóanyag azonban még nem áll rendelkezésünkre. A már bekövetkezett magzati vagy újszülöttkori infekció esetén az elsődleges feladat a hosszú távú következmények kialakulásának kivédése. Ennek nélkülözhetetlen feltétele a CCMV-infekció idejekorán történő felismerése, amelyre a célzott vagy általános terhesség alatti anyai (8) vagy újszülöttkori szűrővizsgálat egyaránt alkalmas lehet (3, 11, 24).

Következtetés

A CCMV-fertőzés napjainkban is sokszor nehezen diagnosztizálható kórkép, amely elsősorban a tünetekkel járó esetekben érzékszervi és – amint azt Arnold története is mutatja – pszichomotoros káro-

sodás kialakulását eredményezheti. Hatásos védőoltás hiányában megfontolandó a gyermeket vállalni szándékozó nőknél közvetlenül prekoncepcionálisan és a várandós nőknél a graviditás tényének megállapításakor végzett általános CMV szerológiai státusz vizsgálat. Ennek ismeretében ugyanis lehetővé válna a magzati fertőzés megelőzése, a friss fertőzésen átesett nők terhességvállalásának elhalasztása, illetve a szeronegatív terheseknél a higiéniás óvintézkedések bevezetése révén (16, 28, 29). A magzati és újszülöttkori fertőzések felismerésére alkalmas szűrővizsgálat kidolgozása és az azonosított betegekben a késői szövődmények kialakulását előre jelző, ún. indikátor paraméterek azonosítása még a jövő feladata.

Summary

Introduction of current diagnostic methods and therapies for congenital cytomegalovirus infection through our case report

István Tokodi MD, Krisztina Szabó, Zoltán Kummer, Judit Németh; Szent György University Teaching Hospital of County Fejér, Székesfehérvár

Congenital cytomegalovirus (CCMV) infection is the leading cause of the nongenetic hereditary disabilities. The authors are presenting a case of a small for gestational age newborn who was diagnosed with sepsis and alloimmune thrombocytopenia caused by CCMV infection. The therapy was successful and viremia was eliminated. At discharge the newborn was clinically asymptomatic in spite of the cerebral ventriculomegaly and the presence of CMV in the urine. At neurologic follow-up assessment, autism spectrum disorder was diagnosed. This case prompted the authors to review the literature about the current state of diagnostic and therapeutic options in CCMV infection. Moreover, the importance of the patient follow-up and the prevention through hygienic interventions are also emphasized.

KEYWORDS congenital cytomegalovirus infection, inherited disabilities

Irodalom

1. SMFM, Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2016; 214(6): B5-11.
2. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment. Clin Perinatol 2015; 42(1):61–75.
3. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z et al. Congenital Cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemyology, diagnosis and prevention. Obstet Med 2014; 7(4):140-6.
4. Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. J Gen Virol 2006; 87:1763-79.
5. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D et al. Congenital cytomegalovirus: A Europen Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(12):1205-13.
6. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. Semin Perinatol 2018; 42(3):149-54.
7. A Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment. Scientific Impact Paper No. 56. BJOG 2018; 125(56):e1–e11.
8. Tanimura K, Tairaku S, Ebina Y et al. Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. CID 2017; 64(2):159-65.
9. Britt WJ. Maternal Immunity and the Natural History of Congenital Human Cytomegalovirus Infection. Viruses 2018; 10(8):405.
10. Enders G, Daiminger A, Bäder U et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol 2011; 52(3): 244-46.
11. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North Am 2013; 60(2):335-49.
12. Pinninti SG, Ross SA, Shimamura M, et al. Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J 2015; 34(5):536-37.
13. Dietrich ML, Schieffelin JS. Congenital Cytomegalovirus Infection. Ochsner J 2019; 19(2): 123-130.
14. Bilavsky E, Watad S, Levy I et al. Positive IgM in Congenital CMV Infection. Clin Pediatr 2016; 56(4): 371-75.
15. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. Ital J Pediatr 2017; 43:38.
16. Tokodi I, Pusztai R, Deák J et al. A congenitalis cytomegalovírus-fertőzés postnatalis diagnosztikájának lehetőségei két eset kapcsán. Orv Hetil 2004; 145(17):919-23.
17. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North Am 2013; 60(2):335-49.
18. Leung AK, Sauve RS, Davies HD. Congenital cytomegalovirus infection. J Natl Med Assoc 2003; 95(3):213-18.
19. Goderis J, De Leenheer E., Smets K et al. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. Pediatrics 2014; 134(5): 972-82.
20. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J 2017; 36(9):877-82.
21. Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: Audiologic outcome. Clin Infect Dis 2013; 57 Suppl 4:S182–S184.
22. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007; 17:355-63.
23. Gentile I, Zappulo E, Riccio MP et al. Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection Assessed Through Viral Genome Detection in Dried Blood Spots in Children with Autism Spectrum Disorders. In Vivo 2017; 31(3):467-473.
24. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. Clin Infect Dis 2013; 57 (Suppl 4):S178–S181.
25. Forner G, Abate D, Mengoli C et al. High cytomegalovirus (CMV)

DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy. J Infect Dis 2015; 212(1):67–71.
26. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T et al. The "Silent" Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev 2013; 25(1):86-102.
27. Gandhi R, Fernandez-Alvarez J, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. Acta Paediatrica w2010; 99(4):509-15.
28. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002; 15(4):680-715.
29. Reichman O, Miskin I, Sharoni L et al. Preconception screening for cytomegalovirus: an effective preventive approach. Biomed Res Int 2014; 135416:1-4.

Útravaló tudnivaló

- A congenitalis cytomegalovírus-fertőzés a veleszületett rendellenességek leggyakoribb nem genetikai oka.
- Diagnosztikájában a nyál, a vizelet és a vér CMV DNS PCR vizsgálata van elsősorban segítségünkre.
- A terápiában a szájon át adható valgancyclovir és a vénás úton alkalmazható gancyclovir áll rendelkezésünkre.
- A betegség nagyrészt megelőzhető a terhesség alatti alapvető higiénés szabályok betartásával.

Tesztkérdések

1. A CMV fertőzésen áteső terhesek hány százalékánál kell számítani a gyermekben maradandó károsodások kialakulásával?
a) 1–2%
b) 50%
c) 10%
d) 30%
e) 5%

2. Milyen késői károsodás kialakulásával kell elsősorban számolnunk congenitalis CMV-fertőzés kapcsán?
a) látáskárosodás
b) tüdőkárosodás
c) pszichomotoros/kognitív és hallószervi károsodás
d) májkárosodás
e) csontvelő-károsodás

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!

Ízületi fájdalom ritka oka: lymphoblastos lymphoma – egy eset kapcsán

Zele Zsuzsa dr., Káposzta Rita dr., Gáspár Imre dr., Kiss Csongor dr., Szegedi István dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Debrecen (Igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Zele Zsuzsa dr.
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-posta: zele.zsuzsa@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A gyermekkori ízületi fájdalom gyakori panasz, hátterében számos betegség állhat. Cikkünkben egy olyan gyermek esetét mutatjuk be, aki lázzal járó, vándorló nagyízületi és végtagfájdalom miatt került felvételre intézetünkbe. Az etiológia tisztázására további vizsgálatokat végeztünk, képalkotó vizsgálat során mellékleletként mindkét vesében számtalan hipodenz, kúp alakú képlet ábrázolódott, mely alapján leginkább vasculitis lehetősége merült fel. A folyamat tisztázása céljából CT-vezérelt biopszia történt, mely egészen más kórképet, lymphoblastos lymphomát igazolt. A beteg panaszai az indukciós kezelés során megszűntek. A beteg komplett remisszióba került. Első remisszióját több mint 5 éve tartja. Esetünk kapcsán áttekintjük az ízületi fájdalom lehetséges okait, beleértve a non-Hodgkin lymhoma (NHL) és arthralgia kapcsolatát. Hangsúlyozzuk az alapos differenciáldiagnosztika jelentőségét, mely nélkülözhetetlen a helyes diagnózis megállapításához.

KULCSSZAVAK arthralgia, lymhoma

Bevezetés

A gyermekkori ízületi fájdalom differenciáldiagnózisa számos betegséget foglal magába, melyek között jóindulatú, ártalmatlan megbetegedések vagy akár sürgős ellátást igénylő élethosszig tartó következménnyel járó betegségek is szerepelhetnek. A pontos diagnosztika e betegségek mielőbbi kiszűrése, a megfelelő kezelés időben történő elindítása miatt rendkívül fontos. A legfontosabb okok elkülönítésében segít az *1. táblázat* (1).

1. táblázat: A gyermekkori ízületi fájdalom okai

Avascularis necrosis, illetve epiphysis-rendellenességek
Reaktív arthritis
Trauma
Hematológiai rendellenességek (haemoglobinopathiák, vérzékenységgel járó állapotok)
Rachitis → metabolikus/endokrin ok
Infektív artritis
Tumor (leukaemia, lymphoma)
Idiopathiás fájdalom szindróma
Szisztémás reumatológiai betegségek (juvenilis idiopathiás arthritis)

Esetbemutatás

Egy 6 éves leány esetét mutatjuk be, akinek korábbi anamnézisében komolyabb megbetegedés nem szerepel. Klinikánkra 3 hónapja tartó, lázzal járó, migráló nagyízületi és végtagfájdalom miatt került felvételre. Fizikális vizsgálata során ízületi duzzanatot, hyperaemiát az érintett ízületek felett nem észleltünk. Felvételét megelőzően NSAID terápiában részesült 3 hónapig, mely csak átmenetileg csillapította panaszait.
Hozott laborvizsgálatokból emelkedett vörösvérsejt-süllyedés (34 mm/h), CRP (90,08 mg/l), illetve anti-streptolizin O titer érték (ASO/AST) (451 IU/l) emelhető ki. Kétirányú jobb bokaízületi röntgenfelvételen traumás, illetve csontszerkezeti eltérés nem ábrázolódott. Csípőízületi ultrahang a bal collum femoris előtt 2 cm hosszú folyadékgyülemet írt le.

Összefoglalva, az eset kapcsán felmerülő diagnózisok az alábbiak lehetnek:

- Trauma, ortopédiai megbetegedések, benignus, illetve malignus csontfolyamatok: ezek elkülönítésében az anamnézis, a képalkotó vizsgálatok segítenek. Esetünkben ez kizárható volt.
- Az emelkedett gyulladásos aktivitás, elhúzódó magas láz immunpatomechanizmus gyanúját, szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) lehetőségét is felvetette. A JIA krónikus ízületi gyulladás, mely kizárásos diagnózison alapszik, specifikus markere nincs. Egyéb szisztémás autoimmun betegség kizárása érdekében végzett immunszerológia is negatív eredményt adott (ANF, SM, SS-a, SS-b, SCL-70, Jo1, pANCA, cANCA).
- Purulens coxitis, illetve reaktív arthritis gyanúja is felmerült a csípő-ultrahangképen ábrázolódó folyadék és a láz miatt. Fül-orr-gégész krónikus tonsillitist véleményezett, mely esetleges gócként szerepelhetett a mérsékelten magasabb AST miatt is, így az infekció szanálódását követően tonsillectomiát javasolt. Széklet-, torokváladék-, vizelettenyésztés, hemokultúra bakteriális kórokozót nem igazolt, szerológiai vizsgálatok (HCV, EBV, CMV, HSV, HIV, ParvoB19, Varicella) primer vírusfertőzésre nem utaltak.
- Malignus hematológiai kórkép ellen szólt, hogy perifériás kenetben kóros sejtalak nem volt, vérképe kóros eltérést nem jelzett, az LDH értéke (549 U/l) azonban enyhén emelkedett volt.

Csípőízületi panaszokat hasi folyamatok is okozhatnak (pl. gyulladásos bélbetegségek, neuroblastoma), ezért hasi ultrahangvizsgálat történt, mely során mindkét vesében számtalan echodús, kúp alakú képlet ábrázolódott. A látott kép alapján felmerült pyelonephritis, keringési zavar, vasculitis lehetősége. Hasi CT-vizsgálaton az elváltozás térfoglalásra nem volt jellemző *(1. ábra)*. CT-angio-vizsgálat megtartott keringést ábrázolt, így veseinfarctus lehetőségét kizártuk. Vizeletvizsgálat, illetve vizelettenyésztés eredménye pyelonephritis lehetőségét nem támasztotta alá. A radiológus véleménye alapján leginkább vasculitis, polyarteritis nodosa okozhatta az elváltozást, mely az autoimmun vasculitisek közé tartozik, a kis és közepes nagyságú artériák focalis és segmentalis érintettségével jár. A betegségben a veseartériák a leginkább érintett erek. Polyarteritis nodosa alátámasztása, súlyosságának megítélése céljából neurológiai, kardiológiai konzíliumot kértünk, mely coronariaérintettséget, polyneuropathiát nem igazolt. Az etiológia tisztázása céljából a veselézióból biopszia történt, a szövettani lelet megérkezéséig a feltételezett vasculitis miatt 2 mg/ttkg adagban metilprednizolont alkalmaztunk 10 napig, mely mellett átmenetileg tünetmentessé vált, de a vese illetve a csípő ultrahangképe nem változott. Az egyéb szervi érintettség és a terápiás szteroidválasz hiányában vasculitis lehetőségét kizártuk, diagnosztikai válaszúthoz érkeztünk. Ízületi panaszai időközben visszatértek, ismételten belázasodott, gyulladásos laborparamétere (CRP: 209,12 mg/l) és LDH-értéke (1075 U/l) tovább emelkedett, anemizálódott, leukopenia jelentkezett (Fvs-szám: 3,05 G/l Hgb 83 g/l, abszolút granulocytaszám: 0,88 G/l). Arthralgia lehetséges okait ismételten áttekintve az eredmények birtokában leginkább malignus betegség lehetőségére gondoltunk, melyet a vesebiopszia szövettani eredménye időközben alátámasztott, lymphoblastos lymphoma, illetve akut lymphoblastos leukaemia renalis infiltratiója merült fel.

1. ábra: Kontrasztanyag adását követően készült hasi CT-felvétel: mindkét vese megnagyobbodott, a parenchyma kiszélesedett, állományában több kúp alakú hipodenz képlet ábrázolódik (nyilak).

A diagnózis megerősítésére három alkalommal csontvelő-aspirációt végeztünk, azonban az áramlási citometriai eredmények jelentős perifériás vérrel való szennyezettség miatt nem voltak informatívak. A mérsékelten alvadékos első csontvelői kenetben atípusos sejteket nem találtunk, egy hét múlva ismételt vizsgálat során 11%-os atípusos lymphoblastot azonosítottunk, amely alapján leukaemia diagnózisát nem tudtuk kimondani. A nem egyértelmű eredmények miatt csontvelőbiopszia is történt, mely során egyes metszetekben 90% kóros B-lymphoblast jelenlétét találtuk. Citogenetikai vizsgálatok alapján t(12;21) transzlokációra derült fény, PET-CT-vizsgálat felvetette a csontvelő, illetve a lép érintettségét is. Tekintettel arra, hogy a csontvelő-aspiráció során egyetlen esetben sem érte el a kóros sejtek aránya a 20%-ot (a biopszia fokális érintettségre utalt), így az esetet lymphoblastos lymphomának véleményeztük, a csontvelő-biopszia eredményét fokális, lymphomaszerű infiltrációként értelmeztük. A B-sejtes lymphoblastos lymphoma kezelése az I-BFM NHL LL 2009-es protokoll alapján történt. A beteget a csontvelői érintettség miatt IV. stádiumba (St. IV.)

soroltuk. A diagnosztikus és egyben terápiás lumbálpunctio során közepes nyomással, víztiszta liquor ürült (CNS1). Indukciós kezelést követően láztalanná vált, csont- és ízületi fájdalmai megszűntek. Interim PET-CT vizsgálata során a vesék és lép tekintetében metabolikus és morfológiai regresszió igazolódott, a csontvelő aktivitása jelentősen csökkent. Az indukció 33. napján csontvelővizsgálatot végeztünk, de az aspiráció az élő sejtek alacsony aránya miatt korlátozottan volt értékelhető, a mintában áramlási citometria vizsgálattal legfeljebb 0,03% B-lymphoblast volt azonosítható. Csontvelő-biopszia során csontvelői nekrózis miatt a minta MRD megítélésére nem volt informatív. Csontvelői kenetét vizsgálva a kifejezetten hypocellularis aspirátumban elvétve néhány normális morfológiájú lymphocytát és granulocytát láttunk, atípusos sejtalakokat nem azonosítottunk. Fenntartó terápiát követően végzett PET-CT komplett metabolikus remissziónak megfelelő képet adott. A diagnózis óta eltelt 5 évben visszaesés nem történt, így tartós remissziót, teljes gyógyulást értünk el.

Megbeszélés

Musculoskeletalis fájdalom gyakori panasz gyermekekben, és sokszor első jele lehet malignus hematológiai kórképeknek. Akut lymphoblastos leukémiában, mely a leggyakoribb gyermekkori daganatos megbetegedés, 15 és 30 százalékban jelentkezhetnek ízületi és csontproblémák (2). Non-Hodgkin-lymphoma esetén az ízületi fájdalom ritkább, inkább izolált eseteket találunk az irodalomban, mechanizmusa kevésbé tisztázott. Beszélhetünk a lymphomás infiltrátum direkt synovialis inváziójáról, de lehetséges mechanizmusként említik a szervezet tumorsejtekre adott válaszát, vagy citokinek által vezérelt synovialis gyulladást is. Lymphomasejtek proinflammatorikus citokineket (interleukin-6) termelhetnek, mely magyarázhatja, hogy a kezdeti tünetek (arthritis, arthralgia, láz, gyengeség) miért hasonlíthatnak gyulladásos reumatológiai betegségekre (3, 4). A mi esetünkben gyaníthatóan erről a ritka jelenségről lehet szó. A Schnitzler-szindróma egy ritka, szerzett autoinflammatorikus betegség, major kritériumok közé tartozik a krónikus urticaria, monoclonalis gammopathia, ezen kívül intermittáló láz, ízületi fájdalom kísérheti. A betegeknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki lymphoproliferatív betegségek. Hátterében interleukin-1b-aktiváció, és ennek köszönhető szisztémás gyulladásos reakciók állhatnak (5). Végezetül asepticus csontnecrosissal is találkozhatunk, mely szintén ízületi panaszt okoz, legtöbbször a kemoterápiás kezelés mellékhatásaként alakul ki (6).

Esetünkben a diagnózis B-sejtes lymphoblastos lymphoma (LBL) lett, mely a gyermekkor második leggyakoribb NHL típusa. A WHO-klasszifikáció az LBL-t a B- vagy T-sejt-prekurzor akut lymphoblastos leukaemiával közös entitásként sorolja be, egyedül a csontvelői érintettség aránya alapján tesz különbséget. Amennyiben <20% blast van a csontvelőben, NHL IV-es stádiumról, 20% feletti csontvelői érintettség esetén ALL-ről beszélünk. Szemben az ALL-lel, itt a B-sejtes forma a ritkább, gyakran a bőrből, a csontból, lágyrészekből indul ki. Nyirokcsomó-érintettség esetén gyakran I-es, II-es stádiumban fedezik fel. (7) Esetünkben azonban sem lymphadenomegaliával, sem hepatosplenomegaliával nem találkoztunk. A fő tünet intermittáló láz, ízületi fájdalom volt, melynek hátterében fokális csontvelői érintettség állhatott, mely miatt a beteget IV. stádiumba soroltuk. Az irodalomban több esetet is leírtak, ahol a tünetek hátterében fokális, lymphomaszerű csontvelő infiltrációval járó non-Hodgkin-lymphomára derült fény (8-10). A csontvelő-aspiráció ezekben az esetekben sokszor nehezen kivitelezhető, nem informatív, segítséget többszöri alkalommal ismételt csontvelő-biopszia, teljes test MR-, PET-CT-vizsgálat nyújthat (9, 10).

Legtöbb hematoonkológiai betegséghez köthető ízületi fájdalom más panasszal együtt jelentkezik, de az is előfordul, mint esetünkben is, hogy a lázas állapot mellett ez az egyedüli tünet, ami nehezíti a diagnózis megállapítását, így sok esetben az alapellátás érintésével a gyermekek reumatológushoz kerülnek. Perifériás vérben a kóros sejtalakok a betegség elején sokszor hiányoznak, vagy egyáltalán nem jelennek meg, így vérképvizsgálattal nem elégedhetünk meg. Irodalmi adatok alapján a perifériás vérkép eltérései (leukopenia, anaemia, thrombocytopenia), emelkedett LDH-szint, abszolút neutrophilszám csökkenése nagy eséllyel rosszindulatú megbetegedést jelez (11).

Az időben történő diagnózis rendkívül fontos, mert a helytelen terápia, szteroid, immunszuppresszív szerek alkalmazása átmenetileg visszaszoríthatja a neoplasticus lymphoid klónt, és meghiúsíthatja a korrekt kórismézést. Ezért tartós kortikoszteroid kezelés előtt célszerű csontvelővizsgálat megfontolása (11). Esetünkben nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét, hogy a 10 napos metilprednizolon kezelés hozzájárult a nem kellően informatív diagnosztikus csontvelőlelethez. Elhúzódó neuromuscularis panaszok hátterében mindenképpen malignus betegség lehetőségét is mérlegelnünk kell. Leginkább atípusos esetekben gondoljunk erre, amikor a fájdalomhoz, mint vezető panaszhoz szisztémás tünetek társulnak, valamint egyéb reumatológiai betegségre utaló specifikus tünetek is hiányoznak.

Summary

Lymphoblastic lymphoma as a cause of arthralgia in a child – case report

Zsuzsa Zele MD, Rita Káposzta MD, PhD, Imre Gáspár MD, Csongor Kiss MD, PhD, DSc, István Szegedi MD, PhD; Institute of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen

The differential diagnosis of childhood joint pain and swelling is broad, including benign to serious conditions. In the presented case, a 6-year-old Caucasian girl was admitted with 3 months of history of joint pain of migrating nature involving most frequently the ankles and shoulders. Arthralgia was accompanied by fever, elevated ESR, CRP and ASO titer. Abdominal ultrasound detected a lot of multiple hyperechogenic foci in both kidneys. Abdominal angio CT exluded vascular abnormality. In order to establish the definitive diagnosis, CT controlled biopsy was performed and B-cell progenitor lymphoblastic lymphoma was revealed. Joint complaints and fever subsided after induction treatment. The patient has been in complete remission for more than 5 years. This case provides an example of association of several hematological conditions with rheumatologic manifestations. Malignancies should be excluded before initiation of therapy for childhood arthralgia, particularly, in atypical cases. Application of proper diagnostic tools, including bone marrow investigation is important because the use of steroids and immunosuppressive medications can mask the proper diagnosis and may delay treatment.

KEYWORDS arthralgia, lymphoma

Irodalom

1. Nannery R, Heinz P. Approach to joint pain in children, Paediatrics and Child Health, 2018; 28(2):43-9.
2. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia, Journal of Pediatric Orthopaedics 2008 January-February; 28(1):20-28.
3. Morais SA, du Preez HE, Akhtar MR, Cross S, Isenberg DA. Musculoskeletal complications of haematological disease, Rheumatology, 2016 June, 55(6):968-81.
4. Birlik M, Akar S, Onen F, et al. Articular, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma mimicking rheumatoid arthritis: synovial involvement in a small hand joint. Rheumatol Int 2004, 24:169-72.
5. Gameiro A, Gouveia M, Pereira M, Tellechea O, Gonçalo M. Clinical characterization and long-term follow-up of Schnitzler syndrome. Clin Exp Dermatol, 2016; 41:461-7.
6. Salem KH, Brockert A-K, Mertens R, Drescher W. Avascular necrosis after chemotherapy for haematological malignancy in childhoodb The Bone & Joint Journal 2013; 95-B:12:1708-13.
7. Szegedi I, Gáspár I, Gyurina K, Zele Zs, Kiss CS. Újdonságok a gyermekkori non-Hodgkin limfóma kezelésében és kivizsgálásában Magyar Onkológia 2018; 62:204-13.
8. Chaudhary N, Borker A. "Pediatric Precursor B-cell Lymphoblastic Lymphoma Presenting with Extensive Skeletal Lesions." Annals of medical and health sciences research 2013: 3,2:262-4.
9. Eichner R, Wörtler K, Essler M et al. Symmetric multifocal bone marrow involvement diagnosed by whole-body magnetic resonance imaging in a patient with B lymphoblastic lymphoma. Ann Hematol 2013; 92:277-8.
10. Ren S et al. "Fever and arthralgia as the initial symptoms of primary bone marrow diffuse large B-cell lymphoma: A case report." Oncology letters 2016; 11:53428- 32.
11. Zombori L, Kovacs G, Csoka M, et al. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma-a ten-year retrospective study. Pediatr Rheumatol 2013; 11:20.

Útravaló tudnivaló

- Krónikus musculoskeletalis panaszok esetén malignitás lehetőségére mindig gondolni kell gyermekkorban.
- Non-Hodgkin-lymphoma ritka első tünete lehet a lázzal járó ízületi fájdalom.
- Tartós kortikoszteroid kezelés előtt mérlegeljük a csontvelővizsgálat elvégzését.

Tesztkérdések

1. Ízületi fájdalom esetén, definitív diagnózis hiányában, kortikoszteroid kezelés előtt milyen vizsgálatot célszerű végezni?

a) PET-CT vizsgálat
b) perifériás kenet vizsgálata
c) csontvelő biopszia/aspiráció
d) antitestek vizsgálata

2. Schnitzler szindróma major kritériumai közé tartozik:

a) krónikus urticaria, monoklonális gammopathia
b) krónikus urticaria, ízületi fájdalom
c) láz, ízületi fájdalom, urticaria
d) krónikus urticaria, monoklonális gammopathia, arthralgia

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 véres széklet differenciáldiagnosztikai buktatói egy esetünk kapcsán

Vass Annamária dr., Mona Tamás dr.
Észak-Közép-Budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő Gyermeksebészeti és Traumatológiai Osztálya (Takács Péter dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Vass Annamária dr.
1125 Budapest, Diós árok 1-3. (19. épület)
E-posta:vass89annamari@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: Egy diagnosztikai nehézségekkel járó esetünk kapcsán tekintettük át a véres széklet differenciál diagnosztikáját.
Esetismertetés: A 10 hónapos csecsemőt véres széklet és láz miatt vizsgáltuk. Kora és tünetei miatt elsősorban fertőzéses eredet merült fel. Székletvizsgálat Clostridium pozitivitást igazolt, így Vancomycin terápia indult. Hasi ultrahang és szcintigráfia eltérést nem igazolt. Egy hét panaszmentesség után ismét véres széklet jelentkezett. Diagnosztikus laparoscopia során Meckel-diverticulumot találtunk és távolítottunk el. Panaszai ezt követően nem ismétlődtek.
Következtetés: Véres széklet esetén 1 éves kor alatt is fel kell merüljön az emésztőrendszer fejlődési rendellenességeinek lehetősége.

KULCSSZAVAK véres széklet, Meckel-diverticulum, differenciáldiagnózis

Bevezetés

A véres széklet differenciáldiagnosztikája egy gyakorlott orvosnak is kihívást jelenthet, mivel a lehetséges kiváltó okok igen szerteágazók lehetnek. Emellett a gyermek korától függően más-más kórképek merülhetnek fel. Egy esetünkön keresztül szeretnénk bemutatni a lehetséges buktatókat, és hogy mi mindenre gondolhat az ember a diagnózis felállítása során.

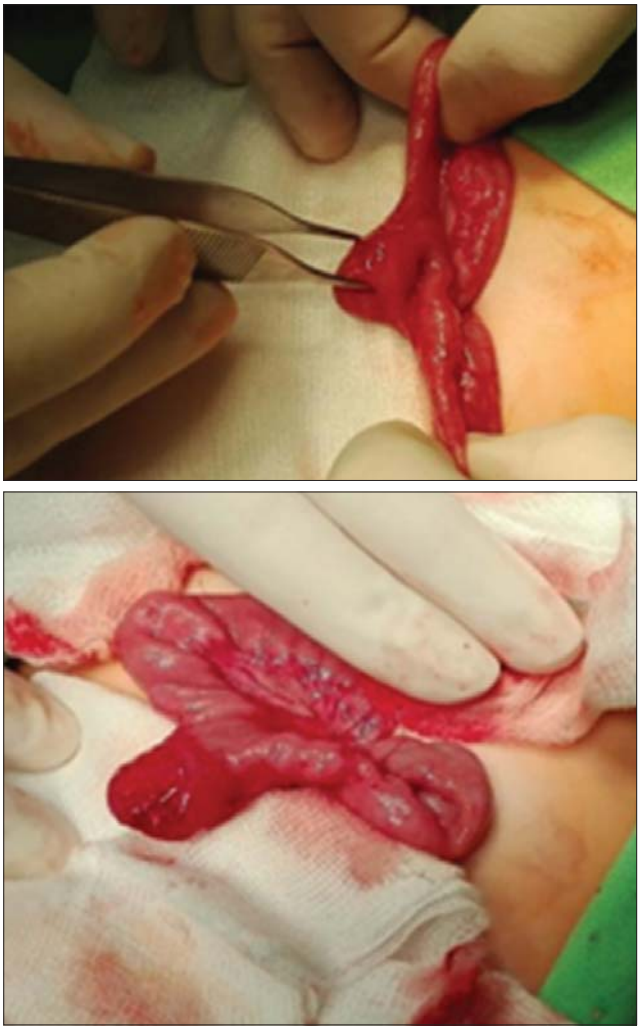
Esetismertetés

A 10 hónapos fiúgyermeket friss véres széklet és lázas állapot miatt hozták ambulanciánkra. Fizikális vizsgálata során a mellkas és a has régiójában eltérés nem volt. Rectalis vizsgálata során fissurát, analis polypot vagy egyéb kóros elváltozást nem találtunk. Tünetei alapján belgyógyászati kórképek közül felmerült a fertőzéses eredet és az ételallergia is. Sebészeti okok között Meckel-diverticulum merült fel elsősorban. Laborvizsgálattal igazolt anaemiája (86–89 g/l) és infekció gyanúja miatt Gyermek Intenzív Osztályunkra helyeztük, ahol székletében *Clostridium difficile* antigén pozitivitást mutattak ki, amely miatt Vancomycin terápia indult. Véres széklete hátterében ugyan a Clostridium-fertőzést sejtettük, de Meckel-diverticulum lehetőségét sem zártuk még ki ekkor. Hasi ultrahangvizsgálat készült, mely kóros eltérést nem írt le.

Pár nap múlva állapota javult, ezért áthelyezésre került a Gyermekosztályra, ahol infektológiai konzíliumot kértek, melynek alapján a Vancomycin terápiát leállították, tekintettel arra, hogy 1 éves kor alatt a Clostridium nem patogén, így a véres székletnek nem lehet okozója. (1,2) Újszülött- és csecsemőkorban ugyanis a nagyarányú tünetmentes hordozás (egyes vizsgálatok szerint akár 80%) ellenére a baktérium által kiváltott megbetegedés nagyon ritka. Ennek pontos oka nem ismert, de állatkísérletek eredményei szerint a bél még éretlen epitheliumsejtjein még nem alakulnak ki vagy fedettek a toxin-receptorok (3). Így azonban egy éves kor alatt felesleges a szűrés Clostridium difficilére, és kezelést nem igényel a gyermek.

Sebészeti konzílium során akut sebészeti teendőt nem véleményeztünk, mivel aktív vérzésre utaló jel nem volt. Haemoglobin szintje normalizálódott. Ismételt véres széklete nem jelentkezett. A gyermek további kivizsgálása során Meckel-

diverticulum, bélduplicatura, illetve haemangioma lehetőségét is ki kellett zárnunk. Meckel-diverticulum irányába technécium-99m-pertechnetát- (Tc99m) szcintigráfiát javasoltunk, melyet Meckel-scanként is szoktak említeni. A vizsgálat azon alapszik, hogy Meckel-diverticulum esetén a vérzésforrás leggyakrabban ectopiásan elhelyezkedő gyomor nyálkahártya, mely felveszi és halmozza a kontrasztanyagot (4). Ennél a vizsgálatnál nincs szükség aktív vérzésre a vizsgálat pozitív eredményéhez. Azonban falsnegatív eredmény születhet, ha a diverticulum nem tartalmaz gyomor nyálkahártyát, vagy ha a diverticulum lelóg a kismedencébe, mely által a húgyhólyagban kiválasztódó radioizotóp elfedi a diverticulumban akkumulálódó izotópot. Az izotópvizsgálat szenzitivitása több tanulmány szerint fokozható bizonyos szerek [H2-receptor-blokkolók (cimetidin), glükagon, szomatosztatin, pentagasztrin] megfelelő adagolásával (5). A szcintigráfia negatív eredménye esetén további vizsgálatként kontrasztos MR-vizsgálat és diagnosztikus laparoscopia jöhet szóba. Az emésztőcsatorna középső harmadi vérzésének kivizsgálása során felmerülhet a capsula endoscopia is, de azt 2 éves kor alatt technikailag nem lehet kivitelezni.



1. ábra: Műtéti fotók (2 kép az előemelt bélszakaszról és Meckel-diverticulumról)

Esetünkben a Tc99m-vizsgálat során kóros izotópkilépés nem igazolódott. A gyermeket jó általános állapotban emittálták a gyermekosztályról. Egy hét panaszmentes időszak után ismét véres széklettel jelentkeztek gyermeksebészeti ambulanciánkon. Osztályunkra műtéti előkészítés céljából felvettük, altatásban diagnosztikus laparoscopiát és colonoscopiát terveztünk.

Elvégeztük a műtéthez szükséges laborvizsgálatokat (vérkép, alvadási paraméterek). A hasi ultrahang lymphadenitist írt le, Meckel-diverticulumra vagy bélduplicaturára utaló képet ismét nem talált. Továbbra is fennálló anaemiája miatt vérzéscsökkentő terápiát (Dicynone, Konakion, Exacyl) állítottunk be.

A műtét napján altatásban először laparoscopiát végeztünk. A colonoscopia ugyan kevésbé invazív beavatkozás, ezért a kivizsgálási sorban előrébb kellene elvégezni. Azonban a colonoscopia során felfújt vastagbél miatt nem lehetett volna egy ülésben biztonsággal elvégezni a laparoscopiát is, viszont nem szerettük volna kétszer elaltatni a gyermeket. Az elvégzett laparoscopia során gyulladt környezetű Meckel-diverticulumot találtunk. A diverticulumot a köldökön keresztül előemelve rezekáltuk *(1. ábra)*. Ezt a módszert transumbilicalis laparoscop által asszisztált Meckel-diverticulectomiának (TULA) nevezik (6). A hasüreget és a beleket áttekintve bélduplicatura, haemangioma, illetve egyéb fejlődési rendellenesség nem került látótérbe. Colonoscopiát végül nem végeztünk.

Zavartalan posztoperatív időszakot követően a gyermeket emittáltuk. Elhúzódó anaemiája ugyan hetekkel később konszolidálódott, de egyébként panaszmentes volt, véres széklet nem ismétlődött. Szövettani vizsgálat helyenként kifekélyesedett, gyulladt Meckel-diverticulumot igazolt, melyből colon típusú mirigyhámot és fő- és fedő sejteket tartalmazó corpus-fundus típusú mirigyeket is magába foglaló gastricus mirigyhámbélést is kimutattak.

Megbeszélés

Véres széklet hátterében több belgyógyászati vagy sebészeti kórkép állhat, függően a gyermek korától, illetve attól, hogy a tápcsatorna mely szakaszáról ered a vérzés. Mielőtt azonban vérzésforrást keresünk, érdemes kizárni a táplálék okozta eltéréseket. Bizonyos ételek, illetve gyógyszerek is elszínezhetik a székletet, vagy okozhatnak véres székletet. Meg kell említeni, hogy antibiotikum terápiának lehet szövődménye véres széklet, de bizonyos antibiotikumok piros elszíneződést is okozhatnak

a székletben. Hasonló piros, vérre hasonlító elszíneződés előfordul céklafélék és piros ételszínezék fogyasztása után. Más gyógyszerek és ételek a széklet fekete elszíneződését okozhatják. Ide tartozik az aktív szén, különböző vaskészítmények, a csokoládé, az áfonya vagy bizonyos zöld leveles növények, mint a spenót vagy a kelkáposzta. Ezeket ki lehet zárni széklet-haemoteszttel. Vannak olyan ételek is, melyek ugyan nem festik meg a székletet, de befolyásolhatják a székletvér-vizsgálat eredményét. Álpozitív eredményt okozhatnak nyers vöröshúsok vagy egyes zöldségek, mint a brokkoli, karfiol, fehér retek vagy torma (7).

A lehetséges kórokok életkor szerint négy csoportba oszthatók: újszülöttkor, csecsemő- és kisdedkor, óvodáskor, iskoláskor (8). Újszülöttkorban leggyakrabban analis fissura okozhat véres székletet. Ennek kizárása után friss vér jelenléte esetén azonban fel kell merüljön bennünk a nekrotizáló enterocolitis, volvolussal járó malrotatio, esetleg coagulopathia vagy Hirschprung-betegség talaján kialakult enterocolitis. Csecsemő- és kisdedkorban is még az analis fissura a leggyakoribb kórkép, de gondolni kell az invaginatióra és a tápcsatorna fejlődési rendellenességeire *(1. táblázat)*. Óvodáskorban a leggyakoribb ok a fertőzéses eredetű colitis. Iskoláskorban gondolni kell az irritábilis bélbetegségekre és Meckel-diverticulumra is.

A vérzésforrás keresése során anatómiai szempontok és a széklet tulajdonságai alapján is csoportosíthatjuk a kórképeket (9). A tápcsatorna felső szakaszáról származó vérzés haematemesissel vagy emésztett vért tartalmazó szurokszéklettel jár. Ebben az esetben a lehetséges kórokok között nyelőcsővarix-vérzés, pepticus oesophagitis, gyomor- vagy nyombélfekély szerepel. Esetünkben a gyermek széklete friss vérrel keveredett, nem volt típusosan melaenás, ezért a tápcsatorna felső szakasza, mint vérzésforrás kizárható volt. A középső szakasz vérzései esetén a széklet részben emésztett és friss vért is tartalmaz, mely a széklettel keveredik. Ilyen esetben a beteg lassan, fokozatosan anemizálódhat. Számos kórkép okozhat ilyen jellegű vérzést: nekrotizáló enterocolitis, Meckel-diverticulum, invaginatio, bélkettőzet, Peutz–Jeghers-szindróma, familiáris adenomatosus polyposis, colitis ulcerosa, vékonybél haemangiomája, infekció vagy ételallergia. A tápcsatorna alsó szakaszáról származó vérzés mindig friss, piros vérzéssel jár, mely a székletet kívül megfestheti, de azzal nem keveredik. Ilyen jellegű vérzéssel járhat analis polyp, aranyér vagy analis fissura *(2. ábra)*.

1. táblázat: Vérzés lehetséges okai korosztályonként

Újszülöttkor
- Lenyelt anyai vér
- Fissura ani
- NEC: nekrotizáló enterocolitis
- Malrotatio volvulussal
- Hirschsprung-betegség
- Coagulopathia

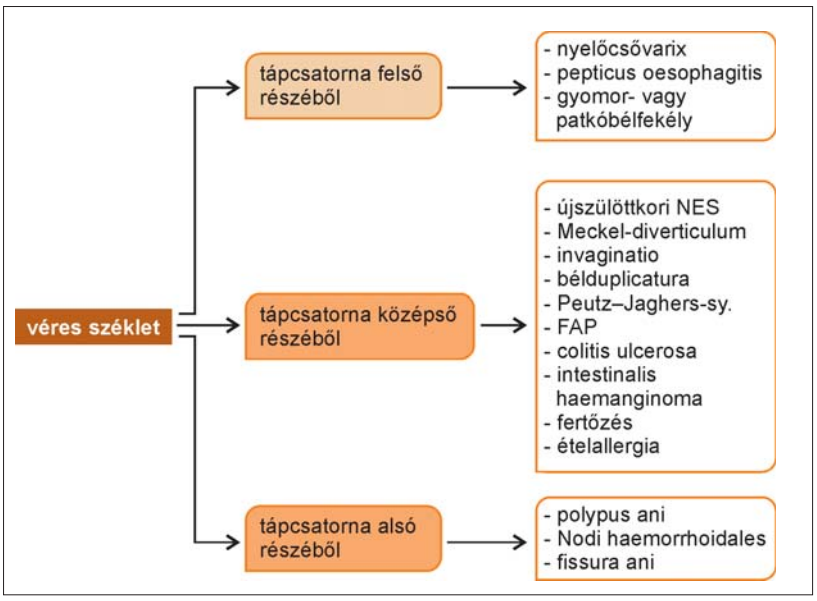
Csecsemő- és kisdedkor
- Fissura ani
- Tej vagy szója indukálta colitis
- Invaginatio
- Meckel-diverticulum
- Lymphonodularis hyperplasia
- Tápcsatorna kettőzetei
- Csecsemőkori és nagyon korai kezdetű IBD

Óvodáskor
- Ferőzéses colitis
- Haemolyticus uraemiás szindróma
- Henoch–Schönlein-purpura (IgA-vasculitis)
- Juvenilis polypok
- Solitary rectal ulcer syndrome

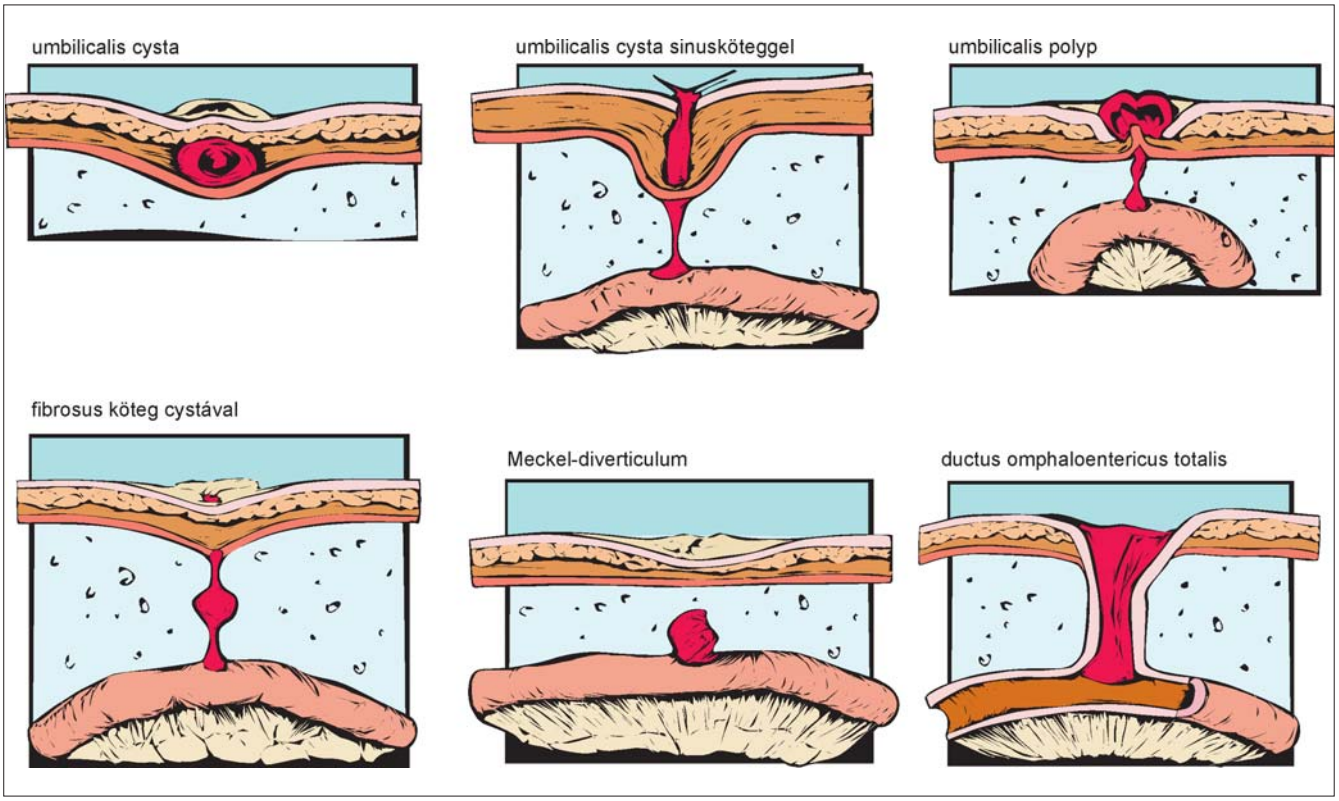
Kisiskolás- és serdülőkor
- IBD
- Tápcsatorna alsó szakszának ritka vérzései

https://www.uptodate.com/contens/lower-gastrointestinal-bleeding-in-children-causes-and-diagnostic-approach?source_link#H2671594963

Tárgyalt esetünkben Meckel-diverticulum igazolódott. A Meckel-diverticulum a ductus omphaloentericus, más néven ductus vitellinus maradványa *(3. ábra)*, melyet általában jól jellemez az úgynevezett 2-es szabály. A kórkép átlagosan a népesség 2%-át érinti. A fiú:lány előfordulási arány 2:1. A Meckel-diverticulum az eseteknek csupán 2%-ában okoz tüneteket, a többi esetben tünetmentes. A tünetek gyakran 2 éves kor előtt kezdődnek.



2. ábra: Véres széklet lehetséges okai anatómiai megoszlás szerint



3. ábra: Ductus omphaloentericus lehetséges maradványai

A diverticulum az ileocoecalis billentyűtől (Bauchin-billentyű) átlagosan 2 láb (körülbelül 60 cm) távolságra helyezkedik el, és hossza átlagosan 2 hüvelyk (5 cm). Szövettani vizsgálat során többféle szövettípus fordul elő. Leggyakrabban gyomor- és hasnyálmirigyszövet igazolódik, de kimutattak már duodenum-, colon- és endometrium szövetet is. Természetesen egyes esetek eltérhetnek ettől a szabálytól.

A diverticulum okozta tünetek két nagy csoportba sorolhatók aszerint, hogy okoznak-e bélelzáródást (obstrukciót) vagy sem. A Meckel-diverticulum következtében kialakult obstrukció lehet invaginatio, de előfordulhat volvolus, adhézió vagy herniálódás is. Az obstrukcióval nem járó panasz lehet alsó gastrointestinalis vérzés, valamint diverticulitis. Utóbbi esetenként perforációval társul. Érdemes itt megjegyezni, hogy kimutattak összefüggést a beteg tünetei és a szövettan során leírt ectopiás szövet típusa között. Megfigyelték, hogy ectopiás gyomornyálkahártya gyakrabban okoz vérzéses panaszokat, míg ectopiás hasnyálmirigyszövet esetében többször fordult elő invaginatio (5).

Nem szűnő véres széklet esetében a differenciáldiagnosztika során a beteg korára jellemző leggyakoribb kórképek kizárása mellett mindenképpen gondolni kell az emésztőrendszer fejlődési rendellenességeire is. A *Clostridium difficile* antigén pozitivitása egy éves kor előtt a fentebb említett okból nem releváns, ezért a vizsgálat elvégzése felesleges. Esetünkben ugyan a kivizsgálás kezdetén felvetettük a Meckel-diverticulum gyanúját, a beérkező eredmények tükrében félretettük ennek lehetőségét, és a gyermeket infekció miatt kezdtük el kezelni. Bár primeren inadekvát terápiát választottunk, döntésünk állapotromlást nem eredményezett. Emellett meg kell említeni, hogy számos esetben a Meckel-diverticulum vérzése periodikusan zajlik, ezért a Tc99m-szcintigráfia negativitása félrevezető lehet a diagnózis felállításánál. Ez ugyan tévútra vitt minket a terápia megválasztása során, de a panaszok ismétlődése esetén már határozottabban döntöttünk az invazívabb beavatkozás mellett. Célunk az volt, hogy bemutassuk, milyen buktatói lehetnek a véres széklet differenciáldiagnosztikájának, és hogy megpróbáljuk összefoglalni több szempont szerint is a lehetséges kórokokat.

Summary

Pitfalls that might occur during differential diagnosis of bloody stool

Annamária Vass M.D.; New Saint John's Central Hospital and Outpatient Clinic of North and Middle Buda, Paediatric Surgery and Traumatology Department, Budapest

Introduction: Our aim is to discuss diagnostic difficulties of bloody stool, using one of our cases that had its hardships. Í Case Report: A 10-month-old boy was presented with fever and bloody stool. His age and primary examinations suggested an infectious cause. Stool test was positive for Clostridium so Vancomycin therapy was started. Abdominal ultrasound and scintigraphy showed no abnormalities. The child had no symptoms for a week but then he was presented with bloody stool again. Meckel's diverticulum was found and resected via laparoscopy. He had no recurrence after the operation.
Conclusion: The possibility of congenital alimentary tract malformations should be considered in cases of bloody stool in children who are younger than 1 year.

KEYWORDS bloody stool, Meckel, differential diagnosis

Irodalom

1. Lees EA, Miyajima F, Pirmohamed M, et al. The role of Clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut — a narrative review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35:1047–57.
2. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S et al. Diminished Clostridium difficile toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. J Clin Invest 1992 Sept; 90(3): 822–9.
3. Az Országos Epidemiológiai Központ Módszertani Levele a Clostridium difficile fertőzések diagnosztikájáról, terápiájáról és megelőzéséről (2. átdolgozott kiadás) http://www.oek.hu/oek.web?to=,13,16&nid=444&pid=1&lang=hun
4. Leys CM. Meckel diverticulum. In: Holcomb GW, Murphy JP, Ostlie DJ (eds.) Ashcraft's Pediatric Surgery. 6th ed. Elsevier Inc. 2014; 548-52.
5. Chen-Chuan Huang et al., Diverse Presentation in Pediatric Meckel's Diverticulum: A Review of 100 Cases, Pediatr Neonatol. 2014 Oct; 55(5):369-75.
6. Papparella A, Nino F, Noviello C, Marte A, Parmeggiani P, Martino A, Cobellis G. Laparoscopic approach to Meckel's diverticulum. World J Gastroenterol 2014 July 7; 20(25): 8173-8.
7. UpToDate, List of foods and medicines that can make a child's bowel movements look bloody, UpToDate, Inc., Graphic 61276 Version 9.0, 2020.
8. Patel N., Kay M., Lower gastrointestinal bleeding in children: Causes and diagnostic approach. UpToDate 2018. Aug (https://www.uptodate.com/contents/lower-gastrointestinal-bleeding-in-children-causes-and-diagnostic-approach?source=see_link#H2671594963)
9. Pintér A. Fontosabb klinikai tünetek elkülönítő kórismézése. In: Pintér A. editor. Gyermeksebészeti vezérfonal. 1.kiadás. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 1980; 337.

Útravaló tudnivaló

- A *Clostridium difficile* 1 éves kor alatt nem patogén (a gyermekek közel 80%-a tünetmentes hordozó), ezért véres székletet nem okoz. A hordozás gyakorisága 2–3 éves korban már csak néhány százalék.
- Véres széklet esetén mindenképpen gondolni kell a tápcsatorna fejlődési rendellenességeire is.
- A Meckel-scan esetenként adhat fals negatív eredményt is, ezért nagyon fontos a társuló klinikum. A Meckel-diverticulumra jellemző, hogy teljesen jó általános állapotú gyermeknél masszív vérzés jelentkezik, melyhez fájdalom nem mindig társul.

Tesztkérdések

1. Milyen szövettípus fordulhat elő a Meckel diverticulumban szövettani vizsgálat során?

a) Colon nyálkahártya
b) Gyomor nyálkahártya
c) Hasnyálmirigy szövet
d) Mindegyik
e) Egyik sem

2. Melyik embrionális struktúra maradványa a Meckel diverticulum?

a) Ductus reuniens
b) Velőcső
c) Ductus omphaloentericus
d) Ductus thyroglossus
e) Ductus semicircularis

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!

NEOCATE LCP

35 év tapasztalattal

NUTRICIA ALLERGY
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION

100%-ban szabad
aminosavakból készült

LCP
›› Megfelelő kognitív és vizuális fejlődés segítésére[3]

Bizonyítottan
megszünteti a tüneteket
3-14 napon belül[1,2]

Nukleotidok
›› Támogatja a bélrendszer érését[4,5]

DHA:ARA aránya 1:1
›› Mely erősíti a DHA gyulladás-csökkentő hatását[6-8]

Továbbfejlesztett
mikronutriens profil

Neocate LCP 400g, 0-12 hónapos csecsemőknek. Tehéntejfehérje allergia, többszörös táplálék fehérje allergia, illetve egyéb indikációk esetén, ahol elementáris táplálás szükséges. Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár*: 9261 Ft, támogatási kategória: 90 %, EÜ. Pont: EÜ 90 15. pont, támogatási összeg: 8335 Ft, térítési díj: 926 Ft *PUPHA törzs, www.neak.gov.hu Érvényesség kezdete: 2020.05.01. Speciális-gyógyászati célra szánt-élelmiszer, kizárólag orvosi felügyelet mellett adható. Ihatő speciális élelmiszer, enterális táplálásra. Kizárólagos és kiegészítő táplálásra egyaránt alkalmazható. A csecsemő számára legjobb táplálék az anyatej. A legegészségesebb táplálási mód a szoptatás. Amennyiben nem áll rendelkezésre elegendő anyatej vagy a szoptatásnak más akadálya van, a speciális élelmiszer kizárólag a gyermekorvos javaslatára, orvosi ellenőrzés mellett, a használati utasítás szerint alkalmazható. Ezen információs anyag egészségügyi szakemberek számára készült. A NUMIL Kft. a jelen anyag jogosulatlan felhasználásából eredő következményekért minden felelősséget kizár. Jelen kiadvány elválaszthatatlan részét képezi a címkeszöveg. www.nutriciamedical.hu/termek/neocate-lcp

Promóciós kód: PEADAA20ALLGAS25HU, Lezárás dátuma: 2020.05.09. Numil Kft. 1134 Budapest, Váci út 35. Tel.:06 80 223 223 www.nutriciamedical.hu, www.tejallergiarol.hu.

1. Vanderhoof JA, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an under-recognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. J Pediatr. 1997. Nov;131(5):741-744. 2. de Boissieu D, et al. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. J Pediatr. 1997 Nov;131(5):744-747. 3. C. Venter, R.W. Meyer, B.I. Nwaru et al: EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis, Allergy, 2019;74:1429-1444; DOI: 10.1111/all.13764; B Koletzko, C Agostoni, SE Carlson et al: Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development; Acta Paediatr 90. 460-464. 2001. 4. Jennifer R. Hess, Norman A Greenberg: The Role of Nucleotides in the Immune and Gastrointestinal Systems: Potential Clinical Applications, Nutrition in Clinical Practice, Volumen 27 nr 2. 281-294. April 2012. doi: 10.1177/0884533611434933 5. Singhal et al Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants; a randomised controlled trial Am J Clin Nutr 2008; 87: 1785-92 6. Koletzko B et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. J Perinat Med. 2008;36(1):5-14. 7. Calder PC, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. Lipids. 2003 Apr;38(4):343-52. 8 Harbige LS, et al. Fatty acids, the immune response, and autoimmunity: a question of n-6 essentiality and the balance between n-6 and n-3. Lipids. 2003 Apr; 38(4):323-41.

Táplálékallergia gyakorlati megvalósítása, a Nutricia speciális tápszereinek bemutatása

Introducing Nutricia portfolio in the dietary management of cow's milk protein allergy

Havasi Anikó

Nutricia Life-Transforming Nutrition
E-posta: aniko.havasi@nutricia.com

A tejfehérje-allergia egy specifikus, tejet vagy tejszármazékot tartalmazó élelmiszer, illetve étel elfogyasztása után jelentkező tünetegyüttes. Az élelmiszerallergia immunreakcióval jár, mely mindig reprodukálható. Allergia esetén a tejben található fehérjéket (béta-laktoglobulin, kazein és alfa-laktalbumin) idegen anyagként (allergénként) észleli a szervezet és kóros immunválasz, ellenanyag-termelés indul meg ellenük.
Az utóbbi években az allergiás megbetegedések számának jelentős növekedését igazolták, ami az atópia korai felismerésének és a megelőzésének a fontosságára irányította a figyelmet. Korábban a táplálékallergiát elsősorban gyermekkori kórképnek tartották, napjainkra bebizonyosodott, hogy bármely életkorban felléphet. A csecsemő-, illetve gyermekkori táplálékallergia az atópiás konstitúció első megjelenési formája, amit a genetikai és a környezeti tényezők együttes hatásának eredményeképpen, a későbbiekben légúti allergia kialakulása követhet (allergiás menetelés). A csecsemő-, és gyermekkori táplálékallergiák közül legnagyobb jelentőségű és leggyakoribb a tehéntejfehérje-allergia.

A tejfehérje-allergia kezelése

Az igazolt tejallergia esetén a kezelés az eliminációs diéta. A tej és tejszármazékokat tartalmazó alapanyagokat szigorúan ki kell zárni a mindennapi táplálkozásból. A diéta célja a csecsemő, illetve a kisgyermek panaszainak megszüntetése, valamint az optimális szellemi és testi fejlődés biztosítása. Tejmentes diéta mellett kiemelkedően fontos odafigyelni a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitelre, hiszen a tej, tejtermékek ezek legfontosabb forrásai. A kalcium a csontrendszer fejlődéséhez és annak állandóságához nélkülözhetetlen, míg a kalcium megfelelő hasznosulásához, illetve többek között az immunrendszer megfelelő működéséhez, a csontrendszer egészségéhez elengedhetetlen a D-vitamin-ellátottság. A növényi tejitalok csecsemőkorban nem javasolhatók, a kisgyermekek energia- és fehérjeigényét sem fedezik, ezért nem javasolhatók a tej helyettesítésére!

A Nutricia speciális tápszerei

A csecsemő számára a legoptimálisabb táplálási mód a szoptatás. Ha a szoptatásnak bármilyen akadálya lenne, akkor elsődleges választásként a speciális tápszerek javasolhatók.

Preventív rendeltetésű tehéntejfehérje-hidrolizátumok, elsősorban olyan egészséges csecsemők számára javasolhatók, akik allergiás megbetegedés tekintetében családi kórelőzményük alapján tehéntejfehérje iránti túlérzékenység kialakulására veszélyeztetettek, az anyatej helyettesítésére (6 hónapos életkor alatt), illetve az elválasztás során annak kiegészítésére (6 hónapos életkor felett). A részlegesen hidrolizált (HA) tápszerek, eredeti fehérjebázisukat tekintve tehéntejfehérje-hidrolizátumok. Allergénredukáltak, zömmel kis és valamivel nagyobb molekulatömegű (<2500 Dalton) oligo- és polipeptideket, valamint szabad aminosavakat tartalmaznak. Alkalmazásuk kizárólag allergiás betegség iránti veszélyeztetettség esetén preventív céllal indikált, már fennálló fehérjetúlérzékenység esetén ellenjavalltak. A Nutricia legújabb kutatásai alapján, a tavalyi évben bevezetésre került a szimbiotikumot tartalmazó készítmény is, melyben pre- és probiotikumok egyaránt megtalálhatók és egymás pozitív hatását erősítve fejtik ki jótékony hatásukat (Milumil HA Start ProSyneo).
Terápiás rendeltetésű, immunológiai értelemben vett, valóban allergénredukált fehérjét, fehérje alkotóelemeket tartalmazó tápszerek az igazolt tehéntejfehérje-allergia diétás ellátására javasolhatók, születéstől 6 éves életkorig. Az erősen hidrolizált speciális tápszerek (extensively hydrolyzed formulae = eHF), eredeti fehérjebázisukat tekintve tehéntejfehérje-hidrolizátumokat tartalmazó készítmények. Ezek kis molekulatömegű (általában 85–97%-ban <1500, de egyes tápszerekben részben 500 Dalton alatti) oligopeptideket és szabad aminosavakat tartalmaznak, és már nem viselked-

nek allergénként. Immunológiai, allergiás hátterű megbetegedésekben terápiásan alkalmazhatók. Tejcukrot tartalmazó (Milumil Pepti Pronutra, Milumil Pepti Plus 2 Pronutra) és tejcukor-mentes (Milumil Pregomin) változatok is elérhetők.

A szó szoros értelmében vett hipoallergén tápszerek legdifferenciáltabb csoportját a szintetikus aminosav-bázisúak képezik, melyek a születéstől 6 éves korig javasolhatók. Teljes értékűek, alkalmazásuk hipoallergén táplálásra speciális indikáció (tehéntejfehérje-, illetve multiplex allergia) alapján indokolt, kiegészítő ás kizárólagos táplálásra egyaránt megfelelő összetétellel rendelkeznek. Gyártásuk során nem érintkezhetnek semmiféle tej és tejszármazékkal, mivel teljesen tejmentes gyártókörnyezetben készülnek. A mikro- és makrotápanyag-tartalma életkorhoz adaptált, tehát fedezi a csecsemő napi szükségleteit, az 1 éves kor feletti aminosav alapú tápszer pedig a kisgyermekkor megnövekedett szükségleteit is kielégíti (Neocate LCP és Neocate Junior).

Irodalom

1. Koletzko S, Niggemann B, Arato A et al: Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Commitee practical guidelines, JPGN 2012. August; 55(2).
2. EAACI Press Release – World Allergy Week. April 2015.
3. Fiocchi A et al: Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines, World Allergy Organisation (WAO), WAO Journal, April 2010.
4. Schouten B, van Esch B C.A.M, Gerard A et al: Cow milk allergy symptoms are redued in mice fed dietary symbiotics during oral sensitization with whey. J Nutr 2009 139(7):1398-403

Milumil Pepti Pronutra 450 g speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszer. Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár*: 3597 Ft, támogatás mértéke (55%): 1978 Ft, támogatás mértéke (90%): 3237 Ft, térítési díj (normatív támogatás esetén): 1619 Ft, térítési díj (EÜ támogatás esetén): 360 Ft. Milumil Pepti Plus 2 Pronutra 450 g speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszer. Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár*: 3782 Ft, támogatás mértéke (55%): 2080 Ft, támogatás mértéke (90%): 3404 Ft, térítési díj (normatív támogatás esetén): 1702 Ft, térítési díj (EÜ támogatás esetén): 378 Ft. Milumil Pregomin 450g speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszer. Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár*: 3803 Ft, támogatás mértéke (55%): 2092 Ft, támogatás mértéke (90%): 3423 Ft, térítési díj (normatív támogatás esetén): 1711 Ft, térítési díj (EÜ támogatás esetén): 380 Ft. Neocate LCP speciális -gyógyászati célra szánt - élelmiszer 400 g, Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár*: 9 261 Ft, támogatás mértéke (90%): 8 335 Ft, térítési díj: 926 Ft. Neocate Junior speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszer 400 g, Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár*: 12 328 Ft, támogatás mértéke (90%):11 095 Ft, térítési díj: 1 233 Ft. Neocate LCP speciális – gyógyászati célra szánt –- élelmiszer tehéntejfehérje allergia, többszörös táplálék fehérje allergia diétás ellátására csecsemőkorban. Neocate Junior speciális - gyógyászati célra szánt – élelmiszer tehéntejfehérje allergia, többszörös táplálék fehérje allergia diétás ellátására 1 éves kor felett. Iható, speciális élelmiszer, enterális táplálásra. Kizárólagos és kiegészítő táplálásra egyaránt alkalmazható. *Forrás: www. neak.gov.hu, Publikus gyógyszertörzs (PUPHA) 2020.05.01. Fontos figyelmeztetés! A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej, és a szoptatás a legegészségesebb táplálási mód. A speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszert kizárólag a gyermekorvos javaslatára, orvosi ellenőrzés mellett, a címke szerinti használati utasítás szerint alkalmazhatóak. Alkalmazás előtt olvassa el a termék címkéjén feltüntetett adhatósági és elkészítési útmutatót! Ne térjen el a használati utasítástól, mert az zavart okozhat a kisbaba fejlődésében. A jelen kiadványban ismertetett speciális – gyógyászati célra szánt – élelmiszerek csak orvosi ellenőrzés mellett alkalmazhatóak, gyermekek elől elzárva tartandóak! Milumil HA Start Prosyneo 400 g közfinanszírozás alapjául elfogadott ár*: 2398 Ft; Támogatás mértéke (25%): 600 Ft, Térítési díj: 1798 Ft. Tájékoztató kizárólag egészségügyi szakemberek részére. A Numil Kft. kizárja a felelősségét az egészségügyi szakembereknek szóló szakmai tájékoztató anyag illetéktelen személyek általi felhasználásáért. Fontos figyelmeztetés! Az anyatej a legjobb a csecsemő számára, 6 hónapos korig a kizárólagos szoptatás a legideálisabb táplálási mód. Amennyiben nem áll rendelkezésre elegendő anyatej, vagy a szoptatásnak más akadálya van, az anyatej-helyettesítő tápszert a gyermekorvos utasítása szerint és ellenőrzése mellett ajánlott alkalmazni. A termék a nem szoptatott csecsemők számára azok születésétől kezdve megfelelő és 6 hónapos korig kizárólagos táplálékként adható. A termék alkalmazása előtt annak megfelelő elkészítésére, tárolására és megsemmisítésre vonatkozó információk érdekében olvassa el a termék címkéjét. Ne térjen el a címke szerinti használati utasítástól, mert az zavart okozhat a kisbaba fejlődésében.

Járványok ábrázolása a képzőművészetben, I. Pestis

Harmat György dr.
Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar
(Dékán: Nagy Zoltán Zsolt dr.)
E-posta: gyharmat1951@gmail.com

A *Yersinia pestis* baktérium főként rágcsálókban él, de bolhák közvetítésével olykor az emberi népességre is átterjed, ahol önfenntartó járványt hozhat létre. A pestis Belső-Ázsia és Kína környékéről származik. Európában először 1346-ban jelent meg, a Krím-félsziget Kaffa városát ostromló tatárok soraiban. A tatárok pestisben elhunyt társaik hulláit hajítógépekkel lőtték be az ostromlott várba. Ez volt az első ismert biológiai fegyver. A várvédők közt fertőzések jelentek meg, a küzdelmet feladva hajón menekültek a Földközi tenger irányába. Egy évvel később Dél-Európában megjelent az első európai pestisjárvány, mely hamarosan kiirtotta a kontinens lakosságának harmadát.
A Fekete Halálként emlegetett kór könyörtelen pusztításairól a korabeli krónikák is részletesen beszámolnak, fogadalmi templomok , kápolnák, pestis-, illetve Mária-szentháromság oszlopok szinte minden nagyobb településen megtalálhatók.

1. ábra: A pestis doktor (Doctor de la Pesta)

1575–77 között hatalmas pestisjárvány dúlt Velencében, amely kortársi beszámolók szerint legalább ötvenezer áldozatot szedett a városban.
A pestist a korabeli egyház, de lényegében az emberek többsége is Isten büntetésének tekintette, amelyet gyakran a bibliából ismert különböző járványokkal, illetve egyéb elemi csapásokkal állítottak párhuzamba. A XVI–XVII. századi járványok a manierizmus, illetve a barokk időszakával estek egybe, éppen ekkor alakult ki a képzőművészetben a pestishez fűződő ábrázolások jellegzetes típusai (1).
Nicolas Poussin (1594–1665) az 1630–as pestisjárványt Rómában élte át. Festményén egy ószövetségi járványról, az asdódi pestisről festett képet. Sámuel próféta első könyvében olvasható történet szerint, miután a filiszteusok elrabolták a zsidóktól a frigyládát, Isten pusztító járvánnyal, gyilkos fekélyekkel sújtotta Asdód, Gát és Ekrón lakosait, akik városukba fogadták Isten ládáját mindaddig, míg azt vissza nem szolgáltatták Izrael népének. Ahogy a Biblia írja: *„…és azokat az embereket, akik nem haltak meg, annyira gyötörték a fekélyek, hogy az égig hatott a város jajkiáltása."*
A pestisjárványokat annak idején a végítélethez hasonlítható, végzetes sorscsapásként élték meg az emberek. Az orvosok lényegében egészen a XVIII. század végéig szinte teljesen tehetetlennek bizonyultak a gyilkos kórral szemben. A városok és falvak lakossága csak a csodákban, Isten könyörületességében, Mária és a különböző szentek közbenjárásában bizakodhatott.
Az orvos teljesen beöltözve fekete ruhában, kalappal. A csőr alakú maszkban gyógynövények és fűszerek voltak, amelyekről úgy hitték, védelmet

2. ábra: Doctor de la Pesta maszk (saját tulajdon)

nyújtanak a fekete halál ellen (a cseppfertőzés ellen valóban nyújthatott némi védelmet). A kölni, parfume belocsolásával próbálták a hullaszagot elnyomni. A beteget a pálcával érintve nézték : mutat-e életjelenséget. Velencében ma is megjelenik a karneválon a pestis orvos maszkja *(2. ábra)*.

A párizsi Louvre gyűjteményében található *Nicolas Poussin Az asdódi pestis* című festménye megindító, a szereplők gesztusai jól érzékeltetik a helyzet drámaiságát. A kép központi motívuma középen látható, orra elé kendőt tartó férfi, aki egy csecsemőt próbál távol tartani halott anyjától *(3. ábra)*.

3. ábra: Nicolas Poussin: Az asdódi pestis. 1630, Musée du Louvre, Paris

4. ábra: Carlo Coppola: Az 1656-os nápolyi pestis. Princeton University Art Museum

A XVII. század derekán Nápolyban működő Carlo Coppola sötét tónusú műve megrázó képet tár elénk az 1656-os pestis könyörtelen pusztításairól *(4. ábra)*. A kép döntő részét pestisben elpusztult emberek ruhátlan tetemei borítják. Egyesek, saját életüket is veszélyeztetve, a holttestek összegyűjtésén és elszállításán fáradoznak. Először fehér lepelbe csavarják a halottakat, majd a hátul várakozó ökrös szekerekre rakják őket, hogy azok minél előbb a közös tömegsírba kerülhessenek (1).

A szimbolista kép sárkányon lovagló kaszás halál angyalaként ábrázolja a fekete halált *(5. ábra)*. Előtérben gyermekét sirató anya, a háttérben minden ház előtt halottak fekszenek.

5. ábra: Arnold Boecklin: A pestis. 1898. Tempera és fa, 149x105 cm, Kunstmuseum Basel, Bázel.

Irodalom

Dr. Németh István. Művészet a pestis árnyékában. Ponticulus Hungarikus LAM (Lege Artis Medicinæ. 2006. július–augusztus; X. évfolyam 7–8. szám.