

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

- Újszülöttkori autoimmun, átmeneti hyperthyreosis
- RSV-fertőzés megelőzése szívbeteg csecsemőkben – hazai tapasztalatok
- Egyéves biohasznaló infliximab terápia gyermekkori IBD-ben
- Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) gyermekkorban
- A gyermekkori medulloblastoma késői neurokognitív mellékhatásai
- Vásárhelyi művészet 1900–1990

Gyermekegyógyászat

„A rossz mit ember tesz, túléli őt,
a jó gyakorta sírba száll vele.”
(Shakespeare, Julius Caesar)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Kovács Tamás az MGYT főtktára

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
Sztríha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Túri Sándor
Várkonyi Ágnes
Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Velkey György
Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László
Balajthy András
Cseh Áron
Dérfalvi Beáta
Dezsőfi Antal
Dohán Judit
Erhardt Éva
Farkas András
Fogarasi András
Halász Zita
Harangi Ferenc
Hollódy Katalin
Katona Gábor
Katona Márta
Kiss Csongor
Kovács Ákos
Kovács Gábor
Kovács Lajos

ablonczyil@gmail.com
andrasbalajthy@gmail.com
cseh.aron@med.semmelweis-univ.hu
derfalvi.beata@med.semmelweis-univ.hu
dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
kodoju@gmail.com
eva.erhardt@aok.pte.hu
andras.farkas@aok.pte.hu
fog.andras@gmail.com
halasz.zita@gmail.com
harangi.ferenc@tmkormhaz.hu
katalin.hollody@aok.pte.hu
g.katona@t-online.hu
katona.marta@med.u-szeged.hu
kisscs@dote.hu
kovacs.akos@symposiumalapitvany.hu
kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu
kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu

Kovács Márta
Kovács Tamás
Kriván Gergely
Laki István
Mikos Borbála
Mogyorósy Gábor
Nemes Éva
Nyul Zoltán
Pászthy Bea
Szabó Miklós
Szabó Tamás
Tajti Zsanett
Tálosi Gyula
Tory Kálmán
Trethon András
Újhelyi Enikő
Vetró Ágnes

kovacsm@petz.gyor.hu
kovacst@med.unideb.hu
krivang@hu.inter.net
gyermektudo@gmail.com
borbala.mikos@gmail.com
mogyoros@dote.hu
enemes@dote.hu
zoltan.nyul@aok.pte.hu
paszthybea@gmail.com
szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
szabotamas@med.unideb.hu
tajtizsanett@gmail.com
talosigy@freemail.hu
tory.kalman@med.semmelweis-univ.hu
trethona@gmail.com
e.ujhelyi@gmail.com
vetro@gyjp.szote.u-szeged.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

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

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

E-posta:
info@semmelweiskiado.hu
gyermekgyogyszat@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

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

Grafika: Ángyán Gergő

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

Nyomta és kötötte: 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: Vásárhelyi művészélet 1900–1990 (lásd 127. oldal) című cikkhez.
Kurucz D. István (1914–1996): Gubások, 1945–1951, olajtempera, farostlemez,
Szépművészeti Múzeum, Magyar Nemzeti Galéria

NECROLOG

In memoriam Dr. Andrásófszky Barna 67

NEONATOLÓGIAI SAROK

Újszülöttkori autoimmun, átmeneti hyperthyreosis
Vass Laura dr., Tálosi Gyula dr. 69
Transient autoimmune hyperthyroidism in the neonate

INFÉKTOLÓGIAI SAROK

Szövődményes varicella?
Pék Tamás dr. 71
Complicated varicella?

HEPATOLÓGIA SAROK

Cytomegalovírus fertőzés és cystás fibrosis együttes előfordulása
Csizék Zsófia dr., Gyarmati Éva dr., Balogh Lília dr., Dezsőfi Antal dr. 72
Cystic fibrosis associated with cytomegalovirus infection

EKG-SAROK

Újszülöttkori arrhythmia és periodikus bradycardia
Mogyorósy Gábor dr. 75
Neonatal arrhythmia and periodic bradycardia

DERMATOLÓGIAI SAROK

A kard élén egyensúlyozva – juvenilis pemphigus vulgaris ritka esete
Hanyecz Anita dr., Világos Eszter dr., Tóth Gergely dr., Gyömörei Csaba dr., Gyulai Rolland dr., Harangi Ferenc dr. 77
A rare case of juvenile pemphigus vulgaris

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) gyermekkorban
Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr. 80
NAFLD in childhood

Dialíziskezelés szerepe a sürgősséget igénylő örökletes újszülöttkori anyagcserezavarok komplex kezelésében
Biró Erika dr., Szabó Tamás dr. 90
The role of dialysis in the complex management of inherited metabolic disorders requiring emergency treatment

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

RS-vírus-fertőzés megelőzése szívbeteg csecsemőkben – hazai tapasztalatok
Hidvégi Erzsébet Valéria dr. 97
Prevention of RSV infection in infants with congenital heart diseases – domestic observations

A gyermekkori medulloblastoma késői neurokognitív mellékhatásai
Szentes Annamária, Erős Nikolett, Kekecs Zoltán dr., Jakab Zsuzsanna dr., Török Szabolcs dr., Schuler Dezső dr., Hauser Péter dr., Garami Miklós dr. 103
Neurocognitive deficits among children with medulloblastoma

Egyéves biohasonló infliximab terápia biztonságossága és hatékonysága gyermekkori gyulladásos bélbetegségben (IBD)
Erős Adrienn dr., Cseh Áron dr., Müller Katalin dr., Béres Nóra dr., Boros Kriszta dr., Veres Gábor dr. 108
The safety and efficacy of one-year biosimilar infliximab therapy in pediatric inflammatory bowel disease

Barangolás egy ritka betegség világában: a cri du chat szindróma
Lengyel Anna dr., Pinti Éva dr., Bertalan Rita dr., Bajnóczky Katalin dr., Tóth Zsuzsa¹, Kiss Eszter, Fekete György dr., Haltrich Irén dr. 113
Wandering the World of Rare Diseases: Cri du Chat Syndrome

ESETISMERTETÉS

Újszülöttkori extracranialis vaszkuláris rendellenesség ritka manifestációja
Hornok Zita dr., Antali Péter dr. 119
An unusual case of a neonatal extracranial vascular anomaly (case report)

KONGRESSUSI BESZÁMOLÓ

Kongressusi beszámoló a 17. Európai Gyermekbőrgyógyász Kongresszusról
Harangi Ferenc dr. 124

Beszámoló az EAP (European Academy of Paediatrics) fiatal szekciójának megalakulásáról
Varga Norbert dr. 125

KÉPZŐMŰVÉSZET

Vásárhelyi művészet 1900–1990
Marosvölgyi Gábor 127

TALLÓZÓK

Összefügg-e mentális egészségünk az alvási szokásainkkal? (Csepregi Noémi) 76

Gyermekbőrgyógyászati bántalmazás és a későbbi életszínvonal kapcsolata (Muzslay Eszter) 79

Nozokomiális infekciók csökkenésének kapcsolata a bronchopulmonalis dysplasia fokával a neonatális intenzív ellátásban (Michélsz Fruzsina) 95

Cryptogen multifocalis ulcerosus sztenotizáló enteritis: irodalmi áttekintés (Tóbi Luca) 112

Az apelin bélkontrakcióval, az agy közreműködésével szabályozza a glükózanyagcserét (Muzslay Eszter) 118

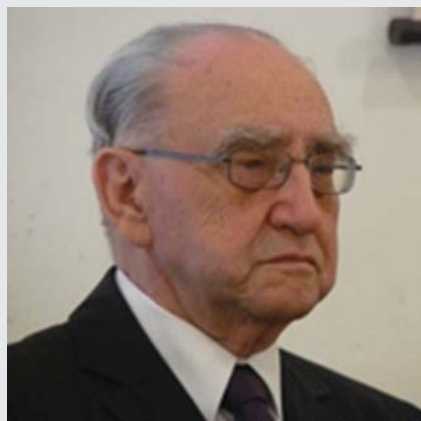
Lehetséges összefüggés a Helicobacter pylori fertőzés és krónikus tonsillitis, valamint a laryngopharyngealis reflux között (Vicz Annamária Eszter) 123

Infantil haemangioma miatt propranolol kezelésben részesült gyermekek kognitív funkció vizsgálata (Harangi Ferenc dr.) 126

In memoriam

Dr. Andrásófszky Barna

(1924. április 25. – 2018. február 20.)



1924-ben, az erdélyi Szilágynagyfaluban született. Édesapja körorvos volt, így fiatalon megismerte az orvosi hivatás szépségeit és nehézségeit. A kolozsvári egyetemen megkezdett orvosi tanulmányait Budapesten folytatta, ahol 1951-ben szerzett diplomát. Pályáját Sárovaron a belgyógyászati osztályon kezdte, majd Szombathelyen gyermekgyógyászként dolgozott.

1959. október 1-én került Mosdósra, ahol akkor egy 100 ágyas Gyermek-TBC Szanatórium működött, a Somogy Megyei Kórház kihelyezett osztályaként. 1963-tól 30 éven át vezette a közben önállóvá vált Mosdósi Tüdő- és Szív-kórházat.

A hazai tbc elleni sikeres küzdelem úttörője, a gyermek-tüdőgyógyász hálózat és szakorvosképzés megszervezője, több éven át a gyermekpulmonológiai szekció és a szakvizsga-bizottság elnöke. A régió (volt szocialista országok) nemzetközi gyermekpulmonológiai munkacsoportját Mosdóson 1975-ben szervezte meg, ennek is első elnökeként kimagasló tekintélyt és szakmai elismerést szerzett. Nemcsak a krónikus légzőszervi betegek gyógyításában, hanem a szakemberképzésben és továbbképzésben is a hazai gyermek-tüdőgyógyászat egyik legjelentősebb központjaként szerepelt irányítása alatt Mosdós. Ennek egyik példája, hogy itt alakulhatott meg 1977-ben a hazai Cisztás Fibrózis Munkacsoport, s adott helyt az éves értekezleteknek, valamint számos helyi, regionális és országos konferenciának. A hely szelleme a szakmai és a baráti kapcsolatokat nemritkán egy életre szólóan megerősítette!

Dr. Andrásófszky Barna – korát megelőző – korszerű szemléletét jól tükrözi, hogy a kórház 1985-től a gyermek- és felnőttpulmonológiai osztályok mellett általános belgyógyászati és kardiológiai osztályokkal folytatta működését. 1991-től az intézmény már Somogy Megyei Tüdő- és Szív-kórház néven működött. Az új elnevezéssel is kifejezésre jutott a korszerű szemlélet, a mellkasi betegségek egységes betegkövető ellátása.

1981-ben a Magyar Gyermekorvos Társaság Bókay-, 1992-ben a Tüdőgyógyász Társaság Korányi-díjait, 1993-ban a Gyermektüdőgyógyász Társaság Görgényi emlékérmét kapta. További kitüntetései: Munka érdemrend arany fokozata (1979), Gyermekért érdemérem (1981), Somogyért emlékérem (1990), Batthyány-Strattmann-díj (1999), Magyar Köztársasági Érdemrend Tiszti keresztje (2001), Magyar Érdemrend Középkeresztje (2014). 1998-ban Mosdós, 1999-ben Szilágynagyfalu község díszpolgára lett.

1993-ban a Magyar Egészségügyi Társaság alapító elnöke, 2003-tól örökös tiszteletbeli elnöke. E minőségében fáradhatatlanul tevékenykedett, és elévülhetetlen érdemeket szerzett a Kárpát-medence orvosainak és egészségügyi dolgozóinak összefogásáért. Nem múlhatott el egyetlen találkozó sem a népesedés, nemzetmegmaradás, nemzettudat egészséges szemléletformálására irányuló előadások nélkül!

A gyógyító munka mellett elhivatott nevelő volt. Kiemelt jelentőséget tulajdonított az önképzésnek, a közvetlen munkatársak továbbképzésének és a betegoktatásnak. Örökös szívügyének tekintette az egészségtan-oktatás széleskörű bevezetését. Állhatatosan hangoztatta, hogy már az óvodáskortól induló, folytonos, a hittant és erkölcsöt is magába foglaló, egyben környezettudatos, igazi EGÉSZSÉG-tan oktatás lehet egyedül hatékony, a testi-lelki egészség megőrzés felelősségére való nevelésben.

Példás életű családja, 8 unoka és egy dédunoka gyászolja, munkatársai, barátai, tanítványai és betegek nevében hálás szívvel búcsúzunk, tanítását követjük, emlékét megőrizzük.

Nyugodjék békében!

Gyurkovits Kálmán dr.



A megfelelő csecsemőkori táplálás elismerten...



...a gyermekkori obezitás preventív eszköze. A túlzott fehérjebevitel kapcsolatba hozható a korai gyors súlygyarapodással - ezáltal rizikófaktor a későbbi elhízásnak.^{1,2,3}



...az allergiaprevenció eszköze. Amennyiben az anyatejes táplálás nem biztosítható és a családban allergiás eredetű betegség előfordult, akkor igazolt hatékonyságú hypoallergén tápszer adása javasolt.^{4,5}

1. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age; follow-up of a randomized trial. Weber M¹, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group, Am J Clin Nutr. 2014 May;99(5):1041-51.

2. Effect of an α -lactalbumin-enriched infant formula with lower protein on growth J, Trabulsi,¹ R Capeding,² J Lebumfacil,¹ K Ramanujam,¹ P Feng,¹ S McSweeney,² B Harris,¹ and P DeRusso¹,* Eur J Clin Nutr. 2011 Feb; 65(2): 167-174.

3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA – diétás termékek, táplálkozás és allergiák tudományos testülete, NDA), 2014, Tudományos vélemény az anyatej-helyettesítő és az anyatej-kiegészítő tápszerek alapvető összetételéről. EFSA Journal 2014;12(7):3760.

4. von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI), a randomized double-blind trial. Allergy Clin Immunol 2003;111:533-540

5. H. Szajewska et al: Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. Curr Med Res Opin 2010; 26:423-37

Tájékoztató kizárólag egészségügyi szakemberek részére. Lezárás dátuma: 2018. január 12.

Újszülöttkori autoimmun, átmeneti hyperthyreosis

Transient autoimmune hyperthyroidism in the neonate

Vass Laura dr., Tálosi Gyula dr.

Csecsemő- és Gyermeosztály, Bács-Kiskun Megyei Kórház, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza (Igazgató: Svébis Mihály dr.)

E-posta: talosigy@gmail.com

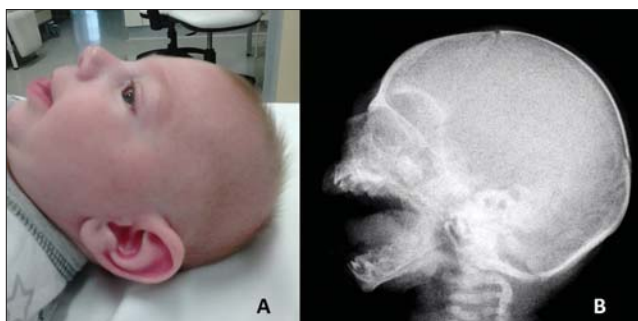
A congenitalis hyperthyroidismus jóval ritkább, mint a hypothyreoidismus, ugyanakkor az érintett újszülöttekben súlyos állapotot eredményezhet, amely szívelégtelenséggel járhat (1). További, súlyos következménye a craniosynostosis. Nem megfelelő kezelés mellett 10–20% körüli halálozással is járhat, míg a betegség hosszú távon mentális retardációt okozhat. Autoimmun congenitalis hyperthyreosis alakulhat ki a Graves–Basedow-kórban szenvedő anyák újszülöttjeiben. A transzplacen-

talisan átjutó pajzsmirigy stimuláló antitestek (TRAK) átmeneti, önbehatároló betegséget okoznak (1, 2).

Betegünk a mater I/1 terhességből 34. gestációs héten 1800 g-mal meconiumos magzatvízből, Apgar 9–10 értékkel született sectio caesareával. A császármetzés indikációja kifejezett magzati tachycardia, IUGR, oligohydramnion, fenyegető intrauterin asphyxia volt. Anyai anamnézisben Letrox pótlás szerepelt. Primer ellátást követően a NIC részlegre került koraszülöttsége, légzés- és táplálási zavara miatt. Már az elsődleges ellátás során feltűnő volt a microcephalia (fejkörfogata 28 cm), az összecsontosodott nagykutacs és a facialis dysmorphism (1A és 1B ábra). Légzéscsökkentés miatt átmenetileg nazális BiPAP légzéstartogatást igényelt. Az anyával való találkozás során feltűnő volt az anyai endokrin ophtalmopathia. Mater anamnézisében gyógyszerrel nem kontrollálható Graves–Basedow-kór állt, emiatt 2000-ben totális thyroidectomia történt, azóta L-thyroxin szubstitúciót kap. Az anyai anamnézis, illetve a koraszülöttnél észlelt tachycardia és a kutacs korai csontosodása miatt felmerült az újszülöttkori, autoimmun, átmeneti hyperthyreosis lehetősége.

Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok ezt alátámasztották (1. táblázat).

Thiamazole (Methothylin®) + propranolol kezelést kezdtünk. A csecsemő vérképét, májfunkcióját többször ellenőriztük a Metothylin kezelés alatt, abban eltérést nem észleltünk. A béta-blokkoló kezelést 2 hét, a thiamazole terápiát 8 hét után tudtuk leállítani, a pajzsmirigy funkció lassú normalizálód-



1. ábra: Congenitalis hyperthyreosisos újszülött fényképe és koponya röntgenképe. Az rgtg-képen a koponyacsontok közti varratok felismerhetők, de túlnyomórészt elcsontosodottak, a kutacsok alig beazonosíthatóak. A fényképet a szülő hozzájárulásával közöljük.

1. táblázat: Congenitalis hyperthyreosisos csecsemő pajzsmirigyfunktions értékeinek és kezelésének változása. TSH: thyreoidea stimuláló hormon, FT-4: szabad thyroxin, TRAK: TSH receptor antitest

Dátum	TSH (mU/l)	FT-4 (pmol/l)	TRAK (IU/l)	Terápia
2017.08.01	0,03	95,7	20,5	Metothylin 3 x 0,5 mg, Propranolol 3 x 0,5 mg
2017.08.07	0,01	24,1	-	Metothylin 2 x 0,5 mg, Propranolol 2 x 0,5 mg
2017.08.15	-	11,3	-	Metothylin 1 x 0,5 mg, Propranolol elhagyjuk
2017.08.23	-	10,8	-	Metothylin kezelést abbahagyjuk
2017.09.05	0,01	21,9	5,9	
2017.09.12	0,01	24,7		Metothylin 1x 0,25 mg visszkapja emelkedő FT-4, illetve még magas TRAK miatt
2017.09.26	-	11,4		Metothylin kezelést újra abbahagyjuk
2017.10.10	0,9	6,2		



dása mellett (1. táblázat). Fejkörfogata 3 hónapos korára 33 cm-re nőtt. Folyamatos fejlődésneurológiai és a craniosynostosis gyanúja miatt idegsebészeti utánkötés alatt áll. Neurológiai lemaradása nincs, fejkörfogat növekedése egyenletes, emiatt egyelőre idegsebészeti beavatkozás nem vált szükségessé.

A TRAK a Graves–Basedow-kóros anyák 1–5%-ban jut át patogén mennyiségben a placentán. A kialakuló magzati-újszülöttkori kórkép gyakorisága 1:25 000–50 000 (2). Az in utero thyreotoxicosis a második trimeszterben jelentkezik, amikor a magzati TSH-receptor érzékeli a TSH mellett anyai TRAK-ot is (1). A prognózis függ a hyperthyreosis aktivitásától. Intrauterin életkorban a pajzsmirigy megnagyobbodása, csontmagvak korai csontosodása, tachycardia, arrhythmia, magzati szívelégtelenség,

méhen belüli növekedési elmaradás (IUGR) alapján merülhet fel, a kórállapot fokozza a koraszülés rizikóját.

Kezelése: thiamazole 0,5-1mg/kg vagy propylthiouracil 5–10 mg/kg dózisban, vagy nagy adag jód (pl. Lugol oldat 3x1 csepp), illetve propranolol 2 mg/kg/nap. Az intravénás immunglobulin kezelés megrovidíti a kórlefolymást. Az autoantitestek kb. 3 hónap alatt ürülnek ki a csecsemőből.

Irodalom

1. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, et al. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res.* 2006;65(5):235-42.
2. Kurtodlu S, Özdemir A. Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. *Turk Pediatri Ars.* 2017; 52(1):1-9.

Útravaló tudnivaló

- Graves–Basedow-kórban szenvedő vagy amiatt pajzsmirigyeltávolításon átesett anyák gyermekeinél gondolni kell az újszülöttkori hyperthyreosis lehetőségére, amelyet a placentán átjutó, pajzsmirigyet stimuláló ellenanyagok okoznak.
- A kórkép önbehatároló, de a magzati és újszülöttkorban veszélyes lehet, fontos az időben megkezdett kezelés.
- A kórállapot súlyos következménye lehet a craniosynostosis.

Tesztkérdések

1. Melyek a congenitalis hyperthyreosis fő tünetei?

- a) Elhúzódo icterus, bradycardia, aluszékonyság.
- b) Tachycardia, arrhythmia, méhen belüli növekedési elmaradás.
- c) A hyperthyreosis tünetmentesen zajlik.

2. Mi okozza a Graves–Basedow-kóros anyák újszülöttjeinek a hyperthyreosisát?

- a) A placentán átjutó anyai thyroxin és trijód-thronin.
- b) A placentán átjutó anyai TSH.
- c) A placentán átjutó anyai pajzsmirigy-stimuláló antitestek (TRAK)

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



Balázs Judit, Miklósi Mónika (szerk.)

A gyermek- és ifjúkor pszichés zavarainak tankönyve

Fogyasztói ára: 4960 Ft ■ Legendus ára: 3970 Ft ■ e-könyv ára: 1980 Ft

Megvásárolható kedvezményes (Legendus) áron a Legendus és az EOK Könyvesboltban, illetve megrendelhető honlapunkról:

www.semmelweiskiado.hu



Szövődményes varicella?

Complicated varicella?

Pék Tamás dr.

Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Gyermekinfektológia

E-posta: pek.tomi@gmail.com

Esetleírás

2017 őszén egy kétéves gyermeket utaltak osztályunkra bárányhimlő és skarlát diagnózisokkal. Előzményi adataiból kiemelendő, hogy recidív obstruktív bronchitisek miatt tartósan inhalatív kortikoszteroid és leukotrién-antagonista kezelésben részesült. A kisdednek felvétele előtt 5 nappal láza jelentkezett, típusos varicellás eruptiókat kb. 1 nappal későbbtől észlelték. A lázas állapot harmadik napján háziorvosi vizsgálat során málnanyelvet, conjunctivitist és belövellt torokképleteket észlelték, ezért scarlatina gyanúja okán – amoxicillin/klavulánsav kezelést kezdtek. Az alkalmazott terápia mellett is több mint 24 órán keresztül perzisztáló láz, általános állapotában bekövetkezett hanyatlás miatt utalták osztályunkra. Felvételekor a lázas, elesett állapotú, nyöszörgő gyermeknél zajló varicella mellett scarlatiniform rasht, glossitist, conjunctivitist észleltünk. Felvételi laboratóriumi eredményéből leukocytosis (16,7 G/l), anaemia (100 g/l), emelkedett GPT (110 U/l), CRP (241 mg/l) és procalcitoninszint (4,76 ng/ml) volt kiemelhető. Vizeletüledék-vizsgálat 11 fehérvérsejtet mutatott látóterenként. Bakteriális szuperinfekció lehetősége miatt a mikrobiológiai mintavételeket követően cefazolin adását kezdtük, melyet egy nappal később clindamycinnel egészítettünk

ki. Új keletű légúti tünetek miatt parenterális acyclovir kezelést kezdtünk, melyet a három nappal később történt negatív mellkasröntgen tükrében felfüggesztettünk. Hemokultúrákból baktérium nem tenyésztett ki. Az alkalmazott terápia mellett továbbra is perzisztáló lázat észleltünk, kontroll laboratóriumi eredményeiben fehérvérsejtszáma átmeneti csökkenést követően ismételtelen emelkedett, emellett egyre kifejezettebb anaemia jelentkezett (83 g/l), CRP értéke átmeneti csökkenést követően 150 mg/l körüli értéken stagnált. Observációnk negyedik napjára (a betegség elejétől számított 9. napra) kifejezett tenyéri-talpi erythema és duzzanat jelentkezett. Kawasaki-szindróma gyanúja miatt szív-ultrahangvizsgálat történt, mely pericardialis folyadékot, valamint a bal a. coronaria közös szakaszán 3–4 mm-es aneurysmát írt le, mely a feltételezett kórismét megerősítette. A gyermek az IVIG kezelést követően prompt láztalanná vált, állapota sokat javult, kontroll laboratóriumi eredményeiben a fehérvérsejtszám, hemoglobinszint, emelkedett akut fázisok normalizálódása mellett thrombocytosis jelent meg. Kurrens varicella okán acetilszalicilsav kezelés kezdetben (nagyjából három hétig) ellenjavallt volt, ezért gyulladáscsökkentőnek naproxen kezelést indítottunk. A pár héttel később történt kontroll szív-ultrahangvizsgálat kóros eltérést már nem talált, a gyermek gyógyult. A Kawasaki-betegség bőrtünete keltette látvány megtévesztésig hasonlíthat a Gram-pozitív coccusokkal felülfertőzött bárányhimlőt jellemző (scarlatiniform) elváltozásra. A helyes diagnózis megállapításához a klinikai kép egészének (egyéb belszervi eltérések és a vizsgálati eredmények) értékelése szükséges.

Útravaló tudnivaló

- A Kawasaki-betegség egy – ezidáig – ismeretlen eredetű vasculitis.
- Fő tünetei a láz, cervicalis lymphadenopathia, conjunctivitis, cheilitis, málnanyelv, kiütés, tenyéritalpi erythema/duzzanat.
- Laboratóriumi vizsgálatok során vérképteltéréseket, emelkedett akut fázisokat, esetleg enyhe hepatitist, valamint steril pyuriát észlelhetünk.
- A betegség legsúlyosabb szövődménye a coronaria ectasia/aneurysma, mely a betegség kezdete után minimum 1 héttel alakulhat ki.
- Kezelésében az intravénás immunglobulinok, valamint az acetilszalicilsav játszanak szerepet.

Tesztkérdések

1. Az alábbiak közül melyik lehet Kawasaki betegség tünete:

- a) kétoldali non-purulens conjunctivitis
b) talpi duzzanat

- c) különböző morfológiájú kiütés
d) cheilitis
e) mindegyik

Cytomegalovírus fertőzés és cystás fibrosis együttes előfordulása

Cystic fibrosis associated with cytomegalovirus infection

**Csizek Zsófia dr.¹, Gyarmati Éva dr.²,
Balogh Lídia dr.¹, Dezsőfi Antal dr.¹**

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

² Heim Pál Gyermekkórház, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

E-posta: dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu

Jelen cikkünkben két betegség együttes előfordulását, diagnózisok felállítását szeretnénk bemutatni.

A három hónapos csecsemőt hepatopathia (direkt hyperbilirubinaemia, emelkedett transzamináz-szintek, hypalbuminaemia) miatt vizsgáltuk Klinikánkon. A csecsemő zavartalan várandósságból, 36. gesztációs héten, per vias naturales született 2180 grammal, 9/10-es Apgar-státuszban. Perinatalis adaptációja zavartalanul zajlott, születését követően koraszülöttsége és kis súlya miatt rövid időn keresztül inkubátorban adaptálódott. Újszülöttkori icterusa fototerápiát nem igényelt. Első élethónapjában anyatejes táplálás mellett súlya szépen gyarapodott.

Panaszai két hónapos korában kezdődtek, amikor súlygyarapodása elmaradt, majd testszerte oedemássá vált és bőrén erythémás papulovesiculák jelentek meg (1. ábra). Ekkor került felvételre a Heim Pál Gyermekkórházba, ahol felvételét követően laborvizsgálatokkal jelentős anaemia (Hgb: 62 g/l,

Htc: 20%), hypalbuminaemia (15,8 g/l) és hypo-proteinaemia (szérum összfehérje: 28,8 g/l) igazolódott. Vörösvérsejt transzfúziót és albuminpótlást követően állapota javult. Bőrgyógyászati konzílium cinkhiányt, acrodermatitis enteropathicát véleményezett bőrtünetei hátterében, per os cinkpótlást és lokális terápiát javasolt (szérumcinkszint: 7,7 $\mu\text{mol/l}$). Az elvégzett képalkotó vizsgálatok (hasi ultrahang, natív hasi röntgen, koponya-ultrahang) kórosat nem igazoltak. Vírusszerológiai vizsgálatok során (hepatitis-A, -B, -C, cytomegalovírus, Epstein-Barr-vírus, humán herpesvírus-6, -7) cytomegalovírus (CMV) IgG pozitivitáson kívül egyéb eltérést nem láttak. Immunfenotípus vizsgálattal (flow cytometria perifériás vérmintából) immunhiányra utaló állapot nem igazolódott. Ápolásának második hetében icterusossá vált, acholiás lett széklete. Ekkor laborvizsgálatban direkt hyperbilirubinaemia (szérumbilirubin: 74 $\mu\text{mol/l}$, direkt bilirubin: 64,0 $\mu\text{mol/l}$) volt látható. Az ezt követően elvégzett BRIDA vizsgálat epeelfolyás zavarára utalt.

Klinikánkra a hepatopathia további kivizsgálása céljából érkezett. Felvételekor súlya 3 percentil alatti, icterusos bőre és acholiás széklete volt, bőrtünetei pedig jelentősen halványodtak a korábbiakhoz képest (2. ábra). Laboratóriumi vizsgálatokban direkt hyperbilirubinaemiát és emelkedett transzamináz-értékeket találtunk (szérumbilirubin 75 $\mu\text{mol/l}$, direkt bilirubin 45 $\mu\text{mol/l}$, ALP: 373 U/l, GOT: 93 U/l, GPT: 78 U/l, GGT: 286 U/l), valamint



1. ábra: Esetünkben kezdetekben az egyik vezető tünet az erythémás papulovesiculák megjelenése volt. Ennek közvetlen hátterében cink hiányállapot igazolódott. Acrodermatitis enteropathica (Heim Pál Kórház)



2. ábra: Acholiás széklet (I. Sz. Gyermekklinika)



a korábbiakhoz viszonyítva már magasabb albuminszintet (31 g/l). A vizsgálati protokollunk szerint megkezdjük kivizsgálását, melynek részeként további vírusserológiaiakat (herpes simplex-1, -2, rubeola, Toxoplasma gondii, varicella zooster, parvovírus B19 és ismételt CMV), alfa-1-antitripszin, pajzsmirigyműködést és ammóniaszint-mérést, verejték-NaCl-tesztet végeztünk. Ezen túlmenően autoimmunpanelt (szervspecifikus autoantitestek) és szelektív anyagcsere-vizsgálatokat (aminoacilkarnitin-profil, vizelet-szervessav, szérum- és vizelet-aminosav, szérumlaktát és -piruvát, glükocerebrozidáz vizsgálat) kértünk a képalkotó vizsgálatok (baby-gram röntgenfelvétel, hasi ultrahang vizsgálat) és szemészeti vizsgálat mellett.

A kivizsgálás során a szérumból CMV IgM, illetve CMV-PCR pozitivitás igazolódott (kópiaszám: 656 kópia/ml). A verejtékvizsgálat 104 mmol/l NaCl értéket mutatott, mely többszöri ismétlést követően is meghaladta a normál érték felső határát. Ennek megfelelően cystás fibrosis (CF) irányába genetikai vizsgálatot indítottunk, mely során a delta F508 és a G542X gén heterozigóta mutációja igazolódott. Ezek alapján a neonatalis cholestasis háttérében a CMV-fertőzésen kívül a CF is állhatott.

A CF az egyik leggyakoribb genetikai betegség, mely autoszomális recesszív módon öröklődik, a CFTR gén mutációja okozza, leggyakrabban mintegy 70%-ban a delta F508 mutáció áll a háttérben. Jellemzősége a külső elválasztású mirigyek működésének zavara. Klinikumát tekintve elsősorban a légzőrendszert, valamint az emésztőrendszert érinti más szervek mellett. Újszülöttkorban meconiumileust, meconiumdugó szindrómát és elhúzódó icterust okozhat. Nagyobb gyermekeknél krónikus felső – és alsó légúti tünetek, orrpolyposis, bronchiectasia, recidiváló pancreatitis, hepatopathia, gyakori fertőzések (pseudomonas) fordulnak elő, majd szövődményként többek között tüdőfibrosis, cor pulmonale, diabetes mellitus,

steatosis hepatitis, biliaris cirrhosis, infertilitás és osteoporosis fordulhat elő (1).

A CF következtében az esetek mintegy 1/3-ában alakul ki májérintettség, vagyis CFLD (cystic fibrosis liver disease). A CFLD definíciója nem egységes a szakirodalomban. Amerikai irányelv alapján CFLD-ről beszélhetünk cirrhosis és portális hypertonia esetén, vagy a transzaminázok perzisztáló emelkedése, steatosis hepatitis, fibrosis vagy akár cholangiopathia előfordulása esetén 2. Az európai ajánlás alapján a következő tünetekből 2 együttes megléte esetén áll fent CFLD: fizikális vizsgálat során eltérés (hepatomegalia, splenomegalia), emelkedett transzamináz értékek (12 hónap alatt min. 3 alkalommal), kóros hasi ultrahang, májbiopsia során kimutatható elváltozás (1. táblázat) (3). Gyakran figyelhetők meg intermittálóan emelkedett transzamináz értékek (befolyásolja a táplálkozás, gyógyszerek, infekciók), de a legtöbb esetben nem vezet CFLD-hez.

Korai diagnózisa nem egyszerű, rendszeres fizikális, biokémiai és képalkotó vizsgálatok (hasi UH) szükségesek. A CFLD mortalitása 2–3% (CF-ban legmagasabb a cardiorespiratoricus mortalitás 81,5%).

A CMV a herpesvírusok családjába tartozik, cseppfertőzéssel terjed, az egyik leggyakrabban előforduló vírus infekció csecsemőknél. Congenitalis és perinatalis formája egyaránt ismert. Tünetekkel azonban ritkán, az összes eset mintegy 10%-ban jár (4). A lakosság 90%-a serdülőkorra átesik a fertőzésen. Tünetei közé tartozhat encephalitis, retinitis, pneumonia, gastroenteritis, hepatitis. Gyógyszeres terápiaként antivirális szerek, a gancyclovir és a valgancyclovir állnak rendelkezésünkre (5).

Fontos kérdés, hogy tulajdonképpen mikor is kell alkalmaznunk gyógyszeres terápiát? Jelenlegi ajánlások alapján CMV-fertőzést akkor kell kezelünk antivirális szerrel ha symptomás congenitalis fertőzésről vagy immunuszupprimált gyermek fertőzéséről van szó. Ez esetekben 5 mg/tskg/12 h dózissal javasolt gancyclovir adása intravénásan vagy valgancyclovir 16 mg/tskg/12 h per os, szoros vérkép kontroll mellett, mivel neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát is okozhat (5).

1. táblázat: I. Sz. Gyermekklinikán készült laborvizsgálatok felvételi és emissziókor. A neonatális cholestasist okozhatta a CMV és CF egyaránt esetünkben. A CF-ban gyakran előfordulnak emelkedett transzamináz értékek, a CFLD korai diagnózisa céljából azonban fontos a rendszeres kontrollvizsgálat.

	Felvétel	Emisszió
Szérumbilirubinszint	75 µmol/l	76 µmol/l
Direkt bilirubinszint	45 µmol/l	45 µmol/l
GOT	93 U/l	94 U/l
GPT	78 U/l	50 U/l
GGT	286 U/l	436 U/l
ALP	373 U/l	330 U/l

Diszkusszió

Esetünkben a hepatopathiát a CMV-fertőzés és a CF önmagukban is okozhatták volna, de azt gondoljuk, hogy a két betegség együttes megléte okozta a tünetek súlyosságát. Fontos, hogy kizárjuk az összes lehetséges diagnózist hiszen egy betegnek egyszerre akár több betegsége is lehet.

CF esetén nem feltétlenül fordul elő a perinatalis anamnézisben meconiumileus, az esetek csupán



25%-ban (6). Gondolni kell rá elhúzódó, neonatalis cholestasis, hepatopathia esetén is. Esetünkben gancyclovir terápiát alkalmaztunk, melyet követően a kontroll laborvizsgálatok során CMV nem volt már kimutatható a szérumban. A CF komplex terápiáját is megkezdtük, majd stabil általános állapotban 3 és fél hét után emittáltuk a csecsemőt. A CMV infekciót eradikáltuk, azonban a cystás fibrosis miatt szoros kontrollt igényel a továbbiakban (2. táblázat) (7).

2. táblázat: CFLD jellemző tünetei az európai ajánlás szerint (Debray et al 2011)

Hepato-, splenomegalia
Emelkedett transzamináz-szintek (12 hónap alatt min. 3 alkalommal)
Kóros hasi ultrahang
Májbiopsia során elváltozás

Útravaló tudnivaló

- Neonatalis cholestasist okozhat CF és CMV egyaránt.
- A CF esetén a betegek 1/3-ában alakul ki májérintettség, CFLD.
- A CMV-fertőzések mintegy 10%-a jár tünetekkel.
- CMV-fertőzés esetén antivirális terápiát alkalmazunk symptomás congenitalis fertőzés vagy immun-szupprimált gyermek fertőződés esetén.

Irodalom

1. Veres G, Kovács L: Cisztás fibrosis. Gyermekgyógyászati Útmutató, 2006.
2. Flass, Thomas, and Michael R. Narkewicz. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2013; 12.2: 116-124.
3. Debray, Dominique, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. Journal of Cystic Fibrosis 2011; 10:S29-S36.
4. Tulassay T: Klinikai Gyermekgyógyászat, Medicina, Budapest, 2016.
5. Kadambari S, et al. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early human development 2011; 87.11: 723-728.
6. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, De Lisle RC, Lewindon P, Lichtman SM, Sinaasappel M, Baker RD, Baker SS, Verkade HJ, Lowe ME, Stallings VA, Janghorbani M, Butler R, Heubi J. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 41(3):273-85.
7. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Cystás fibrosizról, Készítette: A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium, 2009.

Tesztkérdések

1. CFLD-re a következő állítás igaz:

- a) CF esetén mindig kialakul
- b) minden alkalommal emelkedett transzaminázok jellemzik
- c) hepatosplenomegaliával járhat
- d) kóros hasi UH feltétele a diagnózisnak

2. CF diagnózisát felállíthatjuk:

- a) genetikai vizsgálattal
- b) verejtékteszt elvégzésével
- c) meconiumileus esetén
- d) a+b+c együtt szükségesek a kórkép alátámasztásához

3. CMV-fertőzés esetén antivirális terápiát alkalmazunk:

- a) CMV IgM-pozitivitás esetén
- b) tüneteket okozó fertőzés esetén
- c) 1 éves kor alatt
- d) transzplantált gyermek fertőződése esetén

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

Újszülöttkori arrhythmia és periodikus bradycardia

Neonatal arrhythmia and periodic bradycardia

Mogyorós Gábor dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvosi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermek Belgyógyászati Nem Önálló Tanszék, Debrecen (Igazgató: Balla György dr.)
E-posta: mogyoros@med.unideb.hu

Esetismertetés

A kétnapos újszülött 36. gesztációs hétre, 3310 grammal, Apgar 10/10 státusban, per vias naturales született.

Már intrauterin észlelték arrhythmiáját. Születését követően, kétórás korában enyhe tachypnoé és arrhythmiát észleltek, ezért vitium gyanúja miatt került átvételre intézetünkbe 4 óras korában. Felvételekor a kielégítő általános állapotú újszülöttnél enyhe tachypnoé és arrhythmias szívműködést észleltünk. A szaporább légzésen kívül egyéb de-

kompenzációra utaló tünetet, cyanosist nem láttunk. Az EKG-regisztrátumon pitvari extrasystolákat észleltünk aberráns átvezetéssel (1. ábra). Echokardiográfiával még nyitott ductus arteriosust és foramen ovale apertumot diagnosztizáltunk.

Másnap reggel az egyébként jó általános állapotú újszülöttnél 80/perc bradycardiát észlelt az osztályos orvos. EKG-felvételt készített, mely a 2. ábrán látható.

Az EKG regisztrátumon a T hullámok kezdeténél blokkolt átvezetésű pitvari extrasystolákat látunk. A pitvari extrasystole túl korán érkezik az atrio-ventricularis csomóhoz, azt még refrakter fázisban találja, ezért nem tud átvezetődni. A következő sinus ingerület viszont a pitvari izomzatot találja refrakter fázisban ezért az ingerület nem terjed rá a pitvarokra és így kimarad egy sinus ütés. Az eredmény bradycardia lesz. A jelenség jóindulatú, kezelést nem igényel.

Blokkolt pitvari extrasystolék által okozott bradycardia

A blokkolt pitvari extrasystolia okozta bradycardia csak átmeneti és nem okoz cardialis dekompenzációt (1).

Ritkán a pitvari extrasystolia paroxysmalis supra-ventricularis tachycardiát provokálhat, ezért nyugós, sápadt, tachycardiás (>180/perc) újszülöttnél gondolni kell rá. Nagyon ritkán a pitvari extrasystole hátterében pitvari tágulat, szívtumor állhat, ezért érdemes kardiológus segítségét igénybe venni a kivizsgálásban (1).

Újszülöttkorban a normális szívfrekvencia 90–160/perc. A 80/perc frekvencia nem feltétlen kóros, de EKG készítése ajánlott. Cerebrális oedema, hypoxia okozhat sinus bradycardiát. Je-



1. ábra: Aberráns átvezetésű pitvari extrasystole. A pitvarból kiinduló ectopiás ingerület (vörös nyíl) blokkolódik az egyik Tawara-száron és a kamra aberráns úton depolarizálódik (széles QRS).



2. ábra: Blokkolt pitvari extrasystolék (vörös nyíl). A pitvarból kiinduló ectopiás ingerület blokkolódik a refrakter fázisban levő AV-csomónál. A zöld nyíl átvezetett pitvari extrasystolét mutat.



Ien esetben a T-hullámon lévő, eltérő morfológiájú P-hullámok blokkolt pitvari extrasystoliára utalnak. Advanced típusú II. fokú AV-blokk esetén minden második-harmadik P-hullám vezetődik át, de a P-hullámok morfológiája azonos. III. fokú blokk esetén a P és a QRS között nincs kapcsolat, a P-R távolság random változik.

Irodalom

1. Larmay HJ, Strasburger JF. Differential diagnosis and management of the fetus and newborn with an irregular or abnormal heart rate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 1033-1050.

Útravaló tudnivaló

- Újszülöttkorban hypoxia, cerebralis oedema, advanced II. fokú vagy III. fokú AV-blokk és blokkolt pitvari extrasystolia okozhat bradycardiát.
- A blokkolt pitvari extrasystolia okozta bradycardia csak átmeneti és nem okoz kardiális dekompenzációt.
- Ritkán a pitvari extrasystolia paroxysmalis supraventricularis tachycardiát provokálhat, ezért nyugós, sápadt, tachycardiás (>180/perc) újszülöttnél gondolni kell rá.

Tesztkérdések

1. Az alábbiak közül egy dolog nem okoz bradycardiát

- a) I. fokú AV-blokk
- b) Hypoxia
- c) III. fokú AV-blokk
- d) Blokkolt átvezetésű pitvari extrasystolék
- e) Cerebralis oedema

2. Újszülöttkorban mennyi a normális szívfrekvencia?

- a) 90–160/perc
- b) 60–100/perc
- c) 160–180/perc
- d) 100–220/perc
- e) 50–80/perc

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

TALLÓZÓ

Összefügg-e mentális egészségünk az alvási szokásainkkal?

Sleep Patterns and Mental Health Correlates in US Adolescents

Jihui Zhang, Diana Paksarian, Femke Lamers, Ian B. Hickie, Jianping He, Kathleen Ries Merikangas (J Pediatr 2017;182:137-43).

Csepregi Noémi

E-posta: no.csepregi@gmail.com

Az alvásnak kritikus szerepe van a növekedés és fejlődés folyamatában és az egészség megőrzésében. A 14–17 éves korosztály számára ajánlott napi alvásmennyiség 8–10 óra. Több kutatás igazolta, hogy az elmúlt években az átlagos alvással töltött idő csökkent a fiatalkorúak körében. Az elégtelen alvásmennyiség vélhetően összefüggést mutat mind a fizikai, mind a mentális egészséggel. Ismert tény, hogy az elégtelen, nem pihentető alvás, a rövid alvási időtartam és az inszomnia is hangulati és viselkedési zavarokhoz, csökkent iskolai teljesítményhez, szerhasználatához és fokozott szuicid kockázathoz vezethet. Az alvás és a mentális egészség összefüggéseinek azonban számos aspektusa tisztázatlan. Egy friss kuta-

tás, mely 10 123 amerikai tinédzser alvási szokásait vizsgálta, ezekre kereste a választ.

A kutatás eredményei szerint a korai fekvés (22:00 előtt) csökkenti a szuicidalitás rizikóját. A 22:30 utáni ágyba kerülés és a hangulatzavarok, viselkedészavarok, dohányzás, csökkent fizikai és mentális egészségesség érzése között szignifikáns összefüggést találtak. Ugyanez a rizikó fennáll azoknál is, akik hét közben átlagosan 7 óránál kevesebbet, valamint akik hétfévente legalább 2 órával többet alszanak, mint hétköznapiokon.

Az ok-okozati összefüggések azonban továbbra sem egyértelműek. A különböző alvászavarok okozhatnak ugyan mentális problémákat, de ugyanúgy lehetnek egy már meglévő betegség korai tünetei is. Az inszomnia vagy hiperszomnia például egyaránt lehet a depresszió bevezető tünete, az alvási szokások hirtelen változása pedig akár egy mániás epizód kezdetét is jelentheti bipoláris depresszióban. Az eredmények tükrében a korai intervenció segíthetne a pszichiátriai betegségek kialakulásának megelőzésében vagy a már kialakult kórkép korai felismerésében és kezelésében.

A felmérés során egy olyan iskola diákjait is vizsgálták, ahol a tanítási idő 30 perccel később kezdődött. Az intézkedés bevezetése után az átlagos alvási idő 45 perccel nőtt a diákok körében, és jelentős csökkenést tapasztaltak azon tanulók számában, akik boldogtalannak, depressziósoknak vagy irritáltak mondták magukat a vizsgálat során.

A kard élén egyensúlyozva – juvenilis pemphigus vulgaris ritka esete

A rare case of juvenile pemphigus vulgaris

**Hanyecz Anita dr.¹, Világos Eszter dr.^{2*},
Tóth Gergely dr.^{2*}, Gyömörei Csaba dr.³,
Gyulai Rolland dr.¹, Harangi Ferenc dr.²**

¹ PTE KK Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs (Igazgató: Gyulai Rolland dr.)

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

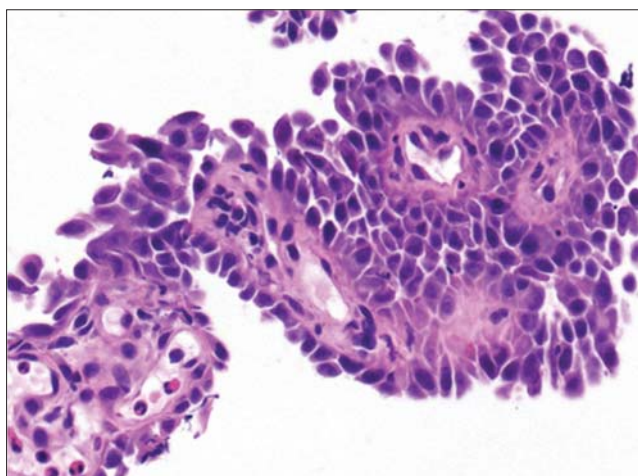
³ PTE KK Patológiai Intézet, Pécs (Igazgató: Tornóczky Tamás dr.)

*Világos Eszter jelenleg Budapesten a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikáján, Tóth Gergely Sopronban az Erzsébet Kórház Gyermekosztályán dolgozik.

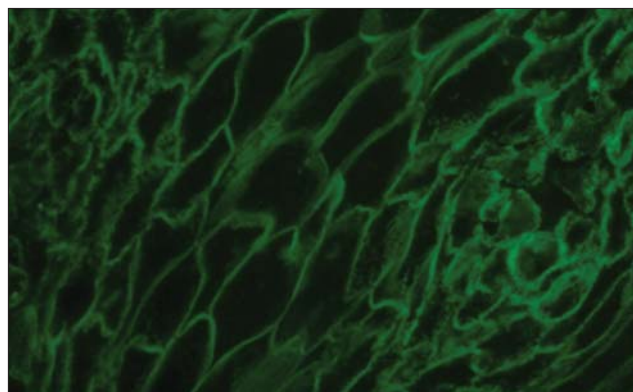
E-posta: harangi.ferenc@tmkorhaz.hu

A 15 éves nagylány anamnézisében magatartászavar miatt gyermekpszichiátriai kezelés és arteficiális abortus szerepelt. Egy hete fennálló kínzó torokfájdalom, szájnálkahártyára és nyelvre lokalizálódó kiterjedt, fájdalmas eróziók miatt került felvételre. Laboratóriumi vizsgálatokkal infekcióra utaló eltérés nem volt kimutatható [HIV, HBV, HCV, RPR (rapid plazma reagin), TPHA (*Treponema pallidum* hemagglutinációs teszt) szerológia negatív]. Néhány nappal később a stomatitis mellett a hát felső részén és az axillaris régióban laza falú bullák jelentek meg, mely autoimmun hólyagos betegség gyanúját vetette fel. A szájnálkahártyáról vett biopsiás minta szövettani/direkt immunfluoreszcens vizsgálata, valamint a szérumból

ELISA vizsgálattal igazolt magas titerű dez-moglein-1 és -3 ellenes autoantitest pozitivitás a feltételezett diagnózist megerősítette, juvenilis pemphigus vulgarist (JPV) igazolt (1. és 2. ábra). Nagy dózisú methylprednisolon (2 mg/kg/nap) és azathioprin (2 mg/kg/nap) kezelés csak mérsékelt javulást hozott, ugyanakkor arcán és törzsének felső részén súlyos szteroid-acne alakult ki. A kortikoszteroid kezelés fokozatos csökkentése mellett progresszió következett be (3. és 4. ábra), ezért nagy dózisú intravénás immunglobulin (400 mg/kg/nap, 3 egymást követő napon) kezelést alkalmaztunk, mely javulást nem eredményezett. Ezt követően a beteg négy alkalommal parenteralis rituximab (375 mg/m²/hét) terápiában részesült, melynek hatására eróziói hámosodásnak indultak, azonban az arcon és a nyakon a recidív lokális szuperinfekciók a teljes gyógyulást akadályozták. Székletében több alkalommal friss vér volt észlelhető, kolonoszkópiával a flexura lienalisig vizsgálva vérzésforrás nem volt azonosítható. A szisztémás kortikoszteroid dózisát fokozatosan csökkenttük, az azathioprint elhagytuk. A rituximab kezelés következtében az immunfenotípus meghatározás során a B- és NK-sejtek teljes eliminációját észleltük, pemphigusra jellemző új hólyag, erózió nem jelentkezett. Több alkalommal magas lázas állapot alakult ki, bőrleoltásokból *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, vizeletből *Candida glabrata* tenyésztett ki. A parenteralis célzott széles spektrumú antibiotikum és antimikotikum terápia, valamint a lokális pörkoldó, dezinficiáló, hámosító és kortikoszteroid kezelés hatására az infekciók szanalódtak, lassú javulás, majd teljes hámosodás



1. ábra: Lobos, tágult, duzzadt endothel béléstű kísértátszettek a kötőszövetes papillákban, felszínükön a hámsejtek egy rétege, melyek egymástól eltávolodtak, közöttük kis résekkel – egyértelmű akantolízis.



2. ábra: JPV típusos direkt immunfluoreszcenciás festéssel készült képe: intraepithelialis intercellularis IgG-pozitivitás, és kevésbé kiterjedt, de egyértelmű intercellularis C3 jelölődés.



3. ábra: A hát bőrén kiterjedten flaccid vesiculák, bullák és pörkkel fedett eróziók.



4. ábra: Flaccid bullák és eróziók a hát középső részén.

következett be. A hosszan tartó intézeti kezelés folyamán pszichés vezetésre is szükség volt. Betegünk másfél évvel a rituximab kezelés után tünet- és panaszmentes, gyógyszeres kezelést nem igényel. A JPV ritka entitás a gyermekbőrgyógyászatban, a korrekt diagnózis fellállítása és az eredményes kezelés csak a társszakmák szoros együttműködésével érhető el.

Juvenil pemphigus vulgaris

A JPV egy autoimmun mucocutan bullosus megbetegedés. A bőrben a keratinocyták felszínén kóros autoantitest lerakódás következtében acantholysis, intraepidermalis hólyagképződés, flaccid bullák, eróziók figyelhetők meg. A legtöbb esetben stomatitis tüneteivel, fájdalmas eróziókkal kezdődik a betegség, akár hónapokkal megelőzve a bőrtüneteket (1-3). Emiatt a JPV diagnózisának megállapítása gyakran elhúzódik. Az orális ulceratiók differenciáldiagnózisa során elsősorban gingivostomatitis herpetica, Plaut-Vincent-angina, kéz-láb-száj betegség, gyermekkori oralis aphthosis, juvenilis SLE és erythema multiforme lehetősége mérlegelendő. A JPV diagnózisát a keratinocytáellenes keringő autoantitestek (dezoglein-1 és -3) kimutatásával és hisztológiai (fénymikroszkópos és direkt immunfluoreszcens) vizsgálattal lehet tisztázni. A JPV kezelésében évtizedeken át a szisztémás kortikoszteroid és egyéb immunszup-

presszív szerek (azathioprin, cyclophosphamid, mycophenolate mofetil) játszottak vezető szerepet, hatásukra a betegek nagy része 2 éven belül tünetmentessé vált (1, 2), de gyakori volt a relapsus és terápiaerezisztencia. Az elmúlt évtizedben a súlyos és terápiaerezisztens betegek kezelésében a rituximab lépett a konvencionális szerek helyére (3-5). A rituximab egy anti-human CD20 monoclonalis antitest, mely a CD20 pozitív sejtek depletióját eredményezi. Eredetileg non-Hodgkin lymphoma és rheumatoid arthritis kezelésére törzskönyvezték, JPV-s betegben csak „off-label” indikációval alkalmazható. Pemphigus vulgarisban az ajánlott dózis 375 mg/m^2 2 alkalommal 15 nap különbséggel (6).

A súlyos és a konvencionális terápiákkal szemben rezisztens JPV betegekben a rituximab ma már elsővonalbeli kezelésnek tekinthető, azonban alkalmazása számos veszélyt is hordoz magában. Gyakran életveszélyes infekciókkal, septikaemiával és *Pneumocystis carinii* pneumóniával kell számolni, valamint a B-sejtek repopulációja után esetleg relapsussal (7). A JPV rituximab kezelésének hosszabb távú megfigyelési eredményei még nem állnak rendelkezésünkre, de az eddigi, összességében kedvező klinikai és immunológiai tapasztalatok jogos derűlátásra adnak okot. A betegek nyomonkövetése, az adatok folyamatos gyűjtése és értékelése elengedhetetlenül fontos a rituximab kezelés hosszú távú hatásainak tisztázása céljából.

Útravaló tudnivaló

- A JPV leggyakrabban a szájnyálkahártyán jelentkező fájdalmas eróziókkal kezdődik, akár hónapokkal megelőzve a bőrtüneteket.
- Gyógyhajlamot nem mutató stomatitisben JPV lehetősége mérlegelendő, a diagnózis tisztázása érdekében nyálkahártya-biopsia és szövettani/direkt immunfluoreszcens vizsgálat elvégzése szükséges.
- Súlyos és/vagy konvencionális immunszuppresszív terápiára rezisztens JPV-ban rituximab kezelés indokolt.



Irodalom

1. Mabrouk D, Ahmed AR. Analysis of current therapy and clinical outcome in childhood pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 485-93.
2. Harangi F, Várszegi D, Schneider I and Zombai E. Complete recovery from juvenile pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol* 2001; 18:51-3.
3. Chen I-H, Mu S-C, Tsai D, et al. Oral ulcers as an initial presentation of juvenile pemphigus: a case report. *Pediatr Neonatol* 2016; 57:338-42.
4. Mamelak AJ, Eid MP, Cohen BA and Anhalt GJ. Rituximab therapy in severe juvenile pemphigus vulgaris. *Cutis* 2007; 80:335-40.
5. Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, et al. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:669-75.
6. Ikeda S, Imamura S, Hashimoto I, et al. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan. *Arch Dermatol Res* 2003; 295(Suppl 1):S12-6.
7. Tavacoli S, Mahmoudi HR, Balighi K, et al. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patient: a systematic review. *Int Immunopharmacol* 2018; 54:131-38.

Tesztkérdések

1. Milyen esetben indokolt szájnálkahártya-biopsia végzése szövettani vizsgálat céljából?

- a) Ha a nem fájdalmas szájnálkahártya fekélyek mellett görcsös hasi fájdalmak, véres hasmenéses székletürítések is vannak.
- b) Ha a fájdalmas szájnálkahártya fekélyek hetek óta fennállnak, progrediálnak, esetleg a bőrön flaccid vesiculák, bullák is megjelennek.

- c) Ha a gyakran recidiváló fájdalmas szájnálkahártya fekélyek spontán gyógyulnak.
- d) Ha nem csak a szájnálkahártyán, de a glans penisen is vannak fekélyek, és a bőrön iris rajzolatú exanthemák.

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

TALLÓZÓ

Gyermekkori bántalmazás és a későbbi életszínvonal kapcsolata

Child Maltreatment and Adult Living Standards at 50 Years

Snehal M. Pinto Pereira, Leah Li, Chris Power
Published online January 02, 2017; *PEDIATRICS* Vol. 139 No. 1
January 01, 2017
e20161595; doi: 10.1542/peds.2016-1595

Muzslay Eszter

E-posta: muzslay.eszti@gmail.com

A gyermekkori bántalmazás a jelentősebb szociális problémák közé tartozik. Mind a fizikai bántalmazás, mind az elhanyagoltság megalapozottan van hatással a szellemi állapotra, kevésbé ismert a szerepe azonban a későbbi anyagi helyzet kialakulásában. Ezen személyek szociális és anyagi hátrányokkal szembesülhetnek, amelyek következtében egyre távolabb kerülnek a munkaerőpiactól. A kutatás során azonos héten született gyermekek életét követték 50 éven keresztül, a szülők, taná-

rok, orvosok beszámolóit alapján, azonban a gyermektől független tényezőket is vizsgáltak, mint például a szülők iskolázottsága. A kutatók célja annak megállapítása, hogy a különböző bántalmak (szexuális, fizikai és lelki) milyen mértékben járulnak hozzá a későbbi körülmények kialakulásában. A résztvevők aktuális gazdasági tevékenysége alapján 3 munkaerőpiaci csoportot határoztak meg: hosszú távú betegállományban levők, munkanélküliek és rész vagy teljes munkaidőben dolgozók. Az anyagi helyzetre az ingatlanuk tulajdon-ságaiból és a kapott segélyekből következtettek. A szociális helyzetet születéskor, 23 és 50 éves korban is megvizsgálták, ezek alapján megállapítható fejlődés vagy lemaradás a szülőkhöz képest (generációk közti fejlődés), illetve az adott egyén kiindulási helyzetéhez képest (generáción belüli fejlődés).

Az eredmények azt mutatták, hogy a gyermekkori bántalmazás következménye a kedvezőtlen, szegényes szociális és gazdasági helyzet. A következmények tehát hosszútávúak, valamint a bántalmazott személyek mentális egészsége és kognitív képessége elengedhetetlen ahhoz, hogy saját gyermeküknek ne legyen része efféle tapasztalatokban.

Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) gyermekkorban

Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Dezsőfi Antal dr.

1083 Budapest, Bókay János utca 53.

e-mail: dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) gyermekkori előfordulása növekszik. Egyes becslések szerint az átlag gyermekpopuláció 10–20%-át érinti. A kórkép jelentőségét mutatja, hogy napjainkra a leggyakoribb krónikus májbetegséget okozó megbetegedéssé vált, következő 10 évben vezető oka lehet a krónikus májelégtelenségnek gyermekek és serdülők körében a nyugati társadalmakban. Ennek ellenére kevés figyelmet kap e kórkép.

A NAFLD diagnózisának felállításához javasoltak az egyéb genetikailag meghatározott, metabolikus, infekciós eredetű, toxikus ártalom okozta kórképek kizárására irányuló vizsgálatok. Az obezitás és a NAFLD kezelésében első helyen az életmódváltás (rendszeres testmozgás, egészséges étrend/diéta) szerepel.

KULCSSZAVAK obezitás, nem alkoholos zsírmáj, gyermekkor, fibrosis

Előfordulás, definíció

A NAFLD pontos prevalenciájának meghatározása nem könnyű feladat, hiszen vélhetően nem minden érintett kerül diagnózisra, illetve a különböző diagnosztikus módszerek érzékenysége és specifikitása is különböző lehet. A NAFLD napjainkra a gyermekpopuláció 10–20%-át, az obez gyermekek 50–80%-át érinti. Ultrahang-diagnózis alapján az előfordulás 20–30%-ra tehető Európában és Közép-Európában, 15%-ra Távol-Keleten (1, 2). Jellemzően az obez, egyéb metabolikus rizikófaktorokkal vagy betegségekkel rendelkezők körében számíthatunk a NAFLD kialakulására, ezért fontos e betegek követése.

Az 1980-as évek végétől a 2010-es évekre a NAFLD prevalenciája 2,7-szeresére növekedett. Egy észak-amerikai felmérés szerint a NAFLD prevalenciája 0,7% 2–4 életév között, autopsziás leletek alapján, míg 29–38%-ra tehető obez gyermekek körében. Bár a NAFLD előfordulása magasabb obez gyermekek körében, normál testsúly mellett is előfordulhat. Több tanulmány is magasabb előfordulásról számolt be fiúk körében, mint lányoknál (3, 4).

A NAFLD, mint klinikopatológiai entitás, spektrumbetegség, mely a májsejtek zsírkumulációjától (steatosis) a nem alkoholos steatohepatitisen (NASH) át, a cirrhosist és végállapotú májelégtelenséget is magában foglalja. Hátterében kizárható az alkoholos károsodás, genetikailag meghatáro-

zott vagy metabolikus betegség, infekciós eredet, toxikus ártalom vagy malnutritio (4).

A nomenklatúra azonban némileg inkonzisztens, hiszen a NAFLD mozaikszó magában foglalja a teljes spektrum minden állomását, más értelmezés szerint azonban a NAFLD csoportjába tartozik a steatosis, esetleg enyhe gyulladással kísérvé, míg a NASH külön entitás (2).

A hisztopatológiai kép alapján elkülöníthető az egyszerű steatosis, amit a májsejtek legalább 5%-ának zsírkumulációja jellemez hepatocytakárosodás vagy fibrosis jelei nélkül. Azonban az érintett egyének egy részénél egy súlyosabb károsodás, steatohepatitis jön létre, vagyis hepatocelluláris károsodás, gyulladás látható a szövettani feldolgozás során, mely nekrozist okozhat, fibrosishoz, cirrhosishoz vezethet. E károsodások növelik a hepatocellularis carcinoma kialakulásának kockázatát is (2).

A NAFLD gyermekkorban gyakran társul inzulinrezisztenciával, centrális vagy generalizált obezitással, dyslipidemiával (magas szérumtriglicerid-, alacsony HDL-koleszterin-szint).

Patogenezis

Korábban a NAFLD patogenezisére a „kettős ütés” hipotézis adott magyarázatot, vagyis a steatosis érzékenyíti a májat egy másodlagos károsodás (oxidatív stressz, gyulladós folyamatok) iránt, a betegség progresszióját eredményezve.



Napjainkban több tényező együttes hatását tartjuk felelősnek a betegség kialakulásáért. A metabolikus diszfunkcióhoz genetikai és környezeti tényezők is hozzájárulnak, illetve az egyes szervrendszerek közötti kapcsolat felborulása (pl. zsírszövet, hasnyálmirigy, bélrendszer, máj) is addicionális tényező. Azonban továbbra is úgy látszik, hogy az obezitás és inzulinrezisztencia jelentik az első lépést a betegség létrejötté felé.

A NAFLD kialakulásának és progressziójának hátterében a hepatikus sejtek és a keringéssel a májba jutó gyulladásban szerepet játszó sejtek (Kupffer-sejtek, T-sejtek, Stellata-sejtek) bonyolult rendszerre állhat. A gyulladásos citokinek és az adipokinek zavara szinte mindig jelen van NAFLD-ben, az endoplazmás retikuláris, mitokondriális rendszer és citokin mediálta oxidatív stressz hozzájárul a NASH kialakulásához. A Stellata-sejtek a hepatitis károsodást és apoptózist követően aktiválódnak, és extracelluláris mátrix termelő sejtekként jelentős szerepet vállalnak a fibrosis kialakulásában NASH-ban. Az aktivált állapotuk hosszas fennállása cirrhosist eredményezhet.

A Kupffer-sejtek az immunreguláció és lipid-homeosztázisban betöltött szerepükkel szintén fontos szereplők a NAFLD patogenezisében.

Érdekes megfigyelés, hogy gyermekkori NASH-ban magasabb arányú CD8+ T-sejtpopuláció és magasabb interferon- γ -szint figyelhető meg a felnőtt betegekkel összevetve, valamint eltérő funkcionális és fenotipikus lymphocytá és neutrophil sejt profillal rendelkeztek, mint az egészséges kortársaik (2).

Genetikai tényezők

A NAFLD multifaktoriális kórkép, kialakulásában genetikai hajlamosító tényezők is szerepet játszanak. Több tanulmány beszámolt olyan nukleotid polimorfizmusokról, melyek szerepet játszanak az inzulin érzékenység, a lipidanyagcsere, a gyulladás, a fibrosis folyamataiban. A PNPLA 3 (adiponutrin génje, inzulin regulálta foszfolipáz) gén egy nukleotidot érintő polimorfizmusa kapcsolatot mutatott a steatosis kialakulásával felnőttek körében végzett tanulmányban. Az interleukin-6 és a tumornecrosis faktor (TNF) polimorfizmusai szerepet játszanak az inzulinrezisztenciában, a gyulladásban és a NASH kialakulásában is.

A kutatások számos egyéb gén polimorfizmusát azonosították, melyek a fentiek mellett hozzájárulhatnak a NAFLD kialakulásához és progressziójához (5).

Maternális hatások, intrauterin növekedés, csecsemőkori táplálás szerepe

Az intenzív epigenetikai kutatások rávilágítottak, hogy az anyai testsúlynak szerepe van az utódok

NAFLD kockázatában. Vizsgálatok igazolták, hogy a várandósság előtti kontrollált súlyvesztés csökkentette a NAFLD kockázatát az utódokban.

Az intrauterin növekedésbeli elmaradás és a későbbiekben kialakuló obezitás, dyslipidaemia, hepaticus steatosis, steatohepatitis közötti összefüggés jól ismert, de pontos mechanizmusa mai napig ismeretlen. Vélhetően ebben is az epigenetikai tényezők játszhatnak szerepet.

Az anyatejes táplálás védőfaktor a gyermekkori NASH kialakulásával szemben. Úgy látszik, hogy a rapid súlynövekedés – főként a születés utáni első három hónapban – szintén emeli a NAFLD kialakulásának kockázatát. Azonban a posztnatális időszak súlynövekedési mintázatának hatásai további vizsgálatokat igényelnek (2).

Nemi különbségek és a pubertás hatása

Felnőttek körében végzett vizsgálatok szerint férfiakban magasabb a NAFLD előfordulása, mint nőkben. Gyermekkori felmérések egy részében is megerősítették a fenti különbséget.

A nemi különbség erősödik az életkor előrehaladtával, különösen a pubertás időszakában. Ezek alapján vélhetően a hormonális változások játszanak szerepet a mechanizmusban, továbbá pubertáskorban növekszik a zsírszövet mennyisége és szerepe is. Állatkísérletek szerint az ösztrogén hatására csökken az oxidatív stressz, a károsodott mitokondriális működés, és gátolja a hepatikus Stellata-sejtek aktivációját és a fibrogenézist.

Mind a női, mind a férfi nem pubertáskori ösztrogénszintjének növekedése védő faktornak mutatkozik, csökken a NAFLD súlyossága. Pubertásba lépett és pubertás előtt álló NAFLD-ben szenvedő gyermekeket vizsgálva súlyosabb steatosis, inflammatiót és fibrosist tapasztaltak a prepubertás-korú betegcsoportban (6).

Összességében tehát pubertásban és felnőttkorban enyhébb klinikai lefolyásra számíthatunk, mint pubertás előtt álló gyermekekben (2).

Klinikai megjelenés

Bár a NAFLD, NASH talaján kialakult cirrhosis már kora gyermekkorban is kialakulhat, többnyire 10 év fölött jelentkeznek a tünetek. Az átlagéletkor a diagnóziskor 11-13 év (2).

A NAFLD klinikailag gyakran tünetmentes, amíg a májkárosodás jelentőssé nem válik vagy a NAFLD gyakori társuló egyéb betegségeinek tünetei – pl. inzulinrezisztencia, 2-es típusú diabetes mellitus –, meg nem jelennek. A betegség gyanúja gyakran véletlenül, rutin laboratóriumi vérvizsgálat vagy fizikális vizsgálat során merül fel. Obez, metabolikus rizikófaktorokkal rendelkező, de hepatológus

giai szempontból tünetmentes gyermekek 7–11%-ában kóros májenzim értékeket tapasztaltak, de 74%-ban NAFLD igazolódott a májbiopsia során (2).

Az érintett gyermekek gyakran beszámolnak nem specifikus tünetekről, mint például hasfájás a feszülő májtok következményeként, irritabilitás, fejfájás, koncentrációs nehézségek. A fizikális vizsgálat során akár az esetek felében hepatomegáliát tapasztalhatunk, azonban az obese betegekben ezt nehezebb észlelni. Májbiopsiával alátámasztott NAFLD esetekben 33–50%-ban volt jelen főként a nyakon, a hajlatokban a hyperinsulinaemia klinikai jeleként észlelhető acanthosis nigricans (7, 8).

NAFLD és obezitás

Az obezitás és a centrális elhízás egyértelműen szoros kapcsolatban áll a NAFLD-vel. A NAFLD prevalenciája 50%–80% a túlsúlyos vagy obese gyermekek körében, míg normál testtömegű gyermekek körében csupán 2–7%. Manco és munkatársai vizsgálataiban a NAFLD-s gyermekek 92%-ának 85 percentilis feletti volt a BMI értéke, és 84%-nak a derékkörfogata meghaladta a 90 percentilis értéket (9).

Azonban nem minden obese gyermekben alakul ki NAFLD, ami egyéb faktorok szerepére hívja fel a figyelmet, úgy mint a visceralis zsírlerakódás a subcutan zsírszövettel szemben. Felnőttekben a visceralis zsírszövet az elsődleges forrása a hepaticus zsírnak. A triglicerid 59%-a a májban található meg, mely NAFLD-ben a májban akkumulálódó zsír fő komponense.

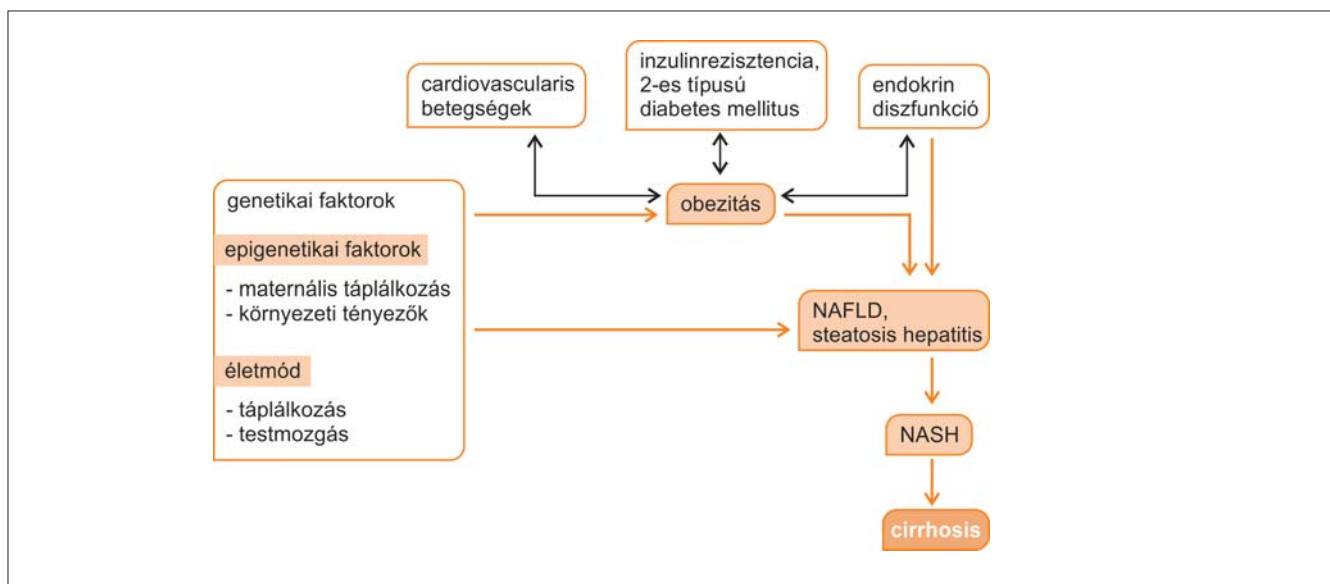
Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a zsírszövet jelentős endokrin funkcióval bír, számos pro-inflammatorikus adipocytokint termel (például

TNF, IL6, leptin, adiponectin), melyek szerepet játszanak a NAFLD manifesztációjában és a betegség progressziójában. A visceralis zsírszövet sajátossága, hogy magasabb a lipolízis és a magasabb adipokin felszabadulás jellemzi.

A keringő adipokinek specifikus lipiddárolási profil és metabolikus stresszt jelentenek, melyek növelik az oxidatív stresszt, és fokozzák mind a lokális, mind a szisztémás gyulladásos választ. Azonban a visceralis zsírszövet kevésbé jellemző a gyermekkorra, bár rapidan növekszik súlygyarapodás esetén. Mindezek alapján úgy vélik, hogy bár a subcutan zsírszövet metabolikusan kevésbé aktív, mint a visceralis zsírszövet, mégis jelentősebb szereppel bírhat a gyermekkori NAFLD-ben. Nemrégiben készült tanulmányok különbséget írtak le a subcutan zsírszövet eloszlásában a NAFLD-vel bíró és abban nem szenvedő gyerekekben. Ez a különbség születéskor még nem, de 3 éves életkortól megfigyelhető, mely alapján az első 3 életév egy kritikus időszaknak tekinthető, melyben a genetikai, környezeti, epigenetikai és metabolikus hatások közötti interakciók hozzájárulnak a NAFLD későbbi kialakulásának kockázatához (1. ábra) (2).

Hepaticus következmények

Ahogy az korábban már említettük, a NAFLD spektrum betegség, a NASH, a fibrosis, majd a cirrhosis jelentős szövődményekkel járhat. A NASH jelentősen növeli mind az összhalálozás, mind a májbetegséghez asszociált halálozás kockázatát. Felnőttek bevonásával végzett hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok szerint a NASH 35–58%-kal emeli az összmortalitási mutatót a korban és nemben illesztett kontrolcsoporthoz képest, míg a májbetegséghez köthető halálozás



1. ábra: Az obezitás és a nem alkoholos zsírmáj kapcsolata (2). NAFLD: nem alkoholos zsírmáj, NASH: nem alkoholos steatohepatitis.



kockázata 9–10-szerese a kontrollcsoportéhoz képest.

Fibrosis. A NAFLD-ben szenvedő gyermekek körülbelül 25%-nál progrediál a betegség steatohepatitisbe, azonban ez az arány magasabb obesezisek körében. Egy obesez gyermekek körében végzett tanulmányban (24 gyermek) 63%-ban igazolódott egyértelmű NASH, míg további 25%-ban NASH határán lévő elváltozások látszottak a májbiopsztátum szövettani feldolgozás során (10).

Egy multicentrikus vizsgálat szerint a NAFLD diagnózisának felállításakor a gyermekek 14%-ában jelen van fibrosis. Más tanulmányban is hasonló arányról számoltak be (17%). A fibrosis kialakulásának fő prediktor faktorai az életkor, a magas BMI (>28–30 kg/m²), magas vérnyomás, az inzulinrezisztencia foka és a diabetes jelenléte (2).

Cirrhosis. Tíz év elteltével a NASH-ban szenvedő felnőttek 15–25%-ában progrediált a betegség cirrhosisba, kialakulása esetén a halálozás 30–40%. Az eddigi adatok alapján gyermekkorban is hasonló progresszióra számíthatunk.

A végállapotú NASH gyakori és fontos oka az ismeretlen eredetű cirrhosisnak. Ugyanis a lipidakkumuláció, a jellemző szöveti jelek eltűnhetnek, vagyis „kiég” a betegség. Így azokban az esetekben, ahol ismeretlen etiológiájú cirrhosist találunk, és az anamnézisben NASH szerepel, vagy jelen vannak a metabolikus kockázati tényezők, a háttérben 30–75%-ban „kiég” NASH állhat (1).

Hepatocellularis carcinoma. A hepatocelluláris carcinoma (HCC) kockázati tényezője mind a nemcirrhoticus, mind a cirrhosisal társuló NASH. A HCC kockázatát növeli, ha a NAFLD mellé obesezítés vagy diabetes mellitus is társul. Egy nagyszabású, koppenhágai vizsgálatban (285 884 gyermek bevonásával) több mint 30 éves utánkövetés során magasabb volt a máj primer malignus megbetegedésének a kockázata magasabb BMI esetén (11).

Diagnózis

A klinikai gyakorlatban a NAFLD gyanúja legtöbbször tünetmentes, mellékletként észlelt emelkedett májenzim értékek (többnyire GPT és GGT) és/vagy ultrahang vizsgálat során észlelt hiperreflektív májszerkezet miatt merül fel, főként túlsúlyos vagy obesez gyermekekben.

A diagnózis felállítását nagyban segítik a fizikális- és antropometriai vizsgálatok során észlelt elváltozások (obezítés, hepatomegalia, acanthosis nigricans stb.) a további képalkotó és laboratóriumi tesztek mellett.

A szérumban GPT-szintjének meghatározása széles körben elérhető, olcsó vizsgálati módszer, azonban a szenzitivitása alacsony, ugyanis mind gyerme-

kek, mind felnőttkorban jelen lehet a NAFLD normáltartományban lévő GPT mellett is. Mára széles körben elfogadott, hogy a GPT szérumszintje nem korrelál a NAFLD jelenlétével és mértékével sem. A magas GGT érték jelezheti a fibrosist NAFLD-ben, de ez nem specifikus eltérés.

A NAFLD tekinthető a metabolikus szindróma hepatikus manifesztációjának, vagyis jelen lehet visceralis elhízás, hypertensio, dyslipidaemia, hyperurikaemia, inzulinrezisztencia vagy diabetes mellitus is. Az inzulin rezisztencia szenzitív, de nem specifikus markere lehet a NAFLD-nek. A hypertriglyceridaemia szintén egy gyakran észlelt elváltozás obesez, NAFLD-ben szenvedő gyermekekben.

A hyperurikaemia szintén jellemző eltérés metabolikus szindrómában, és független előrejelzője a NAFLD-nek felnőtt- és gyermekkorban egyaránt.

A fenti tünetek, eltérések észlelése esetén javasolt fokozott figyelmet fordítani az esetleges hepatikus eltérések felderítésére is.

NAFLD-ben az esetek 25%-ában magasabb immunglobulin-A-szintet detektálhatunk, azonban ennek oka, illetve a diagnosztikában betöltött szerepe még nem ismert.

Bizonyos esetekben egyes autoimmun markerekben (pl. antineutrophil antitest, simaizom elleni antitest) is pozitivitást észlelhetünk.

Összefoglalva tehát alapos fizikális és antropometriai vizsgálatok, GPT-meghatározás és ultrahangvizsgálat során észlelt elváltozások felkelthetik NAFLD gyanúját. Fontos hangsúlyozni, hogy normál szérumban GPT-szint mellett is jelen lehet NAFLD (2, 5).

Differenciáldiagnózis, diagnosztikus algoritmus

A kóros szérumban aminotranszferáz-értékek túlsúlyos vagy obesezítés esetén sem diagnosztikusak NAFLD-re, minden esetben további vizsgálatok indokoltak a NAFLD diagnózisának megerősítésére és egyéb, steatosist okozó kórképek kizárására (1. táblázat) (5).

NAFLD gyanúja esetén kiterjesztett laboratóriumi vizsgálatok javasoltak, melyet a 2. táblázat foglal össze. A diagnosztikus gondolkodásunkat befolyásolja az életkor, ugyanis 3 éves kor alatt NAFLD nagyon ritka, de 10 éves életkor alatt is ritkábban találkozunk e kórképpel, így fiatal gyermekkorban a genetikai, metabolikus, szisztémás okok kizárása elsődleges. Tíz éves életkor felett a NAFLD gyanúját erősíti, ha a metabolikus szindróma legalább egy tünete jelen van, de ebben az esetben sem hagyható el például a Wilson-kór, alfa-1-antitripszin-hiány és az autoimmun hepatitis kizárása. Obesez, NAFLD-re gyanús gyermekek javasolt kivizsgálási menetét foglalja össze a 2. ábra (5).



1. táblázat: A zsírmáj okai gyermekkorban (5)

Szisztémás okok	Genetikai, metabolikus okok	Egyéb ritka, öröklött, genetikai okok	Gyógyszerek, egyéb toxikus hatások
■ Akut szisztémás betegségek ■ Akut éhezés ■ Protein malnutritio ■ Teljes parenteralis táplálás ■ Obezitás/metabolikus szindróma ■ Polycystás ovarium szindróma ■ Obstruktív alvási apnoe ■ Rapid súlycsökkenés ■ Anorexia nervosa ■ Cachexia ■ Gyulladásos bélbetegség ■ Coeliakia ■ Hepatitis-C ■ Nephrosis-szindróma ■ 1-es típusú diabetes mellitus és Mauriac-szindróma ■ Pajzsmirigy-betegségek ■ Hypothalamus-hypophysis betegségek ■ Vak bélkacs szindróma	■ Cystás fibrosis és Shwachman-szindróma ■ Wilson-kór ■ α1-antitripszin-hiány ■ Galactosaemia ■ Fructosaemia ■ Koleszterin-észter tárolási betegség ■ Glikogéntárolási betegség (I, IV) ■ Mitokondriális betegség ■ Madelung-lipomatosis ■ Lipodystrophiák ■ Dorfman–Chanarin-szindróma ■ Abeta/hypobetalipoproteinaemia ■ α- és β-oxidációs defektus ■ Porhyria cutanea tarda ■ Homocystinuria ■ Familiáris hyperlipoproteinemia ■ Tyrosinaemia (1-es típus) ■ Epesav-szintézis zavara ■ Velezületett glycosilatiós defektus ■ Turner-szindróma ■ Organikus acidosis ■ Citrindeficiencia ■ Haemochromatosis	■ Alström-szindróma ■ Bardet–Biedl-szindróma ■ Cohen-szindróma ■ Cantu-szindróma ■ Weber–Christian-betegség	■ Etanol ■ Extasy, kokain ■ Nifedipine ■ Diltiazem ■ Ösztrogen ■ Kortikoszteroid ■ Amiodaron ■ Perhexiline ■ Coralgil ■ Tamoxifen ■ Metothrexate ■ Prednisolone ■ Valproát ■ L-aszparagináz ■ Zidovudine és HIV terápia ■ Oldószer ■ Rovarirtó

Képalkotó vizsgálatok

Ultrahang. Széles körben elterjedt, biztonságos, olcsó vizsgálati metodika. NAFLD gyanúja esetén az elsőként választandó képalkotó eljárás. Az UH-vizsgálat a steatosis mellett segíti a portális hypertonia jeleinek észlelését is, azonban a steatosis és fibrosis elkülönítése nehézséget jelent. Steatosisban csökken a szenzitivitása, ha a máj zsírtartalma 30% alatti, illetve kifejezetten obez egyéneknél. Továbbá függ a vizsgáló orvos képzettségétől, gyakorlatától.

Steatosisban a máj echogenitásának fokozódása észlelhető a vese vagy lép echogenitásához viszonyítva (2, 5).

Egy felnőttek körében végzett tanulmány az ultrahang technika szenzitivitását 60–96%-osnak, míg a specificitását 84–100%-osnak találta. 20% feletti steatosisban a szenzitivitás 100%-os, a specificitása 90%-os volt (2, 12).

Mágneses rezonancia (MRI). Az MR-vizsgálat magas szenzitivitással és specificitással bír a steatosis – akár enyhe steatosis – kimutatásában, továbbá segítséget jelenthet steatosis és NASH differenciálásában, a fibrosis detektálásában. Nem jár sugárterheléssel, viszont a hosszabb vizsgálati idő és a mozgási műtermékek elkerülése érdekében fiatal gyermekeknél szedációt igényelhet. Bár hatékony vizsgálati eljárás, korlátozott az elérhetősége (2, 5).

2. táblázat: Laboratóriumi kivizsgálás NAFLD gyanúja esetén (5)

Májfunkciós tesztek, metabolikus paraméterek meghatározása

- alapvizsgálatok: vérkép, GOT, GPT, GGT, standard májfunkciós tesztek (szérum albumin, alvadás, szérum direkt és indirekt bilirubin), éhgyomri vércukor és inzulin, vesefunkció, elektrolitok, GPT/GOT arány
- lipidprofil: koleszterin, triglicerid, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin; lipoproteinek
- glukóztolerancia-teszt, glikozilált hemoglobin
- HOMA IR, inzulinszenzitivitási index
- pajzsmirigy-funkció (TSH, T4)

Testek az egyéb steatosis hepatist okozó fő okok kizárására

- szérumvas és -ferritin
- szérumréz, cöroloplazmin, 24 órás vizelet-rézürítés
- májspecifikus autoantitestek
- verejték-NaCl-teszt
- szöveti transzglutamináz IgA és össz IgA
- α 1-antitripszin, ha indikált fenotípusmeghatározás
- szérumlaktát, szerves sav, piruvát
- amino- és organikus savak
- plazma szabad zsírsavak, acil-karnitin-profil
- vizelet-szteroidmetabolitok
- egyéb specifikus tesztek, melyek az anamnézis alapján indokolt (pl. vírushepatitisek, szérumimmunoglobulin, májspecifikus autoantitestek)

GOT: aszpartát-aminotranszferáz, GPT: alanin-aminotranszferáz, HDL: magas denzitású lipoprotein, LDL: alacsony denzitású lipoprotein, HOMA-IR: homeostatic model assessment-inzulin rezisztencia, TSH: thyreoida stimuláló hormon, T4: tiroxin, IgA: immunglobulin-A

Komputertomographia (CT). Bár magas szenzitivitású vizsgálóeljárás, jelentős sugárterheléssel jár, így NAFLD diagnosztikájában nem javasolt az alkalmazása (2, 5).

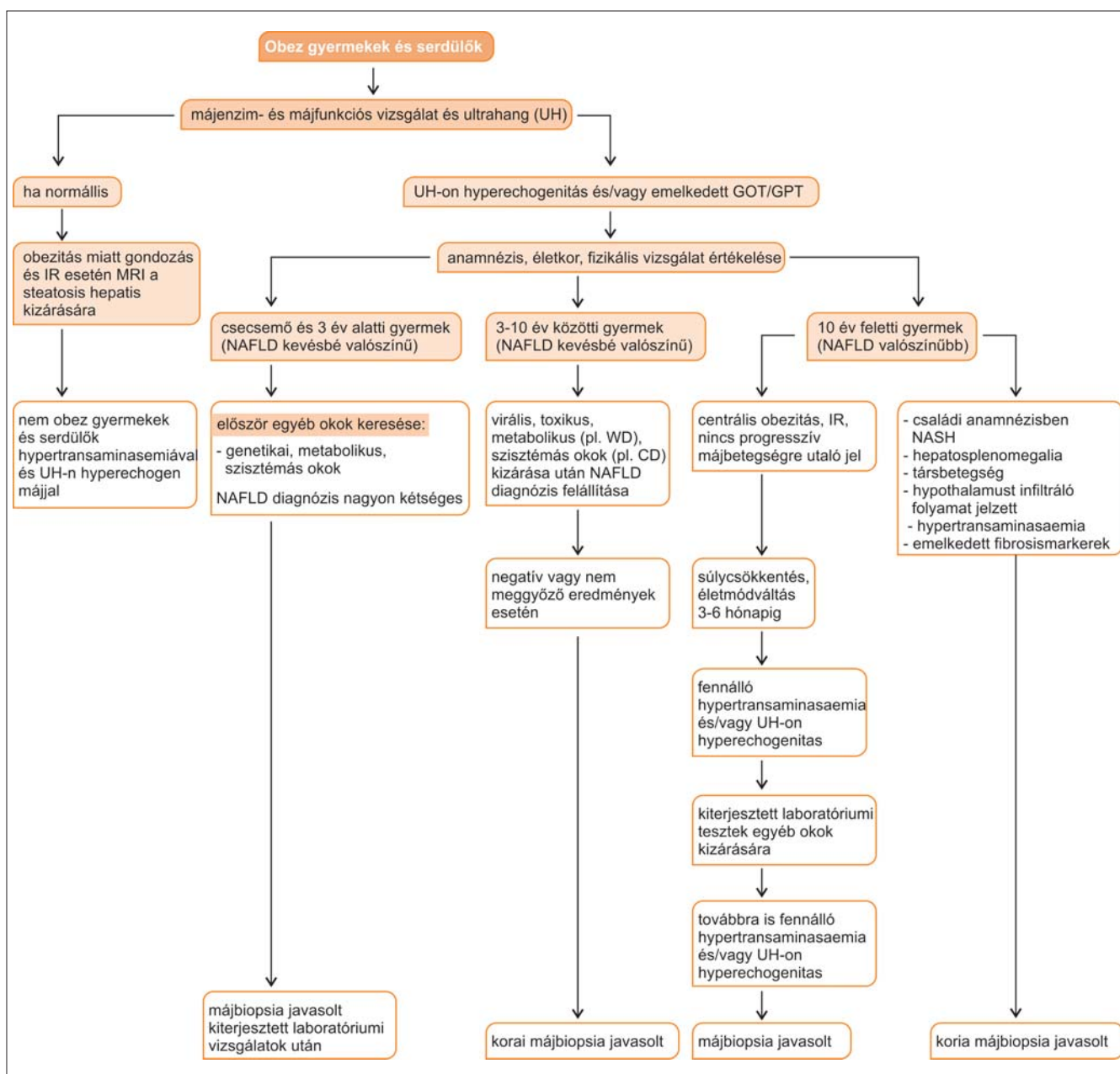
Fibroscan. A tranziens elasztográfia egy nem-invazív, fájdalomtalan vizsgálat, mely a szöveti merevség mérésével képet ad a fibrosis és steatosis mértékéről. Jól használható a NAFLD progressziójának követésére is, azonban jelenleg csak korlátozottan érhető el (5).

MR-elasztográfia. Az MR-elasztográfia szintén nem-invazív képalkotó lehetőség a fibrosis és steatosis mértékének meghatározására. Jelenleg még kevés a klinikai tapasztalat e vizsgálati technikával, további tanulmányok szükségesek e vizsgá-

lati metodika eredményességének megítélésére (5).

Májbiopsia. A NAFLD diagnózisának „gold standard” eljárása a májbiopsiátum szövettani feldolgozása. E módszerrel megbízhatóan elkülöníthető a steatosis és a NASH is. Továbbá képet kapunk a májszerkezetről, a májkárosodás, a gyulladás, a fibrosis mértékéről. Mindemellett egyéb, steatosis okozó betegségektől való elkülönítést is segíti, amennyiben más betegségekre utaló specifikus jeleket hordoz.

A NASH fő szövettani jellemzője a macrovesicularis zsírlarakódás a hepatocytákban, mely a perifériára szorítja a sejtmagot, a sejtek ballonos degenerációja, és a kevert lobularis inflammáció. Egyéb



2. ábra: Diagnosztikus algoritmus nem alkoholos zsírmáj gyanúja esetén (5). UH: ultrahang, IR: inzulinrezisztencia, NAFLD: nem alkoholos zsírmáj. MRI: mágneses rezonancia, WD: Wilson-kór, CD: coeliakia, NASH: nem alkoholos steatohepatitis



3. táblázat: Terápiás megközelítés NAFLD-ben (2)

1. lépés Életmódváltás	2. lépés Farmakoterápia	3. lépés Bariátriai műtétek
Diéta és fizikai aktivitás (edukáció és intervenció) - kalóriabevitel ↓ - zsírbévitel ↓ - fruktózbévitel ↓ - fizikai aktivitás ↑, sport Szupplementáció - D-vitamin - E-vitamin - Omega-3-zsírsav - Egyéb antioxidánsok	Inzulínrezisztencia ellen - Metformin - Inkretin mimetikumok - DDP4- (dipeptidil-peptidáz-4) gátlók Súlycsökkentésre - Orlistat Koleszterinszint-szabályozás - Statinok Antioxidánsok - Ursodeoxicholsav Probiotikumok	Gyomorsűrkítés Gyomorbypass Intragastricus ballon

jelek, úgy mint perisinusoidális-pericelluláris fibrosis, Mallory-hyalindepositum, megamitokondrium, acidophil testek is jelen lehetnek, de ezek nem nélkülözhetetlenek a NASH diagnózisának felállításához.

A steatosis és a NASH szövettani elkülönítését segíti az ún. NAFLD aktivitási score (NAS). E pontrendszer a steatosis (0–3), lobularis inflammáció (0–3) és a hepatocellularis ballonos degeneráció (0–2) mértékén alapul. $NAS \geq 5$ pont esetén a NASH diagnózis nagyon valószínű, $NAS < 3$ pont esetén NASH fennállása nem valószínű (5).

A szövettani vizsgálat hátránya, hogy invazív metodika, a betegek többségében altatást, szedációt igényelnek, illetve az így nyert szövethenger töredéke a teljes májszövetnek (1:50 000), így előfordul, hogy a minta nem megfelelő helyről származik vagy csak korlátozott képet ad a szöveti eltérésekről. Az 1. ábrán látható algoritmus segítséget nyújt a májbiopszia idejének és helyének felállításában, de minden eset egyedileg mérlegelendő. NAFLD-ra szokatlan életkor, életmódváltásra nem reagáló forma, egyéb, kezelhető májbetegség gyanúja esetén javasolt a mielőbbi diagnosztikus célú szövettani mintavétel. Gyógyszeres terápia megkezdése előtt is megfontolandó, illetve minden esetben, amikor az alkalmazott terápiára nem reagáló formával állunk szemben (2, 5).

Terápia

A gyermekkori NAFLD klinikai kezeléséről nincs egyértelmű konszenzus jelenleg. Azonban az bizonyos, hogy a NAFLD-ben érintett betegek száma egyre növekszik, így a mielőbbi diagnózis, a kezelés és a társbetegségek felismerése kiemelten fontos. A betegek gondozása multidiszciplináris feladat.

Az elsődleges intervenció célja a centrális obezitás és az inzulinrezisztencia csökkentése. Kiemelten fontos a rendszeres testmozgás mellett a megfelelő étrend kialakítása. Felnőttkorban a steatosis hepa-

tis benignusabb elváltozás, mint gyermekkorban, amikor a betegség progresszívebb formát mutat, nagyobb arányban alakul ki NASH, így amennyiben az életmódváltást követően 6 hónappal nem látunk javulást a beteg állapotában, a gyógyszeres kezelés is megfontolandó (3. táblázat).

Életmódváltás, diéta, testmozgás

A nyugati típusú táplálkozás (magas kalória-, zsír- és cukorbevitel) a vércukor- és inzulinszint gyors emelkedését eredményezi posztprandialisán, ami növeli a máj de novo lipogenesisét, steatosist, inzulinrezisztenciát, centrális obezitást okozhat és növeli a NAFLD kialakulásának kockázatát.

Számos, felnőttek körében végzett tanulmány alátámasztotta, hogy steatosisban 5%-os, NASH-ban 10%-os súlycsökkenés, csökkentette a hepatikus steatosis mértékét, javította az inzulinérzékenységet és a betegség kimenetelét. Azonban a NASH indukálta fibrosis mértékének javulása még nem pontosan ismert.

Biopsziával igazolt NAFLD-os gyermekek körében készült vizsgálat szerint egy év alatt elért 20%-os testsúlyvesztés a gyermekek 68%-ában csökkenést eredményezett a GPT értékében és a steatosis mértékében, valamint javult az inzulinrezisztencia mértéke is (13).

A fizikai aktivitás jótékony hatását számos tanulmány igazolta. Egyes vizsgálatok még a táplálkozási szokások változása nélkül is kedvező eredményekről számoltak be (1), ezért kiemelten fontos a betegek rendszeres testmozgásra való biztatása.

A fruktózbévitel visszaszorítása is elengedhetetlen, ugyanis a májban metabolizálódó fruktóz elsősorban a de novo lipogenezisbe kapcsolódik a gliceraldehid-3-phospháton keresztül, ami fokozza a triglicerid szintézisét és a steatosis kialakulását. Továbbá a fokozott fruktózbévitel a bélflóra megváltozását is eredményezheti, növelheti az intestinális permeabilitást is (14).



D-vitamin

A D-vitamin-receptorok szabályozzák számos gén expresszióját, közöttük a glukóz- és lipidanyag-cserében szerepet játszó génekét is.

Alacsony D-vitamin plazmaszint korrelál a NASH és fibrosis kialakulásával. Obezek körében gyakran tapasztalhatunk D-vitamin-hiányt. Egyre növekszik a bizonyosság, hogy az alacsony D-vitamin-szint inzulinrezisztenciával és 2-es típusú diabetes mellitusszal is társulhat (15). Mivel a NAFLD progressziójában és a társbetegségek kialakulásában is szerepet játszhat, így a D-vitamin szérumszintjének ellenőrzése és szükség esetén a pótlása javasolt ebben a betegcsoportban is.

Omega-3 zsírsav

Az omega-3 zsírsavak jótékonyak a szervezet számára, antiinflammatorikus, antiarrhythmias, hypolipidaemiás és vazodilatátor hatással bírnak. Továbbá javítják a lipid profilt, csökkentik a szérum triglicerid szintet, az inzulinrezisztenciát, hepaticus steatosist és citokin szintézist. Pontos helye a terápiában még nem tisztázott, de az amerikai májbetegségekkel foglalkozó társaság (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) ajánlása szerint első vonalbeli kezelési lehetőség hypertrigliceridaemiában NAFLD-s felnőttekben (2). Egy 2016 decemberében megjelent meta-analízis eredménye szerint az omega-3 telítetlen zsírsav szupplementáció javulást eredményezhet a steatosis mértékében és a májenzim értékekben, így potenciális táplálék-kiegészítő lehet NAFLD kezelésére (16).

Gyógyszeres kezelés

A NAFLD molekuláris patogenezise nem teljesen tisztázott. A gyógyszeres terápia célja a metabolikus rizikófaktorok (obezitás, inzulinrezisztencia, dyslipidaemia) előfordulásának és súlyosságának csökkentése és a patogenezisben szerepet játszó oxidatív stressz csökkentése.

A gyermekkori agresszívebb NAFLD lefolyásra való tekintettel az intenzív gyógyszeres kezelés alkalmazása megfontolandó, mielőtt a betegség NASH-ba degenerálna (2).

Inzulinérzékenyítő terápia. Az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes mellitus szoros kapcsolatban áll a NAFLD incidenciájával, súlyosságával és progressziójával.

A metformin, mint inzulinérzékenyítő, csökkenti a hepaticus glukóz produkciót és serkenti a glukóz felvételét a szervezet sejtjei számára. A NAFLD-ben szenvedő, nem diabeteses gyermekek kezelésével foglalkozó tanulmány (TONIC) szerint a met-

formin alkalmazása mellett nem volt szignifikáns változás a GPT szérumszintjében és a szövettani képben (17). Az AASLD nem javasolja a metformin alkalmazását nem diabeteses, NAFLD-ben szenvedő gyermekek számára (8).

A pioglitazon (peroxisomaproliferátor-aktivált receptor- γ -agonista) növeli az inzulinérzékenységet és csökkenti a máj zsírtartalmát. Bár felnőttekben kedvező hatásokat mutatott, gyermekkori használata egyelőre nem javasolt a hosszú távú kezelés potenciális mellékhatásai miatt.

Az inkretin mimetikumok és a dipeptidyl-peptidase-4 gátlókkal kapcsolatosan nem állnak rendelkezésre vizsgálatok gyermekkori alkalmazásról, így használatuk nem javasolt.

Súlycsökkentő gyógyszerek. Az orlistat egy lipáz-inhibitor, mely az egyetlen FDA által engedélyezett gyógyszer súlycsökkentésre adolezcens korúak körében. Kismértékű súlycsökkenést tapasztaltak ugyan az alkalmazása mellett, de a NAFLD hisztológiai képében nem láttak javulást. Helye a gyermekkori NAFLD kezelésében vitatott (2).

Statinok. Számos tanulmány igazolta, hogy a statinok javítják a májműködés biokémiai mutatóit és cardiovascularis kimenetelt NAFLD-ben szenvedő betegekben, ugyanakkor nem született még átfogó tanulmány a szövettani változásokról. Az AASLD ajánlása szerint használható dyslipidaemiás, NAFLD-ben szenvedő felnőttekben, de gyermekkori alkalmazására nincs ajánlás (2).

Antioxidánsok. Az oxidatív stressz egy kulcs mechanizmusa a hepatocelluláris károsodásnak és a steatosis progressziójának. Az antioxidáns terápia hatékony lehet a NAFLD kezelésére, de egyértelmű ajánlás nem áll rendelkezésre (2).

E-vitamin. Az E-vitamin csökkenti a hepaticus steatosist, a gyulladást és a hepatocyták ballonos degenerációját. Gyermekkori tanulmány is javulást igazolt a májfunkcióban és a glukóz anyagcserében 12 hónapi E-vitamin (600 IU/nap) és C-vitamin (500 mg/nap) terápiát követően. A TONIC tanulmányban mérsékelt javulást tapasztaltak a szövettani képben NASH-ban szenvedő gyermekekben E-vitamin terápia és életmódváltás mellett. Azonban kétséges, hogy ez az eredmény az életmódbeli változtatásnak volt köszönhető vagy önmagában az E-vitamin hatásossága. Továbbá kérdéses, hogy az E-vitamin növeli-e az össz mortalityt, illetve növeli-e a daganatos megbetegedések kockázatát magas dózis alkalmazása esetén (2, 17).

Ursodeoxicholsav. Az ursodeoxicholsav egy széles körben használt citoprotektív és antioxidáns szer. Képes aktiválni az antiapoptoticus útvonalakat, immunmodulátor és sejtmembrán stabilizátor szereppel is bír. A tanulmányok többsége kedvező hatásról számoltak be, de a pontos effektív dózis, a betegség progressziójára kifejtett hatása nem pon-



tosan ismert, a jövőben terápiás lehetőségként szóba jön (2).

Probiotikumok. A mikrobiom fontos szerepet tölt be az immunrendszer szabályozásában és számos élettani, kórélettani folyamatban. Tanulmányok igazolták, hogy a mikroflóra összetétele eltérő NASH-ban, mint a normál súlyú vagy NASH-ban nem szenvedő obez egyéneké.

Gyermekek körében végzett tanulmányban javulás mutatkozott a májenzim értékekben, csökkent a gyulladás mértéke, függetlenül a testsúly változástól. Az eddigi eredmények alapján a probiotikumok alkalmazása ígéretes, új terápiás lehetőséget jelenthet (18).

Bariátriai műtétek

A bariátriai műtétek helye a gyermekkori obezitáshoz társult NAFLD kezelésében nem tisztázott. Tanulmányok beszámolója alapján a bariátriai műtétek csökkentették a testsúlyt, javították a társbetegségeket, csökkentették a steatosis és a gyulladás mértékét. A NASH kezelésében betöltött szerepe még vitatott. Az AASLD ajánlása szerint, bár nem kontraindikáltak a bariátriai műtétek arra alkalmas, felnőtt egyénekben, nem megalapozott eljárás NASH kezelésére (8).

Gyermekekori alkalmazásról még kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Egyes nézetek szerint súlyos, társbetegségekkel szövődött obezitásban az életmódváltás sikertelensége esetén szóba jöhet adolezscens korban (19, 20).

Összefoglalás

A NAFLD napjainkra a gyermekpopuláció 10–20%-át, az obez gyermekek 50–80%-át érinti. Az elkövetkezendő évtizedekben gyermekkorban is jelentős szerepe lesz a krónikus májbetegség és végállapotú májelégtelenség kialakulásában a nyugati társadalmakban. Mindezek ellenére kevés figyelmet kap e betegségcsoport.

Jellemzően az obez, egyéb metabolikus rizikófaktorokkal vagy betegségekkel rendelkezők körében számíthatunk a NAFLD kialakulására, ezért fontos e betegek követése.

A diagnózis felállításához javasoltak az egyéb genetikailag meghatározott, metabolikus, infekciós eredetű, toxikus ártalom okozta kórképek kizárására irányuló vizsgálatok. Az obez, NAFLD klinikai képével jelentkező betegeknél az egyéb okok kizárása után várhatunk a májbiopsia elvégzésével. Azonban a NAFLD betegségre szokatlan életkor, életmódváltásra nem reagáló forma, egyéb, kezelhető májbetegség gyanúja esetén javasolt a mielőbbi diagnosztikus célú szövettani mintavétel. Obezitás és NAFLD kezelésében első helyen az életmódváltás (rendszeres testmozgás, diéta) szerepel. A NAFLD-ben alkalmazható gyógyszerek, vitaminok többségében nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket vagy nem egyértelmű a pozitív hatásuk. Probiotikumok alkalmazása ígéretes lehet a jövőben a kezelésben.

A NAFLD és az ahhoz gyakran társuló obezitás, metabolikus, kardiovaszkuláris eltérések miatt e betegek gondozása multidiszciplináris feladat.

Summary

NAFLD in childhood

Dolóresz Szabó, Antal Dezsőfi; Ist Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

The incidence of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasing. NAFLD affects approximately 10–20% of general pediatric population. In the next decades NAFLD will play a major role in the development of chronic liver disease and end stage liver failure in western countries.

Diagnostic evaluation based on the exclusion of genetically determined metabolic, infective, toxic liver diseases.

Loss of weight and physical activity represent till now the cornerstone of treatment, but they are very difficult to obtain and to maintain.

KEYWORDS obesity, non alcoholic fatty liver disease, pediatric, fibrosis

Irodalom

1. Ratz V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53:372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
2. Temple JL, Cordero P, Li J, Nguyen V, Oben JA. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence. *Int J Mol Sci* 2016; 17(6):E947. doi: 10.3390/ijms17060947.
3. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013;162:496-500.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.043.
4. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and



- the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:319-34. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
5. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54: 700-13. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
 6. Suzuki A, Abdelmalek MF, Schwimmer JB, et al. Association between puberty and features of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:786-94. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.020.
 7. Boyraz M, Hatipoglu N, Sari E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8:e356-63. doi: 10.1016/j.orcp.2013.08.003. Epub Sep 7.
 8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-23. doi: 10.1002/hep.25762.
 9. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008;57:1283-7. doi: 10.1136/gut.2007.142919.
 10. Holtermann AX, Guzman G, Fantuzzi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity* (Silver Spring) 2013; 21:591-7. doi: 10.1002/oby.20174.
 11. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sorensen TI, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol* 2014;60:325-30. doi: 10.1016/j.jhep.2013.09.015.
 12. Dasarthy S, Dasarthy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009; 51:1061-7. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.
 13. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1553-61.
 14. O'Sullivan TA, Oddy WH, Bremner AP, et al. Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:624-31. doi: 10.1097/MPG.0000000000000267
 15. Black LJ, Jacoby P, She Ping-Delfos WC, et al. Low serum 25-hydroxy-vitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents independent of adiposity. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1215-22. doi: 10.1111/jgh.12541.
 16. Chen LH, Wang YF, Xu QH, Chen SS. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland) 2016; 23:31350-4.
 17. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-68. doi: 10.001/jama.2011.520.
 18. Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr* 2014;173:131-9. doi: 10.1007/s00431-013-2157-6.
 19. Loy JJ, Youn HA, Schwack B, Kurian M, Ren Fielding C, Fielding GA. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:442-9. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.010.
 20. Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:550-61. doi: 10.1097/MPG.0000000000000715.

Útravaló tudnivaló

- A NAFLD napjainkra a gyermekpopuláció 10–20%-át, az obese gyermekek 50–80%-át érinti.
- A diagnózis felállításához javasoltak az egyéb genetikailag meghatározott (pl. Wilson-kór), metabolikus, infekciós, immunológiai eredetű, toxikus ártalom okozta kórképek kizárására irányuló vizsgálatok.
- Obezitás és NAFLD kezelésében első helyen az életmódváltás (rendszeres testmozgás, egészséges táplálkozás/diéta) szerepel.

Tesztkérdések

1. Az alábbiak közül mely esetben várakozhatunk a májbiopsia elvégzésével?

- a) Minden esetben haladéktalanul el kell végezni, ha emelkedett transzaminázértékeket észlelünk.
- b) Kisdedkorban jelentkező steatosis hepatitis ultrahangképe és emelkedett transzaminázértékek esetén.

- c) Kezelhető májbetegség gyanúja esetén.
- d) Obez alkutú serdülő, akinél az elvégzett kiterjesztett laboratóriumi vizsgálatok (vírusszerológia, immunszerológia, szérum cöroloplazmin stb.) nem utalnak egyéb májbetegségre.

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

Dialíziskezelés szerepe a sürgősséget igénylő örökletes újszülöttkori anyagcserezavarok komplex kezelésében

Biró Erika dr., Szabó Tamás dr.

DE KK Gyermekgyógyászati Intézet (Igazgató: Balla György dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szabó Tamás dr.

4026 Debrecen Nagyerdei krt. 98.

e-mail: szabo.tamas@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A veleszületett anyagcserezavarok diagnózisának felállítása késhet a nem specifikus tünetek jelenléte miatt. Az aktuális klinikai kép gyakran más neonatológiai állapotot, mint például szepszist utánoz. A kezdeti megjelenéshez tartozik a hypotonia, irritabilitás, szomnolencia, valamint táplálási nehezítettség, hepatomegalia és abnormális mozgások. A korai diagnózishoz nélkülözhetetlen a súlyos klinikai állapot azonnali észlelése a biokémiai markerek, mint ammónia, transzaminázok, vizeletketonok és laktát mérésén keresztül; a súlyos metabolikus acidosis észlelésével. A definitív diagnózis felállítása az abnormális szintű aminosavak, szerves savak, vagy azok metabolitjainak vizeletben és/vagy szérumban való mérésén alapszik, valamint ha lehetséges, az enzimaktivitás mérésén és genetikai analízisen. Számos tanulmány kimutatta, hogy a kimenetel függ a hyperammonaemiás kóma és metabolikus zavar időtartamától. Ezért, túl a hagyományos kezelési megközelítésen, az azonnali méregtelenítés (extrakorporális kezelés) megkezdése jelentősen befolyásolja a prognózist. A legelőnyösebb modalitás a folyamatos vesepótló kezelés, a hemodinamikai instabilitás elkerülése és az ammónia, valamint az egyéb toxikus ágensek megfelelő klirensze miatt.

KULCSSZAVAK újszülött, hyperammonaemia, vesepótló kezelés, anyagcserezavarok

Az újszülöttkori anyagcserezavarok magas mortalitási adatokkal és súlyos, elsősorban neurológiai morbiditással jellemezhetőek, melyek lineárisan változnak a metabolikus krízis hosszával, súlyosságával. Tünetei nem specifikusak (hypotonia, irritabilitás, szomnolencia, metabolikus acidosis), így a diagnózis felállítása sem egyszerű. A hyperammonaemia és/vagy hyperlactataemia igazolása utalhat örökletes anyagcsere-betegségekre, de a definitív diagnózis felállítása akár napokba is telhet. Ugyanakkor a hyperammonaemia sürgősségi állapotnak tekintendő, ezért az anyagcsere-betegség kizárása vagy megerősítése rendkívül fontos az adekvát kezelés és az irreverzibilis központi idegrendszeri károsodás elkerülése miatt.

A hyperammonaemiával társuló anyagcserezavarok az „intoxikatív” jellegű anyagcserezavarokhoz tartoznak, a tünetek az enzimzavar mögött felsza-

porodó metabolitok, hibás anyagcsereutak következményei. A minél korábbi detoxikálás szükségessége az extrakorporális technikák – mint vércsere, peritonealis dialízis (PD), haemodialízis (HD) és folyamatos vesepótló kezelés (CRRT) – felé irányította a figyelmet. Az utóbbi két évtizedben a vesepótló kezelések ugrásszerű fejlődése lehetőséget teremtett arra, hogy a neonatológiában is kibontakozzanak ezek a technikák, bár a Magyarországon használt mobil dialízis készülékek (Multifiltrate Fresenius, Prismaflex Diaverum, vagy a PD-Pead (Fresenius) hasi dialízis szerelék) többsége 10 kg alatti súlytartományban „off label” alkalmazott. Az örökletes enzimzavarok közül az ureagenezis enzimeinek mutációi okoznak leggyakrabban hyperammonaemiát, melyek becsült frekvenciája –

1. táblázat: Az ammóniaszint emelkedésének mértéke és a várható diagnózisok

Rövidítések

ASL	argino-szukcinát-liáz (argino-szukcinát-aciduria)
ASS	argino-szukcinát-szintetáz (citrullinaemia)
BF	blood flow, vérátáramlási sebesség
CPS	karbamil-foszfát-szintetáz
CRRT	folyamatos vesepótló kezelés
ECV	extrakorporális volumen
HD	hemodialízis
NAGS	N-acetil-glutamát-szintetáz
OTC	ornitin-transzkarbamiláz
PD	peritonealis dialízis

Extrém magas ammóniaszinttel járó kórképek (500 µmol/l felett)	Közepesen magas ammóniaszinttel járó kórképek (200–500 µmol/l)
- Ureaciklus zavarai - Neonatális tranziens hyperammonaemia - Organikus aciduria	- Mitokondriális betegség - Zsírsav oxidációs zavar - Szepszis, asphyxia - Toxin - Májbetegség



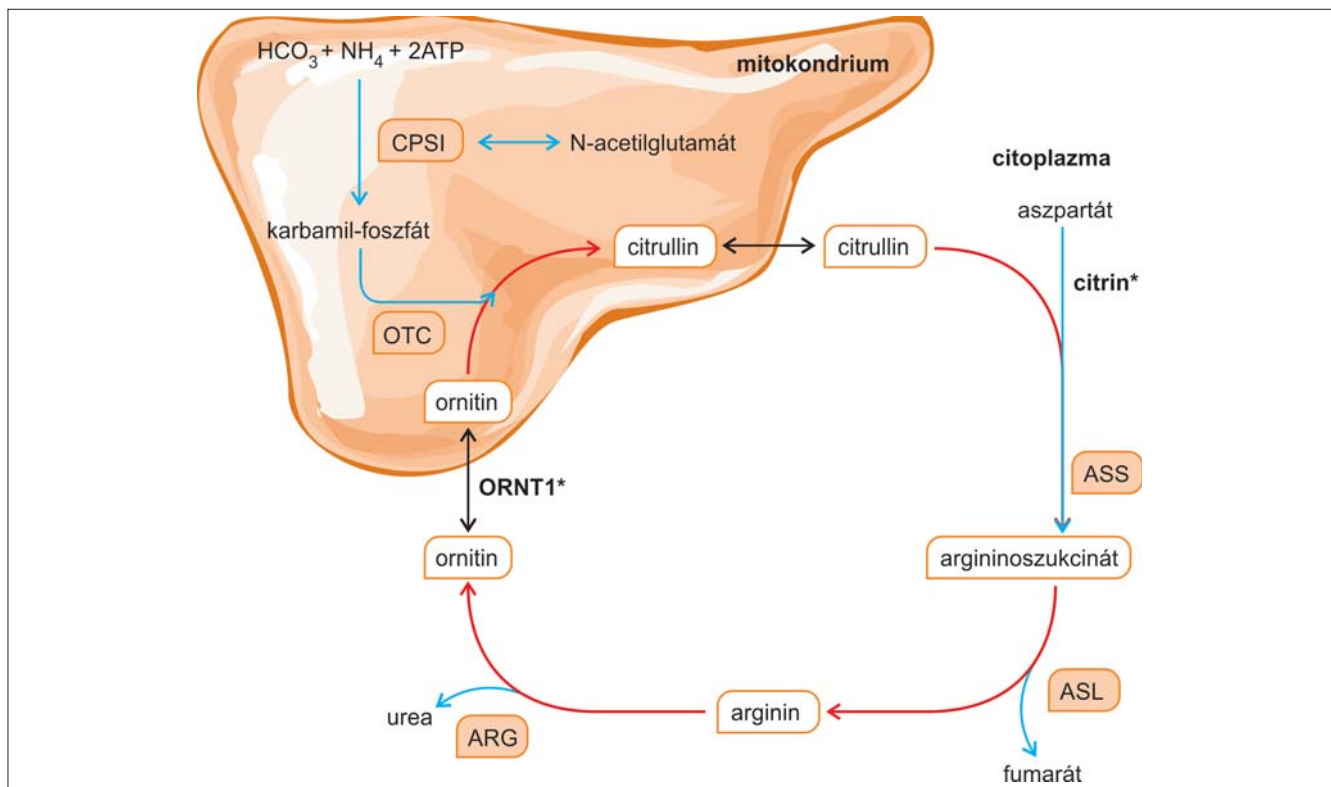
újszülöttkori szűrőprogramok csekély jelenléte miatt (citrullinaemiával járó UCD) – kb. 1/30 000 születés. Emellett az organikus aciduriákhoz (pl. propionsav-aciduria, metilmalonsav-aciduria, izovaleriánsav-aciduria), a zsírsav-oxidációs zavarokhoz, a piruvát-karboxiláz hiányhoz (B típus), akut májelégtelenséghez és congenitalis infekciókhoz is társulhat ammóniaszint-emelkedés (1. táblázat). A legsúlyosabb eltéréseket az ureaciklusban szerepet játszó 5 enzim – karbamil-foszfát-szintetáz (CPS), ornitin-transzkarbamiláz (OTC), arginoszukcinát-szintetáz (citrullinémia 1-es típus, ASS), arginoszukcinát liáz (arginoszukcinát-aciduria, ASL), argináz (hyperargininaemia) –, egy kofaktor (N-acetil-glutamát-szintetáz NAGS), és egy transzporter (ornitin-citrullin-antiporter, ORNT1) genetikai eltérései eredményezik (1. ábra).

A betegségek többsége autoszomális recesszív módon öröklődik, kivéve az OTC-hiányt, mely X kromoszómához kötött öröklésmentet mutat. Vizsgálatok igazolták, hogy a funkcionális polimorfizmus nem játszik szerepet a hyperammonaemia kialakulásában; és minél proximalisabb egy enzimdefektus, annál nehezebben kezelhető kórképet okoz.

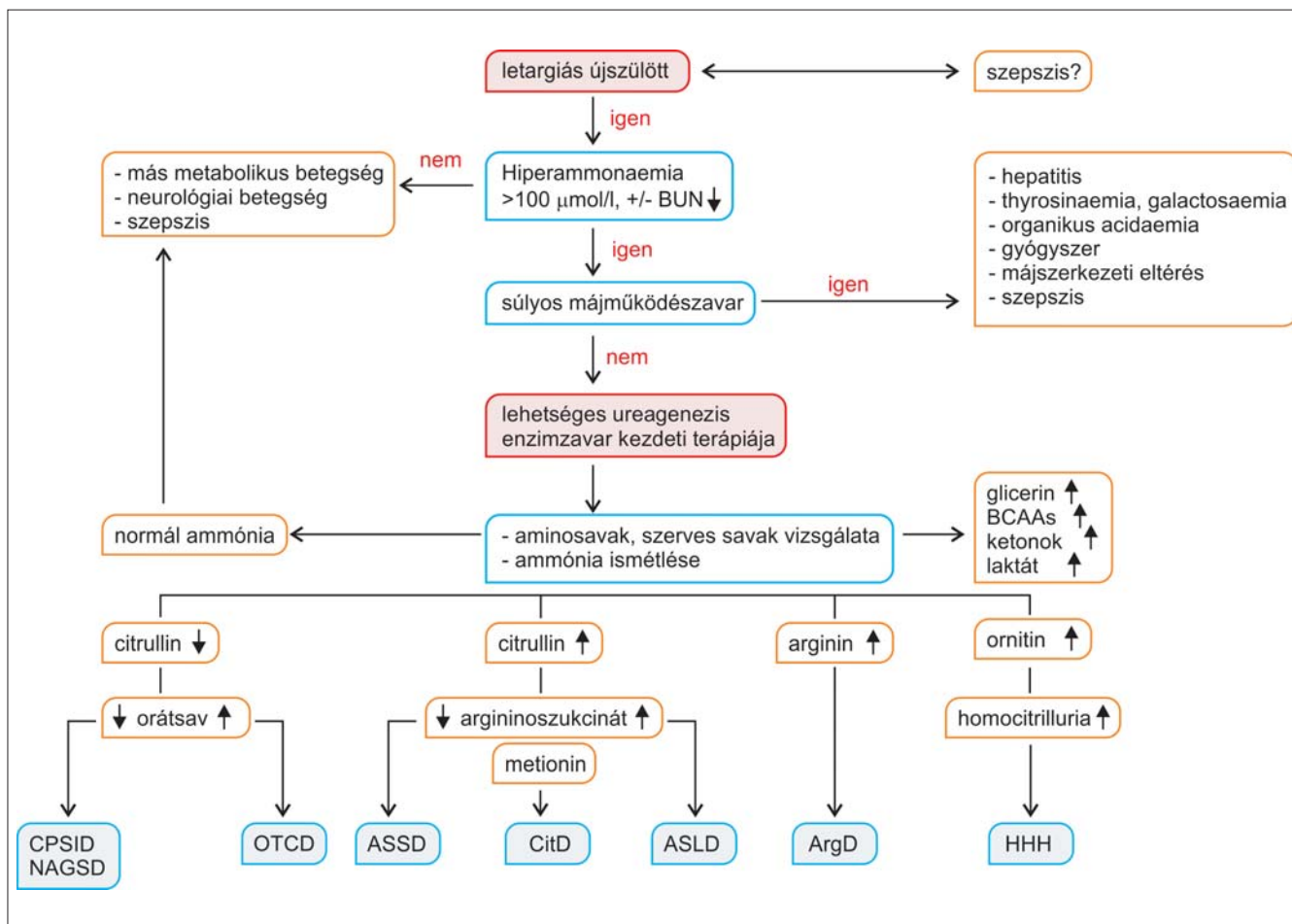
Az ammónia erős neurotoxinként a központi idegrendszerben oxidatív stresszt, energiadeficitet és sejthalált indukál, gátolja a trikarbonsav-ciklust, fokozza a mitokondriumok permeabilitását. A szignál transzdukciós útvonalak zavara miatt meggátolja az axonális és dentritikus növekedést; hipomielinizációhoz, hipodenzitáshoz, agyi atrophia-

hoz, az agykamrák megnagyobbodásához vezet. Excesszív mennyiségű extracelluláris glutamát képződik, az agyi metabolizmus pedig a laktát/piruvát képződés irányába tolódik el, ami agyödémához, intracranialis nyomásfokozódáshoz vezet (2), melynek súlyossága korrelál a ténylegesen észlelhető tünetekkel, mint irritabilitás, aluszékony-ság, letargia, epileptiform görcsök, apnoe és kóma. Eleinte hyperventilatio jelentkezik, melyet később hypoventilatio, légzésleállás követ a folyamat progressziójának megfelelően. Az érintett újszülöttekre jellemző, hogy a közvetlen perinatális adaptáció az anyai szervezet detoxikáló hatása miatt zavartalan. A tünetek jellemzően a táplálás megkezdését követően, néhány órák/napos korban jelentkeznek, és étvágytalanság, apathia, hányás, tremor, stupor, a termoreguláció sérülése miatt pedig hypothermia is előfordulhat (3). A laborparamétereket tekintve enyhe májenzimszint-emelkedést észlelhetünk coagulopathiával, a halált pedig gyakran valamilyen központi idegrendszeri vaszkuláris történés (keringészavar) okozza.

A **diagnózis** felállításához a hyperammonaemia igazolása szükséges normál elektrolitszintek, glükóz és anion-gap mellett. A normál ammóniaszint 35 $\mu\text{mol/l}$ körül van, az újszülötteknél azonban még a 100 $\mu\text{mol/l}$ értéket is normálnak tekintjük. Hyperammonaemiát véleményezünk nagyobb gyermeknél, felnőttél 100 $\mu\text{mol/l}$, újszülötteknél 150 $\mu\text{mol/l}$ feletti értéknél. A pontos diagnózis felállításához szükséges továbbá a vizelet szerves-



1. ábra: Ureaciklus, enzimek és közttermékek (1)



2. ábra: Az akut hyperammonaemia diagnosztikai algoritmus (4)

sav-analízise, a plazma laktát/piruvát meghatározása, plazma/vizelet aminosavak kvantitatív elemzése és az acilkarnitin-észterek meghatározása. Az enzimatis diagnosztizhoz CPSI, OTC és NAGS gyanúja esetén májbiopsia, ASS, ASL esetén fibroblastokat tartalmazó minta szükséges, míg az argináz enzim a vörösvértesteken vizsgálható (4), de genetikai diagnózisra, mutációanalízisre is van lehetőség (2. ábra).

A **kezelés** során elsődleges, főleg magas és progresszíven emelkedő ammóniaszintek esetén, a „toxikus” metabolit eltávolítása, mely egyértelmű összefüggést mutat a túléléssel, neurológiai kimenetellel (dialízis kezelés javasolt 500 μmol/L fölötti értéknél szimptomatikus betegség esetén, vagy ha a konzervatív kezelés 4 órán túl is eredménytelen – C-D ajánlás) (5).

Az extrakorporális technikák közül, újszülötteknél technikailag a peritonealis dialízis (PD) lenne a legkönnyebben kivitelezhető. További előnyt jelentene a glükóz alapú PD oldat, mely kiküszöbölhetné az előforduló katabolikus állapotot. A peritonealis dialízis során elkerülhetetlen a fehérjék, elsősorban albumin és kisebb molekulaméretű peptidok egy részének az eltávolítása, mely a negatív nitrogénegyensúly fenntartásával elvileg csök-

kenthetné az ammónia képződését. Azonban alkalmazását a tanulmányok a csekély ammóniaeltávolító képessége miatt nem támogatják; annak ellenére, hogy van olyan eredmény (Picca 2014–6), mely szerint a halálozási arányszámok nem voltak rosszabbak, mint hemodialízis (HD) alkalmazása során, ám a számok mögött a HD-kezelés késése állhatott. Kizárólag a neurológiai kimenetel tekintetében jelentős különbséget nem észleltek a PD és HD kezelés összehasonlítása során. Átmeneti alkalmazása időnyerés céljából (területi kórház, távoli PICU) lehet eredményes, az extrém magas ammóniaszintek, és következményes kóma elkerülése érdekében (7).

Az újszülötkori hemodialízis kezelés speciális technikai és személyi feltételeket igényel, kivitelezése speciális jártasságot követel; különösen a megfelelő centrális véna biztosítás és az antikoagulálás nehézségei miatt. A gyártók igyekeznek egyre kisebb dializáló köröket biztosítani, mellyel elkerülhetővé válik a vér-priming szükségessége (és a további elektrolitzavar, transzfúziós szövőd-mény, vírusfertőzés), illetve a hemodilúció is. A hagyományos készülékek 20–25 kg feletti súlyra vannak hitelesítve, az extrakorporális folyadék mennyisége (ECV) pedig 80–100 ml is lehet; ami az



újszülöttek kis vérvolumene (80 ml/kg) miatt jelentős terhet jelent. A dializáló készüléknek megfelelő áramlások biztosítására legalább 6–6,5 Fr méretű kétlumenű centrális vénás kanül (esetleg két 5 Fr méretű egylumenű kanül) behelyezése szükséges. Klinikánkon Fresenius Multifiltrate készüléket használunk FX Pead dializáló körrel, mellyel az ECV 18 ml-re csökkenthető, így a 10 kg feletti súlyú gyermekek HD kezelése biztonságos; kisebb súlyú (<10 kg) betegek esetében pedig „off label” alkalmazásként, fokozott odafigyeléssel használjuk.

Kifejezetten neonatológiai készülékek is forgalomba kerültek már, melyek természetesen folyamatos kezelést (CRRT), lassú folyadék- és oldottanyag-eltávolítást biztosítanak, ezáltal is hozzájárulva a kardiovaszkuláris stabilitáshoz. Ám épp a lassú vérátáramlási sebesség (BF: blood flow) felelős a kisebb hatékonyságért, hiszen a CRRT és HD közötti különbség az ammóniaclearance szempontjából kb. 3-szoros, a HD javára (11). Ide tartozik a kétlumenű vaszkuláris kapcsolatot (5 Fr dual lumenű katéter) igénylő Carpediem, mely ECV: 27 ml; valamint a NIDUS, melyet 800 g és 8 kg közötti súlyú gyermekekre tervezték, 10 ml-es ECV-vel, egylumenű katéterrel, melyen alternálva történik a be- és kiáramlás. Ezek a gépek képesek akár 2–20 ml/min BF elérésére is (8, 9), melyekkel kiszámítható, lassú és egyenletes a méregtelenítés, így az instabil, kritikus állapotú betegeknél is jól használható (10). Az első shubot követő kórházi túlélés 50–70 % körül van, CRRT esetén az ammónia szint feleződésének a mértéke átlagosan 6–7 órának bizonyult (12). Ha a kezelést megelőző kóma fennállásának időtartama meghaladta a 30 órát, egyértelműen rosszabb neurológiai kimenetellel járt.

Folyamatos dialízis kezelés alkalmazásakor a betegek túlélését vizsgálva, sem a kezdeti ammóniaszint, sem a kezelés során észlelt ammóniaértékcsökkenés mértéke nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést, ellentétben a pre-CRRT státussal (PRISM score, inotrope score; a hemodinamikai státusz, a folyadék túltöltöttség mértéke és a társuló sokszervi elégtelenség), mely a prognózist rontó faktor volt (12). Vagyis elsősorban nem a hyperammonaemia súlyossága, hanem a gyermek általános állapota volt a leginkább meghatározó tényező a túlélés szempontjából CRRT kezelés során.

A konzervatív sürgősségi kezelésnél törekedni kell a proteinbevitel haladéktalan leállítására, a katabolikus állapot elkerülésére, a megfelelő kalória-bevitel (Dextrose, Intralipid) biztosítására, ha szükséges, akár hormonszubsztitúcióval (inzulin

és glükóz). A többletnitrogén „kifogására” nitrogén-scavengerek [Na-benzoát, Na-phenylacetát (Ammonul)] használhatók, melyekkel csökkenthető az ammóniatermelés a nitrogénszubsztrát-kínálat csökkentésével. Az enzimzavarnak megfelelően a hiányzó szubsztrátot és az esszenciális arginint lehetőség szerint pótolni kell (kivéve hyperargininaemia esetén), de mivel ez a nitrogén-oxidnak is az előanyaga; ha vazodilatáció, hypotensio jelentkezik, érdemes az arginin dóziscsökkentését mérlegelni. Emellett karbamil-glutamát és karnitin adása is előnyös lehet (6). Az adekvát diuresis megőrzése nemcsak hosszú távon kritikusán fontos, de a nitrogén-scavengerek hatékonysága miatt is nélkülözhetetlen. A görcskontroll mellett szükséges lehet a szedáció, hűtés az agyi aktivitás csökkenésére; bár ezek egyértelmű klinikai előnyéről még nem számoltak be. Az antibiotikum-terápia elengedhetetlen, hiszen a szepszis, fertőzés további állapotromlást, katabolikus állapotot indukál. Az ozmotikus ágensek, mint mannitol használata nem effektív a hyperammonaemia okozta agyödéma kezelésében, hiszen bár a mannitol a vér-agy gáton átlépve valóban csökkenti az agyi vízenyőrt, de ugyanakkor elősegíti a neurotoxikus ammónia bejutását az agyvíztérbe. Intravénás szteroidok, valproát, haloperidol alkalmazását pedig kerülni kell.

Jelenleg az újszülöttek túlélése közel 50–60%-os, de sajnos a betegek jelentős része csak néhány évet él a gyakori shubok miatt. Az újszülöttkori formák gyakran társulnak mentális retardációval, epilepsziával, végtagbénulásokkal; míg az enyhébb formáknál kognitív deficiittel, tanulási zavarral találkozhatunk. A későbbi életkorban is bármikor felléphet hyperammonaemiás krízis, így fontos a szülők edukációja. Hosszú távon pedig a májchirrosis és pszichiátriai problémák kialakulásának fokozott rizikója miatt is a rendszeres kontroll- és szűrővizsgálatok beiktatása, illetve szükség esetén korai májtranszplantációra való előkészítés javasolt. Az újabb kezelési lehetőségek között szerepel a tényleges májtranszplantáció előtt a hepatocytatranszplantáció (6). A génterápiás eredmények összejtkezeléssel kombinálva, állatkísérletes modellben biztató, hosszú távú eredményességet sugallnak arginázdeficiencia esetén (13).

Bár a mortalitási adatok javultak, a **prognózis** javítása érdekében fontos a betegség ismerete, és a mindennapos differenciáldiagnosztikai gondolkodásba való beépítése. A dialízis kezeléssel elérhető javuló túlélési adatok pedig a fenti kezelési lehetőségek fontosságára irányítják a figyelmet.



Summary

The role of dialysis in the complex management of inherited metabolic disorders requiring emergency treatment

Erika Biró, Tamás Szabó; Department of Pediatrics, University and Clinical Center of Debrecen

The diagnosis of inborn errors of metabolism in an infant may be delayed as a result of nonspecific symptoms. The actual clinical picture often mimics other neonatal conditions such as sepsis. The initial presentation includes hypotonia, irritability, somnolence and hepatomegalia, feeding intolerance and abnormal movement. Early diagnosis requires prompt recognition of the severe clinical condition via measurement of biochemical markers such as ammonia, liver enzymes, urine ketones and lactate; with the detection of the heavy metabolic acidosis. The definitive diagnosis is based on the detection of abnormal levels of amino acids or organic acids, or their metabolites in urine and/or serum specimens and, whenever possible, genetical analysis. Multiple studies have demonstrated that the outcome depends on the duration of hyperammonaemic coma and metabolic derangement. Therefore, beyond the conventional treatment approach, prompt initiation of detoxification (extracorporeal therapy) has been found to significantly affect the prognosis of hyperammonaemic neonates. The preferred modality is the continuous RRT to avoid haemodynamic instability and to ensure adequate clearance of ammonia and other toxic agents.

KEYWORDS neonate, hyperammonaemia, renal replacement therapy, inborn error of metabolism

Irodalom

- Nicholas AH, Mew B, Lanpher A, Gropman K, Chapman A, Kara L, Simpson J: Urea Cycle Disorders Overview, Last Revision: April 9, 2015.
- Braissant O, McLin VA, Cudalbu C: Ammonia toxicity to the brain. J Inher Metab Dis. 2013 Jul; 36(4):595-612.
- El-Hattab AW: Inborn errors of metabolism. Clin Perinatol. 2015 Jun; 42(2):413-39.
- National organization for rare disorders: The physician's guide to urea cycle disorders Danbury 2012.
- Häberle J, Boddart N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, Martinelli D: Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012 May 29; 7:32.
- Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, Materassi M, Donati MA, Verrina E, Schiaffino MC, Pecoraro C, Laccarino E, Vidal E, Burlina A, Emma F: Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. Pediatr Nephrol. 2015 May; 30(5):839-47.
- Bunchman TE: The complexity of dialytic therapy in hyperammonemic neonates. Pediatr Nephrol. 2015 May; 30(5):701-2.
- Tal L, Angelo JR, Akcan-Arikan A: Neonatal extracorporeal renal replacement therapy-a routine renal support modality? Pediatr Nephrol. 2016 Nov; 31(11):2013-5.
- Nishimi S, Ishikawa K, Sasaki M, Furukawa H, Takada A, Chida S: Ability of a novel system for neonatal extracorporeal renal replacement therapy with an ultra-small volume circuit to remove solutes in vitro. Pediatr Nephrol. 2016 Mar; 31(3):493-500.
- Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, Bonzel KE, Dohna-Schwake C, Hanssler L, Neudorf U, Hoyer PF, Büscher R: Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. Nephrol Dial Transplant. 2010 Apr; 25(4): 1257-65.
- McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE, Maxvold NJ, Mottes TA, Kudelka TL, Brophy PD: Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism. J Pediatr. 2006 Jun; 148(6):770-8.
- Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G: Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. Pediatr Nephrol. 2010 Sep; 25(9):1725-30.
- Lee PC, Truong B, Vega-Crespo A, Gilmore WB, Hermann K, Angarita SA, Tang JK, Chang KM, Wininger AE, Lam AK, Schoenberg BE, Cederbaum SD, Pyle AD, Byrne JA, Lipshutz GS: Restoring Ureagenesis in Hepatocytes by CRISPR/Cas9-mediated Genomic Addition to Arginase-deficient Induced Pluripotent Stem Cells. Mol Ther Nucleic Acids. 2016; 5:e394.

Ótvaló tudnivaló

- Az örökletes anyagcserezavarokra jellemző, hogy a tünetek a táplálás megkezdését követően, néhány órák/napos korban jelentkeznek, sokszor aspecifikus módon (étvágytalanság, apathia, hányás, tremor, stupor). A központi idegrendszeri érintettséget jelző tünetek, mint irritabilitás, aluszékonyság, letargia, epileptiform görcsök, apnoe és kóma a folyamat progressziójára utalhatnak.
- Laborvizsgálatok során hyperammonaemiát észlelünk, normál elektrolit- és glükózsintek, és anion-gap mellett. Enyhe májenzimszint-emelkedést, koagulopátiát láthatunk.
- A magas és progresszíven emelkedő ammóniaszint esetén nélkülözhetetlen a hatékony méregtelenítés: dialízis kezelés javasolt 500 µmol/l fölötti értéknél szimptomatikus betegség esetén, vagy ha a konzervatív kezelés 4 órán túl is eredménytelen.



Tesztkérdések

1. Újszülötteknél mekkora ammónia érték fölött beszélhetünk hyperammonaemiáról?

- a) 50 $\mu\text{mol/l}$ feletti érték fölött
- b) 100 $\mu\text{mol/l}$ feletti érték fölött
- c) 120 $\mu\text{mol/l}$ feletti érték fölött
- d) 150 $\mu\text{mol/l}$ feletti érték fölött

2. Újszülöttkori anyagcserezavar konzervatív kezelése során melyik a helytelen?

- a) nitrogén-scavengerek alkalmazása
- b) a hiányzó szubsztrát pótlása
- c) proteinbevitel fokozása
- d) szükség esetén antibiotikum-kezelés

3. Melyik a legmegfelelőbb extrakorporális technika egy súlyos állapotú, hyperammonaemiás újszülött kezelése során?

- a) folyamatos vesepótló kezelés
- b) peritoneális dialízis
- c) hemodialízis
- d) vércsere

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

TALLÓZÓ

Nozokomiális infekciók csökkenésének kapcsolata a bronchopulmonalis dysplasia fokával a neonatalis intenzív ellátásban

The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia

Wannasiri Lapcharoensap, Peiyi Kan, Richard J. Powers, Gary M. Shaw, David K. Stevenson, Jeffrey B. Gould, David D. Wirtschafter, Henry C. Lee; J Pediatr. 2017 Jan;180:105-109.e1.

Michelisz Fruzsina

E-posta: micheliszfruzsina@gmail.com

A nozokomiális infekciók és a bronchopulmonalis dysplasia (BPD) a két leggyakrabban előforduló betegség a nagyon alacsony testsúllyal született újszülöttek között, melyek szorosan kapcsolódnak egymáshoz. A gyulladásos mediátorok, amik az infekció során megnőnek, úgy tűnik, hogy jelentős komponens a BPD patogenezisében. Azoknál, az újszülötteknél, akiknél kialakult BPD, a trachealis aspirátum vizsgálatában kimutatható volt emelkedett neutrofil granulocyta, makrofág és citokin-szint, továbbá mikroorganizmusok jelenléte is.

Úgy gondolják a gyulladáskeltő citokinek megzavarják az alveolaris és vaszkuláris fejlődést, ami leegyszerűsödött alveolusokat, diszmorfiás érrendszert és károsodott gázcserét eredményez, ami a postsurfactant BPD-ben („új” BPD) is látható. Ezeknél az újszülötteknél a nozokomiális infekciók előfordulása igen gyakori, akár az újszülöttek negyedét is érintheti, de szerencsére az évek során a kórházakban a fejlődő ellátásnak köszönhetően csökkent a nozokomiális infekciók száma.

Ez a retrospektív tanulmány California Perinatal Quality Care Collaborative adatbázisából dolgozott 2006–2013-ig terjedő adatokkal. Olyan újszülötteket vizsgáltak, akik a 30 terhességi hét előtt születtek, testsúlyuk kevesebb volt, mint 1500 g és tovább éltek, mint 3 nap. Két periódust hasonlítottak össze, a 2006–2010-ig, illetve a 2011–2013-ig terjedőt. Összesen majdnem 23000 újszülöttet 129 kórházból vontak be a felmérésbe. A nozokomiális infekció előfordulása az elsőről a második periódusra 24,7%-ról 15%-ra csökkent, valamint BPD 35%-ról 30%-ra. A két betegség egymással korrelálva csökkent.

Összességében megállapítható, hogy a sikeres nozokomiális fertőzés intervenció pozitív hatással van az alacsony testsúllyal született újszülöttek közt olyan társbetegségekre, mint például a BPD, valamint hosszú távon is csökkenthetők lennének neonatalis betegségek.

Mindenhol jó, de legjobb otthon...

Egy babának különösen!
Ebben segít a Synagis.

A mostantól új, oldatos injekció formában elérhető Synagis jelentősen csökkenti a súlyos RSV okozta kórházi kezelések szükségességét a veszélyeztetett gyermekek körében.¹

A hatóanyag változatlan, így továbbra is ugyanazt nyújtja, amiért a szakma és a szülők már több mint 15 éve bíznak benne.^{2,3}

Az oldatos injekció előnye a korábbi, por és oldószer alapú kissereléssel szemben, hogy azonnal felhasználásra kész, így használata gyorsabb és egyszerűbb.



Új
kisserelés,
változatlan
hatóanyag!

A SYNAGIS TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓI:⁴

- Passzív immunizálás RSV (respiratory syncytial vírus) ellen járvány kezdetén és alatt a 32. gesztációs héten vagy korábban született csecsemőknek, akik 6 hónapos kornál fiatalabbak a prevenció kezelés megkezdése előtt
- 2 éves kor alatt olyan gyermekek esetében, akik az utóbbi hat hónapon belül bronchopulmonális dysplasia miatt kezelést igényeltek
- 2 éves kor alatt, nem korrigált, kongenitális szívelégtelenségben szenvedő gyermekek részére

Rövidített alkalmazási előírás Synagis 100 mg/ml oldatos injekció (EU/1/99/117/003)

ATC-kód: J06BB16. **Minőségi és mennyiségi összetétel:**

Minden 0,5 ml-es injekciós üveg 50 mg palivizumabot tartalmaz. **Terápiás javallatok.** A Synagis az RSV (respiratory syncytial vírus) által okozott, kórházi kezelést igénylő súlyos alsó légúti betegség megelőzésére javallott az RSV-betegség nagy kockázatának kitért gyermekek esetében: RSV járvány kezdetén a 35-ik gesztációs héten vagy korábban született csecsemőknek és akik 6 hónapos kornál fiatalabbak; 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, akik az utóbbi hat hónapon belül bronchopulmonális dysplasia miatt kezelést igényeltek; 2 évesnél fiatalabb, haemodinamikailag jelentős veleszületett szívbetegségben szenvedő gyermekeknek. **Adagolás és alkalmazás:** A palivizumab ajánlott dózisa 15 mg/ttkg, amit havonta egy alkalommal, a közösséget veszélyeztető RSV járvány várható jelentkezésének időszakában kell beadni intramuscularisan a comb antelaterális részébe. A palivizumab ml-ben kifejezett havi adagja = a beteg testtömege (kg) x 0,15.

Ha mód van rá, az első dózist az RSV idény kezdete előtt kell alkalmazni, a továbbiakban pedig az RSV idény végéig havonta egy-egy adagot kell beadni. A palivizumab hatásosságát sem a 15 mg/ttkg-tól eltérő adagolás, sem az RSV idény alatti havi beadástól eltérő adagolás esetén nem igazolták.

A palivizumabban szerzett tapasztalatok többsége, beleértve a III. fázisú pivotális klinikai vizsgálatok eredményeit is, idényenként 5 injekcióra vonatkozik. Szív-bypass műtéten átesett gyermekek esetében ajánlott 15 mg/ttkg palivizumab injekciót beadni, amint a műtét után állapotuk stabilizálódik annak érdekében, hogy biztosítsuk a megfelelő palivizumab szérumszintet. A havonkénti palivizumab adagok adását folytatni kell az RSV-idény hátralevő részében, azon gyermekek esetében, akiknél továbbra is nagy a kockázata az RSV-betegségnek. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával vagy egyéb humanizált monoklonális antitesttel szembeni túlérzékenység. **Mellékhatások:** A palivizumab mellett jelentkező legsúlyosabb mellékhatások az anaphylaxia és más akut túlérzékenységi reakciók. A palivizumab mellett jelentkező gyakori mellékhatások a láz, kiütés, apnoe és az injekció beadása helyén fellépő reakció.

Termékenység, terhesség és szoptatás: Nem értelmezhető. A Synagis nem javallott felnőtteknél történő alkalmazásra.

Termékenységre, terhességre és szoptatásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Alkalmazási előírás dátuma: 2017.08.15.

Forgalomba hozatali engedély jogosultja: AbbVie Ltd, Maidenhead SL6 4UB, Nagy-Britannia. **Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője:** AbbVie Kft., Budapest 1095, Lechner Ödön fasor 7. **Kiadhatóság:** Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I).

A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 152 829 Ft. Támogatás összege: 0 Ft. Térítési díj: 152 829 Ft. Forrás: www.oep.hu. Letöltés: 2016.09.01. Az aktuális árak megtalálhatók a www.oep.hu oldalon.

Támogatott indikációk: Normatív TB támogatás 0% 2013. május 1. óta az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről szóló 9/1993 NM Rendelet értelmében (Magyar Közlöny 2013. évi 16. szám) a palivizumab hatóanyag a tételes elszámolás alá eső hatóanyagok közé tartozik. A támogatott indikációk:

Passzív immunizálás RSV (respiratory syncytial vírus) ellen járvány kezdetén és alatt a 32. gesztációs héten vagy korábban született csecsemőknek, akik 6 hónapos kornál fiatalabbak a prevenció kezelés megkezdése előtt; 2 éves kor alatt olyan gyermekek esetében, akik az utóbbi hat hónapon belül bronchopulmonális dysplasia miatt kezelést igényeltek; 2 éves kor alatt, nem korrigált, kongenitális szívelégtelenségben szenvedő gyermekek részére.

Referenciák:

1. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanised respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537. 2. Robbie GJ et al. Randomized, Double-Blind Study of the Pharmacokinetics and Safety of Palivizumab Liquid Formulation Compared with Lyophilized Formulation. *Infect Dis Ther* 2014;3:203-214. 3. Makari D. et al. Randomized, Double-Blind Study of the Safety of the Liquid Versus Lyophilized Formulation of Palivizumab in Premature Infants and Children with Chronic Lung Disease of Prematurity. *Infect Dis Ther*. 2014;3:339-347. 4. Magyar Közlöny 16.szám 9/2013. (I.31 ENMI rendelet)



RS-vírus-fertőzés megelőzése szívbeteg csecsemőkben – hazai tapasztalatok

Hidvégi Erzsébet Valéria dr.

Dr. Jakab és Társai Kft., Gyermekkardiológiai Járóbeteg Szakrendelés, Szolnok
(Igazgató: Hidvégi Erzsébet Valéria dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Hidvégi Erzsébet Valéria dr.

5000 Szolnok, Félcsizma u. 2.

E-posta: pediatriccor@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A respiratory syncytial virus fertőzés fiatal csecsemőkben fatális kimenetelű bronchiolitist okozhat. A betegség kialakulása szempontjából a szívbeteg csecsemők fokozottan veszélyeztetettek. A kórkép passzív immunizálással megelőzhető. A szívbeteg csecsemők oltásának hazai tapasztalatait „on-line” kérdőív segítségével gyűjtöttük. A 26 önkéntes válaszadó gyermekgyógyász szerint a szülők 88%-a könnyen elfogadta az oltást. A teljes oltási sorozat beadása a válaszadók negyedének gyakorlatában sikerült. A védőoltást az orvosok 97%-a, míg a szülők 100%-a hatékonynak ítélte. Az oltási kampány szervezése és adminisztrációja megterhelő a személyzetnek. Az eredményesség javítása érdekében az alkalmazási előírás (pontos adagolás, az oltás 30 naponkénti ismétlése) szigorú betartása szükséges.

KULCSSZAVAK respiratory syncytial virus, csecsemők és kisdedek, megelőzés, palivizumab, veleszületett szívhiba

Bevezetés

A RS vírus (respiratory syncytial virus, légúti infekciót okozó óriássejtes vírus, továbbiakban RSV) a Parainfluenza vírusok családjába tartozó ubiquiter kórokozó, melynek egyszálú RNS genomja 11 fehérjét kódol. A vírus felszínén található „G” proteín biztosítja a kötődést az orr nyálkahártyájához, és/vagy a szem kötőhártyájához, míg az „F” proteín segítségével fuzionál a gazdaszervezet hámsejtjeinek membránjával, majd a szomszédos sejtek fúzióját, összeolvadását hozza létre (syncytiumképződés) (1).

A 2. életév végére a kisdedek 99%-a átesik RSV fertőzésen, több mint egyharmaduk második alkalommal is megfertőződött már (1), mivel a lezajlott fertőzést követően nem alakul ki életre szóló védettség (2-4). A vírus az esetek 40%-ában alsó légúti infekciót (pneumonia, bronchiolitis) okoz (5). A súlyos esetek kórházi felvételt igényelnek, az Egyesült Királyságban kb. 20 000 eset/évente (6), melyre leggyakrabban a 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében van szükség (7). Egy franciaországi vizsgálatban az RSV okozta bronchiolitis miatt intenzív osztályon kezelt, gépi lélegeztetést igénylő betegek átlagéletkora 3 hó volt (8). Az RSV-fertőzés szerepe jelentős a csecsemők virális eredetű halálozásban (9, 10). Az incidencia és a mortalitás jelentősen ingadozhat az egyes években (11).

Ismeretes, hogy a koraszülöttség, az idült légúti betegség (bronchopulmonalis dysplasia), valamint számos veleszületett szívfejlődési rendellenesség fennállása fokozott kockázatot jelent a súlyos, esetenként fatális kimenetelű RSV-fertőzés kialakulása szempontjából (1, 3, 12).

Sanches-Luna és mtsai 2016-ban publikálták Spanyolországra kiterjedő retrospektív vizsgálatuk eredményeit, melyben leírták az 1 évnél fiatalabb csecsemők RSV-fertőzés miatti hospitalizációs trendjét 2004–2012 között, valamint a halálozás szempontjából rizikót jelentő kísérő betegségek előfordulási gyakoriságát, a betegség kimenetelét (kórházi ápolási idő, intenzív osztályon eltöltött napok száma, lélegeztetett napok száma, mortalitás, kórházi újravétel) (13). A vizsgált időszakban összesen 1 328 563 csecsemő került kórházi felvételre – az adat nem tartalmazza a kórházban született újszülöttek számát –, közülük 122 832 (9,2%) akut bronchiolitis, ebből 63 990 (52,1%) RSV okozta akut bronchiolitis miatt. Elemezve az időbeli folyamatokat megállapították, hogy a bronchiolitis miatt kezelt betegek száma 2004. és 2012. között lényegesen nem változott, ugyanakkor az RSV okozta bronchiolitisek száma 2009. óta folyamatosan és jelentősen emelkedett (71%-kal), míg az egyéb kórokozók okozta bronchiolitisek száma ezzel párhuzamosan csökkent. A kórházi mortalitás kockázatát a koraszülöttség 29x, a bron-



chopulmonális dysplasia 24x-es, a Down-szindróma 22x-es, míg veleszületett szívhiba egyidejű fennállása 14x-es szorzóval növelte (odds ratio). Ugyanakkor a kórházi halálozás a vizsgált időszakban 45%-kal csökkent (120 haláloset/100 000 kórházi felvételtől 69,5 haláloset/100 000 kórházi felvétele).

E kiváló eredmények elérésében jelentős szerepet játszott az a körülmény, hogy Spanyolországban 2004. óta alkalmazzák az RSV fertőzés megelőzése céljából kifejlesztett palivizumab (Synagis) védőoltást.

A passzív immunizálás során alkalmazott humanizált rekombináns IgG típusú monoklonális antitest, a palivizumab az RSV felszíni „F” (fúziós) protein-jéhez kötődve meggátolja a vírus fúzióját a gazdaszervezet epitheliális sejtjével, s így megakadályozza a syncytium képződést. A védőoltást 15 mg/tskg dózisban im. kell alkalmazni 30 naponként ismételve november és március hó között a magyarországi gyakorlat szerint. Miután a palivizumab egy speciális monoklonális antitest – vagyis passzív immunizálást végzünk kórokozó specifikusan –, az egyéb védőoltások hatását nem befolyásolja. Szabad időközrel adagolható. A palivizumab alkalmazásának Magyarországon hatályos indikációs köre a Magyar Közlönyben olvasható (15).

A különböző veleszületett szívfejlődési rendellenességek (VSZR) eltérő kóreléttani folyamatok – a tüdők aktív vérbősége (jelentős bal-jobb shunttel járó szívhibák); a tüdők passzív vérbősége (tüdővéna beáramlási, bal kamra kiáramlási obstrukciók); cyanosis (intracardialis jobb-bal shunttel járó szívhibák); csökkent tüdőkeringés (jobb szívfél kiáramlási obstrukciók) – révén károsan befolyásolják a tüdő működését, fokozva az alsó légúti fertőzések, így az RSV bronchiolitis kialakulásának kockázatát.

A hazai rekonstrukciós beavatkozásra (szívműtét, katéterintervenció) szoruló szívbetegségeket sikeres el látása szempontjából óriási jelentősége volt az RSV-fertőzés elleni passzív védőoltás bevezetésének, melyet a NEAK tételes elszámolás alapján 100%-ban finanszíroz. Az oltást hazánkban jelenleg 25 oltási centrumban végzik. A betegek számára ingyenes passzív védőoltásra a 2 éven aluli, rekonstrukciós beavatkozásra váró szívbetegségeket szakorvosi javaslat alapján válnak jogosulttá.

Egy-egy új terápiás eljárás eredményességének felmérésében a kutatás – fejlesztés – alkalmazás folyamatának valamennyi szereplője érdekelt. Sajnos, esetünkben a korábban idézett spanyol vizsgálathoz (13) hasonló retrospektív vizsgálatot nem végezhetünk, mert az RSV-fertőzés igazolásához szükséges diagnosztikus feltételek (RSV specifikus gyors tesztek) nem minden kórházi osztályon adták, illetve a speciális „RSV-fertőzés okozta bron-

chiolitis” jelentése a finanszírozó felé jelenleg nem kötelező.

Célkitűzés

Célul tűztük ki, hogy a szívbeteg csecsemők RSV-fertőzés megelőzése céljából alkalmazott védőoltás adásának tapasztalatait az interneten keresztül kitölthető ún. „on-line” kérdőív segítségével gyűjtjük össze a gyermekkardiológiai, szívsebészeti fekvőbeteg osztályok, valamint a gyermekkardiológiai gondozó hálózat orvosaitól. A felmérés sok információt nyújthat a védőoltás ismertségéről, a javaslok köréről, az oltások megszervezésének, kivitelezésének nehézségeiről, azok eredményességéről, esetleges szövődményeiről.

Módszer

Az „on-line” kérdőív egy olyan kutatási módszer, amely a számítógép és az internet segítségével írásban teszi lehetővé vélemények, szokások, tapasztalatok vizsgálatát. Ez egy költséghatékony, könnyen, nagyszámú felhasználó számára egyidejűleg is azonnal elérhető, az eredmények gyors összegzését, elemzését, értékelését lehetővé tevő módszer. Ugyanakkor hátránya, hogy internet hiányában potenciálisan releváns válaszadók kimaradhatnak a felmérésből, bár ez ma hazánkban az állami egészségügyi ellátásban dolgozók esetében gyakorlatilag elképzelhetetlen.

Az on-line kérdőívet valamennyi Magyarországon praktizáló csecsemő- és gyermekkardiológus szakorvosnak, szakorvos jelöltnek, csecsemő- és gyermekszív sebésznek, a gyermekkardiológiai centrumokban dolgozó aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvosnak, szakdolgozóknak eljuttattunk a Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekkardiológiai Szekciójának frissített e-mail levelezési címlistája alapján (79 fő összesen 97 különböző e-mail címen). Ugyanakkor kértük a gyermekkardiológus kollégákat, hogy az általuk ismert, a megyei kórházakban oltást végző neonatológus szakorvosoknak is továbbítsák a kérdőívet kitöltés céljából. Válaszadásra 2016. július 15. és szeptember 04. között volt lehetőség. A kitöltés anonim volt, a válaszadók személyét az on-line kérdőív kezelője nem azonosíthatta. A válaszok statisztikai elemzését (ami csupán százalékos megoszlást jelent) a program automatikusan elvégezte.

Eredmények

Az online kérdőívet 34 válaszadó töltötte ki, köztük 26 (79%) gyermekkardiológus, 4 (12%) neona-

tológus, 1 (3%) gyermekgyógyász szakorvos, valamint 1 (3%) gyermekgyógyász rezidens és 1 (3%) szakdolgozó volt. A 34 válaszadó közül 33 fő (97%) már javasolta a védőoltás adását páciensének. A javaslatot adók közül 20 fő (61%) >15 éve, 3 fő (9%) 10–15 éve, 5 fő (15%) 5–10 éve, míg 5 fő <5 éve dolgozik gyermekkardiológus és/vagy neonatológus szakorvosként. Jelentős részük – 27 fő (82%) – fekvőbeteg-intézetben és járóbeteg-szakrendelőben is dolgozik, míg 5 fő (15%) csak járóbeteg-ellátásban, 1 fő (3%) csak fekvőbeteg-intézetben praktizál.

A szülők meggyőzését a védőoltás szükségességéről 15 fő (46%) „könnyűnek”, 14 fő (42%) „inkább könnyűnek”, 4 fő (12%) „közepesen könnyűnek” értékelte egy 5 fokú skálán, „inkább nehéz”, illetve „nagyon nehéz” válasz nem volt. Az oltást elutasító szülők indoklásait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat: A védőoltást elutasító szülők indokai

- egy szülő ellenezte, aki minden védőoltást ellenez
- inkább megkísérlik izolálni a gyermeket
- egészségesként tekintenek szívbeteg gyermekükre
- egy elutasító szülő volt, mert 2 nagyobbik gyermeke nem kapott
- a gyermek körzeti orvosa (aki gyermekorvos) lebeszélte az anyát az oltásról, mert szerinte veszélyes



1. ábra: Válaszok megoszlása a teljesült védőoltási sorozat alapján (A); az RSV bronchiolitis előfordulása az oltott (B) és nem oltott (C) betegek körében

Felmérésünk leglényegesebb részének eredményeit az 1. ábra részletezi. A Synagis alkalmazási előírása szerinti adagolás (5 hónapon át 30 naponként adandó a folyamatos terápiás vérszint biztosításához) csak 10 javaslatadó kolléga (29%) esetében sikerült maradéktalanul, míg 22 kolléga (65%) gyakorlatában legalább 1 oltás, 2 kolléga (6%) praxisában az oltások kb. fele elmaradt (1. ábra, „A”).

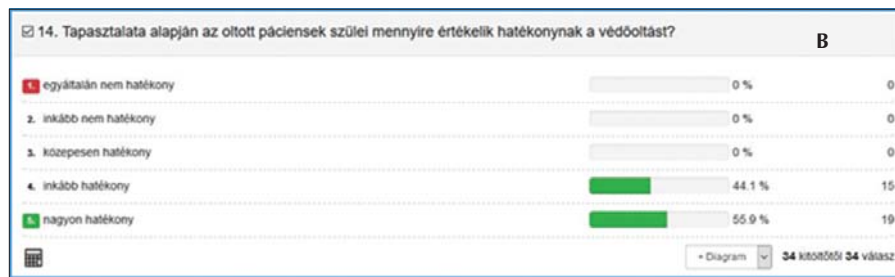
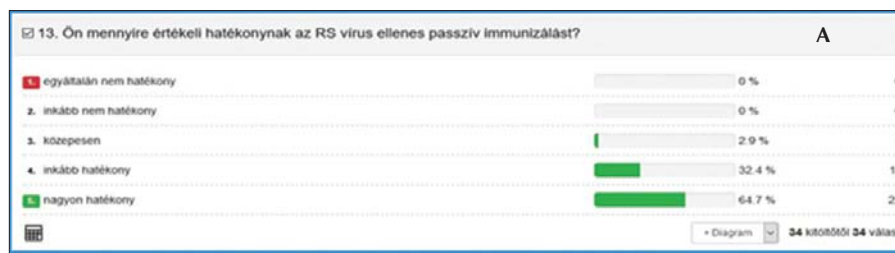
Arra a kérdésre, hogy az oltott betegek között előfordult-e RSV okozta bronchiolitis 8 válaszadó (24%) adott „igen”, míg 25 válaszadó (76%) adott „nem” választ (1. ábra, „B”). A válaszadó kollégák közül 19 jelezte, hogy volt védőoltásban nem részesülő szívbeteg gondozottja. Ebben a csoportban 10 gondozó (53%) páciensei betegedtek meg RSV bronchiolitisben, míg 9 esetében (47%) nem fordult elő a betegség (1. ábra, C).

A 2 éves kor alatti korrigálatlan veleszületett szívhibás csecsemők és/vagy kisdedek egy része jogosult a második szezonban (következő évben) is a védőoltásra. A második szezon valamennyi oltását 7 kolléga (22%), túlnyomórészt 20 kolléga (63%), felét 3 kolléga (9%) betegek kapták meg, míg 2 kolléga (6%) esetében csak 1-2 oltást kaptak a jogosultak a második sorozatból.

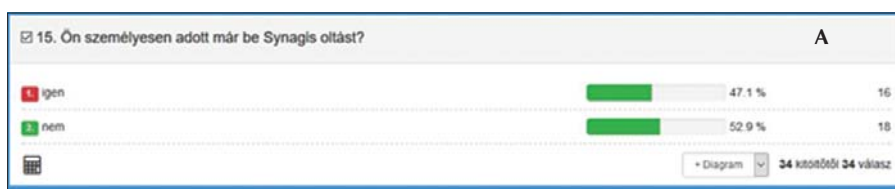
Az alkalmazott védőoltás hatékonyságának szubjektív megítélése a gondozó orvosok és a betegek szülei részéről (szülők nem töltötték ki a kérdőívet, itt a szülők véleményét a kitöltő orvos közvetíti!) nagyon hasonló volt (2. ábra). Az öt fokozatú értékelő skálán a gondozó orvosok közül 1 fő (3%) értékelte „közepesen”, 11 fő (32%) „inkább hatékony”, 22 fő (65%) „nagyon hatékony” (2. ábra, A), míg a szülők közül 19 fő (56%) „inkább hatékony”, 15 fő (44%) „nagyon hatékony” (2. ábra, B).

A védőoltás beadásának nehézségeit vizsgálva kiderült, hogy a 34 kitöltő kolléga közül 16 fő (47%) adott már be személyesen Synagis oltást, közülük 11 fő nyilatkozott benyomásairól: 3 fő (27%) „egyáltalán nem”, 5 fő (46%) „inkább nem”, míg 3 fő (27%) „közepesen” érezte nehézkesnek azt (3. ábra, A és B).

A tapasztalt „nehézségek” szóbeli kifejtésekor a korábban forgalmazott porampulla oldását, habzását, a pontos adagolás nehézségét, az oldódásra való hosszas várakozási időt említették. Nagyobb súlyú kisdedeknél 2 combba lehet csak beadni az előírt mennyiséget, mely fájdalmas a kisdednek, aggasztja a



2. ábra: Válaszok megoszlása a védőoltás hatékonyságának megítéléséről a javasló orvosok (A), valamint a betegek szülei (B) körében



3. ábra: Válaszok megoszlása a védőoltás kivitelezéséről (A), és annak nehézségéről (B) az alkalmazó orvosok körében

szülőket. Ezenkívül sok időt igényel az oltások megszervezése, a szülők felvilágosítása, az adminisztráció (2. táblázat).

2. táblázat: A védőoltás beadásának nehézségei az alkalmazók véleménye alapján

- A nagyobb csecsemők/kisdedek esetén két részben / két combba történő oltás. Az új, oldott állapotú oltóanyag sokkal „felhasználóbarátabb”.
- A megszervezés (nem oltóközpontban dolgozom).
- Az oltóanyag habosodása miatt a pontos adag kimérése.
- Adminisztráció, osztályos munka mellett kell végezni a szülők értesítését. Időigényes a szülők tájékoztatása.
- A korábbi kiszerelés, számolás, adagolás.
- Régebben porampullát kellett oldani és várakozási idő volt.

Oltási szövődmenyt a 16 oltó orvos közül 1 fő tapasztalt 1 esetben (lokális reakció).

Megbeszélés

Az RSV-fertőzés elsősorban a 6 hónapnál fiatalabb csecsemők esetében gyakran súlyos, esetenként fatális kimenetelű alsó légúti fertőzést, pneumóniát, bronchiolitist okoz (8), mely megbetegedés szempontjából a koraszülöttség, a krónikus légúti betegség, bizonyos veleszületett szívfejlődési rendellenességek egyidejű fennállása fokozott kockázatot jelent (13). A betegség megelőzésében hatékony eszköz a veszélyeztetettek passzív immunizálása (palivizumab, Synagis). Miután jelenleg az egészségügyi szolgáltatók részéről a betegségre vonatkozó egységes, pontosan meghatározott diagnosztikus kritériumokon alapuló jelentési kötelezettség nincs, nem rendelkezünk pontos adatokkal az előfordulási gyakoriságra, kórlefolyásra, esetleges halálozásra vonatkozóan.

Az MKT és MGYT Gyermek-kardiológiai Szekciója 2016. évben a veleszületett szívfejlődési rendellenességben szenvedő betegek passzív immunizálásának tapasztalatait felmérő

on-line kérdőívet szerkesztett. Tekintettel arra, hogy az adatszolgáltatás önkéntes volt – így nem reprezentatív a teljes populációt tekintve – a felmérés eredménye tájékoztató jellegű.

A kérdőívet – mások mellett – 26 gyermekkardiológus szakorvos töltötte ki. Figyelembe véve, hogy megyénként legalább 1-1 szakorvos dolgozik, a kitöltők száma alapján a felmérés feltehetően mégis országos lefedettséget mutat. Öröndetes, hogy nemcsak a hosszabb ideje praktizáló gyermekkardiológusok, hanem a legifjabb szakorvosok is ismerik és javasolták is már az RSV-fertőzés elleni passzív immunizálást.

A szülők meggyőzése az oltások szükségességéről nem bizonyult nehéznek. A kisszámú elutasítás érve között talákoztunk napjaink egyik egyre gyakrabban tapasztalható szülői attitűdjével („minden védőoltást ellenez”). A laikus, de jó szándékú szülőkben felmerülő ellenvetések („megpróbálja izo-



lálni a gyermeket”, „nem tartja betegnek”, „2 nagyobb gyermek nem kapott”), szakmai érvekkel jól kezelhetők. Ugyanakkor rendkívül sajnálatos, hogy gyermekgyógyász szakorvos kolléga beszélt le szülőt a védőoltásról, mert azt „veszélyesnek” tartja! A kollégák részéről felmerülő ilyen és ehhez hasonló tévhitek eloszlátását szolgálja például e felmérés eredményének közzététele is.

Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a szezon alatt folyamatos és teljes védettséget csakis a havonta az aktuális testsúlyra kiszámított és 30 naponta beadott oltás nyújt! Ha akár 1 oltás is kimarad, az ellenanyag szint a terápiás tartomány alá süllyed és megjelenik az az időkapu, mely alatt a beteg akvirálhatja a fertőzést. A felmérés tapasztalata szerint a szabályszerű adagolást csak a javaslatadók gyakorlatának 30%-ban sikerült megvalósítani. Itt azonban meg kell jegyezni, hogy előfordulhatnak olyan esetek, amikor nem az oltási fegyelem sérül, hanem egyéb okok miatt nem részesül egy-egy páciens a teljes oltási sorozatban. Például ha egy szívbeteg újszülött a szezon közepén születik meg, nyilvánvalóan csak a hátralévő oltásokat kaphatja meg, vagy ha egy kisded a szezonban tölti be 2. életévét, akkor a hátralévő oltásokra nem jogosult, illetve ha csak a szezon alatt derül ki valaki veleszületett szívhibája, akkor értelem szerűen csak a hátralévő oltásokat kaphatja meg. A kérdőív nem kérdez rá részletesen ezen okokra. Feltételezhetjük tehát, hogy az oltási fegyelem sokkal jobb, mint amit a fent említett „30%” jelez.

Ennek tudatában érthető, hogy az oltott betegek között is előfordult RSV-bronchiolitis (24%), mely azonban lényegesen kevesebb, mint a „nem oltott” (elutasították az oltást) veleszületett szívhibában szenvedő populációban észlelt előfordulási gyakoriság (54%). E válaszok értékelésekor figyelembe

kell venni, hogy az a tény, hogy a válaszadók X%-a válaszolta a feltett kérdésre, gyakorlatában előfordult a lege artis oltott – vagy éppen nem oltott – betegek körében RSV-bronchiolitis, az nem feltétlenül azonos az oltott – vagy nem oltott – betegek X%-ával.

Az oltás gyakorlati kivitelezésében a korábban forgalmazott porampulla kezelése (oldást követő habzás, hosszú várakozási idő, a habzás miatti pontos adagolás nehézsége) okozott gondot, mely problémák az oldott hatóanyagot tartalmazó ampullák bevezetésével megszűntek. Nagyobb súlyú páciensek esetén, sajnos, az oltóanyag csak két (nagyon ritkán három) részletben adható be, mely fokozott megterhelést jelenthet oltó orvosnak, páciensnek, szülőnek. Nem szabad szem előtt tévesztetni, hogy csak az aktuális testsúlyra kiszámolt dózisú védőoltás nyújt védettséget!

Figyelemreméltó, hogy ezen felmérés eredménye szerint a 2015/2016. évi oltási szezonban oltási szövődmény nem volt, mindössze egyetlen esetben alakult ki ún. „lokális reakció”.

Az oltási kampányok megszervezése, azok adminisztrációja nagy terhet jelent a személyzetnek a napi munka mellett, e terhek enyhítéséhez segítség szükséges!

Felmérésünk tapasztalatait összegezve elmondhatjuk, hogy a hazai gyermekkardiológusok ismerik, javasolják és alkalmazzák az RSV-fertőzés elleni passzív védőoltást. A szülők túlnyomó többsége könnyen meggyőzhető az oltás szükségességéről. A védőoltást mind a szülők, mind a szakorvosok hatékonynak ítélik meg. A hatékonyság javítandó és javítható, melyet az aktuális testsúlyra történő dózis megállapítással és az adagolási idő intervallumok pontos betartásával érhetünk el.

Summary

Prevention of RSV infection in infants with congenital heart diseases – domestic observations

Erzsébet Valéria Hidvégi MD; Dr. Jakab & Co Ltd., Paediatric Cardiology, Szolnok, Hungary (Director: Erzsébet Valéria Hidvégi MD)

Respiratory syncytial virus infection may causes - sometimes fatale - bronchiolitis in young infants. Infant patients with congenital heart diseases are at increased risk for development of this disease. This infection may be prevented by passive immunisation. Domestic observations about preventive immunization of patients with congenital heart diseases were collected using on-line questionnaire. 88% of the patients' parents accepted the passive immunisation easily as was reported by the 26 voluntary answering paediatric cardiologists. 24% of the answering doctors' declared that the full immunization series was given in their practice. Passive immunization was considered an effective method in prevention RSV infection by 97% of doctors and by 100% of parents. Organisation of inoculation campaign and its administration are straining for the staff. In order to improve efficacy of passive immunization it needs to follow the prescription of administration strictly (accurate and appropriate dosage, keep the 30 days interval time between inoculations during campaign period).

KEYWORDS respiratory syncytial virus, infants, prevention, palivizumab, congenital heart disease



Irodalom

- Walsh E and Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition, 2014, 1948-1960.
- Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Washington D.C.: II. Infection and Disease with respect to Age, Immunologic Status, Race and Sex 1. Am J Epidemiol 1973; 98:289-300.
- Meissner HC. Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(2 Suppl):S40-4; discussion S44-5.
- Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. J Infect Dis. 2001; 183(1):16-22.
- Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS et al. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22:857-62.
- Handforth J, Friedland JS, Sharland M. Basic epidemiology and immunopathology of RSV in children. Paediatr Respir Rev. 2000; 1(3):210-4.
- Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. Pediatr Infect Dis J. 2012; 31(1):5-9.
- Manoha C, Espinosa S, Aho SL et al. Epidemiological and clinical features of hMPV, RSV and RVs infections in young children. J Clin Virol. 2007; 38:221-6.
- Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus. J Epidemiol Community Health. 2005; 59:586-90.
- Ladhani S, Pebody RG, Ramsay ME et al. Continuing impact of infectious diseases on childhood deaths in England and Wales, 2003-2005. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:310-3.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010; 375:1545-55.
- Arnold SR, Wang EE, Law BJ et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18:866-9.
- Sanchez Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C et al. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. Curr Med Res Opin. 2016; 32:693-8.
- Synagis® alkalmazási előírás, 2015. július 24.
- Magyar Közlöny, 2013; 16:1369-1370.

Útravaló tudnivaló

- A veleszületett szívbetegségben szenvedő csecsemők RSV fertőzés okozta alsó légúti infekciója lege artis történő passzív immunizálással (palivizumab) megelőzhető.
- A védőoltás (palivizumab) RSV specifikus monoklonális antitest, így nem befolyásolja az egyéb védőoltások hatására kialakuló immunválaszt.
- A védőoltás a szívbeteg csecsemők esetében közvetlen pre- és posztoperatív időszakban is beadható.

Tesztkérdések

- Milyen típusú védőoltás a palivizumab (Synagis®)?**
 - aktív; elölt baktériumot tartalmaz
 - aktív; élő, attenuált vírust tartalmaz
 - passzív; speciális monoklonális antitestet tartalmaz
 - passzív, a baktériumok szaporodását gátolja
 - aktív; géntechnológiával előállított protektív antigént tartalmaz
- Mikor adható be az RSV-fertőzés elleni palivizumab (Synagis®) oltás egy 6 hónapos, kamrai sövényhiány miatt szívűműtetre előjegyzett csecsemőnek?**
 - kizárólag a tervezett műtét előtt 6 héttel
 - kizárólag a tervezett műtét után 6 héttel
 - a tervezett műtét előtt és után 6 héttel
 - bármikor (a közvetlen pre- és posztoperatív időszakban is megkaphatja)
 - csak „egészséges” állapotban

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

A gyermekkori medulloblastoma késői neurokognitív mellékhatásai

Szentes Annamária¹, Erős Nikoletta¹, Kekecs Zoltán dr.²,
Jakab Zsuzsanna dr.¹, Török Szabolcs dr.³, Schuler Dezső dr.¹,
Hauser Péter dr.^{1*}, Garami Miklós dr.^{1*}

¹ Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó András dr.)

² Lund University, Department of Psychology, Lund, Svédország (Igazgató: prof. Torbjörn von Schantz)

³ Semmelweis Egyetem, EKK, Mentálhigiéné Intézet, Budapest (Igazgató: Pethesné Dávid Beáta dr.)

*A szerzők egyaránt utolsó szerzők.

LEVELEZÉSI CÍM:

Szentes Annamária

1094. Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: A gyermekkori medulloblastoma túlélői a késői neurokognitív deficit tekintetében különösen veszélyeztetettek. Vizsgálatunk célja, hogy feltárjuk ezeket a kognitív deficiteket és azonosítsuk a rizikótényezőket egy homogén betegcsoportban.

Módszer: Mintánkat 34 fő, MB diagnózissal kezelt gyermek alkotta. Az intelligenciaprofiljuk felméréséhez a Wechsler-féle Gyermek Intelligencia Skála – Negyedik Kiadását használtuk.

Eredmények: Az MB túlélők globális IQ pontszámai és WISC alskála indexei szignifikánsan alacsonyabbak voltak (86,41 [79,70–93,13]) a populáció átlagánál. A különböző intelligencia dimenziók közül a feldolgozási sebesség alskála (84,15 [77,71–90,58]) sérült a legjobban. A magas sugárdózis és az autológ őssejt átültetés bizonyultak a legjelentősebb rizikófaktoroknak a kognitív deficit szempontjából. Következtetés: Az eredményeink kiemelik, hogy az MB túlélő gyermekek hosszú távú kognitív károsodásokról szenvednek, ami aláhúzza a korai prevenció és terápiás intervenciók szükségességét.

KULCSSZAVAK medulloblastoma, IQ, késői kognitív mellékhatások, gyermekkori agytumorkok, Wechsler Gyermek-intelligenciateszt – Negyedik Kiadás (WISC-IV)

Bevezetés

A gyermekkori daganatos megbetegedések csoportja vezető haláloknak számít a halálozás külső okai után az 5–14 éves korosztályban. A központi idegrendszeri tumorok előfordulásukat tekintve a leggyakoribb gyermekkori tumoros betegségnek számítanak a leukaemia után (1). A gyermekkori medulloblastoma (MB) az összes elsődleges központi idegrendszeri daganat mintegy 10–20%-át, az összes hátsó koponyagödörből kiinduló tumor kb. 40%-át teszi ki (2). A napjainkban elérhető daganatellenes kezeléseknek köszönhetően – melyek magukba foglalják a műtéti eltávolítást, a cranio-spinalis (CSI), illetve fokális besugárzást és a kemoterápiát – az MB túlélési mutatói jelentősen javultak; az összesített hosszú távú túlélési esély több mint 60% (3). A megbetegedések kimenetelének gyors javulása következtében ma hazánkban minden 870 adolescensre (15–19 év) egy gyoegyult gyermekkori daganatos, leukaemiaes beteg jut (4). A gyorsan fejlődő kezelési eredményeknek kö-

szönhetően a figyelem a gyermekek életminősége felé fordult, a hosszú távú pszichológiai funkcionálást és a neurokognitív hatásokat vizsgálva (5,6). Az MB-túlélők késői neurokognitív károsodásának követése különösen fontos, hiszen ők fokozottan veszélyeztetettek kognitív deficit kialakulása tekintetében, összehasonlítva más típusú tumoros betegségek túlélőivel (5). Számos tanulmány vizsgálta MB-túlélőknél a tanulmányi teljesítményt és az általános intellektus romlását. Ezen kutatások szerint a gyermekek akár 40%-a szenved el valamilyen neurokognitív károsodást (7, 8). Több tanulmány feltárta, hogy az általános intellektus romlása mellett meghatározott kognitív képességek, így a figyelem, a munkamemória, a feldolgozási sebesség, a pszichomotoros sebesség és a vizuális-motoros kontroll is kifejezett sérülékenységet mutattak a kezelés mellékhatásaként (9, 10). Más kutatások a késői kognitív deficitekkel kapcsolatos rizikófaktorokat vizsgálták. Számos tanulmányban leírták, hogy a nő nem, a fiatalabb életkor, a diagnózis óta eltelt idő, a kezelés intenzitása, a kemoterápia (kü-



lönösen a metotrexát (MTX)), a koponya-besugárzás, a perioperatív szövődmények és a hydrocephalus jelentősen növelik a késői kognitív deficit kialakulásának kockázatát (11). Ezen vizsgálatok általában egyes kognitív funkciókra koncentráltak (pl. feldolgozási sebesség, munkamemória, figyelem), nem alkalmazva részletesen megtervezett kognitív tesztrendszereket, valamint a *daganatos betegek heterogén csoportját vizsgálták*.

Jelen kutatás célja, hogy korábbi vizsgálatokkal ellentétben egy átfogó neuropszichológiai teszt alkalmazásával megvizsgáljuk a magyarországi MB-túlélők homogén csoportjában a késői neurokognitív *funkcionálást*, és azonosítsuk a károsodásokat előrejelző tényezőket.

Módszer

Betegek. A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKEB) előzetesen jóváhagyta és engedélyezte (29627/2012/EKU). A vizsgálat megkezdése előtt, a gyermekek és szüleik tájékoztatást kaptak a kutatásról és a szülők beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

Vizsgálatunk mintáját MB miatti kezelésen átesett, a tesztfelvételkor 6 és 16 év közötti gyermekek alkották. Valamennyi beteg a Semmelweis Egyetem (SE), II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika Neuroonkológiai részlegén állt onkológiai gondozás alatt 2012–2017 között. Az idegsebészeti beavatkozást – aminek célja a teljes tumor eltávolítása – az Országos Klinikai Idegsebészeti Tudományos Intézetben (OKITI), illetve a Debreceni Egyetem (DE) Idegsebészeti Klinikáján végezték. A craniospinalis besugárzás (Országos Onkológiai Intézet, OOI) dózisa teljes tumor eltávolítás és lokalizált betegség esetén (alacsony kockázatú betegcsoport) 28–32 Gy, metasztázisok jelenléte vagy részleges resectio esetén (magas kockázatú betegcsoport) 33–36 Gy volt. A craniospinalis irradiációt 18–24 Gy tumorágy-besugárzás követte. A műtétet követően a betegek intratekális MTX kezelést, a sugárterápia alatt és után hagyományos szisztémás kemoterápiás kezelést kaptak (MBL2004/2008-as protokoll szerint). A magas kockázatú betegcsoport kezelését autológ őssejt átültetés (ABMT) egészítette ki.

Az MB túlélők csoportjában $n=34$ páciens volt. Az átlagos életkor a mérés időpontjában 11,15 év volt (szélső értékek: 6–16), a kezelés időpontjában pedig 7,53 év (szélső értékek: 3–15). A vizsgált populáció 65%-a fiúkból állt. Az MB gyermekek közül 7 fő részesült ABMT-ben magasabb dózissal (33–36 Gy) CSI sugárterápiával kombinálva, 6 fő részesült ABMT-ben alacsonyabb dózissal (28–32 Gy) CSI sugárterápiával. 12 gyermek kapott magasabb dózissal CSI sugárterápiát ABMT nélkül, és 9 gyermek ré-

szesült alacsonyabb dózissal CSI sugárterápiában ABMT nélkül.

Eljárás. Az MB túlélők intelligenciaprofiljának felmérése céljából a Wechsler-féle Gyermek Intelligencia Skála – Negyedik Kiadás (WISC-IV.) életkor-nak megfelelő változatát használtuk (12–14). A tesztfelvételre – amit az osztályon dolgozó klinikai szakpszichológusok végeztek – az orvosi kontrollvizsgálatok alkalmával került sor. A betegek nyilvántartásából rögzítettük az aktuális életkorra, a nemre, és a kezeléskor betöltött életkorra vonatkozó információkat.

Statisztikai elemzés. Valamennyi statisztikai elemzést az R 3.2.2 program segítségével végeztük el. A Teljes Skálás IQ (FSIQ) pontszámokat és az alsókala pontszámokat összehasonlítottuk egymással t-tesztekkel a populáció átlagával ($IQ = 100$), amelyet a WISC validációs tanulmányok segítségével állapítottunk meg (14). Az IQ alsókala általános hatását ismételt mintás ANOVA-val vizsgáltuk. Post hoc elemzéseket végeztünk az alsókálák egymáshoz viszonyított különbségéről kevert lineáris modellek (mixed effects linear model) felhasználásával, az lmer funkció alkalmazásával az lme4 és lmerTest csomagokból.

Ebben az elemzésben az IQ pontszám volt a független változó, az alsókala típus volt a prediktív változó és a modell tartalmazott egy random interceptet a részt vevő azonosító (ID) mentén. Ezen felül elvégeztünk egy statisztikai becslést azzal kapcsolatban, hogy mi a várható intervalluma az FSIQ és az alsókala pontszámoknak a potenciális jövőbeni megfigyelésekben. Ezt úgy értük el, hogy lineáris regressziós modelleket illesztettünk az FSIQ és az egyes alsókala pontszámok, mint kimeneti változók predikciójára külön – külön, melyekben csak az intercept szerepelt prediktorként, majd a `regtol.int()` funkcióval kiszámoltuk, hogy a prediktív intervallum alapján a megfigyelések hány százaléka fog a populációátlag ($IQ = 100$) alá esni 5%-os toleranciával. A nem, a kezelés időpontjában betöltött életkor, a kezelés óta eltelt idő, valamint a sugárdózis és az ABMT egyedi prediktív erejét az IQ variabilitásával kapcsolatban egy lineáris regressziós modellel határoztuk meg, amely ezeket a moderátorokat, mint prediktorokat tartalmazta.

Eredmények

A globális IQ és az egyes IQ alsókálák alakulása az MB túlélők csoportjában. A résztvevők FSIQ és WISC alsókala indexei szignifikánsan alacsonyabban voltak a normál populáció átlagánál. FSIQ: $t(33) = -4,12$, $p < 0,001$, átlag = 86,41 [95% CI 79,70–93,13]. WISC alsókálák esetében: Verbális Megértés Index (VCI): $t(33) = -2,26$, $p = 0,031$, átlag = 93,21 [87,09–99,32]; Perceptuális Követke-



tetési Index (PRI): $t(33) = -3,78$, $p < 0,001$, átlag = 87,76 [81,14–94,33]; Munkamemória Index (WMI): $t(33) = -4,09$, $p < 0,001$, átlag = 88,21 [82,33–94,08]; Feldolgozási Sebesség Index (PSI): $t(33) = -5,01$, $p < 0,001$, átlag 84,15 [77,71–90,58].

Szignifikáns különbség mutatkozott a különböző WISC alskála indexek pontszámai között ($F[3, 99] = 4,05$, $p = 0,009$). A post-hoc elemzések kimutatták, hogy ennek az az oka, hogy a VCI pontszámok szignifikánsan magasabbak voltak, mint a PRI és PSI pontszámok (de nem magasabbak a WMI pontszámoknál), (VCI vs. PRI: $t = -2,09$, $p = 0,039$, átlagos különbség = -5,47 [-10,6–-0,34]; VCI vs. WMI: $t = -1,91$, $p = 0,059$, átlagos különbség = -5 [-10,13–0,13]; VCI vs. PSI: $t = -3,46$, $p < 0,001$, átlagos különbség = -9,06 [-14,19–-3,93]). Egyéb összevetésben a különbségek nem voltak szignifikánsak ($ts < 1,99$, $ps > 0,059$).

Az adataink alapján számított prediktív intervallumok azt jelzik, hogy ha vennénk egy hasonló betegség és kezelési karakterisztikájú új mintát, akkor ebben az új mintában a megfigyelt FSIQ, VCI, PRI, WMI és PSI értékek 71%, 61%, 69%, 70% illetve 75%-a valószínűsíthetően 100 alá esne, 5%-os tolerancia mellett.

A kor, a nem, a diagnózistól eltelt idő és a kezelés jellemzőinek hatásai. A nemet, a kezelés idején mért életkort, a kezeléstől eltelt időt, a sugárdózist és az ABMT-t, mint előrejelző tényezőket tartalmazó lineáris regressziós modell, szignifikánsan jobb predikciót tett lehetővé az FSIQ-ra, mint a null-modell ($\text{Adj. } R^2 = 0,27$, $F[5, 28] = 3,43$, $p = ,015$). Az öt előrejelző tényező közül a magas sugárdózis ($\beta = -0,41$, $p = ,015$), és az ABMT ($\beta = -0,38$, $p = ,028$) rendelkezett szignifikáns önálló prediktív erővel

az FSIQ alakulására. Az életkor ($\beta = -0,18$, $p = ,319$), a nem (fiúk: $\beta = -0,21$, $p = ,233$) és a diagnózistól eltelt idő ($\beta = -0,17$, $p = ,301$) nem voltak szignifikáns prediktorok. Ahogy az 1. ábrán látszik, az ABMT-nek és a magas sugárdózisnak önállóan is volt hatása a globális IQ-ra.

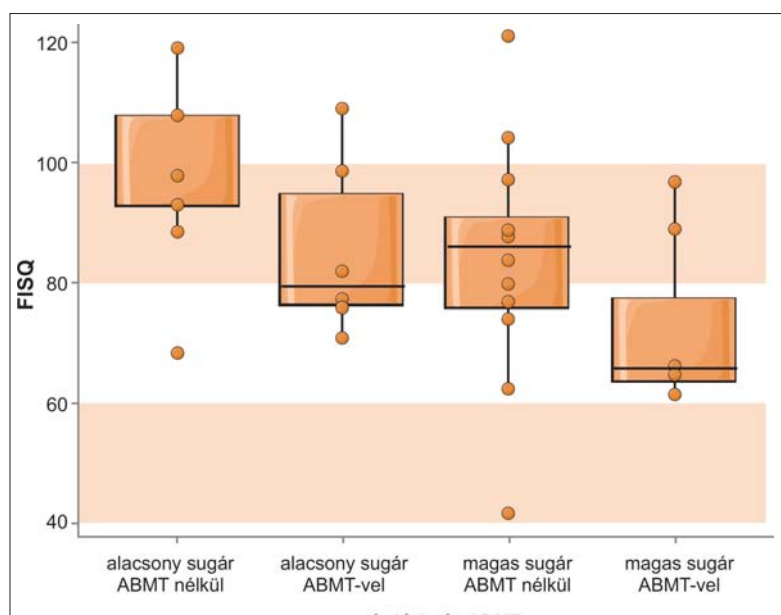
Megbeszélés

Eredményeink összhangban voltak azzal a hipotézisünkkel, hogy az MB-ben szenvedő gyermekek csökkent intelligenciahányadost mutatnak mind az összesített IQ, mind pedig a funkcionálási skálák terén. Továbbá megállapítottuk, hogy a verbális készségek kevésbé érintettek, mint a feldolgozási sebesség, a figyelem és a munkamemória.

Az összesített IQ romlása. Jelen tanulmány eredményei megfelelnek a nemzetközi kutatási eredményeknek, amelyek azt jelzik, hogy egészséges kortársaikkal összehasonlítva az MB-vel kezelt gyermekek általánosan csökkent kognitív funkciókat mutatnak (7, 15). Az eredményeink továbbá összhangban vannak azon szakirodalmi adatokkal, melyek szerint a tumorról és/vagy annak kezelésével kapcsolatos neurokognitív károsodások az MB-túlélők 40–100%-át is érinthetik (6, 16).

Meghatározott IQ-alskálák romlása. A feldolgozási sebesség indexe volt a legalacsonyabb a mintánkban. A feldolgozási sebesség, az a könnyedség és sebesség, amellyel az egyén kognitív műveleteket hajt végre, a kognitív funkcionálás egy alapvető jellemzője és különös sérülékenységet mutat MB-túlélők esetében, mivel ez a funkció az agyi fehérállomány-traktusok épségével függ össze (10, 16, 17). Jelen vizsgálatunkban megállapítottuk, hogy a verbális készségek kevésbé érintettek, mint a kognitív működés más skálái, vagyis a perceptuális következtetés és a feldolgozási sebesség. Ez összhangban van azokkal a korábbi eredményekkel is, melyek azt mutatják, hogy az MB-ben szenvedő gyermekek-nél a verbális deficithez viszonyítva a nonverbális deficitek súlyosabbak (18).

Feltételezve, hogy a tanulmányunk során vizsgált populációról torzításmentes mintát sikerült vennünk, 95%-os bizonyossággal jelezhető előre, hogy az MB miatt kezelt gyermekkori agytumor túlélőinek 63%-ának az IQ-ja 100 alatt lesz a kezelés után egy újonnan megvizsgált mintában. Az eredményeink azt is előrejelzik, hogy az MB-túlélők legalább 75%-ának a feldolgozási sebessége az átlagnál alacsonyabb lesz. További adatok és longitudinális vizs-



1. ábra: A sugárdózis és az ABMT hatása az IQ-ra.



gálatok szükségesek ahhoz, hogy előrejelzésünk pontossága tovább javulhasson.

A kor, a nem és a diagnózis óta eltelt idő hatása. Korábbi tanulmányok szerint a kognitív deficit mértékét jelentősen befolyásolta a fiatalabb életkor, a kezelés óta eltelt idő, a női nem, valamint a különböző klinikai változók, mint például hydrocephalus jelenléte vagy a sugárdózis (6, 7). Vizsgálatunkban a kezeléskor betöltött kor, a nem és a kezeléstől eltelt idő nem voltak szignifikáns előrejelzői a késői kognitív funkcióromlásnak. További, nagyobb elemszámú vizsgálatok szükségesek ezen eredmények ellenőrzéséhez.

A sugárdózis és az ABMT hatása. Vizsgálatunk eredményei alátámasztják a korábbi szakirodalmi adatokat, melyek szerint az MB-túlélőknél a sugárdózis mennyisége az egyik legfontosabb prognosztikai faktor a későbbi neurokognitív funkcióromlás szempontjából (19). Saját mintánkon a magasabb CSI dózis szignifikánsan nagyobb neurokognitív deficiettel járt együtt. A jövőben a kognitív hatások jobb hosszú távú eredményei érdekében megfontolandó a CSI-dózis redukálása mindaddig, amíg a csökkentett dózisokkal ugyanolyan terápiás hatás érhető el.

Ezeknek a kognitív károsodásoknak a rehabilitációját illetően Lebaron és mtsai (1988) munkája a gyermekek fejsérüléseinek a rehabilitációjáról leírja a korai intervenció fontosságát a károsodott funkciók újratanulással és gyakorlással történő helyreállításában (20). A kognitív remediációs programok (CRP-k) különösen is hatékonyak a gyermekkori tumoros betegségek túlélőinél a tanulmányi problémákkal kapcsolatos kognitív deficit kezelésében (pl. munkamemória, éberség, figyelem) (21). A legtöbb CRP számítógépes alapú kognitív tréninget alkalmaz, melyek javítják a megcélzott kognitív készségeket, miközben könnyen elvégezhetőek, mivel a gyermekek ezt a fajta tréninget bármikor elvégezhetik otthon is.

Következtetés

Eredményeink kiemelik, hogy az MB túlélő gyermekek hosszú távú kognitív károsodásoktól szenvednek, ami aláhúzza a korai prevenció, korrekció vagy terápiás intervenciók szükségességét. Az *intelligenciaprofilban* a *nonverbális* készségek nagyobb sérülést mutattak, mint a verbális képességek. Munkánk során azonosítottuk, hogy a magasabb sugárdózist és az ABMT-t együttesen kapott betegeknek nagyobb késői kognitív funkcióromlást várhatunk. Modern, átfogó, és komplex neuropszichológiai vizsgálóeszközök használatával a klinikusok fel tudják mérni az intervenciók szükségességét és megfelelően tudják azokat fókuszálni.

A vizsgálat korlátai. A vizsgálatunknak vannak bizonyos korlátai. Elsőként, az alacsony mintaméret miatt nem tudtunk statisztikai elemzést készíteni a specifikus tumor- és kezelési karakterisztikák hatásával kapcsolatban. További korlátot jelentett a vizsgálat keresztmetszeti jellege, amely megakadályozta, hogy bármilyen oksági kapcsolatot állítsunk fel az MB valamint a különböző prediktorok és az IQ-károsodás között. További, nagyobb elemszámú vizsgálat, akár nemzetközi összefogással, hasznos lehetne ezeknek a kérdéseknek a tisztázásában.

Klinikai jelentőség. Eredményeink alapján kiemeljük, hogy a gyermekkori MB-túlélők neurokognitív státuszának már a kezelés előtti felmérése és szoros figyelemmel kísérése fontos szerepet kell, hogy játsszon a kezelés korai szakában, valamint a pszichoszociális rehabilitációban. A kognitív rehabilitációs programokat a lehető leghamarabb meg kell kezdeni és az utógondozás részévé kell tenni. Javasoljuk, hogy az MB miatt kezelt gyermekeknek végezzenek rutinszerűen átfogó és szisztematikus méréseket kognitív státuszukról a megfelelő preventív és terápiás intervenciók kidolgozása érdekében.

Summary

Neurocognitive deficits among children with medulloblastoma

Annamaria Szentés; Semmelweis University, 2nd Department of Pediatrics

Background: Children with medulloblastoma (MB) are predisposed to have neurocognitive sequelae both on global IQ and on specific IQ domains. The purpose of the present study is to explore cognitive deficits and identify their risk factors among a homogeneous group of Hungarian MB survivors. Methods: The Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV.) was administered to 34 MB survivors (aged 6–16) to measure cognitive functioning. Results: The MB survivors had lower global IQ (86.41 [79.70–93.13]) compared to the control population mean. We found impaired functioning in all IQ subscales in the MB survivors group, of which processing speed (84.15 [77.71–90.58]) was the most affected. Higher radiation dose and high dose chemotherapy with stem cell rescue were significant risk factors for lowered global IQ, while age at diagnosis, sex and time period from diagnosis were not significant prognostic factors. Conclusion: Our results identify that MB survivors suffer from cognitive impairments. This underlines the need for preventive, corrective or therapeutic interventions to minimize later academic difficulties of these patients.

KEYWORDS Medulloblastoma, IQ, neurocognitive outcomes, pediatric brain tumor, Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition (WISC-IV)



Irodalom

1. Csordás K, Eipel O, Hegyi M, Csóka M, Pap É, Kovács G. Nagy dózisú methotrexatkezelések farmakokinetikai vizsgálata gyermekkori hematológiai malignitásokban. *Orvosi Hetilap*. 2011; 152:1609–1617.
2. Dabasi G, Hauser P, Kertész PG, Balázs Gy, Karádi Z, Constantin T, Bogárnár L, Klekner Á, Schuler D, Garami M. Gyermekkori agytumorkok vizsgálata szomatostatin- analóg (111In-DTPA-D-Phe1-octreotide) alkalmazásával. *Magyar Onkológia*. 2007; 51:229–234.
3. Hovén E, Lannering B, Gustafsson G, Boman KK. The met and unmet health care needs of adult survivors of childhood central nervous system tumors: a double-informant, population-based study. *Cancer*. 2011 Sep 15; 117(18):4294–303.
4. Schuler D. A gyermekonkológia helyzete Magyarországon. *Orvosi Hetilap*. 2012; 153:803–810.
5. Olsson IT, Perrin S, Lundgren J, Hjorth L, Johanson A. Long-term cognitive sequelae after pediatric brain tumor related to medical risk factors, age, and sex. *Pediatric neurology*. 2014 Oct 31; 51(4):515–21.
6. Askins MA, Ann-Yi S, Moore III BD. Neurocognitive late effects in children treated for cancer: Psychological impact, identification, and prevention and remediation. In: *Handbook of long term care of the childhood cancer survivor 2015* (pp. 397–409). Springer US.
7. Mulhern RK, Butler RW. Review Neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *Pediatric rehabilitation*. 2004 Jan 1; 7(1):1–4.
8. Mabbott DJ, Penkman L, Witol A, Strother D, Bouffet E. Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology*. 2008 Mar; 22(2):159.
9. Schatz J, Kramer JH, Ablin A, Matthay KK. Processing speed, working memory, and IQ: a developmental model of cognitive deficits following cranial radiation therapy. *Neuropsychology*. 2000 Apr; 14(2):189.
10. Turken U, Whitfield-Gabrieli S, Bammer R, Baldo JV, Dronkers NF, Gabrieli JD. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies. *Neuroimage*. 2008 Aug 15; 42(2):1032–44.
11. Hoppe-Hirsch E, Renier D, Lellouch-Tubiana A, Sainte-Rose C, Pierre-Kahn A, Hirsch JF. Medulloblastoma in childhood: progressive intellectual deterioration. *Child's Nervous System*. 1990 Mar 1; 6(2):60–5.
12. Bass L, Kő N, Kuncz E, Lányiné Engelmayer, Á., Mészáros A, Mlinkó R, Nagyné Réz I, Rózsa S. Tapasztalatok a WISC–IV gyermek-intelligenciateszt magyarországi standardizálásáról. *Educatio, SuliNova*, 2008 Budapest.
13. Wechsler D 2003. Wechsler intelligence scale for children–Fourth Edition (WISC-IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 2003 Google Scholar.
14. Watkins MW, Wilson SM, Kotz KM, Carbone MC, Babula T. Factor structure of the Wechsler Intelligence Scale for Children–Fourth Edition among referred students. *Educational and Psychological Measurement*. 2006 Dec; 66(6):975–83.
15. Krull KR, Okcu MF, Potter B, Jain N, Dreyer Z, Kamdar K, Brouwers P. Screening for neurocognitive impairment in pediatric cancer long-term survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Sep 1; 26(25):4138–43.
16. Mabbott DJ, Penkman L, Witol A, Strother D, Bouffet E. Core neurocognitive functions in children treated for posterior fossa tumors. *Neuropsychology*. 2008 Mar; 22(2):159.
17. Palmer SL, Armstrong C, Onar-Thomas A, Wu S, Wallace D, Bonner MJ, Schreiber J, Swain M, Chapieski L, Mabbott D, Knight S. Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: an international, prospective, and longitudinal study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Aug 26; 31(28):3494–500.
18. Carey ME, Barakat LP, Foley B, Gyato K, Phillips PC. Neuropsychological functioning and social functioning of survivors of pediatric brain tumors: Evidence of nonverbal learning disability. *Child Neuropsychology*. 2001 Dec 1; 7(4):265–72.
19. Doger de Speville E, Robert C, Perez-Guevara M, et al. Relationships between Regional Radiation Doses and Cognitive Decline in Children Treated with Cranio-Spinal Irradiation for Posterior Fossa Tumors. *Frontiers in oncology*. 2017 7:166.
20. Lebaron S, Zeltzer PM, Zeltzer LK, Scott SE, Marlin AE. Assessment of quality of survival in children with medulloblastoma and cerebellar astrocytoma. *Cancer*. 1988; 62(6):1215–1222.
21. Sacks-Zimmerman A, Duggal D, Liberta T. Cognitive Remediation Therapy for Brain Tumor Survivors with Cognitive Deficits. *Cureus*. 2015 Oct; 7(10).

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori medulloblastoma (MB) túlélők különösen veszélyeztetettek a késői kognitív funkcióromlás tekintetében
- Az intelligencia profilban a nonverbális készségek jobban sérülnek, mint a verbális képességek.
- A kezelés során alkalmazott magasabb sugárdózis és az autológ összejt transzplantáció (ABMT) alkalmazása nagyobb kognitív károsodással jártak együtt.
- A korai és komplex neuropszichológiai felméréseknek és az időben megkezdett terápiás intervencióknak kiemelt szerepük lehet a gyermekkori MB túlélőknél

Tesztkérdések

1. Gyermekkori MB túlélőinél mely IQ alskálák mutatják a legnagyobb sérülékenységet? (egyszerű választás)
 - a) Verbális funkciók
 - b) Feldolgozási sebesség
 - c) Motoros készségek
 - d) Perceptuális készségek
2. A felsoroltak közül melyek a leggyakoribb rizikó tényezők a késői kognitív funkcióromlás tekintetében? (egyszerű választás)
 - a) Szülő legmagasabb iskolai végzettsége
 - b) Sugárdózis mennyisége
 - c) Kemoterápia
 - d) Férfi nem

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

Egyéves biohasznló infliximab terápia biztonságossága és hatásossága gyermekkori gyulladásos bélbetegségben (IBD)

Erős Adrienn dr., Cseh Áron dr., Müller Katalin dr., Béres Nóra dr., Boros Kriszta dr., Veres Gábor dr.

Semmelweis Egyetem I. Számú Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Veres Gábor dr.

1083 Budapest, Bókay u. 53.

E-posta: veres.gabor@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzések: A biohasznló infliximab terápia rövid távú biztonságosságának és hatásosságának vizsgálata gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő gyermekekben.

Betegek és módszerek: A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika gasztroenterológiai osztályán kezelt 13 IBD-s (12 Crohn-beteg és 1 colitis ulcerosás) gyermekben vizsgáltuk 1 éves biohasznló terápia (Infliximab) hatásait. Elemeztük a betegség aktivitási indexének változását együtt a laborparaméterek alakulásával.

Eredmények: Az 1 éves kezelés alatt a vizsgált paraméterek javuló tendenciáját tapasztaltuk, amely az aktivitási indexek és a C reaktív protein szintekben mutatkozott meg leginkább. A PCDAI medián [25–75 percentilis] értéke 17,5 [8,834,4] -ról (0. hét) 6,3 [0–25]-re (54. hét) csökkent. A CRP-szint medián [25–75 percentilis] értéke 10,5 [3,75–44,2]-ről (0. hét) 4,9 [2,2–25,8]-re (54. hét) csökkent.

Következtetések: A vizsgálati eredmények alapján a biohasznló Infliximab kezelés biztonságos és hatásos lehet az egyéb kezelésre nem reagáló gyermekkori IBD terápiajában.

KULCSSZAVAK biohasznló, biológiai terápia, anti-tumornekrózis faktor-alfa terápia, gyulladásos bélbetegség

Bevezetés

A biohasznló gyógyszerek, melyek több szempontból is különböznek a hagyományos generikus gyógyszerektől, a gyógyszerfejlesztés legújabb vívmányai közé tartoznak. Az 1. táblázat foglalja össze ezeket a fontosabb különbségeket.

Az EMA (European Medicines Agency – Európai Gyógyszerügynökség) meghatározása szerint bio-similar (biohasznló gyógyszer) az a gyógyszer, melynek hatóanyaga megegyezik egy már korábban engedélyezett gyógyszer (referencia-gyógyszer) hatóanyagával és átfogó összehasonlító vizsgálatokkal bizonyított, hogy a biohasznló gyógy-

szer minőségében, jellemzőiben, biológiai aktivitásában, biztonságosságában, és hatásosságában is a referencia-gyógyszerhez hasonlít (2).

A tanulmányunkban vizsgált Inflectra (CT-P13) olyan biohasznló készítmény, melynek referencia-gyógyszere a Remicade. Az Inflectra és a Remicade hatóanyaga is *infliximab*, egy kiméra monoklonális antitest (immunglobulin G, IgG) (3, 4). A monoklonális infliximab hozzákötődik a tumornekrózis faktor-alfa (TNF α) szolubilis és transzmembrán formájához és ezáltal meggátolja számos gyulladásos folyamat kialakulását (többek között proinflammatorikus citokinek és sejtadhéziós molekulák expresszióját) (5). Az azonos ható-

1. táblázat: Biohasznló és generikus gyógyszerek összehasonlítása (1)

Biológiai terápia; biohasznló készítmények	Generikus gyógyszerek
Nagy molekulatömeg	Kis molekulatömeg
Egyedi sejtvonallal előállított; hasonló, de nem azonos másolat készíthető	Kiszámítható kémiai folyamat; azonos másolat készíthető
Komplex struktúra; potenciális poszttranszlációs módosítások	Egyszerű, jól meghatározott szerkezet
Nehéz jellemezni	Könnyű teljes mértékben jellemezni
Potenciálisan magasabb immunogenitás	Kisebbségi valószínűséggel immunogén



anyag következtében a két gyógyszer hatásmechanizmusa, hatáserőssége, beadási módja, adagolása is hasonló. Az Inflectra kezelési ciklusa az úgynevezett indukciós szakasszal indul, ami az első 3 kezelést foglalja magában. Ezekre a kezelésekre a terápiás ciklus nulladik (1. kezelés), második (2. kezelés) és hatodik (3. kezelés) hetén kerül sor. Az indukciós szakasz után a további fenntartó kezelésekre nyolchetente kerül sor, egy éven keresztül (3).

Annak ellenére, hogy az EMA engedélyezte az Inflectra alkalmazását gyermekkori gyulladásos bélbetegségekben (IBD) is (3), az ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) gyermekkori gyulladásos bélbetegségekkel foglalkozó munkacsoportja (Porto IBD Study Group) 2015-ös ajánlásában a biohasonló készítmények körültekintő alkalmazására hívja fel a figyelmet. Az ESPGHAN állásfoglalása szerint, ha egy gyermek az alkalmazott biológiai kezeléssel remisszióban van, akkor egészen addig nem ajánlott a referencia-gyógyszer biohasonló készítményére váltani, amíg a biohasonló készítmény hatékonyságáról és biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre megbízható adatok (6). A vizsgálat célja az volt, hogy a gyermekkori IBD biológiai terápiájában alkalmazott biohasonló Inflectra alkalmazhatóságának biztonságosságáról és terápiás hatékonyságáról információt nyerjünk és a kapott eredmények alapján megítélhessük, hogy a biohasonló gyógyszer alternatívája lehet-e a referencia-gyógyszernek.

Betegek és módszer

Az elvégzett prospektív tanulmányban a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika gasztroenterológiai osztályán kezelt gyulladásos bélbeteg (inflammatory bowel disease, IBD) betegek kis létszámú csoportján vizsgáltuk az Inflectra terápiás hatékonyságát. A vizsgálatban 13 gyermek vett részt (7 fiú, 6 lány), életkoruk az 1. kezelés idején: 14,9 év volt (medián, interkvartilis: 8,5–17,5 év). A 13 gyermekből 12-nek (6 lány, 6 fiú) Crohn-betegsége, egynek pedig colitis ulcerosája (1 fiú) volt, aki egyedi engedély alapján kapta a kezelést. Az Inflectra terápiás hatékonyságának megítéléséhez felhasználtuk a gyermekek aktivitási indexeit (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) (7), bizonyos laborparamétereket az indukciós (1., 2. és 3. kezelés), valamint a féléves és egyéves (6. és 9.) kezelésekre vonatkozóan. A vizsgált laborparaméterek között volt a thrombocytaszám, a hematokrit, a fehérvérsejtszám, a CRP (C reaktív protein), valamint a szérumalbuminszint. Ezentúl rögzítettük a gyógyszeres terápia változásait, valamint az extraintestinalis tünetek meglétét.

A statisztikai vizsgálatok során a kis esetszámról és a nem normál eloszlást mutató adatokra való tekintettel nem paraméteres eljárásokat alkalmaztunk. Az adatokat deskriptíven a medián (25–75 percentilis) formában adtuk meg, és az ábrázolás során Whiskers boksplotot használtuk, ahol a középső vonal a medián, a dobox az interkvartilis tartomány (25–75 percentilis), míg a talpak a minimum és maximum értékek. Az adatok összehasonlítására a Friedman teszt és a Dunn-féle poszt hoc tesztet alkalmaztunk. Szignifikanciaszintnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük, és tekintettel a vizsgálat hipotézis felvető jellegére, további korrekciót nem végeztünk.

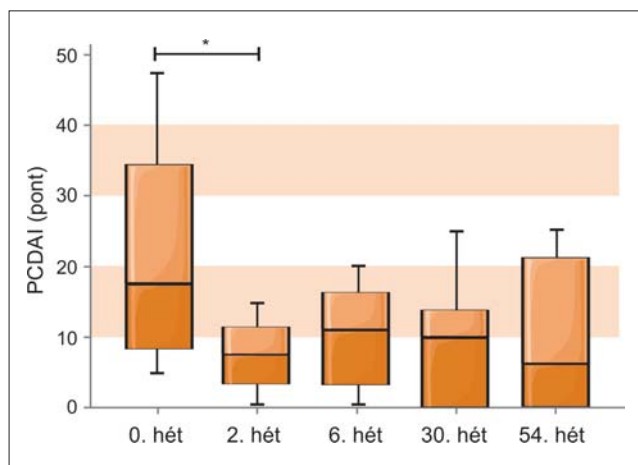
Eredmények

A kezelés idő előtti leállítása 13 betegből 4-nél (30,1%) allergiás reakció miatt történt, míg 2-nél (15,0%) hatásvesztés miatt. Mindkét gyermek, aki a kezelés során elvesztette a terápiás választ (loss of response), korábban más anti-TNF α (Remicade vagy Humira) kezelésben is részesült. A 13 gyermekből egy gyermek esett át műtéten az Inflectra kezelés ideje alatt, az 5. kezelés után kialakuló súlyos relapszus miatt történt a szubtotális colectomia.

A remissziós arány (remisszió: 10 vagy annál kisebb PCDAI) az 0. és 2. hét között javult a legnagyobb mértékben, 15,4%-ról 77%-ra emelkedett. A remissziós arányok a 6., 30. és 54. kezelési heteken a következőképpen alakultak: 50% – 83,3% – 50%. Az aktivitás-index és a laboratóriumi paraméterek jelentős mértékű javulása leginkább az indukciónál volt megfigyelhető, a PCDAI [8,8–34,4] vs. 7,5 [3,8–11,3], Friedmann $p=0,0137$, Dunn post hoc teszt $p=0,046$) és a CRP-szinteknél [10,05 [3,75–44,2] vs. 1,85 [0,58–10,38], Friedmann $p=0,0137$, Dunn post hoc teszt $p=0,046$). Mind fél évnyi, mind pedig egy évnyi kezelés után tendenciózusan hasonló volt látható, azonban nem szignifikáns jelleggel.

A biológiai terápiát kiegészítő gyógyszeres kezelés az Inflectra mellett leggyakrabban azathioprin és az 5-aminosalicilát (5-ASA) készítmények voltak. Az 1. kezelés idején ketten kaptak szteroidot (15,0%), amit mindkettőjüknek el lehetett hagyni. Az 54. héten a biológiai terápia mellett a betegek kivétel nélkül 5-ASA készítményt, azatioprint vagy a két gyógyszer kombinációját kapták, illetve egy gyermek budeszolid kezelésben is részesült.

Az 1. kezelés időpontjában 13 gyermekből kilencnél voltak extraintestinalis tünetei. Ekkor az extraintestinalis tünetek közül a növekedéssel maradás 5 (38,5%) gyermeknél volt a leggyakoribb, ami egy év kezelés után már csak 2 (15,0%) gyermeknél állt fenn. Ezen kívül 1-1 gyermeknek



1. ábra: Betegség aktivitási indexek (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) változása biohasonló kezelés során gyulladásos bélbeteg gyermekekben

volt vashiányos anaemiája, erythaema nodosum, ízületi fájdalma, cheilitise és perianalis fistulája, amelyek a kezelés hatására szintén javulást mutattak (1. ábra).

Megbeszélés

Az eredmények alapján elmondható, hogy az első kezelésre az összes gyermek jól reagált. A 2. kezelésre a vizsgált paraméterek minden gyermeknél kivétel nélkül javulást mutattak. Ez a szembetűnő javulás leginkább a PCDAI-értékek, illetve a CRP-szintek változásában tükröződött. A 0. és a 2. hét között a remissziós arány ötszörösére emelkedett és a gyermekek CRP-szintje is csökkenést mutatott. A 30. és az 54. hetek során a kiindulási értékekhez képest, a gyermekek többségénél továbbra is a paraméterek javuló tendenciája volt észlelhető vagy stagnálás állt be. A 30. hétig az extraintestinalis tünetek is egyértelmű javulást mutattak és a gyógyszerek közül többeknél elhagyhatóvá vált a szteroid.

A vizsgálat információtartalmát limitálja az a tény, hogy az eleve kis létszámmal induló vizsgálatban, a megfigyelt időintervallumban a részt vevő betegek létszáma még tovább csökkent, hiszen a résztvevők egy részénél a kezelést különböző okokból le kellett állítani. A rövid távú utánkövetés az Inflectra jó terápiás eredményeit mutatta, az irodalomból ismert mellékhatások mellett. Tehát a vizsgálati eredmények alapján a biohasonló szer a generikus szerhez hasonló biztonságossággal és hatásossággal használható gyermekkori IBD-ben.

2. táblázat: Betegség aktivitási indexek (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) és laborparaméterek (thrombocytaszám, Thr; hematokrit, Htc; C reaktív protein, CRP; fehérvérsejtszám, WBC; albumin, Alb) változása biohasonló kezelés során gyulladásos bélbeteg gyermekekben (n.s. – nem szignifikáns eltérés)

Medián [25–75 percentilis]	1. kezelés (0. hét)	2. kezelés (2. hét)	3. kezelés (6. hét)	6. kezelés (fél év)	9. kezelés (1 év)	p
PCDAI (pont)	17,5 [8,8–34,4]	7,5 [3,8–11,3]	11,3 [3,8–16,3]	10 [0–13,8]	6,3 [0–25]	1 vs. 2 p=0,0437
Thr (G/l)	399 [284,3–554,5]	386,5 [191,8–468,3]	310,5 [231,3–399]	346 [254–437,8]	340,5 [218,3–473]	n.s.
Htc (l/l)	0,34 [0,31–0,35]	0,34 [0,33–0,37]	0,35 [0,34–0,38]	0,36 [0,34–0,39]	0,37 [0,33–0,39]	n.s.
CRP (mg/l)	10,05 [3,75–44,20]	1,95 [0,85–2,93]	1,85 [0,58–10,38]	2,30 [1,20–14,03]	4,9 [2,2–25,8]	1 vs. 3 p=0,0437
WBC (G/l)	5,25 [4,25–10,58]	6,55 [4,43–7,3]	5,85 [3,68–7,15]	5,65 [4,20–6,83]	5,2 [4,7–8,3]	n.s.
Alb (g/l)	40 [35,23–43,25]	43 [37,5–44,75]	45 [39,25–45,75]	44 [40,25–47,75]	43 [38,5–46,5]	n.s.

Summary

The safety and efficacy of one-year biosimilar infliximab therapy in pediatric inflammatory bowel disease

Adrienn Erős MD, Gábor Veres MD, Áron Cseh MD; Semmelweis University, First Department of Pediatrics, Budapest, Hungary

Objectives: Our goal was to investigate the therapeutic safety and efficacy of biosimilar Inflectra on a small group of child patients.



Patients and methods: We recruited 13 children with inflammatory bowel disease (Crohn disease, 12, ulcerative colitis, 1) at the First department of Pediatrics, in the Semmelweis University, Budapest. For the evaluation of the therapeutic efficacy of biosimilar the disease activity index and laboratory parameters were applied.

Results: We found an improvement in the disease activity parameters: PDAI 17.5 [8.8-34.4] vs. 7.5 [3.8-11.3] (Friedmann $p=0.0137$, Dunn post hoc test $p=0.046$) and the C-reactive protein levels: CRP 10.05 [3.75-44.2] vs 1.85 [0.58-10.38] (Friedmann $p=0.0137$, Dunn post hoc test $p=0.046$).

Conclusion: Based on the results of the study the biosimilar infliximab is a safe and effective treatment of previous therapy-resistant pediatric inflammatory bowel disease.

KEYWORDS biosimilar, biological therapy, anti-tumor necrosis factor alpha therapy, inflammatory bowel disease

Irodalom

1. Paramsothy S, Cleveland NK, Zmeyer N, Rubin DT. The Role of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016; 12: 741-51.
2. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf (Hozzáférés: 2017.07.20.)
3. European Medicines Agency. EPAR összefoglaló a nyilvánosság számára, Inflectra alkalmazási előírása. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500151550 (Hozzáférés: 2017.07.20.)
4. Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, PTE. KK. Monoklonális antitestek előállítás, jellemzői. <http://www.immbio.hu/hu/oktatas/categor/9-gyakorlatok?download=49:gyak-03> (Hozzáférés: 2017.07.20.)
5. Papp J, Lakatos P. Az infliximab kezelés szerepe gyulladásos bélbetegségekben. *Praxis*, 2007; 16:573-81.
6. de Ridder L, Waterman M, Turner D, Bronsky J, Hauer AC, Dias JA, et al. Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2015; 61:503-8.
7. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and Validation of a Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1991; 12:439-447.

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori gyulladásos bélbetegség hagyományos terápiájára nem reagáló esetekben a biohasonló anti-tumornekrózis faktor-alfa kezelések a generikus változathoz hasonló biztonságossággal és eredménnyel alkalmazhatók. Előnyük, hogy jelentősen olcsóbb készítmények.
- Így hatásosan csökkentik a betegség aktivitását, és normalizálják a laboratóriumi paramétereket az indukció során, és hatásuk az egy éves kezelés alatt fennmarad.
- A nem teljesen humanizált készítményeknél az allergiás reakciók gyakorisága nagyobb, amely a hatásvesztés mellett a terápia leállításának leggyakoribb oka lehet.

Tesztkérdések

1. Melyik gyulladásos mediátor ellen hat az Inflectra?

- a) IL12
- b) INF γ
- c) IL23
- d) TNF α

2. Mely tulajdonság(ok)ban tér(nek) el a biohasonló gyógyszer a generikus gyógyszerrel?

- a) molekulatömeg
- b) előállítási módszerek
- c) struktúra, szerkezet jellemezhetősége
- d) az összes előbb felsorolt tulajdonságban

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

GYERMEKORVOS PRAXIS ELADÓ!

BUDAPEST KÖZÉPSŐ-FERENCVÁROSI GYERMEKORVOS PRAXISBA

keresek kollégát eladás céljából. Az önkormányzati rendelőben 5 gyermekorvos dolgozik. Kártyaszám 897.

A praxis 41. éves és két védőnővel működik, az egyik közülük egyben az asszisztens is. Ügyelet nincs, helyettesítés egymás között. Rezsiköltség alacsony. Ár megegyezés szerint.

Elérhetőség: drbuzasi@drbuzasi.hu



TALLÓZÓ

Cryptogen multifocalis ulcerosus sztenotizáló enteritis: irodalmi áttekintés

Cryptogenic Multifocal Ulcerosus Stenosing Enteritis: A Review of the Literature

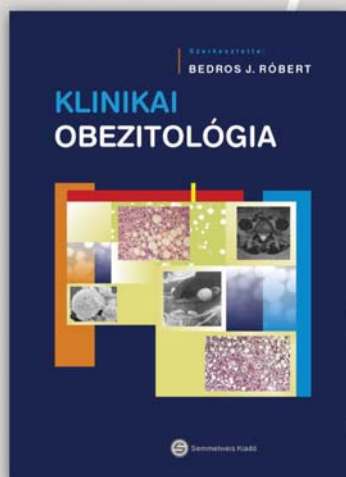
Darina Kohoutová, Jolana Bártová, Ilja Tachecí, et al., Gastroenterology Research and Practice, vol. 2013, Article ID 918031, 7 pages, 2013. doi:10.1155/2013/918031

Tóbi Luca

A cryptogen multifocalis ulcerosus sztenotizáló enteritis (CMUSE) egy extrém ritka betegség, melyet krónikus vagy visszatérő subileus jellemez, a vékonybélben megjelenő multiplex fibrosus stricturák és felületes fekélyek mellett. Az etiológiája és a patogenezise eddig nem ismert, egyes források atípusos vasculitist feltételeznek kialakulásának hátterében. A világon eddig mindössze 60 esetben írták le, kizárólag felnőtt betegeknél, de valószínűleg sok esetben diagnosztizálatlan marad. Vezető klinikai tünetei a visszatérő subileus mellett a krónikus vashiányos microcytaer anaemia, fáradékonyság, oedema, lassult növekedés, hasmenés, malabsorptio, haematochesia, láz. Diagnosztizálása a CT/MR lelet, vékonybél-endoszkópia és a szövettani eredmény alapján történik. Predominánsan az ileum érintett, melynek terminális része általában megkímélt. A fekélyek nem terjednek túl a mucosán/submucosán, multiplex megjelenésűek, egymástól maximum 4 cm távolságra találhatók. Szövettanilag vegyes gyulladásos infiltráció jellemzi, plazmasejtes, lymphocytás és eosinophil

dominanciával, kóros kötőszövet proliferáció mellett. A széklet mindig pozitív occult vérre. A perifériás vérképben anaemia látható, mely évekkel a betegség diagnosztizálása előtt megjelenhet. A gyulladásos értékek nem vagy alig emelkedettek. Differenciáldiagnosztikai nehézséget elsősorban a Crohn-betegségtől való elkülönítése okoz, de CMUSE esetén nem jelentkeznek a vékonybélben kívül egyéb intestinalis vagy extraintestinalis manifesztációk, sem transmuralis gyulladásos folyamatok. Továbbá nem jelennek meg óriássejtes granulomák és fistulák sem. Gyanú esetén kizárható még az NSAID által okozott enteritis, a tuberculosis, egyéb krónikus gyulladásos betegségek, Beçhet-kór és a bélben előforduló malignitások (főleg a diffúz nagy B-sejtes és a MALT lymphoma) is. Oki terápiája nem ismert, átmenetileg javulás érhető el exkluzív enterális táplálással és vaspótlással, hosszú távon pedig minden dokumentált esetben hatásosnak bizonyultak a szisztémás glukokortikoszteroidok, bár hamar jelentkezett a szteroid dependencia is. A sebészi módszerek az utoljára választandó megoldások, egyrészt a rövid bél szindrómát elkerülendő, másrészt több ismert esetben is visszatértek a stricturák a sebészi resectiót követően.

Összefoglalva a CMUSE a vékonybélben multiplex stricturákkal és felületes fekélyekkel megjelenő betegség, mely ritka, de gondolni kell rá minden olyan esetben, amikor a betegnek visszatérő vagy krónikus subileusos epizódjai vannak, jól reagál a szisztémás glukokortikoszteroid kezelésre és a differenciáldiagnosztika kizárta a felsorolt többi betegséget, mint lehetséges okot a tünetek hátterében.



Bedros J. Róbert:

KLINIKAI OBEZITOLÓGIA

Jó szívvel ajánljuk a könyvet lényegében az összes szakterületen (a kardiológiától a bőrgyógyászatig, műtéti beavatkozásoktól a pszichés betegségekig, az urológiától a nőgyógyászatig, az onkológiától az ortopédiáig, a háziorvosoktól a gyermekgyógyászatig és még sorolhatnánk) dolgozó kollégának, mivel haszonnal forgathatják betegeik javára. Az elhízás kezelésének tudományosan megalapozott korszerű szemlélete (beleértve a diétát, a pszichés vezetést és a jelenleg elérhető legmodernebb gyógyszeres és sebészi lehetőségeket is) átadásával pedig eredményesen vehetik fel a harcot az elhízás és társbetegségek elleni küzdelemben.

680 oldalas, A/4, keménytáblás, Ára: 14 900 Ft



Megvásárolható könyvesboltjainkban vagy megrendelhető a www.semmelweiskiado.hu weboldalon

Barangolás egy ritka betegség világában: a cri du chat szindróma

Lengyel Anna dr.¹, Pinti Éva dr.¹, Bertalan Rita dr.²,
Bajnóczky Katalin dr.³, Tóth Zsuzsa¹, Kiss Eszter¹, Fekete György dr.¹,
Haltrich Irén dr.¹

¹ Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó András dr.)

² Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém (Főigazgató: Dávid Gyula dr.)

³ Petz Aladár Megyei Kórház, Győr (Főigazgató: Tamás László János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Haltrich Irén dr.

1094 Budapest, Tűzoltó utca 7-9.

E-posta: haltrich.iren@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célok: Cri du chat szindrómás betegek vizsgálata, a várható fenotípus felfedése irodalomkutatással. A kórképpel kapcsolatos ismeretek felfrissítése a gyermekgyógyászok körében, ezáltal a korai felismerés elősegítése. Módszerek: A kariotipizálás G-sáv analízissel és 5-ös kromoszómára specifikus fluoreszcens in situ hibridizációval történt.

Betegek, eredmények: A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján 2009–2016 között 6 cri du chat esetet diagnosztizáltunk, az egyik beteg esetében Turner-szindrómával együtt, mozaik formában.

Következtetések: A várható elmaradások tudatában optimálisabb fejlesztési terv kezdhető. Két kromoszóma-rendellenesség mozaikosságára kevés az irodalmi adat, szoros követésük szükséges, hogy a kialakuló tünetek kezelése időben történjék.

KULCSSZAVAK kromoszóma-rendellenesség, cri du chat szindróma, értelmi fogyatékoság, ritka betegségek

Bevezetés

A kromoszóma-rendellenességek világszerte az újszülöttek 1%-át érintik. A számbeli rendellenességek gyakrabban, a szerkezeti eltérések ritkábban fordulnak elő. E ritka betegségek között viszonylag gyakori a cri du chat szindróma (CdCS), incidenciája 1:50 000–1:15 000 élveszületésekre vonatkoztatva. A mentális retardációval élők körében előfordulása 1:350. Enyhe női predominancia jellemzi (lány:fiú = 4:3). Földrajzi és etnikai különbségek nincsenek, a szülői életkor növekedésével nem emelkedik a gyakorisága (1, 2).

Rövidítések:

aCGH	array komparatív genomikus hibridizáció
AS	aortastenózis
CdCS	cri du chat szindróma
CTNND2	Catenin (Cadherin-associated Protein) Delta 2
FISH	fluoreszcens in situ hibridizáció
FOA	nyitott foramen ovale
IUGR	intrauterin növekedési retardáció
MR	mentális retardáció
SC	császármetszés
VSD	kamrai sövényhiány
UH	ultrahang

A kórképet J. Lejeune munkacsoportja írta le 1963-ban Franciaországban, ezért Lejeune-szindrómának is nevezzük. Magyar nyelvű közlemény ebben a témában az 1970-es évek óta nem jelent meg (3). A CdCS-t az 5-ös kromoszóma rövid karjának (5p) deléciója okozza. A deletált szakasz hossza változó; néha az egész kar hiányozhat, máskor csak a terminális szakasz (3). Az esetek kb. 80%-a de novo deléció, 67%-ban az 5p14 régióban található törésponttal. A de novo kialakult eltérések esetében adott szülőpár következő gyermekeinél az ismétlődés kockázata minimális (4). A további eseteket szülői transzlokáció és ritkább citogenetikai eltérések okozzák (1).

Klinikai jellegzetességek. A kórképre értelmi fogyatékoság és pszichomotoros retardáció jellemző. Feltűnő a gyenge, monoton, magas hangú sírás, ami már újszülöttnél felveti a betegség gyanúját, és kromoszómavizsgálat indikációját képezi. A macskanyávogásra (franciául „cri du chat”) emlékeztető sírási hang a csecsemők 95,9%-ában megfigyelhető, hátterében a gége fejlődésének és beidegzésének zavarai állnak (6). Gyakori a 20 percentilis alatti születési súly, a szopási és nyelési nehézség miatti etetési nehézség; ezek együttesen növekedési elmaradáshoz vezethetnek (7). Feltűnő lehet a generalizált izomhypotonia és a microcephalia.



Gyakori minor anomáliák: micrognathia (hypoplasiás állkapocs), epicanthus (belső szemzugot fedő bőrröd), széles és lapos orrgyök, kerek arc, hypertelorismus (távol ülő szemek), mélyen ülő fülek (5). Idősebb korban az arc megnyúlik, keskeny lesz, gyakran feltűnően vastag az alsó ajak. Gyakori a gótikus szájpád, de a hasadék ritka (8). Szívfejlődési rendellenességeként leggyakrabban kamrai, illetve pitvari sövényhiány, Fallot-tetralógia és perisztáló ductus arteriosus alakul ki (1). Előfordulhat hangok iránti fokozott érzékenység, kancsalság (9), gerincferdülés, csípőficam, lúdtalp (10, 11). Az 1. táblázatban feltüntettük a legjellemzőbb eltéréseket gyakorisági sorrendben, illetve azt, hogy a saját betegeinknél milyen arányban találtuk meg a tüneteket.

A nemi fejlődés egyik nemből sem zavart, fiúknál lehet rejtettheréjűség, felnőttkorban hypogonadismus; lányoknál leírtak szabálytalan menstruációt. Az újszülöttkori halálozás leggyakoribb okai a visszatérő fertőzések, az aspirációs tüdőgyulladás és a veleszületett szívhibák. A morbiditás és a mortalitás az első életévekben a legnagyobb, a halálesetek 75%-a az első hónapokban, 90%-a az első évben következik be (1, 4). Az első életév után a várható élettartam nem csökkent.

Az érintett gyermekek kommunikációs készségei jelentősen eltérnek és inkább a kifejező beszéd károsodik (12). Előfordulhatnak viselkedészavarok,

pl. hiperaktivitás, figyelemzavar, agresszivitás és önkárosító magatartás (13).

Genotípus-fenotípus korrelációk: Church és mtsai elkülönítettek egy mentális retardációért (MR) felelős kritikus régiót az 5p15.2 régióban, melyen belül Medina és mtsai (15) a δ -catenin gént (*CTNND2*) hozták összefüggésbe az MR-rel. A *CTNND2* gén terméke egy neuronspecifikus fehérje, ami az embrionális fejlődés során korán expresszálódik. Szerepe a sejtmozgásban és a neuronális migrációban van. Mainardi és mtsai (4) az 5p15.2 régiót az arcdiszmorfiával, míg az 5p15.3 régió hiányát a beszédfejlődés elmaradásával hozták összefüggésbe. Gersch és mtsai (16) FISH-vizsgálattal az eltérő sírasi hang kialakulásáért szintén ezt a régiót tették felelőssé.

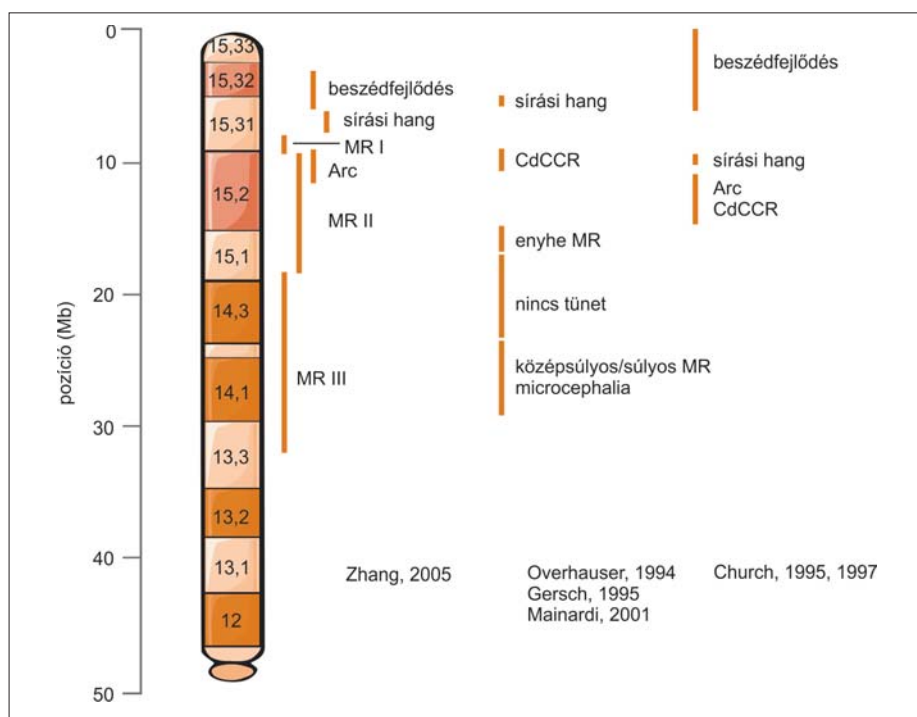
Zhang és mtsai (17) egy nagy felbontású technika, az array komparatív genomikus hibridizáció (aCGH) alkalmazásával pontosították a genotípus-fenotípus összefüggéseket. Tanulmányuk alapján az MR típusa és annak súlyossága szoros összefüggést mutat a deléciónak a helyével. Az MR-rel kapcsolatban 3 különböző régiót különböztetnek el: az MR I a p15.31, az MR II a p15.2-p15.1, az MR III pedig a p14 régiót érinti (1. ábra). Az MR I régió minden 66-nál alacsonyabb IQ-val rendelkező betegnél hiányzott. Amint az MR I-et magában foglaló deléción kiterjedt a proximálisabb (MR II, majd MR III) régiókra, az MR súlyossága is fokozódott, a legsúlyosabb mindhárom MR régió hiánya esetén volt.

1. táblázat: Gyakori eltérések CdCS-ban

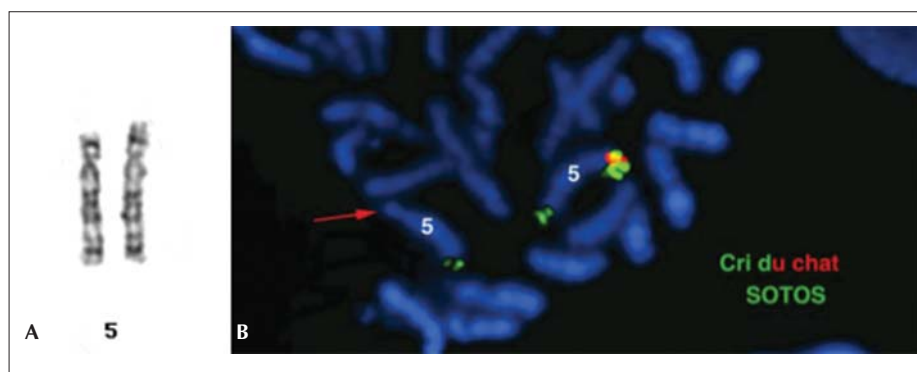
*: A 6. gyermek fenotípusa Turner-szindrómára jellemző.

A gyakorisági adatok forrása: Mainardi és munkatársai (6)

Tünet	Gyakoriság (%)	Ismeretett saját betegeink					
		1.	2.	3.	4.	5.	6.*
Micrognathia	96,7	–	+	+	+	+	–
Magas hangú sírás	95,9	+	+	+	+	+	–
Microcephalia	95,5	+	+	+	+	–	–
Négy ujjas tenyérbarázda	92,0	+	–	+	–	+	–
Epicanthus	90,2	+	–	–	+	–	–
Széles orrgyök	87,2	+	–	–	+	+	–
Gótikus szájpád	83,8	+	+	–	+	+	–
Kerek arc	83,5	–	–	+	+	+	–
Hypertelorismus	81,4	–	+	+	+	+	+
Izomhypotonia	72,2	+	–	–	–	–	–
Mélyen ülő fülek	69,8	+	–	+	–	–	+
Strabismus	47,5	+	–	–	–	–	+
Szívfejlődési rendellenesség	35,8	–	+	+	–	+	–
Neurológiai rendellenesség	29,8	+	–	–	–	–	–
Musculoskeletális rendellenesség	25,2	–	–	+	–	–	+



1. ábra: A genotípus-fenotípus korrelációs vizsgálatok összefoglalása. Bal oldalon az 5. kromoszóma rövid kar (5p) ideogramja látható. A rövid kartól jobbra a különböző munkacsoportok által leírt, tünetekkel kapcsolatba hozott régiók olvashatók. Az értelmi elmaradás súlyossága az MR I, MR II, MR III régiók érintettségétől függ. CdCCR: cri du chat kritikus régió, MR: mentális retardáció. Az ábra Zhang és mtsai cikke alapján készült (17).



2. ábra: Az 1. beteg citogenetikai vizsgálatainak eredményei. Az A ábrán a beteg 5-ös kromoszómáinak G-sávos, a B ábrán FISH-vizsgálati képe látható. Az 5-ös kromoszómák számmal vannak jelölve, a hosszú kar végén a zöld jel a kontroll (SOTOS) régió, a piros-zöld jel a rövid kar terminális végén található cri du chat szindróma kritikus régióját azonosítja. A piros nyíl a hiányzó cri du chat régióra mutat.

2. táblázat: Betegeink adatai és a citogenetikai vizsgálatok eredményei

Beteg	Nem	Életkor		Kariotípus
		jelenleg	diagnózis idején	
1.	Nő	7 éves	2 hónapos	46,XX,del(5)(p15.2)
2.	Nő	6 éves	5 hónapos	46,XX,del(5)(p14.2)
3.	Nő	3 éves	1 hónapos	46,XX,del(5)(p12)
4.	Nő	4 éves	5 hónapos	46,XX,del(5)(p14.2)
5.	Nő	1 évesen elhunyt	8 hónapos	46,XX,del(5)(p14.2)
6.	Nő	18 éves	13 éves	mos45,X[45]/46,XX,del(5)(p15.2)[10]

Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika citogenetikai laboratóriumában 2009–2016 között CdCS-sel diagnosztizált gyermekek genetikai és klinikai adatait dolgoztuk fel. Életkoruk az első vizsgálatnál 2 hónaptól 13 éves korig terjedt. A diagnózis idején kariotípus-elemzést végeztünk perifériás vérből standard G-sávos technikával. A fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) vizsgálat Cri du chat/SOTOS (Cytocell, Cambridge, UK), illetve az 5p szubteloméra régióra (ToTelVision Mixture 5, Vysis/Abbott, Downers Grove, IL, USA) specifikus próbákkal készült. A mozaikos Turner-szindrómás beteg esetében a vizsgálatot X centroméra (CEP X, Vysis/Abbott) próbával egészítettük ki. A kariotípust a nemzetközileg elfogadott ISCN 2013-as nomenklátúra szerint írtuk le 20-25 metafázis elemzése alapján.

Eredmények

A vizsgált nyolc év alatt 5p deléciót 6 lánynál diagnosztizáltunk, ami a Klinika citogenetikai szakrendelésén különböző fejlődési elmaradással megjelent betegek 0,25%-át képviseli. Az egyik gyermeknél CdCS és Turner-szindróma mozaikosan fordult elő. A diagnózist minden esetben FISH-vizsgálattal validáltuk (2. ábra). A betegek adatait, a diagnózis időpontját és a citogenetikai vizsgálat eredményeit a 2. táblázatban, a minor anomáliákat az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Esetleírások:

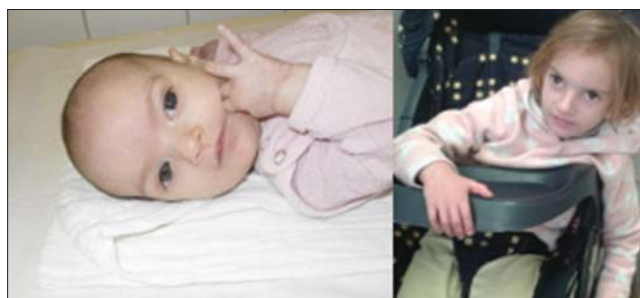
1. gyermek: A kislány a 37. terhességi hétre született (51 cm, 2850 g), idő előtti burok-



repedés és medencevégű fekvés miatt császármetszéssel (SC). Koponya-UH, szív-UH és hallásvizsgálat kóros eltérést nem mutatott. EEG-vizsgálat során multifokális görcsjeleket találtak. 5 hónapos korában forgott, tárgyakért nyúlt, de nem küszött. Fejlődésneurológiai gondozás alatt áll. Édesapjának gyermekkorában epilepsziás rohamai voltak, a családi anamnézis egyebekben negatív volt.

2. gyermek (3. ábra): A leány gyermek a számított 38. (szomatikus jegyek alapján 34-35.) hétre született (45 cm, 1980 g), fenyegető asphyxia miatt SC-vel. Táplálási nehézségekről számoltak be a szülők. Szív-UH-vizsgálattal panaszt nem okozó tüszúrásnyi nyitott foramen ovalét (FOA) és járulékos ínht találtak a bal kamrában, kardiológiai konzílium során ártalmatlan szívzörejrt írtak le. Családi anamnézise negatív volt. Kúszni 1 évesen, mászni 1,5 évesen kezdett, egyedül megállni 3 éves kora óta tud. 5 éves korában kezdett sétálni, pár szavas szókinccsel rendelkezett. Integrált fejlesztő óvodába jár. Csoportjába beilleszkedett, a nevelőket kedveli, szívesen vesz részt a foglalkozásokon.

3. gyermek: A leány a 37. hétre született (2220 g), medencevégű fekvés és intrauterin retardáció miatt SC-vel. Vele született csípőficam és dongaláb miatt kezelték. Kardiológiai konzílium táplálási nehezítettség és súlyállás hátterében többszörös VSD-t és pulmonális hyperténiát véleményezett, emiatt rekonstrukciós szívműtéten esett át. Családi anamnézise negatív, a szülők kariotípusa normális volt.



3. ábra: A 2. gyermek diszmorfiás jegyei két különböző életkorban. Balra az 5 hónapos korra jellemző minor anomáliák: microcephalia, micrognathia, hypertelorismus, clinodactyly. Jobbra az 5 éves kislányon jól látható a fenotípus változása: az arca hosszúkásabb lett, ajkai vastagodtak.

4. gyermek: A leány a 39. terhességi hétre született (52 cm, 3560 g) hüvelyi úton. Kóros szervi eltérése nincs. Családi anamnézisben apai ágon egy unokatestvérnél előfordult Edwards-szindróma. A szülők kariotípusa normálisnak bizonyult.

5. gyermek: A leány a 39. terhességi hétre született (51 cm, 2500 g) hüvelyi úton. Renyhe szopóreflex és nyelési nehézség miatt súlya nem gyarapodott. Kardiológiai vizsgálata aortastenosist véleményezett enyhe szűkülettel, ehhez hypoplasiás aortaív

és FOA társult. Családi anamnézise negatív, a szülők kariotípusa normális volt. A gyermeket a szívfejlődési rendellenesség miatt operálták és műtét utáni szövődmények következtében 1 éves korában elhunyt.

6. gyermek: A kamaszkorú leány genetikai vizsgálatára alacsonynövése vizsgálata során került sor. A 39. terhességi hétre született (47 cm, 2250 g). Magassága mindig jelentősen a kornak és nemnek megfelelő 3 percentilis érték alatt volt, magasság görbéje 13 éves korában is lefelé hajlott. Arányos testalkatú, csontkorában 1,5 éves lemaradást találtak. Menarche 13 éves korában jelentkezett, a vézése ezt követően rendszertelenné és kis mennyiségűnek bizonyult. Anamnézisében szerepel hypothyreosis, kancsalság, ártalmatlan szívzörej, gerincferdülés. Szakközépiskolába járt, de elvégezni nem tudta.

Megbeszélés

A vizsgált betegek esetében a klinikai diagnózis több tünet és minor anomália kombinációjának felismerésén alapult. A genetikai diagnózis felállítása kariotípus elemzéssel indul, melynek hasznos és egyben szükséges kiegészítője a FISH-vizsgálat. A vizsgált időszakban valamennyi CdCS betegünk leány volt. Valószínű, hogy az alacsony esetszám miatt nem láthattuk a kórképre jellemző nemi arányt (szakirodalom alapján lány:fiú = 4:3). A bemutatott betegek fenotípusa és a feltárt genetikai eltérések közti összefüggések a nemzetközi szakirodalmi adatokkal egyezők. Megerősíthetjük azt a megfigyelést, hogy a fenotípus súlyossága egyértelmű összefüggést mutat a deléció mértékével. A kisebb delécióval rendelkező 1., 2., 4. és 5. gyermekek a súlyossági spektrum enyhe-közepes részén helyezkednek el. A legnagyobb deléciót hordozó 3. gyermeknél súlyos bels szervek rendellenességei is kialakultak. A gyermekek utánkötése (különös tekintettel a beszédfejlődésre és értelmi elmaradásra) jelenleg folyamatban van.

A Turner-szindróma és egyéb kromoszóma-rendellenesség együttes előfordulása extrém ritka (20, 21), így nem vetíthető előre, hogy a 6. gyermeknél az 5p deléció a jövőben befolyásolja-e majd a Turner-szindróma szokásos lefolyását. Ennél a leánynál további genetikai különlegesség, hogy minden sejtje érintett volt, de a két kromoszóma-rendellenessége egymást kizáróan fordult elő; a FISH-vizsgálat alapján sejtjeinek 85%-a X monoszómiát, a maradék 15% pedig 5p deléciót hordozott. Megemlíthetjük, hogy betegünknek a Turner-szindrómához képest komolyabb tanulási nehézségei vannak, ez természetesen egyéb tényezőkkel is összefügg, de nem zárható ki a mozaikos 5p deléció szerepe. A beteg szoros utánkötése a gyermek



egészségi állapota mellett új prognosztikai adatok megismerése szempontjából is fontos.

A CdCS-nek nincsen specifikus kezelése, mivel a központi idegrendszeri károsodások az embrionális fejlődés során korán bekövetkeznek. Korai diagnózis esetén lehetőség van a gyermekek életminőségének javítására. Időben elvégezhető a szükséges sebészeti beavatkozások. Szopási nehézségek esetén pár hetes korban fizioterápia kezdhető. A fejlődés minden terén (pszichés, mozgás, beszéd) fontos a különböző fejlesztőprogramokban való részvétel és a családdal való szoros együttműködés.

Első leírása után a kórképről elterjedt, hogy magas hangú sírás, arcdiszmorfia és igen súlyos globális értelmi elmaradás (IQ 20 alatti) triádja jellemzi.

Mára azonban tudjuk, hogy igen nagy a fenotípusos variabilitás. Későbbi tanulmányok során megállapították, hogy a CdCS-sel járó MR inkább a súlyos-mérsékelt tartományba (IQ 20-49) tartozik, de az enyhe tartományba (IQ 50-69) eső betegekre is tudunk példát. Fontos az enyhébb esetek elkülönítése, mivel könnyen beleeshetünk abba a hibába, hogy a család és a gondozó orvos indokolatlanul lemond a gyermek korai fejlesztéséről. Továbbá nagyon fontos, hogy a beszédértés sokkal jobb a gyermekeknél, mint kifejező beszédük alapján gondolnánk. Ezt a fejlesztés során ki kell használni, nagy hangsúlyt kell rá fektetni. A javuló kommunikációs készségek várhatóan a viselkedészavarok csökkentéséhez is hozzájárulhatnak (22).

Summary

Wandering the World of Rare Diseases: Cri du Chat Syndrome

Anna Lengyel et al, 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University

Aim: Examination of patients with cri du chat syndrome. Revealing the anticipatory phenotype. We would like to refresh knowledge involving the syndrome amongst pediatricians to help promote early diagnosis.

Methods: Karyotyping with Giemsa staining and chromosome 5 specific fluorescent in situ hybridization.

Patients, results: Six cri du chat syndrome patients were diagnosed at the 2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University between 2009-2016. One case occurred with mosaic Turner syndrome.

Conclusion: Uncovering the expected problems makes optimizing development possible. Mosaicism of two different chromosome abnormalities is rare in the literature, regular follow-ups are necessary for effective treatment.

KEYWORDS chromosome abnormality, cat cry syndrome, intellectual disability, rare diseases

Irodalom

1. Niebuhr E. The Cri du Chat syndrome: epidemiology, cytogenetics, and clinical features. *Hum Genet* 1978; 44(3):227-75.
2. Higurashi M, Oda M, Iijima K, et al. Livebirth prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27,472 newborns. *Brain Dev* 1990; 12(6):770-3.
3. Fazekas A, Szemere Gy. Cri du chat syndroma. *Orvosi Hetilap* 1972; 113(27):1604-7.
4. Overhauser J, Huang X, Gersh M, et al. Molecular and phenotypic mapping of the short arm of chromosome 5: sublocalization of the critical region for the cri-du-chat syndrome. *Hum Mol Genet* 1994; 3(2):247-52.
5. Mainardi PC, Perfumo C, Cali A, et al. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 2001; 38(3):151-8.
6. Mainardi PC, Pastore G, Castronovo C, et al. The natural history of Cri du Chat Syndrome. A report from the Italian Register. *Eur J Med Gen* 2006; 49(5):363-83.
7. Colover J, Lucas M, Comley JA, et al. Neurological abnormalities in the 'cri-du-chat' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35(5):711-9.
8. Niebuhr E. Cytologic observations in 35 individuals with a 5p-karyotype. *Hum Genet* 1978; 42(2):143-56.
9. Sedano HO, Look RA, Carter C, et al. B group short-arm deletion syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7(7):89-97.
10. Howard RO. Ocular abnormalities in the cri du chat syndrome. *Am J Ophthalmol* 1972; 73(6):949-54.
11. Dallapiccola B, Pistocchi G, Forabosco A, et al. Skeletal changes in the "cri du chat" syndrome. *Acta Genet Med Gemellol* 1973; 22:39-44.
12. Takebayashi T, Obata H, Minaki Y, et al. Scoliosis in cat cry syndrome. *J Orthop Sci* 2006; 11(3):259-63.
13. Cornish KM, Bramble D, Munir F, et al. Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p-) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41(4):263-6.
14. Collins MS, Cornish K. A survey of the prevalence of stereotypy, self-injury and aggression in children and young adults with Cri du Chat syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46(Pt 2):133-40.
15. Church DM, Yang J, Bocian M, et al. A high-resolution physical and transcript map of the Cri du chat region of human chromosome 5p. *Genome Res* 1997; 7(8):787-801.
16. Medina M, Marinescu RC, Overhauser J, et al. Hemizygoty of δ -Catenin (CTNND2) Is Associated with Severe Mental Retardation in Cri-du-Chat Syndrome. *Genomics* 2000; 63(2):157-64.
17. Gersh M, Goodart SA, Pasztor LM, et al. Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *Am J Hum Genet* 1995; 56(6):1404-10.
18. Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al. High-Resolution Mapping of Genotype-Phenotype Relationships in Cri du Chat Syndrome Using Array Comparative Genomic Hybridization. *Am J Hum Gen* 2005; 76(2):312-26.
19. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds). *ISCN (2013): An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S Karger; 2013.
20. Silva AL, Lima RLLF, Ribeiro LA, et al. X monosomy and balanced



Robertsonian translocation in a girl with Turner Syndrome. *Genetics and Molecular Biology* 2006; 29:47-8.
21. Djordjevic VA, Jovanovic JV, Pavkovic-Lucic SB, et al. Cyto-

genetic findings in Serbian patients with Turner's syndrome stigmata. *Genet Mol Res* 2010; 9(4):2213-21.
22. Cornish K, Bramble D. Cri du chat syndrome: genotype-phenotype

correlations and recommendations for clinical management. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44(7):494-7.

Útravaló tudnivaló

- A CdCS genetikai diagnózisának alapja a G-sávok kariotípus-elemzése, azonban a mikrodeléciók formáinak kimutatásához célzott FISH-vizsgálat elvégzése is szükséges.
- Ha egy újszülött furcsán sír, 3 percentilis érték körüli a fejkörfogata, esetleg korához képest kis súlyú és az arcán is észreveszünk minor anomáliát (kerekded arc, kicsi állkapocs, széles orr, távol ülő szemek stb.), gondoljunk CdCS-ra és irányítsuk a gyermeket genetikai vizsgálatra.
- A korai életkortól zajló és egyénre szabott fejlesztések a gyermekek és családjuk mindennapi életét jelentősen megkönnyíthetik.

Tesztkérdések

1. Milyen citogenetikai eltérés okozza a cri du chat szindrómát?

- az 5-ös kromoszóma triszómiája
- az 5-ös kromoszóma rövid karjának duplikációja
- az 5-ös kromoszóma rövid karjának deléciója
- az 5-ös kromoszóma hosszú karjának duplikációja
- az 5-ös kromoszóma hosszú karjának deléciója

2. Mi az oka a jellegzetes sírási hangnak?

- funkcionális agyi zavar
- a gégeporcok anatómiai elváltozása
- a gége hypotóniás működése
- a gége fejlődésének és beidegzésének zavara
- a hangszalagok rendellenes működése

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

TALLÓZÓ

Az apelin bélkontrakcióval, az agy közreműködésével szabályozza a glükózanyagcserét

Apelin targets gut contraction to control glucose metabolism via the brain

Audren Fournel, et al. *Gut* 2017; 66:258-269
doi:10.1136/gutjnl-2015-310230

Muzslay Eszter

E-posta: muzslay.eszti@gmail.com

A bél-agy tengelyt tekintjük a glükózhomeosztázis egyik legfőbb ellenőrzőpontjának. A duodenumban megjelenő tápanyagok és/vagy hormonok szintje ad információt a hipotalamusznak az egyén jóllakottsági szintjéről. Ez a folyamat a hypothalamus neuronjain keresztül valósul meg, amelyek a nitrogén-monoxid felszabadulást szabályozzák. Az NO a szövetek glükózfelvételéért felelős.

A kísérletben azt vizsgálták, hogy az apelin, egy bioaktív bélpeptid, szabályozza-e, és hogyan az enterális idegrendszer által kiváltott bélkontrakciót. Ez egy új fiziológiai mechanizmus lehet a

hipotalamusz által közvetített glükózháztartás szabályozásában.

A kísérletben az apelin hatását a duodenum elektromos és mechanikai válaszain keresztül mérték, telemetriás próbákat és izotóniás szenzorokat alkalmazva normál és túlsúlyos (cukorbeteg) egerekben. Az apelin kiváltotta duodenális kontrakció a hypothalamusban NO-felszabadulás változást eredményezett, amely specifikus amperometriás próbákkal regisztrálható volt. A szervek glükózfelhasználását szájon át adott radioaktívan jelzett glükózzoldat segítségével mérték.

A glükózfelhasználás minden egerben javult az apelin kiváltotta kontrakció csökkenésének hatására, ami növelte a hipotalamikus NO felszabadulást. Ez a kísérlet egy eddig ismeretlen kommunikációs utat tárt fel a hypothalamus és a bélrendszer között, amely összetetten szabályozza a glükózfelhasználást. Ezen felül az adatok azt mutatják, hogy az apelin (szájon át alkalmazva) az anyagcserezavarok kezelésének új, ígéretes lehetősége.

Összegezve az eredményeket, bizonyították az enterális idegrendszer, a bélkontrakció és az agy közötti együttműködés kulcsfontosságú szerepét a fiziológiai glükózháztartás szabályozásában, valamint bemutatták, hogy ebben a rendszerben az intestinalis apelinnek jelentős szerepe van.



Újszülöttkori extracranialis vaszkuláris rendellenesség ritka manifesztációja

Hornok Zita dr., Antali Péter dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Gyermeksebészeti Osztály, Győr

LEVELEZÉSI CÍM:

Hornok Zita dr.

9023 Győr, Vasvári Pál u. 2-4.

e-mail: hornok.zita@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az arteriovenosus malformációk ritka veleszületett fejlődési rendellenességek. Leggyakrabban a fej és a nyak területén fordulnak elő. Újszülöttkorban gyakran még nem azonosíthatók egyértelműen, ekkor a kapilláris malformációkra és a csecsemőkori haemangiómákra emlékeztetnek leginkább. Az alábbiakban a szakirodalom áttekintését követően egy szokatlan megjelenésű vaszkuláris rendellenesség újszülöttkori esetét ismertetjük.

KULCSSZAVAK éranómia, érmalformáció, értumor, újszülött

Bevezetés

A vaszkuláris anomáliák a fej-nyak területének leggyakoribb veleszületett fejlődési rendellenességei (1). Heterogén csoportot alkotnak, különböző lokalizációjú és átmérőjű véredényeket, illetve nyirokereket érinthetnek.

Az arteriovenosus malformációk lényege az artériás és vénás rendszer közötti közvetlen összeköttetés, a kapillárisrendszer hiánya. Extracranialis megjelenésük viszonylag ritka, a vaszkuláris anomáliáknak csak közel 5%-át teszik ki (2). Nemi különbség nem mutatható ki előfordulási gyakoriságukban.

Míg korábban az érrendszeri elváltozások osztályozása előfordulásuk helye, klinikai képük és szövettani jellemzőik szerint történt, a legújabb, 2014-es nemzetközi klasszifikációs ajánlás részletesebb, a fentieken kívül biológiai viselkedésüket, etiológiájukat is figyelembe veszi (1). Ez alapján az éranómáliák értumороkra és érmalformációkra oszthatók.

Az értumороk lehetnek benignusak (csecsemőkori haemangioma, veleszületett haemangioma, angioblastoma, pyogen granuloma, orsósejtes és epitheloid haemangioma), lokálisan agresszív (haemangioendothelioma, Kaposi-sarcoma) és malignusak (angiosarcoma).

Az érmalformációknak négy altípusa különíthető el. Az egyszerű vaszkuláris malformációk közé tartoznak a lassú áramlású kapilláris, vénás, lymphaticus, valamint a gyors áramlású arteriovenosus

malformációk és fistulák (3). A komplex eltérésekben a nyirokerek és a különböző vérerek egy lézió belül együttesen vannak jelen, leggyakoribb a vénás és kapilláris, lymphaticus és kapilláris, illetve a vénás, kapilláris és lymphaticus formák kombinálódása (1). A nagy ereket érintő elváltozások önálló csoportot alkotnak. Társulhatnak más anomáliákkal, ilyenkor bizonyos szindrómák részeként jelennek meg, mint a Klippel–Trenaunay-, Parkes–Weber-, Proteus-, Maffucci-, Osler–Rendu–Weber-, Servede–Martorell- szindrómák esetén (3).

Az éranómáliák változatos megjelenésének, viselkedésének megértéséhez fontos patogenezisük ismerete. Az értumороk a mesenchymális vagy endothelialis progenitor sejtek proliferációs zavara következtében alakulnak ki, az elváltozások meg-nagyobbodása az erek növekedésének köszönhető. Nagyfokú spontán regressziós hajlam jellemző rájuk (4). Az érmalformációk, így az arteriovenosus malformációk kialakulása viszont az érfejlődés embrionális zavarával magyarázható. Az új erek képződését és érési folyamatát számos növekedési faktor, regulátorfehérje szabályozza, az ezeket érintő genetikai defektusok vezetnek a kezdetleges arteriovenosus kapcsolatok tartós fennmaradásához. Ez a kóros shuntrendszer fokozatosan tágul, ezáltal lokális környezeti ischaemiát okoz. A hypoxia angiogén faktorok aktiválódását stimulálja, így egy önmagát erősítő folyamat indul el, ebből következik, hogy az elváltozások teljes visszafejlődése nem várható (5). A korai magzati korban, a



vasculogenesis idején keletkező elváltozások kevésbé körülhatároltak, mint a későbbi angiogenesis során létrejövők (6). Az érmalformációk szerzett formája ritka, háttérükben sérülés állhat (7).

Az arteriovenosus malformációk előfordulása rendszerint sporadikus, családi halmozódás csak az esetek kevesebb, mint 1%-ában fordul elő (1). A kapilláris és arteriovenosus rendellenességek együttes jelenlétére és az örökletes vérzéses teleangiectasiára autoszomális domináns öröklődésmenet jellemző (5).

Az extracranialis elváltozások 60%-a a fejen vagy nyakon, leggyakrabban az arc és a nyak középső területén, a szájüregben észlelhető (3). Annak ellenére, hogy veleszületett fejlődési rendellenességekről van szó, születéskor gyakran még nem azonosíthatóak egyértelműen, klinikai tüneteket is csak évekkel később okoznak. Progressziójuk a Schöbinger-féle stádiumbeosztás segítségével követhető nyomon (5). Emellett *Richter* és *Suen* szerint a kezelési terv felállításánál és a prognózis megítélésénél figyelembe kell venni az anatómiai lokalizációt, a mélységi kiterjedést és a környező szövetekre gyakorolt hatást is (2).

Kezdetben legtöbbször egy folyamatosan, de nagyon lassan növekvő, maculosus, vöröses bőr- vagy nyálkahártya-elszíneződés látható. Ezt a nyugalmi fázist (I. stádium) a léziók egy részénél a növekedési szakasz (II. stádium) követi, amikor hormonális változások (pubertáskor, terhesség, gyógyszerek), esetleg fertőzés, sérülés hatására gyors átalakuláson mennek keresztül és kissé feszes, meleg tapintatú, pulzáló, viszonylag körülhatárolt szövetszaporulatként jelennek meg, melyek felett hallgatózva surranás észlelhető. A pulzáció az arteriovenosus malformációkra jellegzetes, viszont csecsemő- és kisgyermekkorban a még nem teljesen nyitott shuntrendszer, illetve későbbi életkorban a kifejezett másodlagos vénás hypertrophia miatt nem feltétlenül tapintható. A következő, destruktív szakaszra (III. stádium) a helyi vérellátási zavar következményeként kialakuló bőrnekrozis, fájdalmas kifeléelyesedés, időnként felülfertőződés, a szomszédos lágyrészek károsodása, deformitása, a kompresszióknak köszönhető funkciózavar, csontérintettség, a fokozott nyomásnak kitett, kóros falú erek képletek rupturája által okozott vérzés jellemző (5). Gyermekkorban ez utóbbi szövődmény ritkán fordul elő, maxillába terjedő folyamatnál fogváltáskor vagy fogászati beavatkozás kapcsán jelentkezhet (2). Nagyméretű lézióknál a dekompenzációs fázisban (IV. stádium) a shuntkeringés tartós fennállása pangásos szívelégtelenséghez vezethet (5).

Az arteriovenosus malformációk felismerése nyugalmi fázisuk idején a legnehezebb. Ekkor külső megjelenésükben a kapilláris malformációkra és a csecsemőkori haemangiómákra emlékeztetnek

leginkább (1). A kapilláris malformációk legtöbbször már születéskor láthatók, a kor előrehaladtával jelentősen nem változnak, eltűnésük nem várható. A csecsemőkori haemangiómák az első életekben jelennek meg, ezt követően gyors progressziót mutatnak, majd fokozatosan, spontán visszafejlődnek (8). Fel kell mérülnie arteriovenosus malformáció gyanújának, ha egy korábban haemangiómának vélelmezett elváltozás 2 éves korig nem mutat regresszióra utaló jelet vagy hirtelen növekedésnek indul (2). A vénás és a macrocystás lymphaticus malformációknál szintén megfigyelhető lehet a külső stimulus hatására bekövetkező gyors progresszió (1). Felső légúti infekciókat követő, időszakos fej-nyaki duzzanatok háttérében gyakran veleszületett rendellenességek állnak (nyaki cysta, ranula, mucokele, dermoid, laryngokele, ectopiás thymus). A szerzett elváltozások közül a haematómát, a nyálmirigy- és nyirokcsomó-gyulladást, a pajzsmirigy eltéréseit fontos megemlíteni a daganatok mellett (9).

A részletes anamnézist és fizikális vizsgálatot követően a diagnózis igazolásához képalkotó eljárások szükségesek. Elsőként az ultrahang választandó, segítségével elkülöníthetők a cystosus és szolid képletek, vizsgálható a környező struktúrákhoz való viszony. A növekedési fázisban lévő arteriovenosus malformációknál color Doppler használatával ábrázolható a jellegzetes, fokozott diastolés véráramlás. Mélyre terjedő vagy többszörös lézióknál mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI) végzendő. Dinamikus, kontrasztanyagot MRI-vel azonosítható a shuntrendszer, kimutathatóak a tápláló artériák és az elvezető vénák (10). MR-angiographia a műtéti tervezésben segít. A biopsiás mintavétel kerülendő, csak malignitás gyanújánál indokolt (5).

Tünetet nem okozó fej-nyaki elváltozásoknál évekig tartó várakozás, megfigyelés is lehetséges (2). Mivel progresszióra kifejezetten nagy az esély (44%-ban pubertás-, 83%-ban felnőttkor előtt bekövetkezik), lehetőleg még ezt megelőzve, a nyugalmi fázisra ajánlott időzíteni a kezelést, palliatív céllal viszont a panaszok mérséklésére korábban is megtörténhet (5). Legjobb eredmény célzott intravaszkuláris embolizációval, majd a képlet teljes műtéti eltávolításával érhető el (7).

A kezelést követő kiújulási arány változó, 8 és 93% között van, inkomplett terápia és diffúz, környezetet is infiltráló folyamat esetén magas (7).

Esetismertetés

A 40. terhességi hétre, 3700 gramm súllyal, természetes úton, 9/10 Apgar-státusban született lány kardiopulmonális adaptációja zavartalan, perinatalis anamnézise negatív volt.

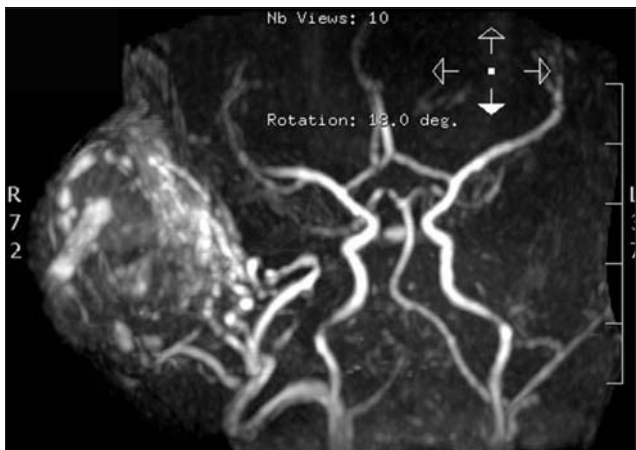


1. ábra: A 6 napos újszülött jobb arcfelén ép hámmal fedett, medialis részén puha tapintatú, elődomborodó lágyrészterime észlelhető.

Születése után észlelték jobb arcfelének duzzanatát, mely a prenatalis ultrahang-vizsgálatok során nem ábrázolódott. Családi anamnézisében kromoszóma-rendellenesség, craniofacialis abnormalitás nem fordult elő.

A 6. életnapon gyermeksebészeti szakvizsgálata történt. Fizikális vizsgálatok az arc jobb oldalán, a külső szemzúgtól a jobb tragusig terjedő, ép hámmal fedett, növekedést nem mutató, fájdalomtalan, medialis részén puha tapintatú, elődomborodó lágyrészterime volt látható (1. ábra). Egyéb veleszületett fejlődési rendellenessége nem ismert. A test más területén bőrelváltozás, végtagi deformitás nem volt, légzési, nyelési nehezítettség, belső szervi vagy idegrendszeri érintettségére utaló tünet, láz nem jelentkezett. Laboratóriumi vizsgálata során eltérést nem találtunk.

Doppler-módszerrel kiegészített ultrahangvizsgálata egy 6x5x3,5 cm-es, vegyes echogenitású, tág



2. ábra: A koponya MR-angiographiás felvételén jól látható az arteria carotis externával összeköttetésben álló kóros érelváltozás.

vénákat, kisebb átmérőjű artériákat, folyadék-tartalmú területeket tartalmazó képletet írt le lágyrészkomponens nélkül.

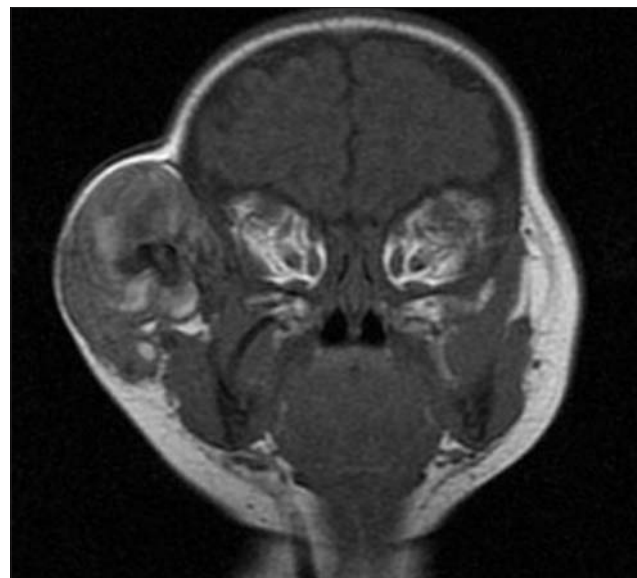
A diagnosztikus bizonytalanságra tekintettel 20 napos korban narkózisban natív MR- és MR-angiographiás vizsgálatára került sor (2. és 3. ábra). Az elváltozásban kifejezetten vegyes szerkezetű, vas-kos, 1 cm átmérőjű, a vena jugularis externával és az arteria carotis externával összeköttetésben álló, a gyors áramlásra utalóan jelmentes, szabálytalan érképletek hálózata ábrázolódott. A folyamat intracranialis terjedést nem mutatott.

A panaszt nem okozó, de viszonylag kiterjedt térfoglalás eltávolítása csak nagy szövethiányt, deformitást, funkciózavart okozó műtéti beavatkozással történhetett volna, ezért az újszülött szoros megfigyelése kezdődött.

7 hetes korban a tapintási lelettel összhangban a kontroll ultrahangvizsgálat az elváltozás jelentős mértékű megkisebbedését írta le, a rendszeres vizsgálatok ezt követően folyamatos regresszióra utaltak. 2 éves korban a környezetétől alig elkülöníthető terime mérete már csak 14x4x7 mm volt.

Következtetések

Esetünkben a képalkotó vizsgálatok eredményeinek megfelelően kezdetben nyugalmi fázisban lévő arteriovenosus malformáció lehetősége vetődött fel. A hosszas megfigyelési idő alatt viszont az elváltozás spontán regresszióját észleltük, így a klinikai kép alapján gyorsan visszafejlődő veleszületett haemangioma (rapidly involuting congenital haemangioma, RICH) a legvalószínűbb diagnózis. Figyelembe véve, hogy a teljes visszafejlődés még



3. ábra: A koponya coronalis síkú, T1-súlyozott MR-felvételén a gyors áramlásra utalóan jelmentes, szabálytalan érképletek hálózata látható a jobb arcfelén.



nem történt meg, a beteg szoros utánkövetése továbbra is szükséges.

Fontos hangsúlyozni a korai, pontos diagnózis jelentőségét, hiszen az éranomáliák klinikai viselke-

dése eltérő, kezelést nem minden esetben igényelnek.

Summary

An unusual case of a neonatal extracranial vascular anomaly (case report)

Zita Hornok M.D., Péter Antali M.D.; Petz Aladár County Teaching Hospital Department of Pediatric Surgery, Győr

Arteriovenous malformations are rare congenital anomalies. They commonly occur in the head and neck. In neonates they may not be fully developed and can be confused with capillary malformations and infantile hemangiomas. Hereby we review the current literature and report a case of a neonate with an unusual vascular anomaly.

KEYWORDS vascular anomaly, vascular malformation, vascular tumor, neonate

Irodalom

1. Moneghini L, Sangiorgio V, Tosi D et al. Pathologica 2017; 109:47-59
2. Eivazi B, Werner JA Head and Neck Surgery 2014; 13:1-19
3. Sadick M, Wohlgemuth WA, Huelse R et al. Eur J Radiol 2017; 4:63-68
4. Yang B, Li L, Zhang L et al. Medicine 2015; 94:e1717
5. Colletti G, Ierardi AM Med Oncol 2017; 34:42
6. Miguel R, López-Gutierrez JC, Boixeda P Actas Dermosifiliogr 2014; 105:347-58
7. Richter GT, Suen JY Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 19:455-61
8. Mahady K, Thust S, Berkeley R et al. Quant Imaging Med Surg 2015; 5:886-97
9. Geddes G, Butterly MM, Patel et al. Pediatrics in Review 2013; 34:115-25
10. Tranvinh E, Yeom KW, Iv M Semin Ultrasound CT MRI 2015; 36:120-37.

Útravaló tudnivaló

- A vaszkuláris anomáliák a fej-nyak területének leggyakoribb veleszületett fejlődési rendellenességei.
- Az arteriovenosus malformációk nyugalmi fázisuk idején a kapilláris malformációkra és a csecsemő-kori haemangiomákra emlékeztetnek leginkább.
- Kontrasztanyag MR-vizsgálat segít a pontos diagnózis felállításában.

Tesztkérdések

1. Az arteriovenosus malformációhoz megtévesztően hasonlít csecsemőkorban:

- a) csecsemőkori haemangioma
- b) lymphaticus malformáció
- c) vénás malformáció
- d) teratoma
- e) lipoma

2. A vaszkuláris anomáliák diagnosztikájában kiemelt szerepe van:

- a) CT
- b) MR
- c) ultrahang
- d) PET
- e) szövettan

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Tury Ferenc, Pászthy Bea:

Az évszavarok pszichoterápiájának aktuális kérdései

Az évszavarok pszichoterápiájának kérdései gyakorlati szempontból meglehetősen jelentőssé váltak. Szaporodnak a különböző új zavartípusok, sok a súlyos és krónikus forma. Egyes zavarok, mint például az elhízás, népegészségügyi fontosságúak. Az utóbbi évtizedben több összefoglaló kötet jelent meg az évszavarok különböző aspektusairól (például Tury és Pászthy szerk.: Évszavarok. ProDie, Budapest, 2008). Szükségessé vált azonban a hazai szakemberek tájékoztatására egy olyan gyakorlati útmutató, amelyben a hétköznapi pragmatikus megfontolásai kerülnek előtérbe.



E-könyvként megrendelhető honlapunkról:
www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/

TALLÓZÓ

Lehetséges összefüggés a *Helicobacter pylori* fertőzés és krónikus tonsillitis, valamint a laryngopharyngealis reflux között

Helicobacter pylori in the tonsillar tissue: a possible association with chronic tonsillitis and laryngopharyngeal reflux

N SIUPSINSKIENE^{1,2}, I KATUTIENE³, V JONIKIENE³, D JANCIAUSKAS⁴, S VAITKUS²
¹Faculty of Health Sciences, Klaipeda University, ²Department of Otolaryngology, Academy of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, ³ENT department, Klaipeda Republic Hospital, and ⁴Department of Pathologic Anatomy, Academy of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania, The Journal of Laryngology & Otolaryngology, 1 of 8. MAIN ARTICLE ©JLO (1984) Limited, 2017
 doi:10.1017/S0022215117000597

Vicze Annamária Eszter

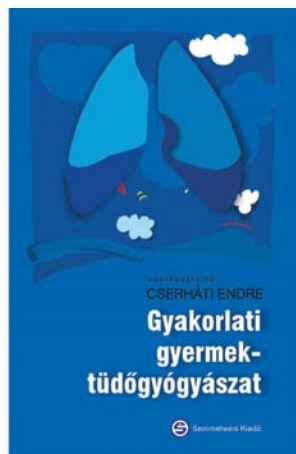
A *Helicobacter pylori* fertőzöttség kapcsolatban áll krónikus tonsillitis kialakulásával – ezt a feltételezést tanulmányozták a Lithuanian Health Science University Hospital Kaunas kutatói. Vizsgálatukban a tonsillák *Helicobacter pylori* fertőzöttsége krónikus tonsillitis betegek több, mint 50%-ában volt kimutatható és szignifikánsan gyakoribb volt, mint tonsilla hyperplasia esetén.

A *Helicobacter pylori* a Föld lakosságának több, mint felét érintve, a bakteriális fertőzések egyik leggyakoribb oka. Szerepe egyértelműen bizonyított krónikus gastritis, duodenalis- és gyomorfekély, gyomorrák valamint gyomor MALT-lymphoma kialakulásában. Bár a baktérium fő lokalizációja a gyomor, több tanulmány is foglalkozik felső légúti betegségekkel történő lehetséges kapcsolattal. Klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a tonsillák a gyomor mucosa asszociált lymphoid szövetéhez hasonló szöve a baktérium extragastrikus reservoirjaként szolgálhat és felelős lehet a gyomor

reinfekciójáért, *Helicobacter pylori* jelenléte a tonsillák állományában gyulladásos folyamatot aktiválhat, krónikus tonsillitishez, tonsillahyperplasiához vezethet. A témában több ellentmondásos kutatást is végeztek, melyek eredményei a felső légutakban lévő baktérium kimutatására szolgáló, még nem standardizált módszerek miatt nehezen hasonlíthatók össze.

Jelen vizsgálatban a *Helicobacter pylori* pozitivitás krónikus tonsillitis és laryngopharyngealis refluxszal való kapcsolatát tanulmányozták. A vizsgálatban 97 tonsillectomiát végeztek. 62 tonsillectomiára (27 gyerek, 35 felnőtt) krónikus tonsillitis, 35 műtétre (9 gyerek, 26 felnőtt) – kontrolcsoportként – tonsilla hypertrophia miatt került sor. A mintákat hisztokémiailag és rapid ureáz teszttel vizsgálva a *Helicobacter pylori* pozitivitás mind felnőttek, mind gyerekek esetében szignifikánsan magasabb volt a krónikus tonsillitis-csoportban (56,5%), mint a kontrolcsoportban (31,4%). Gyerekeknél a krónikus tonsillitis csoportban 40,7% volt pozitív, míg a tonsillahypertrophia-csoportban a baktérium nem volt azonosítható. Felnőttek esetében az eredmény hasonló: *Helicobacter pylori* infekció a krónikus tonsillitis-csoport 68,6%-ában, a kontrolcsoport 42,3%-ában volt kimutatható. *Helicobacter pylori* pozitivitással teleszkópos videolaryngoszkópos vizsgálat során talált laryngopharyngealis refluxra jellemző eltérések közül három mutatott szignifikáns összefüggést: hangszalagoedema, diffúz laryngealis oedema és commissura posterior hyperplasia magas score-értékei a *Helicobacter pylori* fertőzöttség esélyét másfélszeresére növelték.

A vizsgálat eredménye alátámasztja, hogy a tonsillák *Helicobacter pylori* fertőzöttségének szerepe lehet krónikus tonsillitisben. Azonban további multicentrikus vizsgálatokra van szükség az összefüggés megerősítésére, a felső légutak *Helicobacter pylori* érintettség-vizsgáló módszereinek standardizálására és a baktérium a betegség patogenezisében betöltött pontos szerepére vonatkozóan.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Cserhádi Endre:

Gyakorlati gyermek-tüdőgyógyászat

„... E szerény terjedelmű, de annál is inkább összefogott tematikájú könyv elkészítésének vezető gondolata, hogy gyakorlati jellegű, áttekinthető munkát kapjanak kezükbe az orvosok...”
 (Tulassay Tivadar)



Semmelweis Kiadó
 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Megvásárolható a Legendus és az EOK könyvesboltokban vagy megrendelhető honlapunkról.



Kongresszusi beszámoló a 17. Európai Gyermekbőrgyógyász Kongresszusról

(2017. október 19-21. Palma de Mallorca, Spanyolország)

Harangi Ferenc dr.

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu

A kongresszus hagyományosan nagy érdeklődés mellett, közel 1000 résztvevővel és magas szakmai színvonalon zajlott. A szakmai továbbképzést az Európa különböző országaiból származó 50 felkért előadó, szinte az egész gyermekbőrgyógyászatot átfogó előadássorozata biztosította. Minden előadó törekedett arra, hogy előadásában különös hangsúllyal szerepeljenek az egyes kórképekkel kapcsolatos legújabb diagnosztikus lehetőségek, terápiás eljárások és azok alkalmazásával nyert klinikai tapasztalatok. A genetika és immunológia elmúlt évtizedekben bekövetkezett fejlődésének köszönhetően egyre több dermatosis immunpatomechanizmusa és genetikai háttere tisztázódott, ami elősegíti az egyes betegségek genotípusa és fenotípusa közötti összefüggések megértését, a differenciáldiagnosztikai kérdések megoldását, a terápiás beavatkozások eredményességét és bizonyos betegségek kialakulásának megelőzését. A magyar színek Szalai Zsuzsanna professzor asszony képviselte, aki a *gyermekkori dermatitis herpetiformis* és *coeliakia* összefüggéseit tárgyalta a legújabb kutatási eredmények tükrében.

Meglepő módon csupán 17 klinikai megfigyelésen alapuló előadás hangzott el, de számomra ezek tartalmazták a legfigyelemreméltóbb eredményeket, legérdekesebb véleményeket és következtetéseket. Három előadást emelnék ki ebből a sorból: a *trichotillomania* és differenciáldiagnosztikája (portugál előadó), az *atopiás dermatitis* gyermekek *kontaktallergiája* (dán előadó), és a *súlyos infantilis haemangiomák atenolol kezelése* (görög előadó). Ez utóbbi előadás lényegi üzenete az volt, hogy az infantilis haemangiomák szelektív β -receptor-blokkolóval (atenolol) történő kezelése épp olyan eredményesnek bizonyult, mint a nem-szelektív β -receptor-blokkolóval (propranolol) folytatott kezelés, azonban mellékhatásként nem észleltek egyetlen betegben sem bronchus-obstrukciót, szemben a propranolollal kezelték közötti 11% gyakorisággal megjelenő obstruktív bronchitisszel. Figyelembe véve a korábban meg-

jelent, hasonlóan kedvező eredményeket tartalmazó közleményeket, az atenolol alkalmazásának a hazai klinikai gyakorlatban történő bevezetése megfontolandó.

A poszterszekció 173 beszámolójának rengetegében sokat lehetett csemegézni. Túlnyomórészt tanulságos esetbemutatókkal találkozhattunk, melyek között az eredményesen alkalmazott új terápiás eljárások voltak a legérdekesebbek. Csak néhányat emelnék ki ezek sorából: eredményes rituximab kezelés juvenilis pemphigus vulgarisban (ilyen betegünk nekünk is volt 2016-ban Szekszárdon), oxybutinin kezelés hyperhidrosisban (mi is alkalmazzuk mindennapi gyakorlatunkban), methotrexat alkalmazása súlyos atopiás dermatitisben és súlyos nummularis ekzémában (Magyarországon csak „off label” használata lehetséges), omalizumab kezelés terápiareszisztens krónikus spontán urticariában (ilyen betegünk nekünk is volt 2015-ben Szekszárdon), szekvenciális infliximab és etanercept kezelés psoriasis pustulosában (Magyarországon ilyen kezelést a Heim Pál Gyermekkórház bőrgyógyászatán lehet alkalmazni). Három poszter magyar szerzők nevéhez fűződött: Csoma Zsanett és mtsai: *Koraszülöttek akvirált zink deficienciája*; Csoma Zsanett és mtsai: *Beteg compliance acne vulgarisban*; Harangi Ferenc, Fathi Khaled, Cifra János: *Lymphangioma circumscriptum – a common microcystic lymphatic malformation*.

A kongresszusi részvétel továbbra is aránytalanul magas költségterhet jelent egy magyar résztvevő számára, ugyanakkor rengeteg új ismerettel gazdagodva térhet haza a tanulni vágyó szakember, és természetesen életre szóló felejthetetlen élmény néhány napig a Földközi-tenger egyik szigetcsoportjának (Baleári-szigetek) nagyvárosában „szívni a levegőt”.

Ezen a helyen is köszönöm a Tolna Megyei Balassa János Kórházának jelentős támogatását, amit a kongresszusi részvétel anyagi terheinek mérsékléséhez nyújtott.



Beszámoló az EAP (European Academy of Paediatrics) fiatal szekciójának megalakulásáról

(2017. december 1-2.)

Varga Norbert dr.

Heim Pál Gyermekkorház Toxikológia és Anyagcsere Osztály (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

E-posta: vargnorb@gmail.com

2017. december 1-2-án megtartott éves téli EAP ülés során az európai országok által küldött nemzeti gyermekgyógyász társaságok képviselői egyöntetűen megszavazták a YEAP-re (Young EAP) keresztelt európai fiatal gyermekorvosokat tömörítő szekció hivatalos létrehozatalát. A szekció innentől kezdve az EAP-n belül önálló tevékenységi körökkel és szavazati joggal rendelkező részleg lett. Mielőtt belemennénk abba, hogy miért is fontos és úttörő jellegű ennek a kezdeményezésnek a hivatalossá tétele, nézzük kicsit át, hogy hogyan is jutottunk el idáig.

2016-ban az EAP a vezetőségét kibővítette egy olyan tisztséggel, mely az európai gyermekgyógyász rezidenseket volt hivatott képviselni. Az akkori választás a tisztség betöltésére *Lenneke Schrierre* esett, egy holland gyermekgyógyász rezidensre, aki fiatal kora ellenére már akkor is aktívan részt vett az EAP által szervezett projektek tervezésében és lebonyolításában. 2016-ban az EAP egy olyan további kezdeményezést indított, melynek keretében szerették volna egységesebbé tenni a különböző európai országok rezidensképzési programjait, illetve célul tűzték ki, hogy felállítsanak egy európai szintű gyermekgyógyászati követelmény- és vizsgarendszert, melynek segítségével a különböző országokban történő betegellátások, képzések átjárhatóbbá válnának. Annak érdekében, hogy az európai fiatal gyermekgyógyászok véleménye, illetve hozzászólásai ebben a témában jobban érvényesülhessenek *Lenneke* megkereste az EAP tagországokhoz tartozó nemzeti szintű fiatal gyermekgyógyászati érdekképviselőket, hogy velük közösen egy olyan nemzetközi platformot hozzon létre, mely reprezentatívan tudja képviselni az európai fiatal gyermekgyógyászokat. Éppen ez időtájt alakult meg a *Magyar Gyermekorvosok Társaságának ifjúsági szekciója*, mely a magyarországi fiatal gyermekorvosokat lett hivatott képviselni. A magyar ifjúsági szekció megalakulásáról korábbi cikkben adtunk tájékoztatást. *Dr. Altorjai Péter* az MGYT EAP-n belüli képviselője 2017 márciusában kötött össze minket *Lenneke*-vel. 2017 áprilisában megtörtént az első Skype meeting, ahol a következő országok fiatal gyermekgyógyász szer-

vezeteinek képviselői vettek részt: *Norvégia, Olaszország, Hollandia, Litvánia, Franciaország, Ausztria, Belgium, Egyesült Királyság és Magyarország*. A találkozó során megbeszéltük, hogy a fiatalok érdekképviselőéhez elengedhetetlen egy európai szintű fiatal gyermekgyógyászokat tömörítő szekció az EAP-n belül. Az itt jelenlévő 9 tag névlegesen megalapította a Young EAP szervezetet (YEAP).

Ekkor kitűzött céljaink voltak:

1. Az EAP által kezdeményezett egységes európai vizsgarendszerhez szükséges vizsgakönyv megírása
2. Megismerni és bemutatni egymásnak a képzési rendszereinket
3. A YEAP hivatalossá tétele

Ezt követően havi rendszerességgel történnek a megbeszélések, ez idő alatt csatlakoztak: *Málta, Svédország, Írország, Finnország, Szlovénia, Németország, Svájc, Ukrajna, Észtország, Horvátország, Lengyelország és Portugália* fiatal gyermekgyógyász szervezetei is. 2017 Szeptemberére sikeresen összeállítottunk egy Young EAP működési alapirányelv tervezetét (Terms of Reference), mely elengedhetetlen volt ahhoz, hogy hivatalossá tehesük ezt a nemzetközi kezdeményezést. A tervezet EAP felé történő bemutatásához az előkészítés *Dr. Del Torso* EAP alelnök segítségével végeztük. 2017. december 1-2-án tartott EAP Winter Meeting-nek, így az egyik legfontosabb része lett a YEAP bemutatása, illetve a Terms of Reference elfogadása és ezzel a szekció hivatalossá tétele. A bemutatkozáshoz az EAP meghívta a fiatal gyermekgyógyász szervezetek képviselőit is. A magyarországi fiatal szekciót én képviselhettem, a részvételemet az MGYT támogatásával tudtam megvalósítani. A bemutatkozások során minden ország képviselője elmondta, hogy az ő fiatal gyermekorvosai mit várnak ettől az új kezdeményezéstől, majd a Terms of Reference prezentációját követően megtörtént a szavazás, mely során a jelen lévő országok képviselői egyöntetűen bizalmat szavaztak a fiatalok kezdeményezésének. A konferencia további részeként mi fiatalok is bepillantást nyer-



hettünk az EAP működésébe. Megismerhettük, hogy melyek azok a legfontosabb kérdések és problémák, melyekkel jelen pillanatban az EAP foglalkozik. Az EAP rendszerén belül a problémakörhöz egy-egy külön szekció van rendelve, mely a témát körül járja, szakértőket hallgat meg és ezek alapján fejlesztési tanácsokat, vagy éppen aktív lépések tesz. Mi, fiatal képviselők a konferencia során a már meglévő szekciókhoz csatlakoztunk, illetve a saját kezdeményezések létrehozásához saját részlegeket alakítottunk. Ennek köszönhetően mostantól minden EAP szekcióban a fiatalok is képviselni tudják az adott problémakörrel kapcsolatos saját érdekeiket.

Pár szóban írnék arról, hogy miért korszakalkotó, hogy létrejöhett ez a kezdeményezés:

- Az EAP alkotja az Európai Unió egészségpolitikai szaktanácsadó testületének (UEMS) gyermekgyógyász részlegét, így ezen keresztül mostantól kezdve a YEAP segítségével közvetlenül képviselhetjük egész Európa a fiatal gyermekgyógyászainak érdekeit. Ezzel az egyenes kapcsolattal egy sor bürokratikus lépcsőt sikerült magunk mögött hagyni.
- Az egységes európai gyermekgyógyász képzés és vizsgarendszer megalkotására létrehozott European Board of Paediatrics a konferencia során egy külön YEAP tagokból álló bizottsággal

bővült, mely aktívan részt vesz a vizsgarendszer megtervezésében és megszervezésében.

- A YEAP egy másik bizottsága az EAP-n belül működő kutatást és klinikumot összekapcsoló szekciójában is helyet kapott. Ez a szekció minden évben EAPS (European Academy of Paediatrics Societies) néven szervez konferenciát. A konferencia során egy külön tudományos részt szentelnek az európai rezidensek és szakképzésben résztvevő fiatal gyermekorvosok tudományos munkákban történő részvételének elősegítésére. Ezt a „EAPS Trainee” névre keresztelt ülésorozatot egyben a YEAP szervezi.

Összegezve a legfontosabbakat: 2017-ben egy olyan európai fiatal gyermekgyógyászokat tömörítő szervezetet sikerült létrehozunk, mely érdekeinket közvetlenül tudja képviselni az Európai Unióban. Innentől kezdve a fiatalok közvetlen szervezői lehetnek a róluk szóló európai szintű kezdeményezéseknek. Közvetlen tanácsokkal láthatják el az egészségügyet érintő kérdésekkel foglalkozó testületeket. A frissen kialakuló kapcsolati hálón keresztül a jövő tudományos szakemberei nemzetközi tevékenységekben vehetnek részt. És ami a mi szempontunkból talán a legfontosabb, hogy a Magyarországi Fiatal Gyermekgyógyászok Szekciója az egyik alapító tagja lehetett ennek a kezdeményezésnek és a megalakult és megalakuló bizottságok szerves része lett és lesz.

TALLÓZÓ

Infantilís haemangioma miatt propranolol kezelésben részesült gyermekek kognitív funkció vizsgálata

Study of cognitive function in children treated with propranolol for infantile hemangioma

González-Llorente N, del Olmo-Benito I, Muñoz-Ollero N, et al. *Pediatric Dermatology* 2017; 34: 554-558.

Harangi Ferenc dr.

E-mail cím: harangi.ferenc@tmkorkaz.hu

Az infantilís haemangioma elsővonalbeli kezelése napjainkban az orálisan alkalmazott propranolol. Az elmúlt évtizedben az újszülöttek és csecsemők ezrei részesültek ilyen terápiában világszerte. A propranolol egy lipophil molekula, mely átmegy a vér-agy gáton, és idegrendszeri hatásai is lehetnek. Néhány kisebb tanulmány felvetette annak lehetőségét, hogy a propranolol alvászavart és tanulási nehézségeket okozhat, károsíthatja a pszichomotoros funkciókat, a rövid- és hosszútávú me-

móriát. A spanyol szerzők 23 gyermek (6 fiú, 17 lány) kognitív funkcióit vizsgálták, akik 5-7,5 évesek voltak, és csecsemőkorban propranolol kezelésben részesültek. A csecsemők propranolol kezelését 1-9 hónapos (átlagosan 3,87 hónap) korban kezdték el, 2 mg/kg/nap dózisban alkalmazták, 3-14 hónapon át (átlagosan 7,5 hónap). 2 esetben észleltek mellékhatást alvászavar (éjszakai nyugtalanság) formájában. A kognitív és a memória funkciók vizsgálatára a Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Fourth Edition (WPPSI-IV) és a Test of Memory and Learning (TOMAL) tesztet alkalmazták. Kontrollként 30 hasonló korú normális gyermek adatait használták. A szerzők nem találtak szignifikáns különbséget a vizsgált populáció és a normális gyermekek között. Felhívták a figyelmet arra, hogy a korábbi közleményekben, melyekben felvetették a propranolol okozta kognitív funkciók károsodását, a vizsgált gyermekek túl fiatalok voltak, 5 éves kor előtt és 7,5 éves kor után nem végezhető megbízhatóan az említett vizsgálatok, mivel azokat kifejezetten 5-7,5 éves korúak részére standardizálták. Hangsúlyozzák, hogy tanulmányukban elsőként demonstrálták, hogy a propranolol nem okozott káros hatást a csecsemőkorban infantilís haemangioma miatt kezelésben részesült gyermekek intellektuális fejlődésére és memória funkciójára.

Vásárhelyi művészélet 1900–1990

Várkert Bazár – Testőrpalota (2018. február 8. – április 29.)

A Kovács Gábor Művészeti Alapítvány a Tornyai János Múzeummal közös kiállításon a hódmezővásárhelyi művészet csaknem egy évszázada kerül bemutatásra. A nagyrészt a Múzeum gyűjteményéből válogatott anyag felöleli az alföldi festészet kibontakozását, bemutatja a 20. század elején összeálló hódmezővásárhelyi művészcsoporthoz prominens képviselőit (*Tornyai János, Rudnay Gyula, Endre Béla, Pásztor János*), valamint a két világháború közötti vásárhelyi művészeti életet és a mártélyi művésztelep kialakulását, továbbá reprezentálja a Vásárhelyi Őszi Tárlatok korszakát a rendszerváltás időszakáig.

Marosvölgyi Gábor

művészettörténész

Kovács Gábor Művészeti Alapítvány

E-posta: gabor.marosvolgyi@kogart.hu

Hódmezővásárhely az 1900-as évek elejétől az alföldi művészet harmadik legjelentősebb központjává vált Szolnok és Kecskemét mellett az „alföldi festők”, a Munkácsy-féle realizmus és a nagybányai plein air-festészet eredményeire támaszkodva. A művészeti élet kibontakozásában elvülhetetlen érdemei vannak *Tornyai Jánosnak* (1869–1936), aki olyan művészeket tudott maga köré gyűjteni, mint *Endre Béla* (1870–1928) és *Rudnay Gyula* (1878–1957) festőművészek, valamint a szobrász *Pásztor János* (1881–1945) és *Rubletzky Géza* (1881–1970).

Az I. világháború azonban szétszórta a városban dolgozó művészeket, egyedül *Endre Béla* jelenléte



Kohán György (1910–1966): Vásárhelyi utcaképlet, 1963, olaj, vászon, Tornyai János Múzeum, Hódmezővásárhely



Tornyai János (1869–1936): Gémesút (Déliab), 1910-es évek, olaj, vászon, Tornyai János Múzeum, Hódmezővásárhely

biztosította a képzőművészeti folytonosságot. A két világháború közötti időszakban új lendületet hoztak azok a művészek, akik a modern művészeti irányzatok mentén közelítettek a helyi hagyományokhoz, így a konstruktív törekvésű *Barcsay Jenő* (1900–1988) vagy az archaikus szobrászattól merítő *Medgyessy Ferenc* (1881–1958). A Vásárhely-közi Mártélyra járt le nyaranta *Frank Frigyes* (1890–1976) festőművész, s az itt festett vásznain a kortárs európai törekvésekkel szinkron jelenségek fogalmazódtak meg sajátos alföldi motívumok révén.



A második világháborút követően alapvetően átrendeződött a magyarországi képzőművészeti szcéna. A fővárostól távoli Hódmezővásárhelyen némileg ki lehetett szabadulni a szocialista realizmus béklyójából. Itt bontakozott ki a 30-as évektől kiállító, majd az 50-es években tiltólistára kerülő *Kohán György* (1910–1966) életműve, melyben a kubizmus és expresszionizmus szuggesztív erővel ötvöződik. Nem lehet véletlen az sem, hogy a budapesti Képzőművészeti Főiskola akkori tanárai, a vásárhelyi születésű *Kurucz D. István* (1914–1996) festőművész és *Szabó Iván* (1913–1998) szobrászművész hallgatóikat nyári művésztelepre ide hozták.



Kurucz D. István (1914–1996): Gubások, 1945–1951, olajtempera, farostlemez, Szépművészeti Múzeum – Magyar Nemzeti Galéria



Németh József (1928–1994): Fiú gereblyével (Gereblyés fiú), 1967, olajtempera, vászon, Hódmezővásárhely Megyei Jogú Város Önkormányzata

Hivatalosan 1953-ban alakult meg a Képzőművészeti Alap által fenntartott vásárhelyi művésztelep, 1954-ben pedig elindult a Vásárhelyi Őszi Tárlatok napjainkig tartó sora, mely az ötvenes-hatvanas években – az akkori hivatalos művészetpolitikai elvárásokkal szemben – a szabadság friss levegőjét jelentette a művészek számára. Ebben az időszakban az itt kiállított művek jelentős hányada erős társadalmi elkötelezettséggel, a magyar parasztság sorsának és életmódváltozásának dokumentálási igényével készült, ahogy az *Kurucz D. István* (1914–1996), *Németh József* (1928–1994), majd *Szalay Ferenc* (1931–2013) munkáiban látható. A 70-es, 80-as években a szervezők igyekeztek szélesíteni a tárlatok tömegbázisát, és az új letelepedők frissítőleg hatottak a művésztelep életére, így például *Kéri László* (1949), akinek festői szemlélete izgalmas ellenpontját jelentette a hagyományos vásárhelyi szellemben alkotó *Fejér Csaba* (1936–2002), *Csikós András* (1947–2006) vagy *Erdős Péter* (1938) munkáinak, illetve *Hézső Ferenc* (1938) „belülről modernizáló” törekvéseinek.