70. évfolyam - **2019/6. szám**

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

8 kreditpont

Perinatalis stroke

Kizárólagos enterális táplálás gyermekkori Crohn-betegség remisszióindukciójára

Folyton beteg ez a gyerek – egy primer immunhiány története

Leptospira-fertőzés gyermekkorban

DRESS szindróma és limbikus encephalitis

PRIVÁT. Helmut Newton – Divatfotók, portrék és aktok a MODEM-ben

www.gyermekorvostarsasag.hu

Gyermekgyógyászat

„Szeretni annyi, mint megszánni valakit.”
(Jean Vanier)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Kovács Tamás az MGYT főtitkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Velkey György 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
László Aranka
Machay Tamás
Madácsy László
Maródi László
Mészner Zsófia
Nagy Kálmán
Oláh Éva
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
Szatmári András
Szőnyi László
Sztriha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Túri Sándor
Várkonyi Ágnes
Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Velkey György
Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczyil@gmail.com
Balajthy András	andrasbalajthy@gmail.com
Cseh Áron	cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu
Dérfalvi Beáta	derfalvi. beata@med.semmelweis-univ.hu
Dezsőfi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
Dohán Judit	kodoju@gmail.com
Erhardt Éva	eva.erhardt@aok.pte.hu
Farkas András	andras.farkas@aok.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.coom
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu
Kiss Csongor	kisscs@dote.hu
Kovács Ákos	akos.kovacs@gmail.com
Kovács Gábor	kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Márta	kovacsm@petz.gyor.hu
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	tajtizsanett@gmail.com
Tálosi Gyula	talosigy@freemail.hu
Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
Trethon András	trethona@gmail.com
Újhelyi Enikő	e.ujhelyi@gmail.com

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, 2014-2018
Minden jog fenntartva.

HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: PRIVÁT. Helmut Newton – Divatfotók, portrék és aktok a MODEM-ben (LÁSD 440. OLDAL) című cikkhez: Helmut Newton, Shoe, Monte Carlo 1983 és Upstairs at Maxim's, Paris 1978

MR SAROK

Perinatalis stroke
Siegler Zsuzsa dr., Barsi Péter dr., Fogarasi András dr. 379
Perinatal stroke

EREDETI KÖZLEMÉNY

Neurohabilitáció: a Katona-módszer hatékonysága
Felkai Mária dr., Berényi Marianne dr., Telcs Borbála dr., Rudas Gábor dr., Szabó Miklós dr. 381
Neurotherapy: The effectiveness of the Katona-method

Kizárólagos enterális táplálás gyermekkori Crohn-betegség remisszió indukciójára
Lippai Rita dr., Müller Katalin Eszter dr., Cseh Áron dr., Veres Gábor dr. 385
Exclusive enteral nutrition for remission induction of children with Crohn's disease

Orvosok és ápolók véleménye a szülői döntési kompetenciákról a NIC osztályokon
Feith Helga Judit dr., Sallai Eszter Zsófia dr., Soósné Kiss Zsuzsanna dr., Kovács Aranka dr., Szabó Miklós dr., Gézsi András dr., Berbik István dr., Gradvohl Edina dr. 393
Opinions of physicians and nurses about parents' decision-making competencies in neonatal intensive care

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Csecsemő- és gyermekkori égési sérülések sajátosságai
Mikos Borbála dr., Bene Ruzsena dr., Kostyál Erika dr., Somogyvári Zsolt dr., Velkey György János dr. 399
Characteristics of thermal burn injuries in infants and children

A zsírsejtek élettana: A fehér zsír barnítás és a barna zsír szerepe a termogenezisben. Új lehetőség az elhízás kezelésében
Ságodi László dr., Almási Andrea dr., Kiss-Tóth Emőke dr. 405
Physiology of Fat Cells: The role of white fat browning and brown fat in thermogenesis

ESETISMERTETÉSEK

Folyton beteg ez a gyerek – egy primer immunhiány története*
Varga Ágnes dr., Simon Réka dr., Onozó Beáta dr., Kosaras Éva dr., Kelemen Ágnes dr. 410
This kid is constantly sick – the story of a primary immunedeficiency

Leptospira-fertőzés gyermekkorban
Polgár Dóra dr., Mosdósi Bernadett dr., Nyul Zoltán dr. 415
Leptospira infection in childhood

Mycobacterium tuberculosis talaján kialakult artériás ischaemiás stroke
Apró Nóra dr., Barsi Péter dr., Kósik Nándor dr., Kiss Viktória dr., Kiss Gabriella dr., Móser Judit dr., Mellár Mónika dr., Cserháti Helga dr., Orbók Anna dr., Solymár Natália dr., Szamosújvári Judit dr., Kovács Éva dr., Vass Viktória dr., Gács Éva dr., Rosdy Beáta dr. 419
Arterial ischaemic stroke in a child with tuberculous meningitis

Gastrointestinalis vérzés ritka oka: Klippel–Trenaunay-szindróma
Vass Andrea dr., Ruszinkó Viktória dr., Kovács Márta dr. 425
A rare cause of gastrointestinal bleeding: Klippel-Trenaunay syndrome

DRESS szindróma és limbikus encephalitis: ok vagy következmény?
Szalbot Orsolya dr., Hegyi Márta dr., Mikos Borbála dr., Csitos Ágnes dr., Dobner Sarolta dr., Liptai Zoltán dr., Ujhelyi Enikő dr., Fogarasi András dr. 428
DRESS syndrome and lymbic encephalitis: a cause or the effect?

Benzodiazepin-intoxikáció gyors diagnózisa elektroenkefalográfia segítségével
Pagáts Rebeka dr., Péter István dr., Laufer Zsófia dr., Lajtai Anikó, Hollódy Katalin dr. 434
Rapid diagnosis of benzodiazepine intoxication with electroencephalography

VISSZATEKINTÉS / JUBILEUM

90 évvel ezelőtt nyitották meg a fővárosi Madarász utcai gyermekkórházat
Harmat György dr. **439**
The Madarasz street children's hospital was opened 90 years ago in the capital

KÉPZŐMŰVÉSZET

PRIVÁT. Helmut Newton – Divatfotók, portrék és aktok a MODEM-ben
Koroknai Edit, Porkoláb Gyöngyi dr. 311

* FIGYEK, 2019 előadás nyertes cikke

Perinatalis stroke

Perinatal stroke

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

Barsi Péter és Fogarasi András

Siegler Zsuzsa dr.[1], Barsi Péter dr.[2], Fogarasi András dr.[1]

[1] MRE Bethesda Gyermekkórháza, Neurológiai osztály, Budapest
(Főigazgató főorvos: Velkey György János dr.)

[2] Semmelweis Egyetem MR Kutató központ, Budapest (Igazgató: Rudas Gábor dr.)

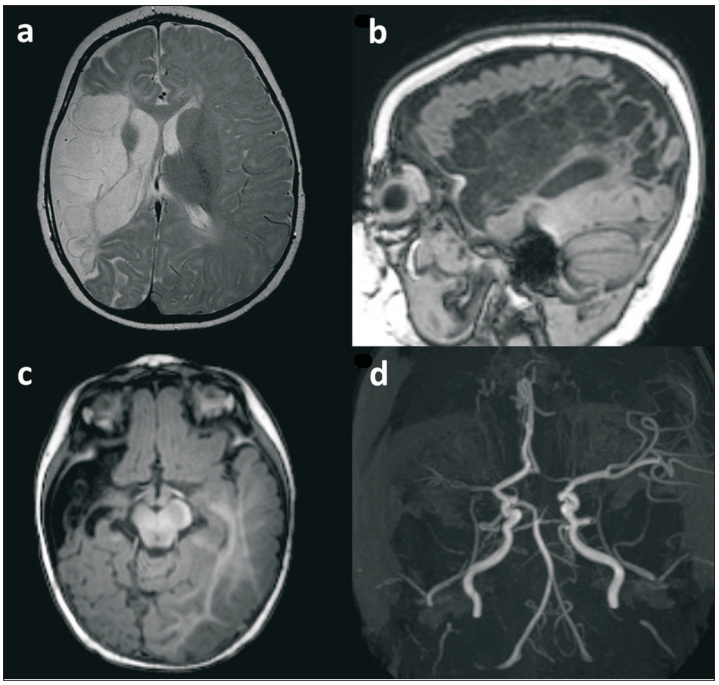
LEVELEZÉSI CÍM:
Fogarasi András dr.
CÍM.

Esetismertetés

Sz. C. (2013)

39. gestatiós héten 3080 g súllyal született. Apgar 10/10. Korai adaptatiója zavartalan volt.
A 4. életnapon hazaadták az újszülött-osztályról. Anyatejes táplálás mellett kiválóan gyarapodott.

7,5 hónapos korban jelentkeztek először neurológiai ambulanciánkon. Ekkor elmondták, hogy kb. 2 hónapos kortól észlelik, hogy a csecsemő a bal kezét kevésbé használja. A bal keze sokat van ökölben. Tárgy után csak jobb kézzel nyúl, illetve a tárgyakat bal kézbe adva azonnal átteszi a másikba.
A bal alsó végtag mozgásai is kissé elmaradnak. Vizsgálatnál bal oldali, felső végtagi túlsúlyú hemiparesis tüneteit észleltük. A koponya MR-vizsgálatát javasoltuk, de ezt a szülő halasztotta.
Koponya-UH-vizsgálat történt, mely felvetette a jobb a. cerebri media elzáródását, és a látottak alapján szintén koponya-MR-t javasoltak. Ez végül 9 hónapos korban megtörtént. A jobb arteria cerebri media területén cysticus encephalomalacia, következményes Waller-degeneráció mutatkozott. A jobb ACM és ágrendszere sokkal kisebb, mint a bal oldali struktúrák.



1. ábra: **a:** Axialis T2 képen a jobb koponyafél és hemispherium kisebb, a jobb oldalkamra jelentősen tágult, az a. cerebri media (ACM) ellátási régiójában a törzsdúcokat és insulát is magába foglaló, a liquorhoz hasonló jelintenzitású, rajzolatot csak széli részében mutató terület van.

b-c: Sagittalis és axialis T1 méréseken az elváltozás pontosabb kiterjedése látható. A **c** képen a mesencephalon jobb felének Waller-degenerációja is megfigyelhető.

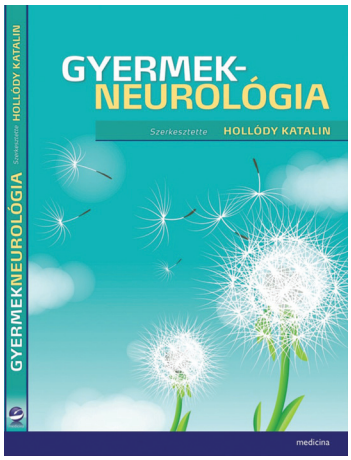
d: Artériás 3D-TOF MR-angiográfia: A jobb ACM és ágrendszere kifejezetten hipopláziás. A többi artéria normális. Az elváltozás lehet a stroke oka, de a csökkent ellátási terület következménye is.

Az első jelentkezés után 2 héttel vették észre, hogy elalvás és ébredés kapcsán a csecsemő felkapja a két karját és bólint. Ez sorozatban jelentkezett. 2 hét múlva jöttek ambulanciánkra, amikor az EEG aszimmetrikus hypsarrhythmiát mutatott, a jobb félteke felett magasabb amplitúdó és több spike volt látható. Az elektroklinikai tünetek alapján West-szindróma diagnózisát állítottuk fel.
Vigabatrin beállítása mellett átmeneti javulás után ismét több epilepsziás spazmus sorozat jelentkezett. A vigabatrin mellé nitrazepamot kapott, és így 3 hét alatt rohammentessé vált. A hypsarrythmia megszűnt.
A nitrazepamot 6 hónap, a vigabatrint 12 hónap után építettük le. EEG-je jobb féltekei funkcióazavart tükröz, epileptiform jel nem látható. A gyógyszerleépítés óta 4 év telt el, a kislány azóta is rohammentes. 26 hónaposan kezdett önállóan járni, hemiparesis tüneteit mutatja. Számos fejlesztésben részesül, kognitív fejlődése kiváló.

Összefoglalás

A hemiparesis korai tünetei sokszor nehezen észlelhetők, de a szülők kiváló megfigyelők. Panaszaikat figyelembe kell venni, bizonytalan esetben is mérlegelni kell a képalkotó vizsgálatot. Csecsemőkorban észlelt hemiparesis hátterében viszonylag gyakran áll perinatalis időszakban bekövetkezett stroke. Fokális lézió csecsemőkorban vezethet West-szindrómához, melyet megelőzhet vagy követhet fokális epilepszia, de jelentkezhet csak West-szindróma képében is.
A jelen eset szerencsésnek mondható, a kislány perios gyógyszerekkel gyorsan rohammentessé vált. Az ismert lézió alapján természetesen nem zárható ki a későbbiekben fokális epilepszia kialakulása.

KÖNYVAJÁNLÓ



Gyermekneurológia, szerkesztette Hollódy Katalin

Medicina Könyvkiadó, 2019

„Igényes küllemű, élvezetesen olvasható, a gyermekneurológiai ismeretek hatalmas tárházát kellő részletességgel, de megfelelő mértéktartással bemutató új könyv született. A szerzők között a hazai gyermekneurológusok legjelesebbjei találhatók, amely egyben garancia is a könyv magas minőségére, hiszen mindenki tudása legjavát adva járult hozzá a sikerhez. S így lett enciklopédikus a mű. A szerzők kitűnő szakemberek, akik szakmai „bestseller"-t írtak. Izgalmas, hasznos, sok képanyaggal színesített és remélhetően sokak által szerethető könyvet tarthat most az olvasó a kezében. Őszintén ajánlom mindenkinek, aki folyamatosan szeretné megújítani ismereteit a gyógyító orvostudomány egyre bővülő, bonyolult világában."

Prof. Dr. Tulassay Tivadar

„Az információs technológiai „robbanás" előtti neurológia módszertani gyakorlata egy nehezített „puzzle-játék" összerakásához hasonlított. Napjaink neurológiai módszertanát egyre jobban az jellemzi, hogy a „puzzle-képet" a szükségesnél sokkal több – sokszor egy-két nap alatt előállított – elemből kell kiválasztanunk és kiraknunk. A mai kiváló diagnosztikai lehetőségek mellett változatlanul gyakran az az alapellátási kérdés, hogy valamely tünet neurológiai eredetű-e, s ennek eldöntése legtöbbször az általános gyermekszakorvos kezében van. Ehhez ad iránymutatást Hollódy Katalin és kollégái rendkívül gondos és elegáns, didaktikus munkája. Kiváló forrás a szakvizsgázó számára, és jó referencia még a legfelkészültebb gyermekneurológus könyvtárában is!"

Prof. Dr. Dóczi Tamás

Neurohabilitáció: a Katona-módszer hatékonysága

Felkai Mária dr.[1], Berényi Marianne dr.[2], Telcs Borbála dr.[2], Rudas Gábor dr.[3], Szabó Miklós dr.[1]

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

[2] Szt. Margit Kórház Fejlődésneurológiai Osztály Budapest (Igazgató: Badacsonyi Szabolcs dr.)

[3] Semmelweis Egyetem Szentágothai János Tudásközpont MR Kutatóközpont, Budapest (Igazgató: Rudas Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Felkai Mária dr.
1083 Budapest, Bókay J. utca 53.
E-posta: felkaimari@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Érett, a capsula interna hátsó szárát érintő ACM stroke-on átesett, Katona módszerrel kezelt csecsemőknél kialakult hemiparesisek arányát hasonlítottuk össze a nemzetközi szakirodalomban talált, hasonló kritériummal rendelkező csecsemők csoportjaiban kialakult hemiparesisek arányával. A vizsgált csoportot a 2007–2017 között, a Szt. Margit Kórház Fejlődésneurológiai Osztályán kezeltük, kontrolláltuk. A kontrollcsoportot két nemzetközi közleményben szereplő csecsemők adataiból képeztük. A hemiparesisek aránya az általunk kezelt csoportban 38% volt, a hivatkozott cikkekben (3, 4) 77%, illetve 78% volt.

KULCSSZAVAK arteria cerebri média (ACM) stroke, capsula interna hátsó szára (posterior limb of internal capsula, PLIC), hemiparesis, Katona-módszer, apoptózis

Bevezetés

A perinatalis agykárosodások következményeként kialakuló mozgáskárosodások mértékének csökkentésére számos fejlesztő módszer létezik hazánkban. Hatékonyságuk objektív igazolása azonban egyik eljárás esetében sem történt meg. Vizsgálatunk megpróbálja adatokkal alátámasztva igazolni a Katona-módszer effektivitását.

A perinatalis agysérülés a túlélő csecsemők későbbi életminőségét alapvetően meghatározza. Napjainkban számtalan fejlesztő és terápiás módszer érhető el, melyek a várhatóan kialakuló idegrendszeri eltérések megelőzését, illetve mértékének csökkentését célozzák. Egyik eljárás hatékonyságára sincs azonban objektív bizonyíték. A megoldást megfelelő létszámú – betegségét tekintve homogén – kezelt, illetve kezeletlen csoportnál kialakuló tünetek arányának összehasonlítása jelentené. Az agysérülés szempontjából homogén kontrollcsoport létrehozása nehéz, mert a fejlesztésre kerülő csecsemők/gyermekek igen heterogén kórháttérrel rendelkeznek: különböző mértékű asphyxia, változó kiterjedésű és lokalizációjú stroke, genetikai betegségek stb. A homogén csoport kialakításának nehézségét fokozza az is, hogy „fejlesztésre" kerülnek nagy számban egészséges csecsemők is, akiknek csak fejlődésmenetük tér el bizonyos mértékben az átlagtól. Ezeknek az eltéréseknek a háttere többnyire familiáris adottság, többségében kezelést nem is igényelnének. Kisebb, de szintén megoldandó probléma a megfelelő ideig történő követés. Másik nagy akadály a kezeletlen kontrollcsoport képzése, hiszen egy biztosan érintett gyermeket nem kezelni (bármely, akár csak tapasztalati alapon elfogadott módszerrel is) etikai vétséggel ér fel. Ezeket a nehézségeket próbáltuk áthidalni a nemzetközi szakirodalomban talált két homogén betegcsoport és az általunk kezelt csoport betegség kimenetelének összehasonlításával.

Betegek

Vizsgált csoport

Tizennégy csecsemőt újszülöttként a SE I. Sz. Gyermekklinika NIC Osztályán ápoltak. Közülük tizenhárman negatív perinatalis anamnézist követően, 24–72 órás koron belül jelentkező convulsio miatt került felvételre. Egy csecsemő súlyos asphyxia miatt 72 órás hypothermiás kezelésben részesült, görcsei nem jelentkeztek. Az elvégeztetett koponya-

MR-vizsgálat mindegyiküknél a capsula internát is érintő ACM stroke-ot igazolt.
Három tünetmentes újszülött esetében a 6 hetes kor körüli szűrő jellegű koponya-UH-vizsgálat mutatott colliquatiót, melynek hátterében az ezt követő MR-vizsgálat igazolta a lezajlott ACM stroke-ot. Mind a tizenhat csecsemő diffúziós koponya-MR-vizsgálatán látható volt a capsula interna érintettsége: az ipsilateralis PLIC kiszélesedettsége, T2-ben észlelt csökkent diffúziója *(1. táblázat)*.
A csecsemők fenti anamnézisüket követően kerültek a Szt. Margit Kórház Fejlődésneurológiai Osztályára. Felvételkor 15/16 esetben enyhe-közepes mértékű axiális hypotonia, a végtagokban, alsóvégtagi túlsúllyal, enyhe-mérsékelt tónusfokozottság volt észlelhető. Egy csecsemő tünetmentes volt. Figyelmi funkcióik koruknak megfeleltek. Koponya-UH-vizsgálattal a friss stroke esetekben eltérést nem láttunk, a 4–6 hetes korban osztályunkra került csecsemőknél az MR-vizsgálattal korreláló UH-eltéréseket detektáltunk.
Bentlétük alatt az antiepileptikum EEG-kontroll mellett, 15/16 esetben leépíthető volt, Z.L. betegünk esetében külső intézményben, 2 éves kor körül történt a leépítés.
A neuroterápia átlagosan 3–6 hetes korban indult: 0–3 hónapos korig kizárólag Katona-módszerrel történt a kezelés (a szülő által végeztetett locomotiós és verticalisatiós elemi mozgásminta sorozat, naponta 5–6x). A feladatsor végeztetésének értelmét, fontosságát a szülővel megbeszéltük, a kiváltásukat betanítottuk, leírását kézbe adtuk. Kontrollvizsgálat havonta történt, váltakozva neurológus, gyógytornász, illetve gyógypedagógus/ pszichológus ellenőrizte őket. Négy hónapos kortól a már beindult akaratlagos mozgások provokálásával egészült ki a csecsemő adott állapotának megfelelően módosított feladatsor. Szükség esetén, 4–5 hónapos kor körül, egyéb kiegészítő kezelést is javasoltunk. A záró vizsgálatra – mely során neurológus és gyógypedagógus/pszichológus vizsgálta őket – akkor került sor, amikor a gyermekek már legalább egy hónapja önállóan jártak, átlagosan 1,5–2 éves korukban.

Kontrollcsoport

Ecury-Goossen GM et al (3), valamint *Mercuri E* et al (4) közleményében szereplő érett csecsemők alkotják a kontrollt.
Ecury-Goossen GM cikkében szereplő csecsemők PLIC érintettsége perforátor stroke következménye volt. A vizsgált 37 csecsemő három csoportot alkotott: egyetlen perforátor ér elzáródása, több perforátor ér elzáródása, valamint kortikális érintettséggel is járó elzáródás. Az átlagban 8 évig történt követés során 10/37, különböző mértékű hemiparesis arányt találtak. Ezen belül azoknál, akiknél az újszülöttkori MR-vizsgálat PLIC érintettséget igazolt, ez az arány 10/13 (77%) volt. Alkalmazott habilitációról, fejlesztésről nem történik említés.

1. táblázat: A vizsgált csecsemők adatai

Név	MR-vizsg	ACM stroke	Caps. int. érintett	Convulsio		Th. ind.	Hemiparesis
				felvétel	távozás		
B.B.	3. nap	j.o.>b.o.	+	+	-	3 hetes	-
H.Z.	4. nap	jobb o.	+	+	-	4 hetes	-
P.L.	8. nap	bal o.	+	+	-	1 hó	-
Sz.G.	6. nap	jobb o.	+	+	-	3 hetes	-
N.E.	4. nap	bal o.	+	+	-	1 hó	-
Z.L.	3. nap	jobb o.	+	+	+	6 hetes	-
P.L.	6. nap	jobb o.	+	+	-	2 hetes	+
K.A.	2. nap	jobb o.	+	+	-	4 hetes	+
M.L.	2. nap	bal o.	+	+	-	3 hetes	-
K.K.	2. nap	bal o.	+	+	-	1 hó	-
N.N.	9. nap	bal o.	+	+	-	3 hó	-
J.L.	2. nap	b-o. > j-o.	+	-	-	3 hét	-
V.L.	10. hét	jobb o.	+	-	-	2 hó	+
T.B.	6. hét	jobb o.	+	-	-	2 hó	+
J.Zs.	2. nap	bal o.	+	+	-	3 hetes	+
3 Sz.Z.	6. hét	bal o.	+	-	-	2 hó	+

Mercuri E et al vizsgálata 22 neonatalis stroke-on átesett csecsemő utánvizsgálatát végezte el iskolakezdéskor, kivéve egy gyermeket, akit 9 éves korban vizsgált. A különböző fokú hemiparesisek aránya 9/22 volt. A stroke kiterjedése és lokalizációja nem mutatott szoros összefüggést a klinikai képpel. Azon vizsgált gyermekeknél azonban, akiknél a perinatalis MR-vizsgálat a PLIC érintettségét igazolta, ez az arány 7/9 (78%) volt. A szerző a hemiparesis kialakulásához a basalis ganglionok/thalamus érintettségét is szükségesnek vélte, de ezen struktúrák érintettsége során az arány nem érte el a PLIC érintettség predikciós fokát (8/12, 66%). Ebben a közleményben sincs említés habilitációról, fejlesztésről.

Eredmények

Motoros státus: tünetmentes 10/16 (62%) hemiperesis 6/10 (38%) (mérsékelt, illetve kp. fokú).
Pszichés státus: kornak megfelelő kognitív, illetve figyelmi funkciók: 16/16 (Brunet–Lézine- pszichomotoros teszt).

Katona-módszer (1,2)

A Katona-módszer szerint végzett neurohabiltáció az egészen fiatal csecsemő korban (2–6 hetes) indított, az elemi mozgásminták rendszeres kiváltásával végzett kezelést jelent. Célja a pyramispálya mielinizációját (3–4 hónapos kor) követően kialakuló paresisek, torzult mozgások, valamint a psichomotorium károsodásának megelőzése, illetve mérséklése. A fiatal csecsemők mozgását a pyramispálya működését megelőzően a basalis ganglionok és a vestibulocerebellaris rendszer generálja, az extrapyramidalis pályák közvetítésével. A sérült fehérállomány (pyramispálya) még nem mielinizálódott, így az akaratlagos mozgás pályái még nem működnek (ezért nincs hemiparesis 2,5–3 hónapos kor előtt!). A paresis csak a már mielinizálódott pyramispálya működésével válik észlelhetővé: legkorábban 3–4 hónapos, legkésőbb 8 hónapos korban. A hemiparesis megjelenésének ideje a a sérülés súlyosságától függ: minél súlyosabb a paresis, annál hamarabb észlelhető.
A terápia eszköze a basalis ganglionokban „beprogramozott" humánspecifikus mozgásminták napi rendszerességgel történő kiváltása, melyek már igen fiatal koraszülötteknél is aktiválhatók *(1. ábra)*.
Ezek a végrehajtott, komplex mozgássorozatok a perifériáról a mozgásformának megfelelő ingerkontingenseket juttatnak vissza a központi idegrendszerbe, melyek a thalamocorticalis pálya szomatotopiás rostjain keresztül többek között a motoros, premotoros kéregbe is eljutnak. A tapasztalt hatékonyság magyarázata hipotézisünk szerint az, hogy az ilyen módon rendszeresen ingerületbe kerülő pyramissejtek nem esnek áldozatul – az első három hónapban igen kifejezett mértékű – apoptózisnak, ellentétben az ingerületbe nem kerülő, inaktív sejtekkel. Az így megmaradó motoros sejtek biztosítanák a 2,5–3 hónapos kortól mielinizálódó pyramispálya működését. Ez a neurofiziológiai folyamat tenné lehetővé a normál, illetve minél kevésbé károsodott mozgásfejlődést, valamint ennek függvényében a pszichomotorium megfelelő alakulását. Az elemi mozgásminták az akaratlagos mozgás megjelenésével párhuzamosan felülszabályozódnak. Az egészséges, illetve a terápiára megfelelően reagáló csecsemők esetében 5 hónapos kor körül ezek a komplex mozgásformák már nem válthatók ki. A károsodott esetekben károsodás mértékétnek függvényében az elemi mozgásminták az 5 hónaposnál idősebb csecsemőknél a megfelelő felülszabályozás hiányában (pyramispálya ledált működése) perzisztálnak.

1. ábra: a kezelés során alkalmazott egyik elemi mozgásminta, az asszisztált mászatás kiváltása, mely során szimmetrikusan alternáló végtagmozgás váltható ki

Megbeszélés

Az ACM stroke az érett, negatív perinatalis anamnézisű csecsemők jellemző agyi történése. A PLIC diffúziós MR-vizsgálattal igazolt érintettsége esetén 3–8 hónapos kor között hemiparesis alakul ki, melynek aránya a hivatkozott cikkekben 77%, illetve 78% (3,4) volt. A 2–6 hetes kortól indított neuroterápia mellett, a vizsgálatba bevont 16 csecsemő esetébenez az arány 38% volt. Ez a markáns különbség igen biztató a betegség kimenetelét tekintve. A terápia hatékonyságának evidence based szinten történő igazolásához a továbbiakban növelni kell a vizsgálatba bevont, kezelt esetek számát, ami az elkövetkező évek feladata lesz. Addig is érdemes megfontolás tárgyává tenni ennek a részben igazolt módszernek az alkalmazását a néhány hetes, ACM stroke-on átesett, illetve egyéb

károsodást elszenvedett (asphyxia, haemorrhagia stb.) csecsemőknél is, mivel ezzel az eljárással a fentiek alapján elvileg mérsékelhető a megmaradt, ép neuronok apoptózisa, bármilyen ok miatt is következett be az agykárosodás. A terápia néhány hetes korban való indítását az ebben a korban még igen nagy „feleslegben" lévő neuronok megléte indokolja, illetve az intenzív apoptózis, mely ezekben a hetekben a legkifejezettebb. A megmentett ép neuronok biztosíthatják többek között a pyramispálya minél ideálisabb kialakulásának lehetőségét. Az ép, illetve minél kevésbé károsodott mozgásfejlődés pedig nagymértékben hozzájárul a csecsemő megfelelő pszichomotoros fejlődéséhez. A figyelmi és kognitív funkciók végleges szintje csak később, 4–6 éves korban mérhetők fel reálisan.

Summary

Neurotherapy: The effectiveness of the Katona-method

Felkai M[1], Berényi M[2], Telcs B[2], Rudas G[3], Szabó M[1]; [1] Semmelweis University, 1st. Department of Pediatrics, [2] St. Margaret Hospital, [3] Semmelweis University, Szentagothai János MR Research Centre, Budapest

Perinatal brain injury mostly implies motor deficit. Many different methods exist, all aiming to prevent or reduce this motor deficit, but non of them has proven evidence of effectiveness. Our study aimed to confirm the effectiveness of early neurotherapy, an early developmental therapy for infants with brain injury, designed by Prof. Dr. Ferenc Katona in the 1970's. Between 2007 and 2017 we observed and treated 16 new-born with middle cerebral artery (MCA) ischaemic stroke. All of them had brain MRI proving the ipsilateral internal capsule to be affected. All patients were treated at age 3-6 weeks with neurotherapy, a home-training done by their parents every day. During our follow-up, 10 patients had normal motor development, only 6 became hemiparetic, which accounts for the 38 % of the patients. According to Adam Kirtons study, non-treated MCA ischaemic stroke patients develop hemiparesis in 85 %.
Neuroterapy can be an effective early treatment method to reduce the risk of hemiparesis in new-born MCA ischaemic stroke patients.

Irodalom

1. Berényi Marianne-Katona Ferenc Fejlődésneurológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012
2. Katona Ferenc Klinikai Fejlődésneurológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006.
3. Ginette M. Ecury-Goossen, Marit van der Haer, Liesbeth Smit, Monique Feijen-Roon, Maarten Lequin, Rogier C J de Jonge, Paul Govaert, Jeoren Dudnik: Neurodevelopmental outcome after neonatal perforator stroke. Delvelopmental Medicine and Childhood Neurology, 2016 Jan; 58(1): 49-56
4. Eugenio Mercuri, Anna Barnett, Mary Rutheford, Andrea Guzzetta, Leena Haataja, Giovanni Cioni, Frances Cowan, and Lilly Dubowitz: Neonatal Cerebral Infarction and Neuromotor Outcome at School Age. Pediatrics, 2004 Jan; 113(1Pt 1): 95-100

Útravaló tudnivaló

- ACM stroke az érett, többnyire negatív perinatalis anamnézisű csecsemők jellemző perinatalis agyi története, melyet az első életnapokban 80–90%-ban jelentkező görcs jelez.
- A fiatal csecsemők agyának neurofiziológiai tulajdonságait figyelembe vevő Katona módszer alkalmazása mellett a vizsgált csoportban a következményes hemiparesisek aránya fele a kontrollcsoportokban kialakultaknak.
- A Magyarországon alkalmazott korai fejlesztő módszerek közül jelenleg ennek az egy módszernek van kis létszámú, homogén betegcsoportban igazolt hatékonysága.

Tesztkérdések

1.Mi a perinatalis ACM stroke legjellemzőbb, korai tünete?
a) légzészavar
b) görcs
c) tudatzavar
d) hemiparesis

2. Miért szükséges a neuroterápiát már 2–6 hetes korban indítani?
a) ebben a korban válthatók ki legjobban az elemi mozgásminták
b) ekkor már működik a pyramispálya
c) a neuroterápiával rendszeresen ingerületbe hozott, megmaradt, ép neuronok kevésbé esnek áldozatul az ebben a korban igen kifejezett apoptózisnak
d) az ebben a korban elkezdett neuroterápiával csökkenthető az elhalt neuronok száma

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!

Kizárólagos enterális táplálás gyermekkori Crohn-betegség remisszióindukciójára

Lippai Rita dr.[1], Müller Katalin Eszter dr.[2], Cseh Áron dr.[1], Veres Gábor dr.[2]

[1]Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)
[2] Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika, ÁOK, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem (Igazgató: Veres Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Veres Gábor dr.
4032 Debrecen, DEKK Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika, Nagyerdei krt. 98.
E-posta: veres.gabor@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: A krónikus gyulladásos bélbetegség multifaktoriális kórkép, melynek pontos patomechanizmusa nem tisztázott. A különböző környezeti tényezők közül a táplálkozás jelentőségét a kizárólagos enteralis táplálás (EEN) szteroid terápiával egyenértékű hatékonysága emeli ki. Az egyes tápszerek tolerálhatóságáról, valamint hatásosságáról indukció terén még nem született összehasonlító vizsgálat, ezért célul tűztük ki a Semmelweis Egyetem – I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai osztályán gondozott, EEN-ben részesült Crohn-beteg gyermekek klinikai paramétereinek retrospektív elemzését.
Módszerek: Az adatokat a Semmelweis Egyetem Medsol rendszeréből gyűjtöttük ki, majd a GraphPad Prism 5.0 software segítségével analizáltuk. A kis elemszámra való tekintettel a gyakorlatban alkalmazott három tápszer közül legritkábban választott tápszert ki kellett zárnunk a vizsgálatból, így kétféle tápszert fogyasztó csoportot hasonlítottunk össze.
Eredmények: A vizsgálatban 29 gyermek adatait elemeztük, a terápiát két gyermek nem tudta végig csinálni. Az aktivitási indexek alapján a remisszió aránya hasonló volt a két csoportban, a tápszerváltások, illetve az EEN végig vitele alapján a tolerancia sem különbözött. A Nutridrink és a Modulen között a testtömegindex (BMI) z-score növekedésében nem volt különbség, az EEN végén a rutin laboratóriumi paraméterek sem különböztek szignifikáns mértékben.
Következtetések: A két tápszer tolerálhatósága hasonló volt, hatásosságuk az aktivitási indexek és a laboratóriumi paraméterek alapján nem különbözött.

KULCSSZAVAK Crohn-betegség, aktivitási index, kizárólagos enterális táplálás, BMI

Bevezetés

A krónikus gyulladásos bélbetegségek (IBD) kialakulásakor az arra genetikailag fogékony egyének gastrointestinalis traktusában környezeti faktorok hatására kóros immunmediált folyamatok aktiválódnak, melyek krónikus gyulladást idéznek elő (1). A különböző környezeti faktorok közül a táplálkozás jelentőségét a kizárólagos enteralis táplálás (EEN) szteroid terápiával egyenértékű hatékonysága emeli ki. Az ESPGHAN ajánlás alapján Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekek elsődleges indukciós terápiája az EEN, melyhez mind monomer, mind polimer tápszer használata elfogadott (2), ezért technikai kivitelezésére számos tápszer alkalmazható. Nem ismert azonban, hogy van-e különbség az egyes tápszerek tolerálhatósága, valamint hatásossága között a remisszió elérésének tekintetében. Mindezek alapján célul tűztük ki, hogy elemezzük a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai osztályán gondozott, EEN-ben részesült CD-s gyermekek klinikai paramétereinek és aktivitási indexének változását az EEN során különböző, gyakorlatban alkalmazott tápszerek mellett.

Betegek és módszerek

A CD-s betegeket a Portói kritériumok (3, 4) alapján diagnosztizáltuk, a betegségaktivitást a Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) alapján számítottuk ki (5). A terápia megkezdése előtt minden vizsgálatba bevett gyermek szüleit részletesen tájékoztattuk (SE TUKEB 215/2016). Minden kontroll vizsgálat (0., 2. és 6. hét) során az

objektív állapotfelmérés részeként rögzítettük a CD-s gyermek PCDAI-ját, testtömegét és minden alkalommal történt laboratóriumi vizsgálat.
Vizsgálatba harminchárom, 2013.01.01. és 2017.12.31. között az I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán frissen diagnosztizált CD-s gyermeket (19 fiú, 14 lány; medián életkor: 13,6 év, intervallum: 6,8-17 év) vontunk be. Osztályunkon az EEN indulásakor háromféle tápszert ajánlunk fel kóstolásra (Nutridrink, Modulen, Medidrink). A gyermekek kóstolást követően egyéni preferencia alapján választottak a tápszerek közül, és a terápia során végig azt a tápszert (különböző ízesítéssel) fogyasztották. Az EEN során elfogyasztandó tápszer mennyiségét a kezelőorvos a Schöfield-formula alapján határozta meg.
A 33 gyermek közül 4 (12%) a Medidrinket választotta, ezt a csoportot azonban a kis elemszámra való tekintettel kizártuk a vizsgálatból, így a releváns statisztikai elemzés érdekében csak a Nutridrinket és Modulent fogyasztók csoportját hasonlítottuk össze. A vizsgálat kiindulási időpontjában ennek megfelelően 29 gyermeket tudtunk összevetni. Közülük 12 (41%) a Nutridrinket, 17 (59%) pedig a Modulent választotta.
A vizsgálat retrospektív jellegéből adódóan a kutatás alapját az adatok a Semmelweis Egyetem Medsol rendszeréből történő kigyűjtése képezte. Az így kapott adatokat a GraphPad Prism 5.0. software (GraphPad Software Inc., Ca, USA) segítségével analizáltuk. A statisztikai elemzésként a különböző tápszert fogyasztók csoportjai között azonos időpontban multiple t-tesztet, az azonos tápszert fogyasztók csoportján belül a különböző időpontok között kétutas ANOVA (Tukey's multiple comparisons) tesztet használtunk. A különbségeket $p<0,05$ érték esetében tekintettük szignifikánsnak. A szemléltető grafikonokon az eredményeket átlag + átlag szórása (SEM: standard error of the mean) formátumban adtuk meg.

Eredmények

Vizsgált populáció

A vizsgált populáció a 0. héten 29 frissen diagnosztizált CD-s gyermeket foglalt magába, közülük 12 (41%) Nutridrinket, 17 (59%) pedig Modulent fogyasztott. Két gyermek (7%) compliance problémák miatt kiesett, ezért a második és hatodik héten összesen 27 gyermeket vizsgáltunk (15 fiú, 12 lány; medián életkor: 13,7 év, intervallum: 6,8–17 év). Így a vizsgálat második felében 14 Nutridrinket (10 fiú, 4 lány; medián életkor: 13,8 év, in-

1. táblázat: A vizsgált Crohn-beteg (CD) gyermekek klinikai karakterizálása a Medidrinket fogyasztó csoport kizárását követően

		Esetszám (fő)	Életkor, medián (intervallum), év	Nem (fiú/lány)
0. hét	Nutridrink	12	13,4 (8,8–17)	9/3
	Modulen	17	13,8 (6,8–16,9)	6/11
	Összesen	29	13,7 (6,8–17)	15/14
2. hét	Nutridrink	14	13,8 (8,8–17)	10/4
	Modulen	13	13,7 (6,8–16,8)	5/8
	Összesen	27	13,7 (6,8–17)	15/12
6. hét	Nutridrink	14	13,8 (8,8–17)	10/4
	Modulen	13	13,7 (6,8–16,8)	5/8
	Összesen	27	13,7 (6,8–17)	15/12

2. táblázat: A vizsgált Crohn-beteg (CD) gyermekek kizárólagos enterális táplálást (EEN) kiegészítő terápiája, valamint a betegség lokalizációja és viselkedése

		Nutridrink n=12 Esetszám (fő)(%)	Modulen n=17 Esetszám (fő)(%)	Összesen n=29 Esetszám (fő)(%)
Lokalizáció	L1 +/- L4	3 (10)	8 (47)	11 (38)
	L2 +/- L4	2 (7)	3 (18)	5 (17)
	L3 +/- L4	7 (24)	6 (35)	13 (45)
Viselkedés	B1	10 (35)	11 (65)	21 (72)
	B2/B3	2 (7)	6 (20)	8 (28)
Terápia	Azathioprine	11 (92)	11 (65)	22 (75)
	5-aminoszalicilát	7 (24)	9 (31)	15 (58)

tervallum: 8,8–17 év) és 13 Modulent (5 fiú, 8 lány; medián életkor: 13,7 év, intervallum: 6,8–16,8 év) fogyasztó gyermek eredményeit analizáltuk *(1. táblázat)*. A két csoport betegeinek Párizs Klasszifikációját és az induló gyógyszeres kezelését a *2. táblázat* mutatja be.

EEN tolerálhatósága

A 2013.01.01. és 2017.12.31. között diagnosztizált és EEN indukcióval kezelni kívánt 33 gyermek közül 4 nem tolerálta az EEN-t (közülük 2 a Medidrink csoportba tartozott). A 29 EEN-t érdemben elkezdő gyermek közül 2 gyermek (7%) nem tudta a 6 hetes terápiát végig csinálni compliance problémák miatt. A terápiát betartó 27 gyermek közül 25 gyermek nem váltott tápszert a terápia alatt, 2 (7%) gyermek azonban igen. 7 gyermek (24%) tartotta 6 hétnél tovább az EEN-t (7 hétig: 1 fiú, 8 hétig: 5 gyermek, 9 hétig: 1 fiú) (Nutridrink: 5 fiú, Modulen: 2 lány).

EEN hatásossága

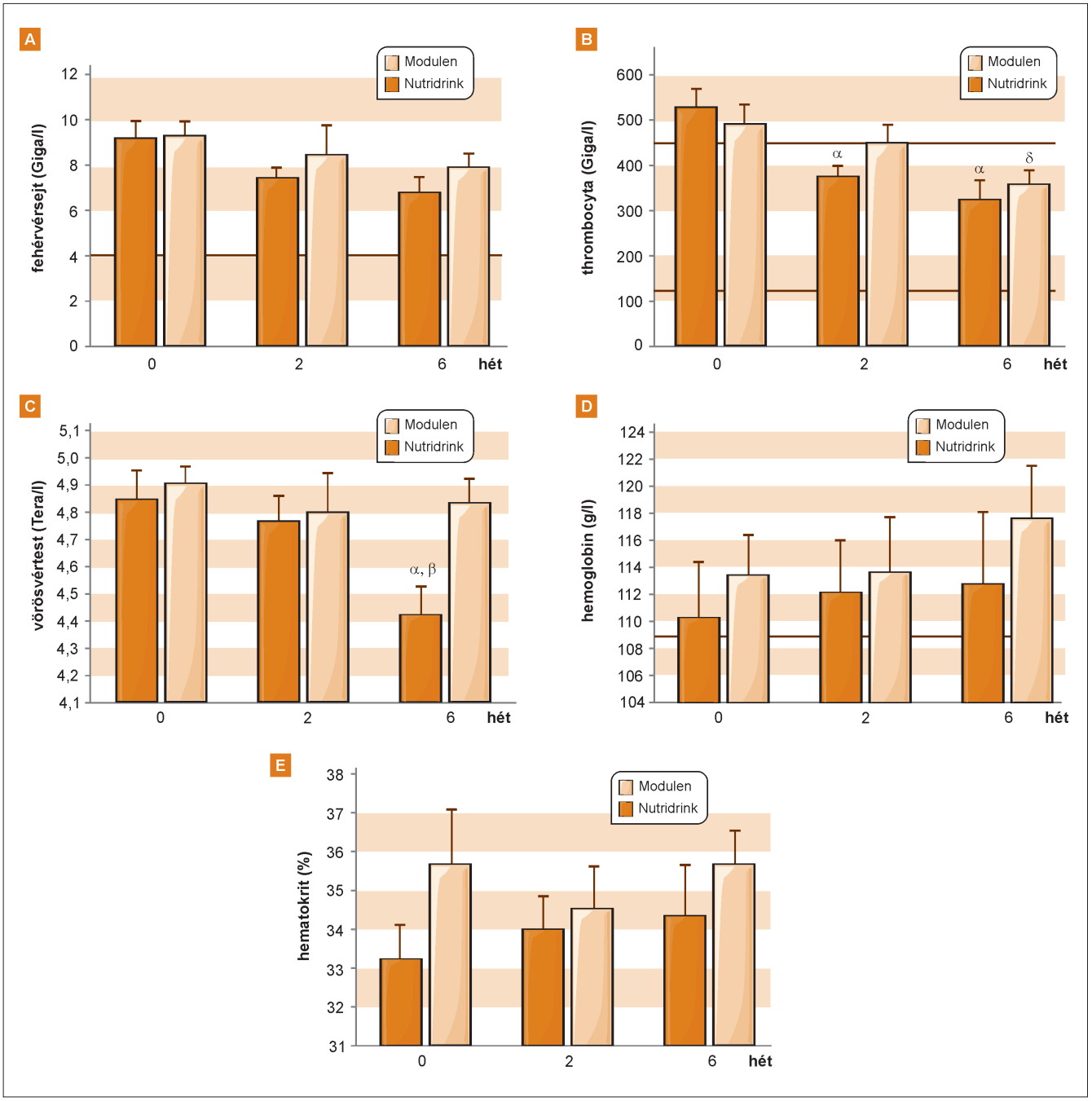
Az EEN során a PCDAI alapján 25 gyermek (92%) került remisszióba, 2 beteg (8%) állapota nem javult, ezért biológiai kezelésben részesült, további 2 gyermeknek (7%) pedig 3 hónapon belül relapszusa zajlott. Mindkét tápszert fogyasztó betegek csoportjában már a második hétre szignifikáns mértékben csökkent az aktivitási index (p=0,0016 Modulen 0. (PCDAI: 26) vs. Modulen 2. (PCDAI: 10); p=0,0033 Nutridrink 0. (PCDAI: 29) vs. Nutridrink 2. (PCDAI: 14)), hatodik hétre pedig az átlag PCDAI 10 alatt volt (p=0,0001 Modulen 0. (PCDAI: 26) vs. Modulen 6. (PCDAI: 9); p<0,0001 Nutridrink 0. (PCDAI: 29) vs Nutridrink 6. (PCDAI: 9)) *(2/B ábra)*. A Nutridrinket és Modulent fogyasztó csoportok között PCDAI tekintetében egyik időpontban sem volt szignifikáns különbség (p>0,05).
Az EEN indulásakor a Nutridrinket és a Modulent fogyasztó csoportok között BMI z-score tekintetében nem volt statisztikailag szignifikáns különbség (Nutridrink 0. (BMI z-score: -1,8) vs. Modulen 0. (BMI z-score: -1,1) p>0,05). Az EEN alatt, bár nem szignifikáns mértékben, de mindkét csoportban növekedett a BMI z-score (p>0,05), és a két tápszert fogyasztók csoportjai között nem volt különbség a terápia végén *(2/A ábra)*.

Vérkép változása az EEN alatt

Fehérvérsejtszám tekintetében a Nutridrinket és Modulent fogyasztó csoportok között egyik időpontban sem volt különbség (p>0,05), az EEN mellett szintje ugyan csökkenő tendenciát mutatott mindkét csoportban, azonban a különbségek sehol nem bizonyultak szignifikánsnak (p>0,05) *(1/A ábra)*. A *vérlemezkeszám* átlaga a diagnózis felállításakor mindkét csoportban magas volt [Nutridink 0. (529 G/l), Modulen 0. (490 G/l)], a második hétre azonban normalizálódott [Nutridink 2. (376 G/l), Modulen 2. (445 G/l)]. A Nutridrinket fogyasztó csoportban a vérlemezkeszám-csökkenés már a második hétre szignifikáns volt [Nutridrink 0. (529 G/l) vs. Nutridrink 2. (376 G/l), p=0,0084], a Modulent fogyasztók között azonban csak a hatodik hétre vált szignifikánssá a csökkenés [Modulen 0. (490 G/l) vs. Modulen 6. (358 G/l), p=0,0473]. A két csoport között egyik időpontban sem volt statisztikailag szignifikáns különbség vérlemezkeszám tekintetében (p>0,05) *(1/B ábra)*. A *hemoglobin-* és *hematokritérték* a vizsgált 6 hét alatt végig normál tartományon belül mozgott, a két csoport között egyik időpontban sem volt különbség, és az EEN alatt egyik érték sem változott szignifikánsan (p>0,05) *(1/D és E ábra)*.

CRP, vas és albumin szintjének változása az EEN alatt

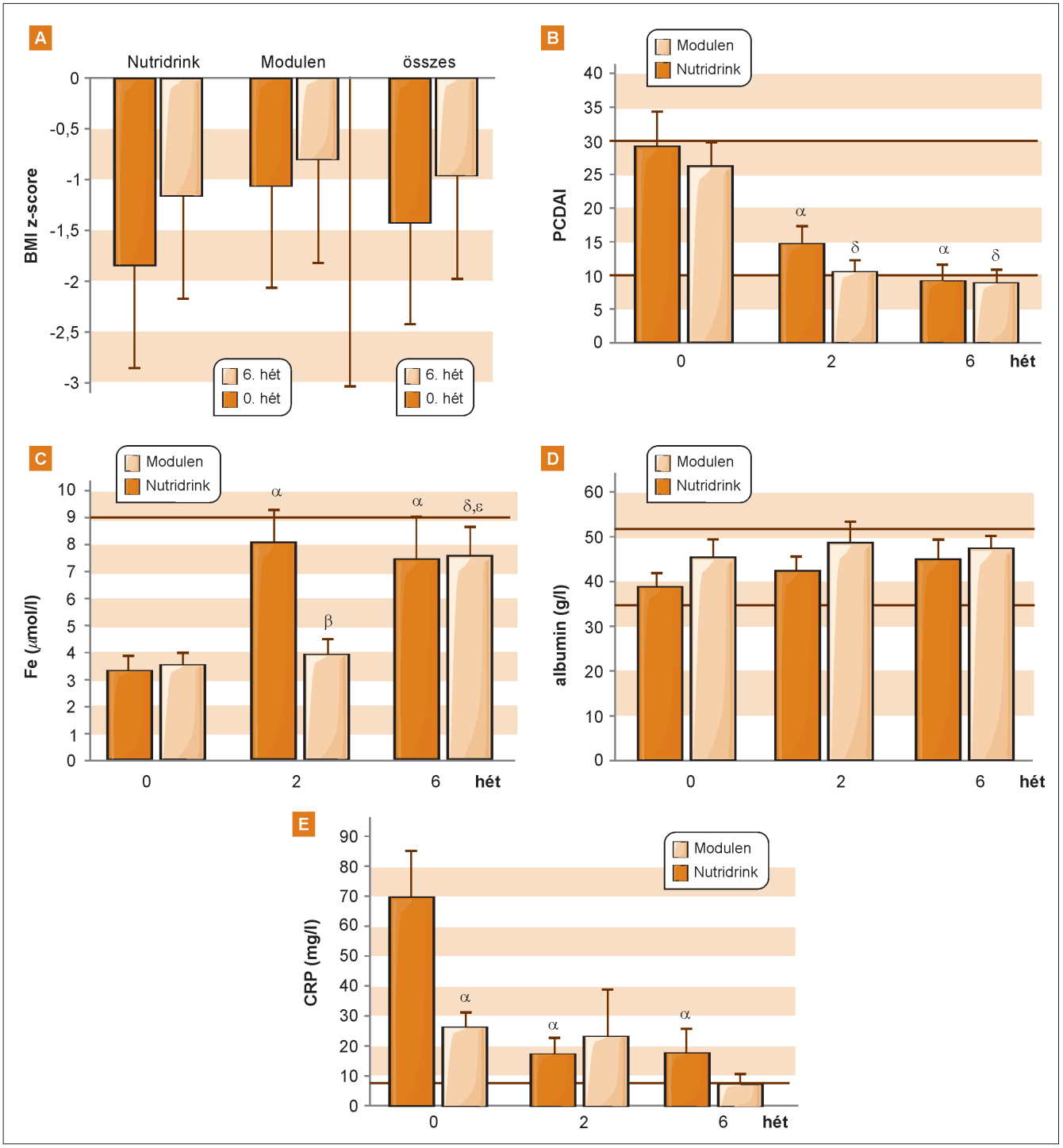
CRP (C reaktív protein) tekintetében 0. héten szignifikáns különbség volt a két csoport között [Nutridrink 0. (70 mg/l) vs. Modulen 0. (26 mg/l), p=0,006]. A Nutridrinket fogyasztók között az EEN hatására a 2. hétre szignifikáns CRP-szint-csökkenés tapasztalható [Nutridrink 0. (70 mg/l) vs. Nutridrink 2. (17 mg/l), p=0,0003], míg a Modulent fogyasztók csoportjában nincs ilyen mértékű csökkenés [Modulen 0. (26 mg/l) vs. Modulen 2. (23 mg/l), p>0,05] *(2/E ábra)*.
A *szérumvasszint* diagnóziskor mindkét csoportban alacsony volt. A Nutridrinket fogyasztó csoportban terápia hatására már a második héten szignifikánsan magasabb volt (Nutridrink 0. (3 µmol/l) vs. Nutridrink 2. (8 µmol/l), p=0,0025], míg a Modulent fogyasztók között csak a hatodik hétre emelkedett szignifikánsan magasabbra (Modulen 0. (3 µmol/l) vs. Modulen 6. (8 µmol/l), p=0,0069; Nutridrink 0. (3 µmol/l) vs. Nutridrink 6. (8 µmol/l), p=0,0059). Ennek megfelelően a két csoport között a második héten szignifikáns különbséget tapasztaltunk (Nutridrink 2. (8 µmol/l) vs. Modulen 2. (4 µmol/l), p=0,009] *(2/C ábra)*.
A *szérumalbuminszint* tekintetében egyik időpontban sem volt különbség a két csoport között, átlagos szérum szintje a terápia hatására nem változott szignifikánsan (p>0,05), végig normális tartományon belül maradt *(2/D ábra)*. Fontos azonban kiemelni, hogy kiinduláskor öt gyermek (17%) hypalbuminaemiás volt (Nutridrink csoportban 3 fő, Modulen csoportban 2 fő), az EEN 6. hetére azonban már mindenkinek normál tartományban volt a szérumalbuminszintje.



1. ábra: A vizsgált Crohn-beteg (CD) gyermekek fehérvérsejt (A), vérlemezke (B), vörösvértest (C), haemoglobin (D) és haematocrit (E) értékének változása a kizárólagos enterális táplálás (EEN) indulásánál, valamint a terápia második és hatodik hetében. A statisztikai elemzésként a két különböző tápszert fogyasztók csoportja között azonos időpontban multiple t-tesztet, az azonos tápszert fogyasztók csoportján belül a különböző időpontok között two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons) tesztet használtunk. $^{\alpha}p<0,05$ vs. Nutridrink 0.hét, $^{\beta}p<0,05$ vs. Nutridrink 2. hét, $^{\gamma}p<0,05$ vs. Nutridrink 6.hét, $^{\delta}p<0,05$ vs. Modulen 0. hét. Az eredményeket átlag + SEM formátumban adtuk meg.

Megbeszélés

A multifaktoriális gyulladásos bélbetegségek pontos patomechanizmusa nem tisztázott, ismert azonban, hogy a genetikailag fogékony egyénekben különböző környezeti tényezők hatására a bélnyálkahártya immunsejtjei kóros mértékben aktiválódnak, ami kontrollálhatatlan gyulladásos folyamathoz vezet. Az IBD körülbelül egyharmada gyermekkorban kezdődik, így egy élethosszig tartó, potenciálisan súlyos következménnyel járó betegségről beszélünk (6-8). A 2014-es ECCO/ESPGHAN ajánlás alapján a 6–8 hetes EEN az első vonalbeli terápia a még növekedésben lévő gyermekek aktív luminális CD-jének kezelésében (2). Az EEN kivitelezésére számos, kizárólagos táplá-



2. ábra: A vizsgált Crohn-beteg (CD) gyermekek BMI z-scorjának (A), aktivitási indexének (PCDAI) (B), vas (C), albumin (D) és CRP (E) szintjének változása a kizárólagos enterális táplálás (EEN) indulásánál, valamint a terápia második és hatodik hetében. A statisztikai elemzésként a két különböző tápszert fogyasztók csoportja között azonos időpontban multiple t-tesztet, az azonos tápszert fogyasztók csoportján belül a különböző időpontok között two-way ANOVA (Tukey's multiple comparisons) tesztet használtunk. $^{\alpha}p<0,05$ vs. Nutridrink 0. hét, $^{\beta}p<0,05$ vs. Nutridrink 2. hét, $^{\gamma}p<0,05$ vs. Modulen 0. hét, $^{\delta}p<0,05$ vs. Modulen 2. hét. Az eredményeket átlag + SEM formátumban adtuk meg.

lásra alkalmas tápszer áll rendelkezésre, azonban ezek betegség aktivitást csökkentő hatásáról, valamint a gyermekek általi tolerálhatóságáról vizsgálatunkat megelőzően még nem született összehasonlítás.

Vizsgálatunkban 33, frissen diagnosztizált CD-s gyermeket vontunk be, akik egyéni preferencia alapján, kóstolást követően választottak a forgalomban lévő tápszerek közül. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan, 33 gyermek közül 4 (12%) nem to-

lerálta az EEN-t (9) (közülük 2 gyermek a kizárt Medidrink csoporthoz tartozott). Vizsgálatunkból kiderült, hogy a fiúk nagyobb arányban választották a Nutridrinket (fiú/lány: 9/3), a lányok pedig a Modulent preferálták (fiú/lány: 6/11). A vizsgált 29 gyermekből 25 (86%) nem váltott tápszert a terápia alatt, 2 gyermek (7%) azonban igen. Ezen adatok alapján elmondható, hogy a gyermekek több, mint 85%-a tolerálta az első választott tápszert, a két csoportban a váltás arányában érdemi különbség nem volt *(1. táblázat)*.

Az EEN remisszióindukáló hatása a szakirodalom alapján egyértelmű (2). Ezzel összhangban vizsgálatunkban mind a Nutridrinket, mind pedig a Modulent fogyasztók körében már a 2. hétre szignifikáns mértékben csökkent a PCDAI *(2/B ábra)*. A vártnak megfelelően a két csoport között nem találtunk különbséget PCDAI-csökkenésben. Induláskor BMI z-score átlaga -2 felett volt mindkét csoportban, így nem volt kifejezetten kóros, és a vizsgálati idő alatt mindkét csoportban növekedésnek indult *(2/A ábra)*. Egy német-svájci vizsgálat alapján az EEN során a CRP-szint szignifikáns mértékben csökkent, az albuminszint pedig megemelkedett (10). Jelen vizsgálatunkban egyik csoportban sem tapasztaltunk hypalbuminaemiát, és a kezelés hatására nem változott szignifikánsan az átlagos szérumalbuminszint. Ugyanakkor az EEN indulásakor hypalbuminaemiás 5 gyermek albuminszintje a kezelés során normalizálódott *(2/D ábra)*. A CRP-szint, nagy valószínűséggel a kis elemszám adta torzító hatás miatt a kiindulási időpontban szignifikáns eltérést mutatott, a Modulent fogyasztók között jóval alacsonyabbnak bizonyult. Ennek tulajdonítható, hogy az utóbbi csoportban nem találtunk szignifikáns mértékű csökkenést sem a második, sem a hatodik héten *(2/E ábra)*. Ismert, hogy IBD-ben a csökkent felszívódás és a krónikus gyulladás miatt csökkent a szérumvas mennyisége (11, 12). EEN alatt csupán két gyermek részesült vaspótlásban, átlagos szérumvasszintjük az EEN hatására azonban 6 hét alatt szignifikáns mértékben emelkedett. Különbség a két csoport között, hogy míg a Nutridrink hatására ez az emelkedés már a 2. héten, addig Modulen mellett csak másfél hónap után látható *(2/C ábra)*. A Nutridrink csoportban az induláskor látott szignifikánsan magasabb CRP nagymértékű csökkenése az akut fázis reakció gyors javulását sugallja, ez hozzájárulhatott ahhoz, hogy a második hétre a szérumvasszint is nagyobb mértékben emelkedett ebben a csoportban. Emellett a két csoport közötti CRP- és szérumvasszint tekintetében a 2. héten látott különbséget okozhatja önmagában a kis elemszám adta torzító hatás is. A különbség a 6. hétre mindkét laboratóriumi paraméternél eltűnt. Az anaemia vizsgálatának fontos paraméterei a hemoglobin-, a hematokritérték és a vörösvértestszám, melyek a vizsgált populációban normál tartományban voltak, definitív anaemiáról tehát nem beszélhetünk. A hemoglobin és hematokritérték *(1/D és E ábra)* egyik csoportban sem változott az EEN időtartalma alatt, és nem figyelhető meg különbség a két csoport között sem. Jellegzetes laboratóriumi eltérés IBD-ben a thrombocytosis, ami az irodalmi adatok alapján mind a betegség aktivitásával, mind a vashiányos anaemia jelenlétével jól korrelál (13, 14). Vizsgált gyermekpopulációnkban az EEN előtt mindkét csoportban thrombocytosist figyeltünk meg, ami párhuzamosan csökkent, de a második hétre még csak a Nutridrinket fogyasztók körében redukálódott szignifikáns mértékben *(1/B ábra)*, amit a fentebb már tárgyalt kiinduláskor tapasztalható intenzívebb gyulladásos marker szint csökkenéssel magyaráztunk, és nem tartottuk a két tápszer hatásbeli különbségének. A fehérvérsejtszám a kezelés során végig normális tartományban volt mindkét csoportban, és nem szignifikáns mértékben ugyan, de csökkenő tendenciát mutatott *(1/A ábra)*.

Vizsgálatunk fő limitációja az elemzés retrospektív jellege és a kis elemszám. A Medidrinket fogyasztók csoportját az alacsony elemszám miatt már a vizsgálat legelején ki kellett zárni a kutatásból.

Összegzésként elmondható, hogy a betegek a két tápszert hasonlóan jól tolerálták. Az aktivitási index csökkenése, illetve a BMI z-score emelkedése terén nem volt különbség a két vizsgált tápszer között. CD EEN kezelésének remisszióindukáló hatásában a két tápszer között vizsgálatunk alapján nincs különbség.

Summary

Exclusive enteral nutrition for remission induction of children with Crohn's disease

Lippai R[1], Müller K[2], Cseh Á[1], Veres G[2]; [1] 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest; [2] Department of Pediatrics, Department of Clinical Medicine, Clinical Center, University of Debrecen

Introduction: Inflammatory bowel disease is a chronic, multifactorial disorder without fully understood pathomechanism. Among the various environmental factors, the importance of nutrition is highlighted because the efficacy of exclusive enteral nutrition (EEN) is equivalent to steroid therapy.

Aims: No comparative study has yet been carried out on the tolerability and remission induction of the formulas. Therefore, we aimed to investigate retrospectively in our center, in the 1st Department of Pediatrics of Semmelweis University, the clinical parameters of children with Crohn's disease on exclusive enteral nutrition.

Methods: The data were collected from the electronic medical system of Semmelweis University and analysed by the

GraphPad Prism 5.0. software. Due to the small number of cases one of the three most commonly used formulas had to be excluded from the study. Therefore, we could compare two groups (Nutridrink and Modulen).
Results: We analysed the data of 29 children in this study. two children could not complete the therapy. Based on the activity indexes the remission rate was similar in the two groups. Tolerance of the two formulas was similar based on fulfilment of EEN and on formula changing. The body mass index (BMI) z-score increased in a similar degree in the two groups. Finally, the laboratory parameters (blood, iron, albumin, CRP) were not significantly different at the end of EEN in the two groups.
Conclusions: Tolerance of the two formulas was similar in the two groups. The efficiency did not differed based on activity indexes and laboratory parameters between the two groups. The increase of the BMI z-score was also comparable. The tolerance and efficacy of the two formulas were similar.

KEYWORDS Crohn's disease, activity index, exclusive enteral nutrition, BMI

Irodalom

1. Markus F Neurath. Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2014 May; 14(5): 329-42.
2. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014 Oct; 8(10):1179-207.
3. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Jul; 41(1):1-7.
4. de Bie CI, Buderus S, Sandhu BK, et al. Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EUROKIDS registry. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Mar; 54(3):374-80.
5. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991 May; 12(4):439-47.
6. Müller KE, Lakatos PL, Arató A, et al. Incidence, Paris Classification, and Follow-up in a Nationwide Incident Cohort of Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013 Nov; 57(5):576-82.
7. Perrin JM, Kuhlthau K, Chughtai A, et al. Measuring quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease: psychometric and clinical characteristics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Feb; 46(2):164-71.
8. Baldassano RN and DA Piccoli. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. Gastroenterol Clin North Am. 1999 Jun; 28(2):445-58.
9. Duncan H, Buchanan E, Cardigan T,et al. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! BMC Gastroenterol. 2014 Mar 20; 14:50.
10. Viral Brahmbhatt, Ivan Montoliu, Nabil Bosco, et al. Characterization of Selected Metabolic and Immunologic Markers Following Exclusive Enteral Nutrition of Pediatric Crohn's Disease Patients. J Gastrointest Dig Syst. 2016 Aug; 6(4).
11. Bou-Fakhredin R, Halawi R, Roumi J, et al. Insights into the diagnosis and management of iron deficiency in inflammatory bowel disease. Expert Rev Hematol. 2017 Sep; 10(9): 801-8.
12. Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015 Nov; 18(6):576-81.
13. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. World J Gastroenterol. 2014 Mar 28; 20(12):3180-90.
14. Joanna Matowicka-Karna. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders

Útravaló tudnivaló

- A 2014-es ECCO/ESPGHAN ajánlás alapján a 6–8 hetes EEN az első vonalbeli terápia a még növekedésben lévő gyermekek aktív luminális CD-ének kezelésében.
- Vizsgálatunk alapján a Nutridrinket és Modulent a gyermekek hasonlóan tolerálták.
- A Nutridrink és a Modulen CD remisszióindukáló hatása vizsgálatunk alapján azonos.

Tesztkérdések

1. Mi a növekedésben lévő gyermekek aktív luminális CD-ének kezelésében remisszió indukcióként javasolt terápia?
a) Szteroid
b) Imuran
c) EEN
d) Szteroid + EEN
e) Szteroid + Imuran

2. Melyik állítás hamis?
a) A növekedésben lévő gyermekek aktív luminális CD-ének kezelésében elsőként javasolt terápia 6–8 hétig tartó EEN.
b) A polymer tápszerek hatásossága hasonló a monomer tápszerekéhez.
c) Az EEN csak a klinikai tüneteket javítja, nyálkahartyagyógyulás nem érhető el vele.
d) Az EEN leggyakoribb mellékhatása a hasmenés, hányinger, enyhe abdominalis diszkomfort.

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!

Igazolt hatékonyság az antibiotikum okozta mellékhatások kezelésében

Már hazai vizsgálat is igazolja!*

A *Lactobacillus reuteri* Protectis:

- ✓ Szignifikánsan csökkenti a hasmenés előfordulását.
- ✓ Szignifikánsan kevesebb epigasztriális fájdalom és hasi disztenzió.
- ✓ A leggyakrabban alkalmazott antibiotikumokkal szemben rezisztens.

12 éves kortól

3-12 éves kor között

0-3 éves kor között

Klinikailag Igazolt Probiotikumok

BioGaia®

Irodalom: *Kovács Ákos, Karoliny Anna, Réthy Lajos Attila: PRO JUNIOR – Vizsgálat az antibiotikum-kezelés mellékhatásairól gyermekeknél. Magyar Gyermekorvosok Társasága 2017.évi kong- resszusa, *Réthy Lajos Attila, Kovács Ákos, Karoliny Anna: PRO JUNIOR – Vizsgálat az antibiotikum-kezelés mellékhatásairól gyermekeknél Gyermekgyógyászat 2018; 69. évf.1.szám 60-61.o. Lionetti E. et al: Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomised placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 24:1461-1468 (2006) Egervarin M. et al: Antibiotic Susceptibility Profiles of Lactobacillus reuteri and Lactobacillus fermentum, Journal of Food Protection, Vol. 70, 2, 2007, p 412-418, Klein G.: Antibiotic Resistance and Molecular Characterization of Probiotic and Clinical Lactobacillus Strains in Relation to Safety Aspects of Probiotics. Foodborne Pathogens and Disease. Vol 8, 267-1281 (2010), Zhou J.S. et al: Antibiotic susceptibility profiles of new probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains. International Journal of Food Microbiology 98 (2005) 211 - 217.

Lezárás dátuma: 2019.07.19. Sorszám: 2019/O/33

Orvosok és ápolók véleménye a szülői döntési kompetenciákról a NIC osztályokon

Feith Helga Judit dr.[1], Sallai Eszter Zsófia dr.[2], Soósné Kiss Zsuzsanna dr.[3], Kovács Aranka dr.[3], Szabó Miklós dr.[4], Gézsi András dr.[5], Berbik István dr.[6], Gradvohl Edina dr.[1]

[1] Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Társadalomtudományi Tanszék, Budapest (Dékán: Nagy Zoltán Zsolt dr.)

[2] Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Perinatális Intenzív Centrum, Budapest, (Főigazgató: Takács Péter dr.)

[3] Széchenyi István Egyetem Egészség- és Sporttudományi Kar Egészségtudományi Tanszék, Győr (Dékán: Nagy Sándor dr.)

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

[5] Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest (Dékán: Kellermayer Miklós dr.)

[6] Vaszary Kolos Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Esztergom (Főigazgató: Kanász Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Feith Helga Judit dr.
Budapest, Vas utca 17.
E-posta: feith@se-etk.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: A koraszülöttek túlélési esélye nő, ami egyre több jogi és etikai dilemmát eredményez. Célunk, hogy a EURONIC kutatás (1996/97) és a HUNIC kutatás (2015/16) eredményeit összevessük a szülői döntési kompetenciákra vonatkozóan.
Módszerek: Kvantitatív, teljes körű vizsgálat a magyarországi NIC osztályokon dolgozók körében, önkitöltős, anonim kérdőívekkel (N=728).
Eredmények: A válaszadók többsége mindkét kutatásban egyetértett azzal, hogy szükséges a szülők részvétele a kezelés korlátozásának döntéshozatalában, ugyanakkor az egészségügyi törvény hatálybalépése előtt kevésbé fogadták el a szülők bevonását.
Következtetések: A válaszokat összevetve a hatályos szabályozással megállapítható, hogy a szakma véleményének mélyebb feltárása, a jogalkotók érzékenységének növelése elkerülhetetlen.

KULCSSZAVAK koraszülött intenzív ellátás, döntéshozatali eljárás, szülők bevonása, egészségügyi jog

Bevezetés

Megközelítőleg minden tizedik újszülött koraszülöttként születik, így globálisan évente 15 millió koraszülött jön a világra, becslések szerint évente 1 millióra tehető a koraszülöttség következtében fellépő komplikációk halálos áldozatainak a száma (1). A koraszülött állapot sok esetben együtt jár az élethosszig fennálló szövődményekkel, beleértve a látási, a hallási problémákat és a különféle tanulási nehézségeket (2, 3).
A koraszülöttek és/vagy valamilyen egészségkárosodással született újszülöttek túlélési esélye kifejezetten megnőtt, továbbá ugyancsak a technológiai vívmányok következtében a rossz életkilátással rendelkező magzatok is nagyobb eséllyel válnak élve születetté, vagy nagyobb eséllyel éleszthetők újra és tarthatók életben (2). Ugyanakkor bár sokat javult, de nem ezzel arányosan növekedett ezen újszülöttek hosszabb távú minőségi életre való kilátása. Egy korábbi, 1994–1998 közötti magyarországi vizsgálat eredményei szerint a extrém kis súlyú koraszülöttek túlélési esélyei az antenatalis és postnatalis kezeléseknek megfelelően nőttek, azonban emelkedett a morbiditás, növekedett az intenzív ellátás időtartama, miközben a NIC osztályok tárgyi és személyi ellátottsága nem fejlődött kellőképpen (4). Egy 1993 és 2012 közötti, nagy elemszámú (N=34 636) amerikai vizsgálat eredményei szerint számos morbiditási eredmény javult az extrém koraszülöttek körében (kivéve a bronchopulmonális dysplasia), de a túlélési arány

is növekedett 2009 és 2012 között a 23 és 24. heteken (5). 2006–2015 között Magyarországon végzett klinikai esetelemzések megerősítették a 500 gramm alatti koraszülöttek esetében a mortalitás javulását, ugyanakkor a morbiditási adatok ezzel együtt nem változtak (6, 7).

Azokban a történelmi korszakokban, amelyekben az orvostudomány még viszonylag fejletlen volt, kevésbé tudták a koraszülötteket életben tartani, így számos etikai kérdés fel sem merülhetett, ráadásul a beteg újszülöttek jogi státusza és jogalanyiságának természete is más volt (8).

A helyzetet tehát tovább árnyalja a betegjogok területén tapasztalható markáns jogfejlődés, és ezzel együtt a nem cselekvőképes betegek törvényes képviselőinek (esetünkben a szülőknek) megváltozott státusza, felfogása. Több külföldi kutatás foglalkozott az extrém kis súllyal (1000 gramm alattiak) született gyermekek újraélesztésének kérdésével, amelyek nemcsak az orvosok, hanem a szülők véleményére is kitért (9-11). Egy átfogó, 19 ország részvételével készült európai felmérés eredményei szerint, azokban az esetekben, ahol a szülő és az orvos véleménye között eltérés alakul ki, 16 országban jellemzően az orvos hozta meg a végleges döntést (12).

Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. tv. (továbbiakban Eütv.), valamint a Polgári Törvénykönyv (2013. évi V. tv. a Polgári Törvénykönyvről) Családjogi Könyve szerint a nem cselekvőképes kiskorú személyek nevében a törvényes képviselőjük (szüleik vagy gyámjuk) jár el az egészségügyi szolgáltatás során, helyettük és nevükben gyakorolva a betegjogaikat – így pl. az egészségügyi ellátás visszautasítását is –, melytől csak kivételes, jogszabályban meghatározott esetekben lehet eltérni. Az 1998-ban hatályba lépett Eütv. ugyanakkor szigorúan szabályozza a kiskorúak életmentő, életfenntartó beavatkozásának a visszautasítását. Amennyiben a szülő vagy a gyám nem adja beleegyezését az ellátásba, az egészségügyi szolgáltató egy nemperes eljárás keretén belül kérelmet kell, hogy előterjesszen a beleegyezés bíróság általi pótlása iránt. Ilyen esetekben a koraszülött vagy újszülött kezelőorvosa köteles a bíróság jogerős határozatának meghozataláig a beteg egészségi állapota által indokolt ellátások megtételére. Vagyis a jelenlegi szabályozásból gyakorlatilag az következik, hogy sem az egészségügyi szolgáltató, sem a szülő nem dönthet olyan esetekben, amikor a koraszülött állapota olyan súlyos, hogy hosszú távon nincs remény a gyermek életben tartására. Fontos azt is megemlíteni, hogy a kiskorúak ellátásával összefüggő döntéshozatali eljárás magyar jogi szabályozásában a várható életminőség és a szenvedés mértéke még nem jelent meg lényeges szempontként.

Jelen közlemény elsődleges célkitűzése az, hogy az 1996/97-ben készült EURONIC kutatás (European Neonatal Intensive Care study/ project, továbbiakban EURONIC kutatás)[1] Eütv. hatályba lépése előtti, valamint annak 2015/16-ban megismételt és részben módosított, III. szintű NIC-ekben dolgozó magyar orvosok és ápolók körében készített felmérésének (továbbiakban HUNIC kutatás), szülői döntési kompetenciákra vonatkozó legfontosabb eredményeit ismertesse.

Módszer

A EURONIC, valamint a HUNIC kutatás során kvantitatív, teljes körű szociológiai felmérés készült a magyarországi III. szintű NIC-ekben dolgozó orvosok és ápolók körében.

Az önkitöltős, anonim, EURONIC kérdőívet a *Dr. Marina Cuttini* vezette (magyarországi koordinátor *Dr. Berbik István*) kutatócsoport dolgozta ki és alkalmazta az első magyarországi vizsgálat alkalmával (13). A EURONIC kutatócsoport vezetője 2015-ben engedélyezte kutatócsoportunk számára a kérdőív használatát, ami egy jó lehetőséget biztosított arra, hogy az Eüv. hatálybalépése előtti és az azóta eltelt, közel két évtizeddel későbbi eredményeket összehasonlítsuk.

Mindkét vizsgálati időpontban Magyarország valamennyi NIC III-as szintű osztálya részt vett a kutatásban. Összesen 728 fő adott értékelhető választ ($N_{EURONIC}$=333, válaszadási arány: 92%, N_{HUNIC}=395, válaszadási arány: 61,0%). A EURONIC kutatásban az orvos-ápolói válaszadók aránya 36,0% versus 64,0% volt, míg a HUNIC kutatásban 28,1% versus 71,9%.

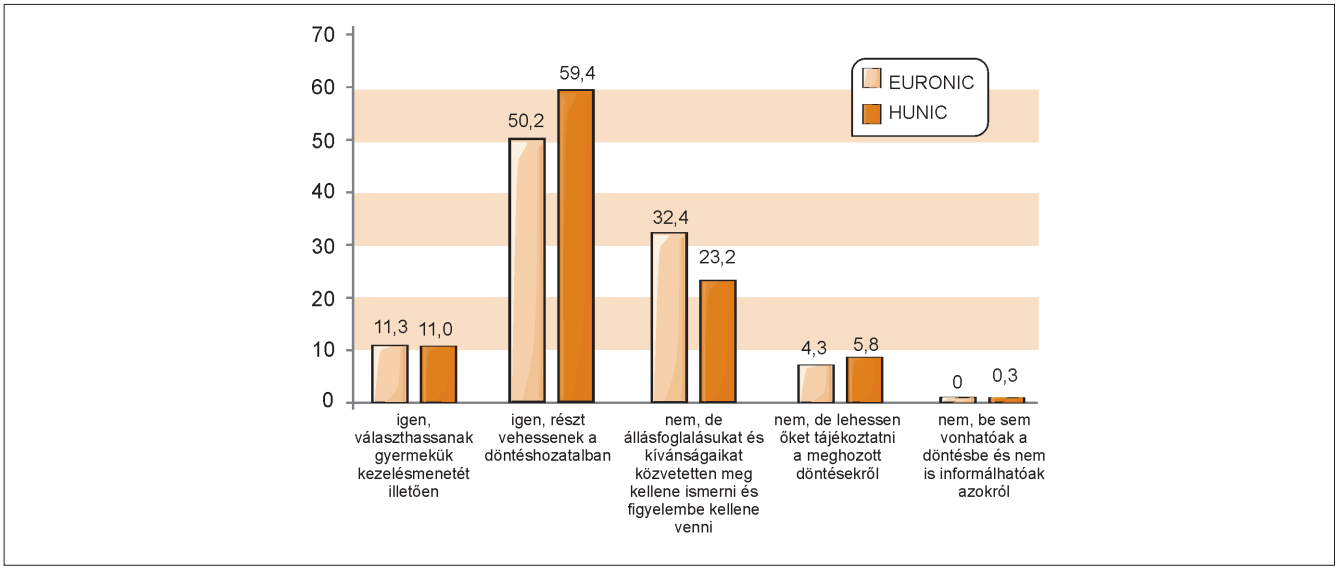
Az adatok feldolgozása az SPSS 22.0 statisztikai programmal történt, kereszttábla-elemzést és Pearson chi2 próbát végeztünk ($p<0,05$).

A kutatás rendelkezik a szükséges kutatásetikai engedélyekkel: SE TUKEB engedély száma 263/2014, ETT TUKEB engedély száma 9991-3/2015/EKU, 62/2015.

Eredmények

Az orvosok és az ápolók nagyobb hányada mindkét kutatásban inkább azzal értett egyet, hogy

[1] 1996/97-ben, az Európai Unió támogatásával készült EURONIC vizsgálatban újszülött, koraszülött intenzív centrumokban dolgozó orvosokat és ápolókat kérdeztek meg. A kutatásban Magyarország mellett Észtország, Franciaország, Németország, Olaszország, Litvánia, Luxemburg, Hollandia, Spanyolország, Svédország és az Egyesült Királyság vett részt. A kutatás vizsgálta a NIC osztályokon folyó gyógyítási és ápolási munkát érintő működési kérdéseket, valamint a koraszülöttek sorsára vonatkozó egyes döntéshozatali dilemmákat.



1. ábra: Szülők bevonása a kezelés korlátozásának döntéshozatalába 1996/97-ben és 2015/16-ban (N= 689) (%)

amennyiben arról kell dönteni szakmai indokok alapján, hogy a gyermek kezelését korlátozzák, úgy a szülők – a jogszabálynak megfelelően – részt vehessenek a döntéshozatalban *(1. ábra)*.
Napjainkra növekedett a szülők döntéshozatali eljárásba történő bevonásának igénye (p=0,017).
Az erre a kérdésre adott válaszokat a HUNIC kutatásban nem befolyásolta a foglalkozás (p=0,705), miközben a EURONIC kutatásban, miközben a EURONIC kutatásban még statisztikailag megalapozott különbség volt az orvos és ápolói válaszok között (p=0,026). Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy az orvosok az Eütv. hatálybalépése előtt még kevésbé fogadták el a szülők valamilyen szintű (szülők dönthessenek vagy részt vehessenek a döntéshozatalban) közvetlen bevonását (59,7%), míg napjainkra ez az arány az esetükben 71,2%-ra növekedett. Ápolók esetében is növekedésről tudunk beszámolni, ugyanis 62,5%-ról 70,4%-ra növekedett a szülők bevonását támogatók aránya.
Azt kértük azoktól a válaszadóktól, akik szerint nem fogadható el a szülők valamilyen szintű bevonása a gyermekük kezelésének korlátozásába, hogy jelöljék meg, hogy melyek azok az okok, melyek esetén nem tekintik indokoltnak a szülők bevonását. Az *1. táblázat* a két kutatásban kapott eredményeket és a különbség statisztikai megalapozottságát mutatja be.

1. táblázat: A válaszadók véleménye és ennek időbeli változása arról, melyek azok az okok, amelyek esetén nem látszik indokoltnak a szülőket közvetlenül bevonni a gyermek kezelésének korlátozásába (N=209–213)

Állítások, mely alapján nem indokolt a szülők bevonása	A választ megjelölők aránya		A két kutatás eredményei közötti statisztikai különbség (p)
	EURONIC	HUNIC	
A kezelés korlátozásáról szóló álláspontok megbeszélése veszélyeztetheti a szülők hitét az orvosban.	34,5%	9,4%	p<0,001
A szülők később megváltoztathatják a véleményüket, és perbe foghatják az orvost.	62,4%	50,0%	p=0,047
A szülők, ha egyszer már bevonták őket, tolakodókká válhatnak, s nemkívánatos nyomást gyakorolhatnak a gyógyítókra.	50,4%	25,0%	p<0,001
Az ilyesféle döntésekért kizárólag az orvost terheli a felelősség.	68,4%	31,3%	p<0,001
A szülők később megváltoztathatják véleményüket, és bűnösnek érzik majd magukat.	75,2%	41,7%	p<0,001
A szülők nem képesek teljesen megérteni a választási lehetőségeket és annak következményeit.	81,0%	59,4%	p<0,001
Meg kellene óvni a szülőket az ilyesfajta döntések lelkiismereti súlyától.	59,0%	36,5%	p=0,001
A szülők nincsenek ilyenkor olyan tudati állapotban, hogy ilyesféle döntéseket hozhassanak.	60,9%	52,1%	p=0,126

A fenti állításokra adott válaszokat a HUNIC kutatásban a legtöbb esetben nem befolyásolta a foglalkozás, az életkor és a szakmai tapasztalat, vagyis homogénebbé váltak a válaszok, szemben a EURONIC kutatás eredményeivel, ahol jellemzően ezek a változók hatottak a válaszadásra.
Előfordulhat a mindennapos ellátásban, hogy a szülők az intenzív kezelés korlátozását kérik, miközben az orvosok azt gondolják, hogy a kezelés folytatható. A HUNIC válaszadók közel egyötöde (20,8%) szerint ilyen esetben a szülő kell, hogy a végső döntéshozó legyen, a EURONIC kutatásban ez az arány 16,8% volt. Míg a EURONIC kutatásban a válaszadók döntő hányada (83,2%) az orvosokat jelölte meg végső döntéshozónak, ez az arány azonban a HUNIC kutatásban lecsökkent (66,0%). A HUNIC kutatásban a válaszadók 13,2%-a szerint nem az orvosoknak és nem a szülőknek kell lennie a végső döntéshozóknak, hanem egyéb válaszokat adtak meg: legtöbben a független szakértői bizottságot, a szülők és orvosok közötti közös döntést vagy az etikai bizottságot írták be válaszként. A EURONIC kutatásban egyéb választ senki sem jelölt meg.
Az is lehetséges, hogy a szülők az intenzív kezelés folytatását kérik, miközben az orvosok véleménye az, hogy a kezelést abba kellene hagyni. A EURONIC kutatásban még többen (50,2%), míg a HUNIC kutatásban azonban már kevesebben (39,2%) jelölték meg a szülőket, viszont a HUNIC kutatásban 14,7% – hasonlóan az előző kérdéshez – egyéb (a fenti kérdésre adott hasonló) válaszokat írt be. A két kutatás közötti eredmények különbsége ebben az esetben is statisztikailag bizonyítható volt ($p<0,001$). A HUNIC kutatásban különbségek *(2. ábra)* adódtak az orvos és ápolói válaszok között ($p<0,001$), azonban a EURONIC kutatásban a foglalkozás még egyáltalán nem befolyásolta az erre a kérdésre adott válaszokat.

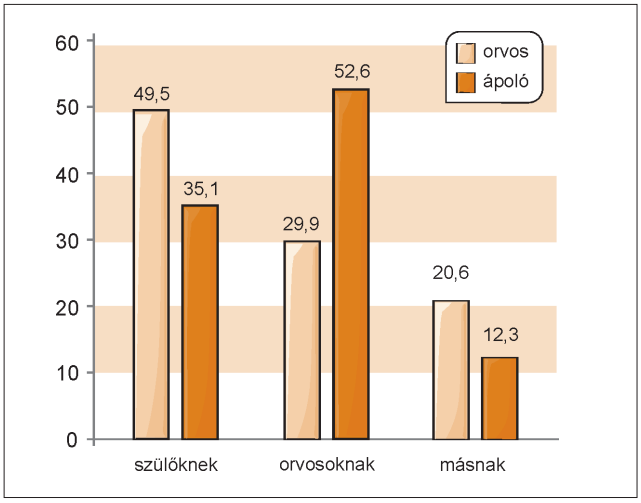
Megbeszélés, következtetések

Kutatásunk eredményeit az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. A szülők bevonása a NIC osztályokon a döntéshozatali eljárásokba a többség szerint fontos, ez az arány tovább nőtt a HUNIC kutatás időpontjában. Annak ellenére ezt a választ jelölték be 2015/16-ban is, hogy a hatályos Eütv. valójában nem megengedő a súlyos állapotú gyermekek esetén. Fontos azt is megjegyeznünk, hogy az orvosok az Eütv. hatályba lépése előtti kutatásban – az ápolókkal szemben – statisztikailag alátámaszthatóan kisebb arányban fogadták el a szülők bevonását, ugyanakkor a két hivatás közötti különbség 2015/16-ra eltűnt. Tehát eredményeink szerint egyre több NIC osztályon dolgozó szakember gondolja úgy, hogy szükséges, hogy a szülők a gyermek kezelésével kapcsolatos döntéshozatalban részt vehessenek, ahogy az több, a családintegrációs ellátást (ún. Family Integrated Care) módszerét ma már külföldön alkalmazó kórházi gyakorlatokban jelen van.

2. Azok körében, akik szerint nem fontos a gyermek kezelésének korlátozásával összefüggő döntéshozatali eljárásba a szülők közvetlen bevonása, 2015/16-ra jelentősen lecsökkent azok aránya, akik a kutatásban felsorolt nyolc állítás valamelyikét *(1. táblázat)* elfogadnák. Meglepő módon a legnagyobb visszaesés az orvosi felelősséggel összefüggésében volt: 2015/16-ban jóval kevésbé gondolják azt, hogy a szülőket ki lehet zárni a döntéshozatali eljárásból azon vélekedés alapján, hogy az ilyesféle döntésekért kizárólag az orvost terheli a felelősség.

3. Nagyon érdekes eredményeket kaptunk arra vonatkozóan, hogy kinek kellene a végső döntéshozónak lennie azokban az esetekben, ahol a szülő kéri a gyermek intenzív kezelésének a korlátozását. Jóllehet a válaszokban határozottan csökkent az orvos, mint végső döntéshozó megjelölése, 2015/16-ban még mindig a válaszok kétharmadában ez szerepelt. A markánsabb ápolói válaszok hátterében valószínűsíthetően több háttértényező is szerepet játszhat (bár kutatásunk erre nem terjedt ki). Így például, az ápolók közvetlenebb kapcsolatban vannak a hozzátartozókkal, ők azok, akik nagyobb valószínűséggel találkoznak olyan nehezebb kommunikációs helyzetekkel és körülményekkel, amelyek során a szülők közvetlenebb hangvételben, gyakrabban, esetenként „tolakodóan” (nem véletlen, hogy az egyik kérdésnél ez meg is jelent az ápolói válaszokban) fejezik ki a véleményüket, és adott esetben az elkeseredettségüket. Ugyancsak fontos változás, hogy ennél a kérdésnél megjelentek a válaszokban a kizárólagos orvos vagy szülő megjelölések mellett egyéb válaszok is, mint például az orvos szülővel közös döntése; etikai bizottság; szakmai testület, miközben a hatályos Eütv.-ben található bírósági döntés nem szerepelt. Ez az eredményünk mindenképpen további kutatást igényel.
4. Talán nem meglepő, hogy amennyiben az orvos szakmai véleménye az lenne, hogy a gyermek intenzív kezelését be kellene fejezni, nagyobb a válaszadók hajlandósága arra, hogy mégis fogadják el a szülő akaratát, mint végső döntéshozót, ha a szülő a gyermek kezelésének folytatását kérné. Az orvosok többsége a szülőt jelölné meg végső döntéshozónak, azonban az ápolók továbbra is az orvost. S ahogyan előzőleg, itt is (sőt nagyobb arányban) jelennek meg a kizáró-



2. ábra: Foglalkozás szerinti válaszok megoszlása a HUNIC kutatásban arra a kérdésre, hogy kinek kellene a végső döntéshozónak lennie, ha a szülők az intenzív kezelés folytatását kérik, miközben az orvosok szerint a kezelést abba kellene hagyni (n=375) (%)

lagos orvos vagy szülői megjelölések mellett az egyéb válaszok.

Az orvosi és ápolói hivatást gyakorlók többsége által 2015/16-ban adott válaszokat összevetve 1) a hatályos egészségügyi szabályozással, valamint 2) az elmúlt húsz év változásaival, megállapítható, hogy a jövőben elkerülhetetlen a szakma ilyen irányú véleményének mélyebb szintű feltárása és a jogalkotók érzékenységének növelése, esetlegesen a kapcsolódó jogi normák megváltoztatása.
A felmérés alapján érződik egyfajta bizonytalanság, hogy kinek a feladata kimondani egy extrém kissúllyal született gyermek életbentartásának elutasítását. Amíg a társadalom és a törvényhozók nem képesek ezt a kérdést megnyugtatóan megoldani, addig sajnos az egészségügyi dolgozók, de főleg az orvosok vállát nyomja ez a felelősség.

Köszönetnyilvánítás
Köszönetünket fejezzük ki az Európai Unió által támogatott EURONIC kutatás (BMH1-CT93-1242) kutatócsoportjának, vezetőjének, *Maria Cuttini*-nek. Ugyancsak köszönet a Magyar Perinatológiai Társaság vezetőségének, valamint a kutatásban résztvevő NIC osztályokon dolgozó orvosoknak és ápolóknak a támogatásukért. Köszönetet mondunk a Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar volt hallgatóinak: *Détári Idá*nak, *Nyergesné Závodi Edit*nek, *Varga Tímeá*nak, *Váczi Annán*ak, és *Wladyczanski Vivien*nek, akik ebben a témában végezték tudományos diákköri munkájukat.

Summary

Opinions of physicians and nurses about parents' decision-making competencies in neonatal intensive care

Helga Judit Feith; Semmelweis University, Faculty of Health Sciences, Department of Social Sciences, Budapest

Introduction: The survival chances of premature babies are rising, resulting in an increased number of legal and ethical dilemmas. Our aim is to compare the results of the EURONIC (1996/97) and the HUNIC (2015/16) research in terms of the parents' decision-making competences.
Methodology: Quantitative survey among health workers in all Hungarian NICUs with self-filled, anonymous questionnaires (N=728).
Results: The majority of the participants agreed that parental involvement in decision-making should be supported. Parental involvement was less accepted by physicians and nurses before the Health Care Act of 1997 came into force.
Discussion: Comparing the survey data with the current regulations it is clear that further studies are inevitable for deeper understanding of the profession and for increasing the sensitivity of rule givers.

KEYWORDS neonatal intensive care, decision making procedures, parental involvement, health care law

Irodalom

1. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016; 388(10063):3027-3035.
2. Born Too Soon The Global Action Report on Preterm Birth, WHO, 2012 Available from:

   https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf [accessed: March 14, 2019]
3. Amer R, Moddemann D, Seshia M, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Infants Born at <29 Weeks of Gestation Admitted to Canadian Neonatal Intensive Care Units Based on Location of Birth. J Pediatr. 2018; 196 (5):31-37.
4. Orvos H, Hoffmann I, Katona M, et al. Az 1000 g alatti születési súlyú koraszülöttek túlélési esélyei. Magyar Nőorvosok Lapja 2000; 63: 189-92.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. JAMA 2015; 8; 314 (10):1039-51.
6. Varga P, Berecz B, Gasparics Á, Dombi Z, et al. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 211(4):134-39.
7. Varga P, Berecz B, Pete B, et al. Trends in Mortality and Morbidity in

Infants Under 500 Grams Birthweight: Observations from Our Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Med Sci Monit. 2018; 24:4474–4480.
8. Gradvohl E, Soósné Kiss Zs, Feith HJ. Koraszülöttek és a koraszülött ellátás történeti vonatkozásai. [Historical aspects of preterm infants and neonatal care] Kaleidoscope 2018; 16(9) http://www.kaleidoscopehistory.hu/index.php?subpage=cikk&cikkid=377 [accessed: March 14, 2019]
9. de Leeuw R, Cuttini M, Nadai M, et al. Treatment choices for extremely preterm infants: an international perspective. J Pediatr. 2000;137 (5):608-616.
10. Duffy D, Reynolds P. Babies born at the threshold of viability: attitudes of paediatric consultants and trainees in south east England. Acta Paediatr. 2011;100 (1):42-6.
11. Ambrósio CR, Sanudo A, de Almeida MFB, et al. Initiation of resuscitation in the delivery room for extremely preterm infants: a profile of neonatal resuscitation instructors Clinics (Sao Paulo). 2016; 71 (4):210–215.
12. Gallagher K, Martin J, Keller M, et al. European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth. Arch DisChild Fetal Neonatal Ed. 2014; 99 (3): F245
13. Cuttini M, Kaminski M, Saracci R, et al. The EURONIC Project: a European concerted action on information to parents and ethical decision-making in neonatal intensive care. Paediatr Perinat Epidemiol. 1997; 11(4):461-74.

Útravaló tudnivaló

- Egyre növekszik azon egészségügyi dolgozók száma, akik a neonatológiai ellátás kezelés korlátozásának döntéshozatalába a szülőket is bevonnák, amennyiben, amennyiben szakmai okok miatt ez szükségessé válik.
- Fontos lenne a szülők részvételének ilyen irányú további vizsgálata és – megfelelő szakmai konszenzus alapján – a hatályos szakmai és jogi normák felülvizsgálata.

Tesztkérdések

1. A jelenleg hatályos magyar szabályozás szerint a szülő visszautasíthatja gyermekének a kezelését saját felelősségre.
a) Igaz az állítás.
b) Nem igaz az állítás, mert kizárólag az életmentő-életfenntartó kezelést utasíthatja vissza.
a) Nem igaz az állítás, mert semmilyen kezelést nem utasíthat vissza.
d) Nem igaz az állítás, mert a súlyos vagy maradandó egészségkárosodás megelőzését biztosító ellátást semmilyen körülmény esetén nem utasítható vissza, de az életmentő-életfenntartó ellátás visszautasítása esetén is szükséges egy nemperes eljárás.
e) Nem igaz az állítás, mert bár bármilyen ellátást visszautasíthat saját felelősségre, de az életmentő-életfenntartó ellátást nem.

2. A közleményben közölt kutatás eredményei szerint a NIC osztályon dolgozó orvosok és ápolók véleménye a szülők bevonásáról a kezelés korlátozásába nem változott az elmúlt két évtizedben.
a) Igaz az állítás.
b) Nem igaz az állítás, mert az ápolók véleménye pozitív (megengedő) irányba változott, az orvosoké viszont nem.
c) Nem igaz az állítás, mert az orvosok és ápolók véleménye is pozitív (megengedő) irányba változott.
d) Nem igaz az állítás, mert az esetleges jogi felelősségre vonás miatt kevésbé vonnák be a szülőket a kezelés korlátozásába.
e) Nem igaz az állítás, mert az orvosok véleménye pozitív (megengedő) irányba változott, az ápolóké viszont nem változott.

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!

Csecsemő- és gyermekkori égési sérülések sajátosságai

Mikos Borbála dr.[1], Bene Ruzsena dr.[2], Kostyál Erika dr.[3], Somogyvári Zsolt dr.[4,5], Velkey György János dr.[1]

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

[2] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest (Főigazgató főorvos: Velkey György János dr.), Égéssérült Gyermekeket Gyógyító Országos Központ (Vezető főorvos: Bene Ruzsena dr.)

[3] Magyarországi Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest (Főigazgató főorvos: Velkey György János dr.), Égéssérült Gyermekeket Gyógyító Országos Központ (Vezető főorvos: Bene Ruzsena dr.) Égéssérült Intenzív Terápiás Részleg (részlegvezető főorvos: Kostyál Erika dr.)

[4] Semmelwis Egyetem Egészségtudományi Kar, Családgondozási Módszertani Tanszék (Tanszékvezető: Somogyvári Zsolt dr.)

[5] Peter Cerny Alapítványi Mentőszolgálat (Szakmai vezető: Somogyvári Zsolt dr.)

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

ÖSSZEFOGLALÁS A csecsemők égési sérülése ritka, de a relatíve nagy testfelszín, későbbi életkoroktól eltérő testarányok, valamint a gyors progresszió fokozott kockázata miatt sajátos megítélést igényel. A kimenetelt meghatározza a termikus trauma kiterjedése és mélysége, a komorbiditás, a szisztémás szervezeti reakció intenzitása, továbbá az ellátás időablaka és szakszerűsége. Utóbbi nem nélkülözheti a korspecifikus anatómiai és élettani jellegzetességek, a patofiziológia ismeretét, valamint az adekvát prehospitális beavatkozásokat. A kézirat a csecsemőkori égések epidemiológiáját, súlyosságának megítélését, illetve a prevenció lehetőségeit tekinti át.

KULCSSZAVAK elektromos sérülés, égéskiterjedés, égésközpont, égésmélység, szisztémás gyulladásos reakció

Bevezetés

A világon évente közel 500 000 gyermek szenved el égési sérülést. A termikus trauma mechanizmusa életkori sajátosságokat mutat: lángégés leggyakoribb az 5–13 éves, forrázás az 5 év alatti korcsoportban. Az égések 2/3-a a 3 évnél fiatalabb kisdedeket érinti, az esetek 80%-ában forrázás következményeként. Sajnálatos tény, hogy az égési sérülések 15–20%-a gyermekbántalmazás következménye (1).

A gyermekkori égés nemzetközileg a baleseti halálozás 3., hazánkban 4. oka, átlagos halálozása 2–3%, 30%-ot elérő kiterjedés esetén ennek 2-szerese, 5 éves életkor alatt 4–6-szorosa (2-4).

Csecsemőknél az élet első hónapjaiban az önálló járás hiánya, valamint az állandó szülői jelenlét miatt kisebb az égési sérülés kockázata, lefolyása azonban súlyosabb a korspecifikus anatómiai és élettani sajátosságok, fokozott esendőség miatt. Ezért gyakrabban igényelnek kórházi felvételt, mint a nagyobb gyermekek. Az égéssérült gyermekek *járóbetegként csak akkor kezelhetők*, ha az égés kiterjedése kisebb 5%-nál, I. vagy legfeljebb felületes II/1. fokú, nem jár szisztémás szervezeti reakcióval, heg, funkciókiesés nélkül gyógyul, és a gyermek már nem csecsemőkorú (5-7).

Égésközpontban szükséges minden 18 évnél fiatalabb sérült kezelése, ha

- a felületes (II/1.) égés kiterjedése meghaladja a 10%-ot,
- az égés mélysége – a kiterjedéstől függetlenül- II/2.–III. fokú,
- a speciális testtájékok (arc, kéz, láb, genitalia, perineum, ízületek) sérültek,
- körkörös, elektromos, légúti vagy kémiai égés következett be,
- az égés traumával, komorbiditással társul.

Az égési sérülés lokális és szisztémás következményeit súlyosbító tényezők csecsemő- és kisgyermekkorban

- Kisebb menekülési képesség miatt elhúzódóbb a termikus behatás.
- Az intenzív SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) reakció oka a behatás megszűnte után még mélyülő szövetkárosodás, következménye akár 10-szeres katecholaminaemia, gyorsan generalizálódó kapillárisáteresztés, nagyobb hő-, folyadék- és plazmavesztés, shock és lehűlés. A kapillárisbarrier károsodása miatt az interstitialis térbe történő folyadékshift súlyosbítja az égési felszínről a víz- és plazmavesztést. A hőhatás által okozott kollagéndenaturáció negatív nyomásgrádienst és az interstitialis tér további expanzióját idézi elő. Mindez együtt felelős az oedemaképződésért, ami nemcsak lokálisan a seb környezetében, hanem generalizáltan is fellép (3, 4, 8).
- A magas fiziológiás percventiláció és a kicsi légutak miatt a légúti károsodás gyakoribb és súlyosabb, mint felnőtteknél. Égéssérült kisgyermekek 30%-ánál, elhunytak közel 50%-ánál érintettek a légutak is (6).
- Gégeoedema légúti égés nélkül is kialakulhat, a légúti nyálkahártyát is érintő generalizált kapillárisáteresztés, illetve az agresszív folyadékreszuszcitáció miatt. Lassú és alattomos progresszió jellemzi, ezért a kísérő stridor későn jelentkezik. Míg felnőttnél 1 mm-nyi körkörös duzzanat 20, kisgyermeknél 45–75%-kal szűkítheti be a légút lumenét, és 3–5-ször nagyobb mértékben növeli meg a légúti ellenállást. Az élet első 50–75 napjában a fizikai manőverekre, folyadékokra és gázokra fokozottan excitábilis laryngealis adductor izmok a felső légúti obstrukciót súlyosbíthatják (9, 10).
- A keringő összvérvolumen annál kisebb, minél fiatalabb a gyermek, ezért különösen csecsemőknél a kis volumeningadozások jelentős hemodinamikai változásokat eredményezhetnek. A shockos keringészavar az életkorfüggő fiziológiás paraméterek ismeretében értékelhető helyesen (11).
- Az égési sérüléshez társuló folyadékvesztés csecsemőknél és kisgyermekeknél a legnagyobb mértékű, és a poszttraumás első 8 órában a legintenzívebb. Oka a lokális és szisztémás áteresztés, éretlen kompenzációs mechanizmusok, aktívabb anyagcsere, nagyobb párolgásos vízvesztés, valamint a fiziológiásan is kisebb renalis vízvisszaszívó kapacitás (8, 12).
- A shock és sejthypoxia gyors progressziójának okai (3, 4, 9):
  - folyamatos folyadék- és fehérjevesztés az égési felszínről,
  - kis izomtömeg, szűk vasoregulatiós kapacitás,
  - haemolysis miatt csökkenő oxigénszállítás 15%-nál kiterjedtebb égés esetén,
  - szisztémás kapillárisáteresztés a poszttraumás szakban 18–24 órán át,
  - cardialis depresszió 40%-ot meghaladó égés esetén,
  - csecsemők fixált keringési stroke volumene a szív kisebb aktív izomrost aránya miatt,
  - Ca^{2+}-dependens myocardium-kontraktilitás csecsemőkorban.

Az égési sérülés súlyosságát meghatározó tényezők

Az égési sérülés morbiditásának és mortalitásának kockázatát számos tényező növeli, mint pl. a testfelület 30%-ánál nagyobb kiterjedés, a mély szövetkárosodás, a lángégés, az inhalációs károsodás, az 5 év alatti életkor, a nagyfeszültségű áramütés,

1. táblázat: Az égési sérülés következményei a bőr egyes rétegeinek érintettségétől függően

	A sérülés mélysége	Küllem	Fájdalom	Gyógyulás
I. fokú felületes	Az epitheliumra (hám) korlátozódik	Erythema	Erős	Spontán 3–5 nap alatt, keratinocyta-regenerációval
II/1. fokú felületes másodfokú	Érintett a hám és az irha felső rétege	Bullák – alapjuk rózsás, nedves	Hiperszenzitív, légmozgásra is fájdalmas	1–2 hét alatt heg nélküli gyógyulás konzervatív kezelés mellett
II/2. fokú mély másodfokú	Az epitheliumon túl az irha mély reticularis rétegére is ráterjed	Hólyagos, a hólyagalap vöröses vagy márványosfehér	Kevésbé fájdalmas	3 héten túl gyógyul heggel, gyakran műtét szükséges
III. fokú teljes vastagságú	A hám és a teljes irharéteg elhalása mellett a subcutan réteget is érinti	A sebalap gyöngyházfényű, pergamenszerű	Érintésre, tűszúrásra érzéketlen	Korai műtét szükséges

1. ábra: II/1. fokú égési sérülés

2. ábra: II/2. fokú égési sérülés

3. ábra: III. fokú égési sérülés

valamint a késleltetett és nem szakszerű első ellátás (6).

Az égés mélysége

A vékonyabb bőr miatt ugyanaz a hőfok és hatástartam mélyebb szövetkárosodást okoz, mint felnőttnél, és a behatás megszűnése után a károsodás súlyosbodhat. Felnőttnél 70 °C-os, kisgyermeknél már 55–60 °C hőhatás létrehoz azonnali súlyos ártalmat és bőrkárosodást. Ez a jelenség a Moritz-féle hőmérséklet/expozíciós idő összefüggés Diller-féle korrekciójával (9–10 °C, 3–4 °F) fejezhető ki (4). Az égési sérülés mélység szerinti súlyossági osztályozását az *1. táblázat* tartalmazza. Az *1., 2.* és *3. ábra* különböző súlyosságú égési sérüléseket mutat be.

Az égés kiterjedésének patofiziológiai jelentősége

Súlyosság és várható kimenetel szempontjából az egyik meghatározó tényező az égés kiterjedése (10). Felnőtteknél 15, gyermekeknél 10%-ot meghaladó kiterjedés esetén súlyosnak kell tekinteni az égési sérülést (6).

- A lokális termikus traumát kísérő szisztémás patofiziológiai folyamatok intenzitása függ az égési sérülés kiterjedésétől.
- Fiatal gyermek testtömeghez viszonyított testfelszíne többszöröse a felnőttének (10 kg: kb. 0,5 m^2, 70 kg: 1,7 m^2). A relatíve nagy testfelszínen nagyobb a hővesztés.
- Az akut folyadék-/plazmavesztés mértékét az égés mélysége mellett befolyásolja a kiterjedés is. Az első 24 órai folyadékigény kiszámításakor az égési felszín nagyságát is figyelembe vesszük.

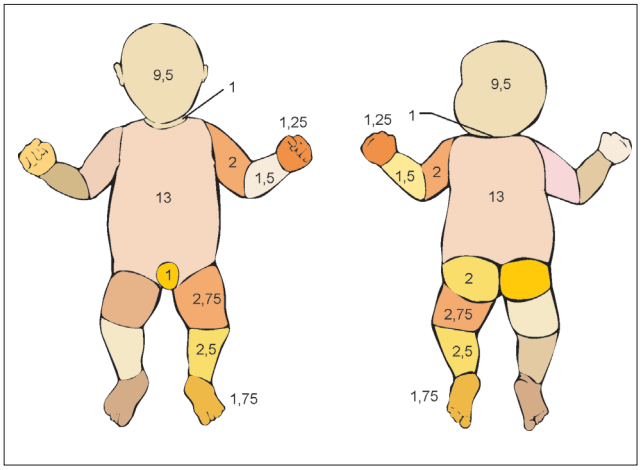
Az égési sérülés kiterjedésének megítélése/becslése (1, 3, 4, 6)

Egészséges gyermekek fejlődése során folyamatosan változnak a testméretek, és az egyes testtájak részesedése a teljes testfelszínből. Ezért az égés %-os kiterjedésének meghatározásánál figyelembe kell venni a sérült életkorát (8, 9, 13).

- Wallace-féle „9”-es szabály: csak 12–15 éves kor felett alkalmazható,
- 12 éves kor alatt a Browder–Lund-séma használható *(2. táblázat* és *4. ábra)*,
- tenyér-módszer: gyors megítélést tesz lehetővé – a tenyér az ujjakkal életkortól függetlenül az össztestfelszínnek kb. 1%-át teszi ki,

2. táblázat: A testtájékok %-os részesedése a teljes testfelszínből a gyermekkor egyes szakaszaiban (8)

	Újszülött	3 év	6 év	≥12 év
Fej	18%	15%	12%	6%
Törzs	40%	40%	40%	38%
Felső végtag	16%	16%	16%	19%
Alsó végtag	26%	29%	32%	36%



4. ábra: Az egyes testtájékok teljes testfelszínhez viszonyított %-os aránya csecsemőkorban (8)

- a testfelszín nomogram segítségével is meghatározható a testsúly és testmagasság ismeretében.

Az elektromos sérülés, áramütés, villámcsapás jellegzetességei (10)

- Az elektromos sérülés, áramütés, villámcsapás következményei az áramerősségtől függően különbözőek:
  - 300–400 μA: bizsergés,
  - 1 mA: fájdalom, a végtag elrántása,
  - 10 mA: tetania, képtelenség szabadulásra,
  - 100 mA: kamrafibrilláció lehetséges,
  - 1 A: égési sérülés, kiterjedt szövetpusztulás,
  - 1000 A, magasfeszültség: súlyos égés, végtagelvesztés,
  - 12 000 A, villám: súlyos égés, végtagelvesztés, coma.

- A szövetroncsolás mindig súlyosabb a felszínen látható égésnél, mert az áram a neurovascularis hüvelyek mentén terjedve a bőr mély rétegeiben is károsodást okoz.

- Az ellátás speciális szempontjai a következők:
  - a myo- és haemoglobinuria veseelégtelenséget okozhat, ezért nagyobb a folyadékigény, és a cél óradiuresis: 2 ml/kg/h,
  - az izomparalysis miatt gyakran szükséges korai légzéstámogatás,
  - a jobb túlélési esély miatt hosszabb ideig végezzük a reszuszcitációt,
  - a tág, fénymerev pupilla nem mérvadó az agyhalál megállapításában, és az újraélesztés felfüggesztésében, mivel az áramütés által okozott átmeneti izomparalysis következménye is lehet,
  - a kompartment-szindróma korai fasciotomiát (escharotomiát) igényel az érintett végtag keringésének mielőbbi helyreállítása érdekében,
  - minden áramütést szenvedett gyermek égési központba szállítandó.

A csecsemőkori égési sérülések megelőzése

Az égési sérülés potenciálisan megelőzhető baleseti inzultus. Csecsemőknél kizárólag a felnőtt elégtelen felügyelete, gondatlansága, vagy szándékos bántalmazása miatt lép fel. Leghatékonyabb megelőzés a szülők, felnőttek edukációja. Különböző területeken, illetve tevékenységek során kell gondolni a gyermekek védelmére, mint például: fürdetéskor, a konyhában, napsütésben, gépkocsiban, párásításkor, nyílt láng és szikra esetén, forró készülékek, elektromos vezetékek, vegyszerek közelében (1, 14, 15).

A legfontosabb szempontok és teendők

- *Fürdetéskor:*
  - a csecsemő egy pillanatra sem maradjon felügyelet nélkül a kádban,
  - soha ne hagyjuk magára a fürdőszobában,
  - kádba tétel előtt mindig ellenőrizzük a fürdővíz hőmérsékletét saját csuklónkkal vagy könyökünkkel,
  - a gyermeket a lehető legtávolabb helyezzük el a kádban a csapteleptől, és ne engedjük azzal játszani.

- *A konyhában:*
  - csecsemő ne tartózkodjon a konyhában/főzőfülkében,
  - ne vegyük ölbe a kisgyermeket, amikor étkezünk, teázunk, kávézunk és főzünk,
  - ügyeljünk arra, hogy a gyermek ne juthasson addig az ételhez, amíg az nem hűlt le étkezésre alkalmas hőmérsékletre,
  - tűzhelyen lévő edények fogantyúját, nyelét fordítsuk olyan irányba, hogy a kisgyermek ne érje el, ne tudja megfogni és lerántani,
  - a kávés, teás, kakaós csészéket, kávéfőzőt, vízforralót az asztal, illetve a konyhai pult szélétől távol helyezzük el úgy, hogy az alatta lévő abrosz se legyen elérhető vagy lerántható,
  - az elektromos vezetékek és készülékek ne legyenek hozzáférhetők a gyermek számára.

- *Napsütésben:*
  - 12–16 óra között ne vigyük a gyermeket közvetlen napfényre,
  - öltöztessük UV-szűrő ruházatba,
  - mielőtt napra visszük, legalább 30 perccel korábban kenjük be bőrét magas faktorú, UVA-és UVB-sugárzástól védő fényvédő krémmel,
  - napsütésben adjunk a gyermekre széles karimájú kalapot és napszemüveget,

- gondoljunk arra, hogy napégés még felhős időben és árnyékban is előfordulhat, ha a gyermek víz közelében van,
- legyen nálunk mindig folyadék, és gyakran kínálgassuk a kiszáradás elkerülésére!

- *Gépkocsiban:*
  - mielőtt beültetjük, ellenőrizzük az autóülés és a biztonsági öv hőmérsékletét,
  - öltöztessük fel a gyermeket,
  - soha ne hagyjuk magára a gépkocsiban,
  - gondoskodjunk az autó árnyékolásáról!

- *Párásításkor:*
  - csak hideg párologtató oldatot használjunk,
  - helyezzük a párologtatót a padlóra,
  - figyeljünk a zsinór és az elektromos aljzat elérhetetlenségére!

- *Védelem nyílt láng és szikrák ellen:*
  - az öngyújtókat és a gyufákat gyermekektől elzárva tartsuk,
  - ne hagyjunk égő cigarettát a hamutartóban,
  - ne dohányozzunk gyermekünk jelenlétében,
  - tartsuk távol a kandallóktól, a grillezőktől, és a fatüzelésű kályháktól, bográcsozás, avarégetés kapcsán kicsapódó lángtól, kerti tüzelés során az akár még másnap is forró hamutól,
  - kerüljük a tűz gyorsítását célzó olajokat!

- *Forró készülék érintése, nekiesés:*
  - ne hagyjuk a gyermeket egyedül a forró készülékek közelében (pl. sütőajtó, fűtőtest, vasaló, kandalló, fényforrások),
  - mindig húzzuk ki a készülékeket az áramkörből használat után!

- *Elektromos vezetékek meghúzása:*
  - tartsuk az elektromos vezetékeket a bútorok mögött,
  - tanítsuk meg a gyermeket, hogy ne játsszon elektromos vezetékkel,
  - az elektromos csatlakozókat lássuk el érintésvédelemmel, hogy ne dughassa bele ujját, vagy tárgyakat,
  - használjunk biztonsági kimeneti fedeleket!

- Vegyszerek (lefolyó tisztító, mosogatószer, mosószer, lúg, sav stb.) bőrrel való érintkezése:
  - tartsuk az összes vegyszert zárt szekrényben!

Summary

Characteristics of thermal burn injuries in infants and children

Borbála Mikos, Ruzsena Bene, Erika Kostyál, Zsolt Somogyvári, János György Velkey; Bethesda Children´s Hospital

Although burn injuries among infants are quite rare, they require a case-by-case assessment in every occasion because of the relatively large body surface area, the differing body proportions of infants, and the high risk of rapid progression.
With regards to outcome, the size and depth of the thermal burn, comorbidity, the intensity of the systemic reaction, the time-window of initial treatment and even professionalism are determinative factors.
The latter cannot work without the knowledge on age-specific anatomical and physiological characteristics, pathophysiology and pre-hospitalization tasks.

KEYWORDS burn center, burn depth, burn extents, electrical injury, systemic inflammatory reaction

Irodalom

1. Bene R. A gyermekkori égés sajátosságai. Gyermekgyógyászat 2010; 61(4-5): 138-143.
2. Barrow R, Spies M, Barrow L, et al. Influence of demographics and inhalation injury on burn mortality in children. Burns 2004; 72:30.
3. Joffe MD. Emergency care of moderate and severe thermal burns in children. www.uptodate.com
4. Boulger C, Retzinger A, Weman H. Pediatric Burns: Current Standard for Assessment and Management 2013. https://www.reliasmedia.com/articles/63382-pediatric
5. Guidelines for the Management of Paediatric Burns. Women's and Children's Hospital 2010. http://www.wch.sa.gov.au/services/az/divisions/psurg/burns/documents/burns_guidelines.pdf
6. Management of Burns. WHO Surgical Care at the District Hospital 2003. www.who.int/surgery/publications/scdh_manual/en/
7. Kraft R, Herndon DN, Al-Mousawi AM, et al. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. Lancet 2012, 379:1013-1021.
8. Oliver RI, de la Torre JI. Burn Resuscitation and Early Management. https:// emedicine. medscape.com/article/1277360-overview
9. Mikos B. A csecsemők és gyermekek anatómiai és élettani sajátosságai. In: Ujhelyi E (szerk.). A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata. Medicina Zrt., Budapest, 2014, 23-37.
10. Mikos B, Kostyál E. Égésbetegség. In: Ujhelyi E (szerk.): A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2014, 571-579.
11. Szűcs A. Betegvizsgálat a sürgősségi ellátásban. In: Goschler Á, Krivácsy P, Szűcs A (szerk.). Sürgősségi gyermekellátás – Az első órák teendői. Szent Márton Gyermekmentő Szolgálat Közhasznú Alapítvány, Budapest 2015, p. 28-39.

12. Ujhelyi E. Shock. In Ujhelyi E. (szerk.): A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata. Budapest, Medicina, 2014, 326-47.
13. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med 2017; 45:1061–1093.
14. Burns: Degrees, treatment, and prevention. www.babycenter.com/0_burns-degrees-treatment-and-prevention_11239.bc
15. Burn Prevention: Infant and Toddler. www.nationwidechildrens.org/family-resources-education/health-wellness-and-safety-resources/helping-hands/burn-prevention-infant-and-toddler

Útravaló tudnivaló

- Csecsemőknél és kisgyermekeknél azonos hőfokú és hatástartamú termikus trauma mélyebb szövetkárosodást okoz, mint felnőtteknél, a vékonyabb bőr és intenzívebb szisztémás gyulladásos reakció miatt. Az elektromos égés mindig kiterjedtebb a felszínen látható égésnél, mert az áram a neurovascularis hüvelyek mentén terjedve a bőr mély rétegeiben is károsodást okoz.
- Ebben az esendő korcsoportban a kórlefolyást és kimenetelt súlyosbítja a magas fiziológiás percventiláció és a kicsi légutak miatt gyakoribb és súlyosabb légúti károsodás.
- A légutak nyitottságát veszélyeztető gégeoedema légúti égés nélkül is felléphet, a légúti nyálkahártyát is érintő generalizált kapillárisáteresztés, valamint az agresszív folyadékreszuszcitáció miatt.
- A súlyos égési sérülés a legagresszívebb traumás inzultus, ugyanakkor edukációval potenciálisan megelőzhető.

Tesztkérdések

1. Jelölje meg a helyes állítást! Az égési sérülés kiterjedésének meghatározása az alábbiak szerint történik:
a) csecsemőknél a Wallace-féle „9”-es szabály szerint
b) 12 éves kor alatt a Browder–Lund-sémával
c) prehospitális gyors tájékozódásra a tenyér-módszerrel kizárólag felnőtteknél
d) minden életkorban a Wallace-formulával

2. Mely tényező csökkenti a szövetkárosodás másodlagos kiterjedését?
a) a kapillárisbarrier károsodása miatt az interstitialis térbe történő folyadékshift
b) a hőhatás által okozott kollagéndenaturáció
c) a nagyfokú katecholaminaemia
d) a korai shocktalanítás

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 zsírsejtek élettana: A fehér zsír barnítás és a barna zsír szerepe a termogenezisben. Új lehetőség az elhízás kezelésében

Ságodi László dr.[1], Almási Andrea dr.[2], Kiss-Tóth Emőke dr.[1]

[1] Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Preventív Egészségtudományi Tanszék, Miskolc (Igazgató: Kiss-Tóth Emőke dr.)

[2] Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Velkey László Gyermek-egészségügyi Központ, Miskolc (GYEK Szakmai Vezető Testületének elnöke: Simon Réka dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Ságodi László dr.
3524 Miskolc, Adler Károly u.6.
E-posta: sagodilaszlo@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A kutatási eredmények egyre inkább tisztázzák a zsírszövet biológiáját és annak szerepét az elhízás és a hozzátársuló metabolikus rendellenességek kialakulásában. A közelmúltban végzett egérmodell és humán vizsgálatok azt mutatják, hogy a termogenezissel rendelkező barna és bézs zsírszövetre ható beavatkozások hatásosak lehetnek az elhízás és a hozzátársuló rendellenességek kezelésére. A barna és bézs zsírsejtek energiafelhasználásának aktiválása ígéretesnek tűnik az elhízás, az inzulinrezisztencia és más metabolikus betegségek kezelésében. E terápiás lehetőségek alkalmazása a barna és bézs zsírsejtek kialakulásának és működésének részletes megértését igényli.

KULCSSZAVAK elhízás, barna zsírszövet, bézs zsír, termogenezis, zsírszöveti fejlődés

Bevezetés

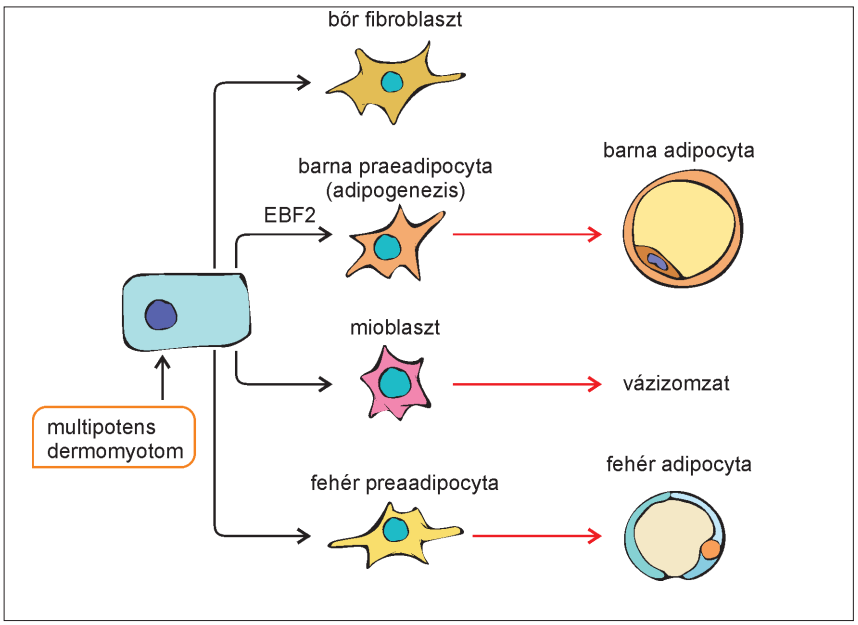
Az elhízás globális közegészségügyi probléma. Számos betegség kockázati tényezője, pl. a 2-es típusú cukorbetegség, a szív-érrendszeri megbetegedések és a rák (1). Az elhízás akkor fordul elő, amikor az energiabevitel meghaladja az energiafelhasználást, ami a zsírszövet túlzott növekedését okozza. Az elhízás előrehaladtával a zsírszöveti hypertrophia (növekszik az adipocyták mérete) és hyperplasia (az adipocyták számának növelése) révén gyarapszik. Normális élettani viszonyokban a zsírszövet triglicerid formájában energiát tárol, hogy szabad zsírsavak szabaduljanak fel (lipolízis). Az elhízott gyermekeknél a fehér zsírszövetben előforduló anyagcserezavarok hozzájárulnak az inzulinrezisztencia patogeneziséhez és a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásához (2, 3). Elhízottak zsírsejtjei kevésbé reagálnak az inzulinra, és magasabb a bazális mennyiségű zsírsavkibocsátásuk. A zsírsejtek inzulinrezisztenciája növeli a lipolízist, a szabad zsírsavak vérbe jutását, ami a máj- és a vázizomzat ectopiás zsírlerakódásához vezet. Célunk az eddigi kutatási eredmények összefoglalása az elhízás elleni terápiás lehetőségek segítése érdekében.

Adipocyták fajtái

Emlősökben a zsír morfológiai megjelenése alapján fehér (WAT) és barna (BAT) zsírszövetet különítenek el. A WAT az energiatárolás elsődleges helye, nagyrészt egy unilokuláris zsírcseppet tartalmazó adipocytákból áll. A barna adipocyták több kisebb zsírcseppet tartalmaznak, mitokondriumban gazdag, és bőséges idegekkel és erekkel vannak ellátva. A barna zsírsejtek feladata az energiafelhasználás és hőtermelés. A rágcsálókban a BAT a törzs és a nyak felső elülső oldalán elhelyezkedő depókban, valamint subscapularis és cervicalis régiókban találhatók (3). A barna zsírsejtek a termogén funkcióját a belső mitokondriális membránjában lévő szétválasztó fehérje-1 (UCP1) közvetíti. A szétkapcsoló fehérje egy protoncsatorna, hatására a protonok visszaáramlanak a mitokondrium mátrixába. Ez által az oxidatív foszforiláció és a terminális oxidáció szétkapcsolódik, az ATP termelés elmarad, viszont nagy mennyiségű hő termelődik a mitokondriumokban a nem remegő termogenezis során (4). A barna zsírszövet nem remegő termogenezis kapcsolatban áll a remegéses vázizom termogenezissel és olyan környezeti ingerekre reagál, mint a hideg és zsírban gazdag kalóriadús étrend (5). Régen úgy gondolták, hogy csak rág-

csálók és emberi újszülöttek rendelkeznek barna zsírsejtekkel. Közelmúltban azonban felismerték a 18F-fluorodeoxiglükóz pozitron emissziós tomográf (FDG-PET) vizsgálattal, hogy a BAT a felnőtt emberekben is jelen van, különösen a nyaki régióban. A metasztázisok kimutatására használt radioaktív glukóz gyakran alkotott „forró helyeket" (hot spots), melyek glükóz felvételre utaltak (6). Ezek a foltok nem metasztázisok, hanem BAT depozitumok.

Az utóbbi években a fehér és barna zsírszövet mellett számos tanulmányban kimutattak UCP1 pozitív, bőséges mitokondriummal rendelkező zsírsejteket a fehér adipocyták között, amelyek nagyon hasonló tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a barna zsírsejtek (6, 7). E sejteket „bézs" vagy „brite" -nek nevezték el. A klasszikus fehér adipocyták között létező bézs adipocyták nyugalomban nem aktiválják a barna zsír programot, morfológiailag nem különböznek a szomszédos fehér adipocytáktól. Indukció hatására azonban pl. β-adrenerg agonisták vagy PPARγ (peroxiszóma proliferátor aktivált receptor γ) aktivitás esetén UCP1-t expresszálnak, mint a barna adipocyták és fokozzák a termogenezist (8, 9). A fehér adipocytákkal ellentétben a barna és bézs adipocyták arra specializálódtak, hogy az energia egy részét elégessék az adaptív termogenezisnek nevezett folyamatban. Néhány azonos tulajdonság ellenére a barna és bézs adipocyták nagyon különböző tulajdonságokkal is rendelkeznek. A bézs sejtek rágcsálókban és emberi csecsemőkben a WAT-ban, különösen a szubkután depókban jelenek meg, BAT tipikusan az interscapularis régióban található (4, 10). Másik különbség a barna és bézs adipocyták között a fejlődési eredetük. A klasszikus barna adipocyták vázizomsejtekkel közös Myf5 + (miogén faktor 5) dermomiotomális prekurzorokból származnak (7, 10). A bézs adipocyták feltételezhetően MYF5-negatív sejtvonalból származnak, pontos eredete azonban továbbra is tisztázatlan. A rágcsálókban végzett sejtsor nyomon követési vizsgálatok eredményei nem egységesek. A prekurzor modell szerint bézs adipocyták különálló progenitor sejtpopulációból származnak (11). Más elméletek szerint az érett fehér adipocyták megfelelő ingerekre bézs adipocytákká transzdifferenciálódnak (12). Jelenleg nem eldöntött, vajon a bézs sejtek a fehér zsírszövet transzdifferenciálódásából vagy más preadipocyta sejtvonalból származnak (13, 14).

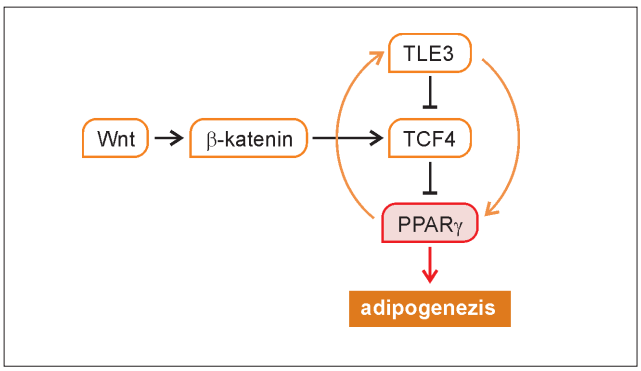


1. ábra: A multipotens sejtpopulációból a bőr, a vázizom, a barna és a fehér adipocyták fejlődése. EBF2 a barna praeadipocytákra hat. BMP7-expresszió aktiválja az EBF2-t. A barna adipocyta differenciálódását EBF2, PRDM16, C / EBPβ és ZFP516 specifikusan szabályozzák. A TLE3 fontos szerepet játszik a fehér zsír specifikus differenciálási program vezetésében.

Zsírsejtek differenciálódása

A barna és fehér adipocyták prekurzor sejtekből származnak. A multipotens prekurzor sejtek egy része a fejlődés korai szakaszában a paired box protein 7 (Pax7), Engrailed-1 (En1) és miogén faktor-5 (Myf5) transzkripciós faktort expresszál és a mesenchymális őssejtek praeadipocytákká válnak (első fázis). Adipogenezis második fázisa a differenciálódás, ahol a preadipocyták érett adipocytákká fejlődnek. Ahhoz, hogy a Myf5+ sejtvonal prekurzorok barna praeadipocytákká fejlődjenek korai B-sejt faktor-2 (EBF2) transzkripciós faktorra van szükség (13, 15). Az EBF2-expresszió elindítja az adipogén elkötelezettséget és nem expresszálódik más fejlődési sejtvonal sejtjeiben (izom, bőr). Az EBF2 aktiválásában valószínűleg kulcsszerepet játszik a csont morfogén fehérje 7 (BMP7) [6]. A további differenciálódás a transzkripciós események kaszkádjából áll. Különböző anyagcsere-ingerekre adott válaszban a PPARγ számos kofaktorral különálló transzkripciós komplexeket képez a specifikus jelátvitel biztosítására. A barna zsírsejt további fejlődését számos tényező befolyásolja: PPARγ, PRDM16 (PR domén tartalmú 16), C / EBP-β (enhancer kötőfehérje β), EHMT1 (hiszton-lizin-metil-transzferáz) és ZFP516 (zinc finger protein 516) (16). Ezen transzkripciós komplex szükséges ahhoz, hogy a prekurzor sejtek barna / bézs

termogén, energiafelhasználó adipocytákká váljanak *(1. ábra)*. A fehér zsír specifikus differenciálási program vezetésében a TLE3 (transzducinszerű enhanszer fehérje 3) fontos szerepet játszik. A PPARγ és a Wnt jelátvitel az adipogenezis fő pozitív és negatív szabályozója. A PPARγ a transzkripciós programot stimulálja, a Wnt / β-katenin / TCF4 jelátviteli útvonal gátolja az adipogenezist. A TLE3 fokozza a PPARγ-aktivitást, és ez által a célgének adipogenezisét stimulálja. Ugyanakkor a TLE3 antagonizálja a β-katenin által a praeadipocytákban bekövetkező TCF4 (T-sejt 4. faktor) aktiválódást. TLE3 kettős funkciója, az aktiváló és gátló transzkripciós komplexek kialakulásával segíti az adipogenezis programot (17, 18). Wnt jelátvitel szabályozhatja a zsírszaporodást az energiatárolási igényeknek megfelelően *(2. ábra)*.



2. ábra: TLE3 aktiválja PPARγ-t és gátolja Wnt / β-katenin / T-sejt 4. faktor (TCF4) jelátviteli útvonalat és ez által fokozza az adipogenezis transzkripciós programot.

Az adipocyták olyan speciális sejtek, amelyek trigliceridek formájában tárolják a felesleges energiát, és endokrin szervként szisztémás energia homeosztázist befolyásoló adipokineket szekretálnak. WAT hormonokat és citokineket szekretál, mint például a leptint és az adiponektint, és más hormonokat, melyek szabályozzák a táplálkozást és az anyagcserét (2). A barna zsírszövetnek a krónikus anyagcsere-betegségek elleni védelemben, hagyományosan a glükóz és a lipidek termogenezisében van döntő szerepe. Ugyanakkor a barna zsírsejtekben is szekretálódnak adipokinek vagy batokinek (19). Ennek bizonyítékai túlnyomórészt egér és patkány vizsgálatokból származnak. A BAT átültetése diabéteszes vagy elhízott egerekbe jelentősen javította a vércukorszintet, a WAT okozta gyulladást és a szisztémás adipokin profilt (20). BAT-ból származó, hideg expozíció indukálta lipokin, a 12,13-dihidroxi-9Z-oktadecénsav (12,13-diHOME), elősegíti a BAT aktiválását (21). Az FGF21 (21 fibroblaszt növekedési faktor) és az izom eredetű irizin hormonok additív hatással vannak a termogenezisre (6, 22). Az FGF21 többféle úton szabályozza az energia-anyagcserét, fokozza a WAT barnulását és a lipoprotein katabolizmust (6). Továbbá csökkenti az édességek utáni vágyat, következésképpen csökkenti a szénhidrát felvételét.

Lehetőségek, javaslatok

A zsír endokrin szervként való felismerése nagymértékben hozzájárult az elhízás kialakulásában szerepet játszó molekuláris mechanizmusok tisztázásához. Utóbbi években tisztázták a barna zsír működését szabályozó molekuláris útvonalakat, továbbá az energiafelhasználásra képes bézs sejtek jelenlétét a fehér zsírszövetben. A barna zsírsejtek aktivitását vagy UCP1-pozitív bézs sejtek indukálását (fehér zsírsejtek barnítását) elősegítő gyógyszerek vagy egyéb tényezők alkalmazása hasznos eszköz lehet az elhízás és hozzátársuló szövődmények elleni terápiában. A rágcsálókban a BAT aktiválását fokozó β_3-agonisták embernél nem bizonyultak hatásosnak. Egyedül a mirabegron gyógyszernél igazolták a barna adipocyták termogenezisének fokozását (23). A nem csípős kapszaicin analógok növelik a termogenezist, de lényeges zsírcsökkenés nem kíséri. 18 évesnél idősebbeknél alkalmazható glükagonszerű peptid-1 (GLP1) receptor agonista liraglutid jelentős súlyvesztést eredményez. Tisztázatlan azonban, hogy késleltetett gyomorürítés és étvágycsökkentés okozta súlycsökkentésben szerepel-e termogenezist fokozó hatása (24). A csont morfogén fehérjék, különösen a BMP7 és a BMP8b alkalmazása is felmerül a BAT aktivitására, illetve a fehér zsír barnítására (6). Klinikai vizsgálatok vannak az FGF21-analógok humán anyagcsere-betegségben való hatásosságának és biztonságosságának tisztázására. Az intenzív kutatások eredményeként várható a közeljövőben olyan PPARγ-aktivitást fokozó részleges agonisták kifejlesztése, amelyek elősegítik a PPARγ-jelátvitel előnyeit káros mellékhatások nélkül. Az elhízás és a hozzákapcsolódó metabolikus szövődmények kezelésében azonban nemcsak a termogenezist kell figyelembe venni, hanem a központi étvágyszabályozást is. Végül, alapvetően fontos a kalóriaszegény étrend, a rendszeres testmozgás az elhízás gyakoriságának csökkentése érdekében.

Summary

Physiology of Fat Cells: The role of white fat browning and brown fat in thermogenesis

Ságodi L[1], Almási A[2], Kiss-Tóth E[1]; [1] University of Miskolc Faculty of Health, Department of Preventive Health Sciences, Miskolc; [2] Borsod-Abaúj-Zemplén County Central Hospital and University Teaching Hospital, Children medical Center of Velkey László, Miskolc

Research results increasingly clarify the biology of adipose tissue and its role in the development of obesity and associated metabolic disorders. Recent mouse model and human studies have shown that interventions that affect the thermogenesis of brown and beige adipose tissue can be effective in treating obesity and associated disorders. Activating the energy consumption of brown and beige fat cells seems promising in the treatment of obesity, insulin resistance and other metabolic diseases. Applying these therapeutic options requires a detailed understanding of the development and function of brown and beige fat cells.

KEYWORDS obesity, brown adipose tissue, beige fat, thermogenesis, adipose tissue development

Irodalom

1. Ilyés I, Erhardt É, Mendl E, et al. Gyermek- és serdülőkori elhízás: a gyermek-alapellátás teendői. Gyermekgyógyászat. 2019; 70:39-54.
2. Heindel JJ. History of the Obesogen Field: Looking Back to Look Forward. Front. Endocrinol., 2019 https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00014.
3. Walden TB, Hansen IR, Timmons JA, et al. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012; 302:E19–E31.
4. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Guertin DA. Emerging complexities in adipocyte origins and identity. Trends in Cell Biology. 2016; 26:313–326.
5. Kiefer FW. Browning and thermogenic programing of adipose tissue. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30: 479–85.
6. Kiefer FW. The significance of beige and brown fat in humans. Endocr Connect. 2017; 6:R70-R79.
7. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol. 2014; 10:24-36.
8. Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, et al. UCP1 UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. Cell Rep. 2013; 5(5):1196-203.
9. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. Cell metab. 2014; 19:810–820.
10. Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P. Brown and beige fat: physiological roles beyond heat generation. Cell Metab. 2015;22: 546–559.
11. Wang QA, Tao C, Gupta RK, et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. Nat Med. 2013;19:1338–1344.
12. Lee YH, Petkova AP, Konkar AA, et al. Cellular origins of coldinduced brown adipocytes in adult mice. FASEB J. 2015;29:286–299.
13. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Sparks CA, et al. PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors. Cell metab. 2012; 16:348-362.
14. Grigoraş A, Amalinei C, Balan RA, et al. Adipocytes spectrum - From homeostasia to obesity and its associated pathology. Ann Anat. 2018;219:102-120.
15. Wang W, Kissig M, Rajakumari S, et al. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014; 111:14466–14471.
16. Dempersmier J, Sambeat A, Gulyaeva O, et al. Cold-inducible Zfp516 activates UCP1 transcription to promote browning of white fat and development of brown fat. Mol Cell. 2015; 57:235–246.
17. Christodoulides C, Lagathu C, Sethi JK, et al. Adipogenesis and WNT signalling. Trends Endocrinol Metab. 2009; 20:16-24.
18. Villanueva CJ, Waki H, Godio C, et al. TLE3 Is a Dual-Function Transcriptional Coregulator of Adipogenesis. Cell metab. 2011; 13:413-27.
19. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M. Brown adipose tissue as a secretory organ. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13:26–35.
20. Liu X, Zheng Z, Zhu X, et al. Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. Cell Res. 2013; 23:851–854.
21. Lynes MD, Leiria LO, Lundh M, et al. The cold-induced lipokine 12,13-diHOME promotes fatty acid transport into brown adipose tissue. Nat Med. 2017; 23:631–637.
22. Halmos T, Suba I. Az izommunka során keletkező hormonhatású anyagok szerepe az anyagcserében és az inaktivitási betegségek megelőzésében. Magyar Tudomány. 2015; 15:470-477.
23. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, et al. Activation of human brown adipose tissue by a beta3-adrenergic receptor agonist. Cell Metab. 2015; 21:33–38.
24. Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. Obesity Rev. 2017; 18:86–98.

Útravaló tudnivaló

- A barna és bézs zsírsejtek energiafelhasználásának aktiválása ígéretesnek tűnik az elhízás, az inzulinrezisztencia és más metabolikus betegségek kezelésében.
- Az elhízás elleni küzdelemben felismerték a termogenezist fokozó„barnítószereket". A barnítószerek lehetnek genetikai manipulációk, környezeti tényezők vagy természetes, vagy gyárilag előállított szerek.

Tesztkérdések

1. A barnazsírsejtek aktivitása és bézs adipocyták indukciója
a) hatásos az elhízás elleni kezelésben
b) csökkenti a termogenezist és a hőtermelést
c) ATP termelést fokozza
d) csökkenti az energiafelhasználást és a testsúlyt
e) csökkenti a zsírsejtek UPC-1 expresszióját

2. Adipogenezist a PPARγ és a transzkripciós faktorok C / EBP-család tagjai koordinálják. Ez a központi transzkripciós hálózat minden típusú zsírsejtben működik. Mely állítás igaz?
a) TLE3 fehérzsír szelektív kofaktor, amely lipid tároló génprogramért felelős.
b) TLE3 a termogenikus fenotípus egyik induktora.
c) EHMT1 és a EBF2 kofaktor gátolja a barnazsír gének indukcióját.
d) PPARγ / PRDM16 / PGC1α komplex biztosítja a fehérzsír génprogramot.
e) A barna adipocytákban nagyobb a TLE3 expresszió, mint a fehér adipocytákban.

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!

KÖNYVAJÁNLÓ

Endokrin betegségek a gyermekkorban, szerzők: Dr. Péter Ferenc, Dr. Blatniczky László, Dr. Halász Zita, Dr. Muzsnai Ágota

Semmelweis Kiadó, 2019

A gyermekkori endokrinológiai betegségekkel foglalkozó orvosok számára nem könnyű feladat a gyakran megjelenő, új ismeretek naprakész követése, s ezek beépítése a mindennapi gyakorlati munkába. Jól emlékszem Péter Ferenc professzor úr szerkesztésében a „Gyermekendokrinológia algoritmusokkal" című kézikönyv megjelenésére 1995-ben, amikor e témakör iránt érdeklődő, kezdő orvosként nagy örömmel vettem kezembe a kötetet, s munkám során számos alkalommal adott támpontot a mindennapokban.
Az „Endokrin betegségek gyermekkorban" kézikönyv, a 2010-ben megjelent „Gyermekendokrinológia" második, átdolgozott kiadása, ami jelenleg 11 fejezetet tartalmaz, melyek megírásában négy olyan szerző vett részt, akiknek kapcsolata többévtizedes múltra tekint vissza, ahogy a szerzői előszóban is olvasható. Mindannyiuk a gyermekendokrinológia hazai és nemzetközileg is ismert, nagy szakmai tapasztalattal rendelkező képviselői, gyakorló orvosok és többségük e témakör kutatója is.
A könyv fejezeteinek tárgyalása során a szerzők, rövid elméleti bevezetőt követően, a hangsúlyt a gyakorlati kérdésekre, diagnosztikára, differenciáldiagnosztikára és terápiára fektették. A fejezetek jól áttekinthető ábrákat és táblázatokat tartalmaznak, ötvözve ezzel az algoritmusok hasznosságát és a legfontosabb újdonságokat a mindennapi gyakorlat szempontjából, valamint a lényegre törő szemléletmóddal jelentős támpontot kínálnak a gyermekendokrinológiával foglalkozó szakembereknek. A nemi differenciálódás zavarairól szóló fejezet a legjobb példa erre, azaz az ebben a fejezetben olvasható táblázatok és algoritmusok nagymértékben segítik e betegségek megértését, és időben történő felismerését.
Bár a diabetológia és obezitológia lassan külön tudományággá válnak, de a legtöbb gyermekgyógyászati centrumban a diabeteses és kövér gyermekeket a mai napig a gyermekendokrinológus Kollégák látják el, ezért is fontos, hogy e kézikönyvben is kaptak külön fejezetet e témák, melyek népegészségügyi problémát is jelentenek. Minden fejezet részt követően megtalálhatók a legfontosabbnak tartott irodalmi hivatkozások.
A „Endokrin betegségek gyermekkorban" kézikönyv hasznos gyakorlati segítség és útmutató minden gyermekendokrinológusnak, gyermekgyógyásznak, egyetemi és PhD-hallgatónak, valamint mindazoknak, akik orvosi munkájuk során találkoznak olyan betegekkel, akiknek ellátása a gyermekgyógyászati endokrinológia tárgykörébe tartozik.

Dr. Erhardt Éva PhD, med. habil.

Folyton beteg ez a gyerek – egy primer immunhiány története*

Varga Ágnes dr., Simon Réka dr., Onozó Beáta dr., Kosaras Éva dr., Kelemen Ágnes dr.

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc (GYEK Szakmai Vezető Testületének Elnöke: Simon Réka dr.)

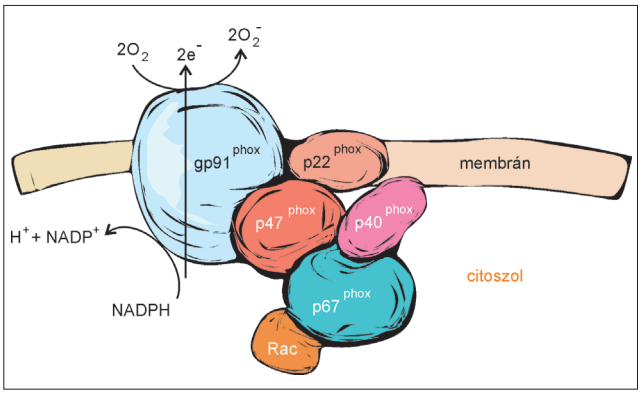
LEVELEZÉSI CÍM:
Varga Ágnes dr.
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.
E-posta: agnes.vargadr@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A krónikus granulomatosus betegség (CGD) a phagocytasejtek oxidáz enzimrendszerének defektusa következtében létrejövő primer immunhiányos betegség, melyet a gennykeltő baktériumokkal és gombákkal szembeni védekezőképesség hiánya jellemez. A kórokozók visszatérő gennyes fertőzéseket, granulomákat okozhatnak a nyirokcsomókban, a belső szervekben és csontokban. A betegség jellemzően a kisgyermekkorban manifesztálódik. A leggyakoribb az X-kromoszómához kötött, recesszív öröklésmenet, de autoszomális recesszív öröklődésű formák is ismertek. A betegség definitív terápiája az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció. Esetismertetésünkben egy jelenleg 5 éves fiúgyermek visszatérő lázas infekciók kapcsán indult kivizsgálását és kezelését mutatjuk be.

KULCSSZAVAK krónikus granulomatosus betegség, allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció, autoimmun haemolyticus anaemia

Bevezetés

A krónikus granulomatosus betegség (CGD) a veleszületett immunitás ritka zavara, melynek lényege a phagocytasejtek csökkent vagy hiányzó NADPH-oxidáz-aktivitása. Emiatt a granulocyták és a mononuclearis phagocytasejtek nem képesek az extracelluláris térből felvett oxigént toxikus metabolitokká redukálni, ezáltal hiányzik a kórokozók, elsősorban a kataláz-pozitív baktériumok és a gombák elölésének a képessége, de a vírusok elleni immunválasz megtartott. A betegség incidenciáját tekintve 1/200 000–250 000 közé tehető (1). A betegség jellemzően kisgyermekkorban kezdődik, de felnőttkorra is áthúzódhat, ritkán ekkor manifesztálódik (2, 4-6). A NADPH-oxidáz komplexet alkotó enzimrendszer (gp91phox, p47phox, p22phox, p67phox, p40phox) *(1. ábra)* mutációi alapján X kromoszómához kötött és autoszomalis recesszív formák különíthetők el. Az X-hez kötött formáért a gp91phox enzimet kódoló *CYBB* gén mutációja (Xp21.1) a felelős, amely az esetek 70%-ában fordul elő (2). A CGD klinikai megjelenésének a spektruma széles, esetenként hasonlíthat autoinflammatorikus kórképekhez, de a gyulladásos eltérések jelentkezhetnek enyhe formában is. A betegség X-hez kötött recesszív formája sokkal súlyosabb formában és korábbi életkorban jelentkezik, mint az autoszomális recesszív változatok (1, 6). A CGD-re jellemző a már kora csecsemőkortól jelentkező, visszatérő szeptikus lázas állapotok,



1. ábra: NADPH-oxidáz komplexet alkotó enzimrendszer
Forrás:
https://www.semanticscholar.org/paper/A-Role-for-NADPH-Oxidase-in-Antigen-Presentation-Gardiner-Deffit/36941276955bdaa233be6aee44931aeed15507e8/figure/0

* FIGYEK 2019, Immunológia/Infektológia Szekciójának nyertese.

gennyes gyulladások, tályogok. Az infekciók érinthetik a tüdőt (pneumonia), a nyirokcsomókat (lymphadenitis), a májat (abscessus), a csontot (osteomyelitis) és a bőrt (abscessus vagy cellulitis). A visszatérő gyulladások helyén granulomák alakulnak ki, melyek következményes szervi diszfunkciót, obstruktív tüneteket okoznak főleg az urogenitális és a gasztrointestinális rendszerben (3). A CGD-s betegek körében a tápcsatornát érintő panaszok (hasi fájdalom, gyarapodási zavar, hányinger, hányás, hasmenés, szájnyálkahártya aphthák) és elváltozások (obstrukciót okozó granulomák, perianalis tályog, fissuraképződés) a leggyakoribbak (7). Így különösen fiatal életkorban induló gyulladásos bélbetegség gyanúja esetén mindig gondolni kell CGD lehetőségére is (8). A leggyakoribb kórokozók között az *Aspergillus* spp., *Staphylococcus aureus, Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Nocardia* spp. és a Salmonella törzsek szerepelnek (9). A krónikus granulomatosis diagnózisa a phagocyta-oxidázok aktivitásának mérésén alapul, melyet a nitrobluetetrazolium (NBT) vagy a dihydrorhodamin- (DHR) teszt elvégzésével lehet meghatározni. Amennyiben az oxidatív brust a teszttel nem indukálható, szükséges a genetikai vizsgálat elvégzése. A korai diagnózis felállítása a morbiditás és a mortalitás szempontjából mindenképp fontos (8-9,13). A CGD kezelése az élethosszig alkalmazott antibiotikus és antimikotikus szerek alkalmazásából áll. A trimetoprime-sulphamethoxazol és vori/itrakonazol profilaxis, illetve a heti háromszor subcutan adagolt interferon kezelés az enyhébb lefolyású, elsősorban AR öröklődésű esetekben hatásos (10-12), azonban a betegség definitív terápiája az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció. A transzplantáció sikeressége nagyban függ a diagnózis időpontjától és a tünetek jellegétől, ugyanis a granulomák megjelenése előtt, aktív gyulladásmentes periódusban végzett transzplantációt követően lényegesen jobbak a túlélési mutatók (13), egyes tanulmányok szerint a korai transzplantációval a CGD-s gyermekekre jellemző növekedésbeli elmaradás is megszűntethető (14,15).

Esetismertetés

Anamnesztikus adatait tekintve, betegünk zavartalan terhességet követően, 38. gestatiós hétre született meconiumos magzatvízből. Már születését követően láthatóak voltak a bőrén színes gombostűfejnyi pustulosus bőrelváltozások, melyek miatt Koraszülött Osztályon antibiotikum-kezelésben (ampicillin/sulbactam, gentamycin) részesült. Hat hónapos korától kezdődően, átlagosan havonta–kéthavonta, időnként kiütéssel járó lázas betegségek miatt igényelt több alkalommal alapellátásban antibiotikumos kezelést. Első kórházi ellátást igénylő betegsége 2,5 éves korában zajlott. Háziorvosa által elindított antibiotikus kezelésre (cefprozil, ceftriaxon) nem reagáló ismétlődő lázas állapot, hasi fájdalom hátterében pneumonia igazolódott. Laboratóriumi paraméterek közül emelkedett CRP-érték (125,29 mg/l) és leukocytosis (15,1G/l) emelhető ki. Cefuroxim, clarithromycin kezelés mellett klinikailag gyógyult, gyulladásos értékei regrediáltak. Egy héttel emittálását követően láza és hasmenése jelentkezett. Felvételi fizikális státusza és laboratóriumi értékei (CRP:122,22 mg/l, Fvs: 19,98 G/l, neutrophil: 84%) szeptikus állapotot jeleztek. Hemokultúrából *Staphylococcus epidermidis* és *Aerococcus* species, székletéből *Pseudomonas aeruginosa* tenyészett ki. A többszörösen váltott, kombinált antibiotikumos kezelés (amoxicillin/klavulánsav, ceftriaxon, meropenem, vancomycin, metronidazol, azithromycin) mellett gyó- gyult, jó általános állapotban bocsátottuk otthonába. Egy hét tünetmentes periódust követően újra belázasodott, illetve hasi fájdalma jelentkezett, melynek hátterében phlegmonosus appendicitist és következményes peritonitist tártak fel a Gyermeksebészeti Osztályon. CRP-értéke (198,89 mg/l), fehérvérsejtszáma (16,6 G/l, neutrophil: 75%) ismételten bakteriális infekcióra utalt. Appendectomiát követően, ceftriaxon, brulamycin, metronidazol kezelés mellett gyógyult. Hospitalizációja alatt több alkalommal történt infektológiai, gasztroenterológiai és immunológiai szakvizsgálata, kivizsgálását elindítottuk. Ezt követően nagyobb kórházi kezelést igénylő betegsége nem zajlott, azonban havonta, kéthavonta jelentkező lázas epizódok változatlanul megjelentek, melyekhez időnként nyirokcsomó-megnagyobbodás, kiütés, nyálkahártyafekélyek társultak. Szabályos mintát a lázak és a kísérő tünetek megjelenésében nem észleltünk. Az immunológiai kivizsgálása során humoralis immunstátuszából korának megfelelő IgG- és IgM-értékek mellett jelentősen emelkedett szérum- IgA- (580 mg/dl) szint volt kiemelendő. A lázas periódusok alatt kifejezett gyulladásos aktivitást észleltünk, amely a láz megszűntével mérséklődött, azonban teljesen nem normalizálódott. Felmerült autoinflammatorikus szindróma is (elsősorban hiper-IgD), amelyet az emelkedett szérum-amiloid-A- (67,9 mg/l) szint, szérum-IgD- (146 U/ml) szint emelkedése is alátámasztott, azonban a vizeletmevalonsav-ürítése negatív volt, mind a lázas időszak alatt, mind a tünetmentes periódusban. További immunológiai vizsgálatai során a phagocytafunkció két alkalommal sem mutatott megfelelő aktivitást. A genetikai vizsgálat: a *CYBB* gén defektusát írta le, azaz a CGD X-hez kötött formáját igazolta (*Kalmár Tibor* dr., Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ). Ezzel

párhuzamosan történt betegünk gasztroenterológiai kivizsgálása. Hasfájás, szájban jelentkező aphthák, vashiányos anaemia, enteritises tünetek, fogyás miatt felmerült gyulladásos bélbetegség lehetősége. Székletmikrobiológiai vizsgálattal kórokozót nem sikerült identifikálnunk. Széklet-kalprotektin vizsgálata egy alkalommal mutatott emelkedettséget (84 µg/l, 67 µg/l, 239 µg/l). A panendoszkópos vizsgálata során sem az endoszkópos kép (a colon teljes hosszában aphthosus laesiók), sem a hisztológia nem volt típusos gyulladásos bélbetegségre, ezért az eltérést az immungenetikai eltérések ismeretében CGD-colitisnek tartjuk. A diagnózist követően a beteg cotrimoxazol és itraconazol profilaxisban részesült. Interferon kezelés elindítása céljából az ilyenkor szükséges formanyomtatványok megküldése a hivatalos szervek felé megtörtént. Mivel a CGD definitív terápiája az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció, a Gyermek Nemzeti Haemopoeticus Őssejt Tanszplantációs Bizottság engedélyét követően, családi donor hiányában megindult a nemzetközi donorkeresés. Kivizsgálását osztályunkon komplettáltuk, mely során a mellkas HR-CT- és hasi MR-felvételeken granulomaképződés nem ábrázolódott. Szabályos dekontaminálló kezelést követően steril boxba helyeztük, az aktuális ESID/EBMT irányelv alapján mieloablatív, redukált toxicitású, fludarabin, treosulfan és ant-thymocytaglobulin alapú kondicionáló kezelésben részesült cyclosporin és mycophenolat-mofetil GvHD profilaxis mellett. 2018.11.22-én HLA identikus (10/10-es egyezésű) amerikai férfi donortól származó 6,35 x 10^8/tskg TNC (total nucleated cell) tartalmú feretizált csontvelővel a transzplantáció megtörtént. A cytopeniás időszakban lényeges szövődményt nem láttunk, lázas infekciója nem zajlott, GvHD megjelenését nem észleltük. A graft megtapadását G-CSF adása nélkül a +24. napon észleltük. STR-vizsgálat alapján vérképzése kizárólag donor típusú. Graftja jól működik. 2019. januárjában és áprilisában elküldött phagocytafunkciós tesztjei normális eredményt mutattak. A transzplantációt követő +148. napon soron kívül került felvételre néhány napja észlelt sárgaság, ismétlődő hányások, fáradékonyság, hőemelkedések miatt. Felvételi statusából enyhe icterus, sápadt bőrszín emelhető ki. Laborparamétereiben hemolízisre utaló emelkedett szérumbilirubin- (102,4 µmol/l) és LDH- (1705 U/l), valamint csökkent haptoglobinszinteket (<7,88), súlyos fokú anaemiát (4,1 g/dl) és kifejezett retikulocytosist (202‰) mértünk, gyulladásos értékei nem utaltak infekcióra. Vércsoport szerológiai eredménye alapján vércsoportja nem meghatározható, direkt Coombs és enzimreaktív panantitest-pozitív. Hemolízise a vércsoportváltással nem volt magyarázható. Szérum-PCR-vizsgálattal EBV-, CMV- és adenovírus-fertőzést kizártunk. Hasi ultrahangon hepatosplenomegaliát észleltek. Mindezek alapján poszttranszplantációs autoimmun haemolyticus anaemia diagnózisát véleményeztük, melynek kiváltó oka egyenlőre ismeretlen. Az irodalmai adatok alapján a poszttranszplantációs autoimmun haemolyticus anaemia gyakrabban fordul elő a nem malignus hematológiai esetek transzplantációját követően (16). A betegség kezelése megegyezik az egyéb okból kialakult autoimmun haemolyticus anaemia kezelésével. Betegünknél a nagy dózisú szteroid és IVIG kezelés hatástalannak bizonyult, hemolízise nem csökkent, így az irodalmi adatokat áttekintve sirolimus kezelést kezdtünk (17). Hemolízise egy hét terápiát követően fokozatosan mérséklődött, hemoglobinértéke egyenletesen emelkedett, retikulocytaszáma csökkent. Ápolása első hetében gravis anaemiája miatt vitális indikációval 4x1 E szűrt, irradiált, választott vörösvértest-koncentrátumot kapott szövődménymentesen. Átmeneti egyensúlyi időszakot követően a kombinált immunszuppresszív kezelés (szteroid, sirolimus) ellenére 2019. június közepétől ismét aktív a hemolízise, hemoglobinértéke lassan csökkent. Kimérizmusa regresszív, vérképzése donor túlsúlyúvá vált. Celluláris immunstátuszában még csökkent CD4 abszolút szám (108/µl), illetve alacsonyabb B-sejt-szám (223/µl) látható. 2019. júliusában összesen 1,5 g/tskg intravénás immunglobulin készítményt is kapott, emellett szteroid és sirolimus adagolásában többszöri dózismódosítás történt. A fenti terápia hatására hemolízise és retikulocytaszáma lassan csökkent, hemoglobinértéke emelkedett. Jelenleg újra remisszióban van, így egyelőre szoros gyermekhematológiai ellenőrzés mellett döntöttünk. Amennyiben a jelenlegi terápia mellett hosszú távon nem tudjuk egyensúlyban tartani a gyermek hemolízisét a későbbiekben rituximab vagy egyéb monoklonális antitest kezelés bevezetése is szóbajön.

Következtetések

Összességében elmondható, hogy a krónikus granulomatosus betegség a veleszületett immunitás ritka zavara, melynek lényege a phagocytasejtek csökkent vagy hiányzó NADPH-oxidáz aktivitása, ennek következtében a gennykeltő baktériumokkal és gombákkal szembeni védekezőképesség hiányzik. A reaktív oxigéngyökök csökkent képződése a NFκB fokozott expresszióját eredményezi a neutrophil granulocytákban, amelynek következménye az inflammoszóma folyamatos aktivációja, amely az állandóan emelkedett gyulladásos paraméterek jelenlétét magyarázza (18). A CGD-re jellemző a már kora csecsemőkorban jelentkező, visszatérő lázas állapotok, gennyes gyulladások és következ-

ményes granulomaképződés. A CGD-s betegek körében a tápcsatornát érintő panaszok és elváltozások a leggyakoribbak a légúti rendszer visszatérő gyulladásai mellett. Esetünkben a prezentációs tünetek az immunrendszer regulációs zavarát vetették fel, de a tünetek alapján gyulladásos bélbetegség is felmerült. Betegünk csupán a tüdőgyulladás és a korai életkorban jelentkező, súlyos tünetekkel járó appendicitis miatt igényelt kórházi ellátást. Granulomaképződést viszont nem észleltünk. A diagnózis felállításában a phagocyta-oxidázok aktivitásának mérése segített. Hiányzó válaszreakció esetén a genetikai vizsgálat egyértelműen alátámasztja a diagnózist. Az enyhébb lefolyású esetekben hatásos az élethosszig alkalmazott infekció profilaxis, azonban betegség definitív terápiája az allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció. A transzplantáció hosszú távú szövődményei között ritkán előfordulhat autoimmun haemolyticus anaemia. Mivel az óvodáskorú gyermekek körében évente akár 6–10 alkalommal is jelentkezhet lázzal társuló vírusos megbetegedés (19) és egy-egy epizód hossza egy hétig is elhúzódhat, nem meglepő a szülők aggodalma, hogy folyton beteg az ő gyermekük. A Jeffrey Modell Foundation meghatározása alapján azonban néhány figyelemfelkeltő jel *(1. táblázat)* esetén mindig gondolnunk kell az immundiszfunkció lehetőségére (20).

1. táblázat: 10 figyelmeztető jel, mely felveti primer immunhiány lehetőségét [Forrás: JMF kritérium rendszere primer immunhiányra (18)]

1. 2 vagy több középfülgyulladás egy éven belül
2. 2 vagy több súlyos sinusitis egy éven belül
3. Eredménytelen antibiotikum kezelés (2 vagy több hónap)
4. Növekedésbeli elmaradás
5. 2 vagy több tüdőgyulladás egy éven belül
6. Visszatérő, mélyre terjedő bőr-, vagy belszervi tályog
7. Perzisztáló szájpenész vagy a bőr gombás fertőzése
8. Intravénás antibiotikum szükségessége
9. 2 vagy több súlyos mélyreterjedő fertőzés, sepsist is beleértve
10. Családban primer immunhiányos állapot

Summary

This kid is constantly sick - the story of a primary immunedeficiency

Ágnes Varga MD, Borsod-Aaúj-Zemplén County Central Hospital and University Teaching Hospital, Children Medical Center of László Velkey, Miskolc

Chronic Granulomatous Disease (CGD) is a primary immunedeficiency disorder due to a defect in the phagocytic cell oxidase enzyme system, characterized by a lack of defense against bacteria and fungi. Pathogens can cause recurrent purulent infections and granulomas in the lymph nodes, internal organs and bones. The disease typically manifests in infancy. The most common is the recessive inheritance linked to the X chromosome, but autosomal recessive inheritance is also known. The definitive therapy for the disease is allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. In this case, we present the investigation and treatment of a 5-year-old boy with recurrent febrile infections.

KEYWORDS chronic granulomatous disease, allogeneic haemopoietic stem cell transplantation, autoimmune haemolytic anemia

Irodalom

1. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. Medicine. 2000; 79:155–169.
2. Chung AG, Cyr MM, Ellis AK. Newly diagnosed chronic granulomatous disease in a 44 year old male presenting with recurrent groin cellulitis and colitis. Allergy Asthma Cin. Immunol. 2013; 9(1):9.
3. Huang A, Abbasakoor F, Vaizey CJ. Gastrointestinal manifestations of chronic granulomatous disease. Colorectal Dis. 2006; 8: 637–644.
4. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. Clin Exp Immunol. 2008; 152(2):211–218.
5. Martire B, Rondelli R, Soresina A, et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with Chronic Granulomatous Disease: an Italian multicenter study. Clin Immunol. 2008; 126(2):155–164
6. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS ONE. 2009; 4(4):e5234.
7. Marciano BE, Rosenzweig SD, Kleiner DE, et al. Gastrointestinal involvement in chronic granulomatous disease. Pediatrics. 2004; 114(2):462–468.
8. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. Adv. Ther. 2017; 34(12):2543-2557.
9. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis. 2015; 60(8):1176–1183.
10. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. J Infect Dis. 1990; 162(3):723–726.
11. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. N Engl J Med. 2003; 348(24):2416–2422.

12. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. Clin Infect Dis. 2004; 39(5):692–699.
13. Goździk J, Pituch-Noworolska A, Skoczeń S, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as therapy for chronic granulomatous disease – single centre experience. J Clin Immunol. 2011; 31(3):332–337.
14. Soncini E, Slatter MA, Jones LB, et al. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. Br J Haematol. 2009; 145(1):73–83.
15. Cole T, Pearce MS, Cant AJ, et al. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132(5):1150–1155.
16. Faraci M, Zecca M, Pillon M, et al. Autoimmune hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: an Italian multicenter experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2014; 20:272–278.
17. Park JA, Lee HH, Kwon HS, et al. Sirolimus for Refractory Autoimmune Hemolytic Anaemia afer Allogeneic Hamatopietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literatur Review of the Treatment of Post-Transplant Autoimmune Hemolytic Anaemia. Trnsfus Med Rev. 2016; 30(1):6-14.
18. Brown KL, Bylund J, MacDonald KL, et al. ROS-deficient monocytes have aberrant gene expression that correlates with inflammatory disorders of chronic granulomatous disease. Clin Immunol. 2008; 129(1):90.
19. Tulassay T: Klinikai Gyermekgyógyászat, 1. kiadás. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016
20. Modell V, Gee B, Lewis DB, et al. Global study of primary immunodeficiency diseaes (PI) – diagnosis, treatment and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. Immunol Res. 2011; 51(1):61-70.

Útravaló tudnivaló

- A CGD-re jellemző a már kora csecsemőkorban jelentkező, visszatérő lázas állapotok, gennyes gyulladások és következményes granulomaképződés.
- Különösen fiatal életkorban induló gyulladásos bélbetegség gyanúja esetén mindig gondolni kell CGD lehetőségére is.
- A haemopoeticus őssejt-transzplantáció hosszú távú szövődményei között ritkán előfordulhat autoimmun haemolyticus anaemia.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás igaz a CGD-re?
a) Fiatal életkorban manifesztálódik
b) Visszatérő lázas infekciók jellemzik
c) Leggyakrabban a légúti és a gasztrointesztinális rendszer érintett
d) Allogén haemopeticus őssejtátültetéssel gyógyítható
e) Mindegyik

2. Melyek a CGD terápiás lehetőségei?
a) Antibiotikus és antimikotikus profilaxis
b) Interferon kezelés
c) Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció
d) Granulomák, tályogok sebészeti kezelése
e) Mindegyik

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

Leptospira-fertőzés gyermekkorban

Polgár Dóra dr., Mosdósi Bernadett dr., Nyul Zoltán dr.
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika
(Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Polgár Dóra dr.
7623 Pécs, József Attila utca 7.
E-posta: polgar.petra@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS 16 éves fiú betegünk napok óta tartó láz, fejfájás, hányás miatt került felvételre. Laboratóriumi vizsgálatai emelkedett akut fázis markereket, enyhe fokú anaemiát, emelkedett transzaminázértékeket mutattak, vizeletében mikroszkópos haematuria volt észlelhető. Tenyésztéses vizsgálatokkal a klinikai képet és laboratóriumi eltéréseket magyarázó kórokozó nem igazolódott. Parenterális folyadékpótlás, fájdalomcsillapítás, illetve empirikusan indított antibiotikumkezelés mellett panaszai néhány nap alatt szűntek, laboratóriumi eltérései fokozatosan regrediáltak. Szerológiai vizsgálatai Leptospira-fertőzést igazoltak. Jelen esetismertetésünk kapcsán összefoglaljuk a leptospirosis jellegzetességeit és fel szeretnénk hívni a figyelmet e ritka, de aluldiagnosztizált fertőző betegségre.

KULCSSZAVAK láz, retrobulbaris fejfájás, hepatitis, leptospirosis

Esetismertetés

A 16 éves fiú betegünket szeptemberben öt napja tartó, elhúzódó láz, ez alatt néhány alkalommal jelentkező hányás, temporalis és részben retrobulbaris, hullámzó hevességű fejfájás, nem kielégítő per os bevitel miatt vettük fel klinikánkra. Anamnézisében krónikus megbetegedés vagy korábbi lényeges megbetegedés nem szerepelt. Háziorvosa felvételét megelőzően 2 nappal per os azithromycin kezelést indított. Felvételekor fizikális vizsgálata során sápadt bőrt, hűvös akrákat, enyhe fokú dehidráció jeleit, hyperaemiás-hólyagos garatfalat, felfelé tekintés során jobb szem fájdalmat, alhasi nyomásérzékenységet panaszolt, neurológiai kórjele nem volt. Laboratóriumi eredményeiben emelkedett gyulladásos aktivitás (We: 50 mm/ó; CRP 111,7 mg/l), transzaminázértékek (GOT 164 U/l; GPT 140 U/l; gGT:127 U/l) és enyhe fokú anaemia (Hgb: 125 g/l) volt észlelhető. Rutin vizeletvizsgálata mikroszkópos haematuriát mutatott. Felvétele napján folyadékterápiát, fájdalomcsillapító adását igényelte. Mikrobiológiai mintavételeket követően ceftriaxon kezelést indítottunk. Garatleoltásából *Streptococcus agalactiae* tenyészett ki, vizeletleoltás és hemokultúra steril volt. A mellkasröntgen negatív eredményt adott. A megkezdett antibiotikus, illetve tüneti terápia mellett a 2. naptól láztalanná, folyadékbevitele megbízhatóvá vált, fájdalma fokozatosan megszűnt. A 3. ápolási naptól az ekkor felmerülő leptospirosis alapos gyanúja miatt per os Doxycyclin adására tértünk át. Iniciális szerológiai vizsgálatai korábban átvészelt EBV-fertőzést mutattak; cytomegalovírus-, hantavírus-, nyugat-nílusi vírus, Leptospira-, Coxiella-szerológia negatív. A két hét múlva megismételt szerológiai vizsgálatai Leptospira-pozitivitást (*L. borgpetersenii serovar javanica* és *L. interrogans serovar pomona* – agglutinációs teszt) igazoltak. A fertőzés epidemiológiájával kapcsolatban terhelő anamnézisre nem derült fény. Kontroll laboratóriumi eredményei 2 hét alatt normalizálódtak, vesefunkciója mindvégig megtartott volt. Későbbi utánkövetése során tartósan panasz- és tünetmentes volt.

Megbeszélés

Esetünkben a temporalis és retrobulbaris fejfájdalom, a szisztémás bakteriális fertőzés jelei, a transzaminázérték emelkedése és pozitív vizeletlelet vetette fel a leptospirosis lehetőségét, amelyet a megismételt szerológiai vizsgálat bizonyított. A klinikai megjelenés az első, leptospiraemiás fázisnak megfelelő volt, az enyhe kórlefolyásban szerepe lehetett az előzetes azithromycin kezelésnek is.

A leptospirosis világszerte előfordul, a trópusokon, szubtropikus régiókban a leggyakoribb zoonozisok egyike. Endémiás területeken az aszeptikus meningitis elsődleges oka. Becslések szerint globálisan évente több mint egy millió fertőzés fordul elő és ebből 60 000 halálos kimenetelű (1). Európában évente 600–1000 igazolt esetet jelentenek, amely 0,1 (0–0,9)/100 000 éves incidenciának felel meg. A legtöbb esetet a 24–64 éves korban jelentették, a férfi női arány 3,5:1-hez. A megbetegedésekre jellemző a júliustól októberig tartó szezonalitás (2). Magyarországon az elmúlt 10 évben átlagosan 16 esetet jelentettek (0,16/100 000/év), gyermekkori fertőzés sporadikusan fordul elő (3, 4). Mivel a fertőzés többségében szubklinikus vagy enyhe és a jelentett esetek 90%-a hospitalizált betegekre vonatkozik, a tényleges incidencia nagyságrenddel magasabb lehet (2).

A kórokozó a *Leptospira* nemzetségbe tartozó spirochaeta. A szerológiai vizsgálatokon alapuló korábbi taxonómiai klasszifikációt, amely a nemzetséget patogén (*Leptospira interrogans* >300 szerovariáns) és apatogén (*Leptospira biflexa* >60 szerovariáns) csoportra osztotta, a molekuláris genetikai módszerek átformálták. A kórokozó teljes genomjának analízise a *Leptospira* nemzetségen belül 28 patogén (P1) és intermedier patogén (P2), valamint 26 szaprofita (S1 és S2) fajt különít el (5). A baktérium legfontosabb rezervoárjai a rágcsálók, ezen belül az egerek, patkányok, de a vadon élő és háziállatok igen széles skáláját képes megfertőzni. A fertőzött állatok akár évekig ürítik a vizeletükkel a kórokozót, amely a talajba, vízbe kerülve, meleg éghajlaton hetekig életképes. Az emberi fertőződés többnyire közvetve, e közegekkel való érintkezés útján következik be; azonban közvetlen állatkontaktussal is írtak le megbetegedést. Az USA-ban és Európában is az átvitel lényeges láncszeme lehet a kutya. A leptospirosis mérsékelt égövi rizikótényezői a mezőgazdasági munka, állattenyésztés, szabadidős vízi sportok; különösen áradások, esőzések után jelentkezik esethalmozódás. A kórokozó a bőr, nyálkahártya apróbb sérülésein, kötőhártyán át jut a szervezetbe.

A fertőzés klinikuma igen változatos, a spektrum a tünetmentesen átvészelt infekción át az enyhe lefolyású és a súlyos, többszervi elégtelenséggel járó manifesztációkat öleli fel. A lappangási idő 5–14 nap, ez alatt a kórokozó feltehetően a májban szaporodik. A véráramba kerülő Leptospira ezután szisztémás vasculitist okoz, amely elősegíti a kórokozó szöveti penetrációját és felelős a variábilis klinikai képért. A betegség jellemzően két fázisban zajlik. A kezdeti septikaemiás fázis hirtelen kezdődik, hidegrázás, remittáló láz, fejfájás, hányinger, hányás, hasmenés, izomfájdalom és kötőhártya bevérzés tüneteivel. A fénykerüléssel és szemfájdalommal kísért nem purulens kötőhártya-gyulladás bevérzéssel (28–99%-ban) és a legfőképpen a vádlira és a lumbosacralis régióra lokalizálódó myalgia (40–97%-ban) kórjelző értékű tünetek. Előfordulhat köhögés, pharyngitis, nyirokcsomó-megnagyobbodás és hepatosplenomegalia; ritkábban átmeneti (praetibialis) kiütés, pneumonitis, carditis, arthritis. Esetenként bradycardia, hypotensio észlelhető. Ebben a szakaszban a kórokozó a véráramból, liquorból izolálható. A septikaemiás fázis 2–7 napig tart, ezután dől el, hogy a második, immun- vagy leptospiruriás fázis az enyhébb, az esetek >90%-ában előforduló anikterikus vagy a többszervi elégtelenséggel jellemzett súlyos (Weil-szindróma) formát ölti *(1. táblázat)*.

Az anikterikus leptospirosis általában rövid tünetmentes időszak után indul lázzal, hőemelkedéssel és kifejezett frontális, retrobulbaris fájdalommal, fénykerüléssel, melyek az aszeptikus meningitis, az anikterikus forma tipikus szervi manifesztációjának tünetei lehetnek. A mintegy 80%-ban fellépő liquoreltérések ellenére azonban csak az esetek felében vannak jelen meningealis izgalmi jelek. Encephalitis, neuroradiculitis sporadikusan előfordulhat. Hetekkel, hónapokkal a kezdet után immunmediálta, krónikus uveitis léphet fel. Az anikterikus forma általában egy hét alatt spontán gyógyul, elvétve tartós látáscsökkenés maradhat vissza.

A tünetes esetek kevesebb, mint 10%-ában előforduló ikterikus lefolyásnál (Weil-szindróma) a sep-

1. táblázat: A szimptómás Leptospira-fertőzés klinikai megjelenése és diagnosztikája (6, 7 után módosítva)

	Szeptikémiás fázis	Immunfázis
Anikterikus forma (90%)	Láz, fejfájás, hányás, izomfájdalom, conjunctivitis, conjunctiva bevérzés	Hőemelkedés, asepticus meningitis, uveitis
Ikterikus forma (Weil-betegség)		Icterus, proteinuria, haematuria, oliguria, isostenuria, veseelégtelenség, haemorrhagia, myocarditis
Direkt kórokozó-kimutatás	Vér, liquor	Liquor, vizelet, szövetek
Elkülönítő diagnosztika	Szepszis, Staphylococcus toxikus sokk szindróma, influenza, trichinellosis, brucellosis, salmonellosis, legionellosis, Q-láz, Kawasaki-szindróma, mononucleosis	Virális meningitisek, meningitis basilaris tuberculosa, szepszis, cholangitis, virális hepatitis, hantavírus-fertőzés

tikaemiás és az immunfázis közötti határ gyakran elmosódik, rossz prognózist vetít előre a korán megjelenő icterus. A 2. fázist a máj- és veseérintettség, valamint vérzéses diathesis tünetei uralják. A hepatopathiát a kifejezett direkt és indirekt hiperbilirubinaemia és ezzel szemben csak mérsékelten emelkedett transzaminázértékek jellemzik. Minden betegnek van veseérintettsége. A szérum-kreatinin, -ureanitrogén emelkedett, szérum-káliumszint gyakran alacsony (káliumvesztő vese), a vizeletben proteinuria, haematuria, cylindruria észlelhető. A progresszív vesebetegséget gyakran kíséri thrombocytopenia. A veseelégtelenség jellegzetesen nem oliguriás. Vérzéses pneumonitis jelentkezhet, amely akut respirációs distressz szindrómába mehet át; esetenként egyéb vérzéses manifesztációk is előfordulhatnak. A szívizom-érintettség jele az EKG-abnormalitás, de kongesztív szívelégtelenség ritka. Az 5–15%-os letalitás fő tényezője a veseelégtelenség, gyermekkorban a prognózis kedvezőbb.

A klinikai kép alapján felmerült gyanú igazolása direkt kórokozó kimutatással vagy szerológiai vizsgálattal történhet. A Leptospira-speciális festéssel vagy fáziskontraszt-mikroszkópos vizsgálattal vizualizálható, azonban ennek a módszernek az érzékenysége alacsony. Megbízhatóbb a kórokozó tenyésztése, amely azonban speciális táptalajt igényel, és több hetet vesz igénybe. Minden szempontból legalkalmasabb módszer a PCR-vizsgálat, amely gyors, megbízható és a tünetek megjelenésének első napjától használható, viszont költségesebb. Direkt kórokozó kimutatásra alkalmas minta a betegség első hetén a vérből, liquorból, a második héttől a vizeletből esetleg szövetekből nyerhető. A diagnózis felállítása általában szerológiai vizsgálattal történik. Antitestek már az 5. nap után megjelenhetnek. A gold standardnak tekintett és a különböző szerovariánsok kimutatására alkalmas mikroszkópos agglutinációs teszt (MAT) során a 4-szeres antitesttiter-emelkedés bizonyítja a fertőzést. A korai mintákban a keresztreagáló antitestek miatt a kórokozó szerovariánsok sokszor nem egyértelműen azonosítható, ez azonban egy későbbi szerológiai vizsgálattal tisztázható. ELISA-val elkülöníthetőek az IgM és IgG antitestek, azonban a teszt érzékenysége elmarad a MAT-tól. A leptospirosis elkülönítő diagnosztikájában a klinikai fázisok és manifesztáció függvényében a betegségeket széles skáláját kell mérlegelni *(1. táblázat)*.

Enyhe lefolyású betegségben tüneti kezelés elegendő. Súlyosabb esetben penicillin-G választandó, alternatívaként egyéb béta-laktám antibiotikumok (pl. ceftriaxon, amoxicillin), azithromycin vagy doxycyclin adható. A felnőttekre vonatkozó adatok szerint az antibiotikus kezelés megrövidíti a kórlefolyást, a kórokozóürítést, azonban nem befolyásolja a letalitást. Az antibiotikum hatásossága későn elkezdett kezelés esetén erősen csökken. Az antimikrobás kezelés kapcsán Jarisch–Herxheimer-reakció lehetőségével számolnunk kell (6-9).

Summary

Leptospira infection in childhood

Dóra Polgár; Department of Paediatrics, University of Pécs, Medical school, Hungary

A 16-year-old boy was presented with five days history of fever, headache, vomiting. His laboratory examinations revealed elevated acute phase reactants, anemia, moderately elevated liver enzymes and microscopic hematuria. No pathogen grew from bacterial cultures. He required fluid replacement and symptomatic therapy; empiric antibiotic treatment was initiated. His symptoms showed regression in the first few days, the laboratory abnormalities normalized in two weeks, as well. The serological investigations referred to Leptospira infection. The authors summarize the characteristics of the leptospirosis and would like to call attention to this uncommon, but underdiagnosed infectious disease.

KEYWORDS fever, retrobulbar headache, hepatitis, leptospirosis

Irodalom

1. American Academy of Pediatrics. Leptospirosis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics 2018: 508-511
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Leptospirosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2018.
3. Országos Epidemiologiai Központ. EPINFO. www.oek.hu
4. Hocsi M, Szűts P. Septicus gyermek kivizsgálása során felderített csoportos Leptospira-fertőzés. Gyermekgyógyászat 2004. 81-84.
5. Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus Leptospira through the prism of genomics. PLoS Negl Trop Dis. 2019; 13:e0007270
6. Levett PN. Leptospirosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of Infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. P. 2789-94
7. Davies HD, Rosenberg MB. Leptospira. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier 2011. P. 1023-1025
8. Szalka A. Leptospirosis. In: Nyerges G (szerk.) Infektológia. Springer 1992. 398-403
9. Hufnagel M, Knuf M. Leptospirose. In: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. DGPI Handbuch. 7. Aufl., Stuttgart: Thieme Verlag. 2018. S. 596-598.

Útravaló tudnivaló

- A Leptospira-fertőzés ritka, ugyanakkor aluldiagnosztizált zoonózis
- A kórlefolyás a betegség széles spektrumát öleli fel, a tünetmentesen átvészelt fertőzésektől a súlyos, esetenként fatális kimenetelű esetekig.
- Típusos formában két fázis, egy kezdeti septikaemiás és egy immunfázis különíthető el. A gyakoribb anikterikus immunfázis jellemző szervi manifesztációja a meningitis, míg a súlyosabb, ikterikus leptospirosis többszervi, elsősorban máj- és veseérintettséggel jár.
- A klinikai kép alapján felmerült gyanú igazolása direkt kórokozó kimutatással, illetve szerológiai vizsgálattal történhet.
- Leptospirosis gyanújelei esetén javasolt a tapasztalati antibiotikus kezelés elkezdése.

Tesztkérdések

1. Melyek a leginkább kórjelző tünetek, jelek a Leptospira fertőzés kezdeti fázisában?
a) Láz
b) Oliguria
c) Conjunctivalis belövelltség és bevérzés, myalgia
d) Icterus
e) Meningealis izgalmi jelek

2. A fertőzés igazolására igaz állítás
a) A betegség második hetétől vérből kimutatható a kórokozó
b) A tünetek kezdetén szerológiai vizsgálatokkal igazolható a fertőzés
c) A klinikai kép elegendő a diagnózis kimondására, általában nincs szükség laboratóriumi alátámasztásra
d) Az ELISA teszt a legérzékenyebb módszer a szerológiai vizsgálatok közül.
e) A második hét után vett vizeletmintából PCR-vizsgálattal felállítható a diagnózis

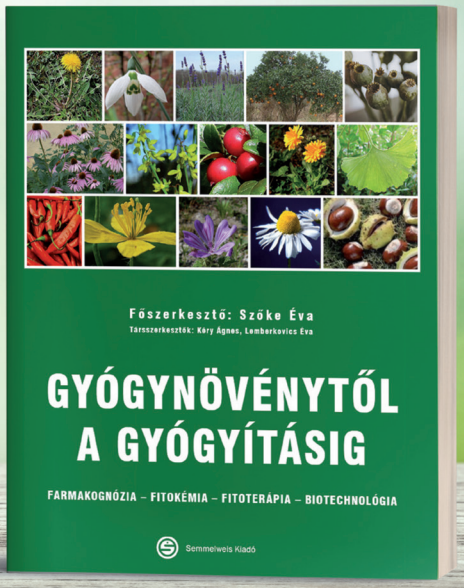
Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu.
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

Szőke Éva (főszerk.)
GYÓGYNÖVÉNYTŐL A GYÓGYÍTÁSIG
Farmakognózia – Fitokémia – Fitoterápia – Biotechnológia

Számos színes fénykép, didaktikus ábra, precíz leírás mutatja be a Kárpát-medence és a nagyvilág gyógynövényeit, azok használatát, a hatóanyagokat, a biológiailag aktív molekulák szerkezeti képletét és bioszintézisét, a kedvező vagy a mérgező hatások mechanizmusát.

Nemcsak egyetemi hallgatók, gyógyszerészek és orvosok, a szakképesítésben és a továbbképzésben résztvevők, hanem a gyógynövények iránt érdeklődő minden olvasó örömmel és haszonnal forgathatja e gondosan szerkesztett, igényes könyv lapjait.

Ára: 15 000 Ft helyett 12 000 Ft



www.semmelweiskiado.hu

Mycobacterium tuberculosis talaján kialakult artériás ischaemiás stroke

Apró Nóra dr. [1], Barsi Péter dr.[3], Kósik Nándor dr.[4], Kiss Viktória dr.[4], Kiss Gabriella dr.[4], Móser Judit dr.[2], Mellár Mónika dr.[2], Cserháti Helga dr.[2], Orbók Anna dr.[2], Solymár Natália dr.[2], Szamosújvári Judit dr.[2], Kovács Éva dr. [5], Vass Viktória dr.[6], Gács Éva dr.[7], Rosdy Beáta dr.[2]

[1] Észak – közép – budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Budai Gyermekkórház Neurológiai Szakambulancia, Budapest (Igazgató: dr. Takács Péter)

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

[3] Semmelweis Egyetem MR Kutató központ, Budapest (Igazgató: Rudas Gábor dr.)

[4] Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

[5] Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet CT és Intervenciós Radiológiai Osztály, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

[6] Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Patológia, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

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

LEVELEZÉSI CÍM:
Apró Nóra dr.
1125, Budapest, Diós árok 1-3
E-posta: noriapro@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Magyarországon a magas átoltottság következtében gyermekkorban igen ritkán találkozunk meningitis basilaris kórképével.
Esetismertetés: Az 1 éves német állampolgárságú gyermek lázas állapot, aluszékonyság, bal oldali végtaggyengeség miatt került felvételre. A koponya MR-vizsgálata a jobb arteria carotis interna ellátási területén szubakut ischaemiás stroke-ot igazolt, az MR-angiográfia cerebralis vasculitist valószínűsített. A liquor vizsgálata során kórokozót identifikálni nem tudtunk. Cerebralis vasculitis protokoll szerint megkezdett kezelés ellenére elveszítettük. Post mortem vizsgálat igazolta Mycobacterium tuberculosis kóroki szerepét.
Következtetés: Infekció talaján kialakuló gyermekkori ischaemiás stroke kapcsán Mycobacterium tuberculosis etiológiai szerepét is fel kell vetni. A megelőzés egyetlen lehetősége a BCG oltás.

KULCSSZAVAK gyermekkori artériás ischaemiás stroke, meningitis basilaris tuberculosa, szekunder cerebralis vasculitis

Bevezetés

A gyermekkori artériás ischaemiás stroke (AIS) hátterében évről évre növekvő gyakorisággal állapítható meg cerebralis vasculitis etiológiai szerepe (1). A központi idegrendszer ereinek gyulladása létrejöhet szekunder módon, más kórállapotok talaján vagy kizárólag az agyi ereket érintő primer központi idegrendszeri vasculitisként. Szekunder cerebralis vasculitis gyermekekben leggyakrabban infekció kapcsán vagy annak lezajlását követően alakul ki (2). A kiváltó ágensek között a *Mycobacterium tuberculosis* is szerepel. *Mycobacterium tuberculosis* okozta meningitis (TBM) talaján 5 közül 1 gyermeknél alakul ki szekunder cerebralis vasculitis (2).

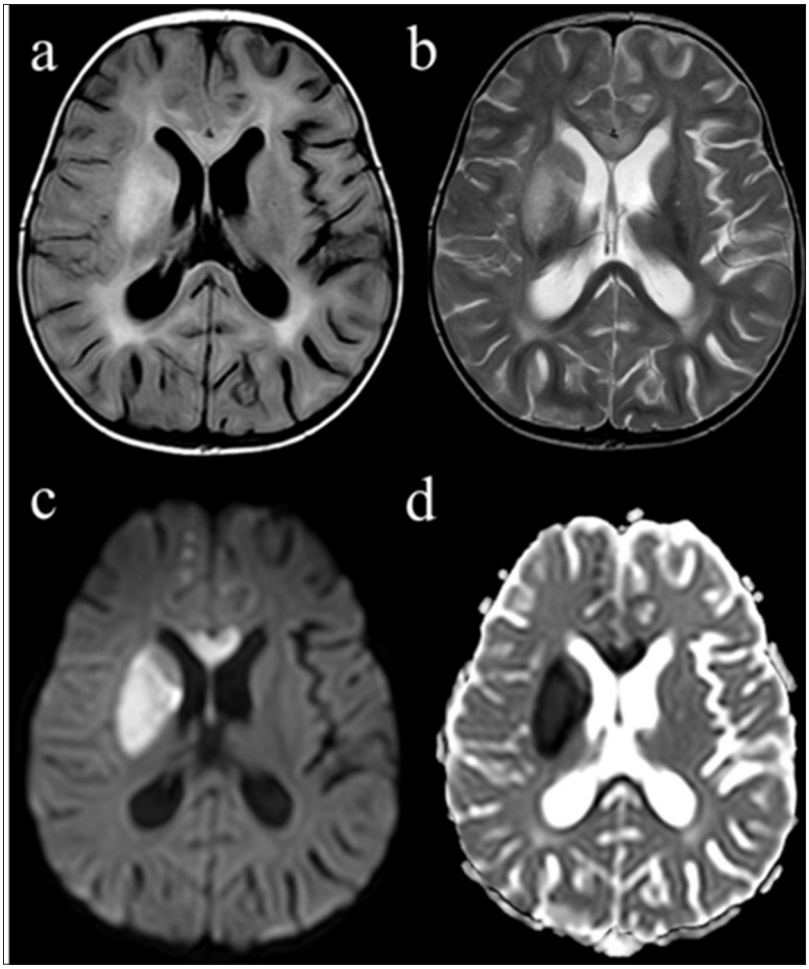
Esetismertetés

Az egyéves lánygyermek perinatalis anamnézisében terhelő adat nem szerepelt. Németországban született, az ott hatályos oltási rend alapján BCG oltásban nem részesült. Szomatikus és pszicho-

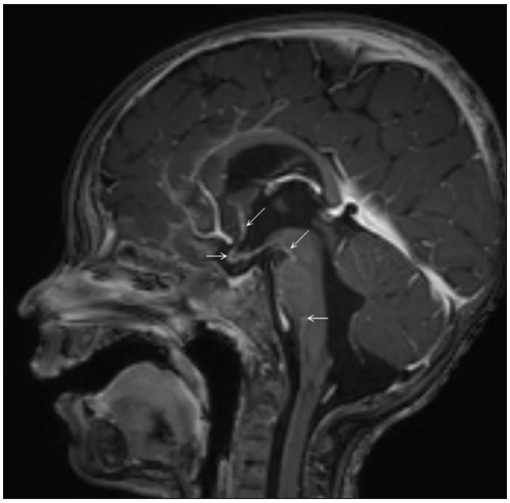
motoros fejlődése zavartalan volt. Betegsége két héttel felvétele előtt hányással, lázzal indult, mely tüneti terápia mellett átmenetileg javult, de naponta magasabb hőt mértek. Egy héttel később a gyermek bágyadttá vált, kevesebbet kommunikált, étvágytalanabb lett. Betegsége kezdetén laborparamétereiben eltérés nem szerepelt, kontroll vizeletvizsgálata húgyúti infekciót igazolt, emiatt per os antibiotikum-kezelést indítottak. Négy nappal felvétele előtt észlelték, hogy a bal kezét kevésbé használja, felültetve balra dőlt, elfekvővé, aluszékonnyá vált, lábra állni nem akart. Dehidráció miatt a területi kórházba került, ahol felborult elektrolit-háztartást és vércukorszintet észleltek. Korrekciót követően állapotromlás miatt kérték átvételét a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Intenzív Osztályára.

Érkezésekor a somnolens gyermeknél bal oldali centrális facialisparesist, bal oldali hemiparesist, visszatérő jobbra irányuló szemfixációt, kétoldali Babinski-pozitivitást, mindkét oldalon fokozott ínreflexeket észleltünk. A klinikai képnek megfelelően EEG-vizsgálata jobb oldalon életkoránál lassabb háttértevékenységet mutatott. Tudatzavar miatt intubálták, gépi lélegeztetés, ozmoterápia indult. A koponya MR-vizsgálata során a jobb arteria carotis interna (ACI) ellátási területén szubakut ischaemia igazolódott *(1. ábra/A)*. Leptomeningealisan egyenetlen kontrasztanyag-halmozás látszott, mely meningitis gyanúját felvetette *(1. ábra/B)*. Az MR-angiográfiás képeken többek között a jobb arteria cerebri media (ACM) főtörzsén, a jobb arteria cerebri anterior (ACA) eredésénél „gyöngyfüzérszerű" szűkület és egyenetlenség ábrázolódott, mely cerebralis vasculitis fennállását valószínűsítette *(1. ábra/C)*.

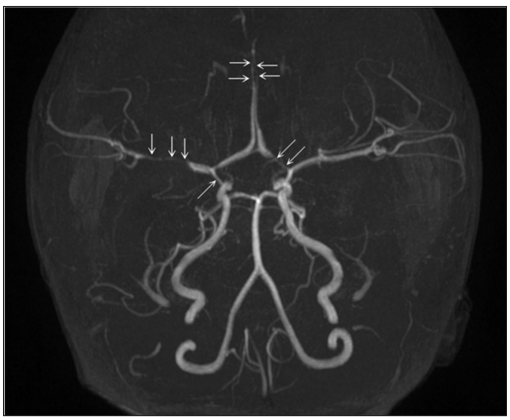
Első liquorvizsgálatban 1,12 g/l fehérje értéket, 4,2 mmol/l vércukorszint mellett 0,5 mmol/l liquorcukorértéket, 15 /µl mononuclearis sejtet találtunk. A liquor tenyésztése és a kenet negatív ered-



A: Axialis FLAIR (a), T2 (b), DWI (c) és ADC (d) képeken: szubakut ischaemiás laesiók a jobb arteria cerebri media (ACM) és arteria cerebri anterior (ACA) ellátási területén



B: Kontrasztanyagos sagittalis 3D T1 kép: Leptomeningealisan egyenetlen kontrasztanyag halmozás (nyilak)



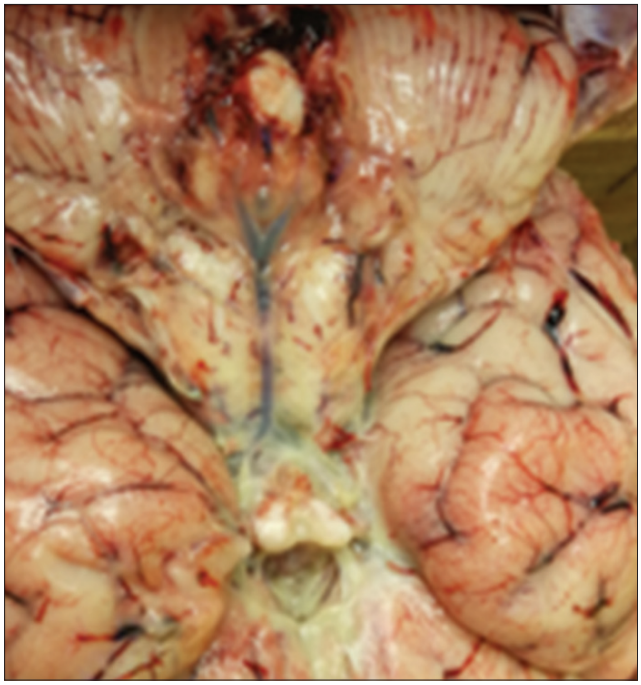
C: Artériás 3D-TOF MRA MIP: a jobb ACM főtörzsén stenosis (3 nyíl), a jobb ACI C6, C7 szakaszán (1 ferde nyíl), a bal ACA A1 segmentumán (2 ferde nyíl) és az ACA-k distalis szakaszán (vízszintes nyilak) szűkületek, egyenetlenség

1. ábra: A: Axialis FLAIR (a), T2 (b), DWI (c) és ADC (d) kép, B: Kontrasztanyagos szagittális 3D T1 kép. C: Artériás 3D-TOF MRA MIP

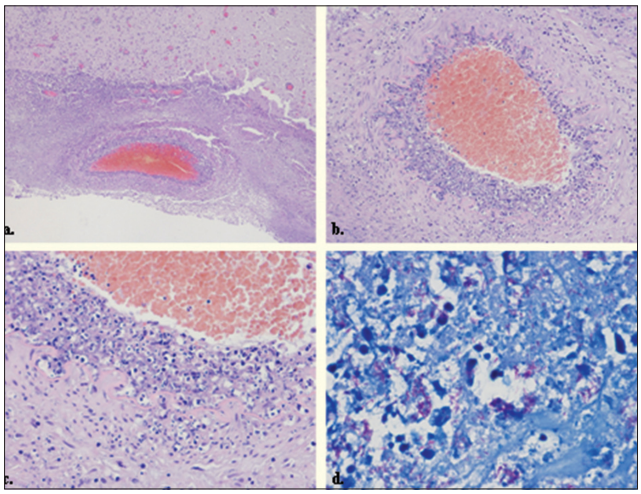
ményt adott. Kontroll liquorvizsgálat eltérést nem mutatott és végig steril volt. Induló laborparaméterei kórosat nem mutattak. Kiterjesztett infektológiai – beleértve a HIV-szűrést is – és immunológiai vizsgálatok nem hoztak eredményt. Mellkas felvételen tuberculosisra jellemző elváltozást nem láttunk, trachea váladék Ziehl–Neelsen-festése negatív volt. Technikai okok miatt Quantiferron-tesztjét nem tudtuk elvégezni.
Carotiscolor Doppler-UH a jobb a. carotis interna kezdeti szakaszán csökkent áramlást mutatott, de emboliaforrás nem igazolódott.
Ozmoterápia mellett terápiás dózisú kis molekulatömegű heparin (LMWH) és aszpirin adása indult empirikus széles spektrumú antibiotikus kezelés mellett. Felvétele másnapján kezdődő hydrocephalus és koponyaűri nyomásfokozódás tünetei miatt kamra draint helyeztek be. A negatív mikrobiológiai leletek birtokában felvétele harmadik napján kezelését – vasculitist valószínűsítve – lökés szteroiddal egészítettük ki. A 4. naptól állapota romlott, idegsebészeti konzílium a már multiplex kétoldali ischaemiás eltérések miatt a dekompresszív craniectomiát kontraindikálta. Felvétele 6. napján uralhatatlan intracranialis nyomásfokozódás következtében betegünket elveszítettük.
Post mortem vizsgálata során makroszkóposan az agy basalis felszínének egy részét szürkéssárga izzadmány borította *(2. ábra)*. A cerebralis artériákból készült szövettani metszeteken az érfal minden rétegét beszűrő gyulladásos sejtek *(3. ábra/a, b, c)* követhetőek. Ziehl–Neelsen-festés során saválló pálcák jelenléte felvetette *Mycobacterium tuberculosis* gyanúját *(3. ábra/d)*, amelyet a tüdő metszeteken látható granulomák alátámasztottak *(4. ábra)*, majd a PCR-vizsgálat véglegesen igazolt.

Megbeszélés

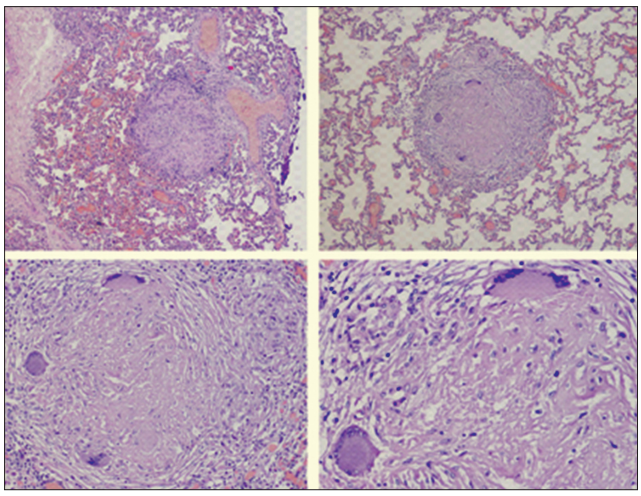
A gyermekkori AIS hátterében több mint 60%-ban arteriopathia áll (3). Ezen belül egyes irodalmi adatok alapján akár 80%-ban igazolható cerebralis vasculitis szerepe (4). A cerebralis vasculitis az agyi erek falának angiocentrikus gyulladása. Kialakulását tekintve lehet más alapbetegség része, egyéb kórfolyamat következménye (szekunder forma), de kialakulhat elsődlegesen és izoláltan az agyi erekre korlátozódva (childhood Primary Angiitis of the Central Nervous System: cPACNS) *(5. ábra)*.
Diagnosztikájában központi jelentőségű az MR, MR-angiográfia szerepe. A primer cerebralis angiitis érintheti a nagy és közepes ereket, ekkor az elvégzett MR-angiográfia pozitív. Az angio-pozitív csoporton belül, ha az erek állapota 3 hónapon belül romlik, progresszív formáról beszélünk. A kis erek érintettsége esetén az elvégzett angiográfián eltérés nem észlelhető.



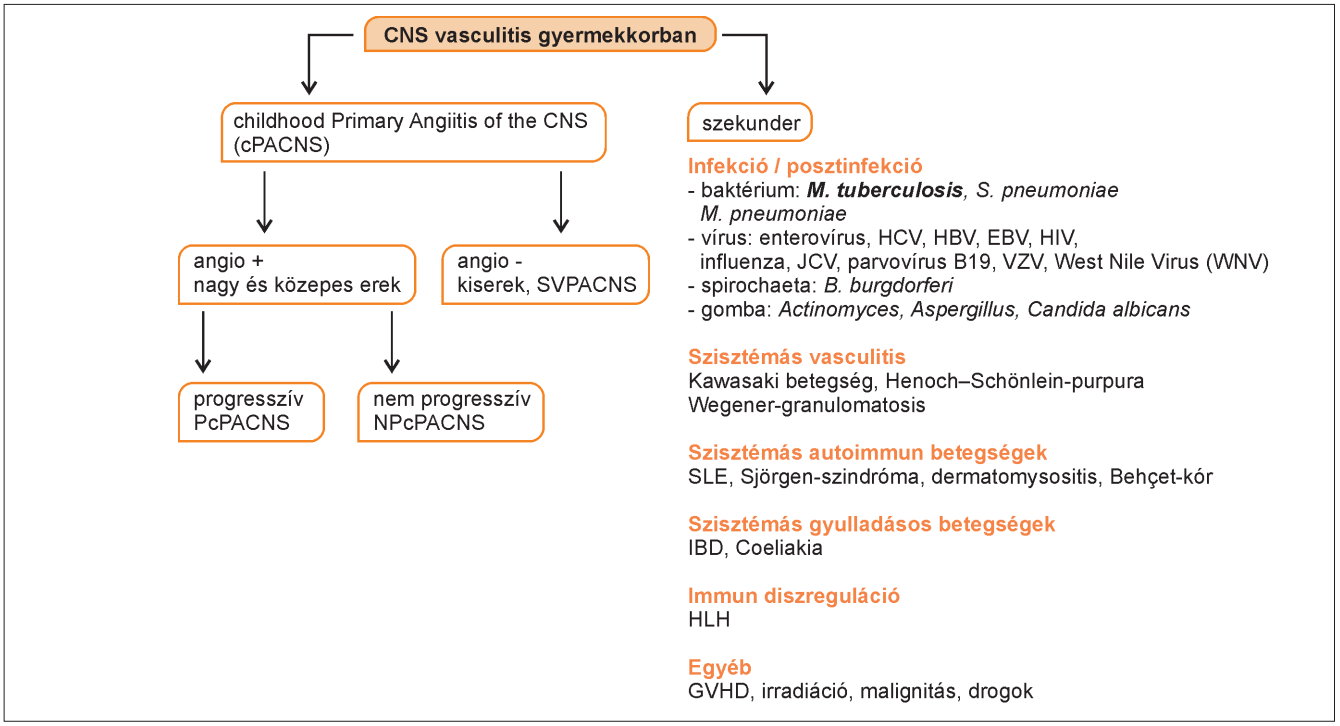
2. ábra: Post mortem az agy bazális felszíne



3. ábra: **a,b, c:** Cerebralis érfal metszet: az érfal minden rétegét gyulladásos sejtek szűrik be, **d:** Ziehl-Neelsen festés: saválló pálcák



4. ábra: Granulomák a tüdőben



5. ábra: Gyermekkori központi idegrendszeri vasculitis felosztása (HCV: hepatitis-C-vírus, HBV: hepatitis-B-vírus, EBV: Epstein–Barr-vírus, HIV: humán immundeficiencia vírus, VZV: Varicella-Zoster vírus, SLE: szisztémás lupus erythematosus, IBD: inflammatory bowel disease, HLH: haemophagocytas lymphohistiocytosis, GVHD: graft versus host disease)

A szekunder formánál bármely kaliberű ér érintett lehet. Gyermekkorban a leggyakrabban infekció után vagy akutan zajló infekció kapcsán fordul elő, utóbbi jelentősen magasabb morbiditással és mortalitással jár. A kiváltó ágenstől függően változhat a lokalizáció és a patomechanizmus is.
A klinikai tünetekről elmondható, hogy a nagy és közepes erek érintettségénél a fokális neurológiai eltérések dominálnak, a distalis érszakaszok érintettsége kapcsán diffúz neurológiai tünetek, kognitív hanyatlás, fejfájás is jellemzőek. A legszínesebb a spektrum a kisér-vasculitis esetében, ahol mind emellett pszichiátriai tüneteket, viselkedés változást is észlelhetünk.

A tuberkulózis előfordulása Magyarországon évente folyamatosan csökkenést mutat, 2017-ben 670 új esetet jelentettek. A WHO megítélése alapján hazánk alacsonyan átfertőzött országnak tekinthető (5). A gyermekkori fertőzések száma évek óta alacsony, 2017-ben hét 14 éven aluli esetet regisztráltak (6). Ugyanakkor a tuberkulózis világszerte továbbra is az egyik legjelentősebb epidemiológiai kérdés. Az endémiás területekre történő látogatás és a migráció fokozódása miatt a fejlett országok is gyakrabban érintettek. Mindehhez hozzájárul a HIV-koinfekció, a multidrog rezisztencia és a szűrés gyengülése (7).
A BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vakcináció hatékony a meningealis és miliaris forma kivédésére, de csak 60%-ban alkalmas a felnőttkorban kialakuló tuberculosis prevenciójára.

A TBM a fejlett országokban ritka, de a fejlődő országokban még mindig a maradandó idegrendszeri sérülések vezető oka. Gyermekkorban leggyakrabban 2–4 év között fordul elő. Gyakran szubakut meningitis képében jelentkezik, a típusos prezentációs tünetek hiányoznak. Fiatal gyermekekben súlyvesztés, szubfebrilitás és levertség a legjellemzőbb, későbbi életkorban a láz, fejfájás, hányás, influenzaszerű tünetegyüttesé a vezető szerep (8). Fennálló meningitis basilaris esetén csupán 60%-ban látható a mellkasröntgenen elváltozás.
A TBM legsúlyosabb szövődménye a cerebrovascularis rendszer érintettsége, mely az esetek 15–57%-ánál alakul ki (9). A szekunder cerebralis vasculitis elsősorban az ACI terminális, valamint az ACA és ACM proximalis szegmensét érinti. Az esetek 75%-ában a medialis lenticulostriatalis artéria és a thalamoperforans artériák ágainak gyulladása miatt alakul ki az infarctus (9, 10). Patomechanizmusában korábban csak direkt hatást véleményeztek, de a legújabb kutatások kimutatták immunológiai reakció lehetőségét is. Az a tény, hogy az antituberkulotikus terápia kevésbé hatásos a cerebrovascularis gyulladás kivédésében, szintén immunmechanizmus szerepére enged következtetni (8).
A direkt invázió elmélete szerint a basilaris exsudatum hatására gyulladás alakul ki főleg a kis és közepes artériákban. A gyulladt tunica adventitia sajtos necrosist, tubereket, esetenként Mycobacterium-csoportokat tartalmaz. A vazoaktív anyagok felszaporodása vasospasmust indu-

kál, a reaktív subendothelialis sejtproliferáció stenosishoz, következményes thrombusfelrakódáshoz, ezáltal ischaemiához és infarctushoz vezet. Egyes megfigyelések szerint a prothromboticus tényezők ellenére viszonylag ritka a thrombusképződés (10). A TBM okozta vasculopathia molekuláris patogenezisérőlez idáig keveset tudunk. Központi szerepet tulajdonítanak a – fokozott vascularis permeabilitást és érújdonképződést indukáló – vascularis endothelialis növekedési faktornak(VEGF), valamint a tumor necrosis faktor α-nak (TNFα) és a macrophagok által szekretált matrix-metalloproteináz család egy tagjának (MMP-9) (10).
Az MR/MR angiográfián jól látható a basilaris meninx halmozása, a basalis erek „gyöngyfüzérszerű" szűkülete, és az ennek talaján kialakuló infarctusok. A direkt úton létrejött cerebrovascularis károsodás következményei gyakran katasztrofálisak.
Immunmechanizmus esetén elsősorban tuberkuloprotein immunkomplex lerakódását feltételezik főleg a kiserekben (11-13).

Meningitis basilarist illetően a WHO 12 hónapos terápiát tart szükségesnek, az első két hónapban négyes kombinációban adott rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol után további 10 hónapig az isoniazid és rifampicin folytatásával (14). Ugyanakkor az ethambutol optikus neuritist okozhat, emiatt 5 éves kor alatti alkalmazása nem javasolt.
A gyermekkori AIS kezelése neurointenzív monitorizálásra alkalmas gyermekintenzív osztállyal felszerelt centrumokban javasolt. A thrombolysis 16 év alatt offlabel. A hiperakut terápia – szöveti plazminogenaktivátor (tPA), illetve thrombectomia – tekintetében továbbra sincs egységes állásfoglalás. Az akut szakban antikoagulans vagy thrombocytaaggregáció-gátló (aszpirin) adása szükséges. Adjuváns terápiaként vasculitis fennállásakor, valamint szövődmény nélküli meningitis basilaris esetén is javasolt szteroid alkalmazása iv. dexamethason vagy prednisolon formájában. Az akut szakban 3–5 napig adott lökés szteroidot (30 mg/kg), per os szteroiddal (2 mg/kg) szükséges folytatni – progressziót nem mutató esetekben további 3 hónapig fokozatos leépítés mellett (1). Szekunder prevencióként az aszpirin adását minimum két évig javasolják (16).
Ugyanakkor a TBM vascularis szövődményeinek megelőzésére vonatkozóan nincs egyértelmű szakmai állásfoglalás sem az antituberkulotikus terápia, sem a szteroid tekintetében. Egyedül az aszpirin preventív alkalmazása bizonyított, de ez irányban is további vizsgálatok szükségesek (15).
A meningitis basilaris talaján kialakuló szekunder vasculitis és következményes ischaemia még az időben elkezdett kezelés mellett is rendkívül rossz prognózisú.

Konklúzió

A meningitis basilaris tuberculosa legsúlyosabb szövődménye a cerebralis vasculitis, illetve ennek talaján kialakuló artériás ischaemiás stroke. A kisgyermekek különösen veszélyeztetettek, ebben a korcsoportban a diagnózis sokszor késik és a megkezdett kezelés ellenére is jelentős a mortalitás. Megelőzésére egyetlen lehetőség a BCG oltás.

Summary

Arterial ischaemic stroke in a child with tuberculous meningitis
Nora Apro MD[1], Barsi Péter DSc[3], Kósik Nándor MD[4], Kiss Viktória MD[4], Kiss Gabriella MD[4], Móser Judit MD[2], Mellár Mónika MD[2], Cserháti Helga MD[2], Orbók Anna MD[2], Solymár Natália MD[2], Szamosújvári Judit MD[2], Kovács Éva MD[5], Vass Viktória MD[6], Gács Éva MD[7], Rosdy Beáta MD[2]; [1]Szent János Hospital and North Buda Unified Hospitals, Department of Pediatrics, [2]Heim Pál National Pediatric Institute, Department of Neurology, [3]MR Research Center, Semmelweis University, [4]Heim Pál National Pediatric Institute, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, [5]Heim Pál National Pediatric Institute, Department of Radiology, [6]Heim Pál National Pediatric Institute, Department of Pathology, [7]Heim Pál National Pediatric Institute, Department of Pulmonology

Background: The vaccination coverage rate for tuberculosis is above 95% in Hungary. Therefore we see patients with tuberculosis and its complications very rarely.
Patient: A 1 year old Hungarian girl living in Germany, not vaccinated against tuberculosis, was presented with fever, somnolence and left sided hemiparesis. Right sided subacute ischaemic stroke was diagnosed in internal carotid artery territory with leptomeningeal contrast enhancement. MR angiography suggested vasculitic etiology. Bacteriological screening was negative. She was treated with high dose corticosteroids, with low molecular weight heparin and aspirin, but on day six we have lost her for elevated intracranial pressure. At autopsy tuberculotic central nervous system vasculitis was found, which was verified by PCR examination as well.

Conclusion: In case of childhood arterial ischamic stroke if it developes on infectious background tuberculosis must be ruled out. The only possibility to prevent the disease is to administer BCG vaccine.

KEYWORDS childhood arterial ischaemic stroke, secondary cerebral vasculitis, tuberculous meningitis , BCG vaccine

Irodalom

1. Twilt M, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in adults and children.In: Pittock SJ, Vincent A, editors. Vol 133 Autoimmune Neurology. InHandbook of Clinical Neurology 3rd 2016; 283-300.
2. Gowdie P, Twilt M, Benseler S.M. Primary and Secondary Nervous System Vasculitis. J Child Neurol. 2012; 27(11):1448-59.
3. Wintermark M, Hills NK, DeVeber GA etal: Clinical and Imaging Characteristics of Arteriopathy Subtypes in Childrenwith Arterial Ischemic Stroke. AJNR 2017; 38(11):2172-79.
4. Benseler S, Pohl D. Childhood central nervous system vasculitis. In Dulac O, Lassonde M, Sarnat HB, editors. Vol 112 Pediatric Neurology Part II. In Handbook of ClinicalNeurology2013; 1065-78.
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosissurveillance and monitoring in Europe 2018–2016 data
6. Korányi Bulletin 2018. http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2018.pdf
7. Modi M, Garg A. Tuberculosis of Central Nervous System. Journal of Postgraduate Medicine, Education and Research, 2013; 47(4):202-13.
8. van Toorn R, Solomons R. Update onthe Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children. Semin Pediatr Neurol 2014; 21:12-8.
9. Sharon Tai M-L, Viswanathan S, Rahmat K. et al. Cerebral infarction pattern in tuberculous meningitis. Scientific Reports 2016;6:38802
10. Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF et al. Tuberculous cerebrovascular disease: A review. J Infect. 2009; 59(3):156-66.
11. Wang Y, Li Q, Zhen X. et al. Immunologic Cerebral Vasculitis and Extrapulmonary Tuberculosis: An uncommon association JCDR 2015; 9(9):OD03-5.
12. Rodríguez-Plaa A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections, Curr Opin Rheumatol 2006; 18(1): 39–47.
13. Younger DS. Vasculitis of thenervous system, Curr Opin Neurol 2004; 17(3):317–336.
14. World Health Organization. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. WHO, Geneva, Switzerland. WHO/HTM/TB/2010.13
15. Thwaites G.E, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too fewanswers, Lancet Neurol 2013; 12(10):999–1010.
16. Ferriero M. Donna, Fullerton J. Heather, Bernard J. Timothyetal. Management of Stroke in Neonates and Children, Stroke 2019; 50:e: 51-e96

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori artériás ischaemiás stroke esetek több mint feléért arteriopathia felelős, ezen belül egyre nagyobb számban ismerik fel cerebralis vasculitis etiológiai szerepét.
- Diagnosztikájában alapvető fontosságú az MR, MR angiográfia, valamint az ún. black blood szekvencia.
- Szekunder cerebralis vasculitis leggyakrabban infekciót követően alakul ki. Az infektív ágensek között továbbra sem elhanyagolható jelentőségű a *Mycobacterium tuberculosis* szerepe.

Tesztkérdések

1. A Willis-kör melyik szakaszát érinti elsődlegesen a *Mycobacterium tuberculosis* okozta szekunder cerebralis vasculitis?

a) ACI terminális, valamint ACA és ACM proximalis segmensét
b) elsősorban kis ereket
c) az ACA és ACM distalis segmensét
d) minden segmens egyformán érintett
e) ACP proximalis segmensét

2. Mi a szekunder cerebralis vasculitis leggyakoribb oka?

a) szisztémás autoimmun betegség
b) infekció
c) szisztémás gyulladásos betegség
d) malignitás
e) irradiáció

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!

Gastrointestinalis vérzés ritka oka: Klippel–Trenaunay-szindróma

Vass Andrea dr., Ruszinkó Viktória dr., Kovács Márta dr.
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr, Gyermekosztály (Igazgató: Tamás László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Vass Andrea dr.
9024 Győr Vasvári Pál u.2-4.
E-posta: vassandii@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Egy 8 éves fiú collapsus, haematemesis és melena miatt került felvételre osztályunkra. Anamnézisében kongenitális bal oldali chylothorax szerepelt. Felvételi státuszából sápadt, anaemiás küllem, tachycardia, valamint a bőrön látható venectasiák és a végtagok körfogatkülönbsége emelendő ki. Urgens felső endoszkópia a gyomor felső harmadában kiterjedt kapilláris értágulatokat igazolt. Kapszulás endoszkópia során a vékonybél területén is vascularis malformációkat észleltünk. A klinikai kép alapján Klippel–Trenaunay- (KT) szindróma diagnózisát állítottuk fel. Konzervatív kezelés mellett a beteg gastrointestinalis vérzése megszűnt. A KT-szindróma esetén a betegek többségénél a konzervatív terápia eredményes. A gondozás multidiszciplináris szemléletet igényel.

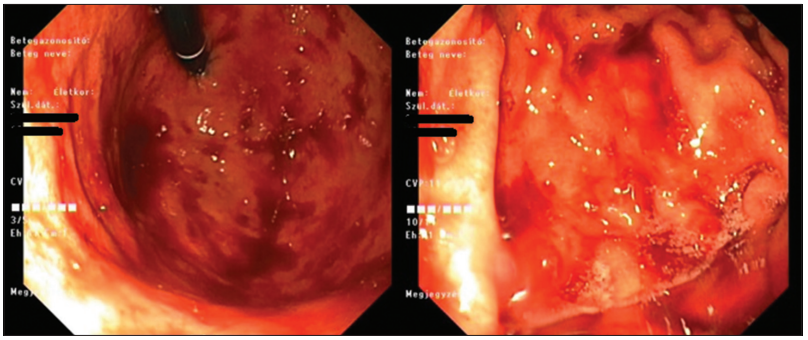
KULCSSZAVAK Klippel–Trenaunay-szindróma, felső gastrointestinalis vérzés, haematemesis, melena

Esetismertetés

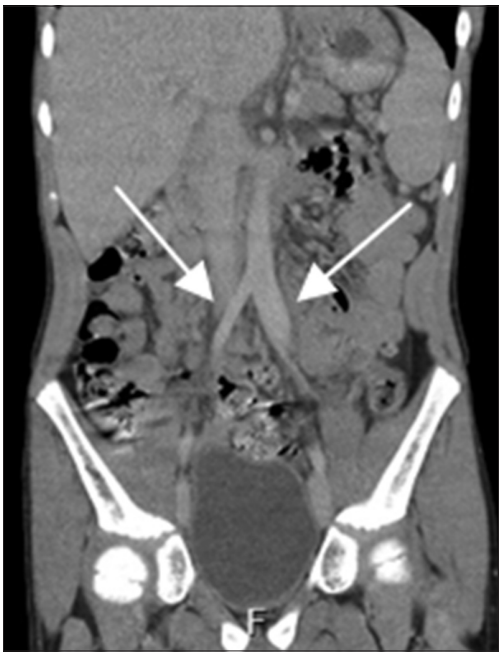
Jelenleg 8 éves fiúbetegünk a 38. gesztációs héten, császármetszés segítségével, 2600 gramm súllyal született. Cardiopulmonalis adaptációja zavartalanul zajlott. Intrauterin észlelt kongenitális bal oldali chylothorax miatt Perinatalis Intenzív Centrum részlegünkön ápoltuk. A chylothorax okát az elvégzett vizsgálatok nem tisztázták. Kardiológiai vizsgálat organikus szívbetegséget nem igazolt. Kromoszómavizsgálat eltérést nem mutatott. A gyermek bőrén már megszületésekor venectasiákat észleltünk, dominánsan a mellkasfalon, a jobb kézen és a bal lábon. A chylothorax miatt 1 éves korig több alkalommal mellkasi drenázs történt, majd 1 éves korban a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikán doxycyclinnel pleurodesist végeztek. Anamnéziséből továbbá kiemelendő, hogy mozgáskoordinációs zavar miatt gyermekneurológus gondozta, gyógytornára járt, valamint pectus excavatum miatt gyermeksebészeti és ortopédiai kezelés alatt áll. 2013-ban átmenetileg jelentkező véres székletürítés miatt gasztroenterológiai szakambulancián vizsgálták, az akkor készült laborvizsgálatok eltérést nem mutattak, panasza spontán szűnt. 2015-ben alvási apnoe miatt tonsilloadenotomiát végeztek.

Betegünk 8 évesen kollaptiform rosszullét, nagy mennyiségű haematemesis, illetve melena miatt jelentkezett Sürgősségi Betegellátó Osztályunkon. Felvételi státuszából sápadt, anaemiás küllem, tachycardia, valamint a bőrön látható venectasiák és a végtagok körfogat különbsége kiemelendő *(1. ábra)*. Laborvizsgálatok microcitaer anaemiát (Hgb: 70,5 g/l, Htk: 0,218 l/l, MCV: 73,1 fl) igazoltak, véralvadási paraméterek, májenzimek, vesefunkció és a gyulladásos értékek normál tarto-

1. ábra: Fizikális vizsgálat során észlelt végtagkörfogat különbség, illetve venectasiák



2. ábra: Gasztroszkópia: A gyomor felső harmadában kifejezett, kiterjedt kapilláris értágulatok, melyből erozív típusú szivárgó vérzés látható



3. ábra: CT-vizsgálat: Az a. iliaca communis ágrendszere aszimmetrikusan ábrázolódik

mányban voltak. Primer ellátását követően Gyermek Intenzív Osztályunkra került felvételre. A levezetett nazogasztrikus szondán friss piros vér ürült. Parenterálisan folyadékpótlást, valamint protonpumpa gátló (pantoprazol) és antifibrinolitikus (tranexámsav, Exacyl®) kezelést kezdtünk. Anaemiája miatt 2 egység választott vörösvértest-koncentrátummal transzfundáltuk. Urgens felső endoszkópia során a gyomor felső harmadában kifejezett, kiterjedt kapilláris értágulatok mutatkoztak, melyből erozív típusú szivárgó vérzést észleltünk *(2. ábra)*. A makroszkópos kép alapján endoszkópos terápia nem volt kivitelezhető. Az addigi kezelését lokálisan alkalmazott antifibrinolitikus (Acepramin granulátum) terápiával egészítettük ki, valamint szájon át érfalerősítő (Rutascorbin®) szert kapott. Konzervatív kezelés mellett a vérzés megszűnt.

A klinikai kép – azaz a kongenitális vascularis anomáliák (venectasiák), a kongenitális limfatikus rendszer malformációja (chylothorax), a lágyszöveti hypertrophia (végtag körfogat különbség), továbbá a gasztroszkópia során látott elváltozások – alapján Klippel–Trenaunay-szindróma (KT-szindróma) diagnózisát állítottuk fel (1).

A beteg nyomon követése során végzett felső endoszkópiás vizsgálatkor a gyomor fornixában, illetve felső részén diffúzan vascularis ectasiák mutatkoztak, melyek aktív vérzést nem mutattak (2). A kiterjedt elváltozás miatt endoszkópos argon plazma lézer terápiára nem volt lehetőség. Kolonoszkópia során eltérést nem láttunk. Kapszulás endoszkópia a vékonybél területén, dominálóan az első és utolsó harmadban, vascularis malformációkat, kapilláris tágulatokat igazolt, melyeknél aktív vérzést nem észleltünk. A későbbiekben elvégzett kiegészítő képalkotó vizsgálatok [mellkasi és hasi komputertomográfia (CT) angiográfia] az arteria subclavia és az arteria iliaca communis aszimmetrikus ágrendszerét igazolták, továbbá a veséken is ábrázolódott érfejlődési rendellenesség *(3. ábra)*. Koponya mágneses rezonancia képalkotó (MR) angiográfiás vizsgálat a cerebrobasilaris artériák kanyargós lefutását állapította meg, egyéb kórosat nem ábrázolt. A beteg jelenleg panaszmentes, vérképe stabil, székletben okkult vérvesztés nem észlelhető.

Klippel–Trenaunay-szindróma

A KT-szindróma egy veleszületett érfejlődési rendellenesség, kapilláris malformációkkal, visszértágulatokkal, valamint csont és/vagy lágyszöveti hypertrophiával (3). Előfordulása: 1:100 000. Öröklődése sporadikus. A vascularis anomáliák különböző szervek akut vagy krónikus vérzését okozhatják (4). A béltraktus a betegek 1–12,5%-ánál érintett.

A szindróma kialakulásának többféle elmélete létezik. A legvalószínűbb, hogy a hátterében egy sejtaktivitást befolyásoló gén, a foszfatidilinozitol-5-kináz (PIK3CA) mutációja áll, mely többek közt a sejtnövekedésért, -proliferációért, illetve -migrációért felelős. A mutáció következtében abnormális működés, fokozott sejtproliferáció lép fel (5). A szindróma súlyossága függ a mutáció in utero fellépésének idejétől. Ez a genetikai eltérés viszont nem igazolható minden esetben.

A diagnózis elsősorban a fizikális vizsgálaton alapul (a fent említett eltérések), illetve képalkotó vizsgálatokkal támasztható alá (pl. Doppler-ultrahang, MR, angiográfia). A béltraktus érintettsége endoszkópos vizsgálatokkal (alsó és felső endoszkópia, kapszulás endoszkópia) igazolható. A KT-szindróma gyanúja esetén, javasolt laboratóriumi vizsgálatok elvégzése (vérkép, D-dimer, fibrinogén, protrombinidő, parciális tromboplasztinidő), valamint ezek időszakos ellenőrzése (6).

Oki terápia jelenleg nem áll rendelkezésünkre. Kísérletek folynak a PI3K/ACT (foszfatidilinozitol-4-, 5-biszfoszfát-3-kináz, katalitikus alfa-alegység) útvonal befolyásolására mTOR- (mammalian target of rapamycin) gátló alkalmazásával, mely gátolja ezen útvonal fokozott aktivitását, így a proliferációt és angiogenezist (7).

A betegek többségénél a konzervatív terápia eredményes. Súlyos vérvesztés esetén sebészi beavatkozás indokolt. A KT-szindrómában szenvedő gyermekek gondozása multidiszciplináris szemléletet igényel. A tünetektől függően bevonható gyermekgasztroenterológus, bőrgyógyász, intervenciós radiológus, plasztikai sebész, ortopédus, érsebész, hematológus, urológus és gyógytornász. A kezelés mindig individuális, az adott beteg panaszaitól függ. A szupportív terápia mellett fontos a szövődmények; mint például az alvadási zavarok, vérzés, végtag hosszkülönbségből eredő panaszok, krónikus lymphoedema/vénás elégtelenség, cellulitis, illetve a fájdalom korai felismerése és prevenciója.

Summary

A rare cause of gastrointestinal bleeding: Klippel-Trenaunay syndrome

Vass A et al. Petz Aladár County and Teaching Hospital, Győr

A boy at the age of 8 was hospitalized to our hospital department with collapsus, hematemesis and melena. In his past medical history congenital left sided chylothorax appeared. At physical examination the child had pale skin, anaemia with tachycardy, and we observed venectasy on his skin and limb difference. Urgent upper endoscopy showed capillary ectasia in the upper tierce of the stomach. Capsulary endoscopy registered the same alteration in the small intestine. Based on the clinical findings Klippel-Trenaunay (KT) syndrome was diagnosed. Using conservative treatment, our patient's gastrointestinal bleeding stopped. Conservative treatment proved to be successful in most cases of KT syndrome. The treatment needs a multidisciplinary point of view.

KEYWORDS Klippel-Trenaunay syndrome, upper gastrointestinal bleeding, hematemesis, melena

Irodalom

1. Sung HM, Chung HY, Lee SJ, et al. Clinical Experience of the Klippel-Trenaunay Syndrome. Arch Plast Surg 2015;42:552-8.
2. Romano C, Oliva S, Martelossi S, et al. Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. World J Gastroenterol 2017; 23: 1328-37.
3. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. Pediatrics 2015; 136:e203.
4. Kovács M, Reusz Gy, Szabó A, et al. Endoszkópos vizsgálatokkal észlelt vascularis malformációk Klippel-Trenaunay-szindrómában. LAM 2007; 17:419.
5. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). Exp Dermatol 2016; 25:17.
6. Martin JR, Pels SG, Paidas M, et al. Assisted reproduction in a patient with Klippel-Trenaunay syndrome: management of thrombophilia and consumptive coagulopathy. J Assist Reprod Genet 2011; 28:217.
7. Triana P, Dore M, Cerezo VN, et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. Eur J Pediatr Surg 2017; 27:86.
8. Thomson M,Tringali A, Dumonceau JM, et al. Paediatric GastrointestinalEndoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64:133-53.

Útravaló tudnivaló

- Fizikális vizsgálat során észlelt venectasiák, kapilláris malformációk, illetve végtag aszimmetria esetén gondoljunk KT-szindrómára.
- A béltraktus a betegek 1–12,5%-ánál érintett.
- Manifeszt felső gastrointestinalis vérzés esetén (nagy mennyiségű hematemezis vagy meléna, vagy keringéstámogatás igénye) korai (<12 óra) felső endoszkópos vizsgálat elvégzése javasolt (8).

Tesztkérdések

1. Akut gastrointestinalis vérzés esetén mikor szükséges a felső endoszkópos vizsgálat elvégzése?
a) azonnal
b) 6 órán belül
c) 12 órán belül
d) 24 órán belül
e) 48 órán belül

2. Melyik nem tartozik a KT-szindróma három diagnosztikus tünete közé?
a) csontszöveti hypertrophia
b) trombocitopénia
c) kapilláris malformáció
d) visszértágulat
e) lágyszöveti hypertrophia

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!

DRESS szindróma és limbikus encephalitis: ok vagy következmény?

Szalbot Orsolya dr.[1], Hegyi Márta dr.[1], Mikos Borbála dr.[1], Csitos Ágnes dr.[1], Dobner Sarolta dr.[2], Liptai Zoltán dr.[2], Ujhelyi Enikő dr.[2], Fogarasi András dr.[1]

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

[2] Dél – Pesti Centrumkórház Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Szent László Kórház telephely, Gyermekintenzív Osztály, Gyermekinfektológiai Osztály (Igazgató: Vályi-Nagy István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Szalbot Orsolya dr.
1146, Budapest, Bethesda u. 3
E-posta: szalbot.orsolya@bethesda.hu

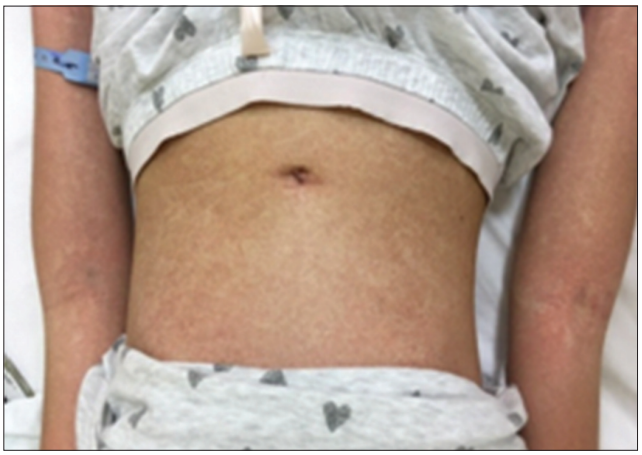
ÖSSZEFOGLALÁS A 15 éves, generalizált epilepszia miatt gondozott nagylányt antiepileptikum terápiaváltást követően 3 héttel kialakuló lázas állapot, testszerte maculopapulous exanthemák, arcon-nyakon összefolyó rash, hányinger miatt vettük fel osztályunkra. A típusos anamnézis, klinikai kép és a vizsgálati eredmények alapján DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia, Systemic Symptoms) szindróma kóroki szerepét feltételeztük állapota hátterében. Ápolása során parenterális szteroid kezelés mellett állapota folyamatosan romlott, hypoventilláció kapcsán légzési elégtelensége alakult ki, ezért intenzív osztályos áthelyezésre történt. Koponya MR felvétel limbikus encephalitist igazolt, ezért intravénás immunglobulin (IvIg) és antivirális szer (acyclovir) adásával egészítettük ki addigi terápiáját. Emellett neurológiai státusza fokozatos lassú javulást mutat. Három éve fennálló neurológiai alapbetegségét illetően a betegség hosszmetszeti képét tekintve autoimmun eredetű encephalitis felé terelődik a gyanúnk.
Megbeszélés: A DRESS szindróma egy súlyos, gyógyszer kiváltotta hyperszenzitivitási reakció, mely több szerv érintettségével is társulhat. Ilyenkor kulcsfontosságú a feltételezett gyógyszer elhagyása, azonban a gyógyszer abbahagyása után még hetekkel később is perzisztálhatnak a tünetek.

KULCSSZAVAK DRESS szindróma, limbikus encephalitis, autoimmun encephalitis

Esetismertetés

A 15 éves serdülő leány betegünket 2016 óta generalizált epilepszia miatt gondozzuk neurológiai osztályunkon, ami juvenilis myoclonus epilepszia típusos elektroklinikai képében jelentkezett. Kezdetben a leány szülei nem adták az előírt antiepileptikumot, majd később a megkezdett valproát (600 mg összdózisban) monoterápia mellett is fokozatosan hanyatló iskolai teljesítményről számoltak be. Romló rohamkontroll miatt a valproát mellé 2018 szeptemberében topiramátot 150 mg napi dó-

1. ábra: Arcon – nyakon összefolyó jelleggel rash



2. ábra: Törzsön, végtagokon maculopapulosus exanthemák, helyenként összefolyó jelleggel

zisban állítottunk be. A teljes adag elérését követően egy hónappal a gondolkodás alaki és tartalmi zavarát észleltük osztályos felvétele során, így gyógyszer indukálta pszichózist feltételezve a topiramátot hatékonysága ellenére elhagyni kényszerültünk.

2018 decemberében lamotrigin került beállításra a valproát mellé. Öt héttel a bevezetés után, a teljes adag (2×75 mg) elérését követően hét nappal láz, testszerte maculopapulosus exanthemák, arcon–nyakon összefolyó rash, hányingere jelentkezett *(1., 2. ábra)*. A területileg illetékes kórházba, majd intézményünkbe került felvételre. Laboratóriumi vérvizsgálata során mérsékelt anaemiát, emelkedett abszolút eosinophil sejtszámot (1,25 G/l), aktivált lymphocytákat, emelkedett májfunkciós értékeket láttunk. Hasi és a mellkas ultrahangvizsgálata során hepatosplenomegalia, pleuritis ábrázolódott. Állapotának hátterében felmerült gyógyszerallergiás reakció, ezért a lamotrigint leállítottuk, per os, majd parenterális szteroidot, kombinált antihisztamin terápiát indítottunk. A lamotrigin leállítást követően, valproát monoterápia mellett myoclonus statusba került, amit clonazepam adásával sikerült uralni. Fenntartó terápiaként clobazamot indítottunk, mely mellett bőrtünetei fellángoltak, fejfájás, hányás jelentkezett, amit az új gyógyszer mellékhatásaként értékeltünk, ezért a clobazamot leállítottuk. Végül clonazepam terápiát választottunk, amit mellékhatások nélkül alkalmaztunk. Állapota azonban tovább romlott, magas lázai jelentkeztek, meglassult pszichomotoriumot tapasztaltunk. Egyik éjjel alvás közben mély deszaturációval járó epizódja zajlott, zavarttá vált, ezért Intenzív Osztályunkra helyeztük át. A felvételét követő néhány percen belül adekvát viselkedés mellett renyhe légzési munkát, hipoventilációt, következményes légzési elégtelenséget észleltünk, mely miatt intubáltuk és gépi légzéstámogatást kezdtünk SIMV üzemmódban. Állapotromlása miatt akut koponya- és gerinc-MR-vizsgálatot kértünk, mely limbikus encephalitist igazolt. Intravénás immunglobulin (IvIg) terápiát és antivirális (acyclovir) kezelést (10 mg/kg 8 óránként) kezdtünk. Intenzív osztályos ápolása első napjaiban neurológiai állapota hullámzó volt, tudata romlott, mutizmust észleltünk, a lélegeztetőgépet nem indította, alsó végtagi spaszticitás, majd tetraplegia jellemezte státuszát. Jelentős hyponatraemia (127–130 mmol/l) miatt folyamatos nagy dózisú 3%-os NaCl-pótlást igényelt, folyadékforgalma 4–5 literre növekedett. Néhány nap elteltével azonban tudata javulni kezdett, spontán mozgásai összerendezettebbé váltak, gépet indította, ezért ápolása negyedik napján extubálni lehetett.

A kezelése során felmerülő differenciáldiagnosztikai kórképek közül leginkább DRESS szindrómába fért bele a látott klinikai kép, valamint a kapott vizsgálati eredmények alapján. Az általunk elvégzett mikrobiológiai tenyésztések (garat, trachea, vizelet, hemokultúra, liquor) szerológiai vizsgálatok (CMV, EBV, parvovírus-B19, HBV, HCV, HAV, HEV), liquor HSV1-2, VZV, EBV, CMV, HHV6,7 PCR, liquor és szérum autoimmun panel (NMDA, AMPA1, AMPA2, CASPR2, LGI1, GABARB1/B2, DPPX elleni antitestek), valamint paraneoplasztikus markerek (ANNA-1/2, PCA (Yo), Ma1/2, CV-2(CMRP-5), Tr, SOX, neurológiai GAD, ampifizin antitestek) közül egyedül a liquor HHV6 PCR vizsgálat mutatott egyértelmű pozitivitást, ezt igazolt vírusreaktivációként interpretáltuk.

A European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (regiSCAR) által kidolgozott kritériumrendszer segít a diagnózisban, esetünkben a diagnózishoz szükséges kritériumok közül csaknem az összes teljesült *(1. táblázat)*.

A Francia Bőrgyógyászati Társaság ajánlásait alapul véve szteroid lökéskezelést alkalmaztunk limbicus encephalitise miatt (5). Ezzel párhuzamosan intravénás immunglobulint összesen 2 g/kg dózisban alkalmaztunk öt napon át, valamint acyclovirt (10 mg/kg) a liquor-HSV PCR negatív eredményéig adtunk. Az ápolása során észlelt teljes

1. táblázat: RegiSCAR diagnosztikus kritériumrendszere DRESS szindrómában (6)

Jellemzők	Nem	Igen	Nem ismert
Láz	-1	0	-1
Megnagyobbodott nyirokcsomók (>2 régióban, >1 cm)	0	1	0
Atípusos lymphocyták	0	1	0
Eosinophilia 700-1499 vagy 10%-19,9% >1500 vagy >20%	0	 1 2	0
Bőrtünetek (rash)	0	1	0
Kiterjedés : >50%	0	1	0
Legalább 2 megléte: oedema, infiltráció, purpura, hámlás	-1	0	0
bőrbiopszia pozitivitás DRESS irányába	-1		0
Belszervi érintettség Egy Kettő vagy több	0	 1 2	0
>15 napja fennálló tünetek	-1	0	-1
Kivizsgálás során más felmerülő diagnózis kizárásra került	0	1	0

Összesített pont: <2 =nem, 2-3 = talán, 4-5 = lehetséges, >5 = egyértelmű

agranulocytosis miatt négy alkalommal granulocyta-kolóniastimuláló faktort is kapott, mely mellett neutrophil granulocyta számának normalizálódását láttuk. Az esetleges súlyos infekció megelőzése miatt meropenem antibiotikus terápiában részesült.
További ellátás céljából a gyermeket a Szent László Kórház Gyermekintenzív osztályára helyeztük át. Centrális sóvesztését fludrocortison adásával egyensúlyban lehetett tartani. A parenterális szteroidot per os formára lehetett váltani, azonban leépítése lassú ütemben halad a neurológiai tüneteinek változását respektálva. Jelenleg antiepileptikus terápiaként levetiracetamot, illetve fenntartó kezelésként azathyoprint kap. Emellett aktuális idegrendszeri státuszára enyhe fokú nyugalmi tremor, bal alsó végtagi látens paresis, jobb felső végtagi rigor jellemző. A korábban észlelt mutizmus, hallucinációk, insomnia, tudatzavar megszűnt, memóriazavara javult, azonban súlyos neurokognitív deficittel él jelenleg is. Kontroll liquor-HHV6 PCR negatív volt. Ismételt koponya-MR-vizsgálata változatlanul a limbikus rendszer érintettségét véleményezte.
Áthelyezését követően, valamint az akut szak lecsengésével párhuzamosan a figyelem a neurológiai alapbetegségének átgondolására is irányult. A betegsége dinamikáját és hosszmetszeti képét tekintve valószínűnek tűnik autoimmun encephalitis fennállása. Az akut betegsége során elküldött szérummintái paraneoplasiás panel vizsgálata során közepes neurofilamentum festődés mutatkozott a granuláris rétegben és fehérállományban, valamint axonvégződés-pozitivitás is látszott három egymást követően elküldött mintából. Ez nem azonosítható autoimmun antitest jelenlétét valószínűsíti. Autoimmun encephalitis mellett szól továbbá a nagylány kezelése során tapasztalt hosszú távú terápiás sikertelenség, az évek alatt tapasztalt kognitív érintettség, atípusos pszichózis, valamint az a megfigyelés, miszerint a jelen betegsége kapcsán beállított szisztémás szteroid rövidesen terminálta elektroklinikai rohamait. Klinikuma, tünetei alapján alapbetegsége beleillik a limbikus encephalitis kórképbe.

Megbeszélés

A DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia, Systemic Symptoms) szindróma egy akut, életet veszélyeztető, gyógyszer okozta hiperszenzitivitási reakció, mely számos szerv érintettségével (máj, tüdő, vese, bőr, agy) járhat. Patomechanizmusára az epoxid-hidroxiláz hiánya vagy csökkent működése okozta toxikus intermedierek felhalmozódása miatti megváltozott, gyengült immunreakció jellemző. A fentiekre különböző gyógyszerek esetében különböző HLA-konstellációk hajlamosítanak. Diagnosztikus jellegzetességei közé tartozik, hogy sok esetben aromás antiepileptikumok (carbamazepine, lamotrigin, phenobarbitál) indukálják, 3–8 héttel a gyógyszer elkezdését követően indul, és a gyógyszer elhagyásától akár hetekig is megfigyelhetők a tünetek. Leggyakoribb tünetek közé tartozik a láz, az akutan fellépő rash, lymphadenopathia és a vérképben észlelt eosinophilia. Gyakori HHV6-, EBV-, CMV-reaktiváció, valamint szekunder HLH (haemophagocytás lymphohistiocytosis) is kialakulhat egyes esetekben (1, 4).
A DRESS szindrómával diagnosztizált betegek kórházból hazabocsátását követően, kiemelten fontos hangsúlyt kap a hosszú távú nyomon követés, szervfunkciók monitorizálása. A későbbiekben egyéb autoimmun kórképek, főként pajzsmirigy betegség kialakulása nagyobb gyakorisággal előfordul (1).
A gyógyulást követően, a DRESS szindróma kialakulásában etiológiai tényezőként feltételezett lamotrigin szerepét lymphocyta transzformációs teszttel szeretnénk alátámasztani.
Szakirodalmi adatok néhány esetben beszámolnak DRESS szindróma kapcsán kialakuló limbikus encephalitisről (2, 3), azonban a jelenlegi elképzeléseink alapján betegünknél ez a két kórkép egymás mellett alakulhatott ki.
A limbicus encephalitisek hátterében receptorellenes antitestek vagy onkoneurális antitestek állnak ellenanyag-célpontként. Kórlefolyásukra jellemző a kognitív hanyatlás, pszichés zavarok, alvászavar, valamint gyógyszeres terápiára rezisztens epilepszia.

Summary

DRESS syndrome and lymbic encephalitis: a cause or the effect?
Orsolya Szalbot et al; Bethesda Children's Hospital, Budapest

Case description: A 15 year-old patient with an earlier diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy commenced a treatment of a new anticonvulsive drug, lamotrigin. Three week after the beginning of new therapy fever, generalized cutaneous exanthemas, nausea developed and she was admitted to our hospital in February 2019. Based on her typical history, clinical symptoms and examination results we assumed a rare disease, DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia, Systemic Sytmptoms) syndrome causing her condition. We administered intravenous steroid. Shortly rapid deteroriation of her symptoms was detected with hypoventillation, and respiratory failure. The patient was

transferred to the hospital's Intensive Care Unit. MRI results suggested limbic encephalitis, thus additionally intravenous immunglobulin (IvIg) and antiviral therapy (acyclovir) were administered. The patient's neurological condition began to improve slowly. Reconsideration of her neurological disease has been started, having seen such behaviour for years.
Discussion: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome can be a severe, sometimes life threatening idiosyncratic drug reaction with a long latency period. If the diagnosis is assumed, it is of utmost importance to immediately abandon the drugs suspected behind the condition.

KEYWORDS DRESS syndrome, limbic encephalitis, autoimmune Encephalitis

Irodalom

1. Mockenhaupt M: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
2. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara, et al: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome – PubMed – Clin Exp Dermatol. 2008 May; 33 (3):287-90. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02645. x. Epub 2008 Jan 14.
3. Ozisik L, et al: Autoimmune Limbic Encephalitis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lamotrigine-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. Intern Med. 2016.
4. Dobner S, Jakab E: DRESS – Drug reaction eosinophilia, Systemic Syndrome Gyermekgyógyászat, 2016; 67(2):78-79.
5. Criado PR, Criado RFJ, de Magalhães Avancini J, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. An Bras Dermatol. 2012; 87(3):435-49.
6. Pannu AK, Atul Saroch A: – Diagnostic criteria for drug rash and eosinophilia with systemic symptoms, J Family Med Prim Care. 2017 Jul-Sep; 6 (3): 693–694.

Útravaló tudnivaló

- Új gyógyszer szedése mellett jelentkező láz, morbilliform vagy összefolyó jellegű exanthemák és elesett általános állapot esetén mindig jusson eszünkbe gyógyszer-hiperszenzitivitási reakció lehetősége. Ilyenkor legfontosabb a gyógyszer azonnali elhagyása.
- A DRESS szindróma akut, életet veszélyeztető, gyógyszer okozta hiperszenzitivitással járó szisztémás reakció, mely jellegzetes vérképeltéréseket és többszervi érintettséget is okozhat.
- A DRESS szindróma csak minimum három héttel a gyógyszerszedést követően jelentkező reakció esetén jön szóba és a gyógyszer elhagyását követően még hetekig fennállhatnak a tünetek.

Tesztkérdések

1. DRESS szindrómában vérképet érintő jellegzetes eltérések lehetnek:
a) Eosinophilia
b) Atípusos lymphocyták jelenléte
c) Basophilia
d) a és b válasz igaz
e) mindegyik

2. Melyik vírus gyakori reaktivációjával számolhatunk DRESS – szindróma esetén?
a) Varicella zoster vírus
b) Hepatitis-A-vírus
c) Humán herpesvírus-6

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!

Az anyatej oligoszacharidok (HMO) titka

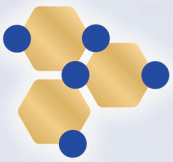
Az anyatej oligoszacharidjainak kulcsszerepe van az immunitásban[1-3]

- Az anyatej szilárd alkotóelemei közül a harmadik legnagyobb mennyiségben előforduló csoport a HMO-k csoportja.[4-9]

- A HMO-knak nincs nutritív értéke, bioaktív összetevőként kulcsszerepük van az immunrendszer támogatásában.[6-9]

- A HMO-k erősítik a bél védelmi funkcióját, a bélnyálkahártya szerkezetét, ellenállóbbá téve azt a kórokozókkal szemben.[10-12]

- A HMO-k bioaktív hatásukban – amely szerkezetspecifikus – lényeges különbséget mutatnak a természetben megtalálható más, nem anyatej eredetű oligoszacharidokhoz képest.[13]



1. Jantscher-Krenn E, Bode L. Minerva Pediatr. 2012;64:83-99 **2.** Bode L. Glycobiology. 2012;22:1147-62 **3.** Smilowitz JT et al. Annu Rev Nutr. 2014;34:143-69 **4.** Zivkovic et al. Functional Food Reviews. 2013;5(1):3-12 **5.** Kobata A. Structures and application of oligosaccharides in human milk. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2010;86:731-747 **6.** Ballard O, Morrow AL. Pediatr Clin North Am. 2013;60:49-74; **7.** Rudloff S, Kunz C. Adv Nutr. 2012;3:398S-405S; **8.** Hennet T et al. Swiss Med Wkly. 2014;144:w13927; **9.** Borgström B et al. J Clin Invest. 1957;36:1521-1536. **10.** Jantscher-Krenn E, Bode L. Minerva Pediatr. 2012;64:83-99 **11.** Bode L. Glycobiology. 2012;22:1147-62 **12.** Smilowitz JT et al. Annu Rev Nutr. 2014;34:143-69 **13.** Sela DA, Mills DA. Trends Microbial. 2010;18:298-307

Tájékoztató kizárólag egészségügyi szakemberek részére. A Nestlé Hungária Kft. kizárja a felelősségét az egészségügyi szakembereknek szóló szakmai tájékoztató anyag illetéktelen személyek általi felhasználásáért.

Nestlé Hungária Kft.
Lezárás dátuma: 2019.02.01., BEBA_H_201902/1

Nestlé BEBA

Benzodiazepin-intoxikáció gyors diagnózisa elektroenkefalográfia segítségével

Pagáts Rebeka dr.[1], Péter István dr.[1], Laufer Zsófia dr.[1], Lajtai Anikó[2], Hollódy Katalin dr.[1]

[1] Pécsi Tudományegyetem ÁOK KK Gyermekgyógyászati Klinika, Neurológiai Tanszék, Pécs (Klinikaigazgató: Decsi Tamás dr.)

[2] Pécsi Tudományegyetem ÁOK KK Laboratóriumi Medicina Intézet, Toxikológiai Részleg, Pécs (Intézetigazgató: Miseta Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Pagáts Rebeka dr.
7623 Pécs, József Attila utca 7.
E-posta: pagats.rebeka@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A sürgősségi gyermekellátásban az akut intoxikációk komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelenthetnek.
A 12 éves leány pszichomotoros meglassultság, zavart beszéd, szédülés, látászavar, fejfájás miatt került felvételre klinikánkra. A tünetek hátterében felmerült gyógyszer intoxikáció lehetősége is, bár gyógyszer bevételének lehetőségét mind a szülők, mind a gyermek negálták. Elektroenkefalográfia (EEG) vizsgálat során benzodiazepin-intoxikációra jellemző alacsony feszültségű bilaterális béta-hullámokat láttunk a felvételen. Az időközben megérkezett kvantitatív toxikológiai vizsgálati lelet a terápiás tartománynál tízszer magasabb benzodiazepin értéket igazolt a szérumban.
Következtetés: a részletes anamnézis általában támpontot ad a különféle mérgezések helyes kórismézésében, de bizonytalanság esetén a toxikológiai vizsgálat mellett az EEG is segítségünkre lehet a diagnózis korai felállításában és az adekvát terápia mielőbbi megkezdésében.

KULCSSZAVAK benzodiazepin, intoxikáció, EEG, sürgősségi ellátás

Bevezetés

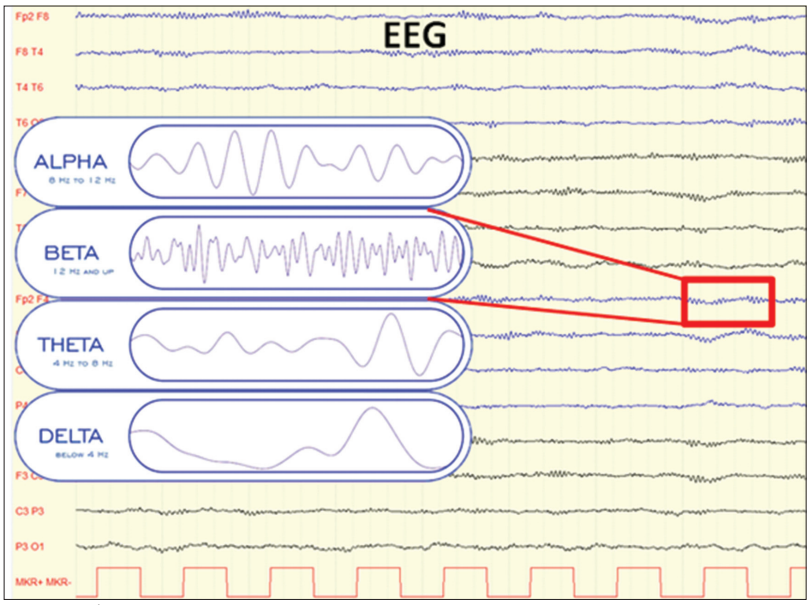
Az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat adatai szerint 2017-ben a 0–14 éves korú gyermekpopulációban 1986 mérgezési bejelentés történt, ez az összes mérgezési eset 8,96%-a volt, a 15–19 éves korosztályban 2051 esetet közöltek, mely az összes bejelentés 9,25%-át tette ki (1). A gyermekkori mérgezések jelentős része enyhe vagy tünetmentes lefolyású, azonban körülbelül 1%-ban súlyos, míg 0,01%-ban halálos kimenetelűek. A legtöbb esetben szájon át veszi be a gyermek a gyógyszert vagy mérgező anyagot, de intoxikáció előfordulhat inhaláció vagy bőrkontaktus útján is. Az összes mérgezés legnagyobb hányadát az ipari és háztartási vegyszer intoxikációk teszik ki, melyek több mint évi 700 mérgezést okoznak. A második helyen a gyógyszermérgezések állnak több mint 600 esettel. A mérgezéseket okozhatja még alkohol, kábítószer, különböző növények, gőzök, gázok és marószerek is. Az 1–5 éves gyermekek esetében a véletlen, míg kamaszkorban a szándékos mérgezések dominálnak. Ez utóbbi jelentősen nagyobb mortalitással jár (2). A fiatalabb gyermekek körében történő mérgezések esetében differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet, hogy nem mindig tudják elmondani panaszaikat vagy a baleset mechanizmusát, ráadásul felnőtt csak ritkán szemtanúja az eseményeknek, a serdülők pedig gyakran titkolják vagy tagadják a gyógyszerek szuicid szándékból történő bevételét. Ezért is fontos nagy hangsúlyt fektetni a mérgezés körülményeinek tisztázására.

Esetismertetés

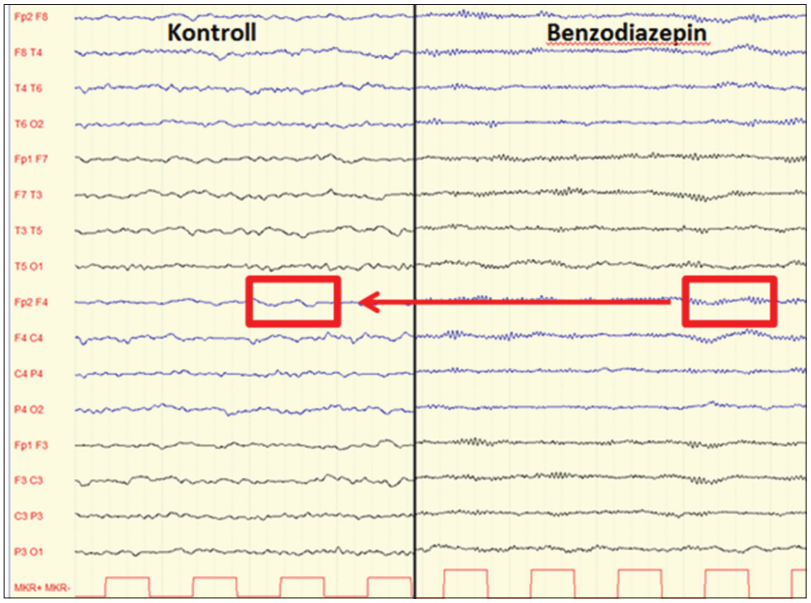
Anamnézis

A 12 éves leánygyermek korábbi anamnéziséből kiemelendő, hogy a 33. gesztációs hétre, 1480 gramm súllyal született jó általános állapotban. 4 hetes korában pitvari septumdefektus miatt rekonstrukciós szívműtéten esett át. Klinikánkon 6 évesen nanosomia miatt vizsgáltuk, akkor enyhe, kompenzált hypothyreosist állapítottunk meg.
Kórházi felvételét indokló panaszai a megelőző napon délután kezdődtek otthonában, ekkor egyedül tartózkodott a lakásban. Szédülést panaszolt, látása több alkalommal elsötétült, járását bizonytalan-

nak érezte, többször „elgyengült”. Nem sokkal később elesett és fejét egy szék támlájába ütötte, ezt követően fejét fájlalta (8/10-es erősséggel, szúró jelleggel), hányinger, hányás azonban nem volt. Fejfájására egy tabletta Algopyrint vagy Rubophent vett be (elmondása szerint a gyógyszeres szekrényben csak ezt a kétféle gyógyszert tartják). A balesetet senki sem látta. A szülők az esti órákban meglassultnak, zavartnak észlelték a viselkedését, beszéde időnként összefüggéstelen volt, de ezen tüneteket kialvatlanságnak tudták be (a megelőző napokban éjszakába nyúlóan számítógépezett). Másnap reggel pszichomotoros meglassultsága továbbra is fennállt, így felkeresték háziorvosukat, aki tekintettel a fenti anamnézisre és a klinikai képre mentővel klinikánkra szállíttatta a leányt. Alkohol, drog, cigaretta és a bevett fájdalomcsillapítón kívül egyéb gyógyszer fogyasztását negálta.



1. ábra: Éber állapotban készült 16 csatornás EEG-felvétel. Valamennyi elvezetésben bilateralisan, alacsony feszültségű béta-hullámok láthatók. A piros keretben az egy szekundum alatt jelentkező béta-hullámok láthatók (17/s). A könnyebb tájékozódás kedvéért feltüntettük a különböző EEG-ritmusok frekvenciatartományait (alfa 8–12 Hz, béta >12 Hz, theta 4–8 Hz, delta <4 Hz).



2. ábra: A 12 éves lány benzodiazepin-intoxikáció hatás alatt készült EEG-regisztrátumát hasonlítja össze az egészséges állapotban, életkorra jellemző EEG-képpel (ahol a béta-hullámok egyáltalán nem láthatók)

Klinikai felvételi státusz

A fizikális belszervi státuszából kiemelendő sápadt külleme, hideg végtagjai és enyhe bradycardiája (60/min). Traumás külsérelmi eltérést nem észleltünk. A neurológiai vizsgálatakor a meningealis jelek negatívak, az agyidegek működése intakt, az izomtónus, -trophia, -erő normális, szimmetrikus, a Romberg-jel pozitív, a célkísérletekben (ujjhegy-orr és térd-sarok próba) a jobb felső és mindkét oldali alsó végtagon pontatlan (bal felső végtagon a könyökhajlatba helyezett perifériás vénás kanül miatt nem volt vizsgálható). Pszichomotorosan kifejezetten meglassult, de a kérdésekre adekvátan válaszol, Glasgow Coma Skála (GCS) 15.

Az anamnézis felvételekor rákérdeztünk esetleges gyógyszerbevétel lehetőségére, ezt mind a gyermek, mind a jelen lévő szülők negálták, ahogyan esetleges alkohol vagy drog fogyasztását is.

Diagnosztika

A fizikális vizsgálat után – a negatív anamnézis ellenére – felmerült bennünk a gyógyszer-intoxikáció lehetősége, de az esetleges koponyatrauma sem volt az első lépésben kizárható. Toxikológiai vizsgálat céljából vér- és vizeletmintát küldtünk a központi laboratóriumba meghatározásra, ezzel párhuzamosan az eredmény kézhezvételéig EEG-vizsgálatot kértünk klinikánk EEG-laboratóriumában. Az éber állapotban készült felvételen minden elvezetésben, bilateráalisan alacsony feszültségű (kb. 20 µV), gyors, 12 Hz feletti (átlagosan 17/s) béta-hullámok voltak megfigyelhetők. A látott béta- tevékenység gyógyszer-intoxikációra jellemző, köztük a benzodiazepin-intoxikációra is *(1., 2. ábra)*.

Az elektrokardiográfia nem mutatott eltérést.

Az időközben a vizeletből szemikvantitatív módszerrel elvégzett toxikológiai vizsgálat megerősítette a

benzodiazepin-intoxikáció gyanúját. Ezt követően történt meg a szérum benzodiazepin-szintjének pontosabb meghatározása is, a clonazepam szintje 603 ng/ml volt, amely a terápiás tartomány közel 10-szerese.
Az intoxikáció EEG- és laboratóriumi vizsgálattal megerősített diagnózisa után néhány órával a szülő is megérkezett klinikánkra a képi bizonyítékkal, a gyermek egy közösségi oldalon küldött fényképet az egyik barátjának a maroknyi gyógyszerről, amit korábban bevett. A kamaszlány szándékosan vette be az édesapa által korábban szedett és otthon tárolt clonazepam-tartalmú tablettákat.

Terápia

Forszírozott diuresis mellett a gyermek 24 óra alatt teljesen panaszmentessé vált, flumazenil adását nem igényelte. További pszichodiagnosztika és terápia céljából klinikánk Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai osztályára helyeztük át.

Megbeszélés

Minden sürgősségi ellátás alapját a nemzetközi szinten használt ABCDE-elv követése jelenti, mely a légzési és keringési elégtelenség rendezéséhez és az általános állapot stabilizálásához elengedhetetlen (3).
Az anamnézis felvételekor nagy hangsúlyt kell fektetni a körülmények, a panaszok és az észlelt tünetek részletes kikérdezésére, lehetőség szerint a gyermektől és/vagy annak családtagjaitól. Fokozott figyelmet kell fordítani az esetleges véletlen vagy szándékos mérgezések tisztázására is (alkohol, gyógyszer, kábítószer).

Az előzményi adatok és a vizsgálati eredmények alapján gyorsan fel kell állítani a feltételezett diagnózist és a diagnosztikus tervet.
A differenciáldiagnosztikai gondolkodás során tudatzavar esetén mindig fel kell merüljön a mérgezés lehetősége (4, 5). Az *1. táblázatban* részletezzük a tudatzavar leggyakoribb okait.

Benzodiazepin mérgezés tünetei

A tünetek nem specifikusak, más szedato-hipnotikumok bevétele esetén is hasonlóak lehetnek. A klasszikus benzodiazepin-intoxikáció során a központi idegrendszeri depresszió tüneteit látjuk normális vitális paraméterek mellett. Jellemző az elkent beszéd, az ataxia, a vertigo, a meglassult pszichomotorium, a változó tudati éberség (somnolentia), a hiporeflexia. Kisdedkorban előfordulhat adverz reakció (agitáció). Akut légzésdepressziót per os bevett benzodiazepin általában nem okoz, főleg többféle szedatohipnotikum vagy alkohol egyidejű alkalmazásakor figyelhető meg (6). Serdülőknél fordul inkább elő, hogy alkohollal együtt történik a gyógyszerek bevétele, ebben az esetben a szedatív tünetek erősebbek lehetnek. Kisdedek vagy kisgyermekek hirtelen kialakuló ataxiája esetén mindig gondolni kell a benzodiazepin-intoxikáció lehetőségére.

A benzodiazepinek jellemzői

A benzodiazepinek a szedatohipnotikumok csoportjába tartoznak, az 1960-as években kerültek forgalomba, a GABA-A receptoron fejtik ki hatásukat, amely a központi idegrendszer legfőbb gátló neurotranszmittere. Rövid (féléletidő <12 óra), közepesen rövid (12–24 óra) vagy hosszú hatásúak (>24 óra). A midazolam pl. a rövid hatástartamú benzodiazepinek közé tartozik. Közepesen rövid

1. táblázat: A gyermekkorban fellépő tudatzavar leggyakoribb okai

Enyhébb okok	Súlyos okok
■ Affektív apnoe ■ Enyhe fokú agyrázódás ■ Convulsio ■ Enyhébb mérgezések (alkohol, kábítószerek) ■ Vasovagalis collapsus (vérnyomáscsökkenés)	■ Hypoxia (pl. légzési elégtelenség, szén-monoxid-mérgezés) ■ Súlyos koponyatrauma, intracranialis folyamatok (pl. vérzés, infarctus, tumor) ■ Shock (hypovolaemiás, disztributív, kardiogén) ■ Epilepsziás rohamok, status epilepticus ■ Súlyos mérgezések (alkohol, szedatohipnotikumok, kábítószerek) ■ Központi idegrendszeri infekciók (meningitis, encephalitis), szepszis ■ Diabeteses ketoacidosis ■ Súlyos hypoglykaemia ■ Endokrin krízisállapot (pl. pajzsmirigy-, mellékvesekéreg-rendellenesség) ■ Szívritmuszavar (ioncsatorna-rendellenességek, strukturális szívbetegségek) ■ Hőguta ■ Anafilaxia ■ Máj- és veseelégtelenség ■ Anyagcsere-betegségek

féléletidejű a lorazepam. A gyakran használt diazepam hosszú féléletidejű, aktív metabolitjai ismételt adás után a szövetekben akkumulálódnak. Gyorsan felszívódik a gastrointestinalis traktusból, fehérjékhez kötődik, lipofil. A májban metabolizálódik. A benzodiazepinek bevétele után 1–2 órával mérhető a csúcskoncentráció a plazmában.
A clonazepam eliminációs felezési ideje 18–45 óra, melyben nagy szerepet játszik a plazmafehérjékhez (főleg albuminhoz) való jelentős mértékű (85%) kötődés. A clonazepam a citokróm-P450 3A4 enzimrendszeren keresztül a májban metabolizálódik, melynek során az enyhe rohamoldó hatással bíró 7-amino-clonazepamra bomlik és nagyrészt a vizelettel eliminálódik.
Alkalmazásuk széles körű, használják szorongás, insomnia kezelésére, akut rohamoldásra (ekkor nem a tablettás formát, hanem rectalisan, orr- vagy szájnyálkahártyára cseppentve vagy intravénásan). Nagyon gyakran felírt gyógyszerek, számos háztartásban megtalálhatók, ezért a gyermekek is könnyen hozzáférhetnek.

Az EEG szerepe benzodiazepin-intoxikáció diagnosztikájában

EEG-vel az agy elektromos működése vizsgálható. Nem invazív, fájdalommentes, a gyermek számára nem megterhelő eljárás. Elegendő a rövid vizsgálati idő, néhány perces felvétel készítésével már tájékozódhatunk az intoxikáció meglétéről. A különböző életkorokra oly jellemző elektromos agyi tevékenység megváltozik, és a gyógyszeres intoxikációra jellemző gyors béta-hullámok keverednek minden elvezetésben az alaptevékenységbe. A tudatzavar fontos diagnosztikai eszköze, de jól használható az állapot nyomonkövetésében is. Segítségünkre lehet például a metabolikus eredetű és a gyógyszer által okozott encephalopathiák elkülönítésében. Jelen esetben a Sürgősségi Osztályunkkal egy folyosón lévő EEG-laboratórium megközelítése rendkívül egyszerű volt, így a vizsgálatot azonnal el tudtuk végezni és a laboratóriumi toxikológiai vizsgálati eredmények kézhezvétele előtt már megbizonyosodhattunk a gyógyszer-intoxikáció tényéről. Az EEG-vizsgálat hátránya lehet, hogy az elektroenkefalográf kezelése és a regisztrátum kiértékelése szakképzett személyzetet igényel, ügyeleti időben korlátozottan elérhető és gyógyszer-intoxikáció során a mérgező anyagra nem specifikus képet mutat.

A benzodiazepinek laboratóriumi kimutathatósága

A PTE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet Toxikológiai Részlegében benzodiazepin-meghatározást két módszerrel végeznek:

1. Immunkémiai teszttel, KIMS-módszerrel (Kinetic Interaction of Microparticles in a Solution), automatikus elemzéssel, vizeletből. Szemikvantitatív meghatározást ad benzodiazepinekre és metabolitjaikra. A teszt specificitása más és más a különböző benzodiazepinekre nézve. A szenzitivitás 40 ng/ml.
2. HPLC-módszerrel (High Pressure Liquid Chromatography) a vizeletből kvalitatív, a szérumból kvantitatív benzodiazepin kimutatás végezhető. A szenzitivitása 30 ng/ml a szérumban.

Sürgősségi teendők és terápia benzodiazepin-intoxikáció esetén

Benzodiazepin intoxikációjának gyanúja esetén a gyermeket sürgősséggel kell ellátni. Ellenőrizni és folyamatosan monitorozni kell a gyermek vitális paramétereit (vérnyomás, pulzus, légzésszám, tudatállapot, hőmérséklet). Vércukorszint-meghatározás, cardialis monitorozás (EKG), pO_2- és pCO_2-meghatározás javasolt, szükség esetén oxigén adása jön szóba. Dekontaminálás céljából gyomormosás általában nem szükséges, potenciálisan súlyos/életveszélyes mérgezések esetén a gyógyszer bevétele után egy órán belül lehet indokolt. Eszméletlen beteg esetében a gyomormosást intubáció mellett kell elvégezni. Az aktív szénnel történő dekontaminálás nem ajánlott az aspiráció magas kockázata miatt (6). Forszírozott diuresis javasolt a vesén át való ürülés meggyorsítására.
Az esetek túlnyomó többségében elégséges a szupportív terápia alkalmazása. Súlyos esetekben antidotum adható. A flumazenil a benzodiazepin-receptor nem specifikus kompetitív antagonistája, mely benzodiazepin-túladagolásban alkalmazható (7-8). Használatával kapcsolatban a szakirodalom ellentmondásos adatokat közöl. A magyar szakirodalom légzésdepresszióban és eszméletlen állapotban javasolja alkalmazását (2). Dózisa: 0,01 mg/kg (max. 0,2 mg), melyet szükség szerint ismételhetünk 0,05 mg/kg összdózisig (max. 1 mg). A flumazenil leggyakoribb mellékhatásai: szívritmuszavar, tudatzavar, alacsony/magas vérnyomás, pánik, görcsök, stupor, megvonási tünetek. A flumazenil nem minden esetben fordítja vissza a benzodiazepin-túladagolás okozta légzésdepressziót (9). A per os benzodiazepin intoxikáció ritkán jár tartós egészségkárosodással vagy halálos kimenetellel, ezért érdemes mérlegelni a flumazenil adásának szükségességét. Tartós benzodiazepin-szedés esetén a flumazenil (Anexate) adása epilepsziás rohamot provokálhat (pl. némely gyermekkori epilepszia szindrómában a clonazepam/clobazam, vagy egyes pszichiátriai kórképekben a clonazepam tartós szedése előfordul).

Következtetések

A sürgősségi gyermekellátásban az akut intoxikációk komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelenthetnek. A részletes anamnézis általában támpontot ad a különféle mérgezések helyes kórismézésében, de bizonytalanság esetén a toxikológiai vizsgálat mellett az EEG-vizsgálat is segítségünkre lehet a diagnózis korai felállításában és az adekvát terápia mielőbbi megkezdésében.

Summary

Rapid diagnosis of benzodiazepine intoxication with electroencephalography

Rebeka Pagáts dr.; University of Pécs Medical School, Department of Paediatrics, Paediatric Neurology Unit

Rapid diagnosis of acute benzodiazepine intoxications can be challenging in childhood.
The 12-year-old girl was admitted to our university hospital with slurred speech, dizziness, vision disturbances and headache after suffering a mild head trauma. The child and her parents denied the possibility of taking any drugs. Nonetheless in the differential diagnostic work-up drug intoxication came up, therefore awake EEG was performed. EEG showed bilateral low voltage beta waves diagnostic for benzodiazepine intoxication. The toxicological investigation confirmed an extremely high serum benzodiazepine level.
In unclear cases when the possibility of acute benzodiazepine intoxication arises in addition to the serum and urine toxicological tests EEG can also help to set up rapid diagnosis.

KEYWORDS benzodiazepine, intoxication, EEG, emergency care

Irodalom

1. Jelentés az emberi mérgezési esetekről 2017. Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat, Emberi Erőforrások Minisztériuma, Kémiai Biztonsági és Kompetens Hatósági Főosztály
2. Goschler Á, Krivácsy P, Szűcs A. Sürgősségi gyermekellátás – Az első órák teendői. Szent Márton Gyermekmentő Szolgálat Közhasznú Alapítvány. Budapest. 2015. 407, 418 oldal
3. Linden CH. General considerations in the evaluation and treatment of poisoning. In: Intensive Care Medicine, Rippe JM, Irwin RS, Fink MP, Cerra FB (Eds), Little Brown and Company, Boston 1996. p.1455.
4. Osterhoudt KC, Burns Ewald M, Shannon M, Henretig FM. Toxicologic emergencies. In: Textbook of Pediatric Emergency Medicine, 5th ed, Fleisher GR, Ludwig S, Henretig FM (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p. 951.
5. Bryant S, Singer J. Management of toxic exposure in children. Emerg Med Clin North Am 2003 Feb; 21(1):101-119
6. Greller H, Gupta A. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. UpToDate 2018.
7. Weinbroum AA, Flaishon R, Sorkine P. et al. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. Drug Saf 1997 Sep; 17(3):181-96
8. Seger DL. Flumazenil-treatment or toxin. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42(2):209-16.
9. Shalansky SJ, Naumann TL, Englander FA. Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. Clin Pharm 1993; 12:483.

Útravaló tudnivaló

- Akutan fellépő, nem tisztázott eredetű pszichomotoros meglassultság esetén gondolni kell gyógyszer intoxikáció lehetőségére.
- A toxikológiai vizsgálat mellett az EEG is segítségünkre lehet a benzodiazepin-mérgezés gyors kórismézésében és az adekvát terápia mielőbbi megkezdésében.

Tesztkérdések

1. Mi a benzodiazepin-mérgezések specifikus antidotuma?
a) N-acetilcisztein
b) flumazenil
c) glukagon
d) atropin
e) etanol

2. A benzodiazepin-intoxikációra jellemző tünetek, egy kivételével?
a) pszichomotoros meglassultság
b) dysarthria
c) szűk pupillák
d) ataxia
e) tudatzavar

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!

90 évvel ezelőtt nyitották meg a fővárosi Madarász utcai gyermekkórházat

The Madarasz street children's hospital was opened 90 years ago in the capital

Harmat György dr.

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

A XX. század elején Magyarország gyermekellátása és a gyermekegészségügy messze nem érte el az európai színvonalat. A kormányzat kénytelen volt foglalkozni azzal a ténnyel, hogy míg Európa számos országában az életkörülményeknek és az általános higiéniai színvonal emelkedésének következtében csökkent a csecsemőhalálozás, hazánkban a statisztikai számadatok ezzel ellentétes tendenciát mutattak. 1901 és 1905 között, amikor Angliában és Franciaországban a csecsemőhalálozás nagyjából 14%-os volt, addig nálunk a csecsemők 23%-a meghalt egy éves korának elérése előtt.

A Madarász utcai Gyermekkórház alapításáról 1917-ben döntött Budapest Székesfőváros önkormányzata

A kórház első igazgatóját a közkórházak fővárosi igazgatója és a főpolgármester nevezte ki, három évvel a kórház tényleges megnyitása előtt, 1926- ban. *Dr. Flesch Ármin*, a kinevezett igazgató az akkori idők egyik legismertebb gyermekgyógyásza volt A *Bókay János, Flesch Ármin* és *ifj. Bókay János* által írt gyermekgyógyászati tankönyv máig is féltett kincse a magyar gyermekgyógyászatnak. *Flesh Ármin* végiglátogatta a kor leghíresebb európai gyermekintézményeit, és tapasztalatait összegezve tette meg javaslatait a kórház építésénél.

10 évi előkészület és kétéves építkezés után 1929-ben kezdte meg működését. A Madarász utcai épület az első olyan fővárosi gyermekkórház, amely eredetileg is erre a célra készült és megfelelt az akkori kor legmagasabb színvonalú követelményeinek.

Flesch Ármin a kórház első igazgatója

Az új székesfővárosi *Madarász utcai Csecsemő- és Gyermekkórházat* 1929 október hó elsején nyitották meg, szép és meleg ünnepség keretében. A megnyitó ünnepségen megjelent a Kormányzóné Őfőméltósága, Vass József népjóléti miniszter, Dréher Imre és Scholtz Kornél dr. államtitkárok, Ripka Ferencz főpolgármester, Sipőcz Jenő polgármester, továbbá a tudományos világ számos kiválósága

„A kórház épületét az állam bocsátotta a főváros rendelkezésére. A főváros határtalan áldozatkészséggel és a legnagyobb szeretettel gyökeresen átalakította az épületet, a barakkszerű épületrészeket lebontatta, és helyükbe a mai modern követelményeknek minden tekintetben megfelelő szép osztályt emelt." – jelent meg a a tudósítás a *Gyermekvédelem* című lap aktuális számában [1929; 18(10):306-7.].

A kórház első igazgatója *Flesch Ármin* 1944-ig állt az intézmény élén. *„A Madarász utcai Csecsemő- és Gyermekkórház a főváros egyik legszegényebb kerületében, Angyalföldön, a gyermekhalandóság leküzdésének fontos tényezője volt"* olvashatjuk a Rókus Kórház történetéről szóló könyvben.

A kórház 1947-ben önálló intézményként levált a Rókus kórháztól, igazgatójává *Dr. Kapus Gyulát* nevezték ki, a sebészeti osztályt *Dr. Strehlinger Lajos,* a fül-orr-gégészetet *Dr. Pesti Lajos* vezette.

A gyógyító-megelőző ellátás bevezetése *Kapus Gyula* kezdeményezésére 1951. szeptember 24-én kezdődött, és innen datálható az úgynevezett „körzeti-poliklinikai egység" meghonosítása.

1958-ban a megüresedett kórház-igazgatói posztra *Dr. Kemény Pál* kapott megbízást. 24 éven keresztül töltötte be a kórházigazgatói funkciót, de ezt követően is mindig számíthattunk tapasztalatára.

1983–89-ig *Dr. Csontos Endre* töltötte be az igazgatói posztot. Ez idő alatt különösen jó kapcsolat alakult ki a kerület és a kórház között.

1989-ben személyemben másodszor került igazgatói posztra olyan gyermekgyógyász, aki pályafutását ebben a kórházban kezdte, hiszen *Dr. Kemény Pál* még *Flesh Ármin* vezetése alatt dolgozott kórházunkban, díjtalan orvosgyakornokként.

2006-tól intézményünk a Heim Pál Gyermekkórház Madarász utcai részlegeként működik tovább.

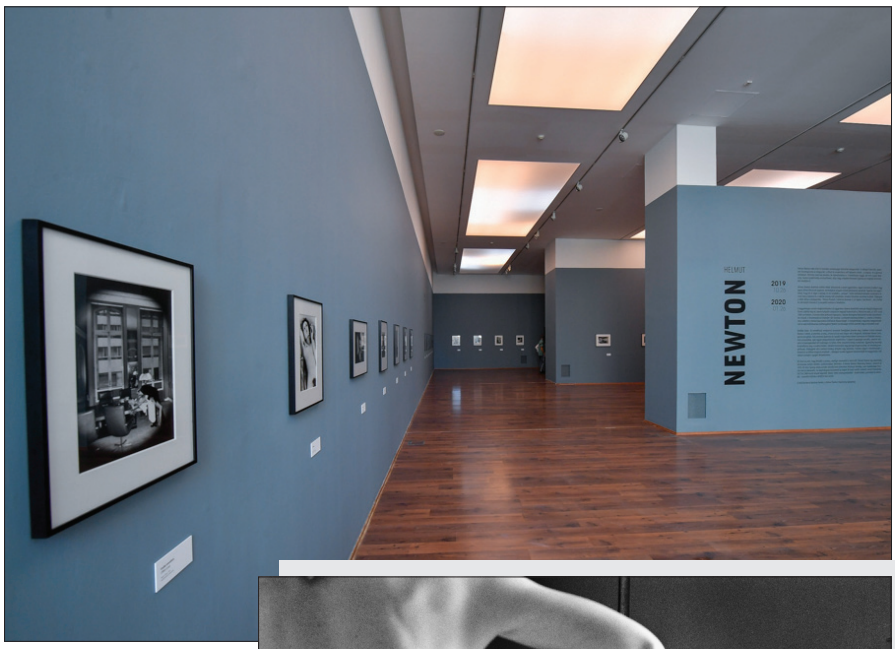
Ebben az évben ünnepeljük a kórház 90 éves fennállásának évfordulóját és töretlen lelkesedéssel gyógyítjuk a főváros és a ország gyermekeit.

Homlokzati kép a Váci út felől 1930-as években

PRIVÁT. Helmut Newton – Divatfotók, portrék és aktok a MODEM-ben

Fényűző elegancia és finom csábítás, divat, stílus és kukkolás – a világhírű fotós, *Helmut Newton* többnyire a nőket állítja a középpontba, de a férfiak és a nők közötti kapcsolat is visszatérő motívum felvételein. 1972 és 1984 között készült fekete-fehér képei, divatfotók, portrék és aktok *január 26-ig láthatók a debreceni MODEM-ben.*

Koroknai Edit[1], Porkoláb Gyöngyi[2]
[1] MODEM igazgatója, [2] Debreceni Campus Kft., Alle Management Bt., kulturális mediátor
E-levél: porkolabgyongyi. gmail.com



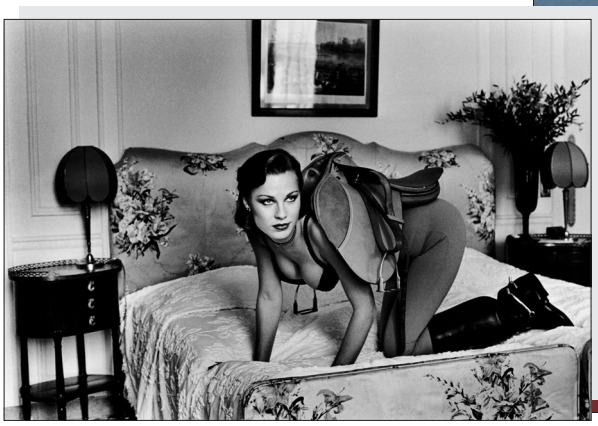
Helmut Newton több mint öt évtizedes munkásságát lehetetlen kategorizálni. A műfajok felett állt, képeiben összekapcsolta az eleganciát, a stílust és a kukkolásra való hajlamot a divat-, a szépség- és a glamour fotózással. Életműve nemcsak páratlan, de utánozhatatlan is. A divatfotózás nagyja, aki nem csupán ábrázolja, hanem újradefiniálja a korszellemet; célja, hogy a képeken keresztül izgalmas és meglepő történeteket meséljen el.

Helmut Newton divatfotói kivétel nélkül túlmutatnak a bevett gyakorlaton, olykor szürreális érzékkel vagy éppen Alfred Hitchcock suspense-technikájával árnyalva szőnek párhuzamos narratívát. Gyakran nem egyértelmű, hogy hol ér véget a valóság, és hol kezdődik a „színpad". Fotóin különböző elemeket kombinálva teremti meg a hatalom és a csábítás zavarba ejtő színjátékát, mindezt hihetetlen esztétikai érzékkel. Többnyire a nőket állítja a középpontba – Paloma Picassót, Catherine Deneuve-t, Liz Taylort, Carla Brunit –, de a férfiak és nők közötti interakció is visszatérő motívum a felvételein.

A hagyományos narratív megközelítéseken túl ugyanakkor Newton divatfotóit nemcsak fényűző elegancia és finom csábítás hatja át, hanem kulturális utalások és meglepő humorérzék is. Párizsi évei alatt, az 1970-es és 1980-as években, a konvenciókat játékosan kigúnyolva, tabukat döntöget-

Önarckép feleséggel és modellekkel, ezüstnyomat, Párizs, 1981, © *Helmut Newton Estate, Courtesy Helmut Newton Foundation*

Cipő, ezüstnyomat, Monte Carlo, 1983, *© Helmut Newton Estate, Courtesy Helmut Newton Foundation*



Nyereg I., ezüstnyomat, Párizs,1967 *© Helmut Newton Estate, Courtesy Helmut Newton Foundation*

ve fejlesztette tovább utánozhatatlan stílusát. A divatfotózás ezt követően vált vonzóvá a szélesebb közönség körében is, növelve a fotóalbumok, valamint a témával kapcsolatos kiállítások népszerűségét. A címlapfotóknak, magazinos megjelenéseknek és saját kiállításainak eredményeként Newton munkásságát milliók ismerték meg az évtizedek során.

Későbbi divat- és termékfotói rendszerint sorozatok formájában jelentek meg. Ezekben a kései években Newton a német, az amerikai, az olasz, a francia és az orosz Vogue-nak is dolgozott, elsősorban Monte-Carlóban és környékén. Előszeretettel alakította át a banális helyszíneket élesen kontrasztos és fölöttébb minimalista színpadokká, saját egyedi elképzeléseinek megfelelően. A szépek és gazdagok szexuális, valamint kulináris kicsapongásokkal teli kiváltságos és különc élete visszatérő témája munkáinak. Egyidejűleg használja és kérdőjelezi meg a vizuális kliséket, időnként önirónával vagy gúnnyal árnyalva azokat, de mindvégig empatikusan. Védjegyévé vált a határok eltolása, átlépése vagy lebontása. Finoman vegyíti a meztelenséget a divattal és az időtlen elegancia érzetével –, ekképpen munkái egyszerre dokumentálják és magyarázzák a nők változó szerepét a nyugati társadalomban.

65 évvel azután, hogy felszállt a vonatra, amellyel elmenekült a nácik elől, Helmut Newton egy alapítvány létrehozása mellett döntött, szülővárosában, Berlinben. A *Helmut Newton Alapítvány* Newton, valamint az 1970-től *Alice Springs* néven szintén jelentős fotós életművet létrehozó felesége, *June* munkásságát hivatott óvni és bemutatni.

Az alapítványnak köszönhető, az éppen 99 évvel ezelőtt született német fotóművész 1972 és 1984 között készült képeiből, fekete-fehér ezüstnyomataiból – divatfotókból, portrékból és aktokból – összeálló kiállítás a MODEM falai között. A tárlat kurátora *Matthias Harder*, a Helmut Newton Alapítvány igazgatója.