

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

- Nefrogenetikai meglepetések, avagy amiről már ma is tudjuk, hogy rosszul gondoltuk
- Gastrooesophagealis refluxbetegség differenciáldiagnosztikai problémái gyermekkorban
- Immundeficienciák és autoimmunitás – paradoxon vagy maga a valóság?
- Szexuális úton terjedő betegségek és kórokozók
- Sokarcú hypertonia. Új szemléletű iskolai szűrővizsgálat, mint cardiovascularis prevenció modell
- Párizs vonzásában – Boldi és Csernus Tibor

Gyermekgyógyászat

*Taníts meg engem mások nem várt tehetségét fölfedezni- és
add meg nekem, Uram azt a képességet,
hogy meg is említsem ezeket nekik.*
(König bíboros)

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
halaszszita@gmail.com
harangi.ferenc@tmkormaz.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
gyermekgyogyaszat@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

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

Grafika: Ángyán Gergő

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

Nyomta és kötötte: Rózsa Nyomda

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar
Gyermeorvosok 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: Párizs vonzásában – Boldi és Csernus Tibor (lásd 63. oldal) című cikkhez.
Csernus Tibor: Place Emile Goudeau I., 2000 körül, olaj, vászon (80 × 100 cm)

ELŐSZÓ HELYETT

Veres Gábor 3

GENETIKAI SAROK

Nefrogenetikai meglepetések
avagy amiről már ma is tudjuk, hogy rosszul gondoltuk
Tory Kálmán dr. 4
Unexpected nephrogenetic findings

DERMATOLÓGIA SAROK

Amikor a lokális szteroidkezelés elfedi a valóságot:
tinea incognita
Balogh Réka dr., Harangi Ferenc dr. 7
When the topical corticosteroid treatment masks the reality:
tinea incognita

RADIOLÓGIAI JELEK

Jelek a mellkas-röntgenfelvételen 2.
*Seszták Tímea dr., Várkonyi Ildikó dr.,
Nyitrai Anna dr.* 9
Signs in chest Xray 2.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Immundeficienciák és autoimmunitás – paradoxon vagy
maga a valóság?
Malik Anikó dr., Dérfalvi Beáta dr. 11
Immunodeficiency and autoimmunity – paradox or
the reality itself?

Szexuális úton terjedő betegségek (STB) és kórokozók
Trethon András dr. 19
Sexually Transmitted Diseases and Pathogens

A gyermek-alapellátás segítő szerepe a teljeskörű iskolai
egészségfejlesztés minél jobb megvalósításában
Somhegyi Annamária dr. 23
Helping role of child health care in holistic school health
promotion

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A sokarcú hypertonia. Új szemléletű iskolai szűrővizsgálat,
mint cardiovascularis prevenció modell
Havasi Katalin dr., Katona Márta dr., Bereczki Csaba dr. 26
Hypertension of many faces. New approach school
screening as a cardiovascular prevention model

ESETISMERTETÉS

Eosinophil granulomatosis polyangitis (EGPA):
esetismertetés
*Gács Éva dr., Uherezky Gábor dr., Tóth G. Ágnes dr.,
†Stéger Gabriella dr., Noll Judit dr., Szabó László dr.* 34
Eosinophil granulomatosis with polyangitis (EGPA):
case report

Pseudomonas aeruginosa sepsis – esetismertetések
*Dávid Éva dr., Schmalcl Erika dr., Schneider Ferenc dr.,
Oroszlán György dr.* 39
Sepsis caused by Pseudomonas aeruginosa – case reports

A gastrooesophagealis refluxbetegség differenciáldiagnosztikai
problémái gyermekkorban két eset kapcsán
Tokodi István dr., Szabó Elek dr., Sárvári Katalin dr. 43
Differential diagnostic issues of gastroesophageal reflux disease
– case report of two pediatric patients

Bélelzáródás gluténtől, avagy mindig gondoljunk
a coeliakiára
Sándor Laura dr., Cseh Áron dr., Veres Gábor dr. 50
Intestinal obstruction caused by gluten intake – always
consider celiac disease

A veseartéria traumás trombotizációja és ennek gyermekkori
vonatkozásai – Két eset bemutatása és az irodalom
ismertetése
*Weber Gabriella dr., Ringwald Zoltán dr.,
Meichelbeck Krisztina dr., Garai Gábor dr.* 55
Traumatic thrombosis of renal artery and its childhood
implications – Two case presentations and a review
of literature

TERÁPIÁS AJÁNLÁS

PRO JUNIOR – Vizsgálat az antibiotikum-kezelés
mellékhatásairól gyermekeknél
Réthy Lajos Attila dr., Kovács Ákos dr., Karoliny Anna dr. 60
Study among kids on antibiotic associated side effects

KÉPZŐMŰVÉSZET

Párizs vonzásában – Boldi és Csernus Tibor
Kosinsky Richárd 63

TALLÓZÓK

Infantil haemangioma miatt propranolol kezelésben
részesült gyermekek kognitív funkció vizsgálata
(*Harangi Ferenc dr.*) 6

Nozokomiális infekciók csökkenésének kapcsolata
a bronchopulmonalis dysplasia fokával a neonatalis
intenzív ellátásban (*Michélsz Fruzsina*) 10

A koffein védelmet jelent akut pancreatitisszel szemben
az inozitol-1,4,5-triszfoszfát receptor-mediált Ca^{2+} -
felszabadulás gátlásával (*Muzslay Eszter*) 22

Gyermekkori bántalmazás és a későbbi életszínvonal
kapcsolata (*Muzslay Eszter*) 42

A vastagbélkapzsula-endoszkópia összehasonlítása
más modalitásokkal a vékony- és vastagbél
állapotának felmérésében gyermekkori Crohn-
betegségben (*Nagy Anita*) 54

Az idegi növekedési faktor (NGF) semlegesítése gátolja
a Th2-választ és véd a „respiratory syncytial vírus” (RSV)
ellen (*Béres Nóra Judit*) 61

ELŐSZÓ HELYETT

**Kedves Kollégák!**

Egy Újévi köszöntőben, előszóban az Újévi jókívánságoknak és köszöntéseknek kell dominálni, ez erre az előszóra is igaz, azonban egy megrázó és tragikus családi történet mellett nem tudok elmenni szótlantul...

Négy hónappal ezelőtt sokkolt minket egy hír, amely egy nagyon fiatal gyermek-gasztroenterológus kollégánk halálhíréről tudósított: *Frivolt Klára* 32 évesen, megszületendő gyermekével együtt váratlanul, tragikus körülmények között elhunyt. Férje és 3 éves gyermeke gyászolja.

Klári felvidéki származású, nagyon tehetséges gyermek-gasztroenterológus volt. Arató András professzor úr meghívására az I. Sz. Gyermekklinika is tanult. Münchenben, Sibylle Koletzko professzor asszony irányítása alatt szerezte meg 2017 nyarán a PhD fokozatát, majd ezt követően kapott Münchenben rezidensi állást. Tavaly júniusban, Budapesten, az IBDay elnevezésű nemzetközi konferencián a „Legjobb előadói címet” nyerte el.

Klári 28 hetes terhesen, lázas állapotban egy vidéki kórházba került, ahol azt észlelték, hogy a magzata elhalt. A kórház szakmai szabályzata szerint ilyenkor egy magasabb szintű intézménybe kell szállítani az édesanyát. Sajnos a transzportot követően a másik intézményben már nem tudták Klári életét sem megmenteni, szepszisben halt meg.

Ezt követően a Magyar Gyermek-gasztroenterológiai Társaság egy gesztusértékű adománygyűjtést szervezett a csonkán maradt család számára.

Sajnos 3 héttel ezelőtt kaptuk a lesújtó hírt, hogy a tragikus körülmények között elhunyt Frivolt Klári férje, György öngyilkos lett.

Hároméves kislányuk, Anna gyámsági folyamata elindult, tervezetten a nagybácsihoz fog kerülni. A gyámsági folyamat befejeztével az összegyűlt

összeget, minden adományozó nevével együtt Anna részére átadjuk. Az adományokat az alábbi számlaszámra várjuk, továbbá Frivolt Anna nevét tüntessék fel a közlemény rovatban.



Megrázó és szomorú történet ez, de az élet megy tovább...így aztán rátérve arra a lapszámra, amit az olvasó most a kezében tart, szeretném figyelmébe ajánlani Tory Kálmán érdekes összefoglalóját a Nefrogenetikai meglepetésekről, „avagy amiről már ma is tudjuk, hogy rosszul gondoltuk”. A mindennapi gyakorlatban sokszor találkozunk a Gastrooesophagealis refluxbetegséggel, melynek differenciáldiagnosztikai problémáiról is írunk a mostani lapban, valamint az Immunhiányokról és Autoimmunitásról is. Szexuális úton terjedő betegségek ritkább kórképek, de sajnos a Hipetóniával egyre gyakrabban találkozunk. Művészeti rovatunkban Csernus Tibor festőművész és Boldi szobrászművész közös kiállításáról szól, melyet a Budán, a Hegyvidék Galériában lehet megtekinteni.

Kedves Kollégák, Kedves Olvasók egészségben gazdag, lapsercegős, szép új évet kívánok!

Veres Gábor
főszerkesztő



Nefrogenetikai meglepetések

avagy amiről már ma is tudjuk, hogy rosszul gondoltuk

Unexpected nephrogenetic findings

Tory Kálmán dr.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika (Igazgató: Szabó Attila dr.), MTA_SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport

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

Kezdetben minden egyszerűnek látszott.

Az infantilisnek nevezett polycystás vesebetegségről régóta tudtuk, hogy monogén betegség, hiszen recesszív módon öröklődött. 2002-ben azonosították is a génjét (*PKHD1*) (1). A fenotípus és a gén kapcsolata ma már irigylésre méltóan egyszerű volt: aki ezen betegségben szenvedett, szinte mindig a *PKHD1* génben hordozta a kóroki mutációkat. Másfelől, aki ezen génben hordozott mutációkat, annak mindig polycystás vesebetegsége és májfibrosisa alakult ki. A fenotípus és a *PKHD1* mutációi közötti kapcsolat – a súlyos esetekben – annyira erősnek látszott, hogy az Egyesült Államokban gyakorlat volt praenatalis vizsgálatot végezni a mutációk azonosítása nélkül, pusztán a szülői allélok öröklődésének vizsgálatával (2). Azon magzatot, aki nem ugyanazon *PKHD1* allélokat örökölte, mint a beteg testvére, egészségesnek várták. A módszer hibájára egy eset mutatott rá, amikor egy egészségesnek várt magzat az intrauterin ultrahangvizsgálat alapján érintett lett: a beteg testvér ugyanis a jellegzetes, súlyos fenotípus ellenére nem a *PKHD1* génben hordozta a mutációkat, hanem a domináns polycystás vesebetegségért felelős *PKD1* génben (2). Hogyan okozhat infantilis polycystás vesebetegséget a felnőttkori formákért felelős *PKD1* gén? Ha mindkét allélon hordoz a beteg mutációt (2). A domináns betegségek azért dominánsak, mert elegendő csak az egyik allél mutációja a betegség kialakulásához. Ha a beteg azonban nemcsak az egyik, hanem mindkét allélon mutációt örököl, kézenfekvő, hogy a betegsége súlyosabb lesz. Ezt történt a fenti esetben is (2). Ma már tudjuk, hogy a felnőttkori polycystás vesebetegséget okozó másik gén, a *PKD2* mutációi is okozhatnak újszülöttkori polycystás vesebetegséget, ha a gén mindkét allélja mutáns (3). Az infantilis polycystás vesebetegség genetikai heterogenitását tovább fokozta, hogy az elmúlt évben egy újabb gén (*DZIP1L*) mutációját azonosították a betegség hátterében (4).

A recesszív polycystás vesebetegség sokáig megdönthetetlennek hitt genetikai homogenitása alapján kevesen gondolták, hogy a ritkábbnak látszó, az egyetemi tankönyvekben nem is igen szereplő, szintén autoszomális recesszív nephronophthisishez majd' két tucatnyi gén mutációja vezethet (5). Az ezen gének által kódolt 'nephrocystinek' a primer csilló működésében vesznek részt, komplexeket alkotva. Bármelyikük funkcióvesztése nephronophthisist okoz. Nagy számuk magyarázza a nephronophthisis genetikai heterogenitását. A nephronophthisis gének még egy meglepetéssel szolgáltak: egyes gének mutációi több, jelentősen különböző szindrómát is okozhattak. Így például a *CEP290* gén mutációja okozhat izoláltan retinitis pigmentosát, Senior–Loken-szindrómát (nephronophthisist és retinitis pigmentosát) és a szem- és veseérintettség mellett Joubert-szindrómát is (cerebellaris vermis hypoplasziát, ataxiát, axialis izomhypotoniát) is. Hasonlóan, a *TMEM67* gén mutációit kezdetben exencephaliával, polydactyliával, cystás vesedysplasiával és májfibrosissal járó, intrauterin letális Meckel–Gruberszindrómában azonosították (6), később Joubert-szindrómában és izolált vese- és májérintettséggel járó Boichis-betegségben is megtaláltuk (7). A nephronophthisisben mutáns nephrocystinek funkcióvesztésének mértéke és minősége (a mutációk által érintett domének különbözősége) magyarázza döntően ezen változatos szervi érintettséget (pleiotropiát). A *CEP290* által kódolt centroszomális fehérje funkciójának kismértékű károsodása is retinitis pigmentosához vezet, de csak teljes funkcióvesztése esetén lesz a betegnek neurológiai érintettsége. Miután ezen esetekben a pleiotropia a kóroki mutációk függvénye, ugyanazon családban két érintett testvér jellemzően ugyanazon betegségben szenved (nem szenvedhet egyikük izolált retinitis pigmentosában, másikuk Joubert-szindrómában). Két érintett testvér ugyanazon mutáns allélokat hordozza, ezért csak akkor lehet érintettségük különböző, ha más tényező (gén, környezeti faktor) jelentősen tudja befolyásolni a betegség kialakulását. Erre is van azonban példa. Bardet–Biedl-szindrómában – egy, a kórfolyamatában a nephronophthisissal rokon, polydactyliával, obezitással, hypogonadizmussal, retinitis pigmentosával és veseérintettséggel járó autoszomális recesszív kórképben – 2001-ben írták le egy olyan



testvérpárt, melyben két, *BBS2* génben mindkét allélon nonszensz (stop) mutációkat hordozó testvérpár egyik tagja volt csak érintett (9). Az érintett testvérben egy másik génben (*BBS6*) is azonosítottak egy heterozigóta nonszensz mutációt, mely alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a Bardet–Biedl-szindróma kialakulásához egyes ritka esetekben két gén együttes mutációja szükséges, tehát a betegség lehet oligogén (9). Ezen triallélikus öröklődésnek nevezett jelenséget később többen próbálták azonosítani, sikertelenül (10, 11). A Bardet–Biedl-szindróma tehát (rendszerint) monogén, autoszomális recesszív betegség, de a triallélikus öröklődés leírói elültették a bogarat a genetikusok fülébe, és alighanem elbizonytalanították a genetikai tanácsadást.

Az inkomplett penetrancia egy másik, igen meglepő formáját írták le a *PLCE1* gén mutációi által okozott szteroidrezisztens nephrosisban. A *PLCE1* mutációi rendszerint súlyos, az élet első éveiben végstádiumú veseelégtelenséghez vezető, autoszomális recesszív nephrosist okoznak (12). Igen meglepő módon, egyes érintett családtagok (a genetikai eredet ismerete előtt alkalmazott) immun-suppresszív kezelést követően meggyógyultak, amire korábban egy monogén nephrosis formában sem volt példa. A jelenség annyira meglepő volt, hogy a *PLCE1* gént leíró Nature Genetics közlemény címébe is bekerült (12). Később azonban több más családban is leírtak homozigóta trunkáns mutációt hordozó családtagokat, akiknek semmiféle tünetük nem volt felnőttkorban sem, egyértelművé téve, hogy a betegség inkomplett penetráns, és nem az immun-suppresszív kezelés hatására volt reverzibilis korábban sem (13, 14). A jelenség okát ma sem értjük, de biztosan nem a gén mutáci-

óinak enyhe (hypomorph) volta áll a betegség hátterében, mert részben több teljes funkcióvesztést okozó mutáció esetében is megfigyelték, részben családon belül, ugyanazon allélokat örökölt testvérek között is leírták (12-14).

Végül, az inkomplett penetranciának egy új formájával szembesültünk *NPHS2*-asszociált nephrosisban. A gyakori, minden 15. ember által heterozigóta formában hordozott *NPHS2* R229Q variáns korábban hypomorph variánsak gondolták, mely, ha a másik allélon egy mutációhoz társul, akkor glomerulosclerosist okoz (15). Arra mutattunk rá, hogy ezen társulás csak akkor patogén, ha a társult mutáció a fehérje (C-terminális) végének szekvenciáját befolyásolja, mely az R229Q podocin fehérje kóros oligomerizációjához és intracelluláris lokalizációjához vezet (16). A mutációk döntő részével, illetve homozigóta formában az R229Q variáns tehát nem patogén (17). Ezen mechanizmus a genetikai leletek értékelését és a tanácsadást felbolygatja, részben mert szokatlan hasadási arányokhoz tud vezetni (előfordulhat, hogy két érintett és két egészséges szülőnek egyaránt 50% valószínűséggel születhet beteg gyermeke), illetve nem mindig könnyű eldönteni, hogy mely mutációk patogének az R229Q variánshoz társultan.

Ezen jelenségek megismerése segít a genetikai tanácsadásban és a betegségek kórfolyamatának megértésében, mely valószínűleg sokkal összetettebb, mint jelenleg gondoljuk.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az NKFIH/OTKA KH125566 pályázat és az MTA-SE Lendület program (LP2015-11/2015) által támogatott kutatáson is alapszik.

Útravaló tudnivaló

- A szindrómák és a gének rendszerint nem határozzák meg egymást egyértelműen. Egy szindrómáért több gén mutációja lehet felelős, és egy gén mutációi több szindrómát okozhatnak.
- Az autoszomális recesszív kórképek jellemzően kompletten penetránsak, de az elmúlt években több kórkép penetranciáját találták inkomplettnek.
- Ezen esetek egy részéért más gének módosító hatása, más részéért a két allél interakciója tehető felelőssé.

Irodalom

1. Ward CJ, et al: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet*, 2002; 30(3):259-69.
2. Vujic M, et al: Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ARPKD. *J Am Soc Nephrol*, 2010; 21(7):1097-102.
3. Losekoot M, et al: Neonatal onset autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in a patient homozygous for a PKD2 missense mutation due to uniparental disomy. *J Med Genet*, 2012; 49(1):37-40.
4. Lu H, et al: Mutations in *DZIP1L*, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet*, 2017; 49(7):1025-34.
5. Wolf MT: Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr*, 2015; 27(2):201-11.
6. Smith UM, et al: The transmembrane protein meckelin (MKS3) is mutated in Meckel-Gruber syndrome and the wpk rat. *Nat Genet*, 2006; 38(2):191-6.
7. Baala L, et al: The Meckel-Gruber syndrome gene, *MKS3*, is mutated in



- Joubert syndrome. Am J Hum Genet, 2007; 80(1):186-94.
8. Otto EA, et al: Hypomorphic mutations in meckelin (MKS3/TMEM67) cause nephronophthisis with liver fibrosis (NPHP11). J Med Genet, 2009; 46(10):663-70.
 9. Katsanis N, et al: Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. Science, 2001; 293(5538):2256-9.
 10. Hichri H, et al: Testing for triallelism: analysis of six BBS genes in a Bardet-Biedl syndrome family cohort. Eur J Hum Genet, 2005. 13(5):607-16.
 11. Abu-Safieh L, et al: In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome. Eur J Hum Genet, 2012; 20(4):420-7.
 12. Hinkes B, et al., Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. Nat Genet, 2006; 38(12):1397-405.
 13. Boyer O, et al: Mutational analysis of the PLCE1 gene in steroid resistant nephrotic syndrome. J Med Genet, 2010; 47(7):445-52.
 14. Gilbert RD, et al: Mutations in phospholipase C epsilon 1 are not sufficient to cause diffuse mesangial sclerosis. Kidney Int, 2009; 75(4):415-9.
 15. Tsukaguchi H, et al: NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. J Clin Invest, 2002; 110(11):1659-66.
 16. Tory K, et al: Mutation-dependent recessive inheritance of NPHS2-associated steroid-resistant nephrotic syndrome. Nat Genet, 2014; 46(3):299-304.
 17. Kerti A, et al: NPHS2 homozygous p.R229Q variant: potential modifier instead of causal effect in focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol, 2013; 28(10):2061-4.

Tesztkérdések

1. Mit jelent a genetikai homogenitás?

- a) Egy monogén betegség mindig ugyanazon gén mutációja okoz
- b) Egy monogén betegség kialakulásához több gén együttes mutációja szükséges
- c) Több gén közül egyes gének mutációi önmagukban elegendőek a betegség kialakulásához
- d) Oligogén betegségek esetén mindig ugyanazon gén-párok mutációi vezetnek a betegséghez

2. Mi lehet az oka annak, ha két autoszomális recesszív betegségben szenvedő testvér betegsége különböző súlyosságú?

- a) más mutációkat örökölték a szüleiktől
- b) bizonyos mutációk csak meghatározott mutációkhoz társultan patogének
- c) más gének módosító hatása
- d) egyik sem

3. Mit jelent a pleiotropia?

- a) a mutációk sokfélesége
- b) egy gén több szerv érintettségére gyakorolt, változatos hatása
- c) testvérek különböző fokú érintettsége
- d) a szervek különböző növekedési üteme

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

Infantil 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-posta: harangi.ferenc@tmkorporaz.hu

Az infantilis 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 hosszú távú memóriát. 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 infantilis haemangioma miatt kezelésben részesült gyermekek intellektuális fejlődésére és memória funkciójára.

Amikor a lokális szteroidkezelés elfedi a valóságot: tinea incognito

When the topical corticosteroid treatment masks the reality: tinea incognito

Balogh Réka dr.¹, Harangi Ferenc dr.²

¹PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs (igazgató: Prof. Decsi Tamás dr.)

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkcorhaz.hu

Az elmúlt években számos olyan tanulmányt olvashattunk, melyek lokális szteroidkezelés hatására módosuló vagy rosszabbodó gyulladásos bőrfolyamatokról szólnak. Az egyik ilyen gyulladásal járó bőrbetegség a gombás bőrfertőzés, mely a kortikoszteroidok nem rendeltetésszerű használata következtében módosul, megtévesztő formát ölt. Ezt a kórképet 1968 óta a szakirodalomban *tinea incognita* (TI) elnevezéssel illetik (1). A közelmúltban gyermekbőrgyógyászati rendelésünkön több olyan beteg jelentkezett, akik heteken-hónapokon át folytatott lokális szteroidkezelésre vagy átmeneti javulást mutattak, de nem gyógyultak meg, sőt időközben betegségük tovább terjedt, vagy javulás nélkül egyre súlyosabbá vált.

Esetismertetések

1. beteg. 9 éves fiú bal felkarján 2 hónap-pal korábban hyperaemiás, hámló plakk jelent meg, amit atopiás dermatitisnek tar-



1. ábra: A bal felkaron, vállon és a törzs oldalán különböző méretű plakkok vannak, a kisebbek egyenmően hyperaemiásak, hámló felszínűek, a nagyobbak középen tisztulást mutatnak és csak a széli részeken hyperaemiásak, helyenként apró pustulákkal övezve.

tottak, és melyre először *Mofuder*, majd *Pimafucort*, végül *Elocom* kenőcsös kezelést alkalmaztak. A bőrfolyamat hyperaemiája ugyan csökkent, de a szélek felé kiterjedése növekedett, újabb és újabb hasonló plaque-ok alakultak ki a beteg vállán, hátán és az alsó végtagjain, sőt a széli részeken gombostűfejnyi pustulák is megjelentek (1. ábra). A 2 hónapja tartó bőrfolyamatot dermatomycosisnak tartottuk, *tinea incognita* diagnózist állapítottunk meg. 6 héten át szisztémás és lokális antifungális kezelést (terbinafin tbl és krém) alkalmaztunk, mely mellett teljes gyógyulás következett be.

2. beteg. 6 éves lány jobb könyökhajlatának külső szélén 6 héttel korábban borsónyi hyperaemiás hámló kiütés jelent meg. Mivel kisgyermekkorban ekzema miatt rendszeresen szteroidkenőcsös kezelést kapott, ezt a tünetet is hasonló folyamatnak vélték és először *Advantan*, majd *Cutivate* kenőcsös kezelést kezdtek. Mivel csak átmeneti javulást láttak, és később újabb kiütések is megjelentek, Elidel kenőcs használatával is próbálkoztak. A bőrfolyamatot szteroid és kalcineuringátló kenőccsel maszkírozott dermatomycosisnak, *tinea incognita*-nak tartottuk (2. ábra), ami 4 héten át alkalmazott szisztémás és lokális antifungális kezelés (terbinafin tabl. és krém) hatására gyógyult.



2. ábra: A jobb könyökhajlat laterális részén több hámló felszínű erythemás kiütés, némelyiknek a középső részén tisztulás észlelhető.

3. beteg. 3 éves kislány arcának jobb oldalán 3 héttel korábban ujjbegynyi hámló felszínű papulosus képlet alakult ki, amit rovarcsípés okozta allergiás reakciónak tartottak, és először *Elocom*, majd *Pimafucort* kenőcsös kezelést alkalmaztak. A folyamat átmenetileg sem javult, hanem nagyon



gyors széli növekedést mutatott és papulonodulosus formát öltött, a felszínen pörkös felrakódásokkal (3. ábra). A jobb orcára lokalizálódó és gyorsan progrediáló folyamatot, a helytelenül alkalmazott szteroid kenőcsös kezelés következtében kialakult papulonodulosus gombafertőzésnek tartottuk. A szisztémás és lokális antifungális kezelést (terbinafin tabl. és krém) a teljes gyógyulás eléréséig, 2 hónapon át folytattuk.



3. ábra: A jobb orcán nagy kiterjedésű infiltrált, papulosus-papulonodulosus, pörkös felszíni plaque.

Tinea incognito

Leggyakrabban az arcon, törzsön, végtagokon, ritkábban a hajas fejbőrön kialakult gombás bőrfertőzéseket kezdik el tévesen valamilyen szteroidkészítménnyel kezelni, minek következtében maszkírozódik az infekció és egy nehezen azonosítható klinikai kép, a TI alakul ki (2-5). A TI egyfor-

ma gyakorisággal észlelhető fiúkban és lányokban (3). Az ilyen esetek szaporodása a betegek késői szakorvosi vizsgálatra utalásával vagy a túlságosan távoli előjegyzési idővel, esetleg a nem megfelelő házi orvos és szakorvos közötti kommunikációval magyarázható. Kétségtelen, hogy a szteroidkezelést igénylő bőrfolyamatok között nem könnyű a ritkábban előforduló dermatomycosisok felismerése. Sok esetben a házi patikában fellelhető valamilyen szteroidkenőcs, ami egy másik bőrbetegségben egyszer már bevált, automatikusan ismét „bevetésre” kerül, és eleinte hatásosnak is tűnik, mivel a gyulladásos tünetek mérséklődnek. Nagyon fontos, hogy az ilyen esetekben a lokális szteroidkezelés megkezdése előtt ne mulasszuk el a bőrgyógyászati konzíliumot, vagy a mikológiai vizsgálatot (3-5). Szakorvosi vizsgálatot és a rendelkezésre álló laboratóriumi módszerekkel a felmerülő kérdések nagy biztonsággal tisztázhatók. Legtöbbször nem infekciós eredetű gyulladásos bőrbetegséget (atopiás dermatitis, kontaktdermatitis, dyshidrosis, psoriasis, impetigo, pityriasis rosea vagy lupus erythematosus) feltételezve kezdenek lokális szteroid terápiát, holott valójában dermatomycosisról van szó. Az ilyen esetekben elvégzett gombavizsgálatok legtöbbször *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* és *Trichophyton mentagrophytes* fertőzésre derítenek fényt (5, 6). Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy a bőrgyógyászati kórképek differenciáldiagnosztikájában nem egyszer elengedhetetlen a bőrgyógyászati konzílium kérése és/vagy a bőrkaparék mikroszkópos és tenyésztéses vizsgálata, a helyes diagnózis megállapítása és az eredményes kezelés érdekében.

Útravaló tudnivaló

- Gombás bőrfertőzés téves szteroidtartalmú kenőcsös kezelése elfedi a valóságot, a gyulladás csökkenhet ugyan, de az infekció tovább terjedhet, súlyosbodhat.
- Dermatomycosis gyanúja esetén bőrgyógyászati konzílium és/vagy gombavizsgálat szükséges.
- Bizonytalan diagnózis birtokában ne kezdjünk szteroidtartalmú kenőcsös kezelést.

Irodalom

1. Ive FA, Marks R: Tinea incognito. Br Med J 1968; 3:149-152.
2. Paller AS, Mancini AJ: Hurwitz's Clinical pediatric dermatology. Elsevier, Fifth edition, Philadelphia, 2016; 408.
3. del Boz J, Crespo V, Rivas-Ruiz F, de Troya M: Tinea incognito in children: 54 cases. Mycoses 2009; 54:254-8.
4. Máthé M, Pónyai K, Ostorházi E és mtsai: Tinea incognito, mint differenciáldiagnosztikai probléma a bőrgyógyászatan. Bőrgyógy Venerol Szle 2012; 88: 27-31.
5. Wan SJ, Lara Corrales I: An unresponsive rash to topical steroids: tinea incognito. Arch Dis Child 2017; (online published)
6. Kawakami Y, Oyama N, Sakai E, et al: Childhood tinea incognito caused by *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* mimicking pustular psoriasis. Pediatr Dermatol 2011; 28:738-9.

Jelek a mellkas-röntgenfelvételen 2.

Signs in chest Xray 2.

Rovatunkban a leletekben gyakran használt „jelekre” szeretnénk felhívni a figyelmet. A leletek fogalmazásában, értékelésében elengedhetetlen egymás kifejezéseinek pontos értelmezése. A radiológusok régóta használják egy-egy kép-jelenség meghatározására a „jel” definíciót, a röntgenben használtak jelentős része széles körben ismert, de az újabb modalitásokkal (CT, MR, ultrahang) észlelt eltérések rövid leírása nem feltétlenül értelmezhető a klinikusok számára. Reméljük a rövid, jellemző képpel, néhány szóval kiegészített bemutatások felkeltik az olvasó érdeklődését, tetszését.

Seszták Tímea dr., Várkonyi Ildikó dr., Nyitrai Anna dr.

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

E-posta: sesztaktimea@gmail.com

„Domború rés” jel – Bulging Fissure sign (1. kép)

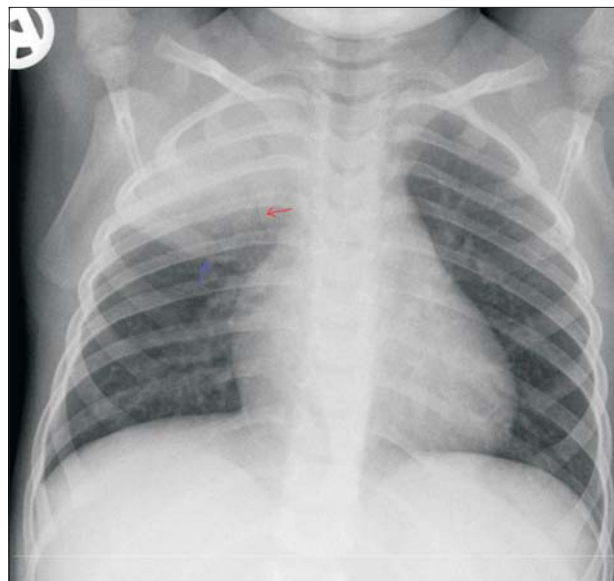
A lebenyt érintő, exsudatív jellegű pneumonia során az érintett tüdő részlet megduzzad. PA, AP mellkas-röntgenfelvételen a környező interlobaris rés kidomborodik, konvex lefutású lesz. Ezt a jelet leginkább a jobb felső lebenyt érintő pneumonia esetében a kissé figyelhetjük meg. Leggyakrabban *Klebsiella pneumoniae* és *Haemophilus influenzae* áll a háttérben, de megjelenhet *Pneumococcus* által kiváltott pneumóniában is.

„Levegő bronchogram” jel – Air Bronchogram sign (1. ábra)

Alsó légúti, elsősorban alveolaris megbetegedést jelez. A folyamat során az alveolusokat folyadék, exsudatum tölti ki, s ebben a környezetben a levegővel telt bronchusok kivehetővé válnak a mellkas-röntgenfelvételen. Leggyakrabban tüdő konszolidáció és tüdőoedema kapcsán figyelhetjük meg.

„Fedett hilus” jel – Hilum overlay sign (2. ábra)

Amennyiben a hilusokból kiinduló elváltozások közvetlen kapcsolatban állnak a hilusi erekkel, az erek határai a PA, AP mellkas röntgenfelvételen elmosódnak. Így a fedett hilus jel alapján megállapít-



1. ábra: AP mellkas röntgenfelvétel. A jobb felső lebenyt kitöltő homogén transzparenciacsökkenés látható, melyen belül levegő-bronchogramok (→) figyelhetők meg. Alsó határa (→) konvex. Diagnózis: lobaris pneumonia

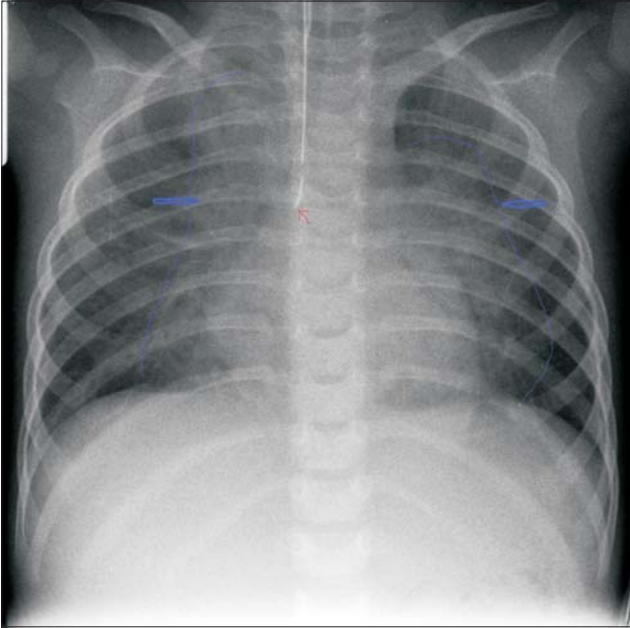


2. ábra: AP mellkas röntgenfelvétel. Mindkét oldalon a középarányköt homogén lágyrészárnyék szélesíti ki (→). A hilusi erek nem differenciálhatók. Diagnózis: non-Hodgkin-lymphoma

hatjuk, hogy a kóros folyamat nem a hilusok előtt illetve mögött helyezkedik el. A hilusi nyirokcsomók megbetegedései, például lymphomák esetén látjuk ezt a jelet.

„Denevér szárny” jel – Bat Wing Appearance vagy „pillangószárny” jel – Butterfly sign (3. ábra)

A posteroanterior (PA), illetve az anteroposterior (AP) sugáriránnyal készült mellkas-röntgenfelvétel-



3. ábra: Helyszíni mellkas-röntgenfelvétel. Mindkét oldalon a tüdőben, a hilusok környezetében, kiterjedt, pillangószárnyhoz hasonló alakú, elmosott szélű, a szív kontúrját is elmosó transzparenciacsökkenés látható (→). A → a rossz helyzetben, a nyelőcső középső harmadának vetületében végződő gyomorszondát jelöli. Diagnózis: tüdőoedema

telen a hilusok környezetében általában szimmetrikusan megjelenő, elmosott kontúrú, denevér- vagy pillangószárnyhoz hasonló alakú transzparencia csökkenést leggyakrabban a viszonylag gyorsan kialakuló pulmonalis oedema következtében látunk. Erre a változó kiterjedésű transzparencia csökkenésre jellemző, hogy a tüdő perifériás területeit megkíméli.

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 megnövekednek, úgy tűnik, hogy jelentős komponens a BPD patogenezisében. Azoknál, az újszülötteknél, akiknél kialakult BPD, a trachealis aspirátum vizsgálatában kimutat-

ható volt emelkedett neutrofil granulocytá-, makrofág- és citokinszint, továbbá mikroorganizmusok jelenléte is. Úgy gondolják a gyulladások 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 BDP 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 neonatális betegségek.

Immundeficienciák és autoimmunitás – paradoxon vagy maga a valóság?

Malik Anikó dr.¹, Dérfalvi Beáta dr.²

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

² Department of Pediatrics, Dalhousie University/IWK Health Centre, Halifax, Kanada (Director: Andrew Lynk dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Malik Anikó dr.

1083 Budapest, Bókay János utca 53.

e-mail: malikaniko@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Primer immunhiány gyakran társul autoimmun tünetekkel és kontrollálatlan gyulladással. Ezekben az állapotokban az autoimmunitás és az immundeficiencia összefonódása az immunrendszer nem megfelelő szabályozására utal. A jelenség hátterében különböző mechanizmusok állnak, mint például az immuntolerancia elvesztése a saját antigénekkal szemben, valamint a kórokozók antigénjeinek nem megfelelő eliminálása miatti folyamatos immunstimuláció. Ez az immundiszreguláció kompenzatorikus és felfokozott krónikus gyulladáshoz vezet, melynek következménye a szövetkárosodás és az autoimmunitás. Közleményünkben összefoglaljuk a jelenség hátterében ezidáig megismert legfontosabb patomechanizmusokat, és kiemeljük azokat a klinikai jellegzetességeket, melyek a mindennapi gyakorlat során is jól használhatók a diagnózis felállításában és a személyre szabott kezelésben.

KULCSSZAVAK primer immunhiány, autoimmunitás, immundiszreguláció, tolerancia, genetikai háttér

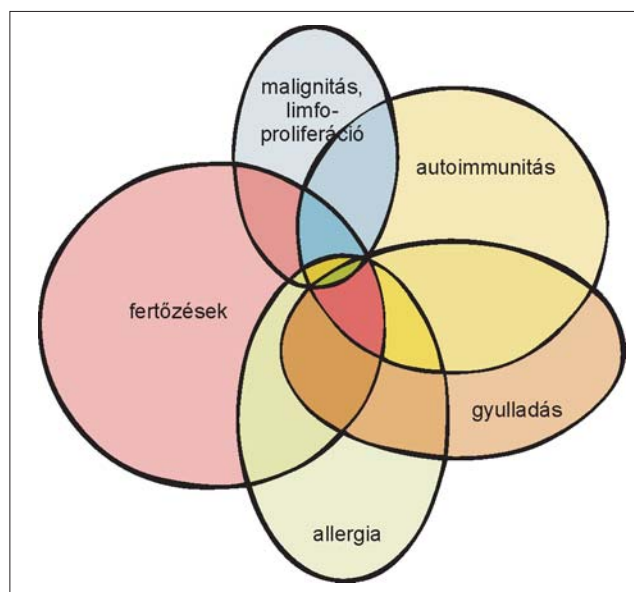
Megdőlni látszik az a régi felfogás, miszerint a primer immunhiányos betegségek (PIB) és az autoimmun betegségek két jól elkülöníthető klinikai entitást, az immunrendszer alul-, illetve túlműködését takarják. Sőt, a bizonyítékok amellet szólnak, hogy az immunhiányos állapotok valójában gyakran társulnak autoimmun tünetekkel, és ezek hátterében olyan közös patomechanizmusok állnak, melyek az immunrendszer nem megfelelő szabályozásához, immundiszregulációhoz vezetnek.

Autoimmunitás előfordulása primer immunhiányos betegekben

Az egyes primer immunhiányos betegségek általában ritka kórképek, és nagy részük monogén betegség. Ma már több mint 300 génmutáció ismert a kórképek hátterében, és összességében gyakrabban fordulnak elő mint a lymphomák vagy a cystás fibrosis. (1) A prevalencia 1:500 az enyhébb, pl. szelektív IgA-deficiencia figyelembevételével, míg 1:10 000, ha a súlyosabb kórképeket elemezzük (2).

A közvélekedés alapján a PIB leggyakrabban gyermekeknél fordul elő, valójában azonban az esetek alig 30%-a kerül felismerésre 6 éves kor előtt. A betegek közel 10%-át 7–18 éves kor között, míg több mint felét 30 éves kor után diagnosztizálják (3).

Korábbi adatok alapján a PIB leggyakrabban visszatérő és/vagy súlyos fertőzések képében jelentkeznek. Valójában azonban igen színes a klinikai kép, és gyakran társul autoimmunitással, kont-



1. ábra: Primer immunhiányos betegségek társuló tünetei. Primer immunhiányos betegségek nemcsak a jól ismert fertőzések képében mutatkozhatnak meg, hanem gyakran társulnak krónikus gyulladással, autoimmunitással, malignitásokkal, limfoproliferatív kórképekkel és allergiával is.



rollálatlan, sokszor az életet veszélyeztető gyulladással, malignitással, illetve allergiával is (1. ábra). Több tanulmány igazolta, hogy az infekciók után a PIB-ek második leggyakoribb klinikai következménye az autoimmun manifesztáció, ami a betegek kb. 10–20%-ában fordul elő (4-6). Leggyakrabban cytopenia, enteropathia, arthritis, dermatitis, illetve thyreoiditis formájában jelentkezik.

Immundeficiencia előfordulása autoimmun kórképekben

Általában véve az autoimmun betegségek többnyire poligénis öröklődésűek és a PIB-eknél jóval gyakrabban, a populáció körülbelül 5%-ában fordulnak elő. Amennyiben az autoimmun betegek körében előforduló immunhiányos állapotokat vesszük szemügyre, érdekes következtetésre juthatunk. Egy kanadai retrospektív vizsgálatban gyulladós reumatológiai betegségek miatt gondozott gyermekek 15%-ánál volt igazolható primer immunhiány. További 15%-uknál találtak különböző immunlaboratóriumi eltérést (pl. hypogammaglobulinaemiát, alacsony specifikus ellenanyag szinteket, vagy csökkent memória B-sejt számot) (7). A felmérés érdekessége, hogy a PIB-gel – főként szelektív IgA-hiánnyal – gyakran társuló juvenilis idiopátiás arthritiseseket (JIA), illetve azokat a betegeket is, akiknél korábban felmerült immunhiányos betegség gyanúja, valamint akik immun-suppresszív terápiában részesültek, kizárták a vizsgálatból. Fontos tehát kiemelni, hogy a vizsgált betegek egyikének sem volt jelentős fertőzés a kórtörténetében. Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy *autoimmun betegség lehet az első vagy egyetlen tünete a PIB-nek, tehát a korábbi fertőzések hiánya nem zárja ki PIB fennállásának lehetőségét.*

„Tíz figyelmeztető jel” – hasznos, de nem elégséges?

A Jeffrey Modell Foundation által 2009-ben közzétett „Tíz figyelmeztető jel” egyszerű és hasznos segítség a gyakorló orvosoknak és szülőknek egyaránt. A lista azokat a jellegzetességeket, illetve tüneteket emeli ki, melyek fennállása esetén immunológiai kivizsgálás javasolt. Leginkább a fertőzésekre fókuszál, azok közül is a visszatérő (otitis, sinusitis, pneumonia, gombás fertőzések), a mélyre terjedő, súlyos (csak hosszantartó, illetve intravénás antibiotikum mellett gyógyuló) vagy szokatlan lefolyásúakra. A „Tíz figyelmeztető jel” specificitása (16%) és szenzitivitása (56%) igen alacsony, és a társuló autoimmun tüneteket, illetve a malignitást egyáltalán nem veszi figyelembe (8).

Valójában a PIB gyanú miatt vizsgált, kórházban fekvő betegek 20%-a nem kerülne kivizsgálásra a fenti tíz pont alapján (9).

Új koncepció – immundiszreguláció

A fentiek alapján tehát a primer immunhiányos betegség eredeti definíciója (miszerint fokozott fertőzéshajlammal járó, súlyos és gyakran letális infekciókat okozó genetikai kórképek) már nem állja meg a helyét. Egyre inkább az *immundiszreguláció* fogalma kerül előtérbe, mely az immunrendszer nem megfelelően kontrollált funkciójára utal: egyidőben lehet túlzottan fokozott vagy éppen gyenge, és autoinflammáció, súlyos allergiás kórkép, autoimmunitás, vagy malignitás formájában is jelentkezhet (10).

Lényegében minden típusú PIB társulhat autoimmun tünetek széles skálájával, és ezek bármely szervrendszert érinthetik, tehát számos specialista találkozhat velük. Leggyakrabban hematológiai kórképek formájában jelentkeznek (lásd autoimmun cytopeniák), de előfordulnak endokrin, gastrointestinalis, reumatológiai, pulmonalis, bőr- és neurológiai manifesztációk is (1. táblázat).

1. táblázat: Primer immunhiányos betegségekhez társuló autoimmun/gyulladásoz kórképek

Hematológiai tünetek	Autoimmun cytopeniák (immunthrombocytopenia – ITP, autoimmun haemolyticus anaemia – AIHA, neutropenia)
Endokrin tünetek	Diabetes mellitus, hypo/hyperthyreosis, mellékvese elégtelenség
Gastrointestinalis tünetek	Gyulladásoz bélbetegség (IBD), autoimmun hepatitis, coeliakia, „leaky gut”
Reumatológiai tünetek	Vasculitis, SLE, arthritis, scleroderma
Pulmonalis tünetek	Intersticiális tüdőbetegség, granulomák
Bőrtünetek	Vitiligo, alopecia, krónikus dermatitis
Neurológiai tünetek	Opticus neuritis, Guillain-Barre-szindróma, myasthenia gravis

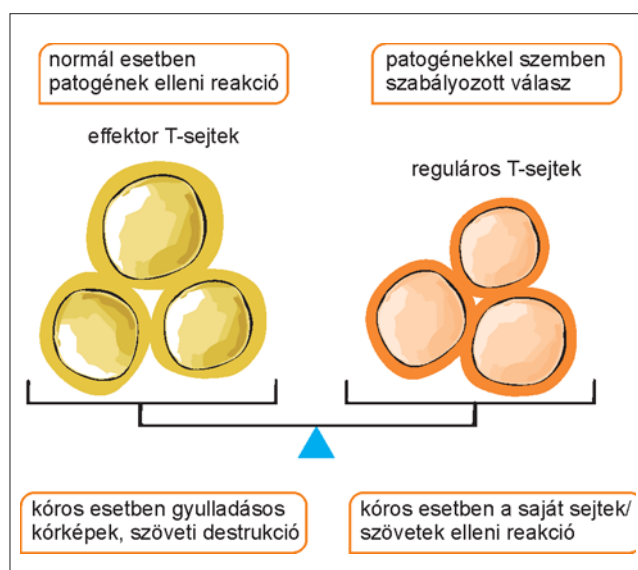
Az első tünetek megjelenéséhez képest ma még jelentős a diagnosztikus késlekedés, mivel csak igen ritkán merül fel, hogy a fertőzések mellett az immundiszreguláció egyéb fent említett tünetei esetén is érdemes immunológiai kivizsgálást kezdeményezni. Ráadásul, mint fentebb említettük, az



autoimmun tünetek a fertőzést megelőzően is megjelenhetnek, vagy azok nélkül is jelentkezhetnek. Az immundiszreguláció figyelmeztető jeleinek összefoglalására egy praktikus angol nyelvű akroníma javasolt (11): **GARFIELD: Granuloma, Autoimmunity, Recurrent Fevers, Irregular Eczema, Lymphoproliferation, Diarrhea**. A visszatérő lázak itt az autoinflammatorikus betegségekre utalnak. Korai kezdetű (2 év alatti – infantilis, 6 év alatti – nagyon korai, és 10 év alatti – korai kezdetű) gyulladásos bélbetegség esetén is javasolt az immundiszreguláció irányú immunológiai kivizsgálás, mivel a molekuláris zavar alapjaiban meghatározza a kezelést (12, 13).

Miért olyan gyakori az immundiszreguláció/autoimmunitás a primer immunhiányos betegségekben? Mi a patomechanizmus?

Az immunrendszer feladata, hogy megvédje a szervezetet a patogénektől és mindeközben toleranciát biztosítson a saját struktúrákkal (sejtekkel, szövetekkel) szemben. A folyamat igen finoman és komplexen szabályozott. A fertőzések kapcsán fellépő normális immunválasz során a szabályozás fontossága abban áll, hogy a kórokozók eliminálása közben túlzott lymphocita aktiváció és következményes szövetkárosodás ne jöhesse létre. Az effektor sejtek aktiválása feltétlenül szükséges a behatoló kórokozó kiküszöbölése céljából, de mindeközben elkerülhetetlenül egy gyulladásos válasz is kiváltódik, és az aktivált sejtek (pl. molekuláris mimikri, illetve „epitope spreading” révén) potenciálisan a saját antigének ellen is fordulhat-



2. ábra: Immunológiai equilibrium (Forrás: Abbas AK, Lichtman AH., Pillai S. – Cellular and Molecular Immunology 8th Edition Elsevier Saunders 2015 – alapján módosítva)

nak. Az immunológiai equilibrium alapja a lymphocitaaktiváció és -kontroll közötti egyensúly fenntartása. Az egyensúlyt a tolerancia jelensége hivatott megteremteni, mely során a regulátoros T-sejtek (Treg) lecsendesítik az immunválaszt, miután a kórokozók eliminálása megtörtént, és ezzel megakadályozzák a saját struktúrák károsítását. A szabályozó mechanizmusok hibája vezet az immunmediált gyulladásos betegségekhez. PIB esetén a patogének elleni immunválasz hibás, és ezzel egyidőben a saját antigénekkel szembeni fokozott reaktivitás autoimmunitáshoz és/vagy kontrollálatlan gyulladásához vezethet (2. ábra) (14).

Az autoreaktív sejtek képződése és eliminálása – a centrális és perifériás tolerancia kialakulása a T- és B-sejt fejlődés során

Az autoreaktív, tehát saját struktúrákat felismerő lymphocyták képződése valójában egy természetes jelenség, ezért az immunrendszernek hatékony stratégiával kell rendelkeznie az autoimmunitás elkerülése érdekében. A folyamatosan átrendeződő antigén specifikus B- és T-sejt receptoroknak köszönhetően a lymphocyták különböző antigének igen széles skáláját képesek felismerni, és antigénspecifikus válasszal reagálni rájuk. A lymphocyták fejlődése során ezeket a receptorokat folyamatosan ellenőrizni kell, hogy vajon nem saját struktúrákat ismernek-e fel. Amelyek autoreaktívnak bizonyulnak, azokat ki kell iktatni a fejlődés során (centrális tolerancia), vagy szöveti szinten kell szupprimálni a regulátoros T-sejtek segítségével (perifériás tolerancia) (15).

A T-lymphocyták fejlődése során a thymusban a T-sejtek 95%-a elpusztul. Az autoreaktív sejtek az úgynevezett negatív szelekció során a programozott sejthalál, vagyis apoptózis révén eliminálódnak (15).

A B-sejt fejlődés korai fázisában, a csontvelőben keletkező B-sejtek által termelt antitestek 55–75%-a autoreaktív. Ezek a sejtek a túlélés érdekében, hogy elkerüljék az apoptózist indukáló szignált, „kénytelenek” megváltoztatni az antigénfelismerő receptoraikat a receptorátszerkesztés (receptor editing) jelensége során. Ezt követően az érett B-sejtek csak 20%-a marad autoreaktív a periférián, és ezek normálisan szuppresszált állapotban vannak (16).

Hibák a centrális tolerancia folyamatában

Az alábbiakban olyan PIB-eket veszünk sorra, melyek egyben monogén autoimmun betegségeknek

felelnek meg. Ezen kórképek az immundiszreguláció olyan különleges példái, ahol valamely toleranciaellenőrző-pont genetikai mutáció miatt hibás.

APECED (Autoimmun PolyEndocrinopathia, Candidiasis, Ectodermalis Dysplasia) betegeknél leírt *AIRE* gén hibája autoimmun endocrinopathiák, vitiligo és alopecia, valamint gomba fertőzések klinikai képében jelentkezik. Az *AIRE* gén segítségével a medulláris thymusz epithel sejteken saját szövetspecifikus antigének expresszálódnak. Ezáltal lehetővé válik, hogy a thymusban fejlődő T-sejtek ezen antigénekkal találkozzanak, és amely lymphocyták nagy affinitással felismerik azokat (tehát autoreaktívnak bizonyulnak), apoptózis során azonnal eliminálódnak. Az *AIRE* gén mutációja következtében ez a negatív szelekció nem történik meg. A candidiasis oka a gombák elleni védelemben jelentős szerepet játszó IL17 citokin elleni neutralizáló autoantitestek jelenléte (17-19).

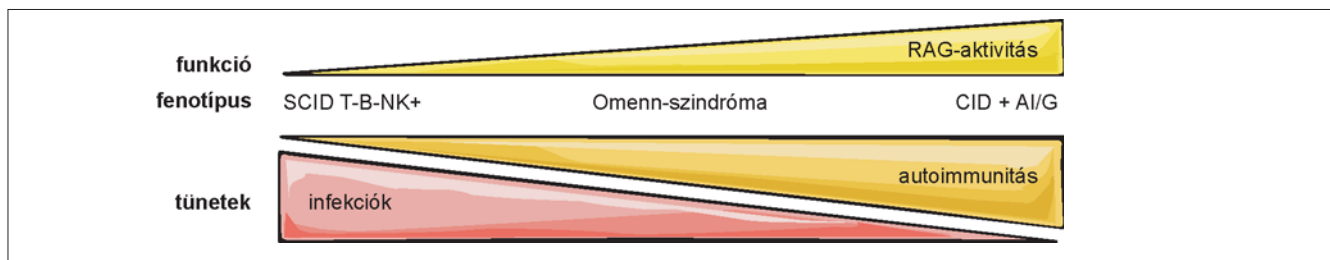
A **RAG** enzimeknek – melyek a „rekombinációt/génátrendeződést aktiváló gének” termékei – köszönhető a B- és T-lymphocytákon található antigénfelismerő receptorok óriási sokfélesége. Ezen gének mutációi sokszínű fenotípus formájában jelentkezhetnek, sokszor autoimmun betegségekkel társulva. A klinikai kép az átíródó enzim funkcionális aktivitásával hozható összefüggésbe. A spektrum egyik végén a RAG enzim funkciójának teljes hiánya áll, mely korán fellépő, életet veszélyeztető infekciók képében súlyos kombinált immundeficienciához (SCID) vezet. Nagyon alacsony aktivitású RAG enzim működéssel jár a „Leaky SCID” és az Omenn-szindróma; míg részleges RAG enzim funkció esetén (pl. CID, azaz kombinált immunhiány, idiopátiás CD4-hiány) granulomákat és többszörösen társuló autoimmun betegségeket, limfoproliferációt és malignitást látunk (20) (3. ábra). A ma már számos országban alkalmazott, a T-sejt-receptor átrendeződést (TREC) vizsgáló újszülöttkori SCID szűrés segítségével lehetőség nyílik korán kiszűrni a később manifesztálódó, kisgyermekkorban még tünetmentes eseteket is.

A PIB legújabb besorolási rendszerében külön alcsoportban lelhetők fel az immundiszreguláció zavarai, amik magukba foglalják a monogén autoimmun betegségeket (lásd fent), a hemofagocitászindrómát (HLH) különböző formáit és az interferonopathiákat (21).

Lehetséges hibák a perifériás tolerancia folyamatában

A centrális tolerancia folyamata nem tudja tökéletesen kontrollálni, kiszűrni az autoreaktív sejteket, így saját struktúrákat felismerő T- és B-sejt klónok is kijuthatnak a perifériára. A perifériás tolerancia kulcsszabályozói a regulátoros T-sejtek (Treg), melyek szolubilis és celluláris faktorok segítségével szupprimálják az autoreaktív lymphocytákat, illetve (miután már a patogének eliminációja megtörtént) a továbbiakban már szükségtelenné váló aktivált lymphocytákat is. A fertőzés lezajlása után az immunrendszer visszavonulót fúj, vagyis azok a lymphocyták, melyek bevégezték feladatukat, vagy esetleg nem is találkoztak számukra megfelelő antigénnel, feleslegessé válnak, de mivel potenciálisan autoreaktívak, ezért ki kell iktatni azokat. Ezek a lymphocyták is apoptózis révén pusztulnak el (15). Az **ALPS** (Autoimmun Limfoproliferatív Szindróma) egy olyan PIB, amelyben ez az előbb említett lecsendesítő mechanizmus nem megfelelően működik valamely, az apoptózis szabályozásában résztvevő gén mutációja miatt. Ezeknél a betegeknél igen kifejezett, nem infekcióhoz társuló lymphadenopathia és splenomegalia alakul ki a kontrollálatlan limfoproliferáció következtében. A megnagyobbodott nyirokcsomók szövettani vizsgálat alapján malignitás jeleit nem mutatják, azonban apoptotikus testeket sem találni bennük. ALPS betegek felében jelentkezik autoimmun betegség már gyermekkorban, döntően autoimmun cytopenia (22, 23).

A regulátoros T-sejtek hiánya, illetve nem megfelelő működése is korai kezdetű multisisztémás autoimmunitáshoz vezet. A FOXP3 transzkripció



3. ábra: RAG géndefektusok klinikai spektruma. A mutáció típusa határozza meg a rag génről átíródó RAG enzim funkcionális aktivitását, mely összefüggést mutat a fenotípussal. A spektrum egyik végén a RAG enzim teljes hiánya klasszikus SCID képében mutatkozik meg, mely esetben korai és igen súlyos, életveszélyes fertőzéseket látunk. Míg a hypomorph mutációk esetén a csökkent RAG aktivitás kevésbé súlyos, későbbi életkorban manifesztálódó fenotípusban jelentkezik, és az infekciók mellett az autoimmun tünetek, illetve granulomák kerülnek előtérbe. RAG: rekombinációt aktiváló gének, SCID: súlyos kombinált immunhiány, CID: kombinált immunhiány, AI/G: autoimmunitás és/vagy granuloma (Dr. Walter Jolán hozzájárulásával)



faktor alapvető fontosságú a Treg sejtek fejlődésében. Az **IPEX** (Immundiszreguláció, PolyEndocrinopathia, X kromoszómához kötötten) szindrómás betegekben a perifériás tolerancia károsodása a kórkép jellegzetes triádját okozza, ami csecsemőkorban manifesztálódó súlyos autoimmun enteropathia, endocrinopathia és dermatitis (24).

Autoimmunitás megjelenése a gyakoribb primer immunhiányos betegségeken

A **szelektív IgA-hiány** (szérum IgA <7 mg/dl) a leggyakoribb primer immunhiányos betegség (1:500 kaukázusiakban). A pontos genetikai háttere és patogenezise nem ismert. Serdülőkor után az érintettek fele tünetmentes, de 25%-uknál visszatérő sinopulmonaris és gastrointestinalis fertőzések fordulnak elő. Mindemellett a betegek kb. 30%-ánál jelentkeznek az immundiszreguláció egyéb tünetei is, pl. immun-thrombocytopenia, autoimmun haemolyticus anaemia, coeliakia, 1-es típusú diabetes mellitus, thyreoiditis, vitiligo, arthritis, szisztémás lupus erythematosus (SLE) stb. (25)

A gyakori **variábilis immunhiány (CVID – Common Variable ImmunoDeficiency)** a második leggyakoribb PIB. Becsült incidenciája Európában 1:10 000–1:20 000 közé tehető. A humorális immunitás, tehát a B-sejtek funkcionális zavarával és antitesthiánnyal jár (alacsony szérum-IgG mellett alacsony IgM és/vagy IgA, valamint nem megfelelő oltáspecifikus antitestválasz). Tünettaniilag és genetikailag egyaránt igen heterogén csoportot alkot. Általában visszatérő sinopulmonaris infekciók képeben jelentkezik, de a második leggyakoribb manifesztáció az autoimmunitás, mely a betegek 30%-ánál jelen van. Fontos megjegyezni, hogy a betegek 20%-ánál az autoimmun tünetek megelőzik az infekciók megjelenését. Ezért az immunglobulinok vizsgálata (IgG, IgA, IgM, IgE) feltétlenül javasolt autoimmun betegek körében, hogy felfedhessük a háttérben esetleg megbúvó CVID-et. (26) A CVID immunpatogenezise sokszínű, egyelőre csak az esetek 10–20%-ában ismert monogén genetikai háttér, ezidáig több mint 20 gén hibájából eredően. (27) 2011–2016 között az új generációs szekvenálásnak (NGS) köszönhetően 12 autoszomális recesszív vagy domináns mutáció vált ismertté, melyek döntően sokszervi autoimmunitással és/vagy hiperinflammációval (vasculitisszel, IBD-vel vagy különböző gyulladásos reumatológiai betegségekkel) járnak (pl. CTLA-4, LRBA, PRKCD, STAT3 GOF, a teljesség igénye nélkül). A CVID genetikai változatok közül autoimmunitás leggyakoribb a heterozigóta TACI (Transmembrane Activator and Calcium-modulator and Cyclophilin-ligand Interactor) mutáció esetén. (2) Látva a CVID kialakulásával összefüggésbe hozható, egyre nö-

vekvő számú gendefektust, egyértelművé vált, hogy a CVID egy ernyődiagnózis, vagyis sokféle molekuláris hiba okoz hasonló klinikai képet.

Genetikai vizsgálatok kihívásai

A fentiek alapján is látható, hogy a primer immunhiánnyal, illetve immundiszregulációval járó betegségeknél egyre nagyobb számban derül fény monogén öröklődésre. Ma már több mint 300 gén mutációinak kóroki szerepe ismert, és évente kb. 20 új gént írnak le, melyek PIB kialakulásával hozhatók összefüggésbe. A leírt mutációk nagy része autoszomális recesszív módon öröklődő, funkcióvesztő (loss of function, LOF) mutáció, de érdekes módon mára már az összes PIB-ek 23%-át autoszomális dominánsan öröklődő, funkciónyerő (gain of function, GOF) mutációk teszik ki, melyek típusosan autoimmunitással társulnak. (28)

A genetikai háttér ismerete alapján feltárható a patogenezis, individualizálható a terápia, megjósolható a betegség lefolyása, prognózisa és szerepe lehet a családtervezésben is. Jól körülírható, jellegzetes fenotípus esetén lehetőség van célzott mutációk keresésére. A laboratóriumok közötti fokozódó versenyben azonban már elérhetők olyan „PIB panelek” is, melyek egyszerre több mint 200 gént képesek szekvenálni, és egyre alacsonyabb áron (kb. 900 Euró).

A PIB-ek nagy része széleskörű klinikai heterogenitást mutat, a tünetek jelentős átfedésével. A betegségeket nem mindig lehet könnyen besorolni a tünetek alapján. Az új generációs szekvenálás eredményei ráadásul azt is megmutatták, hogy a klinikai sokszínűség mellett a genetikai heterogenitás is jelentős ezen kórképekben. Új lehetőségként a teljes exom és genom szekvenálás (Whole Exome Sequencing – WES, Whole Genom Sequencing – WGS) segítségével nemcsak a diagnosztikus módszereink bővülnek, de hozzájárulnak az immunrendszer működésének pontosabb megértéséhez is.

Amennyiben a fenotípus alapján a betegség pontosan nem besorolható, de pozitív a családi anamnézis, és autoszomális recesszív öröklődés gyanúja felmerül, az érintett család Trio-WES vizsgálata (tehát amikor a proband mellett az anya és az apa vizsgálata is párhuzamosan zajlik) ígéretes lehetőséget nyújt a genetikai háttér megismerésében. Egy 22 országban zajló, 278 családot vizsgáló tanulmány eredményei szerint Trio-WES vizsgálattal az esetek 40%-ában sikerült molekuláris diagnózishoz jutni. Ezen esetek felénél megváltozott az eredeti – a klinikai tünetek és immunfenotípus alapján felállított – diagnózis, és negyedénél jelentősen megváltoztatták a kezelést is a WES eredményeinek ismeretében. Több ismert PIB gén klinikai



fenotípusa kiszélesedett, és a korábban ismert gének mellett hat potenciálisan új (candidate) gént is leírtak (29).

Szemléletes példaként három, terápiás kihívást jelentő esetet említünk betegeink közül, melyeknél a genetikai háttér és a molekuláris hiba ismerete nagy mértékben hozzájárul terápiás stratégiánk alakításához. A 2014-ben leírt, fenotípusosan CVID-be tartozó CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) haploinsufficiencia körképben a negatív kostimulátor, a T-sejtes immunválaszt gátló molekula genetikai hibája miatt sokszervi autoimmun gyulladás jelentkezik. A különböző szervek lymphocita infiltrációja esetén célzott terápia, CTLA-4-fúziós fehérje (abatacept, ami JIA-ban és rheumatoid arthritisben alkalmazott biológiai terápia) adható. FOXP3 mutáció okozta infantilis autoimmun enteropathia (IPEX) esetén csontvelői őssejt-transzplantáció a választandó sürgősségi kezelés. Interferonopathiában, mely szokványos szteroid és micofenolat-mofetil terápiára nem reagáló monogén SLE-ként jelentkezett, az interferonreceptor jelátvitelét gátló Januskináz-gátló (ruxolitinib) kezelést indítottunk.

Terápiás kihívások – az immundeficiens beteg immunszuppresszív kezelése?

Az immunszuppresszív kezelés gondos megválasztása immunhiányos betegekben kiemelten fontos. A fertőzések megelőzésében és szükség esetén gyógyításában, egyéb szövetkárosodások megelőzésében, illetve immunmoduláló hatása révén a nagy dózisú intravénás immunglobulin kezelés bizonyos esetekben hasznos kiegészítő terápia lehet (30); sajnos azonban finanszírozása Magyarországon nem minden esetben megoldott. Emellett a patomechanizmus pontos ismerete lehetőséget ad célzott (biológiai) terápia alkalmazására, ezáltal a nem specifikus terápiák (pl. szteroidkezelés, ciklofoszfamid, splenectomia) szövődményei elkerülhetők. Autoantitesteket termelő B-sejt klónok kiiktatására alkalmas a rituximab (anti-CD20), vagy a proteaszoma-gátló bortezomib; míg célzottan a

T-sejt aktiváció gátlására ajánlott újabban az mTOR gátló sirolimus. Terápiarezisztens esetekben a hemopoetikus őssejt-transzplantáció indikációja egyre bővül.

Összefoglalás, konklúzió

A primer immunhiányos betegségek, autoimmunitás és krónikus gyulladás között nagy az átfedés, és ezek felfoghatók úgy, hogy valójában egy spektrumot képeznek. A jelenség hátterében az immun-diszreguláció különböző okai állnak, melyekről egyre több molekuláris és génhiba kerül felismerésre. A diagnózis késlekedése a morbiditás és a mortalitás növekedéséhez vezet. A 2. táblázatban felsoroltuk, hogy mely esetekben kiemelten fontos immundeficiencia irányú kivizsgálás kezdeményezése, hiszen az eredmények ismeretében a terápia személyre szabható, és ezzel a szövődmények kialakulása nagyobb eséllyel megelőzhető.

2. táblázat: Primer immundeficienciára/immundiszregulációra utaló jellegzetességek autoimmun/krónikus gyulladásos betegségekben

Ha visszatérő, súlyos és/vagy szokatlan fertőzések szerepelnek a kórtörténetben (de nem feltétlenül ez az első tünet!)
Korai életkorban fellépő és /vagy visszatérő gyulladásos kórkepek/hiperinflamáció esetén.
Nehezen besorolható, szokatlanul zajló kórkepek (pl. 'undetermined colitis', granuloma).
Terápia rezisztens autoimmun betegségek.
Autoimmun betegekben standard terápia mellett fellépő súlyos vagy visszatérő fertőzések.
Multiplex, több szervrendszert érintő autoimmun betegségek.
Szindrómákhoz társuló autoimmun betegségek.
Megmagyarázhatatlan vagy progresszív hipogammaglobulinémia vagy limfopénia (amikor a gyulladás miatt inkább hipergammaglobulinémiát várnánk).
Családi anamnézisben előforduló autoimmunitás, immundeficiencia, lymphoma esetén.

Summary

Immunodeficiency and autoimmunity – paradox or the reality itself?

Aniko Malik MD, 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Primary immunodeficiency commonly coincides with uncontrolled inflammation and autoimmune symptoms as evidence for immune dysregulation. These phenomena can be explained by different mechanisms, such as loss of immune tolerance against self antigens and continuous stimulation due to the lack of antigen elimination. This immune dysregulation causes increased chronic inflammation, and the consequences are tissue damage and autoimmunity in potentially any organ. In this article, we discuss the most important known mechanisms and highlight those characteristic clinical features, that can be useful for diagnosis and personalized treatment in everyday practice.

KEYWORDS immunodeficiency, autoimmunity, immune dysregulation, tolerance, genetic background



Irodalom

- Chinen J, Notarangelo L, Shearer W. Advances in clinical immunology in 2015. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(6):1531-1540
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5):1186-1205
- www.primaryimmune.org – Primary Immunodeficiency Diseases in America 2007 – The Third National Survey of Patients
- Maggadottir SM, Sullivan KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:570-578
- Reyes SOL, Ramirez-Vazquez G, Hernández AC et al. Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades. *J Clin Immunol* 2016; 36:56-65
- Blazina S, Markelj G, Avčint et al. Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency – a Report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol* 2016; 36:764-773.
- Barsalou J, Saint-Cyr C, Drouin E, et al. High prevalence of primary immune deficiencies in children with autoimmune disorders. *Clin Exp Rheum* 2011; 29(1):125-130.
- Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1238:7-14.
- Mehra A, Sidi P, Doucette J, et al. Subspecialist evaluation of chronically ill hospitalized patients with suspected immune defects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(2):143-150
- Lehman HK. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(9):53
- Hausmann O, Warnatz K. Immuno-deficiency in adults – a practical guide for the allergist. *Allergo J Int* 2014; 23:261-8.
- Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(43): 12296-12310
- Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147(5): 990-1007.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology 8th Edition Elsevier Saunders; 2015
- Gupta S, Louis AG. Tolerance and Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disease: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immune* 2013; 45:162-169.
- Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A et al. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science* 2003; 301: 1374-1377.
- De Martino L, Capable D, Improda N et al. Novel findings into AIRE Genetics and Functioning: Clinical implications. *Front Pediatr* 2016; 22(4):86
- Kisand K, Bře Wolff AS, Podkrajsek KT et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010; 207(2): 299-308.
- Sarkadi AK, Erdős M, Maródi L et al. Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of mucocutaneous candidiasis in APECED patients. *J Clin Immunol* 2014; 34:181-93.
- Notarangelo LD, Kim MS, Walter JE et al. Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications. *Nat Rev Immune* 2016; 4:234-246.
- Picard C, Al-Herz W, Gaspar HB et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 2015; 35(8):696-726.
- George LA, Teachey DT. Optimal management of autoimmune lymphoproliferative syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2016; 18(4):261-272.
- Neven B, Magerus-Chatinet A et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood* 2011; 118(18): 4798-4807.
- Bennett CL, Ochs HD. IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy and a variety of autoimmune phenomena. *Curr Open Pediatr* 2001; 13(6):533-538
- Yazdani R, Azizi G, Aghamohammadi A et al. Selective IgA deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol* 2017; 85(1):3-12
- Patuzzo G, Barbieri A, Lunardi C et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev* 2016; 15(9):877-882.
- Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN et al. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet* 2016; 53: 575-590.
- Boisson B, Quartier P, Casanova JL. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind. *Curr Opin Immunol* 2015; 32:90-105.
- Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, et al. Primary immunodeficiency diseases: genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 19(1): 232-245.
- Bonilla FA. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(6):426-431.

Útravaló tudnivaló

- Az immundiszreguláció az immunrendszer nem megfelelően kontrollált funkciójára utal, mely egyszerre lehet túlzottan fokozott vagy éppen gyenge, és infekciók, autoimmunitás, autoinflammáció, malignitás vagy súlyos allergiás kórképekkel társulva is jelentkezhet.
- Gondoljunk rá, ha autoimmun beteg kórtörténetében visszatérő vagy súlyos fertőzések szerepelnek; ha szokatlanul zajló, ha korai kezdetű, ha terápia rezisztens és/vagy több szervrendszert érintő autoimmun kórképről van szó, vagy ha a családi anamnézisben előfordul autoimmunitás, immundeficiencia, lymphoma.
- Genetikai diagnózis ismeretében nemcsak a patomechanizmus érthető meg jobban, de a terápia is egyénre szabható és a prognózis is pontosabban előjelezhető.

Tesztkérdések

1. Immundiszreguláció lehetőségére gondoljunk, ha a beteg anamnézisében szerepel:

- granuloma
- autoimmunitás
- szokatlan infekciók
- lymphoproliferáció
- a fentiek bármiféle társulása esetén

2. Az APECED betegség részjelensége, kivéve:

- hypothyreosis
- perzisztáló soor oris
- alopecia
- csigolyafejlődési rendellenesség
- vitiligo

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

Csecsemőtáplálási mesterkurzus

Budapest Marriott Hotel
2018. március 23.

A program és a jelentkezési lap a honlapunkról letölthető!

Online regisztráció:

www.csecsemotaplalasimesterkurzus.hu

Fókuszban a fehérje és az immunitás

Kedves Kollégák!

A Magyar Gyermekorvosok Társasága számára a szoptatás, az anyatejes táplálás szakmai és társadalmi támogatása kiemelt fontossággal bír. Az anyatej egészségvédő hatása közegészségügyi kérdés. Felgyorsult világunkban a szakmai tudásunk szinten tartása nem egyszerű, még a XXI. századi információáradat ellenére sem. Magyarországon számos nagy hagyománnyal bíró gyermekgyógyász kongresszus segíti ebben a kórházban és az alapellátásban dolgozókat egyaránt. Azonban mindig kiemelkedő fontossággal bír, amikor vezető európai szakemberektől hallhatunk közvetlenül a gyermekgyógyászat aktuális kérdéseiről. 2018. március 23-án egy kivételes táplálkozástudományi programon vehetünk részt, melyre a Magyar Gyermekorvosok Társasága nevében tisztelettel meghívom Önt!

Dr. Velkey György MGYT elnöke



Szexuális úton terjedő betegségek (STB) és kórokozók

Trethon András dr.

Szent László Kórház; Gyermekinfektológiai Osztály (Főigazgató: Vályi-Nagy István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Trethon András dr.

1097 Gyáli út 5-7.

e-mail: trethona@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A szexuális úton terjedő betegségek európai előfordulási gyakorisága nem ismert; az Egyesült Államokban minden negyedik – felsőoktatásban részt vevő – hallgató érintett. A legfontosabb kórképek a genitális fekélyek, az urethritis/cervicitis, a vaginalis fluor, a kismencedei gyulladás, egyes szisztémás fertőzések és malignus folyamatok. Adoleszcens egyén (házi)orvosi vizsgálata kapcsán fel kell mérni az illetre vonatkozó kockázati tényezőket. Javasolható rendszeres szűrővizsgálatuk (chlamydiasis, gonorrhoea, Papanicolaou-teszt). Az adolescensekre vonatkozó megelőzési tevékenységet továbbá az adekvát tájékoztatás, a preexpoziációs profilaxis (oltás, óvszerhasználat), a fertőzöttek és szexuális partnereik kivizsgálása, szükség esetén kezelése jelenti. Nemi erőszakot követően részletes mikrobiológiai vizsgálatokra van szükség, továbbá a három leggyakoribb infekció ellen (gonorrhoea, chlamydiasis, trichomoniasis) empirikus kezelésre.

KULCSSZAVAK HSV, *T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, prevenció

Bevezetés

A szexuális kapcsolattal terjedő patogének és az általuk okozott betegségek világszerte az adolescensek körében a leggyakoribbak. Az USA-ban egyetemi tanulmányai befejezéséig az ezen korcsoportba tartozók negyede legalább egy szexuálisan terjedő kórokozóval fertőződik (a férfi/nő arány 1:3). A fertőzések egy része tünetmentes; az egyén újabb szexuális partnert fertőzhet. Szexuális úton nemcsak a nemi betegségek terjednek, hanem egyéb, idült betegségek (krónikus vírushepatitisek, AIDS) kórokozói is.

A kórképek

A szexuális aktivitással összefüggő szindrómákat (fekély, urethritis / cervicitis, hüvelyi folyás, kismencedei gyulladás, szisztémás fertőzések, malignus folyamatok stb.) kórokozók széles köre okozhatja (1. táblázat). Valamely STB kórisméjének megállapításakor a többi STB irányában is vizsgálni kell a beteget! Tájékozott szakemberre és megfelelő laboratóriumi háttérre van szükség ezen betegcsoport megfelelő ellátásához. A szexuális partner(ek) 60 napon belüli szűrése és szükség szerinti kezelése fontos.

A fontosabb kórképcsoportok-tünetegyüttesek

Fekélyes elváltozások (peri)analisan és a külső nemi szerveken. Szexuálisan aktív fiatalok esetében genitális herpes és syphilis jön elsőként szóba. A két kórkép a kiindulási laesiók alapján különíthető el: a lues papulákkal, a herpes hólyagcsákkal kezdődik. A kórismét mikrobiológiai vizsgálattal kell megállapítani. Ennek elemei: a fekélyalapból vett minta sötét látóteres vizsgálata (lues), továbbá szerológiai és PCR vizsgálat. Célszerű adolescenseknél a kezelést empirikusan elkezdni (penicillin vagy aciclovir). A genitális HSV-fertőzés idült folyamat és a betegnek nagy része nem tud fertőzött voltáról, tünetmentesen fertőzi partnerét. A nemi szerveken található fekélyek részjelenségei egyéb, lényegesen ritkább betegségeknek. A chancroid (kórokozó: a *Haemophilus ducreyi*) fájdalmas genitális fekélyel és érzékeny, suppuratív inguinális lymphadenopathiával jár. A granuloma inguinale (donovanosis; okozója a *Klebsiella granulomatis*) fájdalommentes fekélyt és bőr alatti pseudobubokat (érdús granulomákat) okoz. A lymphogranuloma venereum (a *Chlamydia trachomatis* egyes szerotípusai okozzák) spontán gyógyuló genitális papulával vagy fekélyel kezdődik, amelyet érzékeny egyoldali inguinális / femoralis lymphadenopathia követ. A behatolási



1. táblázat: Az STB és kórokozók áttekintése

Kórokozó	Kórkép	Kezelés	Megelőzés	A nemi bántalmazás lehetősége ¹
<i>T. pallidum</i>	lues	penicillin		bizonyos ²
<i>N. gonorrhoeae</i>	gonorrhoea, szisztémás fertőzés	ceftriaxon vagy cefixim + azithromycin ⁴	óvszerhasználat, szűrés és kezelés	bizonyos ²
<i>C. trachomatis</i>	lymphogranuloma venereum	doxycyclin vagy erythromycin	óvszer	bizonyos ²
HIV	AIDS	I. az ajánlásokat!	I. az ajánlásokat!	bizonyos ³
HSV	genitalis herpes	aciclovir/valaciclovir/famciclovir	óvszer	igen valószínű
<i>T. vaginalis</i>	trichomoniasis	metronidazol	óvszer	igen valószínű ²
HPV	anogenitalis szemölcs	cryoterápia +/- ecsetelés +/- excízió	oltás, óvszer	feltételezhető ²
<i>H. ducreyi</i>	chancroid	ceftriaxon v. makrolid	–	–
<i>K. granulomatis</i>	donovanosis	azithromycin/doxycyclin/co-trimoxazol		
Anaerob flóra	bakteriális vaginosis	metronidazol v. clindamycin	óvszer	önmagában nem
HAV	akut hepatitis szindróma	szupportív	oltás	
HBV	krónikus hepatitis	I. vírushepatitisek	oltás (óvszer)	
HCV	krónikus hepatitis	I. vírushepatitisek		önmagában nem
<i>Phthirus inguinalis</i>	pediculosis pubis	permethrin krém	–	lehetséges
<i>S. scabiei</i>	scabies	permethrin krém		nem valószínű

¹ prepubertásban lévő gyermekbetegnél

² kivéve, ha vertikálisan-, perinatálisan vagy az első az első 2-3 hónapban nem szexuálisan akvirált fertőzés következménye.

(A perinatalis Trichomonas- és Chlamydia-fertőzés hároméves korig perzisztálhat.)

³ amennyiben a vertikális és a vérkészítmény közvetítette fertőződés kizárható

⁴ szövődménymentes fertőzésben egyetlen adag; invazív infekcióban 7–14 napos kezelés

kaputól függően tenesmus és székrekedés is kialakulhat.

Urethritisszel és/vagy cervicitisszel járó fertőzések. Lehet gonococcalis és nem gonococcalis (döntően *C. trachomatis*) eredetű. Tünetek: dysuria, húgycsőviszketés és váladékozás.

Hüvelyi folyás. Döntően három kórkép áll a tünet háttérében: a *bakteriális vaginózis* (BV), a *trichomoniasis* és a *vulvovaginalis candidiasis*. Mikrobiológiai vizsgálattal különíthetők el. BV számos okból kialakulhat. A kórfolyamat lényege, hogy a hüvelyflóra *Lactobacillus* specieszeit a különböző anaerob törzsek túlnövik. A diagnosztika legegyszerűbb módja a váladékból vett Gram szerint festett minta vizsgálata. Panaszt is okozó esetben a beteget kezelni és egyéb STB irányában fokozott kockázat miatt szűrni javasolt. A trichomoniasis a nem vírus eredetű STB leggyakoribbjá. Kóriszmézése és kezelése megoldott. A vulvovaginalis candidiasis nem feltétlenül szexuális aktivitásból származik.

Kismedencei gyulladás. A felső női genitális traktus bármely részének gyulladásos betegsége. A kór-

képek majd 50%-áért a *C. trachomatis* és a *N. gonorrhoeae* felelős. A többi megbetegedést a hüvelyflóra normál tagjai, továbbá – kis részben – a *M. genitalium*, a *M. hominis*, az *U. urealyticum* és a CMV okozhatják. Tanácsos a betegek HIV-, gonorrhoea és chlamydiasis irányú szűrése. Kóriszmézését és kezelését irányelvek rögzítik.

Szisztémás fertőzések: a syphilis (II-III. stádiuma), a disseminált gonorrhoea (arthritis, arthritis-dermatitis szindróma), az AIDS.

Malignus folyamatok: AIDS-ben Kaposi-sarcoma; HPV-infekció következtében méhnyakrák, vulvovaginalis, penis- és anális carcinoma; HBV és HCV fertőzés szövődményeként májrák.

Az adolescens korosztály

A főbb népegészségügyi teendők a következők. Orvosi vizit alkalmával célzott kérdésekkel a STB kockázatának megítélése. Alábbi tényezők bármelyikének megléte rizikófaktorak tekinthető: szexuális érintkezés STB-ben szenvedő egyénnel; ne-



mi betegség jelei; új/több szexuális partner; utcai/"megélhetési" közösülés; óvszer mellőzése; iv. kábítószer használat; férfi homoszexualitás; büntetvégrehajtó intézetben tartózkodás; korábbi terhesség. Javasolható a szexuálisan aktív adoleszcensek évenkénti Chlamydia-, gonorrhoea-, továbbá a lányok Papanicolaou szűrése.

A prevenció elemei

- a fokozott kockázatúak azonosítása [partnerek, „praktikák”, protektív eljárások (a terhesség és a nemi betegségek megelőzése)],
- preexpozíciós profilaxis (HBV-, HAV- és HPV oltás, óvszer-használat),
- a tünetmentes fertőzöttek és tünetes betegek felismerése,
- kezelésük, tájékoztatásuk (egészségnevelés; pl. a HIV-vel összefüggésben),
- szexuális partnereik azonosítása és kivizsgálása, szükség esetén kezelésük

Posztexpozíciós ellátás nemi erőszak esetén. A gonorrhoea, a chlamydiasis, a trichomoniasis és a BV a leggyakrabban kóris mézett és egyben felszálló fertőzést leggyakrabban okozó STB-ek. Általában az alábbi vizsgálatok jönnek szóba: a sérülés/behatólás területéről vett minta gonorrhoea, chlamydiasis- és trichomoniasis irányú vizsgálata; HBV-, lues- és HIV-szerológia, továbbá terhességi teszt. A beteg vizsgálatait egyénileg kell megtervezni. A betegek követése nehézkes, ezért az első ellátás kapcsán fenti három leggyakoribb STB ellen kezelésük javasolt (egy-egy adag ceftriaxon, azithromycin és metronidazol). Szükséges továbbá vizsgálni HBV-vel szembeni védettségüket és HPV ellen őket oltásban részesíteni. Indokolt lehet kontraceptívum alkalmazása. Antiretrovirális profilaxis (zidovudin) alkalmazása indokolt 72 órán belül, ha az expozíció jellegéből adódóan magas kockázatú (pl. érintkezés a forrás vérével; lásd az idevágó ajánlásokat) és az elkövető HIV-pozitív. 72 órán túl a forrás HIV-státusától függetlenül a profilaxis nem szükséges. Egyéb esetekben (pl. magas kockázat 72 órán belüli esemény és ismeretlen HIV-státusú elkövető) egyedi döntés javasolható.

Felajánlható a zidovudin terápia elkezdése fenti esetben, továbbá akkor is, ha a beteg azt kéri.

Csecsemők és gyermekek (prepubertás)

A STB kórokozói gyermekekben háromféle mechanizmus útján vezethetnek infekcióhoz: vertikális transzmisszióval (pl. HSV, HPV, HBV, HIV, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum*), autoinokuláció (genitalis herpes) és szexuális kontaktus révén.

A prepubertális populáció ún. nemi betegség irányú vizsgálata csaknem kizárólag szexuális bántalmazás (gondviselő által) vagy a nemi erőszak (nem a gondviselő az elkövető) lehetősége miatt válhat szükségessé. Ennek törvényi következményei vannak. Rendkívül fontos a mikrobiológiai kóris me. A táblázat feltünteti azon patogéneket, illetve kórképeket, amelyeknél erőszakos szexuális kapcsolat tételezhető fel. A gyermek tünetei (anogenitalis vagy oropharyngealis sérülésnyom), STB előfordulása azonos háztartásban, bizonyított nemi erőszak és az elkövető STB-e képezik javallatát a prepubertális gyermek vizsgálatának. Célszerű, hogy a gyermeket e téren megfelelően tapasztalt orvos vizsgálja. Szexuális bántalmazásból származó STB ezen korcsoportban viszonylag ritkák (kivéte: a HIV- és a HPV fertőzés), kislányokban ritkább az aszcendáló fertőzés és a gondozás vélhetően jobban megoldható, mint idősebbeknél. Ezek miatt fontos, hogy célzott és megfelelő fajlagosságú mikrobiológiai vizsgálatokról jártas szakember határozzon a vizsgálatokról és azok eredményéig – tekintettel a STB alacsony kockázatára – lehetőleg várjon a specifikus kezeléssel. A HPV-fertőződés nagyobb kockázata miatt célszerű a gyermek vakcinációja. Az első vizsgálat után két héttel célszerű az ellenőrző vizsgálat és ennek során a célzottan elvégzett vizsgálatok eredményei (pl. lues-, HBV-, HIV szerológia) ismeretében dönteni a további teendőkről. A nyálkahártya-sérülés gyakoribb kislányoknál és ez növeli a HIV- transzmisszió kockázatát. A gondviselővel egyeztetve javasolható a HIV-teszt. Az antiretrovirális profilaxis egyéni mérlegelést igényel.

Summary

Sexually Transmitted Diseases and Pathogens

Trethon, Andras; Dept. of Pediatric Infectology

The prevalence of Sexually Transmitted Diseases in Europe is unknown. In the United States at least each fourth college student is suffering from at least one infectious episode. Some of them are symptomeless and are able to infect further sexual partners. The general practitioner has to define risk factors concerning his or her adolescent patient. Yearly screening this population (chlamydiasis, trichomoniasis, Papanicolaou test) is necessary. The preventive measures include education, preexposition prophylaxis, diagnosing and treating the infected persons and their sexual partners. Sexual assault necessitates detailed microbiological investigation and empirical anti-infective treatment of the most frequent diseases (gonorrhoea, chlamydiasis, trichomoniasis).

KEYWORDS HSV, *T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, prevention



Irodalom

1. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report. Vol.64 No.3. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015.
2. Francesco Drago, Giulia Ciccarese, Francesca Zangrillo et al. A Survey of Current Knowledge on Sexually Transmitted Diseases and Sexual Behaviour in Italian Adolescents. Int. J. Environ. Res. Public Health 2016; 13:422.
3. American Academy of Pediatrics. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW et al. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: AAP; 2009: 162-172.

Útravaló tudnivaló

- Adoleszcens korú egyén vizsgálata kapcsán fel kell mérni az illőre vonatkozó kockázati tényezőket. Javasolható rendszeres szűrővizsgálatuk (chlamydiasis, gonorrhoea, Papanicolaou-teszt). A megelőzési tevékenységhez tartozik továbbá az adekvát tájékoztatás, a preexpozíciós profilaxis (oltás, óvszerhasználat), a fertőzöttek és szexuális partnereik kivizsgálása, szükség esetén kezelése jelenti.
- Nemi erőszakot követően részletes mikrobiológiai vizsgálatokra van szükség, továbbá empirikus kezelésre a három leggyakoribb infekció ellen (gonorrhoea, chlamydiasis, trichomoniasis).

Tesztkérdések

1. Melyik kórokozó nem okoz STB-t?

- a) a HEV
- b) a T. vaginalis
- c) a HBV
- d) a HCV
- e) a C. trachomatis

2. Mely(ek) a genitális fekély leggyakoribb kórokozó(i)ja?

- a) a C. trachomatis
- b) a HIV
- c) Candida spp.
- d) a H. ducreyi
- e) a HSV és a T. pallidum

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

A koffein védelmet jelent akut pancreatitisszel szemben az inozitol-1,4,5-triszfoszfát receptor-mediált Ca^{2+} -felszabadulás gátlásával

Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca^{2+} release

Wei Huang, et al. Gut 2017; 66:301-313.
doi:10.1136/gutjnl-2015-309363

Muzslay Eszter

E-posta: muzslay.eszti@gmail.com

Az akut pancreatitis kialakulása gyakori, háttérben általában epekő vagy mértéktelen alkoholfogyasztás áll, specifikus gyógyszeres kezelése még nem ismert. A legtöbbször a betegség megjelenése enyhe, azonban minden ötödik páciensnél komplikált folyamatok lépnek fel, amelyek jelentős morbiditást és mortalitást eredményeznek.

Az akut pancreatitist a jelátvitel hibájából adódó folyamatos citoszolikus Ca^{2+} -szint-emelkedés váltja ki. A koffein (1,3,7-trimetil-xantin) csökkenti a Ca^{2+} -jelet a pancreas acinus sejtjeiben az IP₃-receptor-mediált jelátvitel gátlásán keresztül, ezáltal csökkenti a betegség kialakulásának esélyét. Más xantinvegyületeknél ezt a hatást azonban nem figyelték meg, a specifikus foszfodiészteráz inhibitorok, a cAMP és a cGMP sem csökkenti a sejten belüli emelkedett Ca^{2+} -szintet.

Az intracelluláris Ca^{2+} -jel felelős a pancreas acinussejtjeinek normál szekréciójáért, ennek ismétlődő emelkedését fiziológiásan az acetilkolin és a kolecisztokinin szabályozza. A Ca^{2+} a sejten belüli raktárakból meghatározóan IP₃-receptor csatornákon keresztül szabadul fel.

A kísérletben megállapították, hogy a koffein, és dimetilxantin származékai csökkentik a patológiás, IP₃-mediált Ca^{2+} -jel emelkedést, ezzel a kialakult akut pancreatitisben javulás érhető el.

A kísérleti eredmények alapján a koffein és metabolitjainak hatásai kezelési lehetőséget nyújtanak akut pancreatitise. Emellett a metilxantin alapú vegyületek alkalmas kiindulópontot jelentenek az akut pancreatitis gyógyszeres kezelésének fejlesztéséhez.

A gyermek-alapellátás segítő szerepe a teljeskörű iskolai egészségfejlesztés minél jobb megvalósításában

Somhegyi Annamária dr.

Országos Gerincgyógyászati Központ, Budapest (Főigazgató: Varga Péter Pál dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Somhegyi Annamária dr.

1126 Budapest, Királyhágó u. 1-3.

e-mail: annamaria.somhegyi@bhc.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A TIE jogszabályi előírását követően a köznevelés-irányítás minden szintjén jelentős támogató szándék érzékelhető annak érdekében, hogy az iskolákból kikerülő fiatalok minél egészségesebbek és képzettebbek legyenek: felismerték, hogy e kettő párhuzamosan halad és részben hasonló eszközökkel érhető el. Így hazánkban az EVSZ „Egészség 2020” elvei mentén fejlődik a köznevelés rendszere, és ez jelentős felelősséget ró az egészségügyre, azon belül a népegészségügyi szereplőkre, hogy a teljeskörű intézményi (iskolai, óvodai, kollégiumi) egészségfejlesztés (TIE) terén a lehető legtöbb segítséget nyújtsák a pedagógusoknak. A segítségnyújtásban a gyermek-, iskola- és háziorvosok mellett a védőnőkre, dietetikusokra, gyógytornász-fizioterapeutákra, pszichológusokra, valamint az elhivatott nővérekre, mentősökre is számítanunk kell. A szerző az egészségügyért felelős államtitkár felhatalmazottja a TIE ügyeiben.

KULCSSZAVAK teljeskörű iskolai egészségfejlesztés, köznevelés, lelki egészség, népegészségügyi szakemberek

A teljeskörű iskolai egészségfejlesztés helyzetének rövid áttekintése

Az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) Európai Regionális Irodája által kiadott „Egészség 2020” stratégiai dokumentum leszögezi, hogy a köznevelésnek és az egészségügynek végre együtt kell dolgoznia, mivel súlyos tudományos bizonyítékok mutatják, hogy az egészséget támogató nevelési környezet jobb tanulási eredményességet hoz, s a jobban tanuló gyermekek egészsége jobb (1-4).

Mindezeknek megfelel, hogy a magyar kormányzat a nemzeti köznevelésről szóló 2011. évi CXCV. törvényben a teljeskörű iskolai egészségfejlesztés (rövidítve: TIE) elemeit megjelenítette, erről a Gyermekgyógyászat hasábjain 2012-ben számoltam be (5). Ezt követően a nevelési-oktatási intézmények működéséről és a köznevelési intézmények névhasználatáról szóló 20/2012 (VIII. 31.) EMMI rendelet 128. paragrafusa előírta minden nevelési-oktatási intézmény (tehát az iskolák, óvodák és kollégiumok) részére a teljes körű egészségfejlesztést, mellyel kapcsolatos feladataikat koordinált, nyomon követhető és mérhető, értékelhető módon kell megtervezniük a helyi pedagógiai program részét képező egészségfejlesztési program keretében, melyet a nevelőtestületnek kell elkészítenie az iskola-egészségügyi szolgálat közreműködésével. (A közleményben a rövidség kedvéért a „teljeskörű iskolai egészségfejlesztés” kifejezést használom, de abba beleértendő az óvoda és a kollégium is.)

A teljeskörű iskolai egészségfejlesztés az alábbi négy egészségfejlesztési alapeladat rendszeres végzését jelenti – minden tanulóval, a teljes tantestület és alkalmazotti közösség, az iskolaegészségügyi szolgálat szakemberei, a szülők és az iskola környezetének bevonásával, szakmai ellenőrzés és segítség mellett:

- I. Egészséges táplálkozás megvalósítása és megszerettetése (lehetőleg a helyi termelés-helyi fogyasztás összekapcsolásával).
- II. Mindennapos testnevelés minden tanulónak az egészségfejlesztési kritériumok teljesítésével (6), valamint az azt kiegészítő egyéb testmozgás.
- III. A gyermekek érett személyiséggé válásának azaz lelki egészségének elősegítése személyközpontú pedagógiai módszerekkel és a művészetek személyiségfejlesztő hatékonyságú alkalmazásával (énekek, tánc, rajz, mesemondás, népi játékok és népi rítusjátékok, kézművesség stb.).
- IV. Egészségismeretek széles köre készség szintű elsajátításának elősegítése – ezen belül többek közt a baleset-megelőzés és elsősegélynyújtás; személyi higiéné; a szenvedélybetegség kialakulásához vezető szerek fogyasztásának, valamint a gyermeket, tanulót veszélyeztető bántalmazásnak a megelőzése is. A részletes témalista megtekinthető a TIE-ajánlásban (7).



A jogszabályi előírást követően a kormányzat további jelentős ágazatközi együttműködés keretében támogatta a TIE minél jobb megvalósulását:

2012–2015 közt három nagy TÁMOP projekt segítette az iskolákat a TIE végzésében. Ezek közül két fő gyakorlatban alkalmazható segédanyagokat ill. elméleti háttéranyagokat készített a pedagógusok részére néhány fontos egészségtémában, a harmadik pedig a mindennapos testnevelés egészségfejlesztési kritériumainak teljesítését segítette.

Az Oktatásért Felelős Államtitkárság és az Egészségügyért Felelős Államtitkárság 2016. márciusban elkészítette a TIE ajánlást a pedagógusok részére, melyben összegyűjtötték, hogy mindennapi TIE-tevékenységeikhez hol találhatnak segítséget. (A TIE ajánlás mindhárom TIE-segítő nagy projekt összes eredményének, termékének elektronikus elérhetőségét, linkjeit is tartalmazza.)

A TIE ajánlást az Oktatási Hivatal 2016. április 19-én elküldte minden iskolaigazgatónak, majd országsszerte elindult az Oktatási Hivatal hálózatával, a Pedagógiai Oktatási Központokkal történő együttműködés gyakorlati munkája. A TIE ajánlás felkerült a www.kormany.hu honlapra, de az Országos Gerincgyógyászati Központ honlapján még könnyebben megtalálják.

Jelenleg indul az együttműködés az állami fenntartású iskolák fenntartói hálózatával, a Tankerületi Központokkal, illetve a Klebelsberg Központtal, valamint az evangélikus és református iskolafenntartóval.

Az „EFOP 1.8.0-VEKOP 17” projekt keretén belül az egészségismereti témák készségeg váló feldolgozását segítő pedagógusi segédanyagok, illetve a gyermekeknek, fiataloknak szóló digitális, a játékos tanulást segítő anyagok készülnek el a közeljövőben.

A Köznevelési kerekasztal munkája a teljeskörű iskolai egészségfejlesztést segíti

Az egészségügyért felelős államtitkár felhatalmazásával részt veszek a 2016 év elején felállt és azóta rendszeresen működő Köznevelési kerekasztal munkájában. Örömmel tapasztalom, hogy a köznevelés jobbításáért, megújításáért dolgozó kormányzati és minden egyéb szereplő előtt ma egyértelműen világos: a régi, megszokott oktatási-nevelési módszereket a mai gyermekeken már nem lehet eredménnyel alkalmazni, ezért a pedagógusok módszereinek meg kell újulniuk, s ez egyet jelent a gyerekek lelki egészségtét fejlesztő pedagógiai módszerek alkalmazásával (TIE III. feladata). A Köznevelési kerekasztalban folyó megújítási munka másik ága a Nemzeti alaptanterv és a kerettantervek átdolgozása, amiben a megfelelő súlyo-

zásra helyezik a hangsúlyt, s a súlyozáskor a gyerekek egészsége az egyik fő szempont.

A TIE szakmai segítségének lehetősége a népegészségügy szereplői részéről

A köznevelési intézmények, a pedagógusok nyilvánvalóan igen sok segítségre szorulnak a TIE minél jobb végzéséhez, hiszen általánosságban elmondható, hogy az iskolákban nincs az egészségfejlesztéshez értő egészségtan tanár, s általánosságban a pedagógusok nem kaptak képzést az egészségműveltség terén.

Az iskolák pedagógusai részére a szakmai segítségnyújtás első vonalát az iskolaegészségügyi szolgálat jelenti, hiszen az iskolaorvos és -védőnő jogszabály szerint (8, 9) is szereplője az egészségfejlesztésnek.

A TIE szakmai segítségének következő vonalában a háziorvosok állnak. A gyermekorvosok segítő szerepe kiemelkedő, hiszen a korosztály hozzájuk áll a legközelebb. A háziorvosi praxisközösségi modellprogramban (10) a háziorvos mellett dolgozó dietetikus, gyógytornász-fizioterapeuta és pszichológus sok olyan segítséget tud az iskoláknak nyújtani, ami a TIE eredményes végzéséhez jelentősen hozzájárulhat.

További fontos népegészségügyi szereplők a megyei kormányhivatalokban dolgozó megyei tisztifőorvosok és munkatársaik, valamint az Egészségfejlesztési Irodák (rövidítve: EFI-k) jelenleg 61 irodát számláló, de tovább bővülő országos hálózata.

A TIE szakmai segítségének feladatai

A népegészségügy fenti szakemberei az alábbi segítséget nyújthatják a pedagógusoknak mindennapi TIE munkájukban:

- A közétkeztetési rendelet elvárásai szerinti egészséges táplálkozás megértetése, sőt megszerettetése nagy kihívást jelentő pedagógiai feladat (TIE I. és egyben a TIE IV. tevékenység része), amiben a pedagógusoknak segítségre van szükségük. Az iskolaegészségügy és a gyermekorvos mellett rendkívül hatásos szakmai segítő lehet a dietetikus is.
- Gyógytornászok segíthetik a testnevelők munkáját azzal, hogy a minden gyermeknek szükséges hatékony tartásjavítás módszereinek a testnevelők részére történő átadásában (11, 12).
- Pszichológusok segíthetik a pedagógusokat hivatás-személyiségük gondozásával, illetve a tanulók részére a társas kapcsolatok fejlesztését szolgáló foglalkozásokat tarthatnak.
- Az egészség-ismeretek készségeg váló feldolgozásához szükséges helyi szakemberek (gyermek- és egyéb orvosok, egészségügyi szakdolgozók)



felhasználhatják a TIE ajánlásban összegyűjtött számos segítő link mellett az Okosdoboz portál azóta készített 600 játékos egészségfeladatát és 160 animációs kisfilmjét is (13). Az egészségtemák feldolgozása az iskola mindennapi életén

belül történhet tanórák keretén belül vagy olyan szakkörszerű foglalkozásokon, melyen az adott osztályok minden tagja részt vesz.

Sok sikert kívánok mindannyiunknak!

Summary

Helping role of child health care in holistic school health promotion

Annamária Somhegyi; National Center for Spinal Disorders, Budapest

According to several documents of WHO the Hungarian government realizes a successful intersectoral cooperation to foster holistic health promotion in all Hungarian educational institutions. Child health care experts have to know this process well, as their professional help is indispensable for the pedagogues. The paper shows present processes in holistic school health promotion and outlines the needed helping functions of public health institutions and experts.

KEYWORDS holistic school health promotion, education, mental health, public health experts

Irodalom

1. WHO Regional Office for Europe: Health 2020: education and early development. Synergy between sectors: Fostering better education and health outcomes, 2014. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/257881/H2020-SectoralBrief-Education_11-09-Eng.pdf (megnyitva 2017. szeptember 19-én)
2. Schools for Health (SHE) honlapja. <http://www.schools-for-health.eu/she-network> (megnyitva 2017. szeptember 19.)
3. Young I, St Leger L, Buijs G: School health promotion: evidence for effective action. Background paper SHE Factsheet 2, 2013. http://www.schools-for-health.eu/uploads/files/SHE%20Factsheet_2_Background%20paper_School%20Health%20promotion_Evidence.pdf (megnyitva 2017. szeptember 19.)
4. Suldo, SM, Gormley MJ, DuPaul, GJ, et al: The impact of school mental health on student and school-level academic outcomes: current status of the research and future directions. School Mental Health, DOI: 10.1007/s12310-9116-2, 2014. www.researchgate.net/publication/262571894 (megnyitva 2017. szeptember 19.)
5. Somhegyi A: A nemzeti köznevelésről szóló 2011. évi CXCV törvény elősegíti a teljeskörű iskolai egészségfejlesztés rendszerszerű megvalósítását. I. rész. Gyermekgyógyászat, 2012; 63:326-9.
6. Somhegyi A: A mindennapi testnevelés egészségfejlesztési kritériumai: megvalósításuk jelen helyzete. Népegészségügy, 2014; 92:4-10.
7. Az egészség a TIE-d is! A teljeskörű iskolai egészségfejlesztés tevékenységei. Ajánlás a pedagógusok részére. <http://www.kormany.hu/hu/dok?source=2&type=402#!DocumentBrowse> (megnyitva 2017. szeptember 19.) <http://ogk.hu/tevekenyseg/prevenacio/teljeskoru-iskolai-egeszsegfejlesztes/> (megnyitva 2017. szept. 19.)
8. Az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény 42.§.1. bekezdése.
9. Az iskola-egészségügyi ellátásról szóló 26/1997. (IX.3.) NM rendelet.
10. Ádány R: Az Alapellátás-fejlesztési Modellprogram koncepciójának megalapozása, illesztése a Svájci-Magyar Keretmegállapodási Egyezmény prioritásaihoz. Népegészségügy, 2017; 95(1):14-23.
11. Somhegyi A, Lazár Á, Feszthammer A és mtsai: A biomechanikailag helyes testtartás kialakítását, automatizálását és fenntartását szolgáló mozgásanyag beépítése a testnevelésbe. Népegészségügy, 2014; 92:11-19.
12. Veres-Balajti I, Molics B: A praxisközségi működés tapasztalata a gyógytornász szemszögéből. Népegészségügy, 2017; 95:41-47.
13. Okosdoboz portál egészség-feladatai és videofilmjei. <http://www.okosdoboz.hu/gyakorlas/osszes-osztaly/egeszsegnevelos/osszes-temakor> (megnyitva 2017. szeptember 19.) <http://www.okosdoboz.hu/videok> (megnyitva 2017. szeptember 19.)

Útravaló tudnivaló

- A pedagógusok számára végre előírás, hogy a gyermekek jobb egészségét szolgáló módon foglalkozzanak velük a mindennapi iskolai (és óvodai, kollégiumi) életben. Ezt helyettük más nem tudja megtenni, mert ők vannak együtt a gyermekekkel sok éven át.
- A gyermekorvosok, iskolaorvosok, védőnők, háziorvosok részére most a pedagógusok munkájának segítése nyílt meg, mint lehetőség és mint feladat.

Tesztkérdések

1. A teljeskörű iskolai egészségfejlesztés 4 alaptevékenysége közül hány van, amit a pedagógus helyett az egészségügy tud megoldani?

- a) Egy
- b) Kettő
- c) Három
- d) Mind
- e) Egyik sem

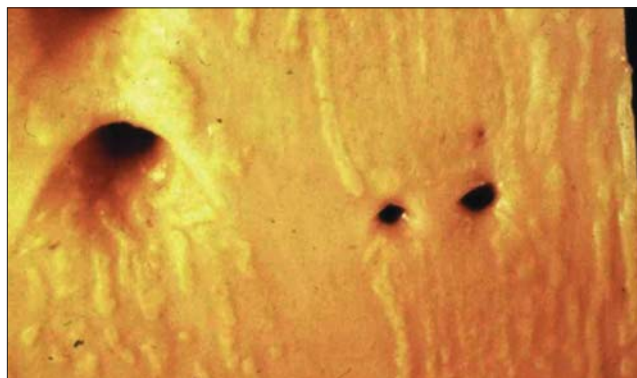
2. Az alábbi állítások közül melyik igaz?

- a) A mindennapos testnevelés eredményes megvalósítását lehetetlenné teszi, hogy nincs elég tornaterem, mert csak a tornateremben lehet megfelelően mozogni.

b) A mindennapos testnevelés eredményes megvalósítását nehezíti, hogy nincs elég tornaterem, mert a gyerekek leginkább a tornateremben szeretnek lenni.

c) A mindennapos testnevelés megvalósítása tornatermi és tornatermen kívüli testnevelés órák tartásával oldható meg, hiszen a gyerekeknek mozgásra van szükségük minden nap, nem tornaterembe.

d) A mindennapos testnevelés eredményes megvalósításához a testnevelőknek nincs szükségük módszertani fejlődésre, hiszen mindent úgy kell csinálniuk a mai gyerekekkel és a mai körülmények közt is, mint 10-20-30 éve.





változást, elsősorban a CV rizikófaktorok vonatkozásában. További célunk, hogy bemutassuk a felmérés egyéni eredményeinek új szemléletű CVD szűrővizsgálatként történő alkalmazásának lehetőségét.

Módszerek

Hódmezővásárhelyen 2005 őszétől valamennyi általános és középiskolában megemelkedett a testnevelésórásszáma, heti 2 órával.

Valamennyi diák (életkor: 7-19 év) antropometriai, edzettség, és állóképesség felméréshez (distance running test, (DRT)) kötött pulzus és RR mérés és értékelése történt 2005–2014 között minden tanév elején és végén, alkalmanként 1900 és 5500 fő közötti dokumentált mérési sorozattal.

Testméretek közül a súlyt, magasságot és a körméreket (csípő, has, mellkas) mértük, a BMI -t és a populációra jellemző nem és életkor szerinti BMI, magasság, testtömeg és körfogat percentileket számítottuk.

Fizikális fittség, edzettség értékelése: Rugalmasság, izomerő és aerob kapacitás (DRT) teszteket végeztünk, szív érrendszeri értékelésre az utóbbit használtuk.

Futás-teszt: A teszt során mindenki a lehető leggyorsabban fut, 1–4. osztályban 1000 métert, 5–13. évfolyamon 2000 métert, ugyanazon a 400 méter hosszú kültéri futópályán, testnevelők irányításával. A maximális aerob kapacitás mérésére használatos, cardiopulmonalis tesztnek is nevezik. A szív és érrendszerre kiváltott hatásának karakterisztikája méréseink szerint közel áll a terheléses laboratóriumokban mérhető élettani folyamatokhoz (9, 10), így egyaránt jelzi az edzettség és a szív- és érrendszeri reakciókészség változását.

RR és pulzusértékeket validált, automata OMRON M2 és M3 és URight TD3128, validált (ESH) RR mérővel mértük ülő helyzetben, hazai protokollnak megfelelően, bár az előzetes koffein fogyasztás nem volt kizárható, és az egyes értékek nem 3 mérés átlagai, hanem egyetlen mérés eredményei. Ez megfelel az iskola egészségügyi szűrővizsgálatok gyakorlatának. A mérések futás előtt nyugalomban, majd bemelegítés és futás után az első, az 5. és a 10. percben történtek. Egy osztály fut egyszerre, és 10–15 fő végzi a méréseket.

Statisztikai elemzések: Elemszám: 2005-ben 680 fő, korra és nemre reprezentatív csoport, 2007-től félévente 1996–5553 közötti diák mérési eredményeit rögzítettük. 2014 őszén 55000 mérési sorozat eredményeit elemeztük általános leíró statisztikákkal, átlag, szórás, percentil, T-próba, regresszió analízis, z-score és multifaktoros varianciaanalízissel. A minta normalitását Kolmogorov–Smirnov-teszttel és hisztogrammal vizsgáltuk.

Ahol nem említjük külön, ott a szignifikancia szint 5%. A statisztikai számításokat „R-statistic” programmal végeztük.

Szűrővizsgálat módszere: A testarányokat valamint a nyugalmi pulzus- és RR-értékeket a hazai referencia értékekhez viszonyítottuk (12, 13). A populációra jellemző terheléses, valamint a restitúciós RR és pulzus percentileket, korra és nemre jellemző normál értékeket 55 000 mérési sorozat alapján meghatározott percentilértékek alapján számoltuk. Az azonos korú, nemű és testtömegű diákok terheléses és restitúciós RR értékei között tapasztalt jelentős különbségek oka a CV szabályozás egyéni különbsége, mely kapcsolatban lehet az egyén HT kockázatával (14, 15).

Emelkedett vérnyomást véleményeztünk korra és nemre jellemző 95 pc-t meghaladó értékek esetén. A hypertonia (HT) státust hazai és nemzetközi protokollok alapján (11, 16) értékeltük.

Motivációs kérdőív: anonim, önkitöltős kérdőívet 3728 diák, 2258 általános iskolás (fiú: 1108, lány 1150 fő) és 1480 középiskolás (fiú 714 lány 766 fő) töltötte ki. A rendszeres és a megterhelő mozgásra, a felmérésekre, az eredmények iránti érdeklődésre, a korai diagnózisra és saját edzettségre irányuló attitűdre kérdeztünk egyszerű, zárt, alternatív kérdésekkel.

Etikai engedély: a részletes statisztikai analíziseinket a kutatás során SZTE Kutatás-Értékelési Bizottságának engedélye alapján végeztük.

Eredmények

Szekunder CVD prevenció

Munkánk során a fizikai terhelés és az iskolai felmérés által provokált pszichés terhelés okozta RR emelkedést a HT-ra való kockázat szűrésére alkalmaztuk és azt találtuk, hogy a terheléshez kötött szűrővizsgálat alkalmas MHT, preHT, és HT-s diákok kiszűrésére is, valamint a kezelés hatásának követésére (2-4. ábrák). A színezés az életkor és nem szerinti normál és kóros értékeket mutatja: a sárga prehypertoniás (90-94 pc), a vörös hypertoniás (95-100 pc) tartományt jelzi. Bár a RR értékek változó és egyéni mintázatot mutatnak, HT esetében több mérési sorozatban **is magas értékeket látunk** (2. ábra), melyek változása tükrözi a terápiás hatását vagy hiányát (3. ábra).

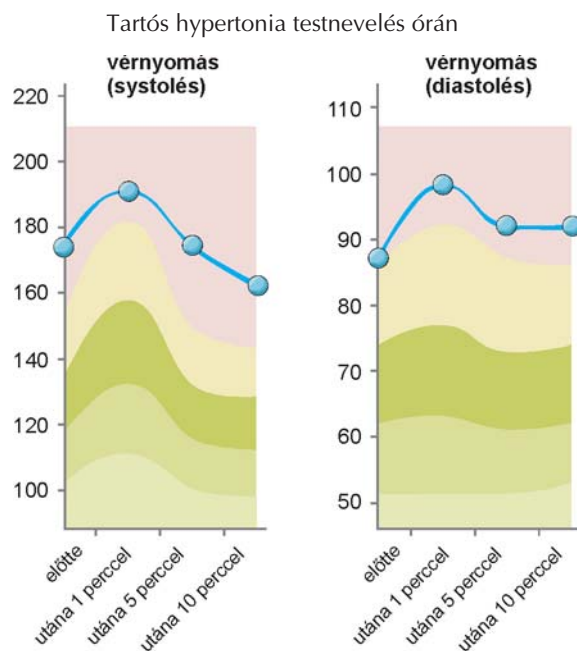
A 4. ábrán valamennyi nyugalmi RR érték normáltartományban van, magasak a terheléses értékek több évre visszamenőleg, de nem minden mérés során. MHT gyanúja miatt javasoltunk ABPM-vizsgálatot.

Az informatikával kiegészített szűrővizsgálat első évében, a magasabb értékek miatt kivizsgált diákok 57%-nál igazolódott HT-betegség (szemben az átlag populációban várható 1–3%-kal). A kiszűrt,



2. ábra: Tartós, kezeletlen hypertoniás fiú terheléses percentiljei 4 év méréseiben, többségében magas nyugalmi és terheléses értékekkel

Kezeletlen tartós hypertoniás fiú, 4 év											
Életkor év	BMI pc	Futás pc	0' SRR pc	1' SRR pc	5' SRR pc	10' SRR pc	0' DRR pc	1' DRR pc	5' DRR pc	10' DRR pc	
10,7	50	72	100	99	96	92	100	98	98	99	
11,2	59	83	100	100	100	99	98	98	91	97	
11,7	44	75	99	95	99	99	99	96	91	96	
12,2	49	84	100	98	100	100	98	92	98	99	
12,7	34	75	100	100	100	100	98	99	99	98	
13,2	44	79	100	99	100	100	100	97	92	97	
13,7	40	82	90	88	90	88	86	96	92	89	
14,2	54	74	99	92	92	95	98	98	97	89	
SZÍN-MAGYARÁZAT			90:	90–94 percentil		95:	95–100 percentil				



de ki nem vizsgált diákok vérnyomásértékei az évek során különbözőképpen alakultak, esetükben a RR emelkedése vagy csökkenése összefüggést mutatott mind az edzettséggel, mind a BMI alakulásával (nem gyógyszeres terápia).

A szűrővizsgálat során a specificitás: 0,998, Szenzitivitás: 0,83,

Pozitív prediktív érték hypertonia betegségre: 0,58, hozzátevé, hogy az álpozitív esetek között praehypertoniás, azaz további gondozást és ellenőrzést igénylő diákok is vannak.

Compliance: (1. táblázat)

1. táblázat: Hypertonia compliance, iskolai szűrővizsgálatot követően

Év	2012	2016
Szűrővizsgálaton részt vett	4980 fő	5800 fő
Vérnyomás-emelkedés miatt kiszűrtek száma	45 fő	53 fő
köztük obez	8 fő (18%)	13 fő (24%)
köztük túlsúlyos	13 fő (29%)	13 fő (24%)
túlsúlyos + obez együtt	21 fő (47%)	26 fő (49%)
Kivizsgáláson megjelent	26 fő (57%)	41 fő (77,4%)
Kivizsgálásra nem megy	19 fő (42,2%)	12 fő (22,6%)

A kiszűrtek közül a kezelőorvos csak minden harmadiknak (18 fő, 32%) javasolt ABPM-t és labor-

vizsgálatot, 6 (10%) esetben otthoni méréseket, és 9 (15%) esetben a rendelőben mért RR mérését elegendőnek ítélte. Kiszűrtek között volt 5 krónikus beteg is. Két szívbeteget és egy endokrin gondozott rendszeresen jár ellenőrzésre, a 2 ismert hypertoniás diák, viszont évek óta nem vettek részt gondozáson. 1 fő HT „ellen” gyógynövényes „kezelést” kap!! Eredményeink alátámasztják azt a nemzetközi tapasztalatot, hogy jól definiált páciens követés szükséges az egyes szűrővizsgálati helyek, a klinikusok és az alapellátás között (17).

2016, Elhízás és RR: BMI $\geq$ 97 pc: 325 diák. Közülük 15 főt (4,6%) szűrtünk ki magas RR miatt, a teljes populációra számítva ugyanez 0,91%. Tehát ötször nagyobb arányban érintettek az obez diákok az újonnan kiszűrtek között is.

Az oktatás rendjébe beépített, informatikai támogatással működő terheléses szűrővizsgálattal javult az együttműködő családok aránya (57% vs. 79%), lerövidült a magas RR kialakulása és felismerése között eltelt idő (2016-ban nincs 6–8 év RR emelkedés után diagnosztizált klinikai eset a korábbi 24%-kal szemben), lehetővé vált MHT kiszűrése is, valamint a hypertoniás diákok compliance-nek követése a hatékony terápia érdekében. A program csökkentette a következmények nélküli szűrővizsgálatok arányát.

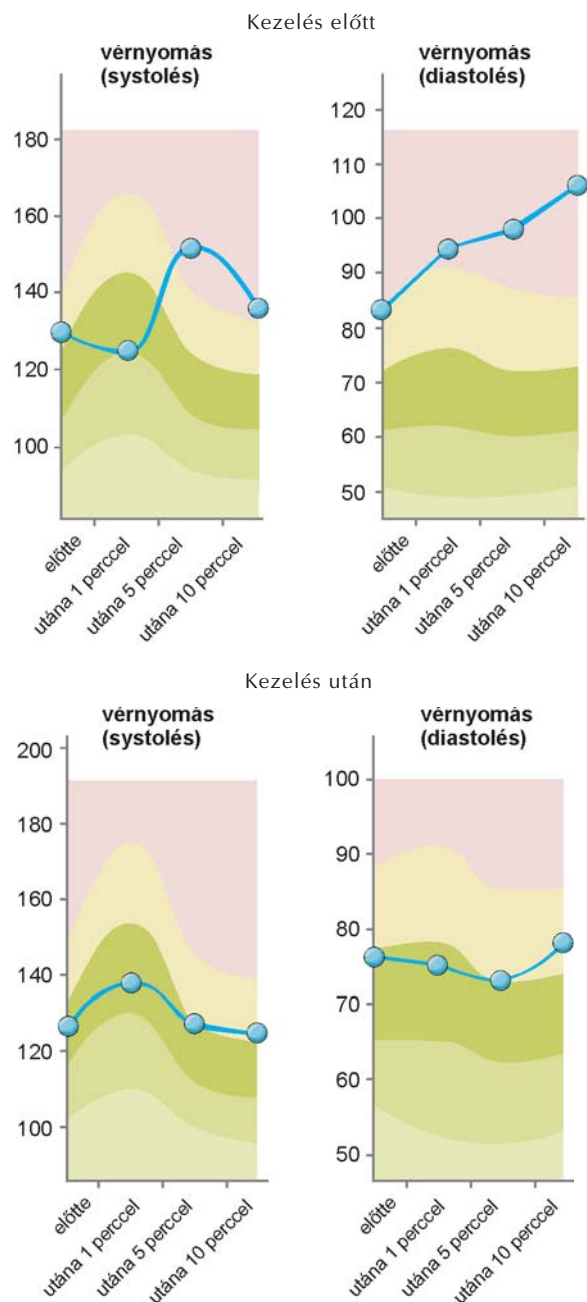
Primer CVD prevenció, komplex mozgás és szűrő program: Szignifikánsan javult a diákok izomereje minden korcsoportban. A 17–19 éves lányok kör-



3. ábra: Kezelt HT-s diák futásterhelése kezelés előtt és után. Az első grafikonon kezelés előtt, a másodikban kezelés utáni értékek. Hatékony kezelés hatására normalizálódtak mind a nyugalmi, mind a terhelési RR-értékek

12 éves kortól kezelt tartós hypertoniás leány 10 éves követése

Életkor év	BMI pc	Futás pc	0' SRR pc	1' SRR pc	5' SRR pc	10' SRR pc	0' DRR pc	1' DRR pc	5' DRR pc	10' DRR pc
8,2	74	78	98	96	84	46	99	92	17	58
8,7	80	80	94	89	80	87	91	89	85	68
9,2	85	53	60	97	74	64	99	93	92	60
9,7	85	41	98	97	98	76	99	98	97	94
10,2	79	25	50	29	64	80	92	89	65	84
10,7	89	37	96	54	91	93	91	68	87	95
11,2	89	34	87	24	100	99	95	98	100	100
11,7	84	32	90	42	100	98	95	89	98	85
12,2	85	9	100	90	99	90	86	77	98	77
12,7	85		94	kivizsgálás miatt nem fut			78			
13,2	72		69				68			
13,7	75		81	72	85	34	91	87	76	46
14,2	68		60	39	69	78	71	66	72	85
14,7	63		45	12	62	55	38	58	59	52
15,2	59		11	5	15	40	9	14	38	30
15,7	62		53	16	35	40	28	51	27	10
16,2	66		65	26	79	79	62	57	71	37
16,7	70									
17,2	62		81	34	95	71	73	73	98	98
SZÍN-MAGYARÁZAT			90:	90-94 percentil		95:	95-100 percentil			



méretei és a fiúk csípőkörfogata 1–3 cm-rel, a systolés és diastolés RR értékei 6–12 Hgmm-rel csökkentek, ami aktív felnőtt korokra jelentős CVD kockázat csökkenést prognosztizál (19), melyre hosszú távon is számíthatunk (8, 7).

Egészségtudatosság: A diákság (mind általános, mind középiskolában) 90–96%-a fontosnak tartja a napi testmozgást és a betegségek korai felismerését, anonim, kérdőíves felmérés szerint. Ez jó alap ahhoz, hogy ennek a generációnak később is élete része legyen a rendszeres mozgás, és rendszeresen részt vegyen szűrővizsgálatokon.

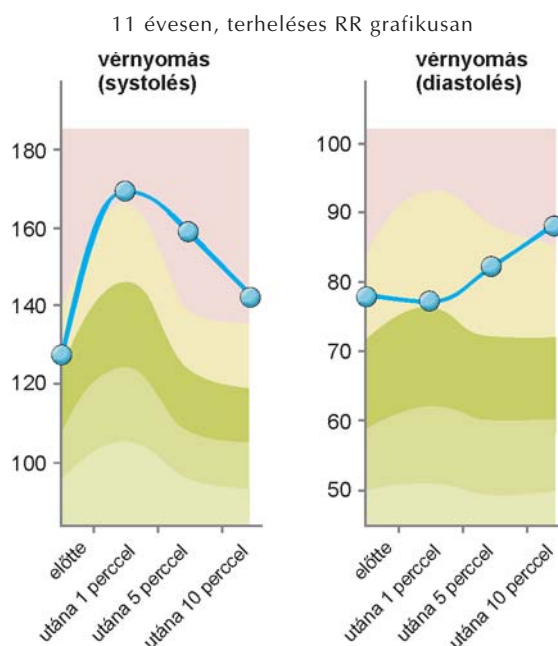
Megbeszélés

A gyermekkor előre jelezheti a felnőttkori HT-t. 5–7 éves korban mért akár egyetlen magas érték esetén 3,8–4,5-szer gyakrabban alakult ki HT 30 év után (9). Így az iskolában ismételt magasabbnak mért RR értékek még akkor is CVD kockázatot jeleznek, ha a rendelőben történő ellenőrzés során az normális. A későbbi tartós HT kialakulásában az életmód is jelentős szerepet játszik (8). A korai kezdet megfelelő kezelés nélkül fiatalabb korban vezethet súlyos szövődményekhez.



4. ábra: Rejtett, ún. „maszkolt” hypertonia (MHT) normál nyugalmi, emelkedett terhelés és restitúciós értékekkel, félévenként, táblázatban. MHT esetében a normál rendelési RR miatt nem derül ki a fokozott CVD kockázat.

Életkor év	BMI pc	Futás pc	Systolés (S) vérnyomás (RR)				Diastolés (D) vérnyomás (RR)			
			0' SRR pc	1' SRR pc	5' SRR pc	10' SRR pc	0' DRR pc	1' DRR pc	5' DRR pc	10' DRR pc
8,5	69	9	64	94	81	39	24	87	85	24
9,0	81					69				
9,5	77	23	55	39	87	74	67	27	32	38
10,0	81	9	49	91	26	62	90	91	95	42
10,5	82		86	81	95	100	87	62	89	93
11,0	87		81	99	100	100	97	90	77	94
SZÍN-MAGYARÁZAT			90:	90-94 percentil		95:	95-100 percentil			



Ennek ellenére a gyermekkori HT *aluldiagnosztizált*, felismerése problematikus, részben a vérnyomás változékonysága, a percentilhez kötött határértékek, a maszkolt hypertonia (MHT), a fehérköpeny hypertonia (WCHT) bonyolultabb klasszifikációja miatt, részben amiatt, hogy a rutin vizitek során csak esetlegesen történik RR-mérés (18). Egy 2008-as USA kutatás szerint a betegvizsgálatok 35%-ban történt RR ellenőrzés (19, 20). Ha magas értéket mérnek, akkor sem történik célzott kivizsgálás a hypertóniás gyerekek 75%, a preHT 90%-ánál (21). Hazai adatok nem ismertek, de kutatásunk során hasonló tendenciát tapasztaltunk. 25 fő kiszűrt és igazolt hypertóniás diák futátesztjeinek retrospektív elemzése szerint, 6 főnek (24%), a diagnózis pillanatában már 6–8 éve magas RR értékei voltak.

A *vérnyomás-emelkedés értékelésének diagnosztikai buktatói* a CVD és a stroke-prevenció az egészséges életmód mellett, a magas RR korai felismerésén és kezelésén alapul (22). A korai diagnózis, valamint a rendszeres monitorozás elengedhetetlen a terápiás cél eléréséhez. Bár hagyományosan a magas vérnyomás diagnózisa az orvosi rendelőben mért vérnyomás értékekhez kötődik, de kutatások alapján RR-mérés „arany standardja”-nak egyre többen az ABPM-t tekintik (Dublin outcome study, az IDACO adatbázis, az Ohasama study), mert az szorosabb prediktora a (CV) és agyér-történekeknek, mint a klinikai mérések. Mindemellett alkalmas a (WCHT) és a (MHT) pontos elkülönítésére is (17). A hazai protokoll szerint is a rendelőn kívüli mérések CVD prediktív értéke jobb (23), az ABPM

reprodukálható, és alkalmas a gyermekkori HT diagnózisának felállítására (24).

A *magas RR* gyermekkorban 2–5% közötti és növekszik az elhízott gyermekek arányának növekedésével (1), progressziójában vagy regressziójában az életmód jelentős szerepet játszik (8). Az esszenciális HT progressziója a cardialis output növekedésével, azaz a praehypertóniával kezdődik, majd a vascularis rezisztencia fokozódásával kialakul a korai HT, ezt a tartós HT követi. Az egyes szakaszok 10–20 év után követik egymást, így megfelelő kezelés hiányában akár már 40 éves korra a komplikált HT, azaz a célszerv-károsodások, AMI, stroke következhetnek (25).

A *WCHT* kivizsgálása során akár 60%-ban is azt találták, hogy nem igényel kezelést, bár gyermekkorban lehet a WCHT a preHT egyik típusa is, ami megnövekedett bal kamra (BK) izomtömeggel járhat és progrediálhat tartós hypertóniává (26, 27).

A *preHT* életmód-változtatással jelentősen befolyásolható (8), önálló CVD rizikófaktor (28).

A *MHT* (a WHT ellentéte) normál rendelési értékek ellenére valódi hypertonia betegséget jelent, tartós HT-hoz, célszerv károsodásokhoz vezethet (29, 27). A MHT diagnosztikája továbbra is kihívást jelent a gyermekgyógyászok számára, mert nem ismert olyan predikciós lehetőség vagy szűrővizsgálat, amely beazonosítaná az érintetteket (29, 10). Ennek a hiánynak a pótlását is megcélzottuk a bemutatott modellel.

A *terheléses vizsgálatok* terjedését az is indokolja, hogy a fizikai terhelés hamarabb jelzi a rendellenes szív- és érrendszeri reakciót. Ezek mérése és ér-



tékelése számos információt nyújt a későbbi sport teljesítmény vagy a CVD tekintetében. A diagnosztika mellett egyre több figyelem fordul a terheléses vizsgálatok prognosztikai jelentőségére (30, 10) mind a terheléses, mind a restitúciós RR-változások tekintetében.

Ahogy a rendelői RR-mérés hibás besoroláshoz vezethet a WCHT vagy a MHT esetében, vagy a preHT beazonosításában, úgy szűrővizsgálatokban is szükséges a napi környezeti hatások, hétköznapi terhelések figyelembe vétele (31).

A terheléses szűrővizsgálat során mért, emelkedett RR értékek jelenthetnek valódi HT betegséget vagy kockázati csoportba tartozást. A specificitás és szenzitivitás függ a cut-off pont megválasztásától, ezek elemzése folyamatban van.

A HT diagnózis felállításához vagy elvetéséhez, a megfelelő életmódi vagy gyógyszeres kezelés kiválasztásához klinikai protokoll szerinti kivizsgálást tartunk szükségesnek.

Fit-test.hu, webes felület:

A diákok számszerűen, infografikával és szöveges magyarázattal, webes felületen nézhetik meg saját edzettségi és egészség eredményeiket. Ha indokolt, életmód-tanácsot vagy további vizsgálatra is javaslatot kapnak. A gyermek eredményein keresztül ismeretek átadását céloztuk meg a szülők felé is.

Az egészségügyi alap- és a szakellátás ugyanezen az informatikai rendszeren keresztül láthatja eredményeket az értékelést segítő percentil értékekkel és grafikonokkal, a pontos diagnózis érdekében.

A rendszeres és rendszerszintű, multidiszciplináris szűrővizsgálat, egyenlő hozzáféréssel, felhívhatja a figyelmet a vérnyomás, kóros soványság és túlsúly szűrésén túl, az általános erőnlét romlására vagy légúti, vérképző szervi, hormonális, cardialis vagy vesebetegségekre. Az iskolai szűrővizsgálatok és a testnevelés órai felmérések során számos

olyan információ kerülhet felszínre, mely hozzásegítheti a klinikust vagy az alapellátót a helyes diagnózis és terápia meghatározásához, a diákságot pedig egyenlőbb esélyekkel, az egészséges felnőtté váláshoz.

Következtetés

Az eredmények nemzetközi referenciák tükrében is igazolják a mindennapos testnevelés, mint iskolai mozgásprogram, és a terhelés, mint szűrővizsgálat együttes alkalmazásának létjogosultságát, az iskolás populáció CVD prevenciójában, szinergikus hatásukat az elhízás, a vérnyomás és az egészség motiváció területein.

Modellünk azt mutatja, hogy szükségesek jól definiált és követett betegutak a szűrővizsgálatról a definitív ellátáson keresztül az utóellenőrzésig, amiben a jelenleginél hatékonyabb szerepe lehet az iskolaegészségügynek és az elemző, információ továbbító informatikának. Az alap- és a szakellátást összekötő, a betegutakat jól szabályozó rendszer széleskörű kiterjesztése indokolt.

A rendelkezésünkre álló kivételes adatbázis és az érintett generáció egészségi állapotának későbbi követése hozzájárulhat ahhoz, hogy megismerjük a fiatalkori terheléses vizsgálatok egyedi mintázatainak okait és jelentőségét.

Köszönetnyilvánítás:

Köszönet illeti mindazokat, akik szakmai munkájukkal, támogatásukkal lehetővé tették program 13 éves folyamatos és eredményes működését: Lázár János, Almási István, Dr. Kallai Árpád, Dr. Szűts Péter, Prof. Dr. Varró András, Prof. Dr. Tóth Miklós, Prof. Dr. Mészner Zsófia, Balázs József, Gaizer Tamás, Bálint Gabriella, a hódmezővásárhelyi iskola-védőnők és testnevelők közössége.

Summary

Hypertension of many faces. New approach school screening as a cardiovascular prevention model

Katalin Havasi et al, Csongrad County Health Care Centers Hódmezővásárhely-Makó

Objective: Evaluation of the results of 2 hour extra PE / week and a connected, new screening approach as a complex prevention model after 10 years.

Method: Semi-annual measurement of anthropometry, fitness, heart rate and blood pressure during exertion, multivariate statistical and individual evaluation of 13 199 pupils based on 55 000 measuring series.

Results:

1. The screening „stress test” at PE classes were found to be suitable for the early recognition of pre-, masked- and sustained hypertension, thereafter for compliance follow-up

2. Comparison of results before the programme and 10 years after introduction predicts considerable CVD risk reduction.

3. New feature is the analytical software for web-based information for all stakeholders (fit-test.hu)

Conclusion: The complex and low-budget school-based method introduced here seems to be a promising opportunity for the reduction of CVD morbidity and mortality later, at adult age.

KEYWORDS cardiovascular disease (CVD), school-based prevention, masked (M) hypertension (HT), screening stress test



Irodalom

- Lawes CMM, et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* (London, England) 2008; 371:1513-8.
- Collaboration, G.B. of M.R.F. for C.D. et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet* 2016; 0:634-647.
- KSH. 2.8.1. Egészségi állapot (2003–2016). Available at: http://www.ksh.hu/thm/2/ind2_8_1.html. (Accessed: 8th September 2017)
- Halálzási és Megbetegedési Mutatók Információs Rendszere (HaMIR), Országos Tisztifőorvosi Hivatal, 2016.
- Celermajer DS, Ayer JGJ. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart* (British Cardiac Society) 2006; 92:1701-1706.
- Páll D, et al. Factors influencing adolescent blood pressure: The debrecen hypertension study. *Kidney Blood Press. Res.* 2011; 34:188-195.
- National Heart, Lung, and B. I. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128: S213-S256.
- Kelly, R. K. et al. Factors Affecting Tracking of Blood Pressure from Childhood to Adulthood: The Childhood Determinants of Adult Health Study. *J. Pediatr.* 2015; 167:1422-1428.
- Sharabi Y. et al. Reproducibility of exaggerated blood pressure response to exercise in healthy patients. *American Heart Journal* 2001; 141:1014-1017.
- Sieira MC, Ricart AO, Estrany RS. Blood pressure response to exercise testing. *Apunt. Med Esport* 2010; 45:191-200.
- MHT. A Hypertoniabetegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei, 2009.
- Zsakai A, Bodzsar EB. The 2nd Hungarian National Growth Study (2003-2006). *Ann. Hum. Biol.* 2012; 39:516-25.
- Joubert K et al. Az országos longitudinális gyermeknövekedés-vizsgálat. 2006.
- Havasi K, Katoma M. Schoolchildren's cardiovascular response for load during PE classes and it's practical significans Testnevelés órai terhelésre adott cardiovascularis válasz populációs szintű elemzése és gyakorlati jelentősége. *Gyermekegyógyászat* 2015; 66: 24-28.
- Farah R, Shurtz-Swirski R, Nicola M. High blood pressure response to stress ergometry could predict future hypertension. *Eur J Intern Med* 2009; 20:366-368.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) - NHLBI, NIH. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/hypertension-jnc-7>. (Accessed: 9th July 2017)
- Schwartz CL, McManus RJ. What is the evidence base for diagnosing hypertension and for subsequent blood pressure treatment targets in the prevention of cardiovascular disease? *BMC Med.* 2015; 13.
- Ashish Banker MG-M, Childhood PSR: Hypertension A Review Open Access Journals. *J. Hypertens. Cit. Bank A, Gupta-Malhotra M, Syamasundar Rao P Child. Hypertens. A Rev. J Hypertens* 2128. doi10.4172/2167-1095.1000128 (2013).
- Shapiro DJ, Hersh AL, Cabana MD, Sutherland SM, Patel AL. Hypertension screening during ambulatory pediatric visits in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2012; 130:604-610.
- Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990; 112:161-166.
- Hansen M, Gunn P, Kaelber D. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *Jama* 2007; 298:874-879.
- Schwartz CL, McManus RJ. What is the evidence base for diagnosing hypertension and for subsequent blood pressure treatment targets in the prevention of cardiovascular disease? *BMC Medicine* 2015; 13.
- Kiss I. HN guideline A hypertoniabetegség ellátása A Magyar Hypertonia Társaság Szakmai Irányelvei. *Hypertonia és Nephrol.* 2015.
- Reusz GS, Hóbor M, Tulassay T, Sallay P, Miltényi M. 24 Hour Blood Pressure Monitoring in Healthy and Hypertensive Children. *Arch. Dis. Child.* 1994; 70:90-4.
- Madhur MS, Riaz K, Dreisbach AW, D. G. H. Hypertension: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 2014.
- Kavey REW, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White Coat Hypertension in Childhood: Evidence for End- Organ Effect. *Journal of Pediatrics* 2007; 150:491-497.
- Tientcheu D. et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: Analysis from the Dallas Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 66:2159-2169.
- Qureshi AL, Suri MFK, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke* 2005; 36:1859-1863.
- Diaz KM, et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of masked hypertension in a population-based sample of African Americans: The Jackson heart study. *American Journal of Hypertension* 2015; 28:900-908.
- Ellestad M. H. Stress Testing, Principles and Practice. Oxford University Press, 2003.
- Daida H, Allison TG, Squires RW, Miller TD, Gau GT. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. *Mayo Clinic proceedings.* Mayo Clinic 1996; 71:445-452.

Útavaló tudnivaló

- A felnőttkori magas vérnyomás gyakran gyermekkorból ered, emelkedik az érintettek száma, a tendencia megfordításához új megoldások is kellenek.
- Az iskolai, kötelező mozgás óraszámának tartós emelése jó hatással van az edzettségen túl a testarányokra, csökkentheti a populáció vérnyomását, ami jelentős későbbi CVD kockázatcsökkenést prognosztizál.
- A HT, a MHT, a PreHT és a rossz compliance is jelentős CVD kockázati tényező, melyek szűrésére új, ígéretes lehetőség az iskolai terheléses szűrővizsgálat.

Tesztkérdések

1. Melyik NEM igaz gyermekkorban?

- A fehérköpeny-hypertonia is lehet praehypertonia
- A maszkolt hypertonia valódi hypertonia
- A praehypertonia is CVD rizikófaktor
- Nem megbízható az ABPM eredménye
- A hypertoniabetegség aluldiagnosztizált.

2. Melyik régióban magas évtizedek óta a populáció vérnyomása?

- Észak Amerikában
- Nyugat-Európában
- Afrikában
- Kelet-, Közép-Európában
- Indiában

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

POSZTGRADUÁLIS GYERMEK-GASZTROENTEROLÓGIAI TANFOLYAM

Kreditpontos továbbképzés házi gyermekorvosok, gyermekorvosok, gyermek-gasztroenterológusok részére.

2018. január 26 – 27.

Kecskemét, Four Points by Sheraton

Kecskeméten 2018. január 26-27-én kerül megrendezésre a Posztgraduális Gyermek-gasztroenterológiai Tanfolyam (FIGYEGAMU V.), mely egy 5 éves képzés első állomása. A gyermek-gasztroenterológia és -hepatológia területét 5 részre osztottuk fel, melyből évente egy szeletet járunk körbe. A tanfolyam a házi gyermekorvosok, gyermekorvosok, gyermek-gasztroenterológusok és gasztroenterológusok számára akkreditált, melynek pontértéke 32 kreditpont.

Várunk mindenkit interaktív tudással és szeretettel.

Dr. Veres Gábor, az MGYGT elnöke és Dr. Póta György, a HGYE elnöke



2018. JANUÁR 26. PÉNTEK

9.00 – 9.30	Dr. Tömök András, egyetemi adjunktus, PhD Eosinophil enteropathiák és az ételallergia a klinikus szemszögéből
9.30 – 10.00	Dr. Szentannay Judit, házi gyermekorvos Eosinophil enteropathiák és az ételallergia a háziorvos szemszögéből
10.00 – 10.30	Dr. Nemes Eva, egyetemi docens, PhD Eosinophil enteropathiák és az ételallergia immunológiai szemszögéből
10.30 – 11.00	Kávészünet
11.00 – 11.30	Dr. Decsi Tamás, egyetemi tanár, az MTA doktora A beteg gyermek táplálása
11.30 – 12.00	Dr. Zsdegh Petra, egyetemi tanársegéd, PhD Anyagcsere-betegségek gasztroenterológiai vonatkozása a háziorvosi gyakorlatban
12.30 – 13.00	Dr. Major János, adjunktus Ciklikus hányás szindróma
13.00 – 14.00	Ebédészünet
14.00 – 14.30	Dr. Balla György, egyetemi tanár, akadémikus A koraszülöttek táplálása: egészséges és kóros állapotban.
14.30 – 15.00	Dr. Kovács Ákos, neonatológus, házi gyermekorvos A koraszülöttek gondozása, táplálása a háziorvosi gyakorlatban
15.00 – 15.30	Dr. Arató András, egyetemi tanár, az MTA doktora Intestinalis immunológiával és a mikrobiommal kapcsolatos újdonságok
15.30 – 16.00	Kávészünet
16.00 – 16.30	Dr. Dezsőfi Antal, egyetemi docens, PhD NAFLD (nem alkoholos zsírmáj) jellemzői
16.30 – 17.00	Dr. Kriván Gergely, egyetemi docens, PhD CMV hepatitis
17.00 – 17.30	Dr. Szabó Dolóresz, szakorvosjelölt, PhD Hogyan kezeljük az ascitist?
17.30 – 18.00	Dr. Áltorjai Péter, házi gyermekorvos Kronikus májbeteg-gyermekek gondozása a házi gyermekorvos szemszögéből

2018. JANUÁR 27. SZOMBAT

9.00 – 9.30	Dr. Hegyi Péter, egyetemi tanár, az MTA doktora Pancreas működése egészséges- és kóros állapotban
9.30 – 10.00	Dr. László Natália, klinikai főorvos, PhD Acut pancreatitis: újabb ismeretek a kórházban dolgozók és a háziorvosok számára
10.00 – 10.30	Dr. Párnicsky Andrea, szakorvosjelölt, PhD Hereditár pancreatitis: kit szűrünk és mikor?
10.30 – 11.00	Kávészünet
11.00 – 11.30	Dr. Kun Renáta, házi gyermekorvos Biológiai terápiát kapó gyermekek a háziorvosi ellátásban
11.30 – 12.00	Dr. Veres Gábor, egyetemi tanár, az MTA doktora Ritka enteropathiák klinikai- és szövettani jellemzői
12.30 – 13.00	Dr. Gárdos László, főorvos Laktóz intolerancia az orvos- és a családi pótlék szemszögéből
13.00 – 14.00	Ebédészünet
14.00 – 14.30	Dr. Kovács Márta, főorvos, PhD GOR és GORB: klinikai és háziorvosi tudnivalói
14.30 – 15.00	Dr. Balogh Márta, főorvos Achalasia tünettana és differenciáldiagnosztikája
15.00 – 15.30	Dr. Sasi-Szabó László, egyetemi tanársegéd Reflux és achalasia sebészete
15.30 – 16.00	Kávészünet
16.00 – 16.30	Dr. Guthy Ildikó, főorvos Henoch-Schönlein purpura és egyéb vasculitisek
16.30 – 17.00	Dr. Csoszánzki Noémi, klinikai szakorvos Helicobacter pylori és egyéb okai a gyermekkori fekélyn



Eosinophil granulomatosis polyangitisszel (EGPA): esetismertetés

**Gács Éva dr.¹, Uhreczky Gábor dr.¹, Tóth G. Ágnes dr.¹,
†Stéger Gabriella dr.¹, Noll Judit dr.², Szabó László dr.^{1,3}**

¹ Belgyógyászat-Pulmonológiai Osztály, Heim Pál Gyermekkorház, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

² Bőrgyógyászat, Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak (Igazgató: Kázmér Tibor dr.)

³ Családgondozási Módszertani Tanszék, Egészségtudományi Kar, Semmelweis Egyetem, Budapest (Dékán: Nagy Zoltán Zsolt dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Gács Éva dr.

1089 Budapest, Üllői út 86.

e-mail: evagacs@hotmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az eosinophil granulomatosis polyangitisszel – korábban Churg–Strauss-szindróma – az anti-neutrophil cytoplasmaticus antitest (ANCA) – asszociált vasculitis csoportba tartozó ritka betegség, kezdete többnyire 25–50 éves kor közötti életkorra tehető. Gyermekkori esetek szórványosan fordulnak elő, diagnózisuk nehéz. Ismertett, 11 éves betegünkönél is több hónapos megfigyelés után, a jellemző tünetek kibontakozásával bizonyosodott be a diagnózis. A kis esetszám miatt nagyon kevés a tapasztalat az új terápiás eljárások hatásfokának és a prognózis megítélésében is.

KULCSSZAVAK eosinophil granulomatosis polyangitisszel, Churg–Strauss-szindróma, szteroidterápia, immunszuppresszió

Esetismertetés

A 2004-ben született fiúgyermeknek 9 éves korig jelentős betegsége nem volt.

Szórványosan észlelt köhögéses panaszai 2013-ban kezdődtek, majd a mind gyakoribb tünetek mellett nehézlégzések is jelentkeztek. Emiatt több alkalommal vizsgálták pulmonológiai szakrendelésen, 2014-ben allergiás bőrpróbákkal penészgomba, fűkeverék, parlagfű, búza pozitívitás iga-

zolódott. Váltott antiasztmatikus kezelés mellett (salmeterol/fluticasone, formoterol/budesonide, fluticasone, montelukast, diaphyllin, valamint homeopátiás szerek) nem volt érdemi javulás: a purulens köpetürítéssel járó köhögéses panaszok nagyon gyakran visszatértek, légzése a köhögési rohamok során nehezített volt, mellkasi fájdalomról is beszámolt. Purulens orrváladék, gátolt orrlégzés, horkolás egészítette ki a tünetegyüttest. Gyakori panaszai miatt háziorvosa több alkalommal



1. ábra: Granulomatosis elváltozás a lábháton



1. ábra: Granulomatosis elváltozás az Achilles-tájékon



3. ábra: Granulomatosis elváltozások az ujjakon

kért laboratóriumi vizsgálatokat, ezekben jelentős eosinophilia mutatkozott.

2015. júniusban jelentkeztek először bőrtünetek: a kertben játszott, majd mindkét kézfejen éles szélű erythemás plakk alakult ki. Később vesiculák, bullák jelentek meg, egy hét múlva az Achilles-inak felett is hasonló tünetek voltak megfigyelhetők (1., 2., 3. ábra). Ezeket az anamnézis és az ismert allergia miatt eleinte fito-fotodermatosisnak tartották, majd a továbbra is fennálló, sőt progrediáló bőrtünetek miatt szisztémás szteroidterápiát terveztek, háziorvosa azonban a komplex tünetek kivizsgálása céljából inkább osztályunkra utalta.

Felvételkor a fent leírt bőrtünetek mellett részben irritatív, részben produktív köhögést észleltünk, a tüdők felett durva hurutos zörejeket hallottunk, orrlégzése gátolt volt. Arcüreg-CT pansinusitist és polyposist igazolt, laboratóriumi eredményeiből 55% eosinophilia emelhető ki. Légzésfunkciós vizsgálat során FEV1 a kell érték 30%-a volt, mellkasfelvételen érdemi eltérést nem láttunk. Éjszakánként nehezen csillapítható köhögési rohamok jelentek meg, köpete időnként véresen festett volt, fej- és fülfájásról panaszkodott. Nagy dózisú inhalatív szteroidterápia és parenteralis antibiotikus kezelés hatására állapota javulni kezdett.

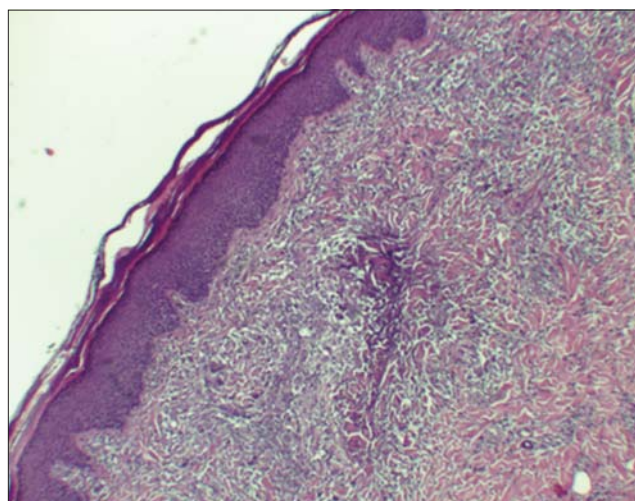
A korábbi és jelen vizsgálati eredmények, a tünetek, az addigi kórtörténet és kórlefolyás alapján allergiás bronchopulmonalis aspergillosis gyanúja merült fel, ezért a bőrbiopsziát követően szisztémás szteroid terápiát kezdtünk 1 mg/tskg adagban. Emellett köhögése jelentősen mérséklődött, légzésfunkciós értékei javultak, az eosinophilia megszűnt, bőrtünetei is lassú javulást mutattak. Mellkas-CT definitív bronchiectasiát nem igazolt, a jobb középső lebenyben tágabb hörgők voltak láthatók. Köpettenyésztés csak vegyes flórát mutatott, verejték CI vizsgálat negatív eredményt adott. FESS (functional endoscopic sinus surgery) műtétet tervezünk a polyposis miatt, erre azonban a gyorsan javuló sinuskép miatt nem került sor. A később megkapott specifikus IgE eredmény a felmerült allergiás bronchopulmonalis aspergillosis gyanúját nem támasztotta alá. Ezt követően kaptuk meg a bőrbiopszia eredményét: a leírt granuloma annulare – bőrgyógyászati konzílium szerint – megfelelt az

észlelt bőrtüneteknek, ám semmiféle összefüggést nem találtunk a légúti tünetekkel és a laboratóriumi eredményekkel.

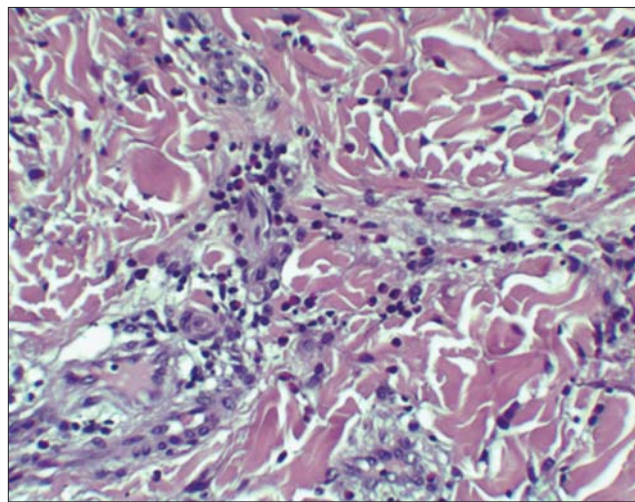
A szisztémás szteroid adagját fokozatosan csökkentettük, majd elhagytuk, azonban tünetei visszatértek. A későbbiekben a nehézlégzések ritkulását és a terhelhetőség javulását magas dózisú kombinált inhalatív antiasztmatikus terápia mellett is csak szisztémás szteroid változó adagjai mellett lehetett elérni, az adagok csökkentése után röviddel panaszai újra jelentkeztek. Állapotromlások miatt több alkalommal került osztályos felvételre.

A légúti tünetek mellett 2016 tavasztól többször panaszkodott szédülésre, fokozott nyáltermelésre, majd újra granulomatosus bőrtünetek jelentek meg a korábbival megegyező lokalizációban. További vizsgálatokat, ismételt bőrbiopsziát terveztünk, amikor facialis paresis miatt ismételt felvételre került.

Az új tünetekkel kiegészült klinikai kép és az anamnézis alapján – figyelembe véve az Amerikai Rheumatológus Társaság diagnosztikus kritériuma-



4. ábra: Bőr szövettani metszete HE festéssel: hyperkeratosis és granuloma



5. ábra: Bőr szövettani metszete HE festéssel: perivascularis infiltráció, eosinophil sejtek, óriássejt

1. táblázat: EGPA diagnosztikus kritériumok

1. asthma
2. eosinophilia 10% felett
3. mononeuropathia vagy polyneuropathia
4. migráló tüdőinfiltrátumok
5. paranasalis sinus betegség
6. biopsziával igazolt extravascularis eosinophilia



it (1. táblázat), EGPA diagnózisát állítottuk fel, az újabb bőrbiopszia során nyert minta szövettani vizsgálata a diagnózist megerősítette (4., 5. ábra). Renalis, kardialis, központi idegrendszeri érintettséget nem találtunk, gastrointestinalis tünete a diagnózis felállítását megelőző hetekben volt (hányinger, epigastriális fájdalom, 1–1 hányás formájában), hasi ultrahang vizsgálata negatív volt. Tartós szteroid terápia mellett panaszmentessé vált, a kezdő – napi 1 mg/tskg (40 mg) – dózist a remisszió után fokozatosan csökkentve értük el a napi 8 mg adagot. A gyermek panaszmentes, jól terhelhető volt, kontrollok során – labor, kardiológia, hasi UH – nem találtunk eltérést. A fenntartó dózis elérése utáni 3. hónapban jelentkezett újra köhögés, fáradékonyság, terhelés során nehezített légzés. A laborértékekben az emelkedett eosinophil szám (10%) induló exacerbációra utalt, ezért kezelését Metothrexate adásával egészítettük ki (dózis: heti 8 tabl. = 2,5 mg). Az állapotjavulást elérve a szteroid dózist redukáltuk a mellékhatások csökkentése érdekében, de napi 4 mg mellett újra tünetek jelentkeztek.

Jelenleg állapota egyensúlyban van (a cikk írását megelőző hat hétben a szteroid dózisa 6 és 4 mg kétnaponta váltva, heti 20 mg methotrexat egy napon beadva), jól terhelhető, laborértékekben (máj-funkció, OGTT, eo-szám, We, vesefunkció), kardiológiai vizsgálat és hasi ultrahang nem mutat eltérést. Továbbra is havonta ellenőrizzük.

Történet

A betegséget először 1951-ben írta le *Dr. Jacob Churg* és *Dr. Lotte Strauss*, mint asthma, eosinophilia és több szerven előforduló vasculitis együttes jelenlétét (1). A vasculitis csoport némenklatúrájának 2012-ben történt módosítása után a szindróma az EGPA nevet kapta: eosinophilia granulomatosis polyangitisszel (2). EGPA sokban hasonlít a polyarterteritis nodosa és a granulomatosis polyangiitisszel járó képre, ezektől azonban a nagyszámú eosinophil sejt jelenléte különbözteti meg.

Gyakoriság

A betegség felnőtt betegekbe becsült incidenciája 0,9–1,2/millió, prevalenciája 11–14 eset/millió (3). Kezdeté típusosan a 25–50 éves életkorra tehető, de igen ritkán, gyermekkorban is felléphet. A gyermekkori esetszámot nehéz becsülni, 1999-ig mindössze tíz esetet közöltek. Az azt követő években ez a szám növekedett, részben a diagnosztikus lehetőségek javulása és a betegségekre irányuló nagyobb figyelem miatt, de nem kizárható a valódi

esetszám-növekedés környezeti okok, esetleg gyógyszerhatás miatt (4). A Great Ormond Hospital összefoglalójában 1990–2014 között 13 gyermek esetét elemzik, egy 2013-ban közölt, a Medline adatain alapuló felmérés 33 gyermek esetét gyűjtötte össze (5). Hazai szakirodalomban nem találtunk közlést gyermekkori Churg–Strauss-betegségről.

Etiológia

Etiológiája ismeretlen, feltehetően autoimmun mechanizmus talaján jön létre. Minden bizonnyal az aktivált eosinophil sejtek által kibocsátott enzimek (toxikus proteinek) okoznak károsodást a vascularis és perivascularis szövetekben. A tartósan fennálló vér és szöveti eosinophilia chemokinek, mint például az eotaxin -3 következménye (5).

Genetika és környezeti faktorok: az eddigi kutatások eredménye szerint a HLA-DRB4 gén járhat együtt a betegség kialakulásának fokozott kockázatával (4). Több alkalommal felmerült exogén tényezők szerepe is, mint infekciók, védőoltások, gyógyszerek – makrolid antibiotikumok, leukotrién-antagonista –, ez a feltételezés azonban máig nem igazolódott.

Diagnózis

Általában elfogadott az Amerikai Rheumatológiai Társaság diagnosztikus kritérium rendszere: amennyiben az 1. táblázatban felsorolt hat tényezőből 4 teljesül, EGPA diagnózisa kimondható. Ennek szenzitivitása 85%, specificitása 99,7% (6).

Laboratórium. A betegségnek nincs egyértelmű laboratóriumi jellemzője, minden betegnél kimutatható az extrém magas eosinophil szám, ez kezelt betegekben a betegség aktivitását is jelzi. Süllyedés lehet gyorsult az aktív szakaszokban. Annak ellenére, hogy a betegség az ANCA-asszociált vasculitis csoportba sorolható, az antineutrophil cytoplasmaticus antitest meghatározás nem mindig segít a diagnózis felállításában: pozitívítás csak a felnőtt betegek mintegy 30–40 százalékában van jelen. Gyermekkorban az eddigi adatok szerint még kisebb ez az arány (3).

A laboratóriumi diagnosztikai bizonytalanságok miatt új biomarkerekkel végzett vizsgálatok folyamatban vannak, ezek között ígéretesnek tűnik az eotaxin-3 (5).

Tünetek. A betegség lefolyására 3, egymást részben átfedő szakasz jellemző. A prodromális szak – asthma, allergiás rhinitis, sinusitis – évekkel megelőzheti az eosinophil szöveti infiltráció fázisát. Eosinophil infiltráció a tüdőben, szívművekben is jelentkezhet. Végül a szisztémás vasculitis fázis-



ban nekrotizáló vasculitis következtében lépnek fel perifériás ideg, bőr és vesetünetek, de a betegség minden szervrendszert érinthet. Több leírás próbált különbséget tenni a felnőtt- és gyermekkori betegség szervi manifesztációi között, a kis esetszám miatt ezek eredménye változó. Leginkább neuropathia és myalgia ritkább, a kardiális szövődények gyakoribb előfordulására lehet számítani gyermekkorban (7).

Patológia. Az EGPA jellemző szövettana a szöveti eosinophilia, granuloma képződés és nekrotizáló vasculitis együttesét foglalja magában. A granulomák jellemzően extravascularisak, nekrotikus eosinophil anyagot tartalmaznak, amelyet lymphocyták, epitheloid sejtek és többmagvú óriássejtek vesznek körül (1, 6). Ezen elváltozások elsősorban a tüdőben jellemzőek, a szívben többnyire endomyocardialis és pericardialis eosinophil infiltráció és néha a koszorúerek vasculitise látható. A gastrointestinalis érintettség eosinophil gastroenteritis képében jelenik meg, egyes esetekben a mesenterialis erek gyulladása bélhalált okoz. Ezzel szemben a vesében inkább fokális glomerulonephritis áll fenn.

Esetünkben a bőrbioptia során látott szöveti eosinophilia támasztotta alá a diagnózist (5. ábra).

Terápia és prognózis

A prognózist az „öt faktor-score” segítségével becsülhetjük meg, ugyanezen pontszám nyújt segítséget a kezdeti terápia eldöntésében. Rossz prognózist jelez, és ezért agresszív kezdeti terápiát indokol a napi 1 g feletti proteinuria, a szérum-kreatinin 1,58 mg/ dl feletti értéke, cardiomyopathia, gastrointestinalis vagy központi idegrendszeri érintettség.

Ha egyik eset sem áll fenn, a kezelés alapköve a szisztémás szteroidkezelés, amelyet a remisszió eléréséig, általában 6–12 hétig 1 mg/kg/nap adagban kell folytatni, majd 8–10 mg/nap fenntartó dózisban minimum egy évig. Egyéb esetekben a glukokortikoid terápiát ki kell egészíteni immun-

szuppresszív szerekkel (7, 8). Egyes szerzők azonban – kiterjesztve a fenti ajánlást – azoknál is kombinált terápiát javasolnak elsőként, akiknél perifériás neuropathia, eosinophil alveolitis vagy alveolaris haemorrhagia észlelhető (9). Az alacsony kockázatú csoportban a betegek több mint 90%-ánál remisszió érhető el, azonban 35%-ban a dózis csökkentésekor – mint esetünkben is – relapszus következik be. Egyéb terápiás lehetőségek, mint magas dózisú immunoglobulinok, interferon- α , IL5-antagonista terápia eddig nem voltak meggyőző eredményűek. Szteroidrezisztens felnőtt EGPA betegekben kedvező terápiás hatást írtak le mepolizumab, illetve rituximab alkalmazásával, ezek a vizsgálatok azonban kis esetszámúak (10, 11). Omalizumab sikeres alkalmazásáról egy gyermekkori esetben számoltak be (12).

A 150 felnőtt beteg adatait összesítő elemzésben az 5, illetve 10 éves túlélés 97 és 89% volt (9), a betegség szervi tünetei azonban (kardiális tünetek, krónikus neuropathia) kedvezőtlenül befolyásolják a betegek életminőségét, valamint az immun-suppresszív terápia rosszindulatú betegségek, infekciók kialakulásának kedvez. Ismerve a hosszú szteroidterápia gyakori mellékhatásait (osteoporosis, cataracta, diabetes), sürgető az új kezelési stratégiák kutatása.

A gyermekkori betegség prognózisa a kis esetszám miatt nehezen jósolható, a 33 beteg összefoglaló közleményében (5) azt olvashatjuk, hogy 7 beteget veszítettek el, zömében kardiális szövődények miatt. A gyermekkori eseteket leíró közlemények egyetértenek abban, hogy a korai diagnózis és terápia a mortalitás csökkentése miatt fontos, azonban ennek számszerű kifejezése nehéz.

Köszönetnyilvánítás

A diagnosztikus munkát és a gyermek gondozását, utánkövetését sok kollégám segítette és segíti: Dr. Müller Brigitta, Dr. Mateisz Lénárd, Dr. Tinku Dóra, Dr. Sultész Mónika, Dr. Rosdy Beáta, Dr. Szabó Huba, Dr. Iványi András – ezúton is köszönet nekik.

Summary

Eosinophil granulomatosis with polyangitis (EGPA): case report

Gács É et al, Heim Pál Children's Hospital, Budapest

EGPA is defined as a small-vessel vasculitis of unknown etiology potentially involving any organ and associated with detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in more than 1/3 of patients. Microscopically, the typical triad is necrotizing vasculitis, granulomas, and extravascular eosinophilia. Delayed diagnosis and severe organ involvement determines the prognosis, with sometimes fatal outcome. The mainstay of treatment is corticosteroids; cytotoxic agents are added in patients with poor prognostic factors. EGPA is extremely rare in childhood, our 11 year-old patient was diagnosed after several weeks observation. He was admitted with a history of asthma, allergic rhinitis, granulomatous skin symptoms and blood eosinophilia. On the basis of laboratory data (peripheral eosinophilia) associated with skin biopsy this disease was eventually diagnosed.

KEYWORDS eosinophil granulomatosis with polyangitis, , Churg-Straus syndrome, steroid treatment, eosinophilia



Irodalom

- Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277–301.
- Jennette J.C. et al 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides *Arthritis & Rheumatism*. 2013 Jan; 65:1–11.
- Pagnoux C, & Matthieu Groh M. Optimal therapy and prospects for new medicines in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Expert Review of Clinical Immunology*, DOI: 10.1080/1744666X.2016.1191352
- Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3159–3166.
- Zwerina J, Bach C, Martorana D, Jatzwauk M, Hegasy G, Moosig F et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:1823–1827.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33:1094–1100.
- Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Le Guern V et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57:686–693.
- Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58:586–594.
- Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2012; Aug 11.
- Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2865–2871.
- Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2156–2168.
- Iglesias E, Camacho Lovillo M, Delgado Pecellín I, Lirola Cruz MJ, Falcón Neyra MD, Salazar Quero JC, Bernabeu-Wittel J, González Valencia JP, Neth O. Successful management of Churg-Strauss syndrome using omalizumab as adjuvant immunomodulatory therapy: first documented pediatric case. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Mar; 49:78–81.

Útravaló tudnivaló

- A korábban Churg-Strauss-szindrómaként ismert eosinophil granulomatosis polyangitisszel a vasculitis csoportba tartozó, gyermekkorban rendkívül ritka betegség.
- Nehezen beállítható asthma, allergiás rhinitis, ismétlődő sinusitisek és extrém eosinophilia mellett változó szervi tünetek jellemzik.
- A szövődmények – elsősorban renális és kardiális érintettség – időben történő felismerése érdekében szoros követés szüksége

Tesztkérdések

1. Churg-Strauss-szindrómában minden esetben kimutatható antineutrophil cytoplasmaticus antitest (ANCA)
a) igaz
b) hamis

2. Gyermekkori EGPA kezelésében az utóbbi években sikerrel vezettek be számos, „szteroidspóroló” terápiás eljárást
a) igaz
b) hamis

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!

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



Pseudomonas aeruginosa sepsis – esetismertetések

**Dávid Éva dr.¹, Schmalcl Erika dr.³, Schneider Ferenc dr.²,
Oroszlán György dr.¹**

¹ Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Osztálya (Igazgató: Nagy Lajos dr.)

² Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Infektológiai Osztály, Szombathely (Igazgató: Nagy Lajos dr.),

³ 3. számú Gyermekorvosi körzet, Sárovar

LEVELEZÉSI CÍM:

Dávid Éva dr.

9700 Szombathely, Markusovszky u. 5.

e-mail: dr.davideva@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A *Pseudomonas aeruginosa* szepszis egészséges gyermekben ritkán fordul elő. Jellemző bőrmánifesztációja az ecthyma gangrenosum. Az osztályunkon kezelt két *Pseudomonas* septikaemiás esetet tekintettük át. Az első betegünkönél magas láz, otitis mellett jelentkeztek a bőrléziók, második betegünkönél magas láz és hasmenés vezették be a jellemző klinikai képet. Mindkét betegünk hemokultúrájából és felületi leoltásaiból *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett. Hosszas intravénás antibiotikum kezelést követően a gyermekeket gyógyultan emittáltuk. Betegségük hátterében immundefektus nem igazolódott. A *Pseudomonas aeruginosa* szepszis korai antibiotikum kezelése kulcsfontosságú. A jellegzetes bőrléziók felismerése segíthet a megfelelő antibiotikumok megválasztásában.

KULCSSZAVAK ecthyma gangrenosum, *Pseudomonas aeruginosa*

Bevezetés

A *Pseudomonas aeruginosa* aerob Gram-negatív baktérium, a tranziens bőrlóra tagja, főként az anogenitalis területen, hónaljban és a külső hallójáratban. Ép immunrendszer mellett ritkán okoz fertőzést, azonban immunkompromittált betegekben súlyos opportunista fertőzéseket okozhat. A *Pseudomonas* okozta véráramfertőzés és sepsis mortalitása magas (1). A septikaemia kiindulási helye leggyakrabban a gyomor-bélrendszer, bőr és középfül. A *Pseudomonas aeruginosa* infekció jellemző dermatológiai manifesztációja az ún. ecthyma gangrenosum, mely kezdetben fájdalommentlen macula majd indurált subcután csomó, ebből vesícula, bulla alakul ki, majd a bulla megfakadását követően erythemás udvarral körülvett bőrnecrosisist látunk (2). Egészséges egyének közösségben szerzett *Pseudomonas* infekciója extrém ritka, osztályunkon 2007–2017 között két csecsemőnél fordult elő, eseteinket ritkaságuk miatt ismertetjük.

Esetismertetés

1. eset

Az 5 hónapos fiúcssecsemő a 38. gesztációs héten 2700 g súllyal jött világra, kórelőzményében ko-

molyabb megbetegedés nem volt, 4 és fél hónapos korig részesült anyatejes táplálásban. Felvétele előtt 4 nappal belázasodott, vírusos fertőzés gyanúja miatt tüneti kezelésben, lázcsillapításban részesült. Kórházba kerülése előtti napon mindkét oldali hallójáratból váladékozás kezdődött, és fején, homlokán több, előbb lencsényi göbös, majd hólyagos kiütést vettek észre, melyek megfakadtak. Felvételét követően történt laborvizsgálat során magas gyulladásos paramétereket, leukopeniát láttunk (We 50 mm/óra, CRP 214 mg/l, fehérvérsejtszám 3,4 G/l). Parenteralis folyadékpótlás és amoxicillin-klavulánsav kezelés mellett továbbra is magas láza volt, hasmenése indult, állapota rohamosan romlott. Nyögdécselt, tachycard, tachypnoés volt, fején, végtagjain és törzsén rövid idő alatt számos újabb hyperaemiás macula, bulla, necrotikus alapú bőrjelenség jelentkezett (1. ábra). Bal füléből bőséges purulens váladék ürült, bal oldalon perifériás arcidegbénulás alakult ki. Mikrobiológiai mintavételeket követően ceftriaxon-clindamycin-penicillin kombinációra váltottunk, immunglobulin pótlást adtunk. Lumbalpunkció során víztiszta liquor nyertünk, mérsékelten emelkedett sejtszám és csökkent liquorglükózérték igazolódott. Koponya- és orrmelléküreg-CT-vizsgálat kétoldali otomastoiditist igazolt, azonban a kiala-



1. ábra: Első betegünkönél több, különböző stádiumban lévő ecthyma gangrenosum látható: a törzsön számos indurált csomó, a homlokon és hajas fejbőrön nagy kiterjedésű necroticus területek.

kuló véralvadási zavar miatt a műtétet halasztottuk (protrombin 7,8%, INR 7,6, aktivált parciális tromboplastin idő 114). A felvételét követő 4. napra a csecsemőnél septicus többszervi érintettség alakult ki. Icterusos, oedemás lett, laboreredményeiben emelkedett transzaminázértékek, hypalbuminaemia, súlyos hypoglykaemia igazolódott (összbilirubin 269 $\mu\text{mol/L}$, alanin-amino-transzferáz 1670 U/l, aszpartát aminotranszferáz 1680 G/l, karbamidnitrogén 23,4 mmol/l, összfehérje 38 G/l, albumin 23 G/l). Hasi ultrahangvizsgálattal diffúz májlézió és ascites igazolódott. Volumensubsztitúció és pozitív inotrop támogatás mellett többször szorult vörösvértest-koncentrátum, vérlemezke készítmény, humán albumin, friss fagyasztott plazma, protrombin komplex koncentrátum adására. A hemokultúra, liquor, fülváladék, torokváladék, szemváladék és sebváladék mintákból egyaránt *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett, emiatt az empirikusan megkezdett terápiát ceftazidim-meropenem-amikacin kezelésre módosítottuk. Ápolásának 12. napján került sor műtéti beavatkozásra, bal oldali antrotomia, necrectomia cavi conchae történt. A műtét során a végtagokon lévő 1,5-3 cm átmérőjű, az izomzatig terjedő, és a hajas fejbőrön lévő, 3-6 cm átmérőjű, csontig terjedő necrotikus területek kimetszése is megtörtént. A kombinált antibiotikum terápiát 5 héten keresztül folytattuk. A csecsemő a műtétet követően láztalanná vált, mastoiditise gyógyult. A kisebb bőrhiányok hámosodtak, a hajas fejbőrön lévő nagyobb területű bőrhiányok pótlása a 48. ápolási napon a jobb combról vett félvastag bőr szabad átültetésével megtörtént. A csecsemő immunológiai kivizsgálása során immundefektus nem igazolódott (vérkép, immunelfo, lymphocyta szubtipizálás, NBT phagocytafunkció történt). A bal oldali nervus

facialis bénulása miatt szelektív ingeráram kezelésben részesült. Az 55. ápolási napon gyógyultan emittáltuk otthonába, rendszeres fül-orr-gégészeti és fejlődésneurológiai kontrollvizsgálat történik. A homlokán, hajas fejbőrön visszamaradt hegek miatti plasztikai beavatkozásra később került sor.

2. eset

Az 5 és fél hónapos leánycsecsemő a 33. gesztációs héten 1720 g súllyal ikerpár A tagjaként jött világra, a neonatalis intenzív centrumból történő hazabocsátást követően fejlődése zavartalan volt. A felvétele előtt 3 napig láz, napi többször híg, nyálkás székletürítése indult, probiotikumot kapott. Fürdetéskor a szülő vett észre perianalisan egy elődomborodó terimét, mely méretében gyorsan nőtt, váladékozott, hámszárazsá vált. Felvételét követően vett laborleleteiből kifejezetten emelkedett gyulladásos paraméterek, leukopenia, granulocytopenia, anaemia emelhető ki (CRP 376,4 mg/l, fehérvérsejtszám 3,27 G/l, hemoglobin 5,7 mmol/l). Bakteriális sepsis gyanúja miatt leoltásokat követően empirikusan ampicillin-tobramycin kombináció indult. Ápolása másnapjára a perianalis régióban kb. 2x3 cm nagyságú necroticus terület keletkezett, és testszerte göbös tapintatú erythemás elváltozások jelentek meg. A csecsemő oedemássá vált, általános állapota romlott. A típusos bőrelváltozások alapján *Pseudomonas aeruginosa* sepsis gyanúja merült fel, kezelését meropenem-amikacin-ceftazidim-metronidazol kombinációval folytattuk. Humán immunoglobulin készítményt 3 napig kapott, anaemia miatt transzfundáltuk, csökkent protrombinérték miatt friss fagyasztott plazmát adtunk. A hemokultúra és a perianalis necrotikus területről vett sebváladék eredménye igazolta a *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés gyanúját. Az alkalmazott kezelés mellett az 5. ápolási naptól bőrtünetei fokozatosan regrediáltak, új ecthyma nem keletkezett. A perianalis területen sarjszövetképződés indult, sebészeti beavatkozásra nem volt szükség. Az antibiotikus kezelést a 25. ápolási napig folytattuk, 1 hónap kórházi kezelést követően bocsátottuk otthonába a csecsemőt. A súlyos *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés háttérében részletes kivizsgálással (vérkép, immunelfo, lymphocyta szubtipizálás, NBT phagocytafunkció, komplementszintek) immundeficiencia nem igazolódott. A gyermek további fejlődése zavartalan volt.

Következtetések

Pseudomonas aeruginosa fertőzésre hajlamosítanak a veleszületett és szerzett immunhiányos állapotok, a malignus betegségek, égések, kemoterápia okozta neutropenia, hypo- és agamma-



2. ábra: Ecthyma gangrenosum bullosus stádiumban



3. ábra: A bullák rupturáját követően erythemás udvarral, sánc-cal körülvett centrális necroticus területek láthatóak

globulinaemia, szteroid kezelés, invazív eszközök és beavatkozások, és a mesterséges lélegeztetés (3). Veszélyeztetett betegcsoportok továbbá a koraszülöttek, intenzív osztályon kezelték, a cystás fibrosisban szenvedők és a HIV-fertőzöttek. Így mivel *Pseudomonas*-sepsis tünetei esetén gondolni kell immunhiányos állapot fennállására, indokolt az empirikus intravénás immunglobulin kezelés (4). Megelőzően egészséges csecsemő közösségben szerzett *Pseudomonas*-fertőzése kb. 50%-ban lehet veleszületett immundeficiencia primer manifestációja, előfordulhat azonban anélkül is, főként 1 éves kor alatti gyermekeknél (5, 6). Mindkét betegünk félévesnél fiatalabb csecsemő volt, egyik esetben sem igazolódott immundeficiencia. A fertőzés forrását keresve mindkét esetben leoltottuk az otthonukban használt párástó készülék tartályát, második esetünkben a betegséget okozó törzs antibiotikum érzékenységevel megegyező *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett. A betegség kezdeti megjelenésekor jellemző laboratóriumi eltérés a neutropenia, mely az általunk kezelt 2 esetben is jelen volt (6). A kezelés megkezdését követően a neutropenia megszűnt. A betegség magas mortalitása a korán megkezdett megfelelő antibiotikum

kezeléssel csökkenthető. A tipikus bőrlézió, ecthyma gangrenosum jelenléte alarmírozó tünet. A klinikai kép hyperaemiás macula, majd indurált, bőrből kiemelkedő csomó, mely órák alatt haemorrhagiás bullává progrediál (2. ábra), ennek rupturáját követően erythemás udvarral, sánc-cal körülvett centrális necroticus terület látható (3. ábra) (7). Ez a lézió egy potenciálisan életveszélyes szisztémás fertőzés jele, hátterében bakteriális fertőzés, leggyakrabban *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés áll. Fő helye a glutealis és perinealis régió, de más testrésze, törzsre és végtagokra is szétszóródhat haematogen disszemináció útján (4). Korai felismerése döntő a megfelelő korai antibiotikum terápia megkezdése érdekében, a savószerű hólyagbennékből a kórokozó izolálható. Hemokultúra és mikrobiológiai leoltások vétele után azonnal antibiotikum terápia indítása javasolt. Mivel monoterápia alkalmazásakor rezisztenssé válhat a kórokozó, kombinációs kezelés alkalmazása választandó. Emellett a sikeres kimenetelhez gyakran szükség van intenzív terápiás ellátásra és a társ szakmákkal (infektológia, fül-orr-gégészet, gyermeksebészet, bőrgyógyászat, immunológia) való szoros együttműködésre.

Summary

Sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* – case reports

Dávid É, Schmalcl E, Schneider F, Oroszlán Gy, Markusovszky Teaching Hospital, Paediatric Department

Pseudomonas aeruginosa sepsis is rare in healthy children. Ecthyma gangrenosum is a characteristic cutaneous manifestation of the disease. We reviewed 2 paediatric cases of *Pseudomonas aeruginosa* septicaemia. Our first patient presented with fever, otitis and several skin lesions, the second patient presented with a history of fever and diarrhoea. Blood and wound cultures grew *Pseudomonas aeruginosa* in both patients. After receiving prolonged intravenous antimicrobial therapy, both children improved and were discharged from hospital. In our cases no underlying immune deficiency was found. Early institution of antimicrobial therapy is important. Recognition of the characteristic skin lesions helps choosing the appropriate antibiotic regimen.

KEYWORDS ecthyma gangrenosum, *Pseudomonas aeruginosa*



Irodalom

1. Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Keller N et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in children: analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19:959-963.
2. Ott H, Höger P. Kutane Infektionen in der padiatrischen Onkologie. *Klin Padiatr* 2005; 217 (1):110-119.
3. Aliaga L, Mediavilla JD, Cobo F. A clinical index predicting mortality with *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *J Med Microbiol* 2002; 51:615-619.
4. Almeida JFL, Sztajn bok J, Troster EJ et al. *Pseudomonas aeruginosa* septic shock associated with ecthyma gangrenosum in an infant with agammaglobulinaemia. *Rev Inst Med trop S. Paulo* 2002; 44(3): 167-169.
5. Chan YH, Chong CY, Puthucheary J et al. Ecthyma gangrenosum: a manifestation of *Pseudomonas* sepsis in three paediatric patients. *Singapore Med J* 2006; 47(12): 1080-1083.
6. Baro M, Marin MA, Ruiz-Contreras J et al. *Pseudomonas aeruginosa* sepsis and ecthyma gangrenosum as initial manifestations of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2004; 163:173-174.
7. Mull CC, Scarfone RJ, Conway D. Ecthyma gangrenosum as a manifestation of *Pseudomonas* sepsis in a previously healthy child. *Ann Emerg Med* 2000; 36:383-387.

Útavaló tudnivaló

- A *Pseudomonas aeruginosa* okozta súlyos véráram fertőzés immunhiány nélkül is felléphet.
- Gyorsan progrediáló cután csomók, vesiculák esetén differenciáldiagnosztikai szempontból gondoljuk ecthyma gangrenosumra is.
- A betegség kimenetelén a korai felismerés és az azonnali megfelelő antibiotikum kezelés megkezdése javíthat.

Tesztkérdések

1. Melyik a *Pseudomonas aeruginosa* szepszis jellemző börtünete?

- a) ecthyma simplex
- b) ecthyma gangrenosum
- c) impetigo contagiosa
- d) phlegmone
- e) granuloma

2. Melyik állítás igaz?

- a) *Pseudomonas aeruginosa* okozta szepszis gyakran fordul elő egészséges egyénekben.
- b) A *Pseudomonas* szepszis mortalitása alacsony.
- c) A *Pseudomonas* okozta véráramfertőzésben monoterápiában alkalmazott antibiotikum is elegendő.
- d) Az ecthyma gangrenosum hólyagbennéből sosem izolálható kórokozó.
- e) *Pseudomonas aeruginosa* okozta septicémiában kombinációs antibiotikum kezelés a választandó, a gyanú felmerülésekor mihamarabb elkezdve.

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

Gyermekekori 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 gyermekekori 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 beszámolóai 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: hosszútávú betegállományban levők, munkanélküliek és rész vagy teljes munkaidőben dolgozók. Az anyagi helyzetre az ingatlanuk tulajdonságaiból 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 gyermekekori bántalmazás következménye a kedvezőtlen, szegényes szociális és gazdasági helyzet. A következmények tehát hosszú távúak, valamint a bántalmazott személyek mentális egészsége és kognitív képessége elengedhetetlen ahhoz, hogy saját gyermeküknek ne legyen része efféle tapasztalatokban.

A gastrooesophagealis reflux betegség differenciáldiagnosztikai problémái gyermekkorban két eset kapcsán

Tokodi István dr., Szabó Elek dr., Sárvári Katalin dr.

Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Újszülött-Csecsemő-Gyermekosztály, Székesfehérvár (Igazgató: Csernavölgyi István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Tokodi István dr.

8000 Székesfehérvár, Donát u. 123/a

e-mail: tokodi.istvan@datatrans.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A gastrooesophagealis reflux betegség diagnosztikájában és terápiájában, gyermekkorban a tünetvezérelt elvet követjük. A differenciáldiagnosztika sokszor nehéz. Ennek során el kell tudnunk különíteni több olyan állapotot, betegséget, amelynek szintén tünete lehet a gastrooesophagealis reflux. Esetismertetés: A szerzők által bemutatott két esetben a gastrooesophagealis reflux betegségre atípusos tünetek miatt indított kivizsgálás primer nyelőcsőmotilitás-zavar, illetve anatómiai szűkület fennállására derített fényt. Az utóbbi esetben a szövettani kép revíziója alapján eozinofil oesophagitis diagnózisa igazolódott. Következtetés: Mindez felhívja a figyelmet arra, hogy a gastrooesophagealis reflux betegség megszokottól eltérő klinikai megjelenésekor gondolnunk kell egyéb alapbetegség fennállására is.

KULCSSZAVAK gastrooesophagealis reflux betegség, achalasia, eozinofil oesophagitis

Bevezetés

Gastrooesophagealis reflux betegségről (GORB) beszélünk, ha a refluxos epizódok, azaz a gyomortartalom nyelőcsőbe jutása következtében zavaró klinikai tünetek lépnek fel. A kórkép népbetegségnek tekinthető, hiszen a felnőttkorban 20–30%-ra tehető a gyakorisága, míg gyermekkorban a 2–19 éves korosztályban 0,2–0,5/1000 az incidenciája (1, 2).

Számos kóros állapot, betegség tünete lehet a gastrooesophagealis reflux, amely komoly differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet (3, 4). A következőkben két eset bemutatásán keresztül szeretnénk érzékelteni, hogy milyen nehézséget okozhat a nyelőcső motilitási zavarainak és anatómiai rendellenességeinek elkülönítése a GORB-tól.

Esetismertetések

1. eset

A 10 éves lány – testsúly: 30 kg (pc: 25-50, -0,46 SD), testmagasság: 147 cm (pc: 90-95, 1,25 SD), BMI: 14 (pc: 3-10, -1,12 SD) – kivizsgálására 10 hónapja változó intenzitással fennálló panaszok miatt került sor. Jellemző tünetek voltak: csuklás, böfögés, savas regurgitáció, étkezés után hasfájás,

köhögés, gombócérzés, nyugtalan alvás, időszakos hányás, halitózis, szilárd ételek nyelési akadályozottsága. A tüneti kezelésként alkalmazott protonpumpa bénító (PPI) és prokinetikum csak minimális javulást eredményezett. Mellkasröntgenvizsgálat történt, amely a trachea légsávját előrefelé diszlokáló széles folyadéknyívt mutatott a nyelőcsőben. A felső endoszkópia során organikus el-



1. ábra: Kontrasztanyag-nyeléses röntgenvizsgálat. „Madárcsőr” jel: tág, tónustalan nyelőcső, amely sima széllel fokozatosan, „csőrszerűen” elkeskenyedek az alsó nyelőcső záróizom felé



2. ábra: Folyadékperfúziós nyelőcső-manometria. Nedves nyelés. Alacsony amplitúdójú, szimultán, repetitív kontrakciók (nyílak) a proximális (zöld színű görbe) és a distális (piros színű görbe) nyelőcsőben

térést nem találtunk, a fogsortól 32 cm-re a „feltűnően jól záródó” cardián azonban csak nehezen volt átvezethető az eszköz. Nyeletéses röntgenvizsgálat jellegzetes „madárcsőr jel”-et (tág, tónus-talan nyelőcső, amely sima széllel fokozatosan, „csőrszerűen” elkeskenyedik az alsó nyelőcső záróizom felé) mutatott (1. ábra), hideg víz itatására a cardia megnyílt és megjelent a kontrasztanyag a gyomorban. Achasia gyanúja merült fel, amelyet a nyelőcső manometriás vizsgálata megerősített. Ennek során az alsó nyelőcső záróizom (LES: lower oesophageal sphincter) átlagos nyomása 50–60 Hgmm (normálérték 10–30 Hgmm) volt, és nyelés kapcsán nem relaxált. Száraz és nedves nyelés során egyaránt alacsony amplitúdójú, aperisztaltikus, szimultán, repetitív kontrakciók jelentek (2. ábra).

Átmeneti megoldásként ballonos nyelőcsőtágítást terveztünk, azonban erre a sebészeti konzíliumot követően nem került sor. A tartós tünetmentesség elérésének reményével, a panaszok súlyosságára való tekintettel, sürgősséggel Heller-féle cardiomyotomiát végeztünk, amelyet Dor-típusú anti-reflux plasztikával egészítettünk ki. A beavatkozás óta a beteg teljesen tünet és panaszmentes.

2. eset

A 6 éves lány – testsúly: 18 kg (pc: 10–25, -0,8 SD), testmagasság: 122 cm (pc: 90–95, 1,3 SD), BMI: 12 (pc: <3, -1,88 SD) – első kivizsgálására két hónapos korban anyatejes táplálás mellett észlelt nagyfokú bukás, regurgitáció, sugárhányás miatt került

sor. Akkor pylorusstenosis lehetőségét célzott hasi ultrahangvizsgálattal kizártuk, és átmeneti gyógyszeres kezelés (PPI+prokinetikum) mellett tünetmentességet értünk el. A beteg tizennégy hónapos korban jelentkezett legközelebb, étvágytalanság, nem kielégítő súlygyarapodás miatt. Ekkor testsúlya 8150 gramm (pc: 3–10, -1,18 SD) volt. Malabsorptióra utaló eltérést a laboratóriumi vizsgálatok során nem találtunk, a kalóriabevitel fokozását és a szomatikus fejlődés szoros nyomon követését javasoltuk. A kisdedit 18 hónapos korban hozták ismét vizsgálatra, amikor refluxos panasza nem volt, súlygyarapodása megindult. Azt követően hosszabb ideig nem jelentkeztek a gyermekkel. Aktuális felvételére négy hete fennálló panaszok miatt került sor. A beteg naponta többször észlelt **szilárd étel elakadásáról, öklendezésről** számolt be. Jellemző volt, hogy lassan

evett és jól megrágta az ételt. Nyeletéses röntgenvizsgálatot végeztünk, amelynek során a nyelőcső alsó harmadában 3 cm hosszúságú egyenetlen kontúrú szűkületet láttunk. A felső endoszkópia során a fogsortól 25 cm-re excentrikus, gyűrűszerű szűkületet találtunk (3. ábra), amelyen csak az 5 mm-es eszköz volt átvezethető. A nyálkahártya a gyűrű magasságában, valamint felette és alatta is ép volt. A gyomorban és a duodenum proximális részén kóros eltérés nem volt kimutatható. Szöveti mintavétel történt a kérdéses területről, amely kóros elté-



3. ábra: Felső endoszkópia Olympus GIFN30 eszközzel. A fogsortól számított 25 cm-re gyöngyházfényű, ép nyálkahártyával fedett, hártyaszerű szűkület, amely csak az 5 mm-es eszköz számára volt átjárható



rést nem írt le. Vezetődrótot juttattunk a gyomorba és 5–7–9–11 mm-es Bougie-sorozattal tágítást végeztünk. Két felszínes hosszanti nyálkahártya-be-repedés keletkezett, egyéb szövődményt nem észleltünk. PPI és átmeneti sucralfat kezelés mellett a beteg a beavatkozás után egy héttel panaszmentessé vált. Az ezt követő 6 hónapban fenntartó PPI (1 mg/kg/nap pantoprazol) terápiát alkalmazva 3 alkalommal fordult elő hajnali-reggeli órákban lát-szólag ok nélkül jelentkező hányás. A köztes időszakban a gyermek panaszmentes volt. A szűkület eredete után kutatva, fél évvel a tágítás után a rosszullétek gyakoribbá válása miatt, a hat hónappal korábban vett szövettani minta újraértékelését kértük. Ennek során nagy nagyítású látóterenként 25 eozinofil sejt volt látható, amelynek alapján eozinofil oesophagitist (EoE) véleményeztünk. Táplálékspecifikus IgE-vizsgálatot végeztünk, amely tehéntejre (0,36 kU/ml, normálérték: <0,35 kU/ml) és béta-laktoglobulinra (0,57 kU/ml, normál érték: <0,35 kU/ml) nagyon alacsony reaktivitást mutatott. A betegnek szigorú tejmentes diétát javasoltunk, amellyel egyidőben a klinikai tünetek progressziója miatt (gyakoribb hányás, nyelési nehézség) ismételt felső endoszkópiát végeztünk. Ennek során a fogsortól 24 cm-re körkörös fehér színű nyálkahártyával fedett szűkületet láttunk. Szövettani mintavétel történt a kérdéses területen kívül a nyelőcső cardia körüli részéből, a gyomor corpusból és antrumból, valamint a duodenum le-szálló szárából. A hisztológiai vizsgálat a patkóbélben és a nyelőcső cardia körüli részén vegyes lobsejtes beszűrődést mutatott, nagy nagyítású látóterenként kevesebb, mint 15 eozinofil sejttel. A szűkületből vett minta roncsolódott, az apró hámfoszlányok alapján korrekt vélemény nem volt mondható. A havonta jelentkező hányásos epizódok miatt a PPI terápiát prokinetikummal (domperidon 0,75 mg/kg/nap) kiegészítve lokális fluticason-propionát (3x600 µg/nap túlnyomásos inhalációs szuszpenzió formájában szájba juttatva és lenyelve) kezelést kezdtünk, és folytattuk a tejmentes diétát. A következő 6 hónapban a PPI-t fokozatosan elhagytuk, a lokálisan alkalmazott szteroid dózisát óvatosan csökkentettük, majd további 3 hónap után felfüggesztettük az adását. Kezdetben még észleltünk alkalmi falatelakadást, egy-egy hányást, majd a beteg panaszmentessé vált. A fél éve tartott diéta után elvégzett tehéntej-specifikus IgE-vizsgálat negatív eredményt mutatott. A gyermek jelenleg prokinetikumot kap, és egy hónapja elkezdte a tehéntejjel való terhelését. Nyolc hónappal a második endoszkópia után elvégzett nyeletéses röntgenvizsgálat szűkületet a nyelőcsőben már nem mutatott ki.

Megbeszélés

A GORB diagnosztikájában a tünetvezérelt elv került előtérbe, elsősorban a beteg számára kevésbé megterhelő volta miatt. Erre akkor van lehetőség, ha a tünetek a feltételezett GORB-bal összefüggésbe hozhatók, esetleg hajlamosító tényezők (pl. túletetés, kövérség) is jelen vannak és nem észlelhetők egyéb alaptergység fennállására utaló, ún. figyelmeztető jelek (pl. székletprobléma, gastro-intestinalis vérzés, hányás). Felső endoszkópia javasolt minden olyan esetben, amikor tartós PPI és/vagy prokinetikum kezelés válik szükségessé, szövődmény gyanúja merül fel vagy a tünetek (pl. hányás) ezt indokolják.

A primer GORB-ot el kell különíteni egyéb hasonló tüneteket okozó állapotoktól, kórképektől (1. táblázat). A **nyelőcső motilitási zavarai** klinikailag regurgitáció, dysphagia, mellkasi fájdalom formájában jelentkezhetnek. Az **1. betegünk**nél a mellkas felvétel anatómiai szűkület lehetőségét vetette fel, amelyet a felső endoszkópia kizárt. A nyeletéses röntgen vizsgálat során achalasiára jellemző képet láttunk, amelyet a nyelőcső manometria alátámasztott.

Az *idiopathiás achalasia* incidenciája 2/100 000, leggyakrabban 20–50 éves kor között fordul elő, az esetek kevesebb, mint 5%-a jelentkezik 15 éves kor alatt. A betegséget az alsó nyelőcső záróizmot beidegző myentericus Auerbach-plexus gátló típusú ganglion sejtjeinek ismeretlen eredetű apoptosisa okozza. *Kialakulásában* szerepet játszhat genetikai hajlam vírusinfekció, autoimmun folyamat. A vegetatív idegrostok pusztulása miatt az alsó nyelőcső záróizom nem tud ellazulni, emelkedett a bazális nyomása, a nyelőcsőtestben hiányzik a perisztaltika. Az achalasia jellegzetes *klinikai tünetei* kisebb gyermekeknél, különösen csecsemőknél gyakran hiányoznak. Előfordul, hogy visszatérő tüdőgyulladás, krónikus köhögés, aspiráció, táplálási nehézség, anorexia nervosa veti fel a gyanúját (5, 6). A betegség *diagnosztikájában* a „gold standard” módszer a nyelőcső manometria. Ennek során achalasiában aperisztaltika és inkomplett LES relaxáció észlelhető. A LES bazális nyomása rendszerint emelkedett és jellemző, hogy egyáltalán nem vagy csak részlegesen ernyed el nyelés kapcsán. A nyeletéses röntgen vizsgálatnál jellemző az oesophagus alsó harmadában a perisztaltika hiánya és a lassú ürülés a gyomor felé. Előrehaladott stádiumban a proximalisan kitágult nyelőcső a zárt LES miatt lefelé csőrszerűen elvékonyodik („madárcsőr jel”). A felső gastro-intestinalis endoszkópiának a nyelőcső elzáródáshoz vezető egyéb okok (pl. strictura, tumor, infekció) kizárásában van jelentősége, ugyanakkor a biopsiás mintavétel révén szövettani vizsgálatra is lehetőséget nyújt (7–10).



A betegség szekunder formájában (amely gyermekkorban extrém ritka) a LES elernyedési képtelenségét magának a záróizomnak irradiáció, daganatos infiltráció, infekció okozta károsodása okozza (7). Az achalasia kezelésében a gyógyszerek általában csak átmeneti megoldásként jönnek szóba. Gyermekkorban nifedipin adásával vannak tapasztalatok (11). Botulinum-toxint endoszkóposan, helyileg injekcióban alkalmazva a LES kémiai denervációja érhető el. Ezt a módszert gyermekkorban ritkán alkalmazzák (12). Megkísérelhető pneumatikus (balonos) tágítás, amely bizonyos időközönként, a tünetek függvényében ismételhető. Gyermekkorban akár 90%-os tartós remisszió is elérhető (13). A dilatáció hatástalansága esetén sebészi cardiomyotomia is végezhető mellkasi vagy hasi behatolásból. Napjainkban a laparoscopus eljárás került előtérbe, amely akár elsőként választandó kezelés is lehet. Előnye az előbbihez képest a gyorsabb

gyógyulás, a rövidebb kórházi tartózkodás és a jobb kozmetikai eredmény. Hatásossága 85% feletti, különösen akkor, ha a LES nyomás magas, előzetes terápia nem volt és nincs kifejezett nyelőcsőtágulat. A myotomia után gyakran GORB alakul ki, amely a beavatkozással egy időben vagy a tünetek kialakulásakor végzett részleges funduplicatioval kezelhető. Szövődményként visszatérő dysphagia (8–26%) és perforáció (0–15%) fordulhat elő. Új technika az endoscopus myotomia (POEM=peroral endoscopic myotomy), amelynek biztonságossága és hatásossága a gyermekkori achalasia kezelésében még nem bizonyított. Esetünkben a laparoscopus Heller-féle cardiomyotomia és az egy időben elvégzett Dor-típusú antireflux plasztika, tartós tünetmentességet eredményezett (7, 8, 10). Komoly diagnosztikai nehézséget jelenthetnek a **nyelőcső anatómiai rendellenességei** is (1. táblázat). A veleszületett nyelőcső szűkület ritka kór-

1. táblázat: A GORB differenciáldiagnosztikája (1, 3, 4, 7, 8)

Kórkép, állapot	Jellemzők
Fiziológiás bukogatás	öklendezés, hányinger nélkül jelenik meg a gyomortartalom a nyelőcsőben, amely az esetek 95%-ában 1,5–2 éves korra megszűnik
Rumináció	sztereotip magatartásforma, nem jelentkezik alvás közben és nem előzi meg hányinger
Táplálékallergia	6–8%-os gyakoriság, első prezentációs tünete lehet a regurgitáció és a hányás
Nyelőcső-hiperszenzitivitás	felső endoszkópia negatív, a 24 órás nyelőcső-pH-mérés normális refluxtevékenységet igazol, de összefüggés mutatható ki a klinikai tünetek és a refluxos epizódok között
Funkcionális gyomorégés	nem találunk összefüggést a tünetek és a reflux események között
Nyelőcsőgyulladás a) infekciós (vírusos, gombás) oesophagitis b) szisztémás betegségek részjelensége (Crohn-betegség, vasculitis, scleroderma) c) eozinofil oesophagitis	→ általában immunszupprimált állapotban → gyermekkorban ritkán fordul elő → nagy nagyítású látóterenként ≥ 15 eozinofil sejt a nyelőcső nyálkahártyában
A nyelőcső motilitási zavarai	
I. primer a) achalasia b) vígorózus achalasia c) diótörő oesophagus d) diffúz oesophagus spasmus	] a LES nyomás emelkedett, nyelőcső-manometriával különíthetők el egymástól az egyes kórképek
II. szekunder diabetes mellitus, autoimmun betegségek, neuromuscularis betegségek, Chagas-kór	
Anatómiai rendellenességek	
a) hiatus hernia: csuszamlásos (90–95%), paraoesophagealis (1–5%), kevert forma b) diverticulum: trakciós, pulziós	→ elsősorban a csuszamlásos hajlamosít gastrooesophagealis refluxra → trakciós: a nyelőcső körüli gyulladás következménye a középső szakaszon; pulziós: megnövekedett nyomás következménye a záróizmok körül
c) pseudodiverticulum d) nyelőcsőgyűrű, hártya, kettős nyelőcső e) nyelőcsőszűkület: veleszületett, szerzett	→ a nyálmirigyek kivezetőcsöveinek tágulata → a veleszületett forma a középső és alsó szakaszon alakul ki

GORB: gastrooesophagealis reflux betegség, LES: lower esophageal sphincter



kép, incidenciája 1:25 000. A középső és alsó szakaszt érinti, általában 2–5 cm hosszúságban. Kisfokú szűkület akár felnőttkorig is tünetmentes maradhat. Az oesophagusstrictura szerzett formája gyulladásos folyamatok, marószér mérgezés szövődeményeként fordul elő (7). A **2. betegnél** a csecsemőkorban észlelt panaszok (hányás, regurgitáció, vontatott súlygyarapodás) hátterében a gyógyszeres kezeléssel elért tartós tünetmentesség alapján GORB-ot valószínűsítettünk. Tehéntej-allergia gyanúja is felmerült, de a panaszmentesség és a súlygyarapodás megindulása miatt akkor nem került sor diéta bevezetésére. A hat éves korban észlelt, darabos étel fogyasztásához köthető nyelési akadályozottság egyértelműen anatómiai szűkület gyanúját vetette fel. Az endoszkópos kép feltételezésünket megerősítette. A tágtás átmeneti tünetmentességet eredményezett. A hisztológiai lelet újraértékelése EoE-t igazolt. A fenntartó PPI kezelés mellett fokozódó tünetek alapján a PPI rezponzív oesophagealis eozinofília lehetőségét elvetettük. Tartós eredményt tejmentes diétával és lokális szteroid kezeléssel értünk el.

Egészséges emberek nyelőcsővében a gyomor-bélrendszer egyéb szakaszaival ellentétben eozinofil sejtek nincsenek jelen. Az EoE az esetek 75%-ában a fiúkat érinti, gyermekkorban 1:100 000 az incidenciája. A betegekben gyakran atópiás betegség jelenléte mutatható ki. A betegség *patomechanizmusában* központi szerepe van az antigénekre adott Th2 típusú immunválasznak. A felszabaduló citokinek a nyelőcső epithelsejtek eotaxin expressziójának fokozódását, majd az eozinofil sejtek migrációját és degranulációját váltják ki. A krónikus gyulladás következtében subepithelialis fibrosis lép fel, a nyelőcső fala megvastagodik, rugalmatlanná válik, súlyosabb esetben szűkület alakul ki. Csecsemőkorban hányás, táplálási nehezítettség, nagyobb gyermekekben és felnőttekben, dysphagia, táplálékakadás, mellkasi fájdalom *tüneteivel* jelentkezik a kórkép. Az endoszkópos képben jellemző a nyelőcső légcsőhöz hasonló (koncentrikus gyűrűk) kinézete, hosszirányú barázdák, oedema (érreljzolat eltűnése), fehér foltos lepedék, később szűkület, gyűrű megjelenése (14-18). A klinikai kép tehát erősen életkorfüggő. Nem tisztázott, hogy a gyermekkori és a felnőttkori EoE esetében két különálló kórképről vagy ugyanazon betegség két eltérő fenotípusáról van szó (19). A *diagnózis* felállításában nélkülözhetetlen a szövettani vizsgálat. Ennek során nagy nagyítású látóterenként legalább 15 eozinofil sejt látható, gyakori az eozinofil microabscessus, a lamina propria fibrosis és a basalis sejtek hyperplasiája. A kórisme felállításában segíthet a PPI-teszt, amelynek során a beteg 8 hétig PPI-t kap, majd ismételt szövettani mintavétel történik. EoE-t diagnosztizálunk, ha a hisztológiai vizsgálat során továbbra is

legalább 15 eozinofil sejt látható nagy nagyítású látóterenként. Ennél kevesebb eozinofil sejt jelenléte esetén PPI rezponzív oesophagealis eosinophilia véleményezhető, amelyet azonban az utóbbi évek irodalmi adatai alapján inkább az EoE altípusának tartunk. Ezt támasztja alá a PPI EoE-ben tapasztalt, savszekréciót gátló hatásától független, nyálkahártya permeabilitást csökkentő és direkt gyulladás ellenes hatása (14-18). A GORB és az EoE közötti kapcsolat összetett és nem teljesen tisztázott. Az előbbi sokszor eozinofil infiltrációt okoz a nyelőcsőben, míg az utóbbi gyakran jár együtt nyelőcső-refluxszal (20).

A *terápiában* elsőként választandó, különösen allergia gyanúja esetén az elementális, célzott vagy empirikus eliminációs diéta (pl. a hat leggyakoribb ételallergén kivonása), amely 8–12 hétig alkalmazható (21). Ennek sikertelensége esetén gyógyszeres kezelés jön szóba. A gyógyszerek közül elsősorban a helyileg alkalmazott kortikoszteroidokkal (fluticason propionát 88-440 µg naponta 2–4 alkalommal 4–12 hétig) van kedvező tapasztalat, ritkán szükséges szisztémás szteroid, immunszuppresszív szer (azathioprin) vagy biológiai terápia (infliximab, adalimumab) alkalmazása (14-18). Betegünknel a PPI kezelés kezdetben hatásosnak bizonyult, azonban nem tudtunk teljes panaszmentességet elérni. A rosszullétek gyakoribbá válása miatt az újraértékelt szövettani lelet birtokában, a szérum táplálék-specifikus IgE-vizsgálati eredmény alapján célzottan tehéntejmentes étrendet vezetünk be. A tünetek súlyossága és a gyorsabb terápiás válasz elérése késztetett bennünket ezzel egyidejűleg a szteroid alkalmazására.

Fenntartó kezelés indokolt súlyos panaszok, jelentős szűkület, illetve relapszus esetén. A restriktív diéta és a gyógyszeres kezelés egyaránt alkalmas erre a célra, az időtartamra és a dózissra vonatkozóan nincs egységes irányelv (17-19).

Válogatott esetekben, a konzervatív kezelésre nem reagáló súlyos nyelőcsőszűkület esetén szükség lehet eszközös tágtásra (17, 22, 23). A nyálkahártya sérülékenysége miatt azonban a perforáció veszélye fokozott. Esetünkben a dilatáció előtt nem tudtuk, hogy EoE áll a tünetek hátterében. A súlyos tünetek és a kifejezett szűkület utólag is indokoltá tették a beavatkozást.

Összefoglalásként azt mondhatjuk, hogy a GORB diagnosztikájában és terápiájában a tünetvezérelt elvet csak típusos, a kórképpel összefüggésbe hozható klinikai tünetek esetén alkalmazhatjuk. Atípusos megjelenés, illetve elhúzódó, 4-6 hét alatt terápiára nem reagáló típusos panaszok esetén mindenképpen kivizsgálást kell végeznünk, amelynek során gondolnunk kell egyéb alapbetegség fennállítására is.



Summary

Differential diagnostic issues of gastroesophageal reflux disease – case report of two pediatric patients

István Tokodi; Székesfehérvár, Saint George Hospital of the County of Fejér

The diagnosis and therapy of gastroesophageal reflux disease are symptom based in children. In many cases it is difficult to differentiate it from other diseases with similar symptoms. In the two presented cases patients had atypical appearance of gastroesophageal reflux disease however primary esophageal motility disorder and anatomical stenosis were discovered during the thorough examinations. In the latter case eosinophil esophagitis was proved by histological examination. These cases point out, that gastroesophageal reflux disease patients with atypical presentation could have other underlying diseases.

KEYWORDS gastroesophageal reflux disease, achalasia, eosinophil esophagitis

Irodalom

- Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. Gastroesophageal Reflux-krankheit. Monatsschr Kinderheilkd 2010;158:164-176.
- Ghoshal UC, Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Indian J Gastroenterol 2011;30:55-62.
- Vandenplas Y, Rudolph CD, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). JPGN 2009;49:498-547.
- Prell C, Koletzko S. Gastroesophageale Refluxkrankheit im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 2013; 161:1203-1216.
- Pyun JE, Choi DM, Lee JH, et al. Achalasia previously diagnosed as gastroesophageal reflux disease by relying on esophageal impedance-pH monitoring: Use of high resolution esophageal manometry in children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2015; 18(1):55-59.
- Hallal C, Kielling CO, Nunes DL, et al. Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. Pediatr Surg Int 2012; 28(12):2011-7.
- Tulassay Zs. A nyelőcső betegségei. In: Klinikai gastroenterológia. Ed. Lonovics-Tulassay-Varró. Medicina, 2003, 3-62.
- Várkonyi Á, Várkonyi T. A nyelőcső motilitási zavarai. In: Gyermek-gastroenterológia. Ed: Arató, Szőnyi. Medicina, Budapest, 2003; 123-144.
- Patel DA, Kim HP, Zifodya JS, et al. Idiopathic (primary) achalasia: a review. Orphanet J Rare Dis 2015;doi: 10.1186/s13023-015-0302-1
- Franklin AL, Petrosyan M, Kane TD. Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. World J Gastrointest Endosc 2014; 6(4):105-111.
- Maksim M, Perlmutter DH, Winter HS. The use of nifedipine for the treatment of achalasia in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1986; 5:883-886.
- Hurwitz M, Bahar RJ, Ament ME, et al. Evaluation of the use of botulinum toxin in children with achalasia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30:509-514.
- Hamza AF, Awad HA, Hussein O. Cardiac achalasia in children. Dilatation or surgery? Eur J Pediatr Surg 1999; 9: 299-302.
- Hirano I. 2015 David Y. Graham lecture: The first two decades of eosinophilic esophagitis from acid reflux to food allergy. Am J Gastroenterol 2016; 111:770-776.
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel JA, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. JPGN 2014; 58(1):107-118.
- Nemes É. Az eosinophil sejtek szerepe a gastrointestinalis kórképekben II. – Eosinophil oesophagitis gyermekkorban. Gyermekgyógyászat 2016; 67(3):174-7.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol. 2013; 108(5):679.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128(1):3-20.
- Straumann A, Aceves S, Blanchard C et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. Allergy 2012; 67:477-90.
- Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 2007; 102(6):1301-6.
- Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2014; 146(7):1639-48.
- Joel ER. Eosinophilic esophagitis dilation in the community try it you will like it but start low and go slow. Am J Gastroenterol 2016; 111:214-216.
- Jacobs JW Jr, Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. Dig Dis Sci 2010; 55(6):1512-15.

Útavaló tudnivaló

- A gastroesophagealis reflux betegséget el kell tudnunk különböztetni több olyan állapottól, betegségtől, amelynek szintén tünete lehet a gastroesophagealis reflux.
- Atípusos tünetek, terápiára nem reagáló típusos tünetek esetén mindenképpen szükséges közös vizsgálat elvégzése az egyéb organikus okok (EoE), hajlamosító tényezők (hiatus hernia) kizárására.
- Lényeges, hogy a beteg ne maradjon tartós PPI terápián, amennyiben nem igazoltuk, hogy panaszait GORB okozza.
- Az achalasia diagnosztikájában nélkülözhetetlen módszer a nyelőcső manometria. Az eozinofil oesophagitis kezelésében restriktív diéta, gyógyszeres kezelés, és indokolt esetben nyelőcsőtágítás is alkalmazható.

Tesztkérdések

1. Mi az achalasia „gold standard” vizsgálómódszere?

- felső gastrointestinalis endoszkópia
- nyeletéses röntgenvizsgálat
- mellkasröntgen-vizsgálat
- nyelőcső manometria
- 24 órás nyelőcső-pH-mérés

2. Melyek az eozinofil oesophagitis elsődleges kezelési módszerei?

- restriktív diéta
- gyógyszeres kezelés
- súlyos szűkület esetén nyelőcsőtágítás
- mindhárom
- egyik sem

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!



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,³ 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, Grühl 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.

Bélelzáródás gluténtől, avagy mindig gondoljunk a coeliakiára

Sándor Laura dr.¹, Cseh Áron dr.², Veres Gábor dr.²

¹ Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház, Szolnok (igazgató: Lippai Norbert dr.)

² Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Sándor Laura dr.

5000 Szolnok Konstantin u. 28. Fsz./3.

e-mail: lollika82@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A lisztérzékenység az egyik leggyakoribb malabsorptióval járó kórkép, melynek tüneti manifesztációja sokat változott az utóbbi évtizedekben. Egy ritka, gastrointestinalis motilitászavarból adódó, nem mechanikus bélelzáródással jelentkező eset lefolyását ismertetem.

Esetismertetés: A 19 hónapos leánygyermek láz, kiszáradás, köhögés, hasi fájdalom és három hét alatt visszatérő légúti infekciók mellett fellépő 3 kg-os fogyás miatt került felvételre. Laboratóriumi eredményeiben emelkedett gyulladásos aktivitást (C-reaktív protein 90,2 mg/l; fehérvérsejt szám 17,7 G/l) észleltünk. A láz hátterében kétoldali középfülgyulladás igazolódott, mely parenteralis antibiotikumterápia mellett gyógyult. A folyadékháztartás rendeződését követően is fennálló elesettség, haspuffadás és nyomásérzékenység miatt végzett hasi képalkotó vizsgálatok bélelzáródást vélelmeztek. Többszöri sebészeti konzílium során akut sebészeti teendőt kizártak. Az elvégzett szöveti transzglutamináz immunglobulin A mérés extrém magas értéket mutatott (36315 U/l, ref. tart.: 0–20 U/l). Felső endoszkópiánál a duodenumban ellapult boholymintázat volt vizualizálható, melynek szövettani vizsgálata Marsh IIIC stádiumú szubtotális boholyatrophia jelenlétét igazolta. A gluténmentes diéta mellett a kisdad általános állapota rendeződött, súlya jelentősen gyarapodott, haspuffadása mérséklődött, nyitottabbá vált.

Megbeszélés: A lisztérzékenység gyermekkorban változatos tüneteket mutathat, amely könnyen vezethet a diagnózis késlekedéséhez. Akut sebészeti kórkép felmerülésénél is gondoljunk coeliakiára, még akkor is, amikor felmerül, hogy infekció (is) áll a háttérben. A diagnózis felállítása és a gluténmentes diéta mihamarabbi megkezdése létfontosságú.

KULCSSZAVAK akut infekció, sebészet, bélelzáródás, coeliakia

Bevezetés

Az egyik leggyakoribb, a magyar populáció egy százalékát érintő, malabsorptióval járó kórkép a lisztérzékenység. Ez egy szisztémás autoimmun folyamat, melyet a gabonafélékben található glutén-fehérjék gliadin komponense idéz elő. Fő jellemzője a HLA-DQ2/DQ8 haplotípus hordozása. A diagnosztika alappillérei az EMA (endomízium) és tTG (szöveti transzglutamináz) ellenes antitestek (szérum immunglobulin-A és -G) kimutatása, valamint a vékonybél-biopszia. Az ESPGHAN 2012-es ajánlása alapján a biopsziától eltekinthet a gyermek-gastroenterológus, amennyiben klinikai tünet van jelen, két különböző mintavétel során EMA pozitivitás valamint a tTG több mint tízszeres emelkedése igazolható, és a genetikai hajlam is bizonyítást nyer (HLA-DQ2 és -DQ8).

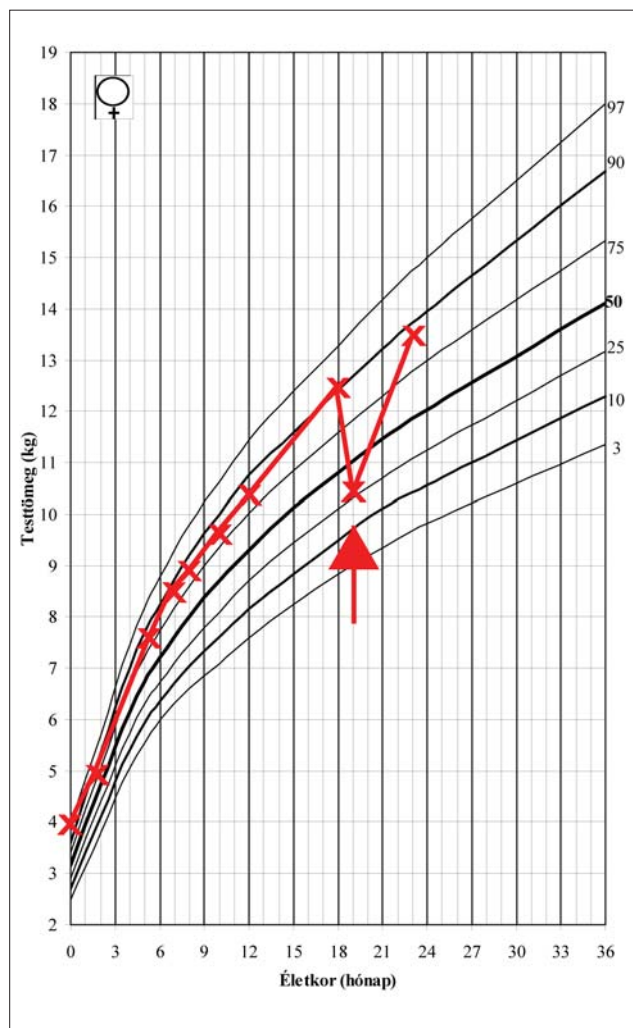
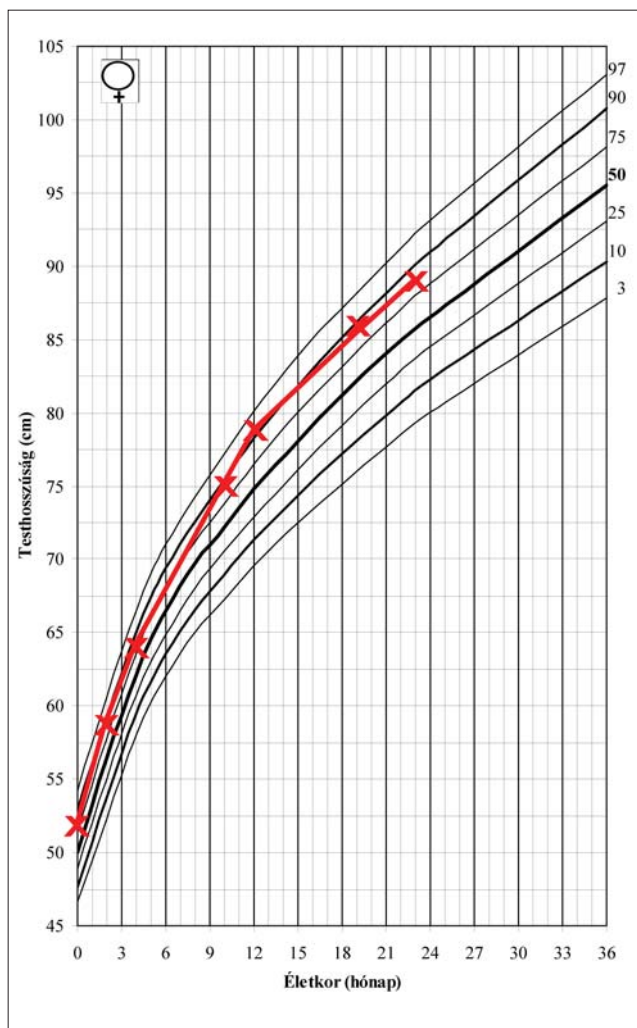
A coeliakia klasszikus tünetegyüttesét hasmenéssel, fogyással, zsírszékeléssel, oedemaképződéssel, apátiával már ritkán látjuk. Manapság sokkal gyakoribb tünet lett a székrekedés (25–30%), a vashiányos vérszegénység, szekunder laktóztolerancia és a fejlődésbeli elmaradás. A diagnosztikát azonban gyakran megnehezíti, hogy gyermekkorban nagyon gyakran nem típusos, extraintestinalis tünetekkel jelentkezik, ilyen pl. a dermatitis herpetiformis Dühring, a fogak mineralizációs zavara, a csonttritkulás, a cerebellaris ataxia, az epilepsia, a hepatitis, a zsírmáj, a pancreatitis, a peri- és myocarditis, a restriktív tüdőbetegségek, az arthritis és fiatal felnőttkorban az infertilitás is. A bélelzáródás döntően sebészeti okból jöhet létre, de ennek képét utánozhatja súlyos esetben elhanyagolt malabsorptiós kórkép is. Esetünknel is ezzel találunk szemben magunkat.



Esetismertetés

A 19 hónapos leánygyermek láz, kiszáradás, köhögés, hasi fájdalom és három hét alatt légúti infekciók mellett fellépő 3 kg-os fogyás miatt került felvételre (1. ábra). Fizikális státusából kiemelendő elmaradott súlyfejlődése (testtömeg-percentil: 3–10, testhossz percentil: 75–90) (2. ábra) mellett elesettsége, csökkent turgora és puffadt hasa. Laboratóriumi eredményeiben emelkedett gyulladásos aktivitást (C-reaktív protein: 90,2 mg/l, referenciatartomány: 0–10 mg/l; fehérvérsejt szám: 17,7 G/l, referenciatartomány: 4–12 G/l) észleltünk. Mellkasröntgenfelvételen eltérés nem ábrázolódott. Vizelet vizsgálata kórosat nem mutatott. Fül-orr-gégész kétoldali középfülgyulladás miatt paracentesist végzett. Szájon át, majd táplálási nehezítettség miatt parenteralisan amoxicillin-klavulánsav terápiában részesült 13 napon át, mely mellett infekciója gyógyult, a gyulladásos paraméterek normál tartományba kerültek. Parenteralis folyadékpótlás mellett egy-egy hányás előfordult a szájon keresztüli fogyasztás bevezetése mellett. Általános állapota

nem javult egy nap elteltével, haspuffadása és nyomásérzékenysége perzisztált, ezért képalkotó vizsgálatokat végeztünk. A hasi ultrahangvizsgálat során kifejezetten gázos, mérsékelten tágabb, renyhén perisztaltikázó bélkacsokat írtak le jelzett mennyiségű szabad folyadékkal. A natív hasi Röntgen felvételen a tágabb vastagbél-szegmentumok mellett a köldök magasságában több, különböző szélességű nívó volt látható, mely alapján bélelzáródást vélelmeztek (3. ábra). Az ileus, a perzisztáló haspuffadás, a változó székletkonzisztencia és a súlygyarapodás megtorpanása miatt lisztérzékenységi szűrővizsgálatra mintát vettünk. Sebészeti konzílium több alkalommal történt, akut sebészeti teendőt nem tartottak szükségesnek. A javasolt beöntéseket követően és attól függetlenül is eltérő konzisztenciájú (formálttól a nyálkás, híg, de sosem véres) és mennyiségű székletürítések történtek. Hasa mindvégig puffadt, jól betapintható volt, izomvédekezés nem volt tapasztalható. Elégtelen szájon keresztüli fogyasztás miatt összesen 5 napon át igényelt parenteralis folyadékterápiát.



1. ábra: A beteg hossz és súly percentilis táblája. A súlyfejlődés megtorpanása nyíllal jelölve (Joubert Kálmán percentilis táblázat)



2. ábra: Álló natív has felvétel: A flexura lienalis tágabb, kb. 35 mm átmérőjű. A colon transversum mérsékelten tágult, 27 mm-es. A köldök magasságában több különböző szélességű nívó látható (nyíl).

A mintavétel után három nappal megérkezett a szöveti transzglutamináz IgA eredmény, mely extrém magas értéket mutatott (36315 U/l, referenciatartomány: 0–20 U/l). Kontroll hasi ultrahangvizsgálat során az élénk perisztaltikának köszönhetően a jobb felhasban időnként egy cm-es pseudo-invaginatumot és kevés szabad hasi folyadékot láttak. Kontroll fülészeti vizsgálat során győgyuló

otitis képét írták le. A dobüregi váladékból *Haemophilus influenzae* tenyésztett ki, mely az alkalmazott antibiotikumkezelésre érzékenynek bizonyult. A tervezett felső endoszkópiánál a duodenumban ellapult boholymintázat volt vizualizálható. Az endoszkópos beavatkozás alatt ismét hőemelkedése jelentkezett, ezért hemokultúra és C-reaktív protein kontroll történt, mindkettő negatív eredményt adott. A megfigyelési időszakot jól töltötte, szájon át a fogyasztása megbízhatóvá vált, láza nem ismétlődött, spontán bogyós székletet ürített. Kontroll fül-orr-gégészeti vizsgálat során feltisztuló dobhártyákat és záródott paracentézis nyílásokat írtak le.

Az endoszkópiánál látott makroszkópos kép és a duodenum szövettani vizsgálata által igazolt Marsh IIIC stádiumú szubtotális boholyatrophia alapján dietetikai konzultációt követően a gluténmentes diéta bevezetését kezdtük.

Az első kontroll három héttel a diéta megkezdését követően történt (4. ábra). A kislány általános állapota javult, gyarapodása megindult. A fél kg-os súlynövekedés mellett haspuffadása nem változott, székletei napi rendszerességűek, normál vagy bogyós állagúak voltak. A második kontroll négy hónap múlva történt, ahova a kisdéd 3,4 kg-os súlygyarapodással, jó általános állapotban, mosolygósan érkezett (5. ábra). A bogyós székletei megszűntek, a haspuffadás is mérséklődött. A diétakövetés során jelentősen csökkenő tendenciát mutató szöveti transzglutamináz IgA érték igazolódott (567 U/l). Laboratóriumi eredményeiből az alacsony vas szint (5 µmol/l, referenciatartomány: 9–27 µmol/l) és alacsony vörösvértest térfogat (68,7 fl, referenciatartomány: 73–90 fl) emelendő ki, 118 g/l he-



3. ábra: Osztályos kezelés alatt Ts: 9,6 kg



4. ábra: Három héttel a gluténmentes étrend bevezetése után Ts: 10,1 kg



5. ábra: Négy hónappal a gluténmentes étrend bevezetése után Ts: 13,5 kg



moglobin érték mellett (referenciatartomány: 100–160 g/l), mely miatt vaspótlást javasoltunk 3 hónapon át. A pajzsmirigyfunkcióban eltérést nem találtunk. Hasi és pajzsmirigy ultrahang vizsgálat során kóros nem ábrázolódott. Családszűrés történt az öt éves és a nyolc éves lánytestvérnél negatív eredménnyel. A szülőket felnőtt gasztroenterológiára irányítottuk. A következő ellenőrzést négy hónap elteltével tervezzük.

Megbeszélés

Egy hasonló eset került leírásra öt évvel ezelőtt, ahol egy 2,5 éves vészegény kislány székrekedés, hányás, hasi fájdalom és puffadás miatt került kórházba. A hasi röntgenfelvétel nívót, bélelzáródást igazolt. A coeliakiát az endomízium és szöveti transzglutamináz IgA-pozitivitás, valamint a vékonybél biopsia igazolta (1). A bélelzáródás a coeliakia egy ritka manifesztációja, amit felnőtteknél gyakrabban észlelnek (2). A kórfolyamat magyarázataként a gastrointestinalis motilitászavar szolgál, mely lassult nyelőcső és orocoecalis tranzittal, gyomor és epehólyag ürüléssel, valamint gyorsabb vastagbél tranzittal jár (3). Ennek hátterében csökkent tápanyag-felszívódás, immunológiai

reakciók, az autonóm idegrendszer diszfunkciója és hormonális működészavar áll. A coecumig létrejövő motilitás problémát a zsírok elégtelen bontása miatt kialakult csökkent kolecisztokinin szekréció okozza. A gyorsabb vastagbéltranzit és a vékonybél-malabsorbtio miatt a glutén ozmotikus hatást provokál, ami a hasmenés patofiziológiájához járul hozzá (4).

Esetünkben akut hasi kórkép kialakulásához vezetett a fent említett motilitászavar. A párhuzamosan fennálló infekció jelenléte nehezítette a krónikus felszívódási rendellenesség felismerését.

A motilitási problémák predisponálhatnak a vékonybélben bakteriális túlnövekedésre (small intestine bacterial overgrowth, SIBO), ami hozzájárulhat a kezeletlen coeliakiások tüneteinek kialakulásához, valamint a gluténmentes diéta mellett is perzisztáló panaszokhoz (5). Ezekben az esetekben gondolnunk kell rá, és javasolnunk kell hidrogén kilégzési teszt elvégzését, amivel kimutatható a baktériumok intraluminális cukorfermentációja közben termelődő hidrogén. Esetünkben a diéta megkezdését követően a panaszok fokozatosan megszűntek, a beteg jó ütemben gyarapodott, nyitottabbá vált. A mihamarabbi diagnózis felállítása és a gluténmentes diéta megkezdése létfontosságú volt.

Summary

Intestinal obstruction caused by gluten intake – always consider celiac disease

Laura Sándor dr.¹, Áron Cseh dr.², Gábor Veres dr.²; ¹ Jász-Nagykun-Szolnok County Hetényi Géza Hospital, Szolnok, ² 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Introduction: Celiac disease is one of the most common disease patterns occurring with malabsorption, the symptoms of which became more diverse in the last few decades. In the following, a rare case resulting from gastrointestinal motility disorder accompanied by non-mechanical intestinal obstruction will be report.

Case-report: A 19 months old girl admitted for 3 kg of weight loss accompanied by fever, exsiccation, coughing, abdominal pain and respiratory infections returning after 3 weeks. Her laboratory results showed elevated inflammatory activity (C-reactive protein, CRP: 90,2 mg/L, white blood cell count: 17,7 G/L). The background of fever proved to be bilateral otitis media, that was treated successfully by parenteral antibiotic therapy. The abdominal imaging examinations performed because of fatigue, abdominal distension and pressure sensitivity remaining after the normalization of fluid balance showed ileus. The necessity of acute surgical procedure was ruled out by several surgical consilii. The performed tissue transglutaminase immunoglobulin A measurement showed extremely high values (36315 U/L, ref. range: 0-20 U/L). Upper endoscopy visualised blunted villus pattern in the duodenum, the histological examination of which proved Marsh IIIC stage subtotal villous atrophy. With gluten-free diet, the general condition of the child normalized, her weight increased significantly, the abdominal distension decreased, she became more open.

Conclusion: A wide variety of clinical presentations can be seen in children with celiac disease, which can lead to delay in diagnosis. The disease should be considered in case of acute surgical disease patterns, too, even if it is obvious that infection can be (also) in the background. Setting up a diagnosis and starting the gluten-free diet is essential.

KEYWORDS acute infection, surgery, intestinal obstruction, celiac disease

Irodalom

1. Hizal G, Gürakan F, Balamtekin N, Uslu Kizilkan N: Celiac disease presenting with intestinal obstruction: report of two cases. *Turk J Gastroenterol* 2012 Aug; 23(4):416-7.
2. Koklu S, Coban S, Ertugrul I, et al: Intestinal obstruction in celiac disease: case report. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1485-8.
3. Benini L, Sembenini C, Saladini L, et al: Gastric emptying of realistic meal with and without gluten in patients with coeliac disease. Effect of jejunal mucosal recovery. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36:1044-48.
4. Tursi A: Gastrointestinal motility disturbances in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:642-5.
5. Husebye E: Gastrointestinal motility disorders and bacterial overgrowth. *J Intern Med* 1995; 237:419-427.



Útutaló tudnivaló

- Akut infekció mellett, sebészeti kórkép háttérében is fény derülhet lisztérzékenységre.
- A lisztérzékenységi szűrővizsgálat specifikus és szenzitív, atípusos tünetek jelentkezése esetén is el kell végezni szérum immunglobulin A ismeretében.
- A rendszeres gondozás során a diéta hatékonyságát követni kell, és a gastrointestinalis panaszok perzisztálása esetén gondolni kell szekunder laktóz intoleranciára illetve bakteriális túlnövekedésre is. Ezek hidrogénkilégzési teszttel kizárhatóak.

Tesztkérdések

1. Melyek lehetnek a coeliakia tünetei?

- a) székrekedés
- b) myocarditis
- c) epilepszia
- d) motilitászavar
- e) mindegyik

2. Melyik szövettani osztályozás felel meg szubtotális boholyatrophíának?

- a) Marsh 0
- b) Marsh I
- c) Marsh II
- d) Marsh IIIC

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

TALLÓZÓ

A vastagbélkapszula-endoszkópia összehasonlítása más modalitásokkal a vékony- és vastagbél állapotának felmérésében gyermekkori Crohn-betegségben

Colon capsule endoscopy compared with other modalities in the evaluation of pediatric Crohn's disease of the small bowel and colon

Oliva S, Cucchiara S, Civitelli F, Casciani E, Di Nardo G, Hassan C, Papoff P, Cohen SA; Gastrointest Endosc. 2016 May; 83(5):975-83.

Nagy Anita

E-posta: nagy.nanita@gmail.com

A Crohn-betegség(CD) a gastrointestinalis traktus bármely részét érintheti. Míg korábban a klinikai paramétereknek volt központi szerepe a kezelés szempontjából, addig az utóbbi időben egyre nagyobb jelentősége lett a mukozális állapot felmérésének. Erre a feladatra leggyakrabban a kolonoszkópiát használják, melynek hátránya az invazivitása, valamint az anesztézia szükségessége gyermekkorban. Használatát tovább korlátozza, hogy nem alkalmas a vékonybél állapotának felmérésére, ami az esetek 70%-ában érintett a gyermekek esetén, sőt 30%-ban csak ide korlátozódik az elvál-

tozás. Egyelőre kevés adat áll rendelkezésre a vastagbélkapszula-endoszkópiával (CCE) végzett egyidejű vékony- és vastagbél feltérképezésről. Ezért a tanulmány célja az volt, hogy felmérje a CCE pontosságát a gyermekkori CD aktivitásának becslését illetően, valamint összehasonlítsa ezt a mágneses rezonancia enterográfia (MRE), vékonybél kontrasztanyag ultrahangvizsgálat (SICUS, small-intestine contrast ultrasonography) és ileokolonoszkópia eredményeivel.

A kutatásba 40 páciens vontak be ismert CD-vel, akik öt nap alatt átestek a fent említett vizsgálatokon. A vizsgálatot végző orvosok számára ismeretlen volt a páciensek kórelőzménye, illetve a többi vizsgálati eredmény. Referenciaként a vastagbél esetén az ileokolonoszkópiát, a vékonybélnél pedig az egyes módszereket képviselő vizsgálokból és egy gyermek-gasztroenterológusból álló bizottság konszenzusát használták.

A tanulmány eredményeként a vastagbél gyulladásának felmérésében a CCE szenzitivitása 89%, a specificitása 100%, míg a vékonybél esetén az előbbi 90%, az utóbbi pedig 94% lett. Ezekhez képest a SICUS és az MRE pontossági paraméterei elmaradtak ugyan, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

Ennek alapján a gyermekkori CD esetén a vékony- és vastagbél mukozális állapotának egyidejű felmérésében a CCE egy könnyen használható, jól tolerálható, noninvazív, ugyanakkor magas diagnosztikai pontosságú vizsgálóeljárás.



A veseartéria traumás trombotizációja és ennek gyermekkori vonatkozásai – Két eset bemutatása és az irodalom ismertetése

Wéber Gabriella dr., Ringwald Zoltán, dr., Meichelbeck Krisztina dr., Garai Gábor dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Wéber Gabriella dr.

1089 Budapest, Üllői út 86.

e-mail: drwebergabriella@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az arteria renalis traumás trombotizációja (RAT) ritka és súlyos szövődménye a tompa hasi sérüléseknek. A vese meleg ischaemiás érzékenysége igen magas, így az ellátás jó időzítése rendkívül jelentős tényező. A korai intervenció ellenére is a sérülés kimenetele leggyakrabban az érintett vese elvesztése. Két esetünk ismertetésével, a nemzetközi irodalmat áttekintve mutatjuk be e ritka kórkép entitását és ellátási lehetőségeit, kiemelve a gyermekkori sajátosságokat.

KULCSSZAVAK veseartéria traumás elzáródása, tompa hasi trauma, vesesérülés

Bevezetés

A nagyenergiájú tompa hasi sérülések egyik ritka, de súlyos szövődménye lehet az arteria renalis trombotizációja (RAT), melyet 1862-ben Von Recklinghausen írt le első ízben (1). Incidenciája nagyobb tanulmányok szerint az összes tompa hasi sérülés 0,05–0,08%-a (2, 3). Ugyanakkor a kis elemszám miatt az életkor szerinti megoszlás nem ismert. Gyermekkori predisponáló tényezőként szerepel a vékonyabb hasfal, a kevesebb perirenalis zsír, a rövidebb bordakosár és az arányaiban nagyobb vesék (4). Többségében a bal vese érintett, mivel ezen az oldalon rövidebb az artéria lefutása, továbbá a bal vese mobilisabb az ellenoldalánál (2). A kétoldali traumás veseartéria-elzáródás extrém ritka. A thrombus kialakulása kétféle mechanizmussal magyarázható (3, 5). Az egyik ezek közül, a hirtelen acceleratio/deceleratio folyamata során az artéria intimarétegének vongálódása. A sérült endothelium aktiválja a kollagéncaskadot, mely thrombus kialakulásához vezet, ami az ér lumenét okkludálja. A másik, amikor közvetlen erőbehatásra a vesekocsný átmenetileg a gerincoszlophoz préselődik és az érfal ezáltal direkt sérülést szenved. A helyes diagnózis felállítása nem egyszerű, ugyanis a RAT általában nem jár markáns fizikális és laboratóriumi eltéréssel, valamint az esetek jelentős részében a baleset során egyidejű-

leg több szerv is sérül (6), ezért a képalkotó vizsgálatok szerepe kulcsfontosságú. *Armstrong és munkatársai* által végzett prospektív tanulmányban tompa hasi sérülést szenvedett gyermekek esetében elvégzett Doppler UH- és CEUS- vizsgálatok találati arányát hasonlították össze a CT eredményeivel (7). Megállapítást nyert, hogy az ultrahang vizsgálat önmagában alacsony szenzitivitású. Kontrasztanyaggal kiegészítve (CEUS) mind szenzitivitása, mind specificitása összevethető a CT-vizsgálat eredményeivel. Traumatológiai indikációval Európában már számos helyen rendszeresen használják ezt a képalkotói módszert, de Magyarországon még nem terjedt el, habár intézményünkben a vizsgálat elektív esetekben elérhető, az akut ellátásnak még nem része. Tekintettel a CT-vizsgálat magas szenzitivitására (98%) és elérhetőségére, a relatív nagy sugárterhelés ellenére is nemzetközileg a RAT diagnosztikájának gold standardja (8). Az ellátási stratégia nem egységes; a lehetőségek közé tartozik a minél hamarabbi érsebészeti rekonstrukció megkísérlése, vagy endoluminalis stent behelyezése nyílt illetve percutan intervenciók módszerekkel, továbbá nem operatív, konzervatív terápia során alkalmazott antikoaguláns kezelés fibrinolízissel, vagy anélkül, valamint társ-sérülések függvényében a sérült vese azonnali eltávolítása (2,3). A döntést befolyásolhatja a diagnózis felállításának ideje, az érsebészeti konzultáció



elérhetősége, solitaer vese érintettsége és a társuló sérülések súlyossága. Az eddigi közölt tapasztalatok alapján, a vese rövid tolerálható ischaemiás ideje miatt még megfelelő diagnosztikai és személyi feltételek mellett, technikailag sikeresen végzett helyreállító műtét is ritkán eredményezte a vese-funkció visszatérését.

Esetismertetés

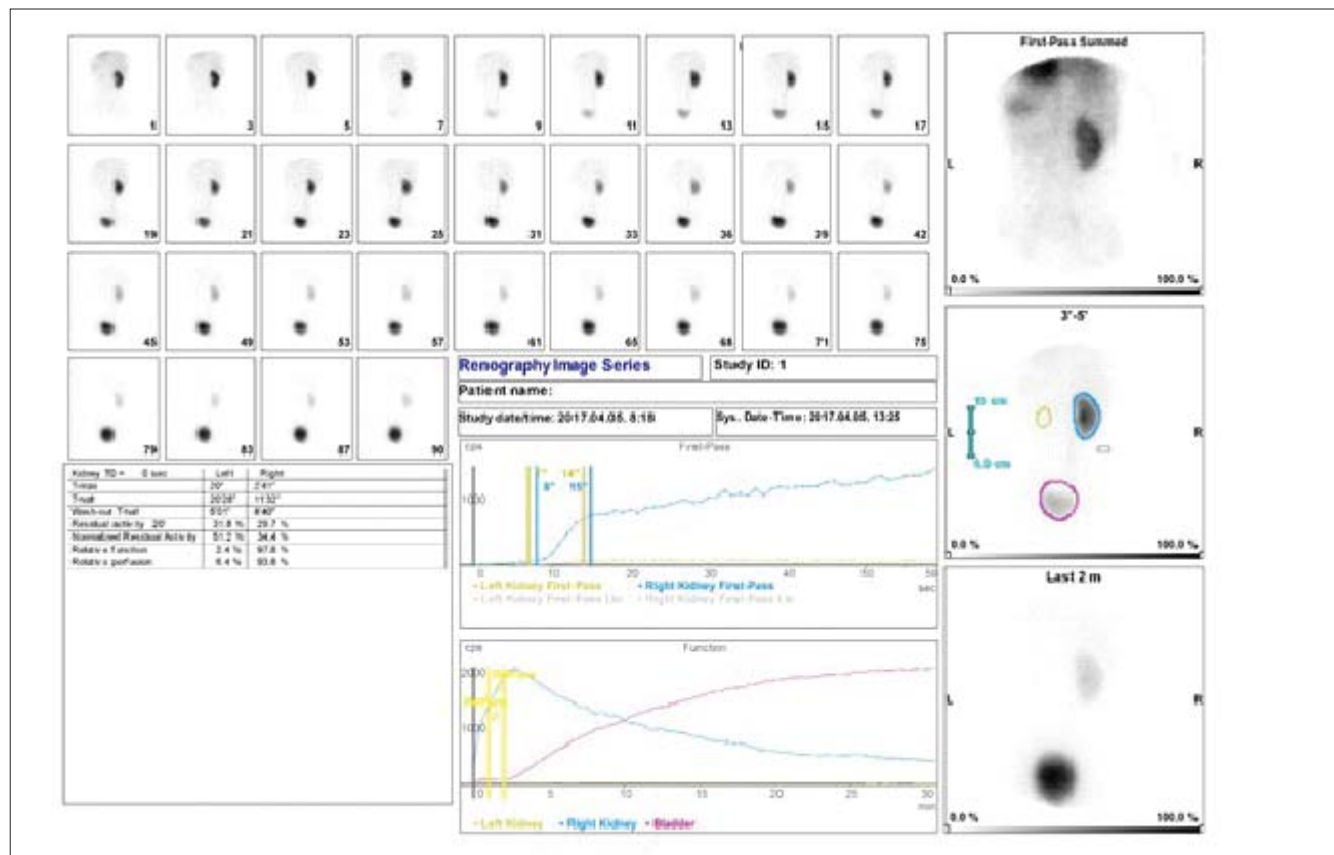
1. eset

9 éves leányt, szánkóbalesetet követően, 4-5-6-os GCS-sel, hasi fájdalommal vettük fel osztályunkra. Fizikális vizsgálata során a bal hypochondriumban jelezett nyomásérzékenységet, valamint a bal vesetájékon ballotálásra fájdalmat. Laboreredményeiben jelzetten emelkedett fehérvérsejtszám, alkalis foszfatáz- és kreatininértékeken kívül egyéb eltérés nem volt. Vizelet gyorseszti vizsgálata negatív volt. Álló natív hasi röntgen- és hasi UH-vizsgálat traumás eltérésre utaló jelet nem igazolt. Felvételét követő nap reggelén a változatlan fizikális státus miatt végzett kontroll UH-vizsgálata továbbra sem igazolódott kóros eltérés. Ismételt laborvizsgálata anemizálódási tendenciát mutatott, spontán fájdalma, hasi nyomásérzékenysége fokozódott. Felmerült bélsérülés lehetősége, ezért natív hasi

röntgenvizsgálatot végeztünk, melyen sem szabad levegő, sem egyéb traumás eltérés nem volt látható. Ápolása harmadik napján bal felhasa még mindig nyomásérzékeny volt, de puha, betapintható. Bal vesetáj ballotálásra továbbra is érzékenységet mutatott. Vérékében további anaemizálódás nem mutatkozott. Az ekkor végzett kontroll hasi UH, immáron Doppler vizsgálattal kiegészítve a lép alsó pólusának inhomogenitását, periliénalis subcapsularis haematomát, valamint a bal vese kerin-



1. ábra: Kontrasztanyag CT-vizsgálat, késői fázis. A bal vese parenchymája kontrasztanyagot nem választ ki, környezetében kevés folyadék, a lép állományában contusio képe



2. ábra: Három hónappal a sérülést követően végzett izotóp vizsgálat 5% alatti relatív vese funkcióarányt igazolt a bal oldalon



gésének hiányát, perirenalis haematomát, kevés szabad hasi folyadékot, vese és lépcontusio radiológiai képét írta le. Ezt követően natív és kontrasztanyag CT-vizsgálata történt, mely a lép többszörös rupturáját és a bal vese arteria renalisának, vélhetően intimasérülés kiváltotta occlusióját mutatta ki (1. ábra). Multidiszciplináris konzílium történt, érsebész, gyermek urológus, nefrológus, radiológus bevonásával. A sérüléstől eltelt hosszú időre tekintettel revaszkularizációs beavatkozás már nem jött szóba. A beteg stabil állapotára tekintettel sem a lépsérülése, sem vese sérülése az akut laparotomiát, nephrectomiát nem tette szükségessé. 3 hónappal a sérülést követően végzett izotóp vizsgálat 5% alatti relatív vese funkcióarányt igazolt a baloldalon (2. ábra). Szoros sebészeti és nefrológiai utánpótlás során a vérnyomás értékei azóta is rendben vannak. (Utánpótlási idő 7 hónap.) Szövődmény (hypertonia, infekció) kialakása esetén laparoszkópos nephrectomia tervezett.

2. eset

5 éves kislány, autóbalesetet követően helyszíni 3-4-1-es GCS után, szedálva, intubálva, stabil vitális paraméterekkel érkezett kórházunkba (hemoglobin: 93 g/l, hematokrit: 0,29 l/l). A sürgősséggel elvégzett natív és kontrasztanyag CT-vizsgálata kismértékű jobb oldali tüdő contusiót, közepes mennyiségű szabad hasi folyadékot, a máj 6-7-es segmentumának rupturáját, a jobb oldali csípőlapát kis elmozdulással járó törése mellett a jobb vesében kis kiterjedésű subcapsularis haematomát és a vese artéria egy 5 mm-es szakaszán, feltehetően thrombus által okozott elzáródást igazolt, 1,5 cm-rel distalisabban az aortából való eredésétől (3. ábra). A vizsgálat során a jobb vese parenchymájában a kontrasztanyag csak minimálisan jelent meg.



3. ábra: Kontrasztanyag CT-vizsgálat: jobb vesében kis kiterjedésű subcapsularis haematoma, a vese artéria egy 5 mm-es szakaszán, feltehetően thrombus által okozott elzáródás, 1,5 cm-rel distalisabban az aortából való eredésétől

A traumás veseartéria-elzáródásra való tekintettel a hemodinamikai stabilitás ellenére is a sérülést követő 4 órával, diagnosztikus laparotomia történt. Műtét során az aktívan vérző, ISS grade III-as stádiumú rupturált felszínű máj suturáját végeztük. A feltárt jobb oldali vese artériában keringés nem volt detektálható, a vese felszíne már lividen elszíneződött, enyhén duzzadt volt, életképesség jeleit nem mutatta, ezért a későbbi esetleges szövődmény (infekció, hypertensio) megelőzése céljából jobb oldali nephrectomia történt. Jobb oldali pleuralis folyadék miatt mellkasi drainage-t igényelt. A gyermek a 4. posztoperatív napon volt extubálható. Megfelelő vesefunkciós értékek mellett diuresise beindult. Medence törését konzervatíván kezeltük.

Irodalmi áttekintés

A 2017. augusztusig, az elmúlt 20 évre visszamenőleg, a PubMed adatbázisban „blunt renal artery injury” és „traumatic renal artery occlusion” kifejezések használatával végzett keresés során összesen 26 publikációt tekintettünk át. A nemzetközi irodalomban igen kevés a közölt gyermekkori eset-szám. Az alábbiakban a 16 év alatti gyermekkori eseteket is tartalmazó cikkeket és azok eredményeit ismertetjük.

Gonzalez és munkatársai két saját és hét, a szakirodalomban ismertett 16 év alatti, konzervatíván kezelt gyerekről számoltak be (9). Összesen 22%-ban (2 eset) alakult ki magas vérnyomás. Megállapításuk, hogy ez az arány jelentősen alacsonyabb a konzervatíván kezelt felnőttekben tapasztalt 25–50%-os előforduláshoz képest.

Haas és munkatársai retrospektív vizsgálatukban 12 traumás veseartéria elzáródással kezelt beteg, ebből 3 gyermek, ellátása során szerzett tapasztalataikat ismertették (10). Mindösszesen 5 betegnél történt nyílt műtéti revaszkularizáció, a medián meleg ischaemiás időtartam 5 óra volt (4,5–36 óra). Az öt beteg közül egynél posztoperatív szakban nephrectomia vált szükségessé, három esetben a vese nekrosis következett be. 7 betegnél konzervatív terápiát folytattak. Betegeik szoros utánpótlása kapcsán 3 esetben (43%) hypertensio kialakulása miatt nephrectomia történt, átlagosan 5 hónappal a sérülést követően. Mindhárom gyermek esetében történt érrekonstrukciós műtét, 2 esetben sikertelenül, míg a harmadik gyermek esetében később kialakult hypertensio miatt került a vese eltávolításra. Továbbiakban feldolgoztak az irodalomban közölt 147 esetbemutatót (11). Ennek kapcsán az egyoldali sérülés esetén végzett revaszkularizációs beavatkozásokat (mely a sérültek mindösszesen 24%-ban történt), 26%-ban találták sikeresnek. Akut műtéti beavatkozást nem



igénylő betegek 32%-ában, átlagosan a sérülést követő 97 nappal később hypertonia jelentkezett. Ezen eredmények alapján azt a konklúziót vonták le, hogy a sürgősséggel végzett revaszkularizációs beavatkozás indikációját ezen sérülésben csak kétoldali vagy solitaer vese érintettsége jelenti. Súlyos társsérülések, vagy renovascularis sérülés esetén azonnali nephrectomia javasolt.

Abu-Gazala és munkatársai 3 általuk endovascularisan kezelt beteg eredményeit ismertették. Ebből egy, 4,5 éves fiúnál angioplasztika történt, stent-beültetés nélkül. 1 hónappal a beavatkozást követően végzett dinamikus vesescintigráfiás vizsgálata 11%-os DTPA-izotóp-felvételt mutatott, majd 14 hónappal később ismételt vizsgálat során ez az érték 19%. Mindhárom esetben a beavatkozásokat sikeresnek értékelték az utánkövetéses vizsgálat során. A sérülés és az endovascularis revaszkularizáció között átlagosan 193 perc telt el (12).

Beyer és munkatársai egy saját és további 27, a szakirodalomban közölt endovascularis beavatkozáson átesett beteg eredményeit elemezték (13). Minden esetben angioplasztika és stent behelyezése történt, 89%-os siker arányban. Egy betegnél vált szükségessé posztoperatív kialakult hypertensio miatti veseeltávolító műtét. Gyermekekben napjainkig csupán 3 közölt veseverőér traumás sérülés esetében végeztek stentbehelyezéssel angioplasztikát (14-16). A legkisebb gyermek 2 éves volt, nála pár hónappal a balesetet követően ismételt érelzáródás alakult ki, így az érintett vese eltávolításra került.

Megbeszélés

A nagyenergiájú tompa hasi trauma kapcsán létrejött RAT ritkán fordul elő izolált sérülésként (6). A fizikális vizsgálat során a lumbalis területen látható zúzódás, a vese ballotálása során jelzett érzékenység minden esetben felveti a vese sérülésének gyanúját. A vizeletben megjelenő proteinuria vagy haematuria nem specifikus ebben a körképben. A helyes diagnózis felállításban kulcsszerepe van a radiológiai vizsgálatoknak.

Tekintettel arra, hogy a veseartéria elzáródását követően a revaszkularizációs beavatkozásra csak

igen kis terápiás időablakkal van lehetőség, nagyon fontos az adott képalkotó módszer könnyű elérhetősége és gyors kivitelezhetősége. További szempont a társsérülések lehetőleg egyidejű diagnosztizálhatósága, ezzel a kezelési terv kialakítása és meggyorsítása. Éppen ezért a kontrasztanyag CT-, illetve CT-angiográfiás vizsgálat nemcsak magas szenzitivitása, de relatív jó hozzáférhetősége miatt többnyire az első választandó képalkotó vizsgálat.

Az atípusos tünetek, a helyes diagnózis késlekedése, más az életet veszélyeztető sérülések, vagy súlyos általános állapot fennállása miatt, az esetek többségében érrekonstrukciós műtét nem történik. Azonnali nephrectomiára kerülő betegek 77%-ban az indikációt a parenchymalis, vascularis vagy kombinált sérülés jelenti, további 23%-ban pedig a hemodinamikai instabilitás az oka (17). A vese későbbi eltávolítására számos esetben a szövődésményként fellépő infekció, renalis hypertonia kialakulása vagy sikertelen érrekonstrukciót követően kerül sor.

Amennyiben súlyos, életet veszélyeztető más szervet érintő sérülés, vagy a vese parenchyma egyidejű roncsolódása nem áll fenn, és a baleset óta eltelt idő kevesebb, mint 4 óra, érdemes törekedni a revaszkularizációra (18-20). További indikációt jelent, ha a mindkét vesesérülést szenvedett, vagy eredetileg más ok miatt a betegnek csak egy veséje van, így esélyt adva a hosszú távú dialízis elkerülésének.

Elkésett diagnózis esetén, törekedjünk az azonnali műtéti feltárás elkerülésére, ugyanis a későbbiekben az esetlegesen szövődésményt okozó vese eltávolítása minimálisan invazív módszerrel lényegesen kisebb műtéti megterhelést jelent a betegeknek.

A technika fejlődésével, a képalkotó vizsgálatok és percutan intervenciók radiológiai módszerek egyre szélesebb körű és gyors elérhetőségével valamint jó eredményeivel várhatóan a jövőben a traumás veseartéria trombotizációjában kiszélesedik a revaszkularizálhatóság indikációs köre. Mindezek megvalósulásához a centralizált gyermektraumatológiai ellátás, és a centrumok jó műszerezettsége fontos tényezők.

Summary

Traumatic thrombosis of renal artery and its childhood implications – Two case presentations and a review of literature

Gabriella Wéber, Zoltán Ringwald, Krisztina Meichelbeck, Gábor Garai; Heim Pal Children's Hospital, Budapest

Traumatic renal artery thrombosis (RAT) is a rare and serious complication of blunt abdominal injuries. The warm ischemic sensitivity of the kidney is very high, the timing of care is therefore an excessively significant factor. Despite early intervention, the outcome of this type of injury is most often the loss of the affected kidney. By presenting two of



our cases, and reviewing the international literature we wish to describe the main points of this disease, and highlight its special characteristics in childhood.

KEYWORDS traumatic renal artery occlusion, blunt abdominal trauma, kidney injury

Irodalom

1. Von Recklinghausen, Haemorrhagische Niereninfarkte. Arch Pathol Anat Physiol 1861; 20:205–7.
2. Sangthong B, Demetriades D, Martin M, Salim A, Brown B, Inaba K, et al. Management and hospital outcomes of blunt renal artery injuries: analysis of 517 patients from the National Trauma Data Bank. J Am Coll Surg 2006; 203:612–7.
3. Bruce LM, Croce MA, Santaniello JM, Miller PR, Lyden SP, Fabian TC. Blunt renal artery injury: incidence, diagnosis, and management. Am Surg 2001; 67:550–6.
4. Brown SL, Elder JS, Spiranak JP. Are pediatric patients more susceptible to major renal injury from blunt trauma? A comparative study. J Urol 1998; 160:138–40.
5. Eid HO, Abu-Zidan FM. Biomechanics of road traffic collision injuries: a clinician's perspective. Singapore Med J 2007; 48:693–700.
6. Jawas A, Abu-Zidan FM. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. Int J Surg 2008; 6:317–22.
7. Armstrong LB, Mooney DP, Paltiel H, Barnewolt C, Dionigi B, Arbuthnot M, Onwubiko C, Connolly SA, Jarrett DY, Zalieckas JM. Contrast enhanced ultrasound for the evaluation of blunt pediatric abdominal trauma. J Pediatr Surg. 2017 Mar 20. pii: S0022-3468(17)30191-4.
8. Kawashima A, Sandler CM, Tamm EP, Goldman SM, Fishman EK, Ernst RD. CT evaluation of renovascular disease. Radiographics 2000; 20:1321–40.
9. Cortés-González JR, Arratia-Maqueo JA, Garza-Cortés R, Gómez-Guerra LS. Is age a predictor for the development of hypertension in conservatively managed unilateral renal artery occlusion secondary to blunt abdominal trauma? [Article in Spanish] Actas Urol Esp 2010; 34:634–7. [Abstract]
10. Haas CA, Dinchman KH, Nasrallah PF, Spiranak JP. Traumatic renal artery occlusion: a 15-year review. J Trauma 1998; 45:557–61.
11. Hass CA, Spiranak. Traumatic renal artery occlusion: a review of the literature. Tech Urol 1998; 4(1):1–11.
12. Abu-Gazala M, et al. Endovascular management of blunt renal artery trauma. Israel Med Assoc J. 2013;15:210–215.
13. Beyer, Carl et al. Multidisciplinary Management of Blunt Renal Artery Injury with Endovascular Therapy in the Setting of Polytrauma: A Case Report and Review of the Literature. Annals of Vascular Surgery, 2017, Volume 38, 318.e11 - 318.e16
14. Halachmi S, Chait P, Hodapp J, Bgli DG, McLorie GA, Khoury AE, et al. Renal pseudoaneurysm after blunt renal trauma in a pediatric patient: management by angiographic embolization. Urology 2003; 61:224.
15. Hsu W, Mitchell SE, Kim HS. Renal artery stenting for intimal flap injury in a 2-year-old child after blunt abdominal trauma. South Med J 2006; 99:884–7.
16. Vidal E, Marrone G, Gasparini D, Pecile P. Radiological treatment of renal artery occlusion after blunt abdominal trauma in a pediatric patient: is it never too late? Urology 2011; 77:1220–2.
17. Nash, Peter A. et al. Nephrectomy for Traumatic Renal Injuries. The Journal of Urology 1995; 153(3): 609–611
18. Knudson MM, Harrison PB, Hoyt DB, Shatz DV, Zietlow SP, Bergstein JM, et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western Trauma Association multicenter report. J Trauma 2000; 49:1116–22.
19. Dowling JM, Lube MW, Smith CP, Andriole J. Traumatic renal artery occlusion in a patient with a solitary kidney: case report of treatment with endovascular stent and review of the literature. Am Surg 2007; 73:351–3.
20. Flugsrud GB, Brekke M, Roise O. Endovascular stent in the acute treatment of blunt renal arterial injury. J Trauma 2005; 59:243–5.

Útravaló tudnivaló

- A veseverőér traumás trombotizációja, gyakran együtt jár más szervek sérülésével, melyek elsődlegesen meghatározhatják az ellátás stratégiáját, éppen ezért ezek egyidejű diagnosztizálására nagy sürgősségi jelentőségű a kontrasztanyag CT-vizsgálat.
- Amennyiben súlyos, életet veszélyeztető más szervet érintő sérülés nem áll fenn és a baleset óta eltelt idő kevesebb, mint 4 óra, érdemes törekedni a revaszkularizációra.
- Amennyiben elkészt a diagnózis, törekedjünk az azonnali műtéti feltárás elkerülésére, ugyanis a későbbiekben kialakuló szövődmény esetén a vese eltávolítása minimálisan invazív módszerrel lényegesen kisebb műtéti megterhelést jelent a betegeknek.

Tesztkérdések

1. Mi határozhatja meg a traumás RAT ellátását?

- a) A baleset óta eltelt idő.
- b) Az egyidejű társérülések.
- c) Az ellátó intézményben rendelkezésre álló személyi és tárgyi feltételek.
- d) Egyidejűleg fennálló kétoldali sérülés, vagy solitaer vese sérülése.
- e) a, b, c, d, válasz egyidejűleg.

2. Traumás veseverőér sérülés gyanúja esetén mely vizsgálat segít leginkább a pontos és gyors diagnózis felállításában?

- a) Laborvizsgálatok (vérkép, vizelet, vesefunkciós paraméterek)
- b) FAST UH-vizsgálat
- c) Kontrasztanyag veseöntgen-vizsgálat (intravénás urográfia)
- d) Kontrasztanyag CT vagy CT-angiográfia
- e) Vese izotópvizsgálata

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!

PRO JUNIOR – Vizsgálat az antibiotikum-kezelés mellékhatásairól gyermekeknél

Study among kids on antibiotic associated side effects

Réthy Lajos Attila dr.¹, Kovács Ákos dr.², Karoliny Anna dr.³

¹ NEFI Gyermekegészségügyi Igazgatóság (Igazgató: Mészner Zsófia dr.)

² Házi gyermekorvos, Hernád

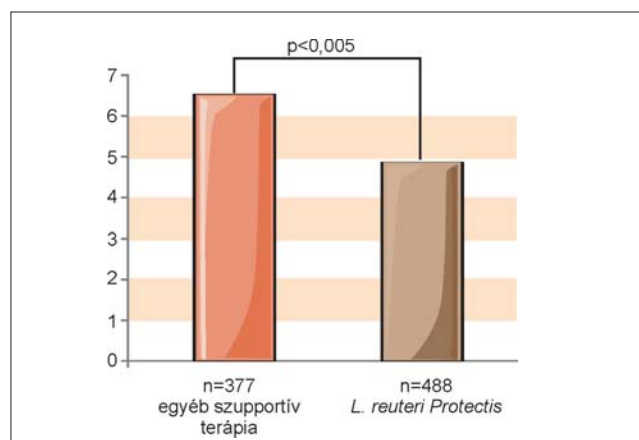
³ Heim Pál Gyermekkórház (Igazgató: Nagy Anikó dr.)

E-posta: retlaj@gmail.com

A vizsgálat háttere

Az antibiotikumok számos betegség gyógyításában főszerepet kapnak, azonban az antimikrobiális rezisztencia terjedése egyre nagyobb probléma. Az antibiotikum okozta hasmenés (AAD) az antibiotikumterápiában részesülők közel 1/3-át érinti (1, 2). Az AAD előfordulását egyes probiotikumok csökkenthetik (1, 2), emellett a probiotikumkolonizáció megakadályozza a patogén törzsek elszaporodását is. Az Európai Gyermekgasztroenterológiai Társaság (ESPGHAN) azonban arra is figyelmeztet, hogy ez a hatás törzs-specifikus, tehát a készítményeket külön-külön kell vizsgálni (3).

A *L. reuteri* DSM 17938 az egyik legkutatottabb, a 0-3 éves korúak között pedig a legtöbbet vizsgált probiotikumtörzs (114 publikáció, >10 000 fő). Anyatejből izolálták, biztonságosságát koraszülöttek és immunszupprimáltak körében is igazolták. AAD-ben három tanulmány vizsgálta a hatását, melyek a diarrhoea és más gastrointestinalis (GI) tünetek szignifikáns csökkenését mutatták (4-6).

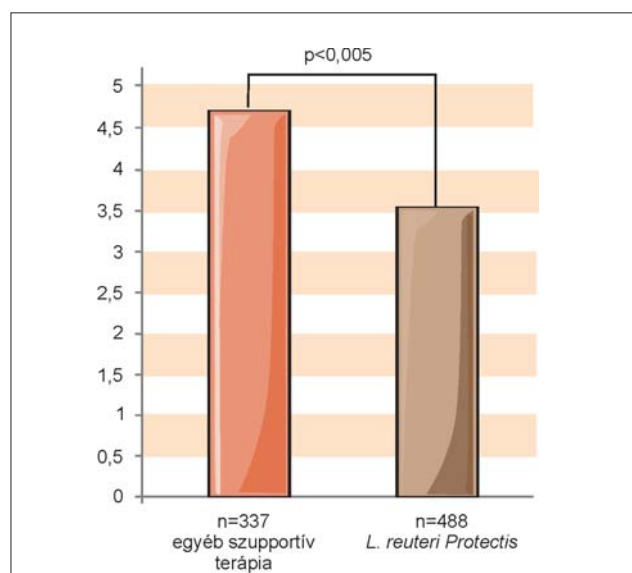


1. ábra: Össztűnési score (átlag) 12 nap/PP

Emellett a *L. reuteri* DSM 17938 igazoltan rezisztens penicillinszármazékokkal szemben, így ezekkel biztonságosan adható együtt (7-9).

A vizsgálat célkitűzése

A Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Házi Gyermekorvosok Országos Egyesülete Közös Házi Gyermekorvosi Szekciója „PRO JUNIOR” vizsgálatának célja (1) megismerni és összevetni az antibiotikumszedés, illetve mellékhatásainak mérésének jelenlegi rutinját a *L. reuteri* Protectis DSM 17938 probiotikumtörzs alkalmazásakor kialakuló eredményekkel, valamint (2) a *L. reuteri* DSM 17938 hatásainak vizsgálata a gyermekorvosi praxisban leggyakrabban alkalmazott antibiotikumok (amoxicillin ± klavulánsav, cefalosporinok) szedésekor jelentkező mellékhatásokra 3–14 éves gyermekeknél. A prospektív, multicentrikus, randomizált, kellő statisztikai erő képviselő országos tanulmány során 94 háziorvosi praxisban 1013 beteg bevonásával vizsgáltuk az AAD és GI tünetek előfordulásának gyakoriságát. Cluster randomizációt követően az antibiotikummal kezelt betegek egyik csoportja *L. reuteri* Protectis terápiában, másik csoportja egyéb szupportív kezelésben részesült.



2. ábra: Összesített mellékhatás-prevalencia (átlag) 12 nap/PP



Első, átfogó eredmények

- Antibiotikum-kezelt gyermekeknél, a hazai szokásokat reprezentáló 511 fős mintában a betegek több, mint negyede (151 fő) nem részesült bélflóravédelemben. Fentiekből 115 gyermeknél semmilyen szupportációt nem alkalmaztak.
- A célzott probiotikumterápia – a *L. reuteri* Protectis kezelés – szignifikánsan ($p < 0.005$) jobb eredményt mutatott mind az ösztületi score, mind a mellékhatás-prevalencia összehasonlításakor, a per protocol (PP) és az intention to treat (IT) csoportokban egyaránt.
- A *L. reuteri* Protectis alkalmazásával az ösztületi score és a mellékhatás-prevalencia szignifikánsan csökkent az antibiotikumterápia alatt ($p < 0,02$), valamint a vizsgálat egész időtartama

alatt (antibiotikumkúra + 5 nap) ($p < 0,005$) a hagyományos szupportív kezelésekhez viszonyítva.

Következtetések

- Antibiotikumterápia során a megfelelő probiotikum megválasztásával a gastrointestinalis mellékhatások prevalenciája és súlyossága szignifikánsan csökkenthető a hagyományos szupportív kezeléshez képest.
- A kompetens választás és a terápiás hatás biztosítása érdekében a probiotikumválasztás szakmai kézben tartása javasolt.
- A probiotikum megválasztásában annak rezisztenciaprofilja legyen irányadó.

Irodalom

1. Barbut F, Meynard JL: Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ* 2002;324:1345–6.
2. McFarland LV: Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotic associated diarrhea. *Dig Dis* 1998; 16:292–307.
3. Szajewska H, et al: Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *JPGN*, 2016; 62(3):409–506.
4. Lionetti E, et al: Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:1461–68.
5. Cimperman L, et al: A Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of Lactobacillus reuteri for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalised adults. *J Clin Gastroenterol* 2011. Oct; 45(9):785-9.
6. Ojetti V, et al: Impact of Lactobacillus reuteri Supplementation on Anti-Helicobacter pylori Levofloxacin-Based Second-Line Therapy, *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2012, Article ID 740381
7. Egervarin M, et al: Antibiotic Susceptibility Profiles of Lactobacillus reuteri and Lactobacillus fermentum, *Journal of Food Protection*, 2007; 70(2):412-418.
8. Klein G: Antibiotic Resistance and Molecular Characterization of Probiotic and Clinical Lactobacillus Strains in Relation to Safety Aspects of Probiotics. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2010; 8:267-281.
9. Zhou JS, et al: Antibiotic susceptibility profiles of new probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains. *International Journal of Food Microbiology* 2005; 98:211– 7.

TALLÓZÓ

Az idegi növekedési faktor (NGF) semlegesítése gátolja a Th2-választ és véd a „respiratory syncytial vírus” (RSV) ellen

Neutralization of nerve growth factor (NGF) inhibits the Th2 response and protects against the respiratory syncytial virus (RSV) infection

Wu et al., *Immunol Res*, 2017. 03.03., DOI 10.1007/s12026-017-8909-z

Béres Nóra Judit

E-posta: beres.nora@med.semmelweis-univ.hu

Számos vizsgálat foglalkozik azzal, hogy az ismételt RSV fertőzések hajlamosítanak-e egy későbbi asthma kialakulására. Az RSV fertőzésben megemelkedik az idegi növekedési faktor (NGF) mennyisége. Azonban az RSV fertőzés és az NGF kapcsolata nem pontosan

tisztázott, így a munkacsoport célul tűzte ki ennek a kérdésnek a tisztázását. Vizsgálatukban kontroll, illetve RSV-vel fertőzött patkánymodellt alkalmaztak. Az állatok egy részét anti-NGF-fel kezelték meg. Az RSV fertőzés megnövelte a légutakban a gyulladásos sejtek számát, illetve a légúti ellenállást. Mindezeket a hatásokat az anti-NGF kezelés kivédett, lecsökkentett. Megvizsgálták a Thelper (Th) polarizációt. A szérumban megnövekedett a Th1 és csökkent a Th2 sejtek száma anti-NGF kezelés hatására. Az anti-NGF kezelés hatására a Th1-válaszra jellemző citokinek (interferon- γ és tumor nekrozis faktor- α) mennyisége szintén megnőtt, míg a Th2 válaszra jellemző citokinek (interleukin-4 és 5) szintje csökkent a lépben, tüdőben, a bronchoalveoláris lavage sejtjeiben és a szérumban. Mindezek alapján az anti-NGF terápia csökkentette a tüdőben látható gyulladást és a légúti ellenállást az RSV-vel fertőzött patkánymodellen. Az anti-NGF kezelés serkentette a Th1 és gátolta a Th2 választ RSV fertőzésben, ami ellentétes az asthma-ban látható Th polarizációval. További vizsgálatok szükségesek a súlyos, ismételt RSV fertőzés következtében kialakuló asthma gyógyszeres prevenciójában.



A JÁTÉK ÚJ ERŐT ADHAT

A Bátor Tábor egészségügyi csapatába **orvosokat** és **nővéreket** keresünk, akik láthatatlan biztonságot teremtenek táborainkban, és önkénteseinkkel együtt segítenek, hogy a súlyosan beteg gyerekek felfedezzék a bennük rejlő erőt.



Jelentkezés: **2018. február 15-ig**
Részletek: **www.batortabor.hu**

Párizs vonzásában – Boldi és Csernus Tibor

Hegyvidék Galéria, 2017. december 6. – 2018. január 22.

Boldi (Szmrecsányi Boldizsár) és Csernus Tibor – a szobrászat és festészet alkotói, két külön műfajé, amelyek rivalizálása századok óta a kiállítótér sajátos élcélődésének tárgyát képezi. A Kovács Gábor Művészeti Alapítvány és a Hegyvidék Galéria közös kiállításán a két művész alkotásai azonban nem ütköznek, nem gáncsolják egymást: a maguk elemi módján, közösen mesélnek alakról és formáról.

Kosinsky Richárd

művészettörténész

Kovács Gábor Művészeti Alapítvány

E-posta: richard.kosinsky@kogart.hu

Két olyan művész kiállítása ez, amely első pillantásra talán nem egyértelmű, hogyan kerülhet egy térbe. Utóbbi, a közös tér pedig különösen fontos.

A rosszmájú szólás szerint: A szobor az, amibe belebotlik az ember, mikor meg akar nézni egy festményt. Több sebből vérzik ez a kijelentés, miközben néhány tanulságos mozzanatot is magában rejt a néző számára. Két dolog ugyanis egyértelműen kiderül belőle, nevezetesen, hogy a szobroknak és a festményeknek egyaránt térre van szüksége ahhoz, hogy érvényesülni tudjanak. A térbeliségnek pedig kritériumai vannak: ezek a tömeg, a viszonyítási pontok és az idő. Boldi és Csernus Tibor esetében Párizson túl ezek azok a metszéspontok, amelyek egyértelművé teszik, miért fordítva igaz az idézett mondat: most a festményekbe hátrálunk bele, Csernus alkotásai azok, amelyek keretként szolgálnak Boldi szobraihoz – bizonyos értelemben pedig talán magyarázatként is.

Csernus Tibor alakjait fordított logikával építi fel, mint ahogy egy Boldi munkamódszerét alkalmazó szobrász teszi. Festőként nem az alapanyagból való elvétellel, hanem vonalakat, majd formákat összeillesztve tömeget teremt, amelynek súlya, nehézkedése és kiterjedése van. Addícióval igyekszik létrehívni alakjait, és kapcsolatot teremteni szereplői között. A kiállított Csernus művek jól példázzák, hogy a végső festményt szám-talan kísérlet és vázlat előzi meg. Ezeken a stúdiumokon, pasztelleken és akvarelleken lépésről lépésre végigkövethető az eddigiek: ahogy a színfoltok tömeget, alakot és pozitúrát nyernek – ahogy emberré válnak. Képeket keres és hoz létre – és ami nagyon fontos, hogy be is mutatja azokat. Csernus ugyanis egyfajta szín-padi gondolkodás mentén alakította ki saját művészetét, jeleneteket építve, a csak a jelenet kedvéért összeillesztett alakok csoportjából. Mindezt a nézőnek performálva, a nézőt megszólítva és a színpadra



Boldi: Tánc, 2008, bronz, 86x22x24cm



Boldi: Brazil, 2010, márvány, 52x43x36 cm



Boldi: Európa, 2010, márvány, 88x64x64 cm



helyezés logikája miatt a festmény világából ki is zárva. Ez az mozzanat adja meg Csernus Tibor festményeinek alapvető dinamikáját és kényszeríti bele a befogadót egy állandó feszültségbe, a felkínálás és a megtagadás huzavonájába.

Ez az a közvetlen kapcsolódási pont, ahol egyértelművé válik Csernus és Boldi alkotásainak párhuzama. Boldi ugyanis letisztult, elegáns vonalaival egyszerre rejti el és mutatja be szobrainak alkotóelemeit – méghozzá minden elemét. Egyszerre tárulnak eléink a lágy ívű gömbök, hengerek és hasábok, amelyek a szemünk előtt változnak alakokká. A kész alkotás több, mint részeinek összessége.

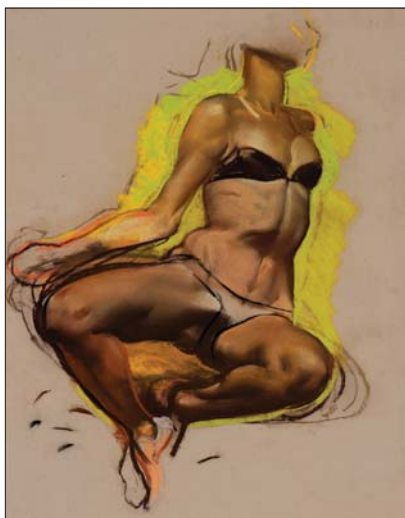
Annál is inkább, hiszen a szobrok az anyag elvételével születnek meg, egy előre meghatározott terv szerint. A szobrász és műve között kialakuló bensőséges viszony meghatározza a kész alkotás és a néző kapcsolatát is. Eleve bevonva érezhetjük magunkat, ahogy a hűvös anyag feltárulkozik előttünk. A márvány tisztasága vagy a bronz érett patinája tekintélyparancsoló és egyben hívogató: az anyag szinte kérleli a nézőt, hogy egyfajta modern Pygmalionként érjen hozzá hűvös felületéhez, miközben tisztaságuk elképzelhetetlenné is teszi, hogy kézzel illessük (immár) őket.

A nézővel való incselkedés tehát mindkét művésznél jelen van, egy nagy különbséggel, ami talán az eddigi-ekből is kitűnik: Csernus szereplői nyugtalanok és a helyüket keresik; Boldi alakjai ellenben megtalálták a helyüket. A festett szereplők híján vannak a biztos pontoknak, Boldi szobrai pedig magukban gravitálnak és szolgálnak viszonyítási pontokként a térben.

Végül a tér korábban említett harmadik, időbeli eleme jelen esetben egy plusz jelentéstartalommal kibővülve határozza meg a kiállítást: A művészek számára alkotásaik saját idején túl a történeti, a tradíció ideje az, ami szilárd alapul szolgál. Csernus esetében ez a barokk nagymesterek világát jelenti, tőlük kölcsönzi kompozícióit, vagy talán pontosabb, ha úgy fogalmazunk, sajátítja ki – és alakítja át saját képére. Festményeinek színpadszerűsége azonban a francia hagyományokban gyökerezik. Alakjainak, jeleneteinek néző elől való eltakarása vagy felfedése a francia festészeti tradíció sajátja.

Boldi szobrai pedig alapvetően a művészet történetének dualitásaira épülnek: a legősibb, nemes értelemben vett primitív vonalak a Brancusitól avantgarde-ként, Henry Moore-tól modernként megismert formákat, az általuk képviselt tradíciót újítják meg, amelynek gyökerei a Montmartre-ről erednek.

A két hagyományértelmezés, a két művészi látásmód, és a két különböző műfaj kontrasztjai mentén tűnnek csak ki igazán Csernus Tibor és Boldi hasonlóságai: a márvány könnyűsége és a festék súlyossága; a műalkotás és a néző aktív kapcsolata; valamint a tradíció megidézése – a Winckelmann-féle nemes egyszerűség és csendes nagyság.



Csernus Tibor: Ülő akt sárga háttérrel, vázlat, 1980-as évek, pasztell, papír, 705 × 550 mm (Kovács Gábor Művészeti Alapítvány)



Csernus Tibor: Álló akt kék háttér előtt. 1993 körül, akvarell, papír, 595×410 mm (Kovács Gábor Művészeti Alapítvány)



Csernus Tibor: Kávéházi enteriőr, 1995. olaj, papír, 165 × 180 cm (Kovács Gábor Művészeti Alapítvány)