70. évfolyam - **2019/4. szám**

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

8 kreditpont

Granuloma anulare cutan és subcutan tünetekkel

Egy fonálféreg az orvoslás szolgálatában: *Caenorhabditis elegans*

Neminvazív légzéstámogatás hatása a pneumothorax előfordulására koraszülöttekben

Bronchiolitis: az alapellátó gyermekorvos kompetenciája és feladatai

Sokktalanítás súlyos égési sérült gyermekeknél

Szülés és a bábaság megjelenése a képzőművészetben

www.gyermekorvostarsasag.hu

Gyermekgyógyászat

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

„Mindenki tudja, hogy bizonyos dolgokat nem lehet megvalósítani, mígnem jön valaki, aki erről nem tud, és megvalósítja.”
Albert Einstein

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: SZÜLÉS ÉS A BÁBASÁG MEGJELENÉSE A KÉPZŐMŰVÉSZETBEN II. (LÁSD 195. OLDAL) című cikkhez:
Királyi szülés a középkorban

NECROLOG

In memoriam Keszei Károly 219

DERMATOLÓGIAI SAROK

Granuloma anulare cutan és subcutan tünetekkel
Harangi Ferenc dr., Fathi Khaled dr. 220
Granuloma annulare with cutaneous and subcutaneous symptoms

GENETIKAI SAROK

Egy fonálféreg az orvoslás szolgálatában: *Caenorhabditis elegans*
Légrádi Regina, Keszthelyi Tália Magdolna, Tory Kálmán dr. 222
A nematode in the service of medicine: Caenorhabditis elegans

HEPATOLÓGIAI SAROK

Lizoszomális savanyú lipáz deficiencia
Vajda Dorottya dr., Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr. 225
Lysosomal acid lipase deficiency

EREDETI KÖZLEMÉNY

A neminvazív légzéstámogatás hatása a pneumothorax előfordulására koraszülöttekben
Riszter Magdolna dr., Balázs Gergely dr., Miskolczi Nóra, Kovács Tamás dr. 230
The effect of non-invasive respiratory support on the pneumothorax incidence in preterm infants

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Bronchiolitis: az alapellátó gyermekorvos kompetenciája és feladatai
Kovács Ákos dr., Uhereczky Gábor dr. 235
Bronchiolitis: competencies and tasks of the primary care pediatrician

Virális bronchiolitis: visszatérő zihálás és asthma a későbbi életben
Uhereczky Gábor dr., Gács Éva dr., Tóth G Ágnes dr. 241
Viral bronchiolitis: subsequent wheezing and asthma in later life

ESETISMERTETÉSEK

AIRE mutáció ritka gastrointestinalis tüneteinek bemutatása egy eset kapcsán
Goda Vera dr., Cseh Áron dr., Balogh Lídia dr., Czelecz Judit dr., Kalocsai Krisztina dr., Dobner Sarolta dr., Zonda Igor dr., Luczay Andrea dr., Veres Gábor dr., Kalmár Tibor, Maróti Zoltán, Kriván Gergely dr. 246
Summary of rare gastrointestinal manifestations of AIRE syndrome through a case report

Rekurráló priapismus Crohn-betegség ritka szövődményeként
Farkas László dr., Lazáry György dr., Balogh Márta dr., Csákváry Violetta dr. 254
Stuttering priapism as a rare complication of Crohn-disease

Lamotrigin okozta gyógyszerallergiás reakciók
Svraka Eszter dr., Péter István dr., Harangi Ferenc dr. 258
Lamotrigine induced drug allergy

Gyakori panasz, nem szokványos etiológia
Farkas Dávid dr., Cserháti Helga dr., Móser Judit dr., Rudas Gábor dr., Rosdy Beáta dr. 262
A common symptom, an uncommon etiology

A sokktalanítás kiemelt jelentősége súlyos égési sérült gyermekeknél*
Schlick-Szabó Anna dr., Bene Ruzsena dr., Kostyál Erika dr., Mikos Borbála dr., Kollák Zita dr., Daoud Salim dr. 267
The accentuated role of antishock therapy in severe burn injured children

Idiopathiás pulmonalis haemosiderosis és coeliakia társulásának ritka esete*
Vargha Edit dr., Kosaras Éva dr., Béres Ildikó dr., Tamási Katalin dr., Szakos Erzsébet dr., Demeter Botond dr. 273
Rare association of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease

SZPONZORÁLT KÖZLEMÉNY

Probiotikumok hatékonysága a csecsemőkori kólika kezelésében
Karoliny Anna dr. 278
Effectiveness of Probiotics in Infant Colic Treatment

KÉPZŐMŰVÉSZET

Szülés és a bábaság megjelenése a képzőművészetben II.
Harmat György dr. 281

TALLÓZÓK

Egy szoptató édesanyáknak szóló, online társas támogató csoport tapasztalatai – tartalomelemzés
(Józsa Tamás) 247

Az IBS kezeléseként végzendő pszichológiai terápiák hatékonyságvizsgálata – szisztematikus irodalmi áttekintés
(Józsa Tamás) 272

A neonatális intenzív centrumokban (NIC-okban) végzett család integrált ellátás (FICare) hatása a csecsemők és szülők állapotára egy multicentrikus, cluster-randomizált, kontrollált vizsgálatban
(Csizmár Nikolett dr., Tálosi Gyula dr. 277

* FIGYEK, 2019 előadás nyertes cikke

In memoriam **Keszei Károly** (1942–2019)

Keszei Károly 1942-ben született Devecserben. Életének 77. évében, 2019. Június 6-án halt meg Mosonmagyaróváron.

dr. Keszei Károly 1966 -ban a POTE-n diplomázott, ezt követően a veszprémi kórház gyermekosztályán kezdett dolgozni. Török János professzor tanítványaként szerzett csecsemő-gyermekgyógyászatból szakvizsgát, majd a koraszülött osztály vezetésével bízták meg.

1974-ben a mosonmagyaróvári Karolina Kórház újonnan induló gyermekosztályának megszervezésére vállalkozott, mint osztályvezető főorvos.

Mindez igen nehéz feladat volt két friss diplomás orvoskollégával, és nagyrészt tapasztalatlan nővérekkel egy kisvárosi kórházban. A nehézségek ellenére szorgalma, kitartása és kiváló szakmai tudása eredményeként, egy elismerten jól működő osztályt sikerült kialakítania. A mindennapok feladatait magas színvonalon oldotta meg. Rendszeresen követte a tudományos eredményeket, nyitott volt minden új befogadására. Jó viszonyt alakított ki kollégáival, továbbképzéseket szervezett az osztályon dolgozók és a házi gyermekorvosok számára is. Szakmai problémákban mindenkinek készségesen segített. Bizalommal fordulhattunk hozzá, embersége, hivatástudata példaként állt előttünk.

Igyekeztünk megfelelni elvárásainak. Számos eredményes szakvizsgát tettünk irányítása alatt. Mellette megtanultuk, hogy a nehézségek azért vannak, hogy legyőzzük őket.

Nem riadt vissza semmilyen munkától, mindent megtett, hogy az osztály tisztességesen működjön és fennmaradjon.

Létrehozta a mozgó szakorvosi szolgálatot és részt is vállalt benne támogatva a környező kistelepülések gyermekegészségügyét.

Diabetes gondozást végzett a megyei kórházakkal együttműködésben.

Osztályvezetőként egészen 2011-ig 37 éven át tevékenykedett.

Nyugdíjba vonulása után még 2014-ig kerek 40 éven át dolgozott ügyeleteket is vállalva az osztály működőképességének megőrzése érdekében.

Fontosnak tartotta a Magyar Orvosi Kamarában is a feladatvállalást.

Hosszú évekig a megyei Etikai Bizottság tagja és elnöke is volt.

Munkássága elismeréseként 2005-ben megkapta a Győr-Moson-Sopron Megye Egészségügyéért dr. Petz Aladár díjat.

A Magyar Gyermekorvosok Társasága Észak-Nyugat Magyarországi Szervezete 2018-ban dr. Frank Kálmán emlékéremmel tüntette ki, amit már betegsége miatt személyesen nem tudott átvenni, de így is nagy örömet jelentett számára, hisz életének legfőbb célja, értelme a beteg gyermekek gyógyítása és ellátásuk szervezése volt. Ebben támogatta és nagy szeretettel vette körül családja.

Hobbija a történelem volt. Tudását csodáltuk és örültünk, ha néha ismereteit megosztotta velünk.

Élete utolsó éveiben súlyos betegsége miatt már nem tudott dolgozni, de minden találkozáskor első kérdése a gyermekosztály volt. Halála előtti napon, még a kórházi ágyán ülve is a gyermekosztályról és a kollégákról érdeklődött.

Szívünkben őrizzük emlékét és örülünk, hogy tőle tanulhattunk, vele dolgozhattunk.

Továbbra is az ő szellemiségének megfelelően igyekszünk munkánkat végezni.

Kollégái nevében búcsúzunk

dr. Virághalmi Aranka és *dr. Szijjártó László*

Granuloma anulare cutan és subcutan tünetekkel

Granuloma annulare with cutaneous and subcutaneous symptoms

Harangi Ferenc dr., Fathi Khaled dr.

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkorhaz.hu

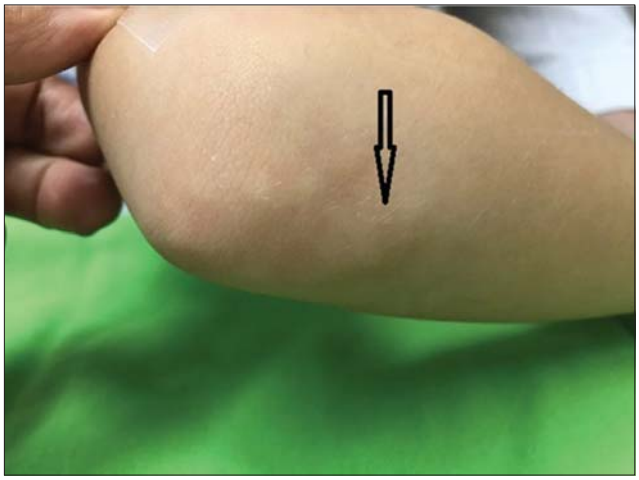
Bevezetés

A granuloma anulare (GA) a bőr és a bőr alatti szövetek benignus, spontán regrediáló granulomatosus megbetegedése. Solitaer, generalizált, perforáló és subcutan megjelenési formája ismeretes (1). A GA leggyakrabban sima felszínű, rózsaszínű papula kialakulásával kezdődik, fokozatosan 5 mm-től több cm átmérőjű anularis plakká fejlődik, a szélen sánc-szerű kiemelkedés, középen normalizálódás figyelhető meg. A subcutan GA 2–5 mm nagyságú bőr alatti, nem fájdalmas nodulus formájában jelenik meg, általában a csontos régiók felett, pl. a lábháton, kézháton, ujjakon, a lábszár és az alkar feszítőfelszínén, a hajas fejbőrön, ritkábban a penisen (2). A subcutan léziók szubjektív panasz nélküli kemény tapintatú, mobilis csomók, melyek csak szövettani vizsgálattal azonosíthatók, hacsak nem a klasszikus cutan GA léziókkal egy időben észlelhetők (3).

Esetismertetés

A 4 éves kisfiú mindkét lábhátán és boka táján 4–6 cm átmérőjű livid plakk volt észlelhető, a széli részen hyperaemiás sáncszerű kiemelkedéssel, szubjektív panaszok nélkül *(1. ábra)*. Az érintett területekben és a jobb olecranon alatt, a subcutisban csoportos elrendeződésben több, 2–4 mm átmérőjű kemény tapintatú nodulus helyezkedett el *(2. ábra)*. A szülő elmondása szerint a léziók 1,5–2 év alatt fokozatosan növekedve alakultak ki, ez idő alatt a kisgyermeket trauma nem érte, egyéb megbetegedésre utaló klinikai tünete nem volt, védőoltást nem kapott. Dermatomycosis gyanúja miatt lokális antimikotikumos kezelést folytattak, de javulást nem tapasztaltak. Gyermekbőrgyógyászati rendelőnkben a klinikai kép alapján cutan és subcutan granuloma anulare diagnózist valószínűsítettünk, és részben a pontos diagnózis megállapítása érdekében, részben terápiás céllal biopsziát végeztünk. A bőr szövettani vizsgálata során a dermisben és a subcutisban interstitialis jellegű CD68-pozitív macrophag infiltrátum és elszórtan granulomatosus reakció, necrobiosis volt megfigyelhető, degenerált kollagén állománnyal, mucin depositióval. A reticularis dermis és subcutis területében a nagyobb méretű necrobioticus nodulusok reumatoid nodulusra emlékeztetőek, a reaktív fibroblastos környezetben több eosinophil

1. ábra: Mindkét oldalon, a lábháton és a bokatájon livid plakk, a széli részen hyperaemiás, sáncszerű kiemelkedéssel, a subcutisban mobilis, kemény tapintatú nodulusokkal



2. ábra: A jobb olecranon alatt a subcutisban több, 2–4 mm átmérőjű, mobilis, kemény tapintatú nodulus

granulocyta is megfigyelhető. A morfológiai kép alapján a folyamat granuloma anulare cutan és subcutan variánsának felel meg. A biopszia elvégzése után 2 héten belül az exanthemák és a subcutan nodulusok regresszióját tapasztaltuk (reverz Köbner-jelenség). A laboratóriumi vizsgálatok negatív eredményt adtak, diabetes, pajzsmirigybetegség, dyslipidaemia és malignitás kizárható volt.

Granuloma anulare

A GA ismeretlen okú megbetegedés, egyes tanulmányok diabetes mellitusszal, dyslipidaemiával, tetanus és BCG vakcinációval, hepaptitis-B- és Borrelia-infekcióval, malignitásokkal (leukaemia, Hodgkin-kór) összefüggésben említik (4). Differenciáldiagnosztikai szempontból dermatomycosis, rheumás csomó, trauma és tumor lehetősége mérlegelendő. A GA léziói rendszerint hónapokig vagy évekig tartó fennállás után, maradványtünet nélkül, spontán regrediálnak, de bőrbiopsziát követően gyakran gyors visszafejlődés következik be (reverz Köbner-jelenség). A GA kezelése lokális kortikoszteroid kenőcsös kezeléssel, krioterápiával, orális antimaláriás készítményekkel eredményes lehet (4, 5). Bár a GA recidívára hajlamos megbetegedés, mégis érdemes hangsúlyozni, hogy agresszív gyógyszeres kezelés (pl. isotretinoin, prednisolon, dapson, cyclosporin) nem indokolt.

Irodalom

1. Paller AS, Mancini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 5th ed, Elsevier, Toronto, 2016; pp.218.
2. Fathi K, Harangi F, Kravjak A, Pintér A: Subcutan granuloma annulare of the penis associated with an urethral anomaly: case report and review of the literature. Pediatr Dermatol 2014; 31:e100-e103.
3. Letts M, Carpenter B, Soucy P, Davidson D: Subcutaneous granuloma annulare of the extremities in children. Can J Surg 2000; 43:425-430.
4. Piette EW, Rosenbach M: Granuloma annulare. Pathogenesis, disease assotiations and triggers, and therapeutic options. J Am Acad Dermatol 2016; 75:467-479.
5. Grewal SK, Rubin C, Rosenbach M: Antimalarial therapy for granuloma annulare: results of a retrospective analysis. J Am Acad Dermatol 2017; 76:765-767. Research Letter

Útravaló tudnivaló

- A GA leggyakrabban rózsaszínű papulák vagy anularis livid plakkok (a széli részen hyperaemiás, sáncszerűen kiemelkedő), és/vagy a csontos régiók felett kemény tapintatú, mobilis subcutan nodulusok formájában manifesztálódik.
- A GA léziói spontán regrediálnak, agresszív gyógyszeres kezelést nem igényelnek.

Tesztkérdések

1. Mi a granuloma anulare?
a) csecsemők urticariform exanthemával járó megbetegedése
b) a bőr és a bőr alatti szövetek benignus, spontán regrediáló, granulomatosus megbetegedése
c) a végtagok feszítő felszínén a subcutisban megjelenő fájdalmas csomók, melyek felett a bőr livid-hyperaemiás
d) trauma következtében kialakuló papulák, plakkok vagy fájdalmas subcutan csomók

2. Milyen terápia nem javasolt granuloma anulare esetén?
a) lokális kortikoszteroid kenőcsös kezelés
b) krioterápia
c) orálisan antimaláriás szerek
d) agresszív szisztémás immunszuppresszív szerek

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!

Egy fonálféreg az orvoslás szolgálatában: *Caenorhabditis elegans*

A nematode in the service of medicine: Caenorhabditis elegans

Légrádi Regina,
Keszthelyi Tália Magdolna,
Tory Kálmán dr.

MTA-SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika (Igazgató: Szabó Attilla dr.)

E-posta: tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu

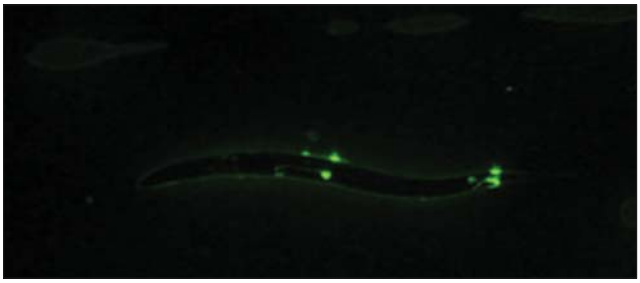
Mi egy betegségért felelős gén funkciója? Mely szervekben fejeződik ki? Mi a mutáció hatása a kódolt fehérje működésére? Hogyan lehetne a mutáció hatását kiküszöbölni? Az orvostudomány számos kérdésének megválaszolásához nélkülözhetetlenek az állatmodellek. A genetikai vizsgálatokhoz a legelterjedtebben használtak a vándor-, illetve fehérpatkány *(Rattus norvegicus)*, a házi egér *(Mus musculus)*, a zebrahal *(Danio rerio)* és két nem gerinces: az ecetmuslica *(Drosophila melanogaster)* és a *Caenorhabditis elegans* fonálféreg. Minél magasabb rendű állatot választunk egy kérdés megválaszolásához, annál könnyebb az eredmények értelmezése a humán medicina számára, de annál idő- és költségigényesebb, bonyolultabb és több etikai kérdést felvető a válasz. Génjeink száma és összetétele meglepő hasonlóságot mutat az alacsonyabb rendű állatokéval is, lehetőséget adva arra, hogy ha egy evolúciósan konzervált fehérjét szeretnénk vizsgálni, akkor azt ezen modelleken tehessük meg. Micsoda előny, ha egy hét alatt már az unokáját is láthatjuk a génmódosított állatnak, és nem kell erre hónapokat várni, ha a modellállat baktériumot eszik, és több millióan férnek el egy inkubátorban, ha egy mikroszkóp alatt az élő állat minden sejtjét megfigyelhetjük mindenfajta szedálás vagy szövettani mintavétel nélkül, és ha egy génpuskával be tudunk lőni egy élő állat petesejtjébe módosított géneket, anélkül, hogy az abba belepusztulna! Bizonyos, többszörös génmódosítást igénylő, összetett kérdések megválaszolása ezen előnyök nélkül, gerinces modellekben, szinte lehetetlen lenne.

A *Caenorhabditis elegans*

1963-ban *Sydney Brenner* azzal az ötlettel fordult a Cambridge-i egyetemhez, hogy az egyedfejlődés és idegtudományok vizsgálatára szeretne egy apró, többsejtű élőlényt megszelídíteni. A *Caenorhabditis elegans* modellként való alkalmazásával egy új korszak kezdődött a biológiai kutatásokban (1), többek között az apoptózis, a génszabályozás, a metabolizáció és az öregedés kutatásában. Ezen, egyetlen milliméter hosszú férget számos tulajdonsága teszi ideális modellszervezetté. A mérsékelt égövi, talajban szabadon élő, emberre ártalmatlan fonálféreg laboratóriumi körülmények között könnyen fenntartható. Életciklusa gyors, három nap alatt a petéből ivarérett egyeddé fejlődik, élettartama két-három hét. Viszonylag kevés, összesen öt pár testi- és egy pár ivari kromoszómája van. Hímeket és hermafroditákat különböztetünk meg, utóbbiak akár 300 utódot is létrehozhatnak önmegtermékenyítéssel. Egy kifejlett hermafrodita 959 testi sejtből áll, ezek leszármazási útvonalát pontosan feltérképezték, köszönhetően áttetsző testfalának. Ez a sejtszám kevésnek tűnhet, mégis elég ahhoz, hogy felépítsen egy teljes élőlényt, kezdve az izom-, és bélszövettől, a hypodermisen, reproduktív rendszeren át a mirigyekig és a 302 neuronból álló idegrendszerig. A *C. elegans* lett az első soksejtű élőlény, aminek a teljes DNS-szekvenciáját meghatározták. Genomja több mint egy nagyságrenddel kisebb, mint a humán: mindössze 100 Mb nagyságú, mégis a humán génállománynak megfelelő, körülbelül 20 000 fehérjekódoló gént tartalmaz. A humán gének 60–80%-ának van féreg megfelelője (homológja), ám ami még ennél is meglepőbb, hogy ezen homológok legtöbbjét a humán gének funkcionálisan helyettesíteni (menekíteni) is képesek (2). Különösen meglepő lehet ez annak ismeretében, hogy a nematodának nincsenek keringési vagy légzési szervei, és egyetlen sejtből áll a kiválasztó szerve.

A *Caenorhabditis elegans* szerepe a genetikában

A nagy genetikai hasonlóságnak köszönhetően a betegségek molekuláris vagy sejtes aspektusai élő



1. ábra: *Transzgénikus C. elegans. pmec-2::gfp transzgént hordozó felnőtt egyed expressziós mintázata. A mec-2 promoternek köszönhetően a gfp azon hat idegsejtben expresszálódik, melyekben a mec-2 gén*

állaton, *in vivo* modellezhetőek. Ehhez meg kell találni a féreg homológ génjét, majd az esetek többségében, ki kell iktatni annak működését mutáció(k) bevitelével (kiütés, knock-out). A megfigyelt hatás (fenotípus) alapján lehet következtetni a gén szerepére. Ezután történhet a vizsgálni kívánt vad vagy mutáns humán gén bevitele (injektálással vagy génpuska segítségével) és kifejeztetése, hogy a fenotípusra kifejtett hatása elemezhető legyen. Így a még ismeretlen gének funkciója, mutációinak következménye, a fehérje kölcsönhatásai, lokalizációja, illetve a génexpresszió helye is feltérképezhető. A transzgénikus utódok könnyen azonosíthatóak fluoreszcens markerek segítségével és kiválóan alkalmazhatóak modellként humán betegségek kutatására. A kutatásban széleskörben alkalmazott zöld fluoreszcens fehérjén (GFP) alapuló expressziós rendszereket fonálféregben dolgozták ki, amiért *Martin Chalfie*-t 2008-ban Nobel-díjjal jutalmazták (3).

A transzgénikus modelleket rutinszerűen alkalmazzák olyan intenzíven kutatott területeken is, mint a neurodegeneratív betegségek, például az Alzheimer-, a Parkinson- vagy a Huntington-kór. Az első presenilin gént *C. elegansban* fedezték fel, még mielőtt a humán homológot összefüggésbe hozták volna a korai lefolyású familiáris Alzheimer-kórral. A *Caenorhabditis elegans* presenilin génjeinek (*sel-12* és *hop-1*) mutációi a neuritek morfológiai elváltozásához és memóriazavarokhoz vezetnek, amik a humán *presenilin-1 C. elegansban* történő kifejezésével menekíthetőek. A fonálféreg-kutatás a kór megértését még inkább segítette azáltal, hogy a presenilin γ-szekretáz komplexben való szerepét azonosították (2, 4).

Habár elsődlegesen idegrendszeri problémák vizsgálatára választották a fonálférget, olyan genetikai eredetű betegségeknek is kiváló modellje, mint a Duchenne-féle izomdisztrófia. A betegség egyik féregmodelljében a humán E3/E4 ubiquitináló enzim (CHIP) homológját kódoló *chn-1* gén deléciója késlelteti a testfal izomsejtjeinek pusztulását és javítja a disztrofin mutáns fonálférgek motilitását. Ez arra utal, hogy a CHIP, illetve a féreg homológ fehérje, a CHN1 kritikus szerepet játszik az izomvesztés szabályozásában, és új terápiás célpont lehet (5).

Inzulin és az mTOR jelátvitel

Ennél is több embert érintenek a napjainkban szinte járványszerűen terjedő, táplálkozással összefüggő betegségek. Hozzánk hasonlóan *C. elegans*ban is fontos szerepet játszik az inzulin és annak jelátviteli útja a zsírraktározás és a szaporodás szabályozásában, valamint az élettartam modulálásában. Az emlős inzulinreceptor homológ *daf-2* kiütése dauer (kitartó) lárva állapotot és megnövekedett élettartamot idéz elő a féregben. A DAF-2 funkciójának szelektíven, neuronokban történő helyreállítása elegendő ahhoz, hogy a mutáns férgek élettartama és szaporodása normalizálódjon. Számos eredmény utal arra, hogy emberben a központi idegrendszerben az inzulin jel csökkenése alapvető szerepet játszik a gyakori metabolikus betegségek, köztük az elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában (6).

Nem az inzulin-jelátviteli útvonal az egyetlen, aminek blokkolása megnövekedett élettartamot eredményez féregben. Az mTOR (mammalian target of rapamycin) szerin-treonin kináz számos jelet integrálva a sejtek növekedésének és osztódásának (egyik) mesterszabályozója. Ha fonálféregben RNS interferencia segítségével blokkoljuk a TOR expresszióját, ahogy ezt Vellai Tibor kutatócsoportja tette, az állatok élettartama több, mint kétszeresére nő (7). Az mTOR öregedésszabályozásban talált funkciója összefüggést mutat a táplálkozás, az anyagcsere és a hosszú élettartam között. Az mTOR-útvonalat célzó gyógyszerek egy nap talán alkalmasak lesznek az öregedés lassítására vagy az öregedéssel összefüggő betegségek késleltetésére. Amerikában bizonyos gének kiütésével már hatszor hosszabb ideig élő *C. elegans* törzseket is létrehoztak (8). A fentebb említett RNS interferencia mechanizmusának felfedezéséért *Andrew Z. Fire* és *Craig C. Mello* 2006-ban Nobel-díjat kapott (9).

C. elegans szerepe az apotózisban

Ugyan a *C. elegans* baktériumokkal táplálkozik, számos fertőzés, köztük a *Pseudomonas aeruginosa*-fertőzés halálos is lehet számukra. Annak ellenére, hogy a humán tüdő és a féreg bélrendszere között jelentős anatómiai, sejtszintű és biokémiai különbségek vannak, a kórokozó-gazdaszervezet kölcsönhatás modelljeként a fonálféreg lehetőséget nyújt a baktérium virulencia faktorainak, illetve a gazdaszervezet rezisztencia faktorainak azo-

nosítására, segítve ezzel a cystás fibrosisban gyakori alsó légúti fertőzés megismerését (10).
Korábban kevesen hitték volna, hogy egy alig ezer sejtből álló fonálféreg érdemben hozzájárulhat bonyolult folyamatok megértéséhez. Erre rácáfolva, olyan fontos és alapvető mechanizmusokat is megértettek ezen állatnak köszönhetően, mint az apoptózis. Ez a genetikailag szabályozott sejtpusztulási mechanizmus az egyedfejlődéshez és a homeosztázis fenntartásához is nélkülözhetetlen. A legfontosabb apoptotikus fehérjék hibái befolyásolhatják a tumorfejlődést és a kemoterápiát, ezért a DNS-károsodás által indukált apoptózist molekuláris szinten befolyásoló események megértése fontos a rákkutatásban. *C. elegans*ban tárták fel az apoptózis genetikai szabályozásának evolúciósan konzervált molekuláris útvonalait (11), amiért 2002-ben *Sydney Brenner, H. Robert Horvitz* és *John E. Sulston* elnyerte a fiziológiai Nobel-díjat. Alig fél évszázad alatt három is a legrangosabb tudományos díjból! Számtalan tudományos felfedezés és gyógyászatban alkalmazott terápiás lehetőség. Az idén áprilisban, 92 éves korában elhunyt *Brenner* még láthatta mi mindenre volt képes a humán molekuláris biológiában, az emberi élet rejtelmeinek és betegségeinek megértésében az általa megszelídített fonálféreg.

Köszönetnyilvánítás
A munkát az MTA Lendület kutatási támogatása (LP2015-11/2015), az OTKA KH125566 pályázata és az Emberi Erőforrások Minisztériuma támogatta a Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program keretében.

Irodalom

1. Brenner S: The genetics of Caenorhabditis elegans. Genetics, 1974; 77(1):71-94.
2. Kaletta T, Hengartner MO: Finding function in novel targets: C. elegans as a model organism. Nat Rev Drug Discov, 2006; 5(5): 387-98.
3. Chalfie, M, et al, Green fluorescent protein as a marker for gene expression. Science, 1994; 263(5148):802-5.
4. Wittenburg N, et al: Presenilin is required for proper morphology and function of neurons in C. elegans. Nature, 2000; 406(6793):306-9.
5. Nyamsuren O, et al: A mutation in CHN-1/CHIP suppresses muscle degeneration in Caenorhabditis elegans. Dev Biol, 2007; 312(1): 193-202.
6. Porte D, Baskin DG, Schwartz MW: Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from C. elegans to humans. Diabetes, 2005; 54(5):1264-76.
7. Vellai T, et al: Genetics: influence of TOR kinase on lifespan in C. elegans. Nature, 2003; 426(6967): 620.
8. Arantes-Oliveira N, Berman JR, Kenyon C: Healthy animals with extreme longevity. Science, 2003; 302(5645): 611.
9. Tabara H, Grishok A, Mello CC: RNAi in C. elegans: soaking in the genome sequence. Science, 1998; 282(5388):430-1.
10. Tan MW, et al: Pseudomonas aeruginosa killing of Caenorhabditis elegans used to identify P. aeruginosa virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA, 1999; 96(5): 2408-13.
11. Ellis HM, Horvitz HR: Genetic control of programmed cell death in the nematode C. elegans. Cell, 1986; 44(6):817-29.

Lizoszomális savanyú lipáz deficiencia

Vajda Dorottya dr., Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr.
Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Vajda Dorottya dr.
1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.
E-posta: vajda.dorottya@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A lizoszomális savanyú lipáz deficiencia (LAL-D) egy ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő, tárolási betegség. A LAL-D pontos előfordulása nem teljesen ismert, melynek hátterében elsősorban a betegség aluldiagnosztizáltsága áll, egyes irodalmi adatok 1:40 000–300 000-re becsülik. A betegség kialakulásáért a LIPA gén mutációja felelős, mely a betegekben csökkent vagy hiányos LAL aktivitást eredményez. A hiányos vagy csökkent LAL működés kóros koleszterin észter és triglicerid felhalmozódást eredményez a májban, a lépben és más szervekben. A felhalmozódó lipidek hatására zsírmáj, majd hepatomegalia, májfibrosis és végül májcirrhosis alakul ki. A betegség kezelés nélkül májelégtelenséghez és akár halálhoz is vezethet. A nem specifikus tünetek és ritka előfordulás miatt a diagnózis felállítása nagy kihívást jelent a klinikusok számára, jelenleg Magyarországon két lizoszomális savanyú lipáz deficienciában szenvedő beteg ismert.

KULCSSZAVAK lizoszomális tárolási betegség, dyslipidaemia, transzaminász, enzimpótló kezelés

Bevezetés

A lizoszomális savanyú lipáz deficiencia (LAL-D) egy ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő, lizoszomális tárolási betegség, mely jelentős koleszterin- és trigliceridfelhalmozódáshoz vezet a lizoszómákban. A LAL-D egy életet veszélyeztető, progrediáló kórkép, melyben májfibrosis, cirrhosis alakul ki, illetve akár májtranszplantáció is szükségessé válhat. A betegség kezelés nélkül akár halálhoz is vezethet (1, 2).

Először 1956-ban *Wolman és társai,* illetve 1963-ban *Fredrickson* írta le a LAL-D két formáját, a Wolman-kórt és a koleszterinészter-tárolási betegséget (3), (4). Ezt a két formáját korábban két különböző kórképnek tartották, ma már tudjuk, hogy mindkét betegség a lizoszomális savanyú lipáz enzim (lysosomal acid lipase, LAL) hiányos vagy csökkent működése következtében alakul ki. A kóros koleszterin- és trigliceridfelhalmozódás több szervrendszert érint, főként a máj, a cardiovascularis rendszer, a lép és a gastrointestinalis rendszer károsodik (1).

A nem specifikus tünetek és ritka előfordulás miatt a LAL-D diagnózisának felállítása nagy kihívást jelent a klinikusok számára, jelenleg Magyarországon két LAL-D-ben szenvedő beteg ismert.

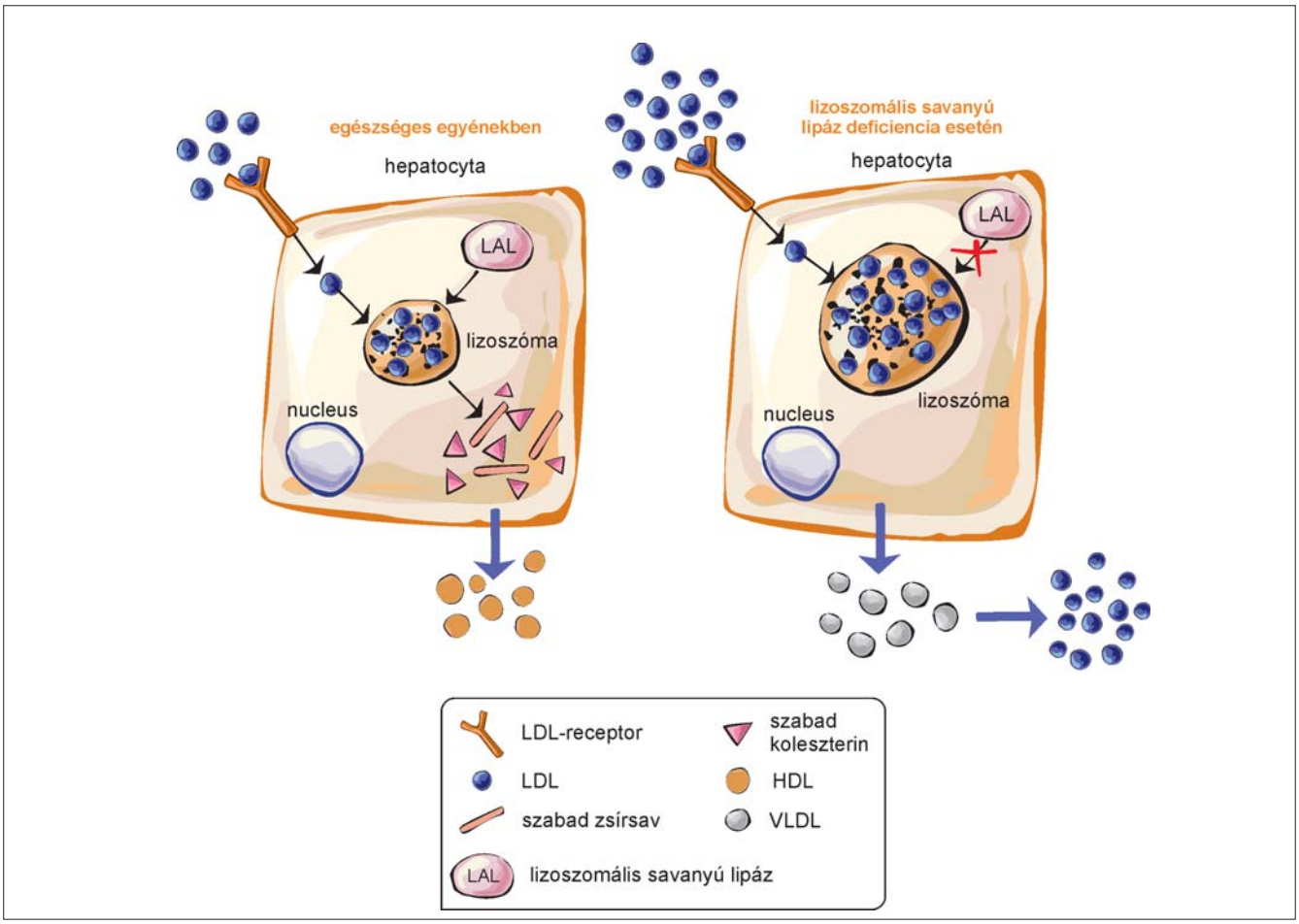
Esetismertetés

Egy négyéves fiúgyermek tonsillectomia utáni utóvérzés miatt került felvételre Klinikánkra. Kórelőzményében jelentősebb megbetegedés nem szerepelt. Felvételekor a fizikális vizsgálat során hepatomegaliát, laborvizsgálataiban emelkedett transzaminázokat (GOT 243 U/l, GPT 222 U/l) láttunk, de alvadási zavart nem észleltünk (INR 1,13). Epstein–Barr-vírus (EBV) és cytomegalovírus (CMV) irányában végzett szerológiai vizsgálatai ekkor negatív eredménnyel zárultak. Pár hét után transzaminázértékei mérsékelt csökkenést mutattak (GOT 168 U/l, GPT 156 U/l), azonban hasi disztenziója és hepato-splenomegaliája fokozódott, ezen kívül hasi ultrahangvizsgálatán megnagyobbodott nyirokcsomók (>2,5 cm) ábrázolódtak. Malignus hematológiai megbetegedés kizárása céljából hematológiai konzílium során csontvelőbiopsia és mellkas-has-kismedencei MR-vizsgálat történt, melyek fertőzéses eredetre utaltak. Ezzel egy időben az ismételt vírus szerológiai vizsgálata friss EBV infekciót igazolt. Azonban az igazolt EBV fertőzést követően az emelkedett transzaminázértékei és hepato-splenomegaliája hónapokkal később is fennálltak, ezért részletes hepatológiai kivizsgálást végeztünk. A gyermek szérumkoleszte-

rin-szintje emelkedett (7,5 mmol/l) volt normál HDL-koleszterin-szint és trigliceridszint mellett. Egyéb vizsgálatai, úgy mint alfa1-antitripszin-hiány, Wilson-kór, autoimmun hepatitis irányában végzett vizsgálatai negatív eredménnyel zárultak. Tárolási betegségek (Pompe-kór, glikogéntárolási betegségek) is kizárásra kerültek. A gyermek hat-éves korában az emelkedett koleszterintszint, transzaminázok és hepatomegalia miatt LAL-D irányában szárított vércsepp vizsgálat történt (South Glasgow Hospital, Biochemistry Department), mely jelentősen csökkent LAL-akitivitást (0,02 nmol/punch/h, normálérték: 0,37–2,3 nmol/punch/h) igazolt. A diagnózis megerősítésének céljából LIPA gén szekvenálás történt, mely során a Centogene a LIPA gén összetett heterozigóta mutációját (c.-1-2A>G és c.894G>A) igazolta. Mindkét mutáció ismerten patogén, melyek csökkent enzimaktivitást eredményeznek. Májbiopsia szövettani vizsgálata során előrehaladott fibrosis, microvesicularis steatosis és duzzadt, puffadt macrophagok látszódtak, melyek szintén típusosak LAL-D-ben. Az enzimpótló kezelés hatására a gyermek transzaminázértékei már az első alkalom után drámai csökkenést mutattak. A gyermek jelenleg is enzimpótló kezelésben részesül, transzaminázértékei normalizálódtak (GOT 50 U/l, GPT 45 U/l), szérumkoleszterin-szintje is normális (4,6 mmol/l), valamint hepatosplenomegaliája is regressziót mutat.

Patofiziológia

A LAL-D egy autoszomális recesszív módon öröklődő betegség, mely a LAL enzim defektusa következtében alakul ki. A betegség kialakulásáért a 10-es kromoszómán található *LIPA* gén mutációja felelős, a mutáció a betegekben csökkent vagy hiányos LAL-aktivitást eredményez.
Fiziológiás körülmények között bármilyen szisztémás sejtben (pl. macrophagokban, hepatocytákban) a sejtfelszínen az LDL-receptor által felvételre kerül az LDL-koleszterin és transzportálódik a lizoszómákba. A lizoszómákban található LAL enzim bontja a koleszterinésztereket és a trigliceridet, ennek hatására a koleszterinészterekből szabad zsírsavak és koleszterin termelődik. Normálisan a lizoszómákban képződő szabad zsírsavak és koleszterin a membránfelépítésben, energiatárolásban és különböző szignalizációs útvonalakban vesznek részt, valamint fontos szerepet töl-

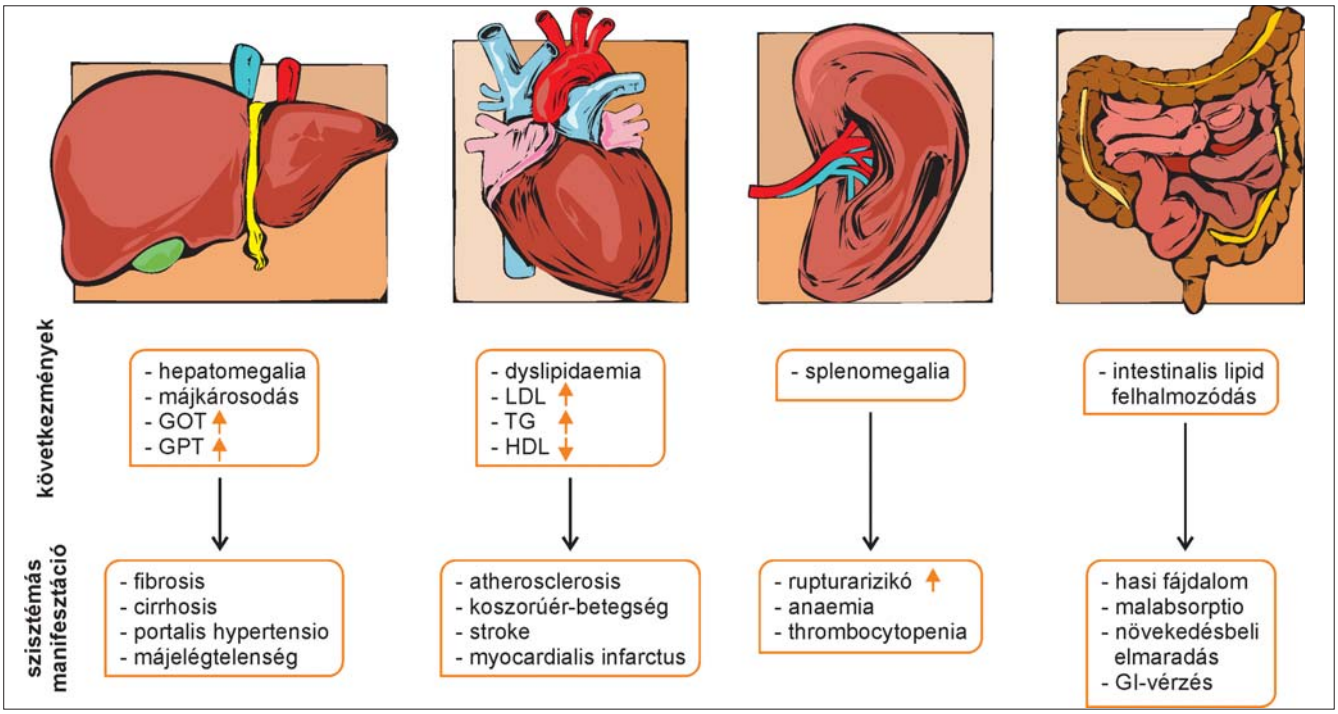


1. ábra: A LAL-D patofiziológiája

tenek be a lipidanyagcsere szabályozásában, így például a megnövekedett szabad koleszterin szint HDL-koleszterin termelődést és szekréciót eredményez *(1. ábra)* (2, 5, 6).
Csökkent vagy hiányos LAL-aktivitás esetén károsodik a trigliceridek és a koleszterinészterek lebontása, ezért a felvételre került zsírok a lizoszómákban halmazódnak fel, így a lizoszómák hatalmasra duzzadnak. Mindeközben a szervezet a sérült koleszterinészter-lebontás eredményeképpen hiányzó szabad zsírsavak és koleszterin miatt upregulálja az LDL-receptort, hogy az még több koleszterinésztert vegyen fel. A hepatocytákból pedig több VLDL-koleszterin szabadul fel a keringésbe és kevesebb HDL-koleszterin, ezért a szövetekben még nagyobb mennyiségű lipid halmozódik fel *(1. ábra)* (1, 2, 5).
A kóros koleszterin és triglicerid felhalmozódás elsősorban a májat, a cardiovascularis rendszert, a lépet és a gastrointestinalis rendszert érinti *(2. ábra)*.
A LAL-D-ben szenvedő betegek 86 %-ban alakul ki májkárosodás. A hepatocytákban és a Kupffer-sejtekben felhalmozódó koleszterin és triglicerid microvesicularis steatosishoz, zsírmájhoz, hepatomegaliához, illetve emelkedett transzaminász- (elsősorban GPT-) értékekhez vezethet. A betegség előrehaladtával fibrosis, cirrhosis és portalis hypertonia alakul ki, melyek végül májelégtelenséghez vezetnek. Egyes irodalmi adatok szerint LAL-D esetén sokkal gyakoribb a fibrosis és cirrhosis kialakulása, mint a nem alkoholos zsírmáj esetén.
Cardiovascularis manifesztáció a betegek 87%-át érinti. Az emelkedett LDL-koleszterin és csökkent HDL-koleszterin szérumszintek, azaz a dyslipidaemia felgyorsult atherosclerosist, coronariabetegséget okoz, mely végül myocardialis infarctushoz és stroke-hoz vezethet.
A LAL-D splenomegaliához vagy egyéb léppel kapcsolatos eltéréshez is vezethet a betegek 36%-ában. A lépben lerakódó zsírok és koleszterinek miatt a lép megnagyobbodik, ezért megnő a trauma lépruptura veszélye, valamint splenectomiára is gyakrabban van szükség ezen betegek esetében. A hypersplenismus következtében a LAL-D-ben szenvedő betegek anaemiásak, thrombocytopeniásak is lehetnek.
Gastroinestinalis manifesztáció ritkábban alakul ki, csupán a betegek 22%-ában figyelhető meg. A LAL-D gastrointestinalis tünetei lehetnek a hasi, főként epigastrialis fájdalom, hányás, epehólyag-diszfunkció, diarrhoea, gastrointestinalis vérzés vagy malabsorptio. Mindezek elmaradt növekedést, cachexiát, illetve alacsony növést eredményezhetnek (1, 2, 7).

Epidemiológia

A LAL-D pontos előfordulása nem teljesen ismert, melynek hátterében elsősorban a betegség aluldiagnosztizáltsága áll. A betegség prevalenciája a különböző etnikumokban és földrajzi helyeken rendkívül eltérő, a LAL-D prevalenciáját a kaukázusi és hispán populációkban 1:130 000-re becsü-



2. ábra: A LAL-D következményei és szisztémás manifesztációi

lik (8). Más irodalmi adatok szerint a betegség előfordulása 1:40 000 és 1:300 000 közé tehető (9). Egyes kutatások szerint a Los Angeles környékén élő iráni és zsidó populáció körében a LAL-D előfordulása gyakoribb lehet, akár 1:4200 is (10).

Genetika

A LAL-D egy autoszomális recesszíven öröklődő kórkép. A LAL-t kódoló gén, a *LIPA* gén a 10-es kromoszómán található. A *LIPA* gén homozigóta, illetve összetett heterozigóta mutációi hiányos vagy csökkent enzim aktivitást eredményeznek a lizoszómákban (2). Az egyes mutációk különböző fenotípusokban nyilvánulnak meg. Az enzim teljes hiánya esetén Wolman-kór alakul ki, mely a LAL-D csecsemőkori, rapidan progrediáló formája. A Wolman-kór kezelés nélkül májelégtelenséghez és átlagosan 3,7 hónapos korban halálhoz vezet (11). Csökkent enzimaktivitást okozó mutációk koleszterinészter tárolási betegség formájában jelennek meg, mely általában későbbi életkorban jelentkezik és lassabban progrediál (1, 2). Tekintettel a rendelkezésre álló viszonylag kevés irodalmi adatra, a csökkent enzimaktivitást okozó mutációk közötti prognosztikai különbségek még nem teljesen ismertek.

A LAL-D diagnózisának felállítása

LAL-D gyanúja fel kell, hogy merüljön hepatomegalia, emelkedett transzaminázértékek, emelkedett össz- és LDL-koleszterin, illetve triglicerid-szintek, alacsony HDL-koleszterin-szint és kóros májbiopsia eredmény (fibrosis, cirrhosis, microvesicularis steatosis) esetén. A pontos diagnózis felállítását elsősorban a szárított vércsepp minta (DBS – dried blood spot) segítségével mérhető LAL-aktivitás adja meg (2). Amennyiben enzimaktivitás nem detektálható vagy normálérték alatti, a LAL-D diagnózisa kimondható, de néhány esetben még ekkor is további vizsgálatok lehetnek szükségesek. A LAL-D egy életre szóló kezelést igénylő betegség, ezért a diagnózis megerősítése céljából *LIPA* gén szekvenálás végezhető, mely a későbbiekben akár további prognosztikai információkkal is szolgálhat majd a rendelkezésre álló adatok növekedésével.

Differenciáldiagnosztika

A betegség széles klinikai spektruma és ritka előfordulása miatt a diagnózis felállítása nagy kihívást jelent a klinikusok számára. Differenciáldiagnosztikai problémát elsősorban a májat érintő tünetek (hepatomegalia, emelkedett transzaminázértékek, májfibrosis, steatosis, cirrhosis) és a dyslipidaemia miatt jelent, melyek átfedést mutatnak egyes gyakoribb betegségekkel. A LAL-D egyes tünetei más lizoszomális betegségek, úgy mint a Niemann–Pick-betegség egyes típusai és Gaucher-kór tüneteivel is átfedésben állnak (12).

Terápia

A LAL-D kezelésében korábban csupán az alacsony zsírtartalmú diéta, a statinok vagy más koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek álltak rendelkezésre. Azonban ezek a tüneti terápiák nem oldották meg a betegség valódi okát, a csökkent vagy hiányos enzimaktivitást, és végül a kialakuló májelégtelenség miatt májtranszplantáció vált szükségessé (2, 13, 14). 2015 óta azonban elérhetővé vált a betegség enzimpótló kezelése, a sebelipáz-alfa, amely a LAL rekombináns formája. A sebelipáz- alfát Wolman-kórban hetente, koleszterinészter-tárolási betegség esetén kéthetente 1 mg/testtömeg kg adagban kell adni intravénás infúzióban. A rapidan progrediáló formában nem megfelelő terápiás válasz esetén az adag 3 mg/testtömeg kg-ig emelhető. Az enzimpótló kezelés hatására csökken a máj zsírtartalma, a szérumtranszaminázok és lipidek (koleszterin, triglicerid) szintje, a HDL-koleszterint kivéve, mely emelkedik, és a növekedésre is pozitív hatással van (15, 16).

Összefoglalás

Az esetbemutatásunk során bemutatott fiúgyermek az első magyar LAL-D-vel diagnosztizált beteg. A nem specifikus tünetek miatt, ahogy esetünkben is, a betegség diagnózisa sokszor nem könnyű és késlekedhet. Bár a betegség ritkán fordul elő, fontos, hogy emelkedett transzaminázértékek, dyslipidaemia és hepatomegalia esetén gyermek- és felnőttkorban is gondoljunk rá.

Summary

Lysosomal acid lipase deficiency

Vajda D, Szabó D, Dezsőfi A, 1st Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is an autosomal recessive inherited lysosomal storage disease, with an estimated prevalence of 1 out of 40,000-300,000 individuals. LAL-D caused by mutation of the LIPA gene, which results in loss of the lysosomal lipase protein's normal function. When LAL activity is absent or reduced, cholesteryl esters and triglycerides accumulate in the liver, spleen and other organs. The accumulation of fat leads to hepatomegaly, liver fibrosis and cirrhosis. As the disease progresses it can even cause liver failure and death. Due to the nonspecific clinical manifestation it is an under-recognized disease. This is the first report of a Hungarian child with LAL deficiency.

KEYWORDS lysosomal storage disease, dyslipidaemia, transaminase, enzyme replacement therapy

Útravaló tudnivaló

- A LAL-D egy ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő lizoszomális tárolási betegség, melyet kóros lipidfelhalmozódás jellemez a különböző szervekben.
- A klinikai kép szerteágazó lehet, ezért a diagnózis sokszor nem könnyű.
- Emelkedett transzaminázértékek, dyslipidaemia és hepatomegalia esetén gondoljunk a LAL-D lehetőségére.
- A betegség enzimpótló terápia révén kezelhető.

Irodalom

1. Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG, Desnick RJ: Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J. Hepatol. 2013; 58(6):1230–1243.
2. Reiner Ž et al: Lysosomal acid lipase deficiency – An under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis, 2014. 235(1): 21–30.
3. Abramov A, S. Schorr S, Wolman M: Generalized xanthomatosis with calcified adrenals, AMA J. Dis. Child. 1956. 91(3):282–286
4. Fredrickson DS: Newly Recognized Disorders of Cholesterol Metabolism. Ann. Intern. Med., 1963; 58(4):718.
5. Grabowski GA, Du H, Charnas L: Lysosomal Acid Lipase Deficiencies: The Wolman Disease/Cholesteryl Ester Storage Disease Spectrum. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al (eds.): The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, New York, 2012. kiad.
6. Goldstein JL és Brown MS: Regulation of low-density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. Circulation, 1987; 76(3):504–507.
7. Splenomegaly: Background, Etiology, Epidemiology, júl. 2018. Medscape website
8. Scott SA et al: Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation (c.894G>A) in various racial and ethnic groups. Hepatology, 2013; 58(3)958–965.
9. Santillán-Hernández Y et al. Novel LIPA mutations in Mexican siblings with lysosomal acid lipase deficiency. World J. Gastroenterol., 2015; 21(3):1001.
10. Valles-Ayoub Y, et al: Wolman Disease (LIPA p.G87V) Genotype Frequency in People of Iranian-Jewish Ancestry. Genet. Test. Mol. Biomark, 2011; 15(6):395–398.
11. Jones SA, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet. Med., 2016; 18(5):452–458.
12. vom Dahl S et al: Hepatosplenomegalic lipidosis: what unless Gaucher? Adult cholesteryl ester storage disease (CESD) with anemia, mesenteric lipodystrophy, increased plasma chitotriosidase activity and a homozygous lysosomal acid lipase -1 exon 8 splice junction mutation. J. Hepatol. 1999. 31(4):741–746.
13. Rader DJ: Lysosomal Acid Lipase Deficiency – A New Therapy for a Genetic Lipid Disease. N. Engl. J. Med, 2015; 373(11):1071–1073.
14. Leone L, Ippoliti PF, RAntonicelli R, Balli F, Gridelli B: Treatment and liver transplantation for cholesterol ester storage disease. J. Pediatr. 1995; 127(3): 509–510.
15. Burton BK et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. N. Engl. J. Med. 2015; 372 (11): 1010–1020.
16. V. Valayannopoulos et al: Sebelipase alfa over 52weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. J. Hepatol. 2014; 61(5): 1135–1142.

Tesztkérdések

1. LAL-D gyanúját felvetheti…. (melyik igaz az alábbi állítások közül?):

a) hepatomegalia
b) emelkedett transzaminázértékek
c) emelkedett LDL-koleszterin-, csökkent HDL-koleszterin-szint
d) splenomegalia
e) mindegyik

2. LAL-D gyanúja esetén a diagnózis felállításához mely vizsgálat elvégzése javasolt elsőként?

a) genetikai vizsgálat
b) szárított vércsepp mintából mért enzimaktivitás
c) hasi MR-vizsgálat
d) csontvelő-biopsia

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 neminvazív légzéstámogatás hatása a pneumothorax előfordulására koraszülöttekben

Riszter Magdolna dr.[1], Balázs Gergely dr.[1], Miskolczi Nóra[2], Kovács Tamás dr.[1]

[1]Gyermekgyógyászati Intézet-Klinika, ÁOK, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem (Igazgató: Veres Gábor dr.)

[2] Debreceni Egyetem, ÁOK (Dékán: Mátyus László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Riszter Magdolna dr.
4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 32
E-posta: riszter.magdolna@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: A neminvazív légzéstámogatás elterjedése befolyásolja-e a légmell előfordulását a ≤29. terhességi hétre világra jött koraszülöttek körében?
Betegek és módszerek: 2012–2017 között, a debreceni Gyermekgyógyászati Klinikánkra felvett, 459 koraszülött adatainak retrospektív vizsgálatát végeztük el, 27 esetben alakult ki klinikailag jelentős pneumothorax.
Eredmények: 2015–2017 közötti években több koraszülöttet kezdtünk neminvazív légzéstámogatás mellett stabilizálni, mint 2012–2014 között (63,6% vs. 20,6% p:<0,001) és kevesebb légmell fordult elő (2,6% vs. 9,2% p=0,0027). A mortalitás, a súlyos agyvérzés és a súlyos retinopathia praematurorum szignifikánsan gyakoribb volt a pneumothoraxos koraszülötteknél.
Következtetés: jó spontán légzésű koraszülöttek stabilizálása során neminvazív légzéstámogatás alkalmazásával és korai terápiás surfactans adásával a pneumothorax gyakoriságának csökkenthető.

KULCSSZAVAK koraszülött, pneumothorax, neminvazív légzéstámogatás, surfactant

Bevezetés

Pneumothorax (PTX) esetén a mellhártya zsigeri és fali lemeze közé levegő kerül. A túlfeszített alveolusok szakadása következtében levegő gyűlik össze az interstitiumban, ami a légzőmozgásokhoz kapcsolódó ún. „fejő" hatás révén a perivascularis kötőszövet mentén a mediastinumba jut, ahonnan a mellhártya fali lemezének ruptúrája következtében a pleurális űrbe kerül (1). Kis kiterjedésű PTX nem mindig ad tünetet, nagyobb kiterjedésű légmell esetén respiratiós distress tüneteit észleljük, gyakran tachycardiával kísérve. Mellkasi aszimmetriát láthatunk, jobban előd omborodik a mellkas az érintett oldalon, itt a tüdők fellett halkabb a légzési hang vagy egyáltalán nem hallunk légzési hangot. Hidegfénnyel átvilágítva a mellkast, az érintett oldalon fokozott a transzilluminációó. Mellkas-röntgenfelvételen láthatjuk az összeesett tüdőt és a levegőgyülemet, esetenként középvonali áttolódást is. A tüdő ultrahangvizsgálata sürgősségi helyzetben, gyors kivitelezhetősége miatt jó alternatívája lehet a mellkas-röntgenfelvételnek PTX kimutatására (2). Nagy kiterjedésű, illetve tenziós PTX életet veszélyeztető állapot. Hirtelen állapotromlás, légzési elégtelenség tüneteinek megjelenésekor mindig gondoljunk PTX lehetőségére is. Ilyenkor a gyors beavatkozás, a levegőgyülem tűvel történő aspirációja, majd mellkasi drain behelyezése és mellkasi szívás alkalmazása életmentő lehet (1), szükségessé válhat gépi, illetve nagyfrekvenciás, oszcillációs (HFO) lélegeztetés is, de közöltek eseteket, amikor önmagában a HFO lélegeztetés alkalmazása sikeres volt a légmell kezelésében és elkerülhető volt a mellkasi drain behelyezése (3).

Célkitűzés

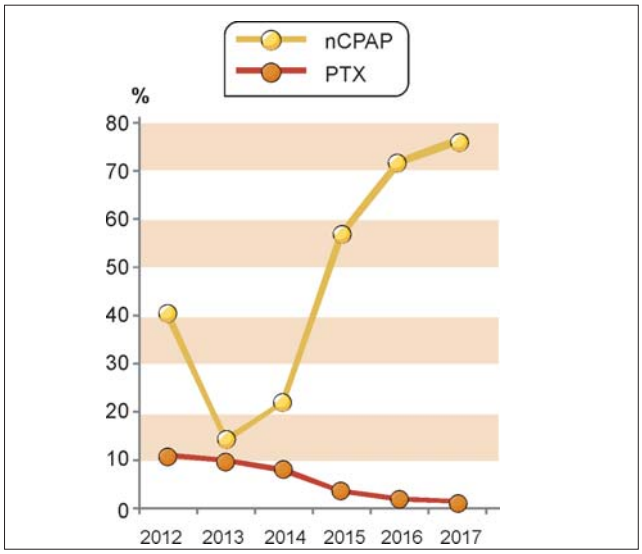
Vizsgáltuk, hogy a neminvazív légzéstámogatás elterjedése befolyásolja-e a szignifikáns PTX előfordulását a ≤29. terhességi hétre világra jött koraszülöttek körében. További célkitűzés volt a PTX-et elszenvedett, illetve enélkül a szövődmény nélkül ápolt koraszülöttek perinatalis jellemzőinek, valamint a koraszülött utóbetegségek előfordulásának vizsgálata.

Betegek és módszerek

A DE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neonatalis Intenzív Centrumába (NIC) 2012.01.01. és 2017.12.31. között, első három életnapon felvételre került (helyben született és szállított), a 30. terhességi hét előtt született, 459 koraszülött adatainak retrospektív vizsgálatát végeztük el a Vermont-Oxford Network (VON) adatbázis és a kórlapok segítségével. A koraszülöttek betegségeinek meghatározásához a VON adatbázis definícióit használtuk [respiratios distress szindróma (RDS), intraventricularis haemorrhagia (IVH), retinopathia praematurorum (ROP), enterocolitis necrotisans (NEC), periventricularis leucomalatia (PVL), bronchopulmonalis dysplasia (BPD)]. Az összehasonlításhoz a Fisher-féle egzakt próbát alkalmaztuk, szignifikánsnak tekintettük az eredményt, ha $p<0,05$ volt.

Eredmények

A vizsgált időszakban 27 betegnél alakult ki klinikailag jelentős PTX (5,9%), 14 esetben az élet első 12 órájában, ezután az első élethéten 10 alkalommal, egy hét után mindössze 3 esetben. A PTX ellátása során mellkasi drain behelyezésére került sor, mellkasi szívás alkalmazása mellett, egy eset kivételével, ahol a levegőgyülemet a mellkason keresztül egy tű segítségével bocsátottuk le és nem volt szükség mellkas csövezésre. A légmell kialakulásakor 21 koraszülöttnél gépi lélegeztetést, hatnál nasal continous positive airway pressure (nCPAP) légzéstámogatást vagy neminvazív lélegeztetést alkalmaztunk. Az összehasonlításoknál a zárójelben elől a PTX-es csoport, hátul a nem PTX-es csoport eredményei szerepelnek.



1. ábra: A kezdeti nCPAP légzéstámogatással stabilizált koraszülötteknek és a légmellnek az előfordulása százalékban kifejezve az évek függvényében

Perinatalis jellemzőket összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget a várandósság alatt bármikor adott antenatalis szteroid profilaxisban (74,0% vs. 84,3%, p=0,172), a chorioamnionitis (7,4% vs. 15,5%, p=0,284) az 1 perces <4 Apgar pontszám (33,3% vs. 18,4% p=0,084), 5 perces < 4 Apgar-pontszám (14,8% vs. 5,6% p=0,090) előfordulásában, valamint a helyben születettek és a szállítottak között (5,2 % vs. 6,0% p=1) a PTX-es és nem PTX-es koraszülöttek között. Szignifikánsan gyakoribb volt az RDS (85,2% vs. 52,2%, p=0,001), ennek megfelelően gyakrabban kaptak surfactantot az ellátásuk során (100% vs. 84,4%, p=0,021), illetve szignifikánsan alacsonyabb volt a kezdeti nCPAP alkalmazása (22,2% vs. 46,2% p=0,009) a PTX-es csoportban.

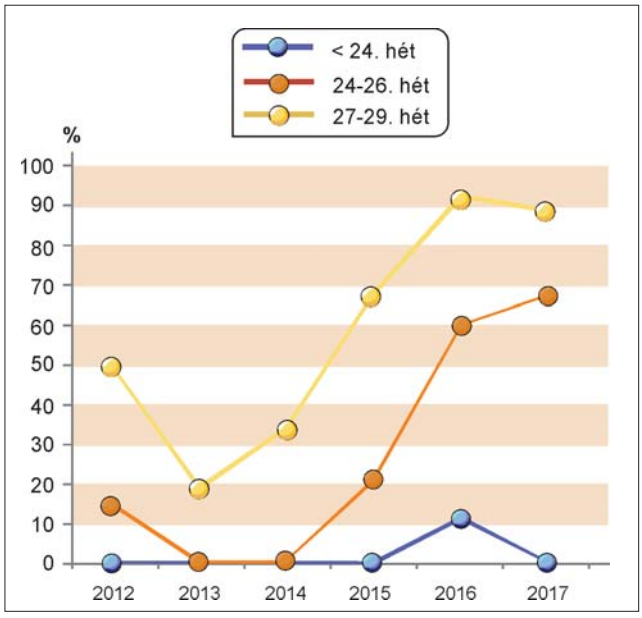
A lélegeztetési stratégia változása miatt a vizsgált időszakot két részre bontottuk a neminvazív lélegeztetés előtérbe kerülésének megfelelően. 2012–2014 között született 228 és 2015–2017 között világra jött 231 koraszülött adatait hasonlítottuk össze. 2015–2017. években szignifikánsan több koraszülöttet kezdtünk nCPAP légzéstámogatás mellett stabilizálni és így szállítani őket a szülőszobáról a NIC-be, mint 2012–2014 között (63,6% vs. 20,6%, p<0,001). 2015–2017 között, a neminvazív légzéstámogatás mellett, ha szükség volt rá, less invasive surfactant administration (LISA) módszerrel kaptak felületaktív anyagot a koraszülöttek. Szignifikánsan kevesebb PTX fordult elő a neminvazív légzéstámogatás előtérbe kerülésével (2,6% vs. 9,2%, P=0,0027) *(1. ábra)*.

A mortalitás (37% vs. 10,2%, P<0,001), a súlyos IVH (32% vs. 14,0%, p=0,037), a súlyos ROP (29% vs. 10,1%, P=0,028) szignifikánsan gyakoribb volt a PTX-es koraszülötteknél. Nem találtunk szignifikáns különbséget a PVL (0% vs. 0,95%, p=1), a NEC (8,0 % vs. 8,4%, p=1) és a középsúlyos illetve súlyos BPD előfordulásában (41,2 % vs. 21,0 %, p=0,069) a két csoport között.

Megbeszélés

Légmellre hajlamosítanak a tüdő parenchymát érintő betegségek, a koraszülötteket nagy számban érinti a RDS, ezért különösen veszélyeztetettek a PTX kialakulása (4), saját vizsgálatunk is ezt a megfigyelést támasztotta alá. Az igen alacsony születési súlyú illetve éretlen koraszülöttek között a szimptómás PTX előfordulása 4,1–9,0% körüli (5-7), vizsgálatunkban a PTX gyakorisága 5,9% volt, ez megfelel az irodalomban közölt adatoknak. Fokozott kockázatot jelent az invazív lélegeztetés, a neminvazív lélegeztetés surfactant adás nélkül, valamint a magas légúti nyomások használata (8-10). Jó spontán légzésű koraszülöttek ellátása során a nCPAP légzéstámogatás használatát és

korai, terápiás (rescue) surfactant alkalmazását javasolja az európai (2016-os) és a hazai (2017-es), a koraszülöttek korai stabilizálásáról és az RDS kezeléséről szóló irányelv. Magyarországon évek óta egyedüliként a Poractant alfa érhető el a napi gyakorlat számára. Fenti ajánlások kiemelik, hogy a 200 mg/kg dózisban alkalmazott Poractant alfa hatékonyabbnak bizonyult, mint a 100 mg/kg dózisú Poractant alfa, vagy a Beractant a korai terápiás („rescue") kezelés során (11, 12). LISA technika során egy vékony katéteren keresztül, gyakran Magille-fogó segítségével, míg a minimally invasive surfactant administration (MIST) esetén félmerev vascularis katéteren át juttatják be a felületaktív anyagot a koraszülöttek tüdejébe, akik nCPAP légzéstámogatáson vannak. Rutinszerűen nem alkalmaznak szedációt LISA, illetve MIST módszerrel történő felületaktív anyag adásakor. Nasalis CPAP légzéstámogatás kiegészítve a LISA/MIST technikával történő surfactant adással egyes kontrolált tanulmányok szerint csökkenti a PTX előfordulását a koraszülöttek között (13-15), míg más vizsgálatok ezt a hatást nem tudták kimutatni (16, 17). Saját vizsgálatunkban a nasalis CPAP elterjedése és a korai, terápiás, LISA technikával történő surfactant adás a PTX előfordulásának szignifikáns csökkenését mutatta. 2012–2014. közötti időszakban felületaktív anyagot többnyire profilaktikusan (200 mg/kg poractant alfa) adtuk a szülőszobán, ahol szájon keresztül intubáltuk a koraszülötteket, beadtuk a surfactantot és gépi lélegeztetés mellett szállítottuk őket a NIC-be, ahol érkezés után (amennyiben a koraszülött állapota megengedte), extubáltuk őket, általában 15–30 perces koruk körül, úgy, hogy közben már csatlakoztattuk őket a CPAP géphez, ez volt osztályunkon az intubation-surfactant administation-extubation (INSURE) időszaka. 2012–2014 között szignifikánsan gyakrabban adtunk felületaktív anyagot a szülőszobán, mint a 2015–2017 közötti időszakban (63,7% vs. 37,2% p<0,001). 2012–2014 közé eső periódusban a ≤26. terhességi héten születetteknél szinte minden esetben intubálásra és surfactant kezelésre került sor a szülőszobán. A 27–29. hét között születettek kétharmadával ugyanígy jártunk el, a maradék egyharmadnyi koraszülöttnél nCPAP légzéstámogatást alkalmaztunk, ha szükség volt rá, korán, terápiásan, LISA technikával (200 mg/kg poractant alfa) adtuk a felületaktív anyagot *(2. ábra)*. 2015-től szemléletváltozás következett be, egyre több és éretlenebb, jó spontán légzésű koraszülöttet merünk nCPAP-on indítani, 30% oxigénigény és/vagy fokozott légzési munka jeleinél, korán, LISA technikával adjuk a felületaktív anyagot, de ezzel kivárjuk a funkcionális reziduális kapacitás kialakulását, ez kb. 30 perc. INSURE technikánál elkerülhetetlen a pozitív nyomású lélegeztetés, még ha rövid időre is, ez károsíthatja az éretlen tüdőt (18-20). INSURE módszerrel történő surfactant adáskor gyakran alkalmaznak szedációt, valamint megfigyelték, hogy különösen a ≤26. hetes koraszülöttek hajlamosak apnoera és előfordul, hogy nem tér vissza a kielégítő spontán légzés, ezért nem sikerül extubálni őket (21). Vizsgálatunk rávilágít arra, hogy az első 12 óra különösen veszélyes időszak a PTX kialakulására. A nCPAP légzéstámogatással és LISA technikával kezelt ≤26. hetes koraszülöttek nem elhanyagolható része ápolása során végül gépi lélegeztetésre szorul ugyan, de akik 72 óráig neminvazív légzéstámogatás mellett maradnak, jobb kimenetelre számíthatnak (22). Pneumothorax esetén emelkedett a kockázat súlyos IVH, BPD előfordulására és magasabb a halálozás (4, 7, 23, 24), hasonló eredményekre jutottunk, kivéve a BPD előfordulásában a 36. héten. Vizsgálatunkban ugyan kétszer gyakoribb volt a BPD előfordulása a PTX-es csoportban (41,2% vs. 21,0 % p=0,069), de a különbség nem lett szignifikáns. Osztályunkon a 2012–2017 közötti periódusban az összes meghalt koraszülött közül minden ötödik érintett volt a pneumothorax szempontjából.



2. ábra: Helyben született (401 fő), különböző érettségű koraszülöttek csoportjai között a kezdeti nCPAP légzéstámogatás alakulása %-ban kifejezve 2012–2017 között

Következtetés

jó spontán légzésű koraszülöttek stabilizálása során neminvazív légzéstámogatás alkalmazásával és korai terápiás surfactant adásával a PTX előfordulása csökkenthető. Vizsgálatunkban a PTX-et elszenvedett koraszülöttek között magasabb mortalitást és az életminőséget alapvetően befolyásoló szövődmények (súlyos IVH, súlyos ROP) gyakoribb előfordulását találtuk.

Summary

The effect of non-invasive respiratory support on the pneumothorax incidence in preterm infants

Riszter M, Balázs G, Miskolczi N, Kovacs T; Paediatric Insitute-Clinic, University of Debrecen, Hungary (Director: Gábor Veres)

Background: Pneumothorax (PTX) is a potential complication of respiratory support in preterm newborns. Less invasive approach to respiratory care likely decreases PTX incidence.
Methods: This retrospective study aimed to investigate the association between non-invasive respiratory support and PTX incidence. We also aimed for evaluating mortality rate and main morbidities linked to PTX, including bronchopulmonary dysplasia (BPD), severe intraventricular hemorrhage (IVH), severe retinopathy (ROP). We included 459 premature infants delivered before 30 weeks gestation over the period of January 1, 2012 to December 31, 2017 and admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of Clinical Centre, University of Debrecen.
Results: 27 infants were identified with diagnosis of symptomatic pneumothorax over the study period. Between 2015-2017, more preterm infants were stabilized on non-invasive respiratory support compared to the period of 2012-2014 (63.6% versus 20.6%, p<0.001). PTX became less frequent (2.6% versus 9.2 %, p=0.0027) with more extensive use of non-invasive respiratory support (2015-2017) as a primary approach to respiratory care. Mortality rate was higher (37% verus 10,2%, p<0,001) and severe IVH (32% versus 14,0%, p=0,037), severe ROP (29% versus 10,1%, P=0,028) were also more common among premature infants with PTX.
Conclusion: Primary use of non-invasive respiratory support in combination with early rescue surfactant administration in preterm infants with good respiratory effort reduces PTX rate and associated adverse outcome.

KEYWORDS preterm infant, pneumothorax, non-invasive respiratory support, surfactant

Irodalom

1. Oláh É: Gyermekgyógyászati Kézikönyv, 2. kötet. In: Machay Tamás: Újszülöttkori légzészavarok. Budapest, Medicina 2004, 1172. p.
2. Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. J Pediatr 2016; 175:74.
3. Aurilia C, Tana M, Ricci C et al. Management of pneumothorax in hemodynamically stable preterm infants using high frequency oscillatory ventilation: Report of five cases. Italian Journal of Pediatrics 2017; 43(114)
4. Duong HH, Mirea L, Shah PS, Yang J, Lee SK, Sankaran K. Pneumothorax in neonates: Trends, predictors and outcomes. J Neonatal Perinatal Med. 2014;7(1):29-38.
5. Vermont Oxford Network Database. Burlington, VT: Vermont Oxford Network, 2014. Nightingale internet reporting system. public.vtoxford.org/databases/very-low-birth-weight/ (Accessed on October 29, 2014).
6. Hermeto F, Bottino MN, Vaillancourt K, Sant'Anna GM. Implementation of a respiratory therapist-driven protocol for neonatal ventilation: impact on the premature population. Pediatrics 2009;123(5): e907-e916.
7. Bhatia R, Davis PG, Doyle LW, et al. Identification of pneumothorax in very preterm infants. J Pediatr 2011; 159:115
8. Litmanovitz I, Carlo WA. Expectant management of pneumothorax in ventilated neonates. Pediatrics. 2008;122(5): e975-9.
9. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. N Engl J Med 2008;358:700–8.
10. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010;362:1970–9.
11. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, et al.; European Association of Perinatal Medicine: European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. Neonatology 2016; 111(2): 107-125.
12. Kovács T, Nagy S: Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a koraszülöttek korai stabilizálása és a respirációs distressz-szindróma kezeléséről 2017. EüK. 20. szám EMMI szakmai irányelv, Egészségügyi Közlöny, LXVI. évf. 20. szám, 3624-3642 p.
13. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al: Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2015; 169: 723–730.
14. Olivier F, Nadeau S, Bélanger S, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. Paediatr Child Health. 2017;22(3):120-124.
15. Dargaville PA, Ali SKM, Jackson HD, Williams C, et al. Impact of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants at 29-32 Weeks Gestation. Neonatology. 2018;113(1):7-14. doi: 10.1159/000480066. Epub 2017 Sep 19.
16. Aguar M, Brugada M, Gimeo A et al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. Acta Pćdiatrica. Published by John Wiley & Sons Ltd 2014 103, pp.e229–e233
17. Lau C, Chamberlain R, Sun S. Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Meta-Analysis, Global Pediatric Health Volume 4: 1 –9
18. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. Curr Opin Pediatr. 2011; 23:167-172
19. Blennow M, Bohlin K, Surfactant and noninvasive ventilation. Neonatology. 2015; 107(4):330-6.
20. Kribs A. Minimally Invasive Surfactant Therapy and Noninvasive Respiratory Support. Clin Perinatol. 2016 Dec; 43(4):755-771
21. Aguar M, Vento M, Dargawille P, Minimally Invasive Surfactant Therapy: An Update NeoReviews 2014 July; 15(7)
22. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. Pediatrics. 2016 Jul;138(1).
23. Hill A, Perlman JM, Volpe JJ. Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. Pediatrics 1982; 69:144.
24. Aly H, Massaro A, Acun C, Pneumothorax in the newborn: clinical presentation, risk factors and outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Mar; 27(4):402-6.

Útravaló tudnivaló

- Újszülötteknél hirtelen állapotromlás, tachycardia, légzési elégtelenség tüneteinek megjelenésekor mindig gondoljunk PTX lehetőségére is. Ilyenkor a gyors beavatkozás életmentő lehet.
- Jó spontán légzésű koraszülöttek korai stabilizációját nCPAP-on kezdjük el, korai terápiás surfactant adás javasolt, INSURE vagy LISA/MIST-technikával.

Tesztkérdések

1. A koraszülöttek korai stabilizálásáról és respiratiós distress szindróma kezeléséről szóló, 2017-es hazai irányelv szerint mikor adjunk surfactantot?
a) korai terápiás surfactant alkalmazás az általánosan javasolt kezelés, ≥30% oxigén igény és/vagy a légzési elégtelenség bármely jelének észlelésekor.
b) profilaktikus kezelés javasolt, minden ≤28. terhességi hétre világra jött koraszülöttnél, akiknél elmaradt antenatalis szteroid profilaxis.
c) profilaktikus kezelés javasolt, minden ≤26. terhességi hétre világra jött koraszülöttnél, lehetőleg még a szülőszobán.
d) korai terápiás surfactant alkalmazása javasolt kezelés, 50% feletti oxigén igény illetve, ha a légzési elégtelenség kifejezett jeleit észleljük.
e) lehetőleg 2 órán belül, minden ?26. terhességi hét előtt világra jött koraszülött kapja meg a felületaktív anyagot .

2. LISA/MIST technikával történő surfactant adás miben különbözik alapvetően az INSURE módszerrel való alkalmazástól?
a) LISA/MIST módszernél vékony szondán keresztül adjuk a surfactantot, ezért javasolt szedációt alkalmazni.
b) LISA/MIST technikánál Magille-fogót kell használni a szonda hangrésbe vezetéséhez.
c) INSURE módszernél pozitív nyomású lélegeztetésnek tesszük ki a koraszülöttet, ami már rövidtávon is tüdőkárosító lehet.
d) INSURE technikánál kisebb mennyiségű surfactant beadása elegendő.
e) INSURE technikánál gyorsabban oszlik el a tüdőben a surfactant.

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 közleményt a Chiesi Hungary Kft. támogatta.

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A „Gyermekek Gyógyításáért” Alapítvány Kuratóriuma pályázatot ír ki **a „Dr. Frank Mária Emlékérem”** elnyerésére.
Az Alapítvány célja: a gyermekek egészségéért kiemelkedő gyógyító és/vagy tudományos tevékenységet folytató orvosok elismerése.
Az emlékérem díjazott, nem megosztható, az Alapítvány évenként egy alkalommal bocsátja ki.
Pályázni lehet bármilyen, a gyermekgyógyászat témakörébe tartozó, még nem publikált – lehetőleg erre az alkalomra készített – önálló pályamunkával.

A pályázat benyújtási határideje: **2019. július 31.**
címe: **„Gyermekek Gyógyításáért” Alapítvány Kuratóriuma**
Markhot Ferenc Oktatókórház Gyermekosztály
3301 Eger, Pf. 15.

Életkori határ: 40 év.
Mellékelendő: szakmai önéletrajz
A győztes pályamű benyújtója az Emlékplakettet a pályadíjjal 2019 őszén, a Dr. Frank Mária Emlékülésen kapja meg, ahol ismertetnie kell pályamunkáját.

A pályázat **2018. évi nyertese Dr. Ferencz Márk** csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvosjelölt (Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet Gyermekosztály, Eger) volt. Munkájához ezúton is gratulálunk, jó egészséget és további sok sikert kívánunk!

Dr. Vargyay Éva
főorvos, a kuratórium elnöke

Bronchiolitis: az alapellátó gyermekorvos kompetenciája és feladatai

Kovács Ákos dr.[1], Uhereczky Gábor dr.[2]
[1]Gyermekorvosi Szolgálat, Hernád,
[2] Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Dr. Kovács Ákos
2376 Hernád, Gesztenye u. 1.
E-posta: akos.kovacs@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az akut bronchiolitis diagnózisa az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján állítandó fel. Az alapellátó gyermekorvos elsődleges feladata a betegség súlyosságának helyes megítélése. A csecsemők jelentős része nem igényel intézeti felvételt. A kezelés a megfelelő oxigenizáció és hidráltsági állapot biztosítása. Az idősebb ziháló betegek ellátásában alkalmazott gyógyszerek fiatal csecsemőkben nem hatékonyak, és nincsenek hatással a betegség lefolyására. Az otthoni ápolás legfontosabb teendői: a megfelelő folyadékbevitel biztosítása, az az anyatejes táplálás folytatása, gyakori fiziológiás sós permetes orrmosás, rendszeres, gyengéd orrszívás, a fej megemelése, nyugalom biztosítása, megfelelő hőmérsékletű, dohányfüstmentes környezet, gyakori szellőztetés biztosítása.

KULCSSZAVAK bronchiolitis, RSV-fertőzés, minimal handling, területi ellátás, otthoni ápolás

Esetbemutatás

Egy négyhónapos fiúcsecsemővel jelentkezik édesanyja a házi gyermekorvosi rendelésen ziháló légvétel és köhögés miatt. A gyermeknél 4 napja orrfolyás, hőemelkedés jelentkezett, majd előző este pihegő, felületes légzése alakult ki, köhögni kezdett. Eközben nyugtalanná vált, korábbi adagjainak kb. a felét fogyasztotta el, tápszert kevesebbet, gyümölcsöt, főzeléket egyáltalán nem fogadott el.
A gyermek a 38. terhességi héten 2800 g súllyal született, 6 hétig szopott, eddig nem volt beteg. Két óvodás testvére van, 3 és 5 évesek, a család a gyerekekkel közösen egy szoba-konyhás albérletben lakik, ahol fafűtéses kályha üzemel. Mindkét szülő dohányzik, az apa alkalmi munkás.
Fizikális vizsgálatkor 44/perc légzésszám mellett megnyúlt, préselő kilégzés, diffúz sípolás hallható a tüdő felet. A kielégítő állapotú, mérsékelten exsiccált, nyugtalan csecsemő oxigénszaturációja 94%.

Megválaszolandó kérdések

- Milyen tünetek és vizsgálatok alapján állítható fel a bronchiolitis diagnózisa?
- Milyen adatok segítenek a betegség súlyosságának megítélésében?
- Mikor van szükség kórházi felvételre?
- Biztosítható-e a beteg otthoni ápolása?

Jelentőség és gyakoriság

Magyarországon a „mindennapi” orvosi gyakorlatban jelenleg uralkodó nézet, hogy a bronchiolitis lényegében egyenlő a kis súlyú koraszülöttek RSV-fertőzése kapcsán fellépő, az inhalációs hörgőtágító és szisztémás szteroid kezelésre nem reagáló és intenzív osztályon kezelt obstruktív bronchitisszel, ami nagyon ritka és mindig súlyos. A világ nagyobb részén azonban ezt nem így gondolják, aminek elsősorban az enyhe esetek otthoni, gyógyszeres kezelés nélküli ellátása miatt van jelentősége. A későbbi életkorban az obstruktív, ziháló betegek ellátásában alkalmazott gyógyszerek ugyanis fiatal csecsemőkben nem hatékonyak, és az irodalmi adatok szerint nincsenek lényeges hatással a betegség lefolyására. Hazánkban azonban a legtöbb típusos bronchiolitises beteg mind az alapellátásban, mind pedig a kórházi gyakorlatban a bronchitis obstructiva diagnózist, és az ennek megfelelő kezelést is kapja, ami gyakran szükségtelen és eredménytelen polipragmáziához vezet.
Az akut bronchiolitis az 1 évesnél fiatalabb életkorban, de leggyakrabban 2–6 hónapos korban, felső légúti vírusfertőzés következtében kialakuló, elsősorban a kisebb bronchusokat, bronchiolusokat érintő gyulladás, amely az egy éves kor alatti gyermekek kórházba utalásának leggyakoribb oka. Az enyhébb esetek rendkívül gyakoriak, 1 éves korra a gyermekek mintegy fele, kétéves korra szinte minden gyermek átesik a betegségen.

A lényegében valódi hungarikumnak nevezhető „obstruktiv bronchitis" diagnózis alapvetően helyes, hiszen a klinikai képet jól írja le. Jelenlegi gyakorlatunk szerint azonban ebbe a diagnosztikus „puttonyba" kerül a csecsemők akut bronchiolitise mellett számos más kórkép is. Ilyen többek között a fiatal életkorban induló valódi asthma, a kisdedek jellemző visszatérő vírus indukálta zihálása, (amelyek nagyobb részéből mégsem lesz később asztma), valamint olyan ritka betegségek, mint a cystás fibrosis vagy egyéb okok által kiváltott obstruktív légzészavar. Feltétlenül kívánatos lenne tehát, hogy a betegség hazai megítélése, diagnosztikai és terápiás elvei közelítsenek a nemzetközi ajánlásokban foglaltakhoz (1, 2).

Kórélettani háttér

Az akut bronchiolitis kórokozója az esetek mintegy 80%-ában a respiratory syncicial virus (RSV) de egyéb vírusok, mint a meta-pneumovírus, rhinovírus, adenovírus és az influenzavírus, sőt a *Mycoplasma pneumoniae* is kórokozóként szerepelhetnek.

Az RSV rendkívül fertőzőképes, jellemzően a téli hónapokban, november és április között járványszerűen okoz megbetegedéseket. A fertőzést elsősorban a contaminált váladékkal szennyezett gyermekjátékok, a légúti vírusfertőzésben szenvedő szülők, testvérek, ápoló személyzet terjeszti, ezért a közösségi higiénés szabályok betartása ebben az időszakban különösen fontos. A koraszülöttség és a krónikus betegség mellett a rossz szociális viszonyok, a beteg gyermekekkel való közeli kontaktus, a zsúfolt környezet fontos rizikó tényező. A betegség a két hónapnál fiatalabb csecsemők között is előfordul, fiúk között másfélszer gyakoribb.

A vírusfertőzés hatására a kis légutak peribronchialis lymphocytás infiltratiója, oedemája, az epithelialis sejtek következményes necrosisa alakul ki. Fokozódik a légúti váladék képződése, melynek következtében a lumen beszűkül, egyes területeken teljesen elzáródik. A jelentősen emelkedett légúti ellenállás következtében csökken a kilégzési áramlás, dinamikus hyperinflatio, levegőcsapda (air trapping) lép fel, a megnyúlt, préselő jellegű kilégzéssel járó obstruktív típusú légzészavar jellemző klinikai képe alakul ki. Az erősen fokozott légzési munka, a ventilláció/perfúzió arányának romlása és a következményes hypoxaemia miatt súlyos esetben légzési elégtelenség kialakulása fenyeget, tehát potenciálisan életveszélyes kórképről van szó (3).

Diagnózis

A bronchiolitis diagnózisa az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján állítandó fel.

Az anamnézis felvételekor lényeges a rizikótényezők, valamint a differenciáldiagnózis szempontjából szóba jövő betegségek felderítése. Az alábbi tényezőknek kiemelt jelentősége lehet:

Születési és fejlődési anamnézis: koraszülés, kis születési súly, a posztnatális adaptáció zavarai, oxigénkezelés, gépi lélegeztetés, anyatejes táplálás, szoptatás időtartama, a tehéntej bevezetése, súlyfejlődés esetleges elmaradása (percentilis táblázat!)

Családi és környezeti anamnézis: családban előforduló asthma, légúti allergia, cystás fibrosis, immunhiány, a csecsemő környezetében zsúfoltság, bölcsődébe, óvodába járó testvérek, füstös környezet (vaskályha, rossz kémény stb.), dohányzás a lakásban, szegénység.

Jelen panaszok: a bronchiolitis lehetősége fel kell, hogy merüljön minden, elsősorban november és március közötti időszakban, néhány napos hurutos tüneteket követően fellépő folyamatos köhögéssel, nehézlégzéssel, zihálással jelentkező 12 hónapnál fiatalabb (jellemzően 3–6 hónapos) csecsemő esetén. Az esetek kb. 30%-ában lehet enyhe vagy közepes (<39 °C) láz, gyakori a táplálási nehezítettség.

Betegvizsgálat. A fizikális vizsgálat során a mellkasi behúzódás, tachypnoe mellett hallgatózáskor elsősorban a megnyúlt, préselő kilégzés során mindkét oldalon hallható diffúz sípolás, a belégzésben apró hólyagú szörtyzörejek, finom pattogás jellemzőek.

Egyéb vizsgálatok. Kiegészítő vizsgálatokra (vérkép, CRP, mellkasröntgen) az alapellátásban általában nincs szükség, a diagnózis az anamnézisen és a klinikai tüneteken alapul, a beteg kezelését pedig a további vizsgálatok nem befolyásolják. Elhúzódó, atípusos esetben a mellkas-röntgenfelvétel esetleg indokolt lehet.

Differenciáldiagnózis szempontjából az atípusos lefolyású esetek, a 2 hónapnál fiatalabb, vagy az egy évnél idősebb életkor, az atopiás menetelés, a születés óta, felső légúti hurutos tünetek nélkül is állandóan, vagy visszatérően előforduló zihálás, az elmaradó súlyfejlődés, malabsorptio, vagy a magas lázzal, toxikus küllemmel járó esetek igényelnek különös figyelmet.

A bronchiolitis differenciáldiagnosztikája (4):

- vírus kiváltotta zihálás, asthma,
- pneumonia,
- gastoresophagealis reflux,
- aspiratio, légúti idegentest,
- a légutak anatómiai rendellenességei, TOF,
- kongesztív szívelégtelenség,
- cystás fibrosis

Az alapellátó gyermekorvos számára talán a leggyakoribb és legfontosabb probléma a bronchio-

litis és a vírus kiváltotta epizodikus zihálás elkülönítése *(1. táblázat)*. Az angolszász szakirodalom egy része ez utóbbi kórképet kisdedkori asthmaként tartja nyilván, azonban nem minden ziháló kisdedből lesz később asthmás. Mivel a két kórkép kizárólag fizikális vizsgálattal nem különíthető el, fontos az anamnesztikus adatok ismerete, hiszen megkülönböztetésük egyrészt szemléleti, másrészt gyakorlati, terápiás szempontból egyaránt fontos.

1. táblázat: Az akut bronchiolitis és a vírus kiváltotta epizodikus zihálás elkülönítése

	Bronchiolitis	Vírus kiváltotta zihálás
Jellemző életkor	12 hónapnál fiatalabb	12 hónapnál idősebb
leggyakoribb kórokozó	RSV	rhinovírus
szezonalitás	van (téli hónapok)	nincs
ismétlődő epizódok	nem jellemző	gyakori
a koraszülöttekben gyakori	igen	nem
családban asthma, allergia	nem jellemző	gyakori
atopia, ekzema, tejallergia	nem jellemző	gyakori
hörgtágítókra jól reagál	nem	igen
később asthmás lesz	ellentmondó adatok	gyakrabban

A betegség súlyosságának megítélése. Fontos megjegyezni, hogy a bronchiolitis diagnózisa alapvetően független a klinikai kép súlyosságától!
A betegség súlyosságának helyes megítélése azonban az alapellátó gyermekorvos számára elsődleges fontosságú feladat a további teendők, illetve az esetleges kórházi felvétel szükségességének eldöntése érdekében. Ebben a klinikai tünetek gondos értékelése *(2. táblázat)* mellett az egyetlen helyszínen elvégzendő műszeres vizsgálat, a pulzoximetria lehet segítségünkre, amely lehetőség szerint mindig elvégzendő. Lényeges, hogy a súlyosság klinikai kritériumok alapján történő meghatározása mindig a felső légúti váladék előzetes eltávolítását követően kell, hogy történjen!
Fekvőbeteg-intézménybe történő beutalás. A bronchiolitis diagnózisa nem feltétlenül jelenti a kórházba utalás szükségességét! A betegség enyhébb formájában szenvedő csecsemők jelentős része nem igényel intézeti felvételt, otthon is ellátható. Általában otthon is kezelhetők azok a 3 hónapnál idősebb, nem dyspnoés, kielégíthetően táplálható és megfelelő hidráltságú csecsemők, akiknek nincs lényeges társuló betegségük, a gyermek rendszeres házi gyermekorvosi ellenőrzése biztosítható és a szülők alkalmasak a tünetek romlásának megítélésére és képesek újbóli orvosi ellátást igénybe venni. A 2. táblázat szerinti súlyos tüneteket mutató esetek feltétlenül és haladéktalanul kórházba utalandók. A középsúlyos kategória mindig egyéni mérlegelést igényel. Amennyiben eltekintünk a kórházi felvételtől, 24 órán belül feltétlenül ismételt vizsgálat és állapotfelmérés szükséges (5).

2. táblázat: A bronchiolitis súlyosságának megítélésére szolgáló pontrendszer (5)

	Enyhe	Középsúlyos	Súlyos
Légzésszám	<60/perc	>60/perc	>70/perc
Mellkasi behúzódás	minimális	mérsékelt fokú	súlyos
Oxigén-szaturáció	>92%	88–92%	<88%
Táplálhatóság	normális	kevesebbet fogyaszt, mint máskor	nem etethető
Dehidráció	nincs	enyhe	kifejezett
Viselkedés	normális	irritábilis	lethargiás

Fekvőbeteg-intézménybe történő beutalás indikációja

- 12 hetesnél fiatalabb életkor,
- társuló alapbetegségek jelenléte: veleszületett szívhiba, egyéb cardiopulmonalis betegség, immundeficiencia, neuromuscularis betegség, 32. gestatiós hétnél éretlenebb koraszülött, Down-szindróma,
- légzési nehezítettség: kifejezett inter-, subcostalis, supraclavicularis retractio, folyamatos kilégzési nyögdécselés (grunting),
- dehydratio, orális intolerancia (szokásos napi adag kevesebb, mint 50%-a),
- a mentális status megváltozása: hiporeaktivitás vagy éppen ellenkezőleg, túlzott agitáció,
- tartósan 60/perc feletti légzésszám,
- szobalevegőn 92% alatti oxigénszaturáció, centrális cyanosis,
- a szülők, hozzátartozók képtelensége a betegség súlyosságának, illetve progressziójának korrekt megítélésére, illetve a csecsemő otthoni ápolására (rossz szocioökonómiai körülmények, nehéz földrajzi megközelíthetőség, közlekedési viszonyok).

Kezelés

Specifikus antivirális terápia nem lévén, a kezelés szupportív: megfelelő oxigenizáció és hidráltsági állapot biztosítása. A nemzetközi klinikai gyakorlatban elfogadottá vált és fokozatosan érvényesül a „minimal handling" elv (6).

Oxigén: a klinikai kép (nehézlégzés) és az oxigénszaturáció együttes értékelése alapján kell dönteni az oxigén adásáról: súlyos fokú nehézlégzés, jelentős tachypnoe, cyanosis, valamint szobalevegőn nyugalomban 92% alatti oxigénszaturáció esetén helyszíni oxigénterápia megkezdése javasolt. Ezekben az esetekben a megkezdett ellátás mellett kórházi felvétel szükséges. Az otthoni oxigénterápia ebben a kórképben hazánkban nem áll rendelkezésre.

2-3 ml porlasztott fiziológiás sóoldat inhalálása maszkon keresztül inhalálása maszkon keresztül gyakran a klinikai tünetek átmeneti javulásához vezet, bár a betegség gyógyulására gyakorolt hatását a nemzetközi szakirodalom egyértelműen nem erősíti meg.

Semmilyen egyéb gyógyszeres kezelés előnyös hatása nem igazolódott. Nem javasolt sem a béta-receptor-agonista, sem ipratropium-bromid inhaláció, sem porlasztott adrenalin adása. Ugyancsak nem javasolt a xantinszármazékok, orális hörgőtágítók, porlasztott vagy sc. adrenalin adása, a hypertoniás sóoldat inhalatiója, antibiotikumok, oralis vagy rectalis glukokortikoidok, mukolitikumok, köhögéscsillapítók, antihisztaminok, dekongesztánsok, egyéb alternatív terápia alkalmazása sem (7)

Lefolyás, prognózis

Az akut bronchiolitis a nemzetközi adatok alapján csupán mintegy 5–10%-ban igényel kórházi felvételt. A kórházi felvételt igénylő betegek mintegy 10%-a intenzív ápolásra szorul. Ezek elsősorban a 34 hét alatt született koraszülöttek, a 2 hónapnál fiatalabb csecsemők és azok az esetek, ahol valamilyen krónikus betegség, súlyosbítja a lefolyást (broncholpulmonalis dysplasia, veleszületett szívbetegség, neuromuscularis betegség, immundeficiencia). A mintegy 0,5%-ra tehető halálozás is elsősorban ebben a betegcsoportban fordul elő (8).

Az enyhébb esetek túlnyomó része azonban néhány napos otthoni ápolás mellett szövődmény nélkül gyógyul. Az akut tünetek általában 48–72 órán belül enyhülnek, de dyspnoét nem okozó, normális légzésszám mellett hallható halk zihálás, enyhén megnyúlt kilégzés még két-három hétig fennmaradhat.

A csecsemőkorban lezajlott bronchiolitis és a későbbi asthma kialakulása közötti összefüggés kérdésében egymásnak ellentmondó eredményekkel végződő vizsgálatokat ismerünk. Az ún. reaktív légúti betegség, hetekig, akár hónapokig tartó köhögés, bronchiolitis lezajlását követően gyakori jelenség. Ezek a tünetek azonban átmenetiek, az RSV infekció következményeként nem alakul ki valódi asthma. Reinfekció a következő téli szezon folyamán mintegy 40%-ban fordul elő, de az ismételt fertőzés általában enyhébb lefolyású, gyakran csak felső légúti hurutos tünetekkel zajlik.

Prevenció

A terhesség alatti anyai dohányzás kerülése, valamint az anyatejes táplálás kimutatott védőfaktor a súlyos RSV bronchiolitisszel szemben (9). RSV-járványokra novembertől áprilisig minden évben lehet számítani. Ilyenkor mind otthon, mind gyermekközösségekben és egészségügyi intézményekben fontos a higiénés rendszabályok fokozott betartása a fertőzés szóródásának megelőzése érdekében.

A szülőket, hozzátartozókat célszerű figyelmeztetni, hogy a légúti óriássejtes vírus (RSV) rendkívül fertőzőképes, elsősorban a téli hónapokban. Zsúfolt helyeken, orvosi rendelőkben, bőlcsődében, ahol náthás, beteg kisgyermekek találkozhatnak, a fertőzés veszélye igen nagy. A vírus fertőzött felszíneken, vizsgálóasztalon, ajtókilincsen órákig fertőzőképes marad. A fertőzés rizikója néhány hasznos óvintézkedés betartásával csökkenthető:

A bronchiolitis megelőzése érdekében javasolt óvintézkedések:

- a téli időszakban kerüljék a gyermekkel a zsúfolt helyszíneket, a bevásárlóközpontokat, gyermekrendezvényeket, orvosi rendelőket;
- köhögő, beteg ember ne látogassa a csecsemőt;
- a gyermekközösségbe járó idősebb testvér kezét, arcát hazaérkezésekor gondosan, meleg, szappanos vízzel mossák meg;
- igyekezzenek a testvérek közötti közvetlen kontaktust (szájra, arcra adott puszi, közös kanál, pohár stb.) lehetőség szerint kerülni;
- szoptatás, babaápolás előtt az édesanya mindig fertőtlenítse a kezét;
- náthás, légúti betegségben szenvedő szülő hordjon maszkot a csecsemő ellátásakor.

Monoklonális RSV-immunglobulinnal (palivizumab) történő passzív immunizálás a veszélyeztetettek számára rendelkezésre áll. Alkalmazásával csökkenthető a kórházi felvételek száma, az intenzív ellátásra szoruló súlyos bronchiolitis gyakori-

sága, valamint a következményes átmeneti zihálás előfordulása. A profilaxisra hazánkban neonatológus szakvéleménye alapján társadalombiztosítási finanszírozással térítésmentesen is van lehetőség, a védőoltásban részesítendők körét rendelet szabályozza. Az OEK 2016-os módszertani levele alapján a fokozottan veszélyeztetett csecsemők és kisgyermek kaphatnak térítésmentes védőoltást:
Térítésmentes RSV-profilaxis (palivizumab) indikációja

- RSV-járvány idején a terhesség 32. hetében vagy korábban született, hat hónaposnál fiatalabb csecsemők,
- két évesnél fiatalabb gyermekek, akik a megelőző hat hónapban bronchopulmonalis dysplasia miatt kezelést igényeltek,
- két évesnél fiatalabb, súlyos veleszületett szívbetegségben szenvedő gyermekek.

A passzív immunizálás kb. 4 hétig biztosít védettséget, ezért a vakcinát havonta egy alkalommal intramuscularisan javallott alkalmazni az RSV-fertőzések szezonális időszakában, november és április között (10).

Otthoni ápolás, szülőedukáció

Tekintettel a bronchiolitises betegek otthonukban a minimal handling betartása mellett történő gyógyulásának lehetőségére, az ilyen beteg gyermek ápolásában megfelelően kompetens szülői magatartás kialakításában és ellenőrzésében az alapellátó gyermekorvosnak rendkívül fontos szerepe van.
Az orvosnak a bronchiolitisszel otthon ápolt csecsemő hozzátartozóit részletesen fel kell világosítania a betegség lényegéről, tüneteiről, lefolyásáról, valamint az otthoni ápolás feladatairól, az esetleges állapotrosszabbodás felismeréséről, az ilyenkor szükséges teendőkről. Meg kell győződnie arról, hogy a szülő tisztában van az alábbiakkal és a beteg csecsemő otthoni ellátása biztonságosan megoldható.
A betegség vírusos eredetű, ezért sem antibiotikum, sem egyéb gyógyszeres kezelés nem javasolt.
Az aggasztó légúti tünetek általában 3–5 napon belül javulnak, a köhögés még 2–3 hétig is eltarthat
Bármilyen recept nélkül kapható köhögéscsillapító, nyákoldó, náthára, meghűlésre ajánlott gyógyszer, gyógynövény stb. készítmény alkalmazása kerülendő és veszélyes. Semmiképpen ne dohányozzanak a beteg csecsemő környezetében!
Az otthoni ápolás legfontosabb elemei

- Megfelelő folyadékbevitel biztosítása (a szokásos adag legalább 50–75%-a).
- Az anyatejes táplálás folytatása, gyakori kis mennyiségű táplálék adása.
- Gyakori fiziológiás sós permetes orrmosás, rendszeres, gyengéd orrszívás.
- Fej megemelése 20–30 fokban, nyugalom biztosítása.
- Megfelelő hőmérsékletű (nem túl meleg), füstmentes környezet, gyakori szellőztetés.

Az alábbi tünetek észlelése esetén haladéktalanul ismételt orvosi vizsgálatra van szükség

- a szokásos napi folyadékbevitel legalább 50%-a nem biztosítható,
- száraz, lepedékes nyelv, besüppedt kutacs, ismételten nincs vizelet a pelenkában,
- feltűnő bágyadtság, érdektelenség, vagy folyamatos nyugtalanság, agitáltság,
- több napja elhúzódó magas (tartósan 39 fok feletti) láz,
- fokozódó szapora, ziháló légvétel, hangos nyögés (percenkénti légzésszám számolása!),
- légzéskimaradás, elszürkülés.

Amennyiben az orvos úgy ítéli meg, hogy a szülők nem alkalmasak fentiek megítélésére, és/vagy az időben történő ismételt orvosi vizsgálat egyéb okból nem biztosítható, az enyhe esetek is kórházba utalandók, főként, ha a tünetek kezdetétől rövid idő (12–24 óra) telt el, mert az állapot gyorsan rosszabbodhat.
Hasonló ápolási elvek érvényesek a kórházban ápolt és onnan hazaadott, de még nem teljesen tünetmentes gyermekre. A végleges gyógyulásig ezekben az esetekben is rendszeres ellenőrzésre van szükség. A hozzátartozókat meg kell nyugtatni, hogy sem asztma, sem más krónikus szövődmény, maradandó károsodás kialakulására betegség gyógyulását követően nem kell számítani.

Az esetbemutatás befejezése

A bronchiolitis a klinikai tünetek alapján enyhe-középsúlyosnak bizonyult. Krónikus alapbetegség nem súlyosbította a prognózist. A család szocioökonomikus helyzete azonban aggodalomra adott okot.
Az orvos gondosan megbeszélte az anyával az otthoni ápolási feladatokat, az esetleges állapotromlás jeleit és az ilyenkor szükséges teendőket, majd a csecsemőt otthonába bocsájtotta, és a másnapi rendelésre visszarendelte.
Az esti órákban azonban az édesanya telefonon jelentkezett, hangos zihálásról, kapkodó légzésről és teljes táplálhatatlanságról számolt be. Ezért az orvossal közösen a kórházi felvétel mellett döntöttek.

A csecsemő mentővel a területi gyermekosztályra került felvételre, ahonnan 4 nap után megfelelően hidrált állapotban 98%-os szaturációval, minimális maradványköhögéssel került haza. További házi gyermekorvosi ellenőrzések alkalmával végig jó állapotúnak bizonyult, a köhögés még három hétig fennmaradt. A betegség több alkalommal nem jelentkezett, a gyermek egészségesen fejlődött.

Summary

Bronchiolitis: competencies and tasks of the primary care pediatrician

Akos Kovacs MD, Primary Peadiatric Care Service, Hernád

The diagnosis of acute bronchiolitis should be based on anamnesis and physical examination. The primary task of a primary care pediatrician is to judge the severity of the disease. Majority of cases do not require hospital admission. Treatment is to ensure proper oxygenation and hydration status. Medicines used to treat older wheezing children are not effective in young infants and do not affect the course of the disease. The most critical tasks of home care are to ensure proper fluid intake, to continue breastfeeding, frequent physiological saline spray, regular, gentle nasal discharge, lifting of the head, providing adequate temperature, comfortable, smoke-free environment, frequent air-ventilation.

KEYWORDS bronchiolitis, RSV-infection, minimal handling, primary care, home care

Irodalom

1. Uhereczky G, Gács É, Fekete F, Madarasi A, Lódi Cs, Kovács Á: Bronchiolitis: diagnózis és terápia a nemzetközi ajánlások tükrében. A Gyermek-tüdőgyógyász Szekció Bronchiolitis Munkacsoportjának közleménye. Gyermekgyógyászat. 2017; 68:197–203.
2. Uhereczky G: Ziháló csecsemő és kisded: bronchiolitis, bronchitis obstructiva, asthma bronchiale. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2018; XXIII(5):185-188.
3. Coates BM, Camarda LE, Goodman DM: Wheezing in Infants: Bronchiolitis. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N (ed's): Nelson Textbook of Pediatrics 2-Volume Set 20th. ed. Elsevier, 2015
4. Seattle Children's Hospital, Zaman S, Beardsley E, Crotwell D et al: Bronchiolitis Pathway 2017. http://www.seattlechildrens.org/pdf/bronchiolitis-pathway.pdf
5. Mai T, Selby A, Simpson J. et al: Use of simple clinical parameters to assess severity of bronchiolitis. Journal of Paediatrics and Child Health 1995; 31: 465–468.
6. Florin, TA, Amy C Plint AC, Zorc JJ: Viral bronchiolitis Lancet 2017; 389: 211 – 224
7. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al: American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis. Pediatrics; 2014; 134: e1474-e1502.
8. National Institute for Health and Care Excellence: Bronchiolitis in children: diagnosis and management. NICE guideline, Published: 1 June 2015. nice.org.uk/guidance/ng9
9. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes et al: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection inchildren. Cochrane Database Syst Rev.2013; (4):C006602.
10. Az Országos Epidemiológiai Központ Módszertani levele a 2016. évi védőoltásokról. Epinfo 23. évfolyam 1. Különszám 2016. február 15.

Útravaló tudnivaló

- Az akut bronchiolitis diagnózisa az anamnézis és a fizikális vizsgálat alapján állítandó fel.
- Az alapellátó gyermekorvos elsődleges feladata a betegség súlyosságának helyes megítélése.
- A csecsemők jelentős része nem igényel intézeti felvételt.
- A kezelés a megfelelő oxigenizáció és hidráltsági állapot biztosítása.

Tesztkérdések

1. Az alábbiak közül melyik NEM képezi a kórházba utalás indikációját?

a) 12 hetesnél fiatalabb életkor
b) társuló alapbetegségek jelenléte: veleszületett szívhiba, 32. gestatiós hétnél éretlenebb koraszülött
c) dehydratio, táplálhatatlanság
d) tartósan 40/perc feletti légzésszám
e) szobalevegőn 92% alatti oxigénszaturáció, centrális cyanosis

2. Az alábbiak közül melyik NEM tartozik a bronchiolitises csecsemő otthoni ápolásának legfontosabb elemei közé?

a) Megfelelő folyadékbevitel biztosítása
b) Az anyatejes táplálás átmeneti leállítása, extenzíven hidrolizált tápszerrel történő táplálás
c) Megfelelő hőmérsékletű, füstmentes környezet, gyakori szellőztetés
d) Gyakori fiziológiás sós permetes orrmosás, rendszeres, gyengéd orrszívás
e) Fej megemelése 20–30 fokban, nyugalom biztosítása

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!

Virális bronchiolitis: visszatérő zihálás és asthma a későbbi életben

Uhereczky Gábor dr., Gács Éva dr., Tóth G Ágnes dr.
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Uhereczky Gábor dr
1089 Budapest Üllői út 86.
E-posta: uhereczkyg@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az RSV-bronchiolitis a korai életkor leggyakoribb alsó légúti infekciója. A kis légúti epithelium akut neutrofil inflammációja és nekrózisa következtében kialakuló fokozott hörgi válaszkészség jellemzi. Ezért a következményes légzőszervi morbiditás évtizedek óta kitüntetett kutatási téma. Napjainkban tudományosan megalapozott következtetés, hogy a csecsemőkori virális (RSV) infekció a visszatérő zihálás rizikótényezője az élet első évtizedében. Asthma bronchiale kialakulására vonatkozóan az adatok ellentmondásosak.

KULCSSZAVAK RSV bronchiolitis, HRV, visszatérő zihálás, asthma

Bevezetés

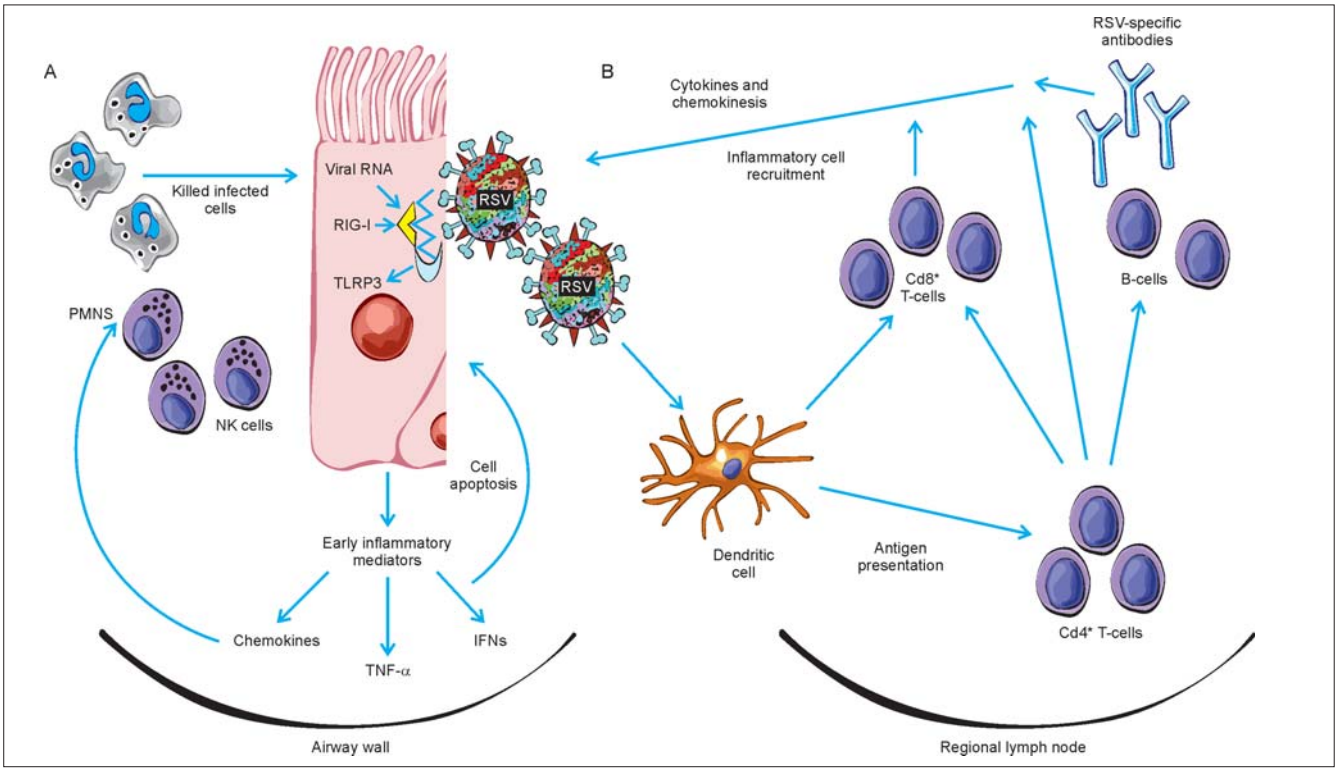
A virális bronchiolitis az egy éves kor alatti kórházi kezelés leggyakoribb oka. Régóta ismert a *respiratory syncytial vírus* (RSV) etiológiai szerepe, mely az északi féltekén évente okoz járványszerűen megbetegedést november és április között. Az utóbbi évtized alapkutatásai révén tisztázódtak az RSV-infekciót követő immunválasz részletei *(1. ábra)*. Az ábrán és annak magyarázatán látható immunológiai következmények összetettsége jól demonstrálja a klinikai megjelenés és a kórlefolyás változatosságát. Szerencsére legtöbbször a súlyosabb progresszió ellen ható folyamatok dominálnak.

Ismertté vált az is, hogy más vírusok is okozhatják a betegséget (1). Ezek közül kiemelkedő jelentősége a humán rhinovírusnak (HRV) van. A vírusetiológia és a klinikai tünetek alapján egymástól eltérő bronchiolitis fenotípusok is elkülöníthetők.

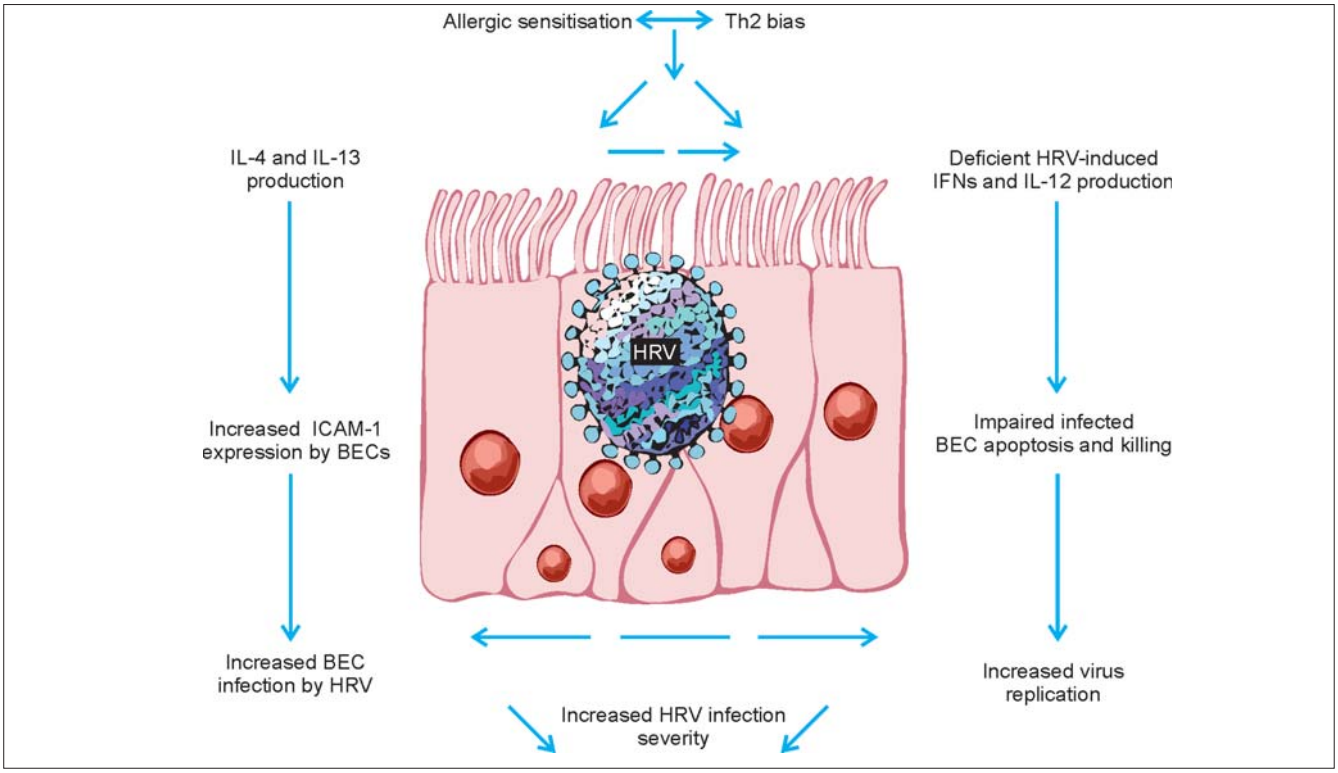
Mindkét vírusinfekció következményeként fokozott hörgi válaszkészség kialakulására lehet számítani (bronchialis hiperreaktivitás, BHR). Az RSV a légúti epithel károsodása révén a neurogén inflammáció felerősítésével okoz tartós bronchialis hiperreaktivitást, ezzel ellentétben a HRV infekció mind a légutak struktuális sejtjeiből származó, mind az inflammáció során felszabaduló mediátorok révén okoz tartós BHR-t (2). A következmények szempontjából fontos az is, hogy kapcsolat van a bronchiolitis etiológiájában szerepet játszó humán rhinovírus és az atopia között. Három éves kor előtt a rhinovírus infekció atopiásoknál 10-szeresére növeli az iskoláskori asthma esélyét (3). Kérdéses, hogy vajon a korai rhinovírus-infekció okoz-e a későbbiekben atopiásoknál asthmát, vagy az atopia hajlam jelent-e rizikótényezőt a korai HRV-infekcióra. Mindenesetre, az atopia a virális bronchiolitis etiológiájában is szerepet játszó rhinovírus infekció súlyosságát fokozza *(2. ábra)*.

RSV-bronchiolitis: visszatérő zihálás és asthma gyermekkorban

Egy munkacsoport összegyűjtötte azokat a publikációkat, melyek RSV okozta alsólégúti infekción átesetteknél következményes zihálással és asthmával kapcsolatosan jelentek meg 1995–2015 között. 2237 tanulmányból 74-et tudtak értékelni (4). Ennek alapján az a megállapításuk született, hogy az RSV által okozott alsó légúti vírusinfekció rizikó-tényező az infekciót követő átmeneti és visszatérő zihálás és asthma kialakulására az élet első dekádjában. Ezek közül a legtöbbet idézett egyik legkorábbi vizsgálat újszülöttkortól 13 évig követte a gyermekeket (5). Az RSV-infekción 3 éves kor előtt átesettek között 6 éves korban a nem gyakori zihálás esélye 3,2-szeres, gyakori visszatérőé 4,4-szeres volt. A különbség 11 éves korig fennállt, 13



1. ábra: A respiratory syncytial vírus (RSV) infekciót követő válasz a szervezetben. Viralis RNA-t a toll-like receptor (TLR)-3 és a retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptorok ismerik fel. Az infekció korai gyulladásos mediátorok (IFN, TNFα) és chemokinek (CXCL8 and CXCL11) felszabadulásához vezet. Az interferonok az epithelialis sejtek apoptozisát fokozzák, míg a TNFα és a chemokinek a természetes killer sejtek (NK) és polymorphonuclearis sejtek (PMN) kiáramlását okozva a vírusreplikáció ellen dolgoznak a fertőzés első napjaiban. b) RSV a dendritikus sejteket is megfertőzve, a vírus-antigént a CD4+ T-lymphocytáknak prezentálva aktiválja a B-lymphocytákat és a CD8+ T-sejteket. Ez mediátorok és gyulladásos sejtek további felszabadulását okozza. *(Reproduced with permission of the © ERS 2019: European Respiratory Journal Mar 2015, 45 (3) 774-789; DOI: 10.1183/09031936.00062714)*



2. ábra: A humán rhinovírus (HRV) súlyosságát előidéző tényezők allergiás egyénben. Az atopiára jellemző a T-helper (Th2)-típusú immun citokinek fokozott szintézise és felszabadulása (IL4, IL5, IL10 és IL13). Ezek a bronchialis epitel sejtek felszínén (BECs) a humán rhinovírus legfontosabb receptora, az ICAM-1 fokozott expresszióját okozzák. Ez felelős a fokozott infekciós hajlamért. A bronchialis epitelsejtek atopiásoknál csökkent IL12 és IFNα, IFNγ és IFNλ expresszióval járnak, így károsodik az apoptosis és a killing, ami a vírus replikációját fokozva súlyosbítja a HRV-infekciót.*(Reproduced with permission of the © ERS 2019: European Respiratory Journal Mar 2015, 45 (3) 774-789; DOI: 10.1183/09031936.00062714)*

éves korra megszűnt. Az összefüggés oka nem az allergiás szenzitizáció megnövekedett esélye volt, az RSV infekció független rizikótényező következményes tényező a zihálás kialakulására. (5). Ezzel ellentétben egy szintén sokat idézett régebbi vizsgálat szerint az RSV infekció fontos rizikó-tényező 7 éves korra asthma kialakulására (6). Ebben a tanulmányban a gyermek orvosa döntötte el, hogy a 3-nál többször észlelt bronchialis obstrukcióval járó betegséget asthmának vagy visszatérő zihálásnak minősítette.

A későbbi brit ALPSAC vizsgálatban 150 egy éves kora előtt RSV-bronchiolitis miatt hospitalizált gyermeket követtek 7 éves korukig. Visszatérő zihálás esélye 7 éves korban 3,5-szeres volt, asthma előfordulására 2,5-szeres esély mutatkozott. Az RSV bronchiolitis és atopia kialakulása között nem lehetett összefüggést kimutatni (pozitív reakció atka vagy fűpollen allergénnel). A tanulmány gyengéjének tartható, hogy az asthma diagnózisát a szülőnek feltett következő kérdésre adott válasz alapján állapították meg: „Mondta-e az orvos, hogy a gyermeke asthmás?”(7).

Bár az asthma diagnózisát vizsgálatukban nem mondták ki, de az arra jellemző légzésfunkciós eltéréseket mérték (légúti resistance és reactance, bronchodilatációs teszt, fizikai terhelés utáni légzésfunkció) a korra adaptált korszerű módszerrel (impulzus oszcillometria, IOS). A 103 hat hónapos kora előtt bronchiolitis miatt hospitalizált gyermek 20%-ában lehetett 6 éves korban fokozott hörgi válaszkészséget kimutatni, irreverzibilis légzésfunkciós károsodást azonban mindössze 1%-ban találtak (8).

Az RSV-bronchiolitis és asthma kialakulása között nem tudtak összefüggést kimutatni monozygota ikerpárok tanulmányozása során sem. Ebben a vizsgálatban 1994-2003 között született 37 egypetéjű ikerpár egyik tagja RSV bronchiolitis miatt kórházba került, a másik nem. 7 éves korukra mindkét csoportban 18%-ban tudtak asthmát diagnosztizálni. Nem volt kimutatható különbség semmilyen asthmamutatóban sem: ICS, béta-receptor-mimetikum használat gyakorisága, kilégzett NO értéke, allergiás szenzitizáció, bronchialis hiperreaktivitás (9).

Non RSV-bronchiolitis

A virális bronchiolitis kórokozója 60–80%-ban az RS-vírus, de a betegséget más vírus is okozhatja: rhinovírus, metapneumonia-, adeno-, influenza-, parainfluenza-, enterovírus. Az allergiás asthma kialakulásában a korai életévekben elszenvedett vírusinfekciók között kitüntetett szerepe van a humán rhinovírusnak (10). A bronchiolitis-fenotípus kutatásokból is egyértelmű, hogy a következmények szempontjából meghatározó lehet, melyik vírus a kórokozó. A rhinovírus okozta bronchiolitis külön entitást jelent (11). Egy másik tanulmányban 6 hónapos koruk előtt bronchiolitis miatt hospitalizált gyermekek 6,5 éves korban történt utánvizsgálata alapján megállapították, hogy a non-RSV bronchiolitisesek közül több lesz asthmás, mint RSV-bronhiolitis esetén: 24% vs. 8% (12).

RSV-prevenció hatása a következményekre

Az RSV miatti kórházi kezelés megelőzésére az 1998-ban regisztrált monoklonális antitest terápia (palivizumab) hatásosnak bizonyult (13). A kezelés hazánkban is rendelkezésre áll a veszélyeztetettek számára (koraszülöttek, cardiopulmonalis betegségben, immundeficienciában szenvedők).

Vizsgálatok történtek egészséges koraszülötteknél a következményes zihálás megelőzésére is. A kettős vak placebokontrollált MAKI tanulmányban 32–35. gesztációs hét között született 429 koraszülöttnél az első életévben a zihálással járó napok 61%-os csökkenését tapasztalták (14). Tovább folytatták a vizsgálatot 6 éves korig. Visszatérő zihálás a palivizumabbal kezelteknél 15,3%-ban fordult elő, míg a placebo csoportban 31,6%-ban. Az orvos által diagnosztizált atopiás asthma előfordulási gyakoriságában azonban 6 éves korban nem találtak különbséget: palivizumab 10,3%, placebo: 9,9%. Tehát a palivizumab kezelés 6 éves korig prevenciót jelent visszatérő zihálásra, de nem jelent védelmet asthma kialakulására (15).

Mások 36. gesztációs hét előtt született koraszülötteket vizsgáltak, akik közül 146 esetében a családi atopia nem fordult elő, 90-nél ételallergia vagy családi atopia igen. Az RSV ellenes preventív kezelés (palivizumab) 80%-os védelmet jelentett visszatérő zihálás kialakulására, de nem jelent védelmet asthma ellen (16).

RSV-bronchiolitis szerepe felnőttkori asthmában

Imponálóan hosszú követéses időszakokról – a korai RSV-infekció után18, 20 és 25 év múlva – vannak közlemények (17, 18, 19). Ezek értékelését azonban nagyban gátolja, hogy az infekció idejére (6 hónapos – 2 éves kor előtt) és az asthma diagnosztikus kritériumaira vonatkozóan jelentős különbségek vannak. A felnőttkorra vonatkozó régebben kezdett tanulmányok értékelése azért is problematikus, mert nem vehették figyelembe az alapkutatások utóbbi 10–12 évben megismert fontos eredményeit: RSV-bronchiolitis fenotípusok, a preventív kezelés eredményei, más vírusok (különösen a humán rhinovírus) etiológiai szerepe és ezek kapcsolata atopiával, korai szenzitizációval.

Summary

Viral bronchiolitis: subsequent wheezing and asthma in later life

Gabor Uhereczky MD PhD, Éva Gács MD and Ágnes G Toth MD; Heim Pál National Institute of Pediatrics, Budapest

The RSV bronchiolitis is a leading cause of lower respiratory tract infection in early life. There is an acute neutrophilic inflammation of the airways and necrosis of epithelial cells which lead to increasing bronchial reactivity. A number of studies have investigated the long-term respiratory morbidity after viral bronchiolitis in early infancy. Nowadays there is a well-established conclusion that RSV infection in infancy is a risk factor for recurrent wheeze and probably for asthma in the first decade of life.

KEYWORDS RSV bronchiolitis, HRV, subsequent wheezing, asthma

Irodalom

1. Meissner HC: Viral bronchiolitis in children. N Engl J Med 2016; 374:62-72.
2. Rossi AR, Colin AA: Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. Eur Respir J 2015; 45:774-789.
3. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al: Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178(7):667-72.
4. Fauroux B, Siomoes EAF, Checchia PA, et al: The burden and long-term respiratory morbidity associated with respiratory syncytial virus infection in early childhood. Infect Dis Ther 2017; DOI 10.1007/s40121-017-0151-4.
5. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; 354:541-545.
6. Sigurs N, Bjarnason R, Sigorbergsson F, et al: Respiratory syncytial virus bronchiolitis is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med2000; 161:1501-1507.
7. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al: Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16:386-392.
8. Lauhkonen E, Koponen P, Nuolivirta K, et al: Lung function by impulse oscillometry at age 5-7 years after bronchiolitis at age 0-6 months. Pediatr Pulmonol 2015; 50:389-395.
9. Poorisrisak P, Haljaer LB, Thomsen SF, et al: Causal direction between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma studied in monozygotic twins. Chest 2010; 138(2):338-344.
10. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, et al: Allergic sensitisation is associated with rhinovirus, but not other virus-induced wheezing in children. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21(7):1008-10014.
11. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, et al: A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children.Thorax 2016; 71:712-718.
12. Koponen P, Helminen M, Paassilta M, et al: Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. Eur Respir J 2012; 39: 76–80.
13. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMpact-RSV Study Group. Pediatrics. 1998;102:531–537.
14. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al: Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med 2013; 368: 1791–1799.
15. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al: Respiratory syncytial virus prevention in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. The Lancet Respiratory Medicine 2018; 6(4):257-264.
16. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, et al: The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and non atopic children. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:256-262.
17. Sigurs N, Aljassirn F, Kjellman B, et al: Asthma and allergy pattern over 18 years after severe bronchiolitis in the first year of life. Thorax 2010; 65:1045-1052.
18. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al: Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. Pediatr Pulmonol. 2004; 38:155–60.
19. Ruotsalainen M, Piippo-Savolainen E, Hyvarinen MK, et al: Respiratory morbidity in adulthood after respiratory syncytial virus hospitalization in infancy. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:872–4.

Útravaló tudnivaló

- Az RSV-bronchiolitis visszatérő zihálás kialakulására hajlamosít 11 éves korig.
- A palivizumab védőhatást jelent az RSV infekciót követő visszatérő zihálás ellen elsősorban nem atopiás koraszülötteknél.
- Egyelőre nincs végleges válasz arra vonatkozóan, hogy RSV-bronchilitis következményeként kialakul-e asthma.
- A bronchiolitis fenotípusok további pontosabb megismerése, más vírusok etiológiai szerepének tisztázása szükséges a következmények jobb megítéléséhez.
- Egyelőre nem dönthető el biztosan, hogy a vizsgált összefüggések ok-okozatiak vagy a szervezet válaszkészsége és vírus-specifikus hatások által meghatározott prediszpozíció következményei.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás helyes?
a) Az RSV bronchiolitis független rizikótényező visszatérő zihálás kialakulására 11 éves korig
b) RSV bronchiolitis következtében asthma bronchiale alakul ki iskoláskorra
c) Atopia esetén a polivizumab kezelés véd a következményes visszatérő zihálás ellen

2. Melyik állítás téves?
a) A humán rhinovírusnak (HRV) nagyobb szerepe van asthma bronchiale kialakulásában, mint az RSV-nek
b) A csecsemőkori RSV infekció atopia esetén enyhébben zajlik
c) RSV és HRV különböző patofiziológiai úton vezet bronchialis hiperreaktivitáshoz

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

TALLÓZÓ

Egy szoptató édesanyáknak szóló, online társas támogató csoport tapasztalatai – tartalomelemzés

Online social support group use by breastfeeding mothers: A content analysis

Wagg AJ, Callanan MM, Hassett A. Heliyon 2019; 5(3): e01245.

Józsa Tamás
E-posta: tamasjozsa2@gmail.com

Jelen kutatás egy napjainkra megkerülhetetlen témát vet fel. Ahogyan a „Dr. Google" és „doctor shopping" kifejezések utalnak is rá, a páciensek tüneteik magyarázata, betegségük kezelése, farmakoterápiájuk kiválasztása miatt fokozottan fordulnak az online média felé, és gyakran döntenek az ottani hozzászólók pro vagy kontra érveinek mentén. Ez nyilvánvalóan amellett, hogy számos veszélyt hordoz magában, a társas kapcsolatok támogató hatása miatt nem ítélhető meg egyértelműen negatívan. A tanulmány arra vállalkozott, hogy egy héten keresztül dokumentálja egy szoptatással kapcsolatos online támogató csoport Facebook-bejegyzéseit. A több mint 8000 főt számláló közösségben a nem részt vevő megfigyelő kísérleti elrendezés mentén rögzítettek 501 bejegyzést, majd vetették alá a tartalomelemzés módszerének. Többek között arra keresték a választ, hogy a csoport milyen válaszokat kínál a szoptatással kapcsolatban felmerülő kérdésekre, illetve milyen tipikus témák mentén épül fel a diszkusszió.
Ezen időszak alatt naponta átlagosan 72, maximum 93 poszt született. A bejegyzések 65%-a információátadásra épült *(„Ajánljátok-e ezt a gyártmányú a mellszívót?")*, 18%-nak a társas támogatás volt a témája *(„Nincs szükségem tanácsra, csak hallgassatok meg")*, 10%-uk pedig érzelmet kifejező volt *(„Sírhatnékom van")*. A bejegyzések 83%-a kapott több mint egy kommentet – volt, ami 415-öt (!) –, 93%-uk pedig legalább egy like-ot (volt, ami 641-et). Mindez a tagok folyamatos, éjjel-nappal történő rendelkezésre állását bizonyítja, amely releváns igényüket az egészségügyi rendszer nyilvánvalóan nem tudja kielégíteni. A három legfontosabb őket foglalkoztató téma *„az édesanyák egészsége a perinatális időszakban"*, *„a szoptatás technikai kérdései"*, valamint *„az éjszakai etetés"* volt. Lényeges, hogy nem a könnyen megválaszolható kérdések váltották ki a legnagyobb csoportaktivitást, hanem a nagyobb terjedelmű élménybeszámolók, amelyek megfoghatóvá tették a többi anyukát, kiváltva ezzel a *„Nem vagyok egyedül, neki is nehéz"* érzését.
A kapott eredmények alapján kiemelendő, hogy a posztpartum időszakban a szociális izoláció és a csecsemővel otthon töltött idő miatt nő az igény az anyákban a felmerülő kérdéseik (azonnali) megválaszolására, és ezen szenzitív periódusban a folyamatos rendelkezésre állás döntő faktor. Lényeges továbbá, hogy a vizsgált bejegyzések között volt 7%, amelyre nem érkeztek válaszok, azaz a csoport kivetette magából az oda nem illő tartalmat. Mindez köszönhető az adminisztrátorok folyamatos szűrési tevékenységének is, azonban a nagy számok törvénye alapján mindig van esély a valótlan tartalmak felbukkanására, ezért fontos az információátadó bejegyzéseket nem szakmai iránymutatásnak venni.

AIRE mutáció ritka gastrointestinalis tüneteinek bemutatása egy eset kapcsán

Goda Vera dr.[1], Cseh Áron dr.[2], Balogh Lídia dr.[2], Czelecz Judit dr.[3], Kalocsai Krisztina dr.[1], Dobner Sarolta dr.[1], Zonda Igor dr.[4], Luczay Andrea dr.[2], Veres Gábor dr.[5], Kalmár Tibor[6], Maróti Zoltán[6], Kriván Gergely dr.[1]

[1] DPC – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Szent László Kórház telephely, Gyermekhematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztály, Gyermekinfektológiai Osztály Budapest (Főigazgató: Vályi-Nagy István dr.)

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

[3] Bethesda Gyermekkórház II. Sz Csecsemő és Gyermekgyógyászati Osztály, Budapest (Főigazgató: Velkey György dr.)

[4] Budapest, III. Vöröskereszt utcai házi gyermekorvosi rendelő, Budapest

[5] Debreceni Egyetem ÁOK, Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Intézet és Klinika, Debrecen (Igazgató: Veres Gábor dr.)

[6] Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Genetikai Diagnosztikai Labor, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.

LEVELEZÉSI CÍM:
Goda Vera dr.
1097 Albert Flórián út 5-7.
e-posta:veragoda70@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: Az autoimmun polyendocrinopathia 1-es típusa és az intestinalis lymphangiectasia igen ritkán társuló kórképek, csak néhány eset ismert az irodalomban.
Esetismertetés: Egy 5 hónapos fiú csecsemő intraktábilis hasmenésének hátterében új generációs génszekvenálással, klinikai exom vizsgálattal AIRE mutációt találtunk, amelyhez intestinalis lymphangiectasia társult. A kezdeti jelentős lymphopenia, hypoproteinaemia és hypogammaglobulinaemia mellett interkurrens CMV colitis is zajlott. A lymphangiectasia záródásáig hónapokon keresztül albuminpótlás, parenteralis táplálás és gyakori immunglobulin pótlás vált szükségessé, tejfehérje-allergia gyanú merült fel, a gastrointestinalis tünetek csak az aminosav alapú tápszer adása mellett szűntek meg. A csecsemőnél – fiatal kora miatt – a szindróma ismert tünetei közül eddig még csak kevés manifesztálódott.
Következtetés: A nem típusos megjelenésű, időben eltérően manifesztálódó primer immunhiányok esetén az új generációs génszekvenálás klinikai exom vizsgálata nagy segítség a betegségek felismerésben, a korai diagnosztikának döntő szerepe van az immunhiány megfelelő kezelésében.

KULCSSZAVAK autoimmun polyendocrinopathia 1. típus, AIRE mutáció, intestinalis lymphangiectasia, proteinvesztő enteropathia, hypogammaglobulinaemia

Bevezetés

Az autoimmun polyendocrinopathia szindrómák 1. típusa (APS1) a ritka betegségek közé tartozik, autoszomális recesszív, ritkábban autoszomális domináns öröklésmenetű kórkép, melyet az autoimmun regulátor génben (*AIRE* génben) bekövetkezett mutációk okoznak. Ez a gén a 21-es kromoszóma (21q22,3) helyezkedik el, hiánya a centrális immuntolerancia elvesztését okozza, ami miatt a csecsemőmirigyben lévő autoreaktív T-sejtek kiszűrése és eltávolítása elégtelenné válik. (1) A thymusban a lymphocyt érés korai fázisában lezajló T-sejt-receptor génátrendeződés során a saját és nem saját struktúrák felismerésére alkalmas receptorok jelennek meg. Ép immunrendszer esetén a saját antigéneket nagy affinitással felismerő autoreaktív T-sejt klónok negatív szelekció során elpusztulnak. A thymuson belül az AIRE fehérjét két antigénprezentáló sejt expresszálja, a velőállomány epithelsejtje (m-TEC, medullaris thymus epithelsejt) és kismértékben a thymus dendritikus sejtje. Az m-TEC-sejteken a szervezet számos szöveti antigénje reprezentálódik; a szuppresszor hatású reguláló T-sejtek (T_{reg}) a perifériára az előbbi folyamaton átjutott autoreaktív T-sejt klónok reaktivitását tovább csökkentik. A T-lymphocyta-érés során ezek a reguláló T-sejtek közepes affinitással ismerik fel a prezentált szöveti antigéneket, pozitív szelekcióval kiválasztódnak és létrehozzák a ter-

1. táblázat: APECED kapcsán az irodalomban eddig leírt gastrointestinalis manifesztációk összefoglalása az etiológia, klinikai kép, jellemző autoantitestek, egyéb markerek szerint a lehetséges terápiával

	Etiológia, jellemző klinikai kép	Autoantitest, egyéb marker	Terápia
Gastrointestinalis nyelőcső-, gyomor- és májmanifesztációk			
Oesophagealis candidiasis	*Candida*-fertőzés	nincs	gombaellenes kezelés
Oesophagealis és gyomorcarcinoma	Krónikus *Candida* okozta gyulladás talaján	nincs	sebészi, kemoterápia, sztent behelyezése
Anaemia perniciosa, atrophiás gastritis, B_{12}-vitamin-hiány	B_{12}-vitamin-hiány, autoimmun eredet	A parietalis sejt Na/K csatorna ellen, intrinsic factor ellen	B_{12}-vitamin-pótlás
Autoimmun hepatitis	autoimmun eredet	aromás L-aminosav dekarboxiláz, triptofán-hidroxiláz, Cyp1A2 elleni antitest	immunszuppresszív terápia
Cholelithiasis			ursodeoxycholsav
Krónikus hasmenés formájában jelentkezők			
Carcinoid tumorok	rohamszerű hasmenés	chromogranin A, NSE, 5-HIAA, katecholaminok, gasztrin	sebészi excisio, szomatosztatinanalógok
Bélfertőzések, kontaminált bél szindróma	krónikus gyulladás, bakteriális, gomba- és parazitafertőzés	bakteriális antigén, PCR tenyésztés	antimikrobás kezelés
Exokrin hasnyálmirigy-elégtelenség: hypocalcaemia, diabetes	autoimmun gyulladás, hypocalcaemia, diabetes mellitus, B_{12}-vitamin-hiány, malabszorpció	az okoktól függően többféle (GAD-65, szigetsejt-, inzulin ellenes) antitest	okoknak megfelelően többféle: kalciumpótlás, inzulin, fehérje- és vitaminpótlás
Primer hypoparathyreoidismus	autoimmun mechanizmus	NALP5 (NACHT leucingazdag repeat fehérje) és kalciumérzékelő receptor antitest	kalcium- és D-vitamin-pótlás
Autoimmun enteropathia	autoimmun mechanizmus	triptofán-hidroxiláz és hisztidin-dekarboxiláz elleni antitest	immunszuppresszív terápia csak súlyos tüneteknél
Intestinalis lymphangiectasia	proteinvesztő enteropathia		szklerotizáció, sebészi excisio, MCT tápszer
Laktózintolerancia	primer, szekunder		laktózmentes étrend
Coeliakia	autoimmun mechanizmus	transzglutamináz ellenes antitest	gluténmentes étrend

mészetes antigénspecifikus T_{reg}-sejt-populációt. *AIRE* gén és fehérje hiányában azonban nem kapják meg az érésükhöz szükséges szignált, a károsodott T_{reg}-populáció receptorszerkezete a naívhoz hasonló marad, a sejtcsoport csökkent szuppresszor aktivitású lesz. Az *AIRE* gén számos gén, köztük az IL1-receptor-antagonista (IL1Ra) gén kifejeződését is gátolja, az IL1 biológiai aktivitása fokozódik, melynek fontos szerepe van a *Candida albicans* infekciók elleni védekezésben. AIRE hiányában az IL1Ra génátírása fokozódik és az IL1 gátlódik. A betegségben a B-sejt-tolerancia is károsodik, az affinitás érés ugyanis T-sejt-dependens folyamat. A többi autoimmun polyendocrinopathia (2-es és 3-as típus) poligénes öröklődésű, többnyire felnőttkorban manifesztálódik, női dominancia ismert, kialakulásában jelentős szerepe van a környezeti tényezőknek (1-4).

Az APS1 másik nevét – az APECED szindrómát (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis and Ectodermal Dystrophia, OMIM 240300) – a jellegzetes tünetek miatt kapta. Az autoimmun, több szervet is érintő hormonális működészavar mellett makacs bőr- és nyálkahártya-candidiasis és ectodermalis dystrophia uralják a klinikai képet, a leggyakoribb hormonális eltérés a mellékvese vagy a mellékpajzsmirigy alulműködése. Változó penetranciájú kórképről van szó, az autoszomális domináns öröklésmenetű változatnál jellemzően később és enyhébb formában kezdődnek az előbb leírt, ún. klasszikus tünetek. A betegség globális előfordulási gyakorisága meglehetősen alacsony, Norvégiában 1:90 000, Írországban 1:130 000, a nő-férfi arány változó: 0,8–2,4 között változik. A finnek, szárdok és iráni zsidók között nagyobb prevalencia ismert, Finnországban vélhetően a

founder effektus miatt gyakoribb ez a betegség (1/25 000). Az utóbbi évek vizsgálatai alapján valószínű, hogy az autoszomális domináns öröklődésű mutációk az eddig ismertnél lényegesen gyakoribbak, de az általában enyhébb és későbbi manifesztációjú klinikai problémák miatt ezek az esetek többnyire nem kerülnek felismerésre (3, 5).

Az APECED első tünete a korábbi leírások alapján általában már 5 éves kor előtt megjelenik, főként a bőr, a bőrfüggelékek és a nyálkahártyák krónikus *Candida*-fertőzéseként jelentkezik. A nem kezelt krónikus nyálkahártya-gyulladás kapcsán hegesedés, strictura, és malignus elfajulás is kialakulhat az évek során. A leggyakoribb endokrin tünet a hypoparathyreosis, mely általában már az első évtizedben megjelenik, míg az Addison-kór többnyire 15 éves életkorban, a mucocutan tünetek után jelentkezik. Egyéb, ritkábban észlelt endokrin eltérések a hipergonadotrop hipogonadizmus, az inzulindependens diabetes mellitus, az autoimmun pajzsmirigy-gyulladás, a hypophysiselégtelenség, míg a bőrre manifesztálódó autoimmun részjelenségek között a vitiligo, alopecia, keratoconjunctivitis gyakrabban leírt az irodalomban. Ritkán előfordulhat celluláris és humorális immundefektus is, mindössze néhány esetben ismert a mutáció intestinalis lymphangiectasiával társuló esete, ezek súlyos kezdeti képpel indulnak kora csecsemőkorban, a jelentős súlyfejlődési elmaradás, táplálási nehézségek uralják a képet. Az eddig ismert AR és AD öröklésmenetű AIRE mutációk kapcsán a klasszikus tünetek mellett mintegy 25%-ban jelentkezhetnek különféle gastrointestinalis tünetek, köztük gyakrabban autoimmun hepatitis, atrophiás gastritis anaemia perniciosával vagy anélkül, bélfertőzések és malabszorpciós szindróma. Az APS 1-es típusában 18–24%-ban tünetként lehet jelen zsírszékelés, mely a hypocalcaemia mellett gyakran az első tünetek között jelenik meg (1-3).

A számos autoimmun folyamat korai észlelésében nagy segítség lehet az egyes autoantitestek kimutatása. Az utóbbi évek kutatásai kiemelik az interferon-alfa2 és interferon-omega antitestek szerepét, melyek a szervi érintettségtől függetlenül korán pozitívak és jelzik az autoimmun folyamatot. A szteroid-bioszintézis elleni antitestek az Addison-kór és a hypogonadismus észlelésében korai markerek, a hypoparathyreosis és az ovariumelégtelenség kapcsán NALP5 antitestek (NACHT leucin – rich repeat protein-5) mutathatók ki. Autoimmun hepatitisben az aromás L-aminosav-dekarboxiláz, triptofán-hidroxiláz, Cyp1A2 elleni antitestek, míg az exokrin és endokrin hasnyálmirigy-elégtelenségnél az anti-GAD-65, szigetsejt és inzulin elleni antitestek jelennek meg. Autoimmun enteropathiában a triptofán-hidroxiláz és hisztidin-dekarboxiláz elleni antitest jelezheti a patomechanizmust. Az AIRE mutációban látott autoimmun gyomor-bél rendszeri érintettségek patomechanizmusa mindmáig kevéssé tisztázott. Az interleukin 17A, 17F és 22 (IL17A, IL17F, IL22) citokinek fontos szerepet játszanak a *Candida* elleni védelemben. Az ellenük képződő antitestek APECED szindrómában nagy mennyiségben mutathatók ki a szérumból. A betegség állatkísérletekben megfigyelt modelljei nem tükrözik pontosan az emberekben megfigyelt klinikai képet (1, 4, 5).

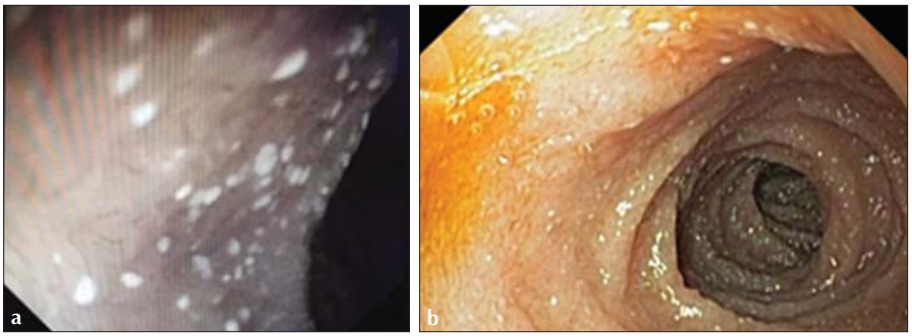
Esetismertetés

A csecsemő családi anamnézise negatív. Gesztációs diabetesszel szövődött terhességből született időre 2930 grammal, myoma miatt császármetszéssel, Apgar 9/10 státussal. Néhány napig hypoglykaemia miatt obszerválták, szomatomentalis és mozgásfejlődése kora csecsemőkorban zavartalan volt kizárólagos anyatejes táplálás mellett. Kötelező védőoltásait szövődmény nélkül megkapta. 5 hónapos korában láztalan állapotban jelentkező egy hete tartó hányás, gyakori híg, vizes hasmenés miatt kiszáradás jeleivel került sor első hospitalizációjára. Felvételi státusából az exsiccatio jelei mellett enyhe hepatomegalia, fejtetőn jelentkező koszmó emelhetők ki, labor eredményei közül mérsékelt anaemia (hemoglobin 114 g/l) volt jelen. A megkezdett parenteralis folyadékpótlás mellett hypokalaemiája, hyponatraemiája és acidosisa rendeződött, elhúzódó mérsékelt fokú szérum-transzamináz-emelkedéseket észleltünk. Enteralis tünetei hepatomegaliája és mérsékelten emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminász (GOT: 110–786 között U/l), glutamát-piruvát-aminotranszferáz (GPT: 117–200 U/l között) és alkalikus foszfatáz (ALP: norm–637 U/l között) értékei a megkezdett parenteralis folyadék- és ionpótlás mellett nem javultak, fokozatosan romló anaemia mellett hypoproteinaemiássá, hypogammaglobulinaemiássá, később lymphopeniássá is vált. Több alkalommal obstruktív bronchitises és laryngitises tünetek alakultak ki, az alacsony akut fázis reakciók mellett a vérből, torokváladékból vett tenyésztések negatívak lettek, a széklet többszöri vírus-, baktérium- és parazitainfekció irányában történő mikrobiológiai vizsgálataival kórokozót nem tudtunk identifikálni, széklet hemoteszt negatív lett. Súlyos fehérjevesztő enteropathia képe bontakozott ki, melynek hátterében tejfehérjeérzékenység merült fel, de immunhiánya és fehérjevesztése azonban teljes egészében nem volt magyarázható ezzel. Anyatejes táplálását felfüggesztettük, és extenzíven hidrolizált tápszer adását kezdtük, állapota azonban csak átmenetileg stabilizálódott. A lymphopenia és hypogammaglobulinaemia miatt lymphocyta alosztály vizsgálat történt, mely során csökkent CD3+, ezen belül mar-

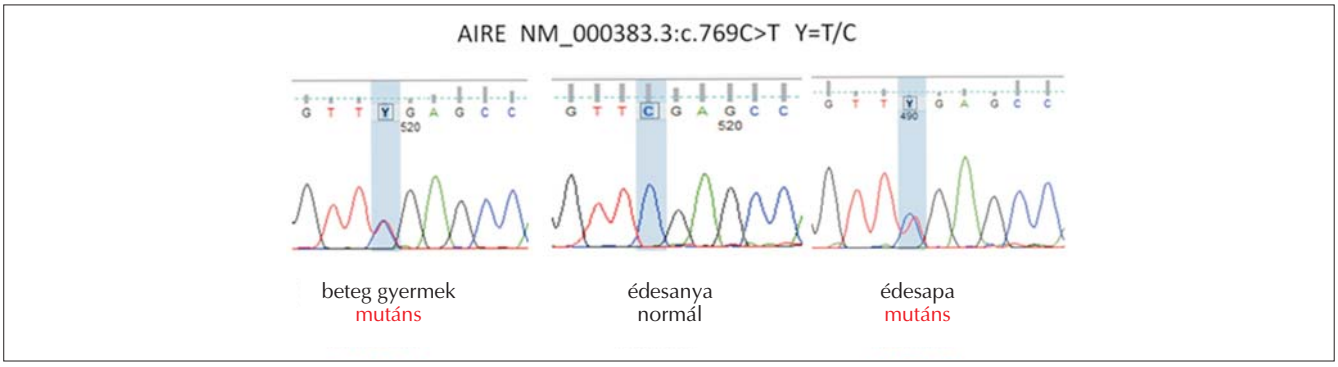
2. táblázat: A beteg lymphocyta felszíni marker vizsgálatai

Lymphocyta felszíni marker vizsgálat abszolút sejtszám (sejt/µl, ly gate)	2017.08.04	2017.08.16
CD3+ T-sejt	**1783,81 (-)**	**1074,46 (-)**
CD3+/CD8+ T-sejt	1286,41	760,44
CD3+/CD4+ T-sejt	**414,14 (-)**	**279,47 (-)**
CD3-/CD16+56+ NK-sejt	997,35	561,04
CD19+ B-sejt	**554,85 (-)**	818,53
CD3+ gate-en belül %		
CD3+/TCRab+ T-sejt	85,2	
CD3+/TCRgd+ T-sejt	**14,0 (+)**	
CD3+/HLA-DR+ T-sejt	**17 (+)**	
CD3+/CD25+ T-sejt	4	
CD4+ gate-en belül		
CD4+/CD45RA+ naív T-sejt	56 (-)	65,0 (-)
CD4+/CD45RO+ memória T-sejt	22,3	26,9
A monocyta és granulocyta populáció is jelölődik CD59 és CD55 markerre		

kánsabban csökkent CD3+CD4+ T-sejtszámot találtunk, a klinikai tünetek miatt CD55-deficiencia merült fel, ezért kiegészítő vizsgálatként a monocytákon CD55-expresszió vizsgálatát is kértük, mely a CD55-deficiencia ellen szólt. A lymphocyta alosztályok csökkent abszolút értékei mellett lymphocytablastos transzformációs vizsgálattal a humorális immunválasz csökkentségét igazoltuk. Tekintettel arra, hogy a betegnél időközben elhúzódó lázas enterocolitises állapot alakult ki, elsődleges és másodlagos immunhiány együttes fennállásának gyanúja miatt CMV PCR-vizsgálat is történt, mely zajló CMV-infekciót igazolt (induló kópiaszám: 786 cp/ml). Emiatt valgancyclovir adása mellett döntöttünk, ezt követően a vírus-PCR negatívvá vált, a gastrointestinalis tünetek átmenetileg mérséklődtek, májenzimértékek emelkedései azonban változatlanok maradtak. A következő hetekben recidív obstruktív bronchitisek jelentkeztek, rövid kórházi kezelést is igényelt, albumin- és immunglobulinpótlást kapott. A szérum és széklet alfa1-antitripszin alapján számított clearance-érték továbbra is intestinalis vesztés mellett szólt, széklet kalprotektin az életkori normális értéken belül maradt, verejték klór teszt ismételten is negatív lett. A primer humorális és celluláris immundeficiencia gyanúja miatt klinikai exom szekvenálásra anyagot küldtünk a Szegedi Tudományegyetem Genetikai Diagnosztikai Laborjába, ezzel egyidőben a továbbra is fennálló proteinvesztő enteropathia hátterében feltételezett intestinalis lymphangiectasia igazolására felső és alsó endoszkópia történt. A felső traktus tükrözése során a bulbus nyálkahártyáján kerek, hópehelyszerű, diffúzan elterülő fehér foltok látszottak, melyek primer intestinalis lymphangiectasiának feleltek meg, a kontroll szövettan kapcsán mintegy négy hónappal később már regrediáltak *(1. ábra)*. Az alsó endoszkópia során a colon ascendens nyálkahártyája ödémás volt, a descendens és a rectum nyálkahártyáján lymphonodularis hyperplasiás területek mutatkoztak, melyek szövettanilag aspecifikus gyulladásnak feleltek meg. A tartós táplálási nehézségek és perifériás vénaelégtelenség miatt Hickmann-kanül behelyezése történt, ezt követően a csecsemő heteken át rendszeresen részesült albumin- és intravénás immunglobulin-pótlásban. Négy hónappal később a szövettan a vékonybél parciális boholyatrophiáját mutatta nagyszámú intraepithelialis lymphocytával. A látott elváltozás pontos eredete nem volt ismert, tejallergia kiváltotta enteropathia és autoimmun gyulladás merült fel. Ez utóbbit alátámasztotta a kezdetben megfigyelt hepatomegalia és hepatopathia. Az autoimmun gyulladások csökkentésére Infliximab kezelést helyeztünk kilátásba. Mivel a lymphangiectasia ideje alatt első lépésként az extenzíven hidrolizált fehérjetartalmú glutén, szacharin, fruktóz és élelmi rost mentes tápszerrel nem sikerült felépíteni a csecsemő enteralis táplálását, átmenetileg a lymphangiectasia miatt kétféle középláncú zsírsav tartalmú tápszer adásával is próbáltunk eredményt elérni, sikertelenül. Az irodalomban korábban leírt nyirokér-szklerotizációt és a lymphangiectasiás szakasz eltávolítását jelen esetben túl invazív beavatkozásnak ítéltük meg. Az eddig alkalmazott tápszerek hatástalansága miatt



1. ábra. (a) Intestinalis lymphangiectasia jellegzetes jelei endoszkópiával: kerek hópehelyszerű, diffúzan elterülő foltok a nyálkahártyán. (b) Négy hónappal későbbi regrediáló állapotban látott endoszkópos nyálkahártya képe.



2. ábra: *AIRE* gén 6. exon szekvencia részlete a beteg gyermek és szülei mintáiban

aminosav alapú tápszerre váltottunk át, emellett fokozatos javulás indult, így az immunszuppresszív kezelést nem kezdtük el. A napi széklet-szám csökkenésével párhuzamosan az intestinalis fehérjevesztés mérséklődött, a beteg korábban testszerte észlelt ödémája fokozatosan csökkent, légúti obstruktív tünetei is ritkábbá váltak. Három hónap után tudtunk áttérni az intravénás immunglobulin adásáról szubkután immungolbulin pótlására, ekkor már nem volt pótlást igénylő súlyos hypalbuminaemia, centrális kanüljét is meg tudtuk szüntetni. Az autoimmun szervspecifikus antitestek közül a hazánkban elérhető, a szakirodalomban említett antitestek negatívak lettek (ANA, ENA, anti-GAD-, szigetsejt ellenes-, anti-TPO-, anti-TG antitestek), ezen felül gamma-interferon-alfa2 és interferon-omega ellenes antitest vizsgálata történt negatív eredménnyel. Endokrin zavarra utaló laborértékek közül a jelentős pótlás mellett is alacsony D-vitamin-szint és a pótlást igénylő hypadrenia emelhetők ki. Az endokrin funkciózavar 15 hónappal a stabilizálódást követően is változatlan fokú, pótlás mellett normálértékek mérhetők, mind a négy végtagon a körmök töredezése indult, de elhúzódó mucocutan candidiasis továbbra sem látható.

A klinikai exom szekvenálás Illumina TruSight One platformon történő vizsgálata 4813 – ezen belül 216 primer immunhiányos – gén vizsgálatát teszi lehetővé. Ezt a módszert alkalmazva az általunk analizált gének közül az *AIRE* (21q22.3), az *SP110* (2q37.1 c.1337T>C) és *PRKDC* (8q11.21 c.6920G>A) génekben azonosítottunk egy-egy ritka, potenciálisan kóroki heterozigóta variánst. A fenti 3 gén közül kettő (*SP110* és *PRKDC*) eddig ismert öröklődésmenete autoszomális recesszív, melynek alapján egyedül a mind autoszomális domináns, mind recesszív öröklődésmenettel jellemzett *AIRE* gén mutációja vált lehetséges kóroki tényezővé. A fenti eltérés a ClinVar* adatbázis szerint ismerten patogén (RCV000003470.2). Az *AIRE* gén mutációi az APECED (Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) betegség tünetegyüttesét okozzák, melyekben szenvedők egynegyede mutat gastrointestinalis érintettséget. Csak néhány esetnél ismert a genetikai eltérés intestinalis lymphangiectasiával társuló esete, mely az együttesen fennálló primer és szekunder immunhiány miatt súlyosabb formában jelentkezhet, az együttes T-sejt-szám-csökkenés miatt az infekciós fogékonyság nagyobb, a jelentős immunglobulinvesztés miatt a kombinált immunhiányban látható klinikai tünetek is kialakulhatnak. Annak érdekében, hogy a gyermek tüneteiért felelősnek tartott *AIRE* mutáció szegregációját és eredetét megállapítsuk, a vizsgálatra elérhető családtagok közül a tünetmentes édesanya és a szintén tünetmentes édesapa célzott, az *AIRE* gén 6-os exonjára korlátozódó genetikai analízisét is elvégeztük. A fenti analízis bizonyította, hogy a beteg az *AIRE* mutációt az édesapjától örökölte.

Következtetések

Betegünknél az *AIRE* mutáció ritka gyomor-bélrendszeri manifesztációi közül jelen volt az autoimmun hepatitis, emellett az autoimmun enterocolitis jelenléte sem volt kizárható, mely intestinalis lymphangiectasiával és másodlagosan súlyos tejallergiával párosult. Az elhúzódó parenteralis táplálás és immunglobulin pótlás együtt az aminosav alapú étrenddel lehetővé tette a proteinvesztő enteropathia javulását és az intestinalis lymphangiectasia regresszióját, a fokozatos javulás miatt immunszuppresszív kezelésre végül nem került sor. Tanulságként levonhatjuk, hogy a csecsemőkori proteinvesztő enteropathia differenciáldiganózisa kapcsán fontos gondolnunk a ritkább kórképekre és ezek társulása is előfordulhat. *AIRE* mutációban a korábban ismertnél nagyobb arányban jelentkeznek különböző gastrointestinalis tünetek, ezek együttes jelenléte súlyosabb lefolyásúvá teszik a betegséget. Az újgenerációs génszekvenálás klinikai exom vizsgálata lehetővé teszi ezeknél a nehezen fenotipizálható betegségeknél a korai kezdetű primer immunhiányok felismerését és adekvát kezelését.

Summary

Summary of rare gastrointestinal manifestations of AIRE syndrome through a case report

Goda V, Cseh Á, Balogh L, Czelecz J, Kalocsai K, Dobner S, Zonda I, Luczay A, Veres G, Kalmár T, Maróti Z, Kriván G: South-Pest Central Hospital, National Institute for Infectology and Haematology

Introduction:Autoimmune polyendocrinopathy type 1 and intestinal lymphangiectasia are rarely combined, there are only a few published cases in the literature.
Case descriptions: A 5 months old boy presented with intractable diarrhoea and suspected primary immunodeficiency, the etiology of his diseases was explored with clinical exome sequencing by new generation technology showing AIRE mutation and at the same time we verified his intestinal lymphangiectasy with gastro-duodeno-jejunoscopy. His initial symtomps were hypoproteinemia, hypogammaglobulinemia and lymphopenia, he also developed a CMV colitis and until his lymphagniectasy resolved he often needed parenteral nutrition and immunoglobulin support. His gastrointestinal symptoms resolved only by aminoacid based formula feeding. Because of the early age or the mild clinical phenotype his classical APECED symptoms has not been manifested yet at the moment.
Conclusions: Cases of atypical manifestations or late onset primary immunodeficiencies benefit most from clinical exome sequencing as they can be missed by other targeted NGS investigations, and this has a fundamental role in early adequate treatment of primary immunodeficiencies.

KEYWORDS Autoimmune polyendocrinopathy type 1, AIRE mutation, intestinal lymphangiectasy, protein-loosing enteropathy, hypogammaglobulinaemia

Útravaló tudnivaló

- A primer immmunhiány lehet atípusos, sok fenotípus eltérés ismert.
- A csecsemőkori proteinvesztő enteropathia esetén gondoljunk *AIRE* mutációra is.
- Jelentős immunglobulinvesztésnél szekunder immunhiányban is kell immunglobulint pótolnunk.
- Az újgenerációs génszekvenálás klinikai exom vizsgálattal lehetővé teszi a ritka primer immunhiányok diagnosztikáját.

Irodalom

1. Kluger N, Mokinen M, Krohn K et al: Gastrointestinal manifestations in APECED Syndrome J Clin Gastroenterol 2013; 47:112-120.
2. Makharia GK, Tandon N, Nde JS et al: Primary intestinal lymphangiectasia as a component of autoimmune polyglandular syndrome type I: a report of 2 cases Indian J Gastroenterol. 2007 Nov-Dec; 26(6):293-5.
3. Bereket A, M Lowenheim M, Blethen SL, et al:Intestinal lymphangiectasia in a patient with autoimmune polyglandular disease type I and steatorrhea. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Mar; 80(3): 933-5.
4. Bingjie Zhao , Lu Chang , Haiying Fu et al: The Role of Autoimmune Regulator (AIRE) in Peripheral Tolerance. Journal of Immunology Research Volume 2018, Article ID 3930750, 6 pages
5. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A et al: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb; 92(2):595-603. Epub 2006 Nov 21.

Tesztkérdések

1. Melyek az APECED szindróma klasszikus tünetei?
a) Autoimmun polyendocrinopathia, krónikus mukokután candidiasis, ectodermalis dystrophia
b) Autoimmun agyvelőgyulladás, ectodermalis dystrophia
c) Alultápláltság, enterokolitisz, ectodermalis dysplasia
d) Autoregulációs zavarok
e) Autoimmun szisztémás betegségek, ectodermalis dysplasia

2. Mi a lefontosabb szerepe az AIRE génnek?
a) A centrális tolerancia elvesztése
b) Az autoreaktív T-sejt-klónok szelekciója
c) A reguláló T-sejtek elpusztítása
d) Az autoimmun enteropathia gátlása
e) A nem saját antigének felismerése

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

Rekurráló priapismus Crohn-betegség ritka szövődményeként

Farkas László dr.[1], Lazáry György dr.[1], Balogh Márta dr.[2], Csákváry Violetta dr.[2]

Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Szombathely (Igazgató: Nagy Lajos dr.)

[1] Gyermeksebészeti Részleg

[2] Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztály

LEVELEZÉSI CÍM:
Farkas László dr.
9700 Szombathely, Markusovszky út 5.
e-posta: farkaslaszlo60@freemail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A priapismus 4 órát meghaladó akarattól független erekció. Sürgős és adekvát kezelés ellenére is erektilis diszfunkciót okozhat.
Esetismertetés: 15 éves aktív Crohn-betegségben szenvedő fiúgyermeket kezeltünk rekurráló priapismus miatt. A góckutatás során egyéb betegséget, kiváltó okot nem találtunk. Az akut krízíseket suprapubicus blokáddal kezeltük. Biológiai-, pszichoterápiát és flavonoid származékot indítottunk. A Crohn-betegség a biológiai terápia megkezdése után egyensúlyba került. A gyermeknél a kezelésünk megkezdését követő harmadik hónaptól a panasz nem ismétlődött. Erektilis diszfunkció nem alakult ki.
Következtetések: A rekurráló priapismust az alapbetegség és szövődményei (pszichés megterhelés, kismedencei gyulladás) okozták, melyek hatékony kezelésével megakadályoztuk a szövődmények kialakulását.

KULCSSZAVAK Crohn-betegség, rekurráló priapismus, flavonoidok

Bevezetés

Az erekció élettani folyamat, mely a megfelelő neuroendokrin, neurovascularis és pszichoszexuális egyensúlyon alapszik. Az egyensúly megbomlásakor impotencia vagy priapismus alakulhat ki.
A priapismus négy órát meghaladó akarattól, nemi vágytól független erekció (1). Ismétlődő esetekben már két órán túli panaszoknál rekurráló priapismusról beszélünk. Bármely életkorban kialakulhat. A gyakorisága 0,3–1,5 eset/100 000 férfi évente (2), de gyermekkorban még ennél is ritkább. Pontos adatok az irodalomból nem ismertek. Ischaemiás, nem ischaemiás és rekurráló típusai vannak. Az ischaemiás venokapilláris okklúzió (low flow), a nem ischaemiás artériás túlfolyás (high flow) miatt alakul ki. Az esetek 95%-a venookkluzív eredetű (3). A rekurráló priapismus a legritkább, főként vénás mechanizmusú.
A priapismus elsődleges kezelése mechanizmustól függetlenül konzervatív (borogatás, jegelés, hideg fürdő, fizikai igénybevétel, vizelés, ejakuláció). Sikertelenségük esetén minimálisan invazív módszereket alkalmazunk. Vénás típusnál suprapubicus lidokainos blokád, intracavernalis vérlebocsátás és intracavernalis szimpatomimetikum (dopamin, adrenalin, fenilefrin) adása, artériás típusnál a shunt szelektív angiográfiás embolizációja jön szóba. Műtéti megoldásra (ischaemiás típusnál shunt képző, artériásnál shunt záró műtétek) a korábbi kezelésekre rezisztens esetben kerül sor.
Nem ischaemiás priapismusnál a prognózis még elhúzódó esetekben is kedvező. Az ischaemiás típusnál sürgős és adekvát kezelés szükséges. 24–48 órán túli panaszoknál az esetek 50–90%-ban a hímvessző súlyos, irreverzibilis károsodást szenved (1). A kialakult erektilis diszfunkció a beteg és közvetve a családjának későbbi életminőségét jelentősen befolyásolhatja.

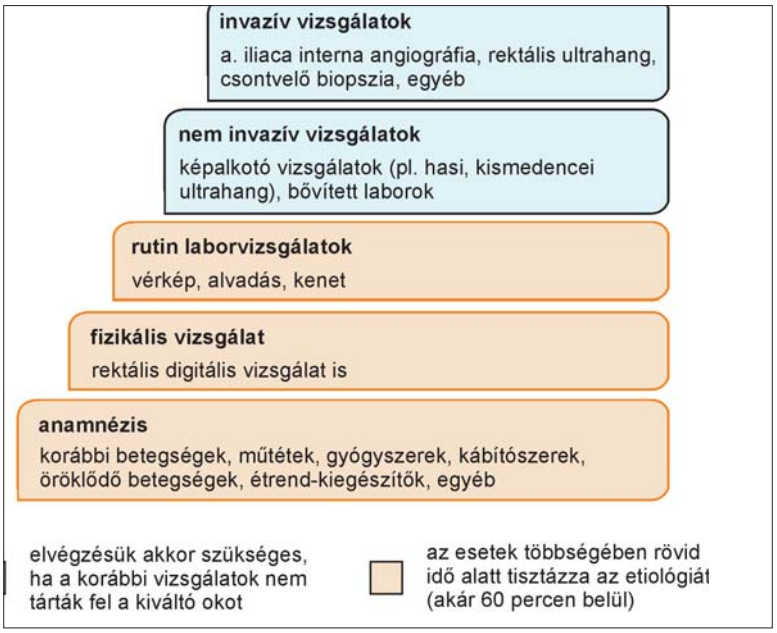
Esetismertetés

Betegünknél 15 éves korban Crohn-betegséget diagnosztizáltunk. A diagnózis felállítását követően bevezetett kizárólagos enterális táplálás (EEN), mesalazine és az immunszupresszív terápia (azathioprine) remissziót eredményezett, de a részleges enterális táplálásra való áttérést követően 3 hónapon belül relapszus lépett fel. A biológiai terápia indításához szükséges vizsgálatok eredményeinek megérkezéséig a terápiát per os és per recti budesoniddal egészítettük ki. A gyermeknél ez idő

alatt otthonában néhány alkalommal 1–3 órán át tartó fájdalmas, nemi vágytól független merevedés jelentkezett, mely spontán, illetve jegelésre, vizelésre megszűnt. Ezen panaszaival nem fordult orvoshoz, és szüleinek sem jelezte.
A gyermek elmondása szerint 11 órája tartó priapismus miatt jelentkezett ambulanciánkon. A konzervatív kezelés (borogatás, jegelés, vizelés, maszturbáció, gáttáji kompresszió) sikertelen volt, ezért suprapubicus lidokainos blokádot (10 ml 1%-os lidokain) alkalmaztunk, sikeresen. A következő két hétben két órát meghaladó priapismus háromszor ismétlődött. A panasz a lidokain beadását követően nagyon rövid idővel, utolsó alkalommal pedig a próbaképpen adott fiziológiás sóoldattól is azonnal megszűnt.
Az anamnézisből a négy hónappal korábban diagnosztizált Crohn-betegség mellett allergiás asztma és gyógyszeres terápiája (bilastine, montelukast), valamint egy évvel a panaszok kezdete előtt heges phimosis miatt végzett circumcisio emelhető ki. A gyermek által szedett gyógyszerek lehetséges mellékhatásai között nem szerepelt priapismus. Alkohol, drog, egyéb szer fogyasztását negálták. A szabályos circumcisiót más intézetben végezték, így nem volt arról információnk, hogy műtétet követően posztoperatív fájdalomcsillapításra alkalmaztak-e n. dorsalis penis blokádot, melynek szövődményeként előfordulhat high flow priapismus (4).
A fizikális vizsgálat során a sovány (BMI: 14 kg/m^2), anaemiás küllemű fiúnál priapismust észleltünk. Kiemelendő, hogy a pénisz felett erős pulzációt, surranást, illetve hasi, kismedencei, gáttáji, rektális terimét nem tapintottunk. Vizeletretenció nem volt.
A rutin laborvizsgálatok eredményei közül a microcytaer hypochrom anaemia (Hgb 6,6 mmol/l, MCV 75 fl, Htc 0,34) és a csökkent szérumvasszint (4,1 µmol/l) emelhető ki. A mérsékelten emelkedett süllyedés (34 mm/h) és balra tolt minőségi vérkép mellett a CRP és a fehérvérsejtszám normál tartományban volt. Hematológiai betegségre utaló eltérést nem észleltünk. A széklet kalprotektinértéke magas (400 µg/g), a székletvér immunkémiai vizsgálata pozitív volt.
A hasi ultrahang a terminális ileum falának 5 mm-es megvastagodását mutatta. Hasi és rektális ultrahangvizsgálattal a vénás elfolyást akadályozó mechanikus okokat (pl. tumor, tályog) kizártuk. Az arteria iliaca interna angiográfiája nem ábrázolt shuntöt, érmalformációt.
Az anamnézis, a panaszok jellege és a fizikális vizsgálat alapján a priapismust vénás mechanizmusúnak tekintettük a beteg érkezésétől. Az arteria iliaca interna angiográfiája az artériás mechanizmust egyértelműen kizárta. A priapismust az aktív Crohn-betegség szövődményeként jelentkező kismedencei gyulladás és a jelentős pszichés megterhelés okozhatta.
A suprapubicusan beadott fiziológiás sóoldat „terápiás" sikeressége és a frissen diagnosztizált és romló krónikus betegség miatt gyermekpszichológiai exploráció indult a Crohn-betegség biológiai terápiájának megkezdésével párhuzamosan. A priapismusos krízisek megelőzésére a venokapilláris keringést és az alapbetegséget kedvezően befolyásolható gyógyszertári flavonoid készítménnyel (diozmin–heszperidin 9:1 arányú keveréke) egészítettük ki a kezelést.
Másfél éves nyomon követés alatt az első három hónapban néhány alkalommal még jelentkezett egy óránál rövidebb ideig tartó, spontán szűnő fájdalmas erekció. Ezt követően a gyermek panaszmentessé vált, erektilis diszfunkció nem jelentkezett, Crohn-betegsége a biológiai terápia mellett jelenleg is egyensúlyban van.

Megbeszélés

A rekurráló priapismus rendkívül ritka betegség gyermekkorban. Másodlagos jelenség. Leggyakrabban hematológiai betegségek, hasi és kismedencei térfoglalások, gyulladások, gyógyszerek/drogok okozzák.
A sikeres kezeléshez kiemelten fontos az etiológia tisztázása *(1. ábra)*, ehhez az esetek többségében elegendő a részletes anamnézis, az alapos fizikális és a rutin laborvizsgálatok (kenettel kiegészítve) elvégzése. Ezen vizsgálatok a beteg érkezésétől számítva rövid idő alatt (akár egy órán belül) nehézség nélkül elvégezhetők. Minden esetben szükséges rektális digitális és bimanuális vizsgálat is, elvégzésük nélkül a kismedencei terimék rejtve maradhatnak. A kezelés nagy körültekintést igényel. A legkevésbé invazív módszerek az elsőként választandók. Adekvát terápia ellenére is gyakori szövődmény az impotencia. Fontos az oki terápia mellett gyermekpszichológus bevonása is, mivel a priapismus önmagában is jelentős pszichés megterhelést okozhat.
Az akut krízíseket a konzervatív módszerek sikertelensége esetén suprapubicus lidokainos blokáddal kezeltük, mely az erekció reflexes mechanizmusának gátlásával önmagában is megszüntetheti a priapismust. A péniszt érzéstelenítí, így a priapismus okozta fájdalmat csillapítja, továbbá nem szűnő priapismus esetén megteremti a lehetőséget az invazívabb beavatkozásokhoz (punkció, dopaminos öblítés). Mivel a lidokainos blokád második alkalmazásánál a priapismus a gyógyszer beadásának pillanatában megszűnt, ezért a következő alkalommal próbaképpen fiziológiás sóoldatottal végeztük el a beavatkozást. A priapismus háttérben húzódó biológiai, biokémiai, pszichoszomatikus



1. ábra: A priapismus etiológiájának diagnosztikus lépcsője

folyamatokat ma sem ismerjük teljesen. A fiziológiás sóoldat azonnali hatása kiemeli a pszichoszomatikus háttér jelentőségét.

Az ismétlődés prevenciójára eddig használt készítmények (orális szimpatomimetikumok, hydroxiurea, antiandrogének) nem kellően hatékonyak, és jelentős mellékhatásaik lehetnek. Betegünknél flavonoid készítményt is alkalmaztunk. A gyulladásos bélbetegségekben a flavonoid származékok kismedencei gyulladást kedvezően befolyásoló hatásával kapcsolatban jelentek meg tanulmányok (5, 6). Illetve ismert a gyógyszer venokapilláris hemoreológiai viszonyokat javító és antioxidáns hatása is (7). Ismereteink szerint venokapilláris mechanizmusú priapismusban hasonló készítményeket még nem alkalmaztak. A rekurráló priapismus alacsony esetszáma miatt nehéz az egységes kezelési stratégiák kialakítása és nagy esetszámú tanulmányok készítése. Azonban vénás eredetű rekurráló priapismusnál a flavonoidok kiegészítő kezelésként való alkalmazása hatékony lehet.

Summary

Stuttering priapism as a rare complication of Crohn-disease

Farkas et al, Markusovszky Teaching Hospital

Introduction: Priapism is an involuntary penile erection lasting more than 4 hours. Urgent and adequate therapy is not always enough to prevent erectile dysfunction.
Case report: A 15 year old male patient affected by Crohn's disease presented with stuttering priapism. After detailed testing we did not find any other diseases as etiologic factor. We treated the acute crisises with suprapubic local anesthesia. We initiated biological therapy, psychotherapy, and flavonoids. While receiving biological therapy, the patients Crohn's disease improved. 3 months after starting the combined therapy the priapism subsided. No erectile dysfunction developed.
Conclusion: The stuttering priapism was caused by the underlying disease and its complications (psychological stress and pelvic inflammation), all of which required effective treatment to prevent complications.

KEYWORDS Crohn-disease, recurrent priapism, flavonoids

Irodalom

1. Bíró E, Ottofy G, Farkas A et al. Priapismus – Ritka gyermekurológiai kórkép, Gyermekgyógyászat, 2012; 5.
2. Donaldson JF, Rees RW, Steinbrecher HA et al. Priapism in children: a comprehensive review and clinical guideline, JP Urol, 2014; 10:11-25.
3. Hüttl A, Kopa Zs, Dósa E et al. High flow priapismus két esete – diagnosztika és kezelés, Magy Urol, 2017; 113–116.
4. Granieri AM, Fantony JJ, and Routh JC et al. High Flow Priapism in a Pediatric Patient after Circumcision with Dorsal Penile Nerve Block, CR in Ped, 2016; 1-3.
5. Salaritabar A, Darvishi B, Hadjiakhoondi F et al. Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review, WJG, 2017; 23:5097–114.
6. Ribeiro D, Proenca C, Rocha S et al. Immunomodulatory Effects of Flavonoids in the Prophylaxis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Comprehensive Review, Curr Med Chem, 2018; 25:3374-412
7. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR et al. Flavonoids: an overview, J Nutr Sci. 2016; 5, 1-15.
8. Salonia A, Eardley I, Giuliano F et al. Guidelines on Priapism, European Association of Urology, 2014, 1-30.

Útravaló tudnivaló

- A vénás mechanizmusú priapismus sürgős kezelés ellenére is gyakran az életminőséget jelentősen befolyásoló maradandó egészségkárosodást, erektilis diszfunkciót okozhat.
- Az akut krízisek lehető legkevésbé invazív, gyors kezelése javasolt.
- A kiváltó ok tisztázása és annak hatékony kezelése is szükséges a rekurráló priapismus sikeres kezeléséhez.

Tesztkérdések

1. A priapismus konzervatív kezelésére nem alkalmas:
a) jegelés
b) vizelés
c) gáttáji kompresszió
d) borogatás
e) vagus manőver

2. A priapismus hátterében leggyakrabban:
a) hematológiai betegségek
b) trauma
c) drogok
d) vizeletretenció

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!

Lamotrigin okozta gyógyszerallergiás reakciók

Svraka Eszter dr.[1], Péter István dr.[2], Harangi Ferenc dr.[1]

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

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

LEVELEZÉSI CÍM:
Svraka Eszter dr.
7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5-7.
e-mail: svraka.eszter@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A lamotrigin széles körben alkalmazott antiepileptikum, azonban alkalmazása során súlyos tünetekkel járó, nem várt allergiás reakciók előfordulhatnak. A szerzők három beteg kórtörténetét ismertetik, akikben lamotrigin kezelés kapcsán súlyos allergiás reakciók alakultak ki: anaemia, Lyell-szindróma és DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) szindróma. Mindhárom esetben a lamotrigin terápia felfüggesztését követően a súlyos klinikai tünetek javultak, illetve a kezelések hatására megszűntek: az első esetben transzfúzió, a másik két esetben nagy dózisú szteroid terápia eredményeként. A gyógyulást követő hónapokban, a mindegyik betegben elvégzett lymphocyta transzformációs teszt pozitív eredménye, a feltételezett lamotrigin allergiát igazolta.

KULCSSZAVAK lamotrigin, gyógyszerallergia, lymphocyta transzformációs teszt

Bevezetés

A mindennapi gyermekgyógyászati gyakorlatban az egyik leggyakoribb bőrt érintő túlérzékenységi reakció a gyógyszer indukálta allergiás reakció. Gyermekekben leggyakrabban az antibiotikumok, antipiretikumok/nemszteroid gyulladáscsökkentők és az antiepileptikumok váltanak ki túlérzékenységi reakciót (1). Az antiepileptikumok okozta túlérzékenységi reakció klinikai tünetei igen változatosak: súlyos maculopapulosus exanthema, láz, lymphadenopathia, hematológiai és visceralis károsodás, elsősorban máj-, vese- és tüdőérintettséggel. Napjainkban az egyik leggyakrabban használt antiepileptikum a lamotrigin, amit primer és szekunder generalizált epilepsziákban általában második vonalbeli szerként alkalmaznak. Lamotrigin terápia során előfordulhatnak nem várt allergiás reakciók, melyek súlyosak, akár életveszélyesek is lehetnek (2, 3). Az elmúlt években osztályunkon három lamotriginnel kezelt betegünkben észleltünk súlyos allergiás reakciót. Betegeink bemutatásával a gyermekgyógyászok és gyermekneurológusok figyelmét szeretnénk felhívni a lamotrigin körültekintő és óvatos alkalmazására, illetve használata során a gyógyszerallergia kialakulásának lehetőségére.

Esetismertetések

1. beteg

6 éves lány, aki epilepszia miatt 3 éves kora óta kezelés alatt állt. Osztályos felvétele előtt 4 hónapon át lamotrigin terápiát kapott. A szülők hetek óta tartó nagyfokú fáradtság és kifejezett sápadtság miatt hozták gyermeküket ambulanciánkra. Fizikális vizsgálattal anaemiás küllem mellett generalizált lymphadenomegaliát és mérsékelt hepatomegaliát észleltünk. A laboratóriumi vizsgálatok nagyfokú anaemiát és magas vasértéket mutattak (Hgb: 44 g/l; Htc: 13%; fvs: 10,7 G/l; tct: 268 G/l; Ret: 0,18%; vas: 42,8 µmol/l), melynek alapján lamotrigin kiváltotta haemolysist és következményes anaemiát valószínűsítettünk. A mellkas-röntgen- és a hasi ultrahangvizsgálat kóros eltérést nem mutatott, infekció vagy malignitás lehetősége kizárható volt. A lamotrigin adását felfüggesztettük, 1 egységnyi választott vvt-koncentrátumot adtunk, és a továbbiakban rendszeres vérképellenőrzést végeztünk. A transzfúziót követő napokban vérképét tartotta (Hgb: 90 g/l, Htc: 26%), néhány absence típusú rosszulléte volt. A továbbiakban ethosuximid terápiára állítottuk, és jó általános állapotban emittáltuk.

2. beteg

7 éves lány epilepszia miatt fél éve állt gondozás alatt. Felvételét megelőzően otthonában két alkalommal négy végtagra kiterjedő, perioralis cyanosissal járó, tónusos-klónusos görcs zajlott. Kórházba érkezésekor belső szervi és neurológiai státuszában kórjelző eltérést nem észleltünk. Halmozódó rosszullétek miatt az addigi valproát terápiát lamotriginnel kombináltuk, azonban a kezelés második hetében a testfelszín 40–50 százalékát és a szájnyálkahártyát érintő vesicobullosus reakció alakult ki, később kiterjedt denudáció következett be *(1. ábra)*, szeptikus lázmenet kíséretében. A laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok az infekció lehetőségét kizárták. A klinikai kép alapján lamotrigin okozta Lyell szindrómát véleményeztünk és a gyógyszer további adását felfüggesztettük. Nagy dózisú i.v. szteroid adására láza megszűnt, a bulla-

1. ábra: Lyell-szindróma, a törzsön kiterjedt denudatio.

képződés megállt, a denudált területek fokozatosan hámosodtak. Epilepszia kezelését valproát monoterápiával folytattuk.

3. beteg

7 éves fiú epilepsziáját 1 éve kezelték. Többszöri gyógyszerváltást követően lamotrigin terápiát kezdtek. Négy hét elteltével testszerte maculosus urticariform exanthemák jelentkeztek, miközben egy felső légúti infekció is zajlott. Háziorvosa megbetegedését vírusinfekciónak tartotta és tüneti kezelést kezdett. Tünetei azonban progrediáltak, néhány nap múlva láz jelentkezett és az exanthemák tovább terjedtek. Elesett állapotban érkezett ambulanciánkra, felvételekor testszerte maculopapulosus exanthemát *(2. ábra)* és periorbitalis oedemát észleltünk, a kézujjak kékesen elszíneződtek *(3. ábra)*, az ajkak bőre száraz, berepedezett volt. Fizikális vizsgálattal hepatosplenomegaliát és megnagyobbodott nyirokcsomókat tapintottunk. Laboratóriumi vizsgálata során eosinophiliát, emelkedett transaminase értékeket, leukocytosist, hypoproteinaemiát, hypoalbuminaemiát

2. ábra: DRESS szindróma egyik tünete: összefolyó maculopapulosus exanthemák a törzsön

3. ábra: DRESS szindróma: oedemás kéz, az ujjak kékesen elszíneződtek

detektáltunk. Hasi ultrahangvizsgálat máj- és veseparenchyma károsodást, hydrothoraxot és ascitest igazolt. Mellkas-röntgenvizsgálat jobb oldali pneumoniát és jelentős mennyiségű mellkasi folyadékgyülemet mutatott. A lamotrigin terápiát elhagytuk, lázcsillapító, vízhajtó és nagy dózisú intravénás szteroid kezelést kezdtünk. Ugyanakkor a beteget a többszervi elégtelenség klinikai tünetei miatt, további terápia céljából intenzív osztályra helyeztük. A bőrgyógyászati konzílium a klinikai tünetek és a laboratóriumi eredmények alapján DRESS szindrómát (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) állapított meg. A beteg négy napig oxigént is igényelt, nagy dózisú szteroid, antihisztamin, makrolid antibiotikum és vízhajtó kezelésben részesült, valamint valproát terápiát kezdtek. A szerológiai vizsgálatok korábban lezajlott EBV fertőzésen kívül egyebet nem igazoltak. Bőre fokozatosan tünetmentessé vált, viscerális működése rendeződött, pneumoniája gyógyult, laboratóriumi értékei normalizálódtak. Hazabocsátása után gyermekbőrgyógyászati szakrendelésünkön a fenntartó szteroid kezelését fokozatosan leépítettük.

Mindhárom betegünk gyógyulása után, 2–3 hónappal később a felmerült gyógyszer okozta allergiás reakció tisztázása céljából lymphocyta transzformációs tesztet végeztettünk, és mindegyik esetben lamotrigin okozta gyógyszerallergia igazolódott.

Megbeszélés

A gyógyszerek alkalmazása során fellépő, egyéni reakciókészségen alapuló, többnyire nem várt reakciókat adverz gyógyszerreakcióknak nevezzük. Az antiepileptikumok relatíve gyakran okoznak túlérzékenységi reakciót. A gyógyszerallergiás bőrjelenségek spektruma igen széles: a fix gyógyszerexanthemától, a nagy kiterjedésű, gyakran összefolyó jellegű exanthemán át, az erythrodermiáig vagy a vesiculobullosus reakcióig terjedhet. A kiütések hátterében többnyire T-sejtek közvetítette késői típusú allergiás immunreakció áll. Az esetek egy részében igen súlyos kórkép, pl. Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermalis necrolysis vagy DRESS szindróma is kialakulhat. A túlérzékenységi reakció következtében kiütések mellett láz, lymphadenomegalia, hematológiai eltérések, és több szervrendszerre kiterjedő károsodások alakulhatnak ki, leggyakrabban a máj, a vesék, illetve a tüdők érintettek. A szakirodalomban lamotrigin indukálta fulmináns hepatitisről is beszámolnak (4), sőt Lamotrigin indukált anaemia, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis és eosinophilia esetek is ismertek (5, 6). A lamotrigin okozta allergiás reakciók elkerülése szempontjából nagyon fontos, hogy a gyógyszer beállítása az előírásnak megfelelően nagyon lassan, lépcsőzetesen emelkedő dózisban történjen. A gyógyszerallergiás reakciók kezelésének alappillére az allergiás reakciót kiváltó feltételezett gyógyszer elhagyása. Általában nagy dózisú szisztémás szteroid adására is szükség van a gyógyulás érdekében (1, 7-9).

A gyógyszerallergiák diagnózisának tisztázása során a súlyos klinikai tünetekkel járó reakciók után in vivo próbák (gyógyszerterhelés, intracutan teszt, epicutan teszt) nem végezhetők, kizárólag in vitro próbák alkalmazhatók, pl. a lymphocyta transzformációs teszt (LTT), mely hazánkban is több helyen elérhető (1,10). Az LTT-t 2–3 hónappal a gyógyszerreakció lezajlása után ajánlott elvégezni. Az LTT szenzitivitása 70%, vagyis pozitív esetben az allergia diagnózisa kimondható, de negatív eredmény nem zárja ki annak fennállását (1, 3).

Summary

Lamotrigine induced drug allergy

E. Svraka MD, I. Péter MD, F. Harangi MD; Department of Pediatrics, Balassa János Hospital of Tolna County, Szekszárd, Hungary

Lamotrigine is a widely used antiepileptic drug, that can be associated with unexpected, severe reactions. The authors presented three cases of severe drug allergy associated with lamotrigine, such as lamotrigine induced anaemia, DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome, and Lyell syndrome. Suspending lamotrigine, the symptoms showed improvement. Transfusion helped in the first case, high-dose steroid therapy was effective in the other cases. A few months later, leukocyte transformation test was carried out with positive results.

KEYWORDS lamotrigine, drug allergy, lymphocyte transformation test

Irodalom

1. Harangi F. Gyógyszerallergia gyermekkorban – klasszifikáció, diagnózis, terápia. Gyermekgyógyászat 2016; 67:51-55.
2. Schaub N, Birner AJ. Severe hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro. Allergy 2000; 55:191-193.
3. Özaydin E et al. Lamotrigin-induced hypersensitivity syndrome: Case report. Gazi Medical Journal 2009; 20: 135-138.

4. Ouellet G, Tremblay L, Marleau D. Fulminant hepatitis induced by lamotrigine. South Med J 2009; 102:82-84.
5. Esfahani FE, Dasheiff RM. Anemia associated with lamotrigine. Neurology. 1997; 49:306-307.
6. Chiu A. Lamotrigine-induced blood dyscrasias in association with rash. Cdn J Hospital Pharmacists 2007; 60:257-259.
7. Brown TS et al. Hypersensitivity reaction in a child due to lamotrigine. Pediatr Dermatol. 1999; 16:46-49.
8. Iannetti P, Raucci U, Zuccaro P, Pacifici R. Lamotrigine hypersensitivity in childhood epilepsy. Epilepsia. 1998; 39:502-507.
9. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Am J Clin Dermatol. 2000; 1:349-360.
10. Eigenmann PA, Atanascovic-Markovic M, Hourihane JO'B et al: Testing children for allergies: why, how, who and when. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24:195-209.

Útravaló tudnivaló

- Az antiepileptikumok – köztük a lamotrigin – alkalmazása során túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak, ennek lehetőségére a mindennapi klinikai gyakorlatban ügyelnünk kell.
- A gyógyszerallergiák kezelésének alappillére az allergiás reakciót kiváltó gyógyszer elhagyása, de súlyos esetben nagy dózisú szisztémás szteroid kezelésre is szükség van.
- A késői típusú gyógyszerallergiás reakciók etológiájának tisztázása érdekében a feltételezett gyógyszer-allergénnel lymphocyta transzformációs teszt (LTT) végzése ajánlott.

Tesztkérdések

1. DRESS szindrómában előforduló tünet lehet, kivéve:
a) láz
b) eosinophila
c) petechia
d) oedema

2. A gyógyszerallergiás reakciók kezelésének alappillérei, kivéve:
a) gyógyszer elhagyása
b) lokális kezelés
c) szteroid
d) antihisztamin

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!

Gyakori panasz, nem szokványos etiológia

Farkas Dávid dr.[1], Cserháti Helga dr.[1], Móser Judit dr.[1], Rudas Gábor dr.[2], Rosdy Beáta dr.[1]

[1] Heim Pál Gyermekkórház, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

[2] Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpont (Igazgató: Rudas Gábor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Rosdy Beáta dr.
1089 Budapest Üllői út 86.
e-posta: rosdybea@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A spinalis epiduralis tályog ritka kórforma, mely hematogén vagy direkt módon alakulhat ki. Kialakulására bacteriaemiával, immunkompromisszióval járó állapotok, gerinc közeli invazív beavatkozások hajlamosítanak.
Esetismertetés: Hátfájdalom miatt érkezett a 16 éves serdülő sürgősségi ambulanciánkra. Az elvégzett MR-vizsgálat során spinalis epiduralis tályog igazolódott. A diagnózis felállítása után haladéktalanul megkezdett terápiát követően a beteget neurológiai deficit nélkül, panaszmentes állapotban otthonába bocsátottuk.
Következtetések: Az egyes betegségcsoportok esetében jelentkező alarmírozó tünetegyüttesek ismerete elengedhetetlen. Újkeletű hátfájdalom esetén ilyen a láz, a neurológiai deficit, immunszuppresszió, gerincközeli invazív beavatkozás.

KULCSSZAVAK spinalis epiduralis tályog, hátfájdalom, alarmírozó tünetek, gerinc MR, invazív beavatkozások

Bevezetés

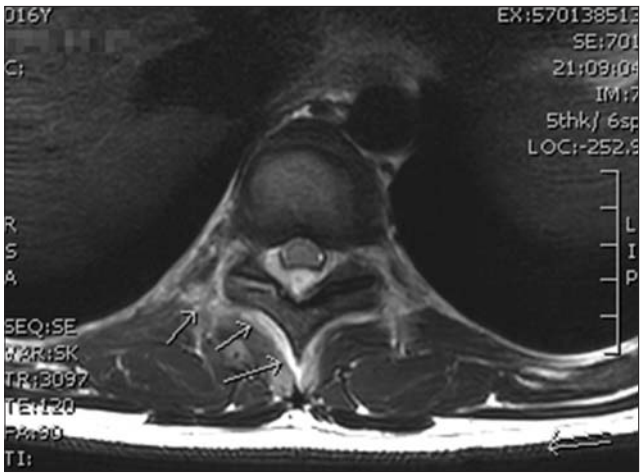
A spinalis epiduralis abscessus (SEA) a csigolyatest és a durazsák között elhelyezkedő, zsírszövettel, vénás plexusokkal, egyéb kiserekkel kitöltött térben kialakuló gennykeltő baktériumok által okozott kórforma. Incidenciája megközelítőleg 5,1 eset / 10 000 orvoshoz fordulás a teljes populációt tekintve. Minden életkorban előfordulhat, gyermekkorban ritka (2). Kialakulhat hematogén módon, illetve direkt úton a fertőzött környező szövetekből átterjedve vagy közvetlenül a külvilágból (például gerincközeli érzéstelenítés esetén). Minden bacteriaemiával, csökkent immunitással járó állapot hajlamosít kialakulására. Az esetek jelentős részében fertőzőforrást nem sikerül azonosítani, így bármely terhelő anamnesztikus tényező nélkül is gondolni kell a betegségre a klinikai tünetek jelenléte esetén.

Esetismertetés

Tíz napja tartó hátfájdalom miatt érkezett kórházunk sürgősségi ambulanciájára a 16 éves serdülő. Az elmondása szerint nagyon erős fájdalom jobb oldalon a lapocka medialis éle mentén a paravertebralis izomzatra pontszerűen lokalizálódott, a bordák mentén előrefelé sugárzott. A fájdalmat direkt nyomás provokálta, ennek megfelelő lokalizációban csomót tapintottak. Az első észlelést követően több alkalommal vizsgálta ortopéd szakorvos, reumatológus. Panaszait elsősorban pszichoszomatikus eredetűnek véleményezték, ilyen probléma a beteg kórelőzményében korábban előfordult. A panaszok kezdete után két alkalommal kapott fájdalomcsillapító, izomlazító intramuscularis injekciót az érintett területen, érdemi fájdalomcsillapító hatás nélkül. Területen kétirányú gerincröntgen felvétel készült, amelyen Scheuermann-kórra utaló elváltozásokon kívül egyéb eltérés nem volt.
Két nappal felvétele előtt kétoldali, a csípőlapátok felső éle magasságában erős, nem sugárzó fájdalma jelentkezett. A fájdalom fekvésre erősödött, így az újkeletű panaszok kezdete óta aludni sem tudott. Láza, hőemelkedése vagy bármely egyéb infekcióra utaló tünete az elmúlt hetekben nem volt. Érdemi terhelő tényező sem egyéni, sem családi kórelőzményében nem szerepelt. A beteg rendszeresen bokszol, de edzésen egy hónapja nem vett részt, nagyobb terhelés, trauma nem érte. Első vizsgálata során a sportos alkatú, a fájdalom miatt fek-

1. ábra: Sagittalis kép, T1: kontrasztanyag adása után zsírelnyomással: a nyilak jelzik a kiterjedt, szeptált epiduralis tályogot széli kontrasztanyag-halmozással. A kettős nyíl a paravertebralis gyulladást, tályogot jelzi

vésképtelen, korlátozottan vizsgálható serdülőnél nyugalomban is észlelhető súlyos fájdalom jeleit, antalgiás tartást, szimmetrikus terhelés mellett apró léptű járást, a hát jobb oldalán az alsó bordák magasságában nyomásérzékenységet, bal oldali kötöttebb paravertebralis izomzatot észleltünk. A fentieken kívül belgyógyászati, neurológiai státuszában egyéb eltérés nem volt. A laborvizsgálati eredményekben emelkedett gyulladásos paraméter (CRP: 229 mg/l), össz-fehérvérsejtszám (12 150 /µl), abszolút neutrofilszám (10 000/µl) volt észlelhető. A vizeletvizsgálat eredménye húgyúti fertőzésre nem utalt. Negatív hasi ultrahangvizsgálatot követően sürgősséggel a teljes gerincre kiterjedő, kontrasztanyaggal kiegészített MR-vizsgálatot kér-



2. ábra: Axialis kép, T2: a nyíl jelzi a gerinc mentén a tályog okozta magas szignált a T2 mérésen, és hogy csontérintettség nincs

tünk. A vizsgálat a Th6-L5 csigolyák magasságában dorsalis elhelyezkedésű, 6–12 mm között változó vastagságú, a Th7–Th12 csigolyák magasságában gerincvelői kompressziót okozó epiduralis tályogot írt le. Emellett jobb oldalon a Th8–Th11 szegmentumok magasságában a paraspinalis izomzatban és a ligamentum interspinosumokban ödéma és kóros kontrasztanyag-halmozás ábrázolódott. A lelet alapján a gerinc vázrendszerének további érintettsége, elsősorban spondylodiscitis lehetősége is felmerült. A beteget az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetbe (OKITI) helyeztük át, ahol akutan jobb Th10-11 és bal L2-L3 hemisemilaminectomiát végeztek, a tályog bennékét lebocsájtották, majd kezdetben vancomycin-meropenem kombinált antibiotikum-terápia indult. Szövődménymentes posztoperatív szakot követően, fokozatos mobilizáció mellett a műtét után öt nappal kórházunk neurológiai osztályára helyezték vissza. Átvételekor a műtéti terület érzékenységén kívül belgyógyászati, neurológiai státuszában kóros eltérés nem volt. A kontroll laboratóriumi vizsgálati eredményekben csökkenő gyulladásos paramétereket észleltünk. A hemokultúra mintáiból kórokozót detektálni nem sikerült, azonban a tályogbennékből meticillin-szenzitív *Staphylococcus aureus* tenyészett ki. Az eredmény birtokában meropenem monoterápiát folytattunk tovább. Ápolása kilencedik napján kontroll gerinc-MR-vizsgálat készült, elsősorban annak megítélésére, hogy a gyulladásos folyamat érinti-e a gerinc vázrendszerét, amelynek esetleges megléte a terápia hosszát alapvetően befolyásolta volna. A kontroll MR-felvétel békés, posztoperatív állapotnak megfelelő képet mutatott, spondylodiscitist nem jelzett. Az antibiotikum-terápiát 14 nap után leállítottuk. Ezt követően teljes mobilizáció mellett a beteget panaszmentesen otthonába bocsátottuk.

Megbeszélés, következtetések

A spinalis epiduralis tályogos megbetegedések (SEA) közel kétharmadát *Staphylococcus aureus* okozza, annak a lokális rezisztenciaviszonyoknak megfelelően változó gyakorisággal meticillin-rezisztens (MRSA) vagy szenzitív törzsei. A további leggyakoribb patogének Gram-negatív pálcák (16%), Streptococcusok (9%). Anaerob baktériumok az esetek 2%-ában játszanak szerepet (3). A patomechanizmusban a tályog által kifejtett mechanikai kompresszió, a patogének virulencia faktorai, valamint a szervezet gyulladásos reakciója során keletkező másodlagos károsodás egyaránt fontos szerepet játszik. Utóbbi kettő a gerincvelőt károsíthatja direkt, valamint a vénás vagy artériás keringészavaron keresztül indirekt módon is. Ennek megfelelően már kisméretű tályog is okozhat

súlyos neurológiai deficitet. SEA esetén a klasszikus tünetegyüttes: hátfájdalom, láz, neurológiai eltérés (amelyek csak az esetek kisebb hányadában észlelhetők együttesen). A felsoroltak közül a leggyakoribb a hátfájdalom, amely általában pontszerű, majdnem minden betegnél jelen van és gyakran – jellegzetesen – csillapíthatatlan. Láz csak a betegek egyharmadában van jelen (4). A neurológiai eltérések lehetnek lokálisak, amelyek elsősorban pontszerű fájdalommal, nyomásérzékenységgel, illetve következményes paravertebralis izomspasmussal, kényszertartással, valamint beszűkült mozgástartománnyal, nyújtási tünetekkel (pl. Lasègue-jel) járhatnak. Lehetnek továbbá szegmentális, radicularis vagy hosszúpálya jellegűek, az ennek megfelelő motoros, szenzoros, autonóm zavarok lokalizálódhatnak az érintett dermatomára vagy érinthetik az egész testet az adott szegmentumtól distalisan. A legfontosabb neurológiai eltérések perifériás vagy centrális jellegű paresis, hyp- vagy paraesthesia, valamint a bélrendszert, húgyutakat érintő bármely diszfunkció. Az adott dermatomára lokalizálódó tünetek diagnosztikus nehézséget okozhatnak, például következményes mellkasfájdalom esetén. A laboratóriumi vizsgálatok közül a leginkább szenzitív a vörösvértest-süllyedés (94%), valamint a C-reaktív protein szintjének emelkedése (87%), míg leukocytosis megközelítőleg csak a betegek felében észlelhető (3). SEA gyanúja esetén az elsődleges diagnosztikus eszköz a kontrasztanyaggal kiegészített MR-vizsgálat, amelynek az egész gerincre ki kell terjednie. Ennek oka, hogy a fertőzés érinthet a vizsgálat ideje alatt még aszimptomatikus területeket lapszerinti direkt terjedéssel, vagy hematogén szóródás esetén különálló tályogok lehetnek jelen. Pozitív MR-lelet esetén hemokultúra-mintavétel, ezzel párhuzamosan pedig a definitív terápia haladéktalan megkezdése szükséges a kórkép magas időfaktora miatt. Lumbálpunkció kontraindikált. Egységes, széles körben elfogadott kezelési protokoll a SEA kezelését illetően jelenleg nincs. A kezelés kettős, a tályog sebészi lebocsájtásából (ezzel párhuzamosan mikrobiológiai mintavétel), dekompresszióból, valamint antibiotikum-terápiából áll. A kezdeti empirikus gyógyszeres terápiának hatékonynak kell lennie a leggyakoribb patogénekkel szemben, ennek megfelelően MRSA, Streptococcusok, valamint Gram-negatív pálcák ellen. A széles spektrumú terápiát a mikrobiológiai vizsgálatok eredményeinek megfelelően lehet célzottan változtatni. A gyógyszeres kezelés hosszának megállapításakor a klinikai kép, a laboratóriumi és a radiológiai leletek alakulása az elsődleges meghatározó tényezők.

Véleményünk szerint a beteg elsődleges panaszait Scheuermann-kór következtében kialakult hátfájdalom okozta, az epiduralis tályog pedig feltehetően a gerinc közeli intramuscularis injekció következményeként alakult ki. Az esettel kapcsolatban fontosnak tartjuk kiemelni, hogy a ritka betegségek bár valóban ritkák, azok bármely betegcsoportot érinthetik. Felismerésükhöz a legfontosabb, hogy – bár nem primer lehetőségként – gondolni kell rájuk. Ismerni kell az adott betegségcsoporthoz tartozó alarmírozó tüneteket, anamnesztikus tényezőket. Ezek újkeletű hátfájdalom esetén a láz, neurológiai deficit, immunszuppresszió, gerincközeli invazív beavatkozás. Kiemelendő továbbá, hogy a mindennapi ellátásban elterjedt minimálisan invazív beavatkozásoknak is – bár ritkán – lehetnek szövődményei, ezért ezek csak valóban indokolt esetben alkalmazandók.

Köszönettel tartozunk *dr. Szegedi László*nak és *dr. Bagó Attila*nak (Országos Klinikai Idegtudományi Intézet) a beteg közös ellátásában való segítségért, valamint a vizsgálatokban és azok interpretálásában nyújtott segítségért *dr. Rudas Gábor*nak (Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpont, Budapest).

Summary

A common symptom, an uncommon etiology

Farkas D[1], Cserháti H[1], Móser J[1], Rudas G[2], Rosdy B[1]; [1]Heim Pál Children's Hospital and [2]Semmelweis University MR Research Centre

Introduction: Spinal epidural abscess is an uncommon condition which can occur by hematogenous spread or by direct extension. Predisposing factors are invasive spinal or near spinal procedures and any condition that results in bacteremia or immunodeficiency.
Case: A sixteen year old adolescent attended to our emergency department because of backpain. MR imaging of the spinal column confirmed the diagnosis of spinal epidural abscess. Right after establishing the diagnosis the surgical and medical therapy was commenced without any delays. After therapy the patient was discharged to home without any neurological deficit.
Conclusion: We would like to emphasize the knowledge of the red flags, the specific alarming symptoms of each group of illnesses. In case of acute backpain these are fever, neurological deficit, immunosuppression, spinal or near spinal invasive procedures.

KEYWORDS spinal epidural abscess, back pain, red flag signs, spinal MRI, invasive procedures

Útravaló tudnivaló

- Újkeletű hátfájdalom esetén az alarmírozó tünetek, anamnesztikus tényezők: láz, neurológiai deficit, immunszuppresszió, gerincközeli invazív beavatkozás, infekció.
- Spinalis epiduralis tályog gyanúja esetén a kórkép magas időfaktora miatt haladéktalanul képalkotó vizsgálattal (melyek közül elsőként kontrasztanyagos MR-vizsgálat választandó) a diagnózist igazolni vagy kizárni szükséges. A vizsgálat érintse a teljes gerincet.
- A spinalis epiduralis tályog terápiája kettős: műtéti dekompresszió és tályoglebocsátás, valamint antibiotikum-terápia. A diagnózis felállítását követően a terápiát haladéktalanul el kell kezdeni.

Irodalom

1. Vakili M, Crum-Cianflone NF. Spinal Epidural Abscess: A Series of 101 Cases. Am J Med. 2017 Dec; 130(12):1458-1463.
2. Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli W. Spinal epidural abscess in clinical practice. QJM. 2008 Jan; 101(1): 1-12.
3. Daniel J Sexton, John H Sampson. Spinal epidural abscess, Uptodate.com. 2018. július
4. Huff JS. Spinal Epidural Abscess Clinical Presentation. emidicine.medscape.com, 2018. július.

Tesztkérdések

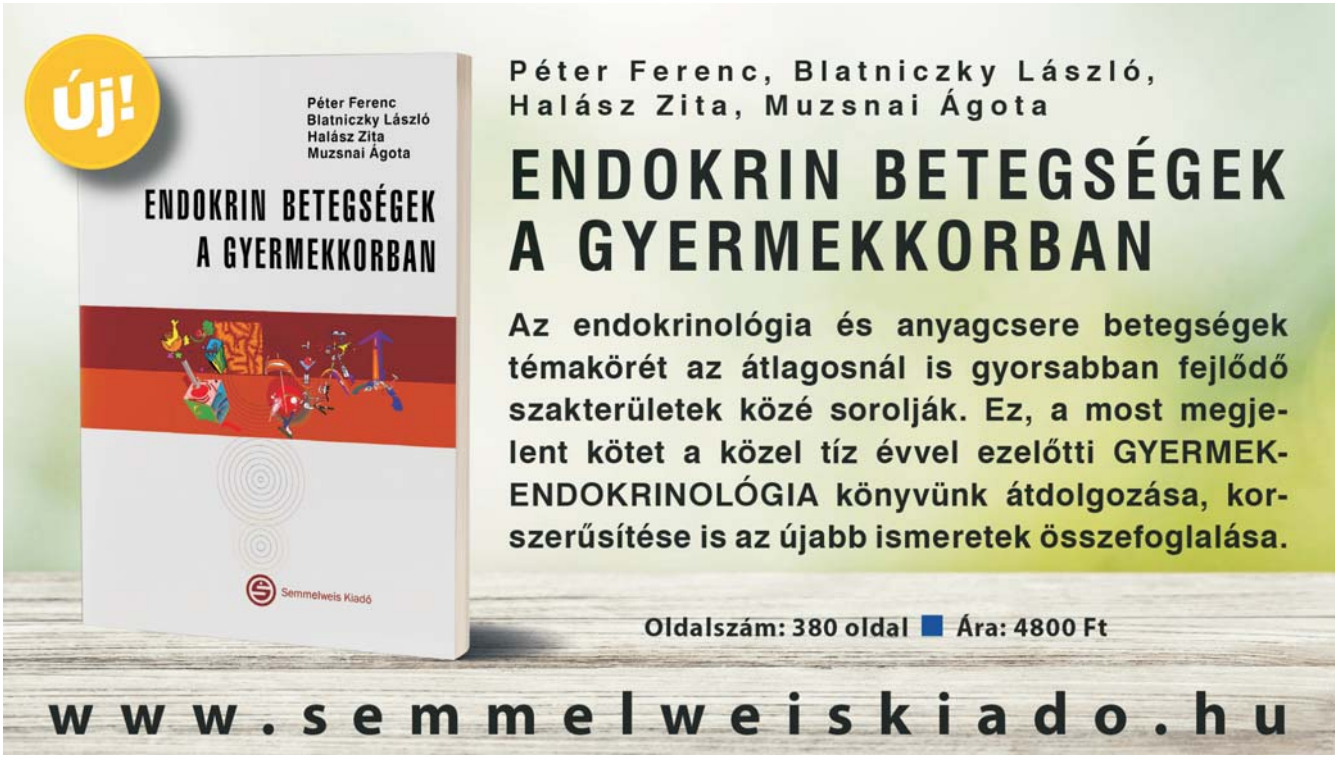
1. Spinalis epiduralis tályog gyanúja esetén mi az elsőként választandó képalkotó modalitás?

a) CT
b) kétirányú gerincröntgen
c) ultrahang
d) MR
e) scintigráfia

2. Mely kórokozók ellen szükséges mindenképpen hatékonynak lennie a kezdeti empirikus antibiotikum-terápiának?

a) MRSA
b) Streptococcus törzsek
c) Gram-negatív pálcák
d) egyik sem
e) mindegyik megnevezett

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



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

A sokktalanítás kiemelt jelentősége súlyos égési sérült gyermekeknél*

Schlick-Szabó Anna dr., Bene Ruzsena dr., Kostyál Erika dr., Mikos Borbála dr., Kollák Zita dr., Daoud Salim dr.
MRE Bethesda Gyermekkórháza, Budapest (Főigazgató: Velkey György dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Schlick-Szabó Anna dr.,
Budapest, 1146 Budapest, Bethesda utca 3-5.
E-posta: schlickanna@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A súlyos égési sérülést elszenvedett gyermekeknél kiemelten fontos a korán megkezdett shocktalanítás és multidiszciplináris szemléletű ellátás. Az esetbemutatásban szereplő 2,5 éves, bűncselekményi körülmények között sérült kislánynál a megkésett shocktalanítás miatt – az amúgy is életveszélyes égésbetegség tünetei mellett – az elhúzódó hypovolaemiás shock következtében akut vesekárosodás lépett fel, majd fokozatosan krónikus veseelégtelenség alakult ki, melyek tünetei a hyperkalaemia, metabolikus acidosis, anuria-oliguria, microalbuminuria, anaemia, hypertensio, hypercalciuria voltak. Az elhúzódó sokkos állapot nagyban hozzájárult a keringésleállás, szepszis és sokszervi elégtelenség kialakulásához, valamint a gyermek kórházi tartózkodását is jelentős mértékben meghosszabbította. Az impresszív szövődmények ismertetésével szeretnénk a figyelmet felhívni arra, milyen rövid és hosszú távú komplikációkkal fenyeget a prolongált sokk az égésbetegek esetében.

KULCSSZAVAK termikus trauma, égési sérülés, hypovolaemiás shock, akut vesekárosodás, krónikus veseelégtelenség

Bevezetés

Az égési sérülés a harmadik leggyakoribb baleseti halálok gyermekkorban, kétharmada a kisdedek forrázásos sérülése. Az égés súlyosságát a testkiterjedésen és az égés mélységén kívül a gyermek életkora, a társbetegségek vagy egyéb traumák, valamint a prehospitális és kórházi akut ellátás minősége és időablaka is nagyban befolyásolja. A gyermekek égési sérülésének kiterjedését a Lund–Browder-séma alapján becsüljük. Súlyos égési sérülésnek minősül gyermekeknél a legalább 20% testkiterjedésű, II. fokú égés, a III. fokú égés bármilyen testkiterjedésben, a magasfeszültségű áram okozta sérülés, a körkörös vagy ízületek feletti, esetleg speciális testtájékokat érintő (kéz, láb, arc, perineum) égés, légúti égés, traumával szövődött égés.

Az égésbetegség lefolyása négy szakaszra osztható:

1. Reszuszcitációs szak: a hőhatást követő 24–48 óra, melyet a hypovolaemiás shock jellemez.
2. Posztreszuszcitációs szak: 3–5 napig tart, hipermetabolizmus, hiperdinám keringés, a bazális testhőmérséklet emelkedése, steril sebek figyelhetők meg.
3. Inflammációs-infekciós időszak: a második héttől a sebgyógyulásig tart. Az ekkor jelentkező szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome) – szepszis súlyossága korrelál az égés mértékével.
4. Rehabilitációs-rekonstrukciós szak: elhúzódó rehabilitáció, akár ismételt rekonstrukciós műtétekre is szükség lehet (1).

Közleményünkben egy esetünk bemutatása kapcsán szeretnénk felhívni a figyelmet a súlyos égési sérülést elszenvedett gyermekek számára elengedhetetlenül fontos, korán megkezdett shocktalanítás és a multidiszciplináris szemléletű, komplex ellátás szerepére.

Esetismertetés

Az érintett 2,5 éves kisdedet nagymamája találta egy hajnalon ellátatlanul a kiságyában. A helyszínen rendőri intézkedés történt, azonban az égési

* FIGYEK 2019, SBO, ITO szekciójának nyertese.

1. ábra: A gyermek égési sérülései elülső felszín

2. ábra: A gyermek égési sérülései hátsó felszín

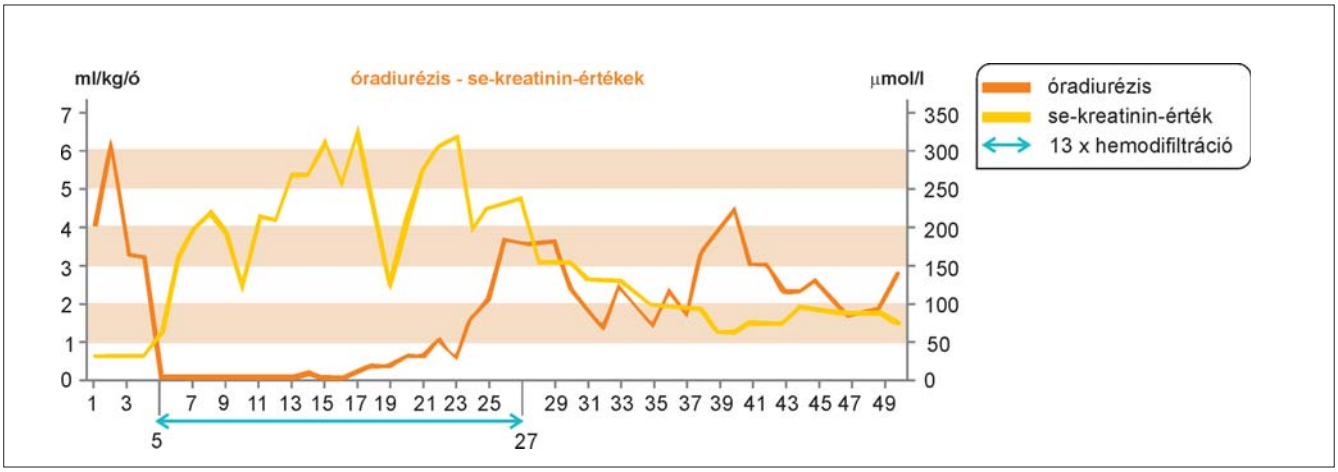
sérülés körülményei és pontos ideje akkor még tisztázatlanok voltak. A gyermek testhossza és testtömege az életkor szerinti 3 percentilnek felelt meg, a testfelszíne 0,5 m^2 volt.

Az Országos Mentőszolgálat szállította a legközelebbi városi kórházba, ahol – szakmailag helyesen – (összesen 150 ml bólus krisztalloid oldat) folyadékpótlással, fájdalomcsillapítással, Betadin oldatos fedőkötéssel, valamint a kifejezetten szennyezett égési sérülésre való tekintettel intravénás amoxicillin-klavulánsav antibiotikus kezeléssel kezdték meg a gyermek ellátását (2). A primer ellátás körülbelül egy órát vett igénybe, ezt követően, a kiterjedt égési sérülésre való tekintettel kérték Égéssérült Gyermekeket Ellátó Országos Központunk segítségét a gyermek további kezelése céljából. A szekunder transzport során a gyermek további parenteralis folyadékpótlásban (450 ml krisztalloid oldat) részesült.

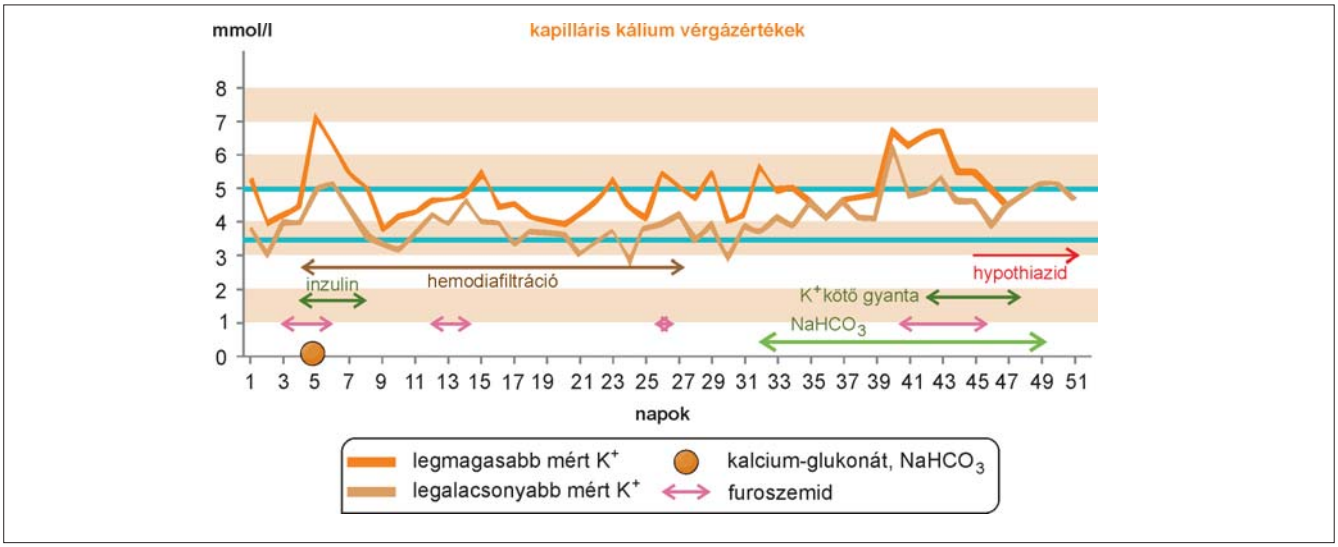
A két ellátó intézmény státuszaiból kiemelendő a tachycardia (szívfrekvencia: 125/perc) mellett enyhén emelkedett vérnyomásérték (tenzió: 120/60 Hgmm), hűvös végtagok, oliguria, a technikailag nehéz vérvétel alapján megállapítható, hogy a gyermek a Bethesda Kórházba való érkezésekor a hypovolaemiás shock kompenzált fázisában volt.

Fizikális vizsgálattal a kisded fején, mellkasán, hátán, bal karján és a glutealis régióban II/1 (25%) - II/2 (30%) mélységű égési sérüléseket észleltünk, összesen 55% testkiterjedésben (3) *(1. és 2. ábra)*. Körkörös égést nem detektáltunk.

A fizikális, a vérgázvizsgálat (pH: 7,28; Na^+ 151 mmol/l, hgb: 157 g/l, htk: 48,1%, laktát: 2,7 mmol/l) és laboratóriumi vérvizsgálati paraméterek (emelkedett fehérvérsejtszám, a kvalitatív vérképben neutrophiltúlsúly, emelkedett hemoglobin-, hematokrit- és szérumnátrium-érték, csökkent szérumalbumin-érték) és a klinikum alapján a gyermek sérüléseit 12 órán túlinak véleményeztük, hiszen súlyos, elhúzódó hypovolaemiás shock je-



3. ábra: Anuria-oliguria és kezelése: Az óradiurézis és szérum- (se) kreatinin értékek alakulása a napok függvényében, ezen felül a hemodiafiltrációs kezelés alkalmazásának idejét is nyomon lehet követni.



4. ábra: Nefrológiai szövődmények – hyperkalaemia. A hyperkalaemia és kezelési stratégiája. Az ábrán a gyermek kapilláris vérgázvizsgálattal monitorizált legalacsonyabb és legmagasabb káliumértékei láthatók a napok függvényében, valamint látható az aktuálisan alkalmazott kezelés is).

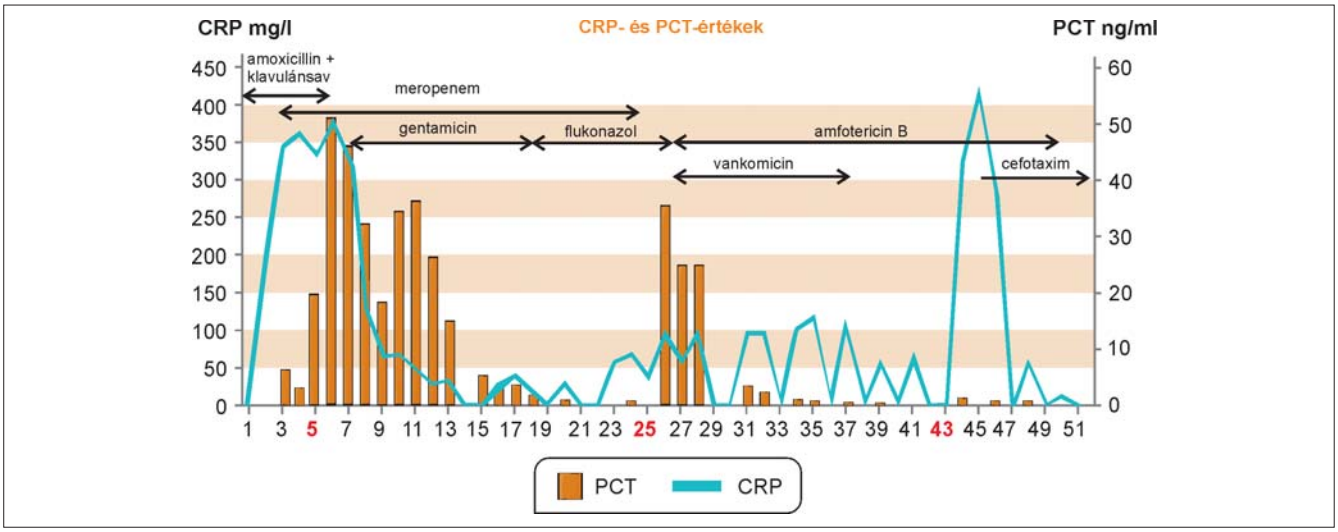
leit láttuk. Az égés idejét így a feltalálás előtti estére becsültük.

A kezelés első pár órájában a korábbi ellátók által megkezdettnél nagyobb ütemben folytattuk a folyadék reszuszcitációt (4). A Parkland-séma szerint (4 x testsúly kg x égés százalékos kiterjedése), számolt folyadékszükséglet jelen esetben 2420 ml volt. Ehhez hozzáadva a gyermek napi fenntartó folyadékigényét (1050 ml) a 24 óra alatt szükséges folyadék 3470 ml-nek adódott. A szakma szabályai szerint a gyermeknek a fenti összeg felét (1735 ml) már az első 8 órában, valamint a második felét (1735 ml) a fennmaradó 16 órában meg kellett volna kapnia.

A számításaink szerint körülbelül 16,5 óra késéssel, és a megkezdett folyadékpótlás ellenére közel 2 liter folyadékhiánnyal folytattuk a versenyfutást az idővel (5). A gyermek óradiuresisének átlaga az első ápolási napon 4 ml/kg/óra volt.

Emelt szintű légútbiztosítás és szedatoanalgézia mellett megtörtént a debridement és a seb kötözése. Laboratóriumi mintavételek, tenyésztések levétele után az intravénás antibiotikum kezelést folytattuk, a kisdedet fluidizációs ágyba helyeztük, gépi lélegeztetést kezdtünk. Az intenzív folyadékpótlás ellenére a gyermek vazoaktív-inotrop terápiát igényelt.

A gyermeket ekkor 4 napra sikerült stabilizálni. Az égésbetegségben a legkritikusabb, posztreszuszcitációs időszakban, a termikus traumától számított 5. napon újabb komplikációk adódtak, melyek csak részben magyarázhatók az égésbetegség vele-



5. ábra: Infekciók és kezelésük. A gyermek kezelése során fellépett infekciók és alkalmazott antibiotikus/ antimikotikus terápia. Az ábrán a gyermek gyulladásos paraméterei láthatókaz eltelt napok függvényében. Így jól láthatóvá válnak a szeptikus időszakok, valamint az aktuálisan alkalmazott kezelés).

járójaként; jelentős szerep jutott ezekben a tisztázatlan sérülési körülmények miatt megkésett shocktalanításnak.

A gyermek hirtelen anuriássá vált, az ekkor készült hasi ultrahangvizsgálat a vesevéna-thrombosis lehetőségét kizárta. Centrális helyzetű vénakanül tervezett cseréje után, betegmozgatás közben a kisdednél széles QRS-sel járó, rendezetlen ritmust, majd keringésleállását észleltünk. 8 perc ALS és két kör adrenalin után centrális hypertensióval járó szinusz tachycardia tért vissza. A keringésmegingás, majd -leállás hátterében vérgázvizsgálattal hyperkalaemia (7,1 mmol/l) igazolódott. A sokszervi elégtelenség (MOF: Multi Organ Failure) mellett a gyermek szeptikussá vált, melynek kezelésében a kombinált antibiotikus terápiát kortikoszteroid és immunglobulin adásával egészítettük ki (6). Az irodalmi adatokat áttekintve láthattuk, hogy Outi kutatása szerint a MOF-ben szenvedő égés betegek fele vált szeptikussá, de a szeptikus égésbetegek mindegyikében sokszervi elégtelenség alakult ki (7).

A továbbiakban a megkésett folyadék reszuszcitációval járó égésbetegség szövődményeit szeretném ismertetni, melyekből a legjelentősebbek a nefrológiai szövődmények voltak (8).

Az égett betegekben kialakult akut vesekárosodás (AKI: Acut Kidney Injury) *Wojciech* felnőtt populációt vizsgáló tanulmánya szerint a mortalitást háromszorosára emeli, kifejezetten rossz prognózist jelez (9). Az AKI súlyossága nemcsak a folyadék reszuszcitáció mennyiségétől és ütemétől, hanem az égés után kialakult sokk súlyosságától is függ. Az akut vesekárosodás mortalitását égett betegekben 30–80% közé teszik (10).

A gyermek az akut vesekárosodás miatt az 5. ápolási naptól a 25. napig igényelt hemodiafiltrációt, összesen 13 alkalommal, az anuriás, majd oliguriás fázist egy poliuriás időszak váltotta fel, a vizeletmennyisége a 30. ápolási nap környékén stabilizálódott. Az alkalmazott kezelés mellett a szérumkreatinin-érték – mely az akut vesekárosodás kései, ám igen megbízható jelzője (értéke csak a működő nefrontömeg jelentős részének elvesztésekor kezd el emelkedni (11) – csak lassan, a 40. ellátási nap környékén normalizálódott *(3. ábra)*.

A hyperkalaemia kezelésének teljes palettáját bevetettük (12), a gyermek kalcium-glukonát, nátrium-hidrogénkarbonát, glükóz és inzulin, intermittáló furoszemid, káliumkötő gyanta, hypothiazid terápiában, az enteralis táplálás megkezdése után pedig káliumszegény étrendben részesült. A kombinált kezelés mellett hosszú távú megbízható eredményt azonban csak a hemodiafiltráció jelentett *(4. ábra)*. A szérumkálium-érték az ápolási idő 65. napjára maradt tartósan normál tartományban.

A keringéstámogatás elhagyása után (melyet összesen 10 napon át igényelt), a folyadékegyensúly beállását követően súlyos fokú hipertenzió (13) kialakulását észleltük a gyermeknél. A vérnyomásemelkedés átmeneti reflexes bradikardizálódást is okozott. ACE-gátló kezelés mellett 11 nap alatt rendeződött a vérnyomása, a kisded kórházi bentfekvése alatt még két alkalommal indítottunk antihipertenzív terápiát. A vérnyomáscsökkentéstől eltérő indikációval hypothiazid kezelést kapott emisszióig a hyperkalaemia és hypercalciuria mérséklésére, valamint folyamatos ACE-gátló terápiát alkalmazunk jelenleg is a gyógyszer nefroprotektív hatása; és a hosszan fennálló microalbuminuria csökkentése céljából (14).

További nefrológiai szövődményként az elhúzódó metabolikus acidosis a hyperkalaemia fennállását is elősegítette.

A javuló GFR-értékek (2,5 hónappal a sérülés után 52 ml/min/1,73 m^2; 15 hónap eltelte után pedig 91 ml/min/1,73 m^2) ellenére fontos és egyben sajnálatos az az irodalmi adatokra épülő megfigyelés – mely esetünkben a gyermek hosszú távú veseműködésének rossz kimenetelét jósolja –, hogy a gyermekkorban vesepótló kezelésben részesülők 30–50 százalékánál kell adoleszcens vagy felnőttkorban a vesefunkció tartós beszűkülésére, progresszív romlására számítani (15).

Fél évvel a sérülés időpontja után készített hasi ultrahang vizsgálaton a vese mindkét oldalon hiperechogénen ábrázolódott, mely utalhat a veseszerkezet fennálló károsodására.

Két évvel a sérülés után a gyermek GFR-értéke 79 ml/min/1,73 m^2, szérumkreatinin-értéke normál tartományban van, tenziója élettani (13), a fennálló microalbuminuria miatt enalaprilt szed.

Az égési sérülés gyógyulása alatt a gyermek 22x1/4 egység vörösvértest-koncentrátum és 30 egység thrombocyta adását igényelte, majd a teljes sebgyógyulás után, a veseelégtelenség következtében stagnáló anaemia miatt 8 alkalommal eritropoetin kezelést kapott. Az égési sebek konzervatív kezelés, fluidizációs ágyban való elhelyezés mellett 37 nap alatt nagyrészt gyógyultak, összesen 40 nap alatt teljesen hámosodtak. Átmenetileg kompressziós ruha viselését is javasoltuk a gyógyuló hegszövet hiperproliferációjának megelőzése céljából.

A kisdednek a bentfekvési idő alatt három szepszise zajlott, az első az 5. napon indult a sokszervi elégtelenség időszakában, a sebváladékból ekkor kitenyészett Gram-negatív kórokozó *(Pseudomonas)* is az elhúzódó hypovolaemiás shock miatt áteresztővé vált bélfalnak köszönhető. Az átlagos lefolyású égésbetegségben a sebváladék ilyenkor a normál bőrflórával vagy más Gram-pozitív baktériummal kolonizálódik. A fertőzés meropenem-gentamicin antibiotikus kombináció mellett gyógyult. Később a széles spektrumú antibiotikum-kezelés ideje alatt a gyermek vizeletéből sarjadzó

gomba tenyészett ki, emiatt flukonazol antifungális terápiát állítottunk be. A második szepszis a 26. napon indult, kezdődő gombaszepszis vagy kanülinfekció gyanúja miatt empirikus amfotericin B és vankomicin kezelés mellett döntöttünk. Kórokozót identifikálni releváns helyekről történt mintavételek és a centrális vénás kanül eltávolítását követően, a kanülvég mikrobiológiai tenyésztésével sem sikerült. A harmadik véráram fertőzés a kezelés 43. napján indult, *E. coli* pyelonephritis képében *(5. ábra)*.

A kisded 29 napig igényelt gépi lélegeztetést, a légzéstámogatásról való leszoktatás után a korábban adott szedatívumok megvonási tünetei jelentettek súlyos problémát.

Következtetés

Összességében megállapítható, hogy az amúgy is életveszélyes, nagy kiterjedésű égési sérülés lefolyását jelentősen rontotta a megkésett shocktalanítás és a későn megkezdett multidiszciplináris szemléletű ellátás. A súlyos elhúzódó hypovolaemiás shock a kórházi tartózkodást kifejezetten meghosszabbította (51 napot töltött Országos Égéscentrumunk Intenzív Osztályán, és összesen 65 nap kórházi ellátást igényelt), valamint nehezen uralható krónikus szövődményeket eredményezett. Bár gazdaságilag nem elhanyagolható szempont, hogy egy megelőzhető szerencsétlenség akut ellátási költsége közel 3 millió forint volt, sajnos betegünk a befektetett összeg ellenére is élete végéig orvosi ellátásra fog szorulni.

Az ápolási idő alatt a sérülés kriminális körülményeire is fény derült: a kábítószeres befolyásoltság alatt álló apa a síró gyermeket nevelési célból szándékosan a forró víz alá tartotta, majd a kiságyába fektetve magára hagyta. A kisded azóta nevelőotthon lakója. Az apa jelenleg a börtönbüntetését tölti, az életre szóló következményeket azonban a gyermek viseli.

Summary

The accentuated role of antishock therapy in severe burn injured children

Anna Schlick-Szabó dr, Bethesda Children's Hospital of the Hungarian Reformed Church

It is extremely important to start the antishock therapy and the multidisciplinary provision of severe burn injured children as soon as possible. Our case reports a 2,5 year-old girl who was injured under criminal circumstances. Due to the late antishock therapy, besides the symptoms of the already life threatening severe burn illness, as a result of the delayed hypovolemic shock, an acute kidney failure had developed. Consequently, a chronic renal insufficiency evolved gradually. The symptoms were hyperkalemia, metabolic acidosis, anuria-oliguria, microalbuminuria, anemia, hypertension and hypercalciuria. In addition, it contributed on a large scale to the manifestation of the cardiopulmonary arrest, sepsis, and multiorgan failure. It extended the hospital care and the time of recovery too. With the review of these impressive adverse reactions we would like to call my colleagues attention to what kind of short- and long-term adverse reactions we have to face in similar cases.

KEYWORDS thermic trauma, burn injury, hypovolemic shock, acute kidney failure, chronic renal insufficiency

Útravaló tudnivaló

- A súlyos égési sérült gyermekekben elengedhetetlenül fontos a korán megkezdett folyadék reszuszcitáció és multidiszciplináris szemléletű ellátás, kérdés esetén forduljanak bizalommal Égéssérült Gyermekeket Ellátó Országos Központunk felé.
- A sokktalanítás hiányának komplikációi közül a nefrológiai szövődmények kialakulásával mindenképpen számolnunk kell.
- Az égésbetegek hosszú távú követése belgyógyászati és égéssebészeti szempontból is indokolt.

Irodalom

1. Ujhelyi E. A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2014; 571-575.
2. Hettiaratchy S, Papini R. ABC of burns Initial management of a major burn: II – assessment and resuscitation. BMJ 2004; 329: 101-103.
3. Lynda F, Melva K. Management of acute burns and burn shock resustitation. AACN Adv Crit Care 1993; 4:351-366.
4. Mehmet H, Ebru S, Hamdi K. Fluid management in major burn injuries. Indian J Plast Surg Supplement 1 2010; 43:29-36.
5. Carvajal HF. Fluid resuscitation of pediatric burn victims: a critical appraisal. Pediatr Nephrot 1994; 8:357-366.
6. Robert K, David N, Celeste C. Occurence of multi-organ dysfunction in pediatric burn patients- incidence and clinical outcome. Ann Surg. 2014; 259 2:381–387.
7. Outi K, Kreu M.,Tom B. Multiple Organ Failure as a Cause of Death in

Patients With Severe Burns. J Burn Care Res 2012; 33:206–21.
8. Emara S, Alzaylai A. Renal failure in burn patients: A review. Annals of Burns and Fire Disasters 2013; 26:12-15.
9. Wojciech W, Marek K, Agnieszka S. Early and Late Acute Kidney Injury in Severely Burned Patients. Med Sci Monit, 2016; 22:3755-3763.
10 Audra C, Javier A, Tarik M. Acute kidney injury after burn. Burns 2017; 43:898-908.
11. Ujhelyi E. A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2014; 445-449.
12. Ahee P, Crowe VA. The management of hyperkalaemia in the emergency department. J Accid Emerg Med 2000; 17:188–19.
13. Sólyom J. Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012, 180.
14 Nagy J. A klinikai nephrologia alapjai, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2015; 173-175.
15. Ujhelyi E. A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata, Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2014, 450-454.

Tesztkérdések

1. Jelölje meg, melyik gyógyszer/eljárás NEM alkalmas a szérumkáliumszint csökkentésére?
a) kalcium-glukonát
b) inzulin és glükóz
c) furoszemid
d) ACE-gátló
e) hypothiazid

2. Melyik NEM tartozik feltétlenül a súlyos égési sérülés elsődleges ellátási feladatai közé?
a) a sérülés hűtése
b) antibiotikum-kezelés
c) folyadékpótlás megkezdése
d) a sérülés steril fedése
e) fájdalomcsillapítás

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

TALLÓZÓ

Az IBS kezeléseként végzendő pszichológiai terápiák hatékonyságvizsgálata – szisztematikus irodalmi áttekintés

A Systematic Review of the Effectiveness of Psychological Treatments for IBS in Gastroenterology Settings: Promising but in Need of Further Study

Thakur ER, Shapiro J, Chan J, et al. Dig Dis Sci 2018; 63(9), 2189-2201.

Józsa Tamás
E-posta: tamasjozsa2@gmail.com

Számos vizsgálat foglalkozik a pszichológiai kezelések hatékonyságának vizsgálatával az irritábilis bél szindróma (IBS) kapcsán, de máig nem tisztázott, hogy ezek hogyan illeszthetők a mindennapi gyakorlatba. A funkcionális gastrointestinalis zavarok (GI) a leggyakrabban előforduló rendellenesség mind az alapellátás, mind a szakorvosi ellátás keretei között. Ezek közül is a vezető helyen az IBS áll. Kezelése magas egészségügyi költségekkel jár a sokszor feleslegesen elvégzett organikus kivizsgálások miatt, így a betegek életminősége romolhat, emiatt folyamatosan nő az érdeklődés a pszichológiai kezelések iránt. Számtalan randomizált-kontrollált vizsgálat demonstrálta a pszichés intervenciók klinikai hatékonyságát, például az érzelmek és a GI rendszer közötti kapcsolatot illetően (a stresszre adott emocionális válaszok negatív befolyással vannak a gastrointestinalis szabályozásra).

Jelen szisztematikus irodalmi áttekintés a PubMed, az EMBASE és a Cochrane adatbázis elemzésével történt. A tanulmányban csak angol nyelvű cikkeket vizsgáltak, s nem volt korlátozás a dátumot, a kísérleti minta méretét vagy az országot tekintve. A figyelembe vett kutatásokban 16 éves vagy annál idősebb IBS diagnózissal rendelkezők gyermekek és fiatal felnőttek vettek részt. A beválasztott vizsgálatokban az IBS tüneteinek csökkenését többféleképpen mérték, például IBS tünetnaplóval, Gastrointestinalis Tünetosztályozó Skálával vagy Rome II kérdőívvel. A szorongásos és depresszív tüneteket, valamint az életminőséget szintén standardizált, pszichológiai mérőeszközökkel detektálták. A keresés az adatbázisokban 3078 találatot eredményezett. Ebből 139 volt meta-analízis és szisztematikus irodalmi áttekintés, emellett 122 publikált közlemény volt részben releváns, 8 közlemény pedig teljes mértékben adekvát.
Az összesített eredmények ígéretesek és emiatt további elemzéseket implikálnak. A pszichológiai kezelések hatékonysága egyértelműen bizonyított, mivel csökkentik az IBS fizikai tüneteit: a hipnoterápia és a biofeedback esetén a javulás a 3 hónapos utánkövetés idején is fennállt. Emellett a lélektani tényezőket ugyanígy eredményesen befolyásolják: a kognitív viselkedésterápia, a mindfulness módszere, az imaginációs technikák és az érzelmi tudatosság tréning egyaránt szignifikánsan csökkentette a betegek distresszét (szorongás, depresszió), és növelte az életminőségüket. Ami az eredmények jövőbeni felhasználhatóságát illeti, sajnos egyelőre kevés gastrointestinalis klinikán valósul ez meg a gyakorlatban, pedig szükség lenne rá mind a fekvő- és járóbeteg ellátás, mind a kutatásokkal összefüggő heterogén mintavétel és elemszámbővítés szempontjából, ezért mindenképpen ajánlatos a team-munka ilyen irányú integrációja.

Idiopathiás pulmonalis haemosiderosis és coeliakia társulásának ritka esete*

Vargha Edit dr., Kosaras Éva dr., Béres Ildikó dr., Tamási Katalin dr., Szakos Erzsébet dr., Demeter Botond dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:
Vargha Edit dr.
3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.
E-posta: edit.vargha@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis (IPH) ritka előfordulású tüdővérzéssel járó kórkép. Alveolaris vérzéssel, hemosziderintartalmú macrophagok felszaporodásával jár a tüdőben. Etiológiája nem ismert, de a rendelkezésre álló adatok szerint legnagyobb valószínűséggel autoimmun eredet állhat a hátterében. Erre utal relatíve gyakoribb társulása egyéb ismert autoimmun kórképekkel, például gluténszenzitív enteropathiával. Esetismertetésünkben egy jelenleg 16 éves serdülő leány szomatikus fejlődésbeli elmaradásával, haemoptoéval, gravis anaemiával járó társbetegségeinek – IPH és coeliakia – felismerési, kivizsgálási folyamatát mutatjuk be.

KULCSSZAVAK pulmonalis haemosiderosis, coeliakia, anaemia

Bevezetés

Az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis (IPH) ritka előfordulású kórkép. A betegség pontos incidenciája nem ismert, egyes szakirodalmi adatok szerint 0,24–1,26/1.000.000 körüli értékre tehető. (1) A kórkép ismétlődő diffúz alveolaris vérzést okozhat gyermekkorban is. Az IPH-ban szenvedő betegek több mint fele 10 év alatti gyermek (2). Az alábbi klinikai triád esetén – haemoptoe, vashiányos anaemia, pulmonalis infiltrátum a mellkas röntgenfelvételen – minden esetben gondolnunk kell pulmonalis haemosiderosis fennállására. Az IPH diagnózisa abban az esetben állítható fel, ha más vérköpéssel járó alveolaris haemorrhagia szindróma nem igazolható. A kórkép diagnosztikus kritériuma a bronchoszkópia során nyert bronchoalveolaris lavage-ban látható hemosziderintartalmú macrophagok nagyarányú jelenléte (HLM>90%). (2) Kialakulásáért számos tényező tehető felelőssé úgy, mint genetikai tényezők, autoimmun folyamat, környezeti ágensek, metabolikus tényezők, de a pontos kórok jelenleg sem tisztázott (1, 3-5).

Véres köpetürítés megjelenése elsősorban légzőszervi megbetegedésekhez köthető. Ugyanakkor a pulmonológiai kórok mellett, gastrointestinalis kórképek, hematológiai megbetegedések, szív-, érrendszeri problémák is okozhatnak haemoptoet. Mindemellett iatrogén úton egyes gyógyszerek, beavatkozások is vezethetnek vérköpés kialakulásához *(1. táblázat)* (6).

Irodalmi adatok hangsúlyozzák az IPH társulását coeliakiával (7-10). Egy 2004-ben, *Ioachimescu és munkatársai* által megjelentetett – IPH összegzést magában foglaló – értekezésben, addig több mint tíz esetben került felismerésre lisztérzékenységgel társuló IPH. A megjelent adatok szerint, a gluténmentes diéta betartása az intestinalis boholyatrophia visszaszorítása mellett, a pulmonalis folyamat remisszióját is nagymértékben elősegíti, mely közös patomechanizmusra enged következtetni a két betegség együttes előfordulása esetén (4, 12).

Az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis tünetei az akut fulmináns kimenetelű vérköpéstől a krónikus köhögésig, nehézlégzésig széles skálán mozognak, ugyanakkor sok esetben a hosszú ideje fennálló fáradtság, illetve az aszimptomatikus anaemia lehet figyelemfelhívó jel. (4) Az ismételten kialakuló tüdővérzések restriktív légzészavarhoz, hosszú távú fennállás esetén pulmonalis fibro-

* FIGYEK 2019, Pulmonológia szekciójának nyertese.

1. táblázat: Vérköpés differenciáldiagnosztikája

1. Tüdő eredetű betegségek	Bronchuscarcinoma Tuberculosis Sarcoidosis Tüdőcontusio Bronchiectasia Krónikus bronchitis Pneumonia, tüdőabscessus
1.a. Alveolaris haemorrhagia szindrómák	Schönlein–Henoch-purpura Goodpasture-szindróma Szisztémás lupus erythematosus Wegener-granulomatosis Antifoszfolipid szindróma Polyarteritis nodosa Idiopathiás pulmonalis haemosiderosis
2. Szív- és érrendszer eredetű kórképek	Balkamra-elégtelenség Pulmonalis embolia Aortaaneurysma-ruptura
3. Hematológiai betegségek	Coagulopathiák Thrombocytopeniák Thrombocytopathiák
4. Iatrogén	Tüdőbiopsia Trombolitikumok, fibrinolitikumok Antikoaguláns terápia
5. Gastrointestinalis kórképek	Pepticus ulcus Erozív gastritis Nyelőcső-, gyomorvaricositas Mallory–Weiss-szindróma

sis kialakulásához vezetnek. Ezek a betegek jellemzően sápadtak, dyspnoésak, fáradékonyak (2).

Esetismertetés

Egy, jelenleg 16 éves, negatív perinatalis anamnézisű serdülő leány esetét ismertetjük, akinél a két kórkép együttes megjelenése igazolható volt. Első alkalommal 2004 augusztusában – 2 éves korában – került kórházunkba enteritises panaszok miatt, melynek hátterében *Salmonella*-infekció igazolódott, így kezelése infektológiai osztályon folytatódott. A fertőzés szanálódása után is tartósan fennálló klinikai tünetek – telt, puffadt, meteoristicus has, somaticus fejlődésbeli elmaradás – hátterében felvetődött malabsorptiós szindróma lehetősége, mely miatt a későbbiekben kivizsgálását terveztük. 2005 januárjában ismételt hospitalizációra került sor, ekkor nutritív allergia, coeliakia irányú laborvizsgálatok történtek. Szöveti transzglutamináz ellenes antitest titere (ttgIgA: 65 U/ml) magas volt. A tényleges diagnózis felállításához szükséges vékonybél-biopsia azonban a szülő együttműködésének hiányában nem történt meg.

2012 májusában egy hete tartó köhögés, véres köpetürítés, gravis anaemia (Hb: 2,04 g/dl) miatt

1. ábra: Mellkas-röntgenfelvételen látható kétoldali inhomogén transparentiacsökkenés

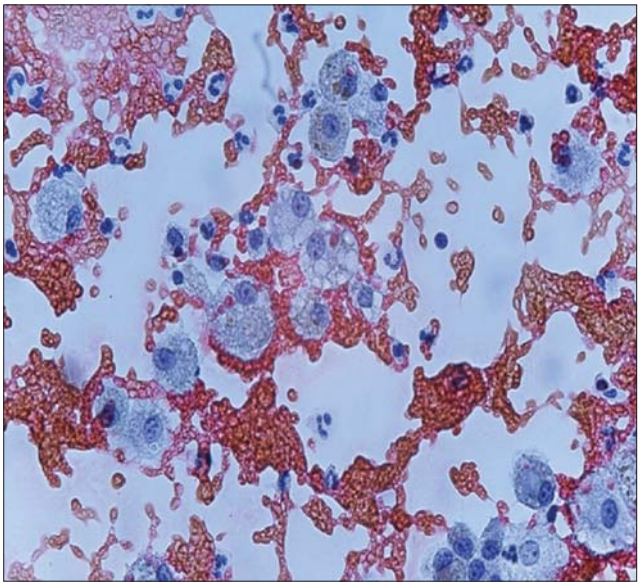
rendkívül sápadt, elesett, tachydyspnoes állapotban került Gyermekintenzív Osztályunkra, az ekkor 10 éves leánygyermek. A mellkas-röntgenvizsgálaton ábrázolódó kétoldali masszív inhomogén, helyenként összefolyó transparentiacsökkenés *(1. ábra)*, valamint klinikai tünetei alapján pulmonalis haemosiderosis lehetősége vetődött fel. Tekintettel hypoxiás tüneteire vitális indikációval, szteroid védelemben transzfúzió történt, majd a pulmonalis haemosiderosis protokolljának (1,5) megfelelően nagy dózisú szteroidkezelés indult. A korábbiakban már felvetődött, laborvizsgálat által megalapozott – szövettannal ugyan még nem igazolt – coeliakia gyanúja miatt még az intenzív osztályon szigorú, lisztmentes diétára fogtuk. Általános állapota a transzfúziót követően javult, tüdő hallgatózási lelete tüneti terápia mellett lényegesen jobb lett, hemoglobinszintje emelkedett.

További kivizsgálása pulmonológiai osztályunkon folytatódott. Az elvégzett vizsgálatok során a tüdő radiológiai képe gyors ütemben javult, HRCT vizsgálaton a pulmonalis haemosiderosis kezdődő fibrosis jeleivel ábrázolódott.

13 nappal intenzív osztályos felvételét követően bronchoscopia történt. A vizsgálat során nyert lavage-ból értékelhető mennyiségű minta nem volt nyerhető, a citológiai kenetben látható nagyarányú hemosziderint tartalmazó alveolaris macrophag diagnózisunkat alátámasztani látszott *(2. ábra)*.

Immunológiai vizsgálatokkal egyéb alveolaris haemorrhagia szindrómák kizárásra kerültek. Ismételt nutritív allergia irányú labor eredménye negatív lett, így Heiner–Holland-szindróma nem volt igazolható.

A bronchoscopiával együlésben végzett gastroduodenoscopia során krónikus gyulladást, oeso-



2. ábra: Hemosziderintartalmú alveolaris macrophagok (https://www.researchgate.net/figure/BAL-specimen-showing-hemosiderin-laden-macrophages-Staining-for-iron-Perls-Prussian_fig3_284103019)

phagealis mycosist találtunk, szövettani vizsgálat a korábban felvetődött gluténszenzitív enteropathiát nem támasztotta alá. A diagnosztikus kritériumok alapján coeliakia diagnózisa egyértelműen nem volt igazolható, így a gasztroenterológus a gluténmentes diétát nem tartotta szükségesnek. Edukációt követően kontroll időpontokkal ellátva otthonába emittáltuk.

Ismételt gasztroenterológiai kontroll (2012. november) alkalmával végzett laborvizsgálat során jelentősen emelkedett szöveti transzglutaminázellenes antitest szintet (ttgIgA: 105 U/ml) regisztráltunk, vashiány (Fe: 2,3 µmol/l) mellett. A korábbi felső gastrointestinalis endoszkópia során nyert szövettani mintában boholyatrophia nem volt látható, így endomysium ellenes antitest vizsgálatot kértünk, melynek eredménye pozitív lett (EMA-IgA pozitív, EMA-IgG gyengén pozitív) Ekkor a klinikum és a pozitív EMA-IgA eredmény következtében a betegünknél a coeliakia diagnózisát állítottuk fel, a gyermeket szigorú lisztmentes diétára fogtuk. A 2019-ben elvégzett genetikai vizsgálat alkalmával HLA-DQ genotipizálás során igazolódott, hogy a beteg hordozza a HLA-DQB1*0201 allélt, ezáltal a coeliakia kialakulásához szükséges DQ2,5 heterodimert.

Gasztroenterológiai és pulmonológiai gondozásra a szociális háló igénybevétele és szoros védőnői, családorvosi felügyelet ellenére is rendszertelenül jártak. Pulmonológiai vizsgálat során pulmok állapotában változás, romlás nem volt észlelhető, nehézlégzésről nem számolt be, vérköpés nem jelentkezett, légzésfunkciós értékei életkori normál tartományban mozogtak *(2. táblázat).*

Gasztroenterológiai kontroll alkalmával többször is igazolódott, hogy lisztmentes diétáját nem tartja,

2. táblázat: A gyermek légzésfunkciós értékei az egyes kontrollok alkalmával

	FVC	FEV1	PEF	FEF25-75
2012. november	107%	110%	126%	95%
2014. október	91%	113%	134%	136%
2015. április	108%	114%	126%	118%
2015. november	105%	110%	128%	120%

ttgIgA értékei mindig emelkedettek voltak (ttgIgA >110 U/ml). Intézeti védőnő révén a gyermekjóléti szolgálatot, gyámügyi hivatalt többször is értesítettük, előrelépés azonban nem történt.

2019 januárjában került ismételten látókörünkbe napok óta tartó gyengeség, fáradékonyság miatt, a jelenleg már serdülő leány. Laborvizsgálat során mély vashiányos, hypochrom, microcytaer anaemiát regisztráltunk (Hb: 31 g/dl, Htc: 0,12 l/l, MCV: 54,2 fl, MCH: 14,3 pg, Fe: 1,5 µmol/l). Tekintettel negatív mellkasfelvételére, negatív hallgatózási leletére, haemoptoe hiányára anaemiáját coeliakia diétahiba következményének tartottuk. Vitális indikációval ismét transzfúzióban részesült. Osztályunkon re-edukációja megtörtént, kontroll időpontokkal ellátva rendezett általános állapotban otthonába emittáltuk. Intézeti védőnőt újfent értesítettük.

Következtetések

Mindent összevetve elmondható, hogy az IPH egy ritka előfordulású, alacsony incidenciájú ismeretlen eredetű pulmonológiai kórkép. Az alábbi klinikai triád fennállása esetén – haemoptoe, vashiányos anaemia, pulmonalis infiltrátum a mellkas röntgenfelvételen – mindig gondolnunk kell rá. A diagnózist a bronchoscopia során nyert bronchoalveolaris lavage-ban látható hemosziderintartalmú macrophagok magas százalékos aránya (HLM >90%) esetén állíthatjuk fel, de egyértelmű klinikum mellett enélkül is kimondható. Mindemellett a kórkép igazolásához szükséges az egyéb, vérköpést okozó betegségek labor- és eszközös vizsgálatokkal történő kizárása (2, 5). Kezelését minden esetben nagy dózisú szteroid terápiával kell kezdeni, mely fokozatosan, lassú ütemben építhető le. Remisszió hiányában a terápia kiegészíthető immunszuppresszív ágensekkel is (1, 5, 11).

Ezen betegek transzfúzióban csak vitális indikációval, a hypoxia tüneteinek fennállása esetén része-

süljenek. A vaspótlás ellenjavallt, mert a tüdő károsodásához vezethet.

A rendelkezésre álló szegényes szakirodalom szisztematikus áttekintése után megállapíthatjuk, hogy az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis a feltételezett autoimmun mechanizmus miatt gyakran társul coeliakiával (7-10). Irodalmi adatok alapján a két kórkép társulását másnéven Lane Hamilton-szindrómaként is ismerhetjük (12).

Az általunk ismertetett eset fontos tanulsága, hogy a coeliakia szövettannal nem volt igazolható, melynek oka, hogy a gasztroszkópia során végzett mintavétel közel két hete tartó lisztmentes étkezés és nagy dózisú szteroidterápia mellett történt. A szakirodalmat áttanulmányozva megállapítható, hogy a szteroidnak szerepe lehet a coeliakia remissziójában, ez okozhatta diagnosztikus tévedésünket a gasztroszkópia során vett minta „negatív" eredményében (13-15).

Summary

Rare association of idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease

Edit Vargha MD, Borsod-Abaúj-Zemplén County Central Hospital and University Teaching Hospital, Children Medical Center of László Velkey, Miskolc

Idiopathic pulmonary hemosiderosis is a rare chronic illness with alveolar haemorrhage and accumulation of hemosiderin-laden macrophages in the lungs. The prompt etiology of the disease is unknown, but most of the hypotheses expect the autoimmune theory. The idiopathic pulmonary hemosiderosis often associates with other autoimmune conditiones, for example celiac disease. In our case report, a sixteen-year old girl history is presented, who had haemoptoe, gravis anaemia and somatic disorders, and her diagnosises are idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease.

KEYWORDS pulmonary hemosiderosis, celiac disease, anaemia

Útravaló tudnivaló

- Vérköpés, gravis anaemia és mellkas röntgenfelvételen látható inhomogén transparentiacsökkenés esetén mindig gondoljunk idiopathiás pulmonaris haemosiderosis fennállásának lehetőségére.
- IPH esetén mindig keresnünk kell a társuló coeliakiát is.

Irodalom

1. Zhang Y, Luo F, Wang N, Song Y, Tao Y: Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. J Int Med Res, 2019 Jan
2. Müller KE, Krikovszky D, Rényi I, Kovács L: Pulmonalis haemosiderosis – vashiányos anaemia hátterében. Gyermekgyógyászat 2014
3. Tzouvelekiz A, Ntolios P, Oikonomou A, Koutsopoulos A, Sivridis E, Zacharis G, Kaltsas K, Boglou P, Mikroulis D, Bouros D: Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis in Adults: A Case Report and Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine. 2012.
4. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A: Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. Eur Respir J 2004.
5. Bakalli I, Kota L, Sala D, Celaj E, Kola E, Lluka R, Sallabanda S: Idiopathic pulmonary hemosiderosis – a diagnostic challenge. Ital J Pediatr 2014
6. Tulassay Zs: A belgyógyászat alapjai 1., 4. kiadás Budapest, 2011
7. Ataya A, Harman E: Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis Rare and Interesting Cases in Pulmonary Medicine, 2017
8. Malhotra P, Aggarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK, Awasthi A, Radotra BD: Coeliac disease as a cause of unusually severe anaemia in a young man with idiopathic pulmonary haemosiderosis. Resp Medicine 2004 July
9. Dogan M, Bektas MS, Dogan SZ, Aktar F, Cesur Y: Association of Pulmonary Hemosiderosis and Celiac Disease. Nobel Medicus 2009.
10. Najada AS, Dahabreh MM: Pulmonary haemosiderosis in a 13-year-old girl with coeliac disease after 3 months on a gluten-free diet: case report and review of the literature. Ann Trop Paediatr 2010
11. Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG: Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. Chest 1999 Sept
12. Nacaroglu HT, Sandal OS, Bag O, Erdem SB, Soylu OB, Diniz G, Ozturk A, Can D: Association of Celiac Disease With Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis; Lane Hamilton Syndrome. Iran J Pediatr 2015 Oct)
13. Abbas A, Shahab T, Sherwani RK, Alam S: Addition of a Short Course of Prednisolone to a Gluten-Free Diet vs. Gluten-Free Diet Alone in Recovery of Celiac Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. Cureus 2018 Jan
14. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, Santonicola A, Luciani A, Passananti V, Iovino P.: Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. Clin Exp Pharmacol Physiol 2009
15. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, Wu TT, Jabri B, Murray JA: Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease. Am J Gastroenterol 2017 Jun

Tesztkérdések

1. Milyen magas kell legyen a BAL-ban lévő hemosiderin-tartalmú macrophagok aránya, mely esetén idiopathiás pulmonalis haemosiderosis diagnózisa kimondható?
a) >40%
b) >60%
c) >70%
d) >80%
e) >90%

2. Hogyan nevezzük más néven az idiopathiás pulmonalis haemosiderosis és coeliakia társulását?
a) Smith–Lemli–Opitz-szindróma
b) Osler–Weber–Rendu-betegség
c) Lane–Hamilton-szindróma
d) Van Lohuizen- szindróma
e) Wolf-Hirschhorn-szindróma

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

TALLÓZÓ

A neonatális intenzív centrumokban (NIC-okban) végzett család integrált ellátás (FICare) hatása a csecsemők és szülők állapotára egy multicentrikus, cluster-randomizált, kontrollált vizsgálatban

Effectiveness of Family Integrated Care in neonatal intensive care units on infant and parent outcomes: a multicentre, multinational, cluster-randomised controlled trial

O'Brien K, Robson K, Bracht M et al, and the FICare Study Group and FICare Parent Advisory Board; Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2(4):245-254. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30039-7.

Csizmár Nikolett dr., Tálosi Gyula dr.
E-posta: talosigy@gmail.com

A legtöbb érintett szülő a NIC-ban szerzett élményeit komoly stresszként éli meg, és szorongásról számol be. Bár kimutatható, hogy a család integrált ellátás során – ahol a szülőket különböző ápolási feladatokkal is megbízzák – a szülő-csecsemő interakciók fokozása javítja a kezelés eredményét, a szülőket a NIC-okban rutinszerűen nem vonják be az ellátásba, és sokszor a személyzet látogatóként tekint rájuk. A jelen vizsgálatban a szerzők elemezték a FICare hatását a csecsemők és szülők állapotára, az ellátás biztonságára és az erőforrások igénybevételére
A multicentrikus, cluster-randomizált, kontrollált vizsgálat során 26 kanadai, ausztrál és új-zélandi tercier NIC lett ország és méret szerint véletlenszerűen kijelölve, hogy FICare-t vagy standard NIC ellátást biztosítson. Az ellátóhelyeken a szülők írásbeli beleegyezése után azokat a 33. gestatiós hétre, vagy az előtt született koraszülötteket vonták be a vizsgálatba, akik nem vagy csak kis mértékben igényeltek légzéstámogatást.
A FICare-ben részt vevő szülők vállalták, hogy legalább napi 6 órát a NIC-ban tartózkodnak, részt vesznek a tervezett oktatásokon és aktívan segítik gyermekeik ellátását, ápolását. A szülők oktatást kaptak, hogy a koraszülött gyermekeik ellátásához szükséges készségeket megszerezzék (fürdetés, etetés, bőr-bőrkontaktus adása, öltöztetés, pelenkacsere, szájon át adható gyógyszerek beadása, hőmérsékletmérés, illetve a gyermekkel való kommunikáció és csecsemő fejlődések elősegítése). A szülők bátorítva voltak az osztályos viziten való aktív részvételre és a gyermek ellátására vonatkozó döntésekben való részvételre. Tájékoztatva lettek arról is, hogy milyen feladatokat nem láthatnak el (pl. CPAP-készülék és oxigénterápia változtatása). Emellett a szülők pszichoszociális és érzelmi támogatást is kaptak korábbi koraszülött szülők és szociális munkások bevonásával. A vizsgálat kezdete előtt a FICare ellátóhelyek ellenőrzésre kerültek, hogy az elvárásoknak megfelelnek-e, illetve az aktív nővérállomány több mint 90%-os arányban oktatást kapott a FICare-ról.
Az elsődleges kimenetelként egyénenként vizsgálták a gyermekek súlynövekedését a vizsgálatba történő bevonás után 21 nappal. Másodlagos kimenetelként a vizsgálók elemezték a súlynövekedés gyorsaságát, a hazaadáskor fennálló ún. magasfrekvenciájú szoptatás meglétét (legalább napi hatszori szoptatás) és a NIC-ben rendelkezésre álló terápiás lehetőségek használatát (különös tekintettel az extra oxigén adására). A vizsgálatban a szülők stressz és szorongásszintje is elemzésre került, a Parental Stress Scale [PSS]:NICU, (egy 46-elemből álló, szülő által kitöltött kérdőív) és a State Trait Anxiety Index [STAI]) segítségével.
2012. októberétől a 26 ellátóhelyet 14 FICare szolgáltatóra és 12 standard ellátóhelyre osztották. Egy FICare helyszínt a vizsgálatból kivontak a kisszámú betegbevonás miatt. 2013. áprilisa és 2015. augusztusa között 895 koraszülött a FICare csoportba és 891 koraszülött a standard NIC ellátás csoportba került bevonásra. A 21. életnapon a FICare szerint ellátott koraszülöttek súlynövekedése szignifikánsan nagyobb volt (átlag Z score változás 1,58 ± 0,51 versus 1,45 ± 0,49;p<0,0001). Az átlagos napi súlynövekedés is több volt a FICare csoportban (26,7 ± 9,4 versus 24,8 ± 9,5; p<0,0001). A magasfrekvenciájú, kizárólagos anyatejes táplálás hazaadáskor a FICare csoportban 70%, míg a standard ellátás csoportban 63% volt (p=0,016). A 21. napon a FICare csoportban lévő szülők átlagos stressz score-ja és szorongás score-ja is szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a standard ellátásban részesülő koraszülöttek szüleinek a pontszámai. Nem volt különbség a két csoportban ellátott koraszülöttek között a mortalitás, morbiditás, oxigénterápia hossza és kórházi ellátás hossza tekintetében. Az ellátás különbségéből adódóan nem jelentkeztek nemkívánatos események.
A jobb súlynövekedés és nagyobb arányú kizárólagos anyatejes táplálási arány, valamint az alacsonyabb szülői stressz és szorongásszintek mellett a FICare-ben ellátott koraszülöttek csoportjában nem jelentkezett eltérés a súlyos akut szövődmények vagy mortalitás tekintetében. A FICare a kórházi ellátás hosszát sem befolyásolta. A FICare egy olyan szemlélet, amelynek alapelve, hogy az ellátás biztosítása végső soron a betegek, családjuk és az egészségügyi ellátók közötti partneri viszony felépítésére fókuszál, A szülők részvétele a csecsemő ellátásában a gyermek számára egy kiegyensúlyozottabb, elszigeteltségtől, stressztől védettebb környezetet biztosít a NIC-ban, egyben fokozza a szülők biztonságérzetét a gyermek hazaadása után is. Mindezek alapján – bár további vizsgálatok is szükségesek a hosszú távú kimenetel megítélése szempontjából – a FICare bevezetése fontos előrelépést jelenthet a neonatális ellátásban.

Probiotikumok hatékonysága a csecsemőkori kólika kezelésében

Effectiveness of Probiotics in Infant Colic Treatment

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

Az infantilis kólika leggyakoribb funkcionális gyermekgyógyászati kórképek közé tartozik: az 5 hónaposnál fiatalabb gyermekek 5–40%-ában rendszerint jól fejlődő, egészséges csecsemőknél jelentkezik (1). Nincs érdemi különbség a prevalenciában a nem, a terminus ideje, a táplálás módja között. Gyakorisága, ijesztő mivolta, a család életére tett hatása miatt ebben az életkorban az orvoshoz fordulás egyik fő oka: a gyermekorvos feladata az egyéb kórállapotok felismerése vagy kizárása, majd az evidenciákon alapuló terápiás lehetőségek bevezetése.

Mikor beszélünk csecsemőkori kólikáról?

Egy, 8690 panaszmentes és infantilis kólika miatt vizsgált csecsemő viselkedését leíró vizsgálat szerint az első hat hétben az átlagos sírási idő 117–133 perc, mely a 10–12. hétre napi 68 percre csökken, bár a gyermekek között nagy különbségek lehetnek (2). Nehéz határvonalat húzni az egészséges csecsemő sírása és a kóros állapotok között, ezért pontos definíció írja körül a jelenséget. A funkcionális gastrointestinalis kórképek rendszerezésére szolgáló Roma IV. kritériumok szerint (3) azon öt hónaposnál fiatalabb csecsemők esetén beszélünk infantilis kólikáról, akiknél hét napból legalább három napon át három óránál hosszabb ideig tartó, a vizsgáló számára különösebb okkal nem magyarázható excesszív sírás jelentkezik, gyakran az esti, éjszakai órákban.

Csecsemőkori kólika – egyéb betegség?

A csecsemőkori kólika diagnózisa az egyéb kórállapotok (pl. fertőzés, táplálékallergia, reflux-betegség, átmeneti laktázhiány) kizárása után állítható fel.

A pontos etiológia a mai napig ismeretlen. A feltételezett okok között szerepel a bél éretlensége, diszmotilitása, a bélflóra rendellenessége, a fokozott gázképződés következtében kialakuló bélfeszülés, a táplálékra adott hiperszenzitív válasz. Más vélemények alapján a betegség a viselkedészavarok közé tartozik, melynek megélésében fontos szerepe van a csecsemő-szülő kapcsolatnak is.

Terápiás lehetőségek csecsemőkori kólika kezelésében

Tekintettel arra, hogy a pontos etiológia nem ismert, oki terápia nincsen, így számos terápiás próbálkozás terjedt el a gyakorlatban. Szinte minden családban alakulnak ki szokások, melyek követése látszólag csökkenti a sírással töltött órák számát, azonban ezen megfigyelések (pl. a kocsikázás vagy a babakocsiban ringatás, zene, furcsa hanghatások) alapján természetesen terápiás javaslatot nem tehetünk: **valódi hatékonyságot csak több magas szintű evidenciával végzett vizsgálat vagy meta-analízis alapján lehet kijelenteni.**

Probiotikumok hatékonysága

Számos vizsgálat eredménye szerint az egészséges és a kólikában szenvedő csecsemő bélflórájának összetétele különböző, mely független oki tényező lehet a diszmotilitás, gázképződés, az emésztőszervi gyulladás kialakulásában. A *Lactobacillus* törzsek dominanciája megfelelő zsírsavösszetételhez vezet, a coliform törzsek visszaszorításával csökken a gázképződés (4). Egyes probiotikus törzsek használata során kolonizálódik a vastagbél, gátolja a pathgének szaporodását, stabilizálja a mucosa barrier működését, gyulladáscsökkentő hatású, jótékonyan befolyásolja a motilitást. Mindezen mechanizmusok valószínűleg hozzájárulnak a probiotikumok hatásosságához a kólika okozta tünetek enyhítésében. Egyre több adat ismert az egyes probiotikumok használatával kapcsolatban: a törzsek hatékonysága azonban eltérő. **A hatékonyságot meghatározott törzs meghatározott dózisával kell lemérni, az eredmények nem extrapolálhatók egyéb készítményekre.**

A ***Lactobacillus reuteri DSM 17938*** törzsének **hatékonyságát** számos vizsgálat bizonyítja. Több metaanalízis szerint mind a sírási idő, mind a sírásos epizódok száma csökkent, emellett az anya mentális státuszában is javulás következett be. Anabrees és munkatársai (5) három vizsgálat alapján végzett metaanalízisben 209, többnyire anyatejjel táplált kólikában szenvedő csecsemő esetében vizsgálták a *L. reuteri DSM 17938* hatékonyságát placebocsoporttal szemben. Az intervenció 7. napján a sírással töltött idő 50%-kal regrediált, az epizódok száma is csökkenést mutatott, az egyéb kezelések egy része elhagyhatóvá vált.

Mi magyarázza a *L. reuteri DSM 17938* hatékonyságát?

A *L. reuteri* hatásossága egyedi sajátosságainak köszönhető, **hatásmechanizmusa egyedülálló**. Egyik fontos jellemzője, hogy **szabályozza a gyomor-bélrendszer motilitását**. A gyomorürülés gyorsításával csökkenti a regurgitációs epizódok számát, a vékonybélben a transzportidő növekedésével hozzájárul a megfelelő felszívódáshoz, a vastagbél motilitásának optimalizálásával a széklet ürülését pedig elősegíti. Speciális **zsigeri fájdalomcsillapító hatását** az enteralis idegrendszer fő fájdalomcsillapító receptorainak (TRPV1) gátlása révén éri el.

Egyedülálló **reuterin termelésének** köszönhetően csökken a patogének csíraszáma, **extracellular polymeric substances (EPS) termelése** – melyek elsősorban nagymolekulasúlyú összetett szénhidrátok –, elősegítik a bél mikrobióta jótékony fajtáinak szaporodását. Mindezek következménye a **dysbiosis helyreállítása**.

Több probiotikus törzs hatékonyságát is vizsgálták (hőkezelt *L. acidophilus*, a *Lactobacillus GG, Lactobacillus casei, L. rhamnosus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, L. acidophilus, B. infantis, L. bulgaricus*) azonban a vizsgálatok alapján nincs kellő bizonyíték ezen törzsek hatékonyságára (6).

A hatásosságon kívül fontos szempont a **biztonságosság** is. A *L. reuteri* egy anyatejből izolált *Lactobacillus* törzs, mely a vastagbélbe jutva kolonizálni képes. Hatékonyságát számos vizsgálat bizonyítja: ezen vizsgálatokban érett újszülöttek és koraszülöttek, immunszuprimált betegek is bevonásra kerültek. A vizsgálatok során mellékhatást nem észleltek, használatuk koraszülöttekben és immunkompromittált betegekben is biztonságos, szeptikus szövődmény nem ismert.

Összefoglalás

Az infantilis kólika kezelésében az első és legfontosabb a szülők megnyugtatása, a csecsemő-szülő kapcsolat ápolása, szükség esetén pszichoterápia alkalmazása. Emellett a különféle terápiás lehetőségek közül egyes probiotikus törzsek bizonyultak hatékonynak.

A legtöbb vizsgálat mind a hatékonyság, mind a biztonságosság vonatkozásában a *Lactobacillus reuteri DSM 17938* törzzsel történt (7), melyek alapján hatékonynak bizonyult csecsemőkori kólika kezelésében, használata biztonságos újszülöttek, koraszülöttek esetében is (8).

Irodalom

1. Hall B et al. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. J Paediatr Child Health 2012; 48:128-37
2. Clifford et al. Infant colic: empirical evidence of the absence of an association with source of early infant nutrition. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002 Nov; 156(11): 1123-8.
3. Zeevenhooven The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017 Mar; 20(1): 1–13.
4. Indrio et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. J Pediatr 2008; 152:801-6.
5. Anabrees et al. Probiotics for infantile colic: a systematik rewiew BMC Pediatrics, 2013.11.15.
6. Pärtty et al. (2015) Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG therapy and microbiological programming in infantile colic - a randomised, controlled trial. Pediatr Res. 78: 470–475.
7. Sung et al: Probiotics to Prevent or Treat Excessive Infant Crying Systematic Review and Meta-analysis JAMA Pediatr.

   doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2572
8. Sung et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018 Jan;141(1). pii: e20171811.

BioGaia®

Klinikailag igazolt hatékonyság

- ✓ **Kólika, bukás, székrekedés, gyomor- és bélrendszeri fertőzés, valamint antibiotikum-kezelés esetére**
- ✓ Az egyetlen ***Lactobacillus reuteri* Protectis®** tartalmú csepp
- ✓ **Anyatejből izolált,** a humánflóra részét képező élőflóra
- ✓ Biztonságos már **koraszülöttkortól**
- ✓ **Tejfehérje-, laktóz-, glutén-, színező- és adalékanyagoktól mentes**

„Az infantilis kólika tünetegyüttesének kezelésében a rendelkezésre álló hatóanyagok közül a **Lactobacillus *reuteri* Protectis®** hatékonysága a legmagasabb, A-szintű evidenciával igazolt."

Magyar Gyermekorvosok Társasága

Sorszám: 2019/O/7 Lezárás dátuma: 2019.04.17.

www.biogaia.hu

Szülés és a bábaság megjelenése a képzőművészetben II.

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

A szülés-születés ábrázolása jelentősen eltér az egyes kultúrkörökben.
A görög-római ábrázolások természetesen, gyakran anatómiai pontossággal, precizen mutatják be a szülési helyzetet, a szülő női pozíciót és a gyermek megjelenését. Az ábrázolt női testeket csak minimális lepel borítja, a segítők öltözete is csak egyszerű, szoknyaszerű lepel vagy tunika *(1. ábra)*.

1. ábra: Egy római kori dombormú képen szinte pontos ábrázolása a szülésnek . Az anya félig ülő- fekvő helyzetben van, felhúzott lábbal, kitárt csípő tartással, az ágyon és a segítő asszonyra támaszkodik. A kitoláskor a gyermek feje és a törzse jelenik meg

Az ókori római elefántcsont domborművön is szabályos szülési helyzet látható: a bába alacsonyabb ülő alkalmatosságon a gyermeket segíti a világra. Mögötte áldó kézmozdulattal áll egy fejkendős hölgy. Az anyát itt is segítő személy támasztja. A szülő nő bal kezével a segítő vállát fogja, míg jobb kézzel valamiféle ágba, botra kapaszkodik. A szereplők itt már tunikába öltöztek *(2. ábra)*.

2. ábra: Az ókori római elefántcsont dombormű

Az indiai domborművün a szülési kép hasonló az egyiptomi ábrázoláshoz, de a szülés maga nem látható, csak az anya, a segítők és a gyermeket fogadó személy. Mindenki felöltözve, redőzött ruhákban és nadrágban jelenik meg *(3. ábra)*.

3. ábra: Siddhartha Gauthama – Budha születése

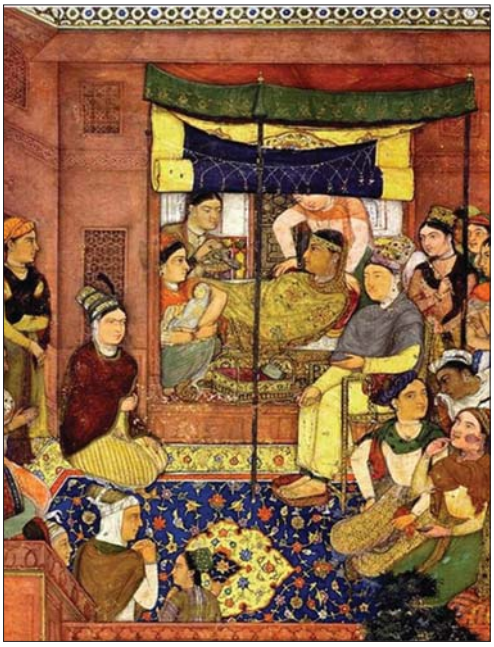
Középkori metszeten félig guggoló nő látható, aki kövekre támaszkodik. Ez a helyzet fiziológiai szempontból kedvező, de az érkező magzat fogadása illetve ennek helyzete kérdéses segítő nélkül. A felsőtest ruhával fedett, amely hátul felhajtott, a fejet zárt kendő fedi *(4. ábra)*.

4. ábra: A középkori szülési helyzet ábrázolása

Az El Pasóban talált kisméretű dombormű is guggoló helyzetű szülést ábrázol. A pozíció pontosan megfigyelhető bár az alkotás elnagyolt *(5. ábra)*.

5. ábra: Szülési dombormű

Az 1600-as évekből származó indiai királyi kódex Jahangir herceg születését ábrázolja, mely jelentős ünnepi alkalom volt. Az indiai uralkodócsaládba került perzsa hercegnő Mariam-uz-Zamani csak a fiú gyermek születése után került véglegesen, a háremből, az uralkodó, Muhammad Akbar feleségének státuszába. A férj és a rokonság külön, szőnyeggel elválasztott helységben várják az újszülöttet. Az anya mellett itt is három női segítő látható, előttük díszes bölcső, melybe fektetik a királyi gyermeket. Mindenki teljesen felöltözve díszes ruhákban, a gyermek is bepólyálva, csak az arca látszik a bába kezében *(6. ábra)*.



6. ábra: IV. Mughal indiai uralkodó születése (painting describing the scene of the birth of the 4th Mughal emperor of India, Jahangir)

7. ábra: A Makomed Islam kéziratból származó miniatúra Delivery illustration – Szülés bemutatása

Az időszámításunk utáni 1237-ből származó miniatúrán a szülésnél itt is csak a nők segédkeznek. A földön ülve várja a gyermeket a bába, a másik térdelő nőre támaszkodik az anya alacsony alkalmatosságon ülve. A férfi külön szobában kényelmes kereveten díszes párnán ülve várakozik, míg a hárem asszonyai várják parancsait. A szélső illusztrációkon írástudó vagy kádi, másik oldalon varázsló vagy jós, alul szerencsehozó madarat és egyéb segítséget hordozó női alakok láthatók *(7. ábra)*.

A középkorban a királyi szülés is rendkívül fontos esemény, melynek során csak a kitüntetett nemesi családok leszármazottai vehettek részt. A XVII. században a nyilvános királynéi szülés az utód azonosítására is szolgált, hiszen csak a fiú gyermek a trónörökös, és az élve született csecsemő számít csak eredményes szülésnek. Maga a szülés természetesen nem látható, de a boldog anya arcán fájdalmas kifejezés, bal oldalán a bába tartja a gyermeket és feltehetően háttal az orvos vagy pap , mellette álló nő fehér gyolcs kendővel várja a gyermeket. Háttérben a segítők és a földön egy tálban folyadék, mely lehet véres víz vagy a lepény. A szülés után az anya 18–40 napig visszavonulhatott és nyugalomban tölthette a gyermekágyas időt *(8. ábra)*.

8. ábra: Királyi szülés a középkorban

A felvilágosodás korában a szülés ábrázolása újra természetes, naturális valóságos formában jelenik meg, és mentes minden prüdériától. A női test és a magzat bemutatása kiemelt szerepet kap és a festő aprólékosan szinte filmszerűen mutatja meg a gyermek világra segítését. Az arcokon az öröm, boldogság és a fájdalom, megjelenítése is látható a képen.

A szülés naturális, részben allegorikus képe Francia festő alkotása 1800-as évek körül, aki Svédországban és Finn országban alkotott. A büszke apa a szülő nő bal oldalán. Jobb oldalon a bába, vagy egy idős tapasztalt asszony térdelő helyzetbe segít a szülésben. A hátul álló női alak tiszta vizet önt egy tálba, ő a Hygiene (Hygieia istennő) megszemélyesítője, és készül a megszületendő gyermek mosdatására. Az újszülött feje törzse és karjai már láthatók *(9. ábra)*.

9. ábra: A kép a Svéd Iconographic Collections Francia festők gyűjteményéből származik