

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

■ Genetikai módszerek madártávlatból

■ Pelvikus szindróma

■ Macskakarmolási betegség és egyéb bartonellosisok

■ Reziliencia hatása a krónikus betegségekben

■ Protonpumpa-gátlók gyermekgyógyászati alkalmazása

■ Arc-csók: Szabó László

Gyermekegyógyászat

„... a munka mellett valakinek a hobbija is ez lesz,
akkor érdemes a gyermekgyógyászatot választania.”
(Szabó László)

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
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 László
Szatmári András

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

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László
Bene Ruzsena
Déralfi Beáta
Dezsőfi Antal
Dohán Judit
Erhardt Éva
Farkas András
Fogarasi András
Halász Zita
Harangi Ferenc
Hollódy Katalin
Kálmán Mihály
Katona Gábor
Katona Márta
Kis Éva
Kiss Csongor
Kiss Gabriella
Kovács Ákos
Kovács Gábor

ablonczyil@gmail.com
bene.ruzsena@gmail.com
deralfi.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@tmkorhaz.hu
katalin.hollody@aok.pte.hu
kalman.mihaly@upcmail.hu
g.katona@t-online.hu
katona.marta@med.u-szeged.hu
kis.eva@med.semmelweis-univ.hu
kisscs@dote.hu
gkiss@heimpalkorhaz.hu
kovacs.akos@symposiumalapitvany.hu
kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu

Kovács Márta
Kovács Lajos
Kovács Tamás
Kövesi Tamás
Kriván Gergely
Laki István
Mikos Borbála
Mogyorósy Gábor
Nemes Éva
Nyul Zoltán
Szabó Attila
Szabó Miklós
Szabó Tamás
Tálosi Gyula
Tory Kálmán
Trethon András
Újhelyi Enikő
Vannay Ádám
Vetrő Ágnes

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

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

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

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

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

www.semmelweiskiado.hu

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: Mester Nyomda

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar
Gyermekegyógyászati Társaság 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
Minden jog fenntartva.
HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: GULÁCSY ÁLMAI (lásd 255. oldal) című cikkből. Gulácsy Lajos: *Itáliai táj*, 1904, olaj, karton, Kovács Gábor
Gyűjtemény és Gulácsy Lajos: *Gulácsy Lajos: Nő rózsával*, 1904, olaj, vászon, Kovács Gábor Gyűjtemény

„ARC-CSÓK”

Szabó László professzor úrral beszélget

Veres Gábor

195

KUTATÓI LABORSAROK

Rekombináns fehérjék előállítására szolgáló expressziós rendszerek

Takács István Márton, Rokony Réka dr., Lippai Rita dr., Sziksz Erna dr.^{1,2}, Szabó J. Attila dr., Vannay Ádám dr.

198

Expression systems for recombinant protein production

GENETIKAI SAROK

Genetikai módszerek madártávlatból

Tory Kálmán dr., Fekete György dr.

200

Overview of genetic methods

PERINATALIS SAROK

Intrapericardialis teratoma kissúlyú koraszülöttben: fetalis pericardialis tamponad – sikeres perinatalis és sebészi kezelése

Hartyánszky István dr., Hajdu Julia dr.

Kádár Krisztina dr.

203

Intrapericardial teratoma in a low birth weight preterm infant: fetal cardiac tamponade – successful perinatal and surgical management

INFEKTOLÓGIA SAROK

Pelvikus szindróma

Megyesi Orsolya dr., Nikolova Radka dr.,

Pasteán Noémi dr., Rudisch Tibor dr.

206

Pelvic syndrome

DERMATOLÓGIA SAROK

Kasabach–Merritt-szindróma kongenitális haemangiomas csecsemőben

Nagy Péter dr., Varga Imre dr., Vojcek Ágnes dr.,

Benedek Noémi dr., Ottóffy Gábor dr.,

Molnár Dénes dr., Tóth Gergely dr.,

Harangi Ferenc dr.

208

Kasabach-Merritt syndrome in infant with congenital hemangioma

HEPATOLÓGIA SAROK

Funkcionális epehólyag-betegség serdülőkorú betekben – esetbemutatás

Incze Marietta dr., Nemes Éva dr., Altorjay István dr.,

Barna Sándor dr., Balla György dr.,

Kadenczki Orsolya dr.

210

Case report: Adolescent patient with functional gallbladder disease

RADIOLÓGIAI JELEK

„Jelek” a gyermekradiológiában -

Pneumoperitoneum

Seszták Tímea dr., Várkonyi Ildikó dr.,

Nyitrai Anna dr.

213

Signs in pediatric radiology (Signs of pneumoperitoneum)

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A tumor nekrosis faktor- α hatása a gyulladásos bélbetegségekben releváns mikroRNS-ek expressziójára

Béres Nóra Judit dr., Kiss Zoltán, Sziksz Erna dr.,

Vannay Ádám dr., Veres Gábor dr.

215

Tumor necrosis factor-alpha effects the expression of microRNAs relevant in inflammatory bowel disease

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

A macskakarmolási betegség és egyéb bartonellosisok

Trethón András dr.

221

Cat Scratch Disease and other Bartonellosis

A reziliencia hatása a krónikus betegségekben

Kövesdi Andrea

225

The Effect of Resilience in Chronic Illnesses

Protonpumpa-gátlók gyermekgyógyászati alkalmazása

Kovács Márta dr.

233

The use of proton pump inhibitors in children

ESETISMERTETÉS

Hyperinsulinismus/hyperammonaemia (HI/HA) szindróma: egy ritka anyagcsere-betegség első hazai esete

Csapó Flóra dr., Tóth-Heyn Péter dr.,

Zsibegh Petra dr.

241

Hyperinsulinism/hyperammonaemia (HI/HA) syndrome: first Hungarian case of a rare inherited metabolic disorder

OLVASÓI LEVÉL

Gondolatok az evidenciák értelmezéséről egy nemzetközi szakmai ajánlás kapcsán

Kovács Ákos dr.

247

PREVENCIÓ

A probiotikumok antibiotikum-rezisztenciájának szerepe az antibiotikum-asszociált gastrointestinalis mellékhatások megelőzésében

Karoliny Anna dr.

252

The role of probiotics' antibiotic resistance in the prevention of antibiotic associated gastrointestinal side effects

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ

Beszámoló a Pediatric Gastroenterology Hepatobiliary Transplant & Nutrition (PGHTNCON) 2016. évi kongresszusáról

Kövér Anna dr.

253

KÉPZŐMŰVÉSZET

Gulácsy álmai

Marosvölgyi Gábor

255

TALLÓZÓK

A fototerápia és a csecsemőkori rosszindulatú daganatok kapcsolata

Horváth Enikő

202

Az ételspecifikus IgG4 antitestek nemcsak búza-allergia, hanem egyéb gastrointestinalis betegségek fennállásakor is emelkednek gyermekek esetében

Káán Kinga Dorottya

212

A korai életkorban kezdődő gyermekkori vitiligo nagyobb kiterjedésű és progresszívebb lefolyású

Harangi Ferenc dr.

246

Allergiás betegségek manifesztációja 15 évvel a hidrolizált tápszerekkel történő korai intervenciót követően – 15 éves a GINI study

Kovács Ákos dr.

250

MRCP vagy ERCP? Melyik a jobb választás a gyermekkori krónikus pancreatitis értékeléséhez?

Juhász Márk Félix

251

„ARC-CSÓK”

Szabó László professzor úrral beszélget Veres Gábor

Ennek a rovatnak az ötletét az adta, amikor a 70-es évek végén ott álltunk a TV előtt és néztük, amint Nagy László ezüstös hajjal szavalja versét: a „Ki viszi át a szerelmet a túlsó partra”. Majd a végén, amikor a riporter megkérdezte a költőt, mit üzen az ifjúságnak 100 év múlva, ha megnézik a műsort, azt felelte: „Ha lesz emberi arcuk egyáltalán, akkor csókolom őket”. Erre gondolva indítottuk ezt a sorozatot, ahol a hazai gyermekgyógyászat prominens személyiségeinek teszünk föl néhány kérdést.

Tisztelt Professzor Úr! Kedves Laci! Jelenleg a Semmelweis Egyetem Családgondozási Módszertani Tanszékét vezeted, mivel is foglalkozik ez a Tanszék?

Ha leegyszerűsítsem, akkor a védőnőképzéssel foglalkozik, és azért Családgondozási Módszertani Tanszék, mert a védőnőknek az utóbbi időben bővültek a feladatai, most csak egyet mondok, a méhnyakszűrés is az ő feladataik közé tartozik, tehát nemcsak a várandóssal, az újszülötten vagy a csecsemővel, hanem egy kicsit komplexebben az egész családdal foglalkoznak.

Emellett tanítasz is. Kiket?

Gyermekgyógyászatot tanítok a graduális képzésben a védőnőknek magyarul, illetve az Egészségtudományi Karon angolul ápolóknak, gyógytornászoknak. Ezen kívül Heim Pál Gyermekkorházban a rezidensek oktatásában is részt veszek, és örülök, hogy gyermekgyógyászati tapasztalataimat átadhatom.

Ez volt a jelen, nézzük akkor a múltat. Miben volt más akkor az orvoslás, mint most?

Én egy szerencsés ember vagyok, hiszen 40 évvel ezelőtt kezdtem Miskolcon a Gyermekegészségügyi Központban az orvosi pályafutásomat. Belecsöppentem az akkor induló Gyermekegészségügyi Központ életébe, amelyet Velkey László tanár úr vezetett. Az ő ötlete volt, hogy az akkor közel 500 ágyas gyermekkorházban mindenféle specialitás jelen legyen, s a kórház nagyságából adódóan egy-egy szubspecialitásból 2-3 orvosnak is volt ugyanazon második szakvizsgája. Nagyon pezsgő szakmai és tudományos élet folyt az intézményben. Így érthető, hogy az akkori és a mostani gyermekgyógyászati szakmához képest nagyon nagy különbséget nem érzek.

Kik voltak a tanítómestereid, emlékszel-e egy olyan eseményre, mondatra, amire még mindig vissza tudsz emlékezni?

Négy embert említek meg mindenféleképpen. Az *édesapámmal* kezdem, aki sebész szakorvos volt, de a szakvizsga után, háziorvosként kezdett dolgozni. Több mint



50 évet dolgozott ugyanabban a körzetben, halála előtt 3 nappal még dolgozott. Talán még arról sem volt szó, hogy én orvosi pályára készülök, de a családi ebédekénél mindig esetmegbeszélések voltak. Aztán, amikor az orvosira jártam, célzottak voltak a beszélgetések. Magam előtt van egy vasárnapi ebéd, amikor azt mondta, hogy tudod-e hogy mi az a *gyalog se-*

bész? A gyalog sebész az, akit az osztály vezetője nem enged a műtőasztalhoz, hanem csak szakrendelőben rendel, aki ugyan jó képességű, de valami miatt mégsem jut műtőhez. Ne menjél sebésznek, mert nagyon egy embertől függ az, hogy a szakmában mennyire leszel sikeres, vagy nem. Így aztán gyermekgyógyász lettem. Akkoriban Budapesten csak 2 meghirdetett gyermekgyógyász állás volt 50 jelentkezőre, s bár volt több állásajánlat, Miskolcot választottam, ahol felnőttem, ahol középiskolába is jártam.

Így kerültél akkor Miskolcra?

Igen, tulajdonképpen hazamentem a gyermekgyógyászatnál maradván. Velkey professzor úr tanítványának tartom magam. Rajta kívül meghatározó volt számomra Vissy Ágnes nefrológus, aki a tudományos munkába is bevont. A főorvosnő 1 évig dolgozott amerikában egy nagy nefrológiai központban, és nemcsak a nefrológiai, hanem amerikai szemléletet is hozott magával. Évekkel később, a Great Ormonds streeten dolgozva láttam olyan konzíliumot, ami a Miskolci Gyermekegészségügyi Központban már a 70-es évek második felében működött. Ott volt neonatológus, gyermekgyógyász, nefrológus, urológus, radiológus, és mindenki elmondta a saját szakmája tükrében az adott esetről a véleményét. Ez annyira kiváló iskola volt számomra, hogy olyan urológiai, sebészeti, radiológia dolgokat is megismerhettem, amit máshol nem lehetett volna.

Ki volt a negyedik személy?

Mindjárt mondom, de még Vissy doktornőre visszatérve, jöttek az osztályra a veseelégtelen, nyitott hátgerincű gyerekek, és akkor abban maradtunk, hogy ne csak



művesekezést végezzünk, hanem menjünk egy kicsit előrébb, és próbáljuk megelőzni a veseelégtelenséget. Ő mondta nekem a 70-es években, hogy *Katona* főorvos úr Budapesten, a Sváb hegyen végez ilyen urodinamikának még talán nem nevezném, hólyagstimulálást. Én ekkor teljesen ismeretlenül, még a kérdéskört sem ismerve felkerestem Katona főorvos urat. Akkor láttam életemben először urodinamikai vizsgálatot. Ez a lépés meghatározó volt számomra, hiszen később ebből írtam a kandidátúrámat, és számos publikációm van ebből a témakörből, s tett nemzetközileg ismertté, elismertté. Egyetlen magyarként meghívtak az angol nyelvű Inkontinencia könyv írói közé. Ugrok egy nagyot, *Katona* professzor úrral aztán 30 évvel később megalapítottuk a Magyar Kontinencia Társaságot, aminek Katona professzor úr leköszönése után én lettem az elnöke 2015-ben.

Nagyon sok nefrológiai problémával, esettel találkozhattál az elmúlt évtizedekben, mi az amit kiragadnál a fiataloknak, hogy amire figyeljenek, amivel könnyű elcsúszni, tehát milyen diagnosztikus üzenetet tudsz nekik adni, valami útravalót?

Kicsit megkerülöm a kérdéset, de válaszolok rá. Az édesapám mindig azt mondta nekem, hogy tudod fiam, az orvoslásban egy dolog biztos, hogy soha semmi sem biztos. Ezt a nefrológiai esetekre is mondanám. Azért, mert egy bizonyos időszakban kialakult egy vélemény, nem biztos, hogy holnap is ugyanúgy van. Például a magzati vesetágulatok radiológiai diagnosztikája oly mértékig előtérbe kerültek, főleg Amerikában, de aztán máshol is, s vele együtt felmerült az intrauterin műtétek lehetősége. Később aztán kiderült, hogy ennek nem sok értelme van, mert a magzatok nagy részét elveszítjük. De ami igazán érdekes volt, *Lombay Béla* tanár úrral (szintén mesterem) közös kutatási munkánknak része, hogy azok a vesekárosodások, amelyek húgyúti fejlődési rendellenesség talaján kialakuló visszatérő húgyúti gyulladások következményei, azok nagy része már a megszületés pillanatában ott vannak. Most visszatérve a kérdésre, tehát ami alapvetően nagy változás, hogy korábban a magzati üregrendszeri tágulatoknál mindig engedték, hogy a szülész-nőgyógyász hamarabb megszülettesse a gyermeket, aztán utólag kiderült, hogy ez teljesen fölösleges, mert nem volt olyan szervi baj, amit sürgősen operálni kellett volna. Tulajdonképpen, azért, mert látok egy tünetet, mégha egyértelműnek is tűnik, mindig többszörösen és több oldalról kell végiggondolni azt.

A másik, amit mindenképpen szeretnék kiemelni, hogy a betegnek mindig igaza van. Ezt úgy értem, hogy amikor mutat egy tünetet – gondolunk valamire, kezeljük, és nem úgy javul, mint ahogy kellene, mindig kezdjük újra a gondolkodást, s nézzük más szempontból is. Próbáljuk más oldalról megközelíteni, hogy nincs-e valami más problémája is, mert azért sokszor alakult úgy, hogy a beteg bár produkálta a tüneteket, nem az a baja volt, amire előzetesen gondolunk.

Manapság nagyon sok kongresszuson van „hot topic” szekció... A Te szakterületeden tudnál mondani ilyen újdonságot, ami most úgy berobbant, vagy izgalmas?

Most megint megkerülöm a kérdéset, de válaszolni fogok. Pont a nefrológia esetében az induláshoz képest nem látok olyan nagy jelentőségű változást, a diagnosztikában

bár nagyon sok új lehetőség van, de a gondolkodásmód a betegekről, úgy gondolom, hogy nem változott. Ugyanis a nefrológiában a vesebiopsziák szövettani feldolgozásával annyi speciális diagnózis jelent meg a közelmúltban, aztán mégis visszatértünk a régi beosztáshoz, proteinuria-nephrosis, haematuria-nephritis. Tehát ebben nem tudnám azt mondani, hogy óriási változás történt, természetesen a diagnosztikus lehetőségek tárháza nagymértékben kibővült, nagyon sok új gyógyszer jelent meg és még sorolhatnám....

Ha három ismert emberrel találkozhatnál, kik lennének és miért?

Azzal kezdeném, hogy nem igazán akartam én orvos lenni, de aztán a szakma ismerete, szeretete odáig vitt, hogy az összes többi dolog háttérbe szorult. Éppen ezért azt mondanám, hogy 3 gyermekgyógyászt szeretnék a társaságomban vagy a vizitjeimen, és ez *Schöpf Merei*, *Bókay és Kerpel*. A gondolkodásukra lennék kíváncsi, a mai eseteinket az ő tudásukkal, érdeklődésükkel hogyan kezelitnék meg. A diagnosztika tárházának fejlődése nagy segítség, de Amerikában járva és látva az ott dolgozókat, az visszaszorította gondolkodásukat. Nem mindenkiét, de tendenciájában ezt láttam. Ez a része nekem nem tetszik. A fiatal orvosoknak is azt mondom, hogy gondolkozzatok. Ezért hiszem hogy a három meghívottam sokkal rosszabb körülmények között is óriási dolgokra voltak képesek.

Arra lennék kíváncsi, hogy ha nem lettél volna orvos, akkor mi lettél volna?

Nagyon sok ember van úgy, hogy egy kettősség van benne. Hát igen, engem gyerekkoromban egy olyan gyereknek ismertek meg, és én is így gondoltam magamról, aki egy csendes, otthon ülő, karosszékekben ülő és állandóan könyvet olvasó ember, és én is így képzeltem el az életemet. Hogy ebből semmi nem valósult meg, nem teljesen igaz. Engem egy pörgő, örökké mozgó embernek ismer mindenki, én valahol belül nem erre vágytam. Olvasni, írni szerettem volna, de ezt a kettősséget mutatja az is, hogy irodalmi színpadi tag voltam, verseket mondtam, középiskolás koromban szavalóversenyeket nyertem, és jelentkeztem a Színház és Filmművészeti Főiskolára is. Ugyan én inkább filmrendező szerettem volna lenni, mint amennyire színész. De vonzott az orvosi nyugodtabb szakma. (Utólag látva, az orvosé sem egy nyugodt élet.) Beadtam ide is, oda is a jelentkezésemet. Persze azért érdekes a kettősség, mert én egy nyugodt emberként gondoltam magamra, de a színpadon az Ember tragédiájában Lucifert játszottam volna vagy éppen Jágót... Nem sírom vissza ezt a döntésem, a gyermekgyógyászat teljes mértékig kielégít, és ha úgy veszem a tanítás, az előadás pótolja nekem a szereplési vágyat, mert örömmel, szívesen és teátrálisan végzem.

Szó volt a könyvekről, most volt a könyvhét, milyen típusú könyveket olvasol, kik a kedvenc szerzőid?

Nagyon széles a repertoár, a két véglet: Krasznahorkait nagyon szeretem, tetszik a stílusa, vagy Ken Follett Az évezred trilógiája c. könyvét, ami kb. 3000 oldal is van, szinte egyhuzamban végigolvastam. Értelemszerűen a verseket is nagyon szeretem, bár verset mondani ma már keveset mondok...

Pár szót szólnál a családdról, sokan tudják, hogy nagyon sikeres művész lányaid is vannak.

Most megint kicsit visszakanyarodok a múltba, apámnak nagyon csodálatos hangja volt, operaénekes lehetett volna. Nem akart orvos lenni. Mérnök szeretett volna lenni, de 45-ben lekészt a mérnöki felvételiéről, de muszáj volt neki egyetemre járnia, az orvosira utólag is lehetett menni, és aztán orvos lett belőle. Ha bárki betegét megkérdezték volna, akkor ódákat zengett volna róla. Még is csak jót választott. Nekem sajnos bot fülem van, a zene ilyen értelemben nem fogott meg, de a képzőművészet az igen. Nincs jó kezem, de ebből a szempontból szerencsésen kötöttem házasságot, mert a feleségem családjában – ezt akkor persze még nem tudtam – több képzőművész is volt, és a lányaim innen örökölték a tehetséget. Nagyobbik lányunk 40 éves szobrászművész, éppen most beszélgettünk róla, hogy 9 éves volt, amikor először azt mondta, hogy ő szobrász szeretne lenni, és ebből aztán nem engedett. Kő Pál tanítvány volt a Képzőművészeti, és sikeres. Nagy vasdolgokat szeret csinálni, illetve kis bronzermeket, a két végletet. Három gyermeke, unokáim ugyanolyan tehetségesek, sokat rajzolnak és ügyesek.

A kisebbik lányod pedig divattervező, ugye?

Igen... Ő is nagyon tehetséges, akik az előadásaim illusztrációit látták, azt a kisebbik lányom rajzolta. Ő is ilyen pályára készült, de az utolsó pillanatig nem tudta mit szeretne csinálni, fotózott, verset írt, regényt írt, grafikát készített, festett, tervezgetett, szóval sok mindent csinált, aztán orvos vették fel a Képzőművészetre. Utána elment művészettörténetet és kommunikációt hallgatni

a Pázmány Péter Egyetemre. Mindkét diplomájával több helyre hívták dolgozni – akkor közölte velem, hogy apa talán mostanára eldöntötte, hogy mit szeretné csinálni, úgy hogy ezt a kettőt beteszem a fiókba, és inkább divattervezéssel foglalkoznék. Így aztán ezzel foglalkozik, ügyes és tehetséges – a mai magyar világban annyira a polgári társadalom nem erősödött meg, hogy ebből nagyon jól meg lehetne élni, de szereti, amit csinál.

Végezetül szeretném feltenni a szokásos búcsúkérdést, hogy mi Neked az üzeneted a fiataloknak, milyen útra-valót tudnál mondani?

Azt mondanám, hogy az menjen csak gyermekgyógyásznak, aki 100%-ban, teljes mellszélességgel ezt akarja csinálni, és ha patetikus lennék, akkor azt mondanám, hogy csak az válassza, aki ezt hivatásnak tekinti. Lefordítva ezt a kicsit elcsépezt szót, azt mondanám, hogy a munka mellett valakinek a hobbija is ez lesz, akkor érdemes a gyermekgyógyászatot választania. Megélhetés szempontjából ne válassza ezt a pályát senki, mert az vagy adja ezt a sikert, vagy nem. Ha az embert a szabad idejében is a gyermekek gyógyítása foglalkoztatja, akkor azt gondolom, hogy érdemes ezt a szakmát választania. Még egy dolgot mondok hozzá, amikor szabadságról hazajövök, és a kollégáim azt kérdeik, hogy jól kipihent magad, akkor azt válaszolom, hogy amikor elmentem szabadságra sem voltam fáradt, mert ez a szakma nekem örömet okoz.

Köszönöm a beszélgetést, további izgalmas-érdekes munkát, jó egészséget kívánok.

Szabó László (1952 –)

Képesítés: Semmelweis Orvostudományi Egyetem (1977), Szakképesítések: gyermekgyógyászat (1981), nefrológia (1988), egészségügyi manager (1996), hipertoniológia (2014). *Munkahelyek:* osztályos orvos Gyermek Eü. Központ Miskolc (1977), osztályvezető főorvos Gyermek Eü. Központ Miskolc (1997), osztályvezető főorvos Heim Pál Kórház Budapest (2012). *Egyetemi munkahelyek:* egyetemi adjunktus HIETE II. Gyermekgyógyászati Tanszék, Miskolc (1993), egyetemi adjunktus DEOEC Gyermekgyógyászati Továbbképző Intézet, Miskolc (2001-2011), tanszékvezető főiskolai tanár, ETK, Miskolci Egyetem (2005), tanszékvezető főiskolai tanár ETK, Semmelweis Egyetem (2011), Intézet Igazgató Egészségfejlesztési és Módszertani Intézet ETK, Semmelweis Egyetem (2015). *Tudományos fokok:* kandidátus (1993), habilitáció (2007). *Kitüntetések:* Igazgatói Dicséret – BAZ. m. Kh (1978), Eü Min Dicséret (1983), Thesis Award European Association of Urology (1996), Legjobb előadói kitüntetés, Házi Gyermekorvosok Egyesülete (2001), Kiváló Oktató – Miskolci Egyetemisták Szövetsége (2004), Címzetes egyetemi docens – DEOEC, ÁOK Dékánja és Kari Tanácsa (2005), Az Év Legkiemelkedőbb Nephrológiai Tudományos Közleménye (2005), Szlovák Gyermekorvosok Társasága tiszteletbeli tagja (2006), Aranyhíraló Díj – Promenad Kiadó (2006), Gyermek Eü Központ Aranyérem (2007), Főigazgatói Dicséret BAZ m. Kórház (2007), Bókay emlékérem, Magyar Gyermekorvosok Társasága (2008), Legjobb nyilatkozó – Avant Garde Group (2009), Gyermeknephrológiai nagydíj – Gyermek Nephrológiai Egyesület (2010), HGYE Tiszteletbeli Tagja (2010), Batthyányi Strautman László díj Emberi Erőforrások Minisztere (2011), Tiszteletbeli Gyermeksebész – Miskolci Gyermeksebészeti osztály (2011), Schoepf-Merei Ágost emlékérem MGyT (2012), Horvát Gyermekorvosok Társasága tiszteletbeli tag (2012), Elismerő Oklevél Emberi Erőforrások Minisztere (2013). *Tudományos Társasági tagság:* Magyar Gyermekorvosok Társasága (1978), Magyar Nephrológiai Társaság (1985), Magyar Hypertonia Társaság (1993), Magyar Urológiai Társaság (1996), Magyar Kontinencia Társaság (alapító tag 2004), International Continence Society (1989), European Renal Association International (1989), European Society of Pediatric Nephrology (1991), International Pediatric Nephrology Association (1992), European Association of Urology (1996), International Children Continence Society (alapító tag, 1997), European Society for Pediatric Infectious Diseases (2007), International Continence Research Society (alapító tag 2009), Think and Action Tank (TAT) on Children's Right to Health (2014). *Szakmai Társaságokban betöltött pozíció:* titkár Miskolci Akadémiai Bizottság (MAB), Nephrológiai Munkabizottság (1993), elnök MAB, Nephrológiai Munkabizottság (1999), Vezetőségi tag, Magyar Hypertonia Társaság (1997), Tudományos Bizottság Elnöke, BAZ. m. Kh. (2000), Elnök Borsod-Heves-Nógrád Megyei Regionális Tudományos Kutatás-eti Bizottság (2000), Főtitkár Magyar Gyermekorvosok Társasága (MGYT, 2004), Elnök MGyT (2008), Vezetőségi Tag Európai Gyermekorvosok Társasága (EPA 2008), Elnökségi Tag EPA (2009), Vezetőségi Tag Magyar Kontinencia Társaság (2005), Tanácsadó Elnök MGyT (2012), Elnök Magyar Kontinencia Társaság (2015)



Rekombináns fehérjék előállítására szolgáló expressziós rendszerek

Takács István Márton¹, Rokony Réka dr.¹, Lippai Rita dr.¹, Sziksz Erna dr.^{1,2}, Szabó J. Attila dr.^{1,2}, Vannay Ádám dr.^{1,2}

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

² MTA-SE, Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport, Budapest (Vezető: Tulassay Tivadar dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Vannay Ádám dr.

1083 Budapest, Bókay János utca 53–54.

E-posta: vannay.adam@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A fehérje természetű biológiai hatóanyagok rendkívül széles körű felhasználhatósága miatt napjainkban a biotechnológiai módszerekkel előállított rekombináns proteinek iránti igény egyre növekszik. Összefoglaló közleményünk célja a jelenleg leggyakrabban alkalmazott, valamint a jövőben alternatívát nyújtó fehérje expressziós rendszerek rövid áttekintése.

KULCSSZAVAK rekombináns fehérje, expressziós rendszerek

A biotechnológia utóbbi évtizedekben bekövetkezett ugrásszerű fejlődésének köszönhetően számos peptid, illetve fehérje természetű biológiai hatóanyag került bevezetésre a mindennapi orvosi gyakorlatba. Széles körben alkalmazzák a különböző inzulin készítményeket, hormonokat (parathormon, szomatropin), növekedési faktorokat (kolónia stimuláló faktorok), vakcinákat (veszettség, hepatitis-B), valamint a más fehérjetermészetű molekulákat célzó monoklonális antitesteket (tumornekrózis faktor- α antagonistá infliximab kiméra antitest) (1).

A korábban alkalmazott hagyományos peptid-szintetizáló eljárások helyett (2) ma különböző eredetű sejt kultúrákat és transzgén állatokat használnak a terápiás vagy kutatási célra szánt rekombináns fehérjék ipari mennyiségű előállítására. Az eljárás lényege, hogy élő szervezetben termeltetik a fehérjét egy mesterségesen bevitt gén alapján. A gén sejtbe jutása egy vektornak nevezett DNS-molekula segítségével történik. A fehérjetermelésre használt expressziós vektorok viszonylag alacsony kópiaszámban replikálódnak a gazdasejtben, és olyan szabályzó elemeket tartalmaznak, melyek lehetővé teszik a bejuttatott gén által kódolt fehérje gazdasejtben való kifejeződését. A rekombináns DNS-konstrukció létrehozása során mind az előállítani kívánt fehérjét kódoló DNS-t (inzerit), mind a vektort azonos restriktációs endonukleázzal kezelik. Ezek az enzimek meghatározott nukleinsav-szekvenciák mentén hasítják a DNS-t, így a komplementaritás elve szerint az in-

zert és a vektor végei könnyen összekapcsolhatóak.

Az alkalmazott expressziós rendszert az előállítani kívánt fehérje és az expressziós organizmus tulajdonságaihoz szükséges optimalizálni. Az első és mindmáig az egyik leggyakrabban használt módszer a bakteriális (*Escherichia coli*) expresszió. Ezzel az eljárással nagy mennyiségű és gyors rekombináns fehérjetermelés érhető el, azonban a prokarióta sejtek sajátosságai miatt a nagyméretű, bonyolult térszerkezetű, illetve poszttranszlációs módosításokat igénylő fehérjék nehezen állíthatók elő ilyen rendszerekben.

Megoldást jelenthet a problémára a fehérje élesztősejtekben (*Saccharomyces sp.*, *Pichia sp.*) való expresszáltatása, mely szintén nagy mennyiségű fehérjetermelést biztosít. Az élesztők poszttranszlációs mechanizmusai jól ismertek, használatukkal az eredeti emlős célfehérjéhez jobban hasonlító rekombináns fehérjetermék állítható elő. Hátrányuk, hogy az élesztő rendszereket bonyolultabb optimalizálni és fenntartani. Ezen kívül az élesztők a fehérjéket hiperglikozilálják, melyhez az emlős sejtektől eltérően csak mannóz oldallánccokat használnak, ezért az így termeltetett natív rekombináns fehérjék emlősökben erős antigén tulajdonságúak lehetnek.

Kifejezetten jó emlősfehérjékhez való hasonlóság érhető el rovarsejtes expressziós rendszerekben. A leggyakrabban alkalmazott ilyen módszer a bakulovírus rendszer (3). A bakulovírusok bagolylepke fajokat fertőznek, genomjuk kb. 80–100 kbp



méretű cirkuláris, duplaszálú DNS. Az immortalizált molylepkesejtekben a vírusvektorba inzertált gén által kódolt fehérje expressziója csak a vírusfertőzés kései szakaszában jön létre, és igen jó hozamot ad. Az immortalizált molylepke sejtekben a vírusvektorba inzertált gén által kódolt fehérje expressziója csak a vírusfertőzés kései szakaszában jön létre, és rendkívül jó hozamot ad (4).

Az emlőssejtekben végezett rekombináns fehérjetermelés hozama elmarad az eddig említettekéhez képest, valamint a vektorok összetétele is bonyolultabb, ezért ezeket a rendszereket ritkábban, főként kutatásban alkalmazzák. A mesterséges DNS-konstrukciót emlőssejtekbe juttatva a rekombináns gén expressziója átmeneti, néhány nap múlva lecseng. A probléma kivédése érdekében a vektort az inzerttel együtt a gazdasejt genomjába integrálhatjuk, ezzel a gén stabil overexpressziója érhető el.

A humán terápiás fehérjék előállítására a fent ismertetett heterológ expressziós módszerek mellett egyéb lehetőségek is rendelkezésre állnak. Fehérjék expresszáltathatóak növényi vagy humán sejt-kultúrák, valamint transzgénikus növények, illetve állatok segítségével is. Szilárd fázisú peptidszintézissel ma még csak a rövid oligopeptidek szintézise gazdaságos, azonban a rendszer optimalizálása a módszert nagyobb fehérjék előállítására, így az egyre növekvő rekombináns fehérjeszükséglet ki-elégítésére is alkalmassá teheti.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A közlemény az OTKA K116928, PD105361 és LP008/2016 pályázatok támogatásával készült.

Summary

Expression systems for recombinant protein production

Takács IM¹, Rokonyay R¹, Lippai R¹, Sziksz E^{1,2}, Szabó JA^{1,2}, Vannay Á^{1,2}

¹ Ist Dept. of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

² MTA-SE, Pediatrics and Nephrology Research Group, Budapest, Hungary

Due to the broad application of proteinaceous biological substances the need for biotechnologically produced recombinant proteins is rapidly increasing. The aim of our present review is to briefly summarize the most commonly used protein expression systems and introduce some future directions.

KEYWORDS recombinant protein, expression systems

Irodalom

1. Poppel K, Crawford D, Beutler B. A tumor necrosis factor (TNF) receptor-IgG heavy chain chimeric protein as a bivalent antagonist of TNF activity. *J. Exp. Med.* 1991; 174 (6): 1483–9.
2. Merrifield RB, Solid Phase Peptide Synthesis I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *Journal of the American Chemical Society* 1963; 85 (14): 2149.
3. Shu-fen L, Hua-lin W, Zhi-hong H, Fei D. Genetic Modification of Baculovirus Expression Vectors. *Virologica Sinica*, 2012; 27 (2): 71–82.
4. Assenberg R, Wan PT, Geisse S, Mayr LM. Advances in recombinant protein expression for use in pharmaceutical research. *Current Opinion in Structural Biology.* 2013; 23 (3): 393–402.

Útravaló tudnivaló

- Rekombináns proteinexpresszió során a fehérjéket élő szervezetben termeltetik egy mesterségesen bevitt gén alapján.
- Az így módon előállított proteinek humán fehérjékhez való hasonlósága, terápiás alkalmazhatósága nagyban függ az alkalmazott expressziós rendszer típusától.

Tesztkérdések

1. Miért nem ajánlott az élesztők által termelt rekombináns fehérjék közvetlen humán használata? (Csak egy helyes megoldás található a válaszok között.)

- a) Az élesztők megváltoztatják a fehérjék aminosavsorrendjét.
- b) Saját fehérjéikkel konjugálják a rekombináns fehérjét.

- c) Az eltérő folding miatt a rekombináns fehérje térszerkezete nem megfelelő.
- d) Az élesztők sajátosan glikozilálják a fehérjéket, így azok jelentősen immunogének lehetnek.
- e) Az élesztő rendszerekben nem működnek a poszttranszlációs módosítások.

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



Genetikai módszerek madártávlatból

Overview of genetic methods

Tory Kálmán dr., Fekete György dr.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. és II. Sz. Gyermekklinika,
MTA_SE Lendület Nephrogenetikai Kutatócsoport

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

Genetikai ismereteinket (is) döntően a rendelkezésre álló vizsgálómódszerek határozzák meg. Az elmúlt évtizedekben ezen módszerek forradalmi fejlődésen mentek keresztül, jelentősen bővítve ismereteinket, és a klinikumban (elméletileg) elérhető vizsgálómódszerek körét. Ezért tartottuk fontosnak, hogy a Genetikai sarok első éveiben a kollégák megismerjék őket: indikációjukat, előnyeiket, buktatóikat (1-7). Aki ezen módszerbemutatókon átküzdötte magát, kialakulhatott benne egy kép a lehetőségekről, és talán másképpen olvas már egy leletet. Akik még nem, azoknak foglaljuk össze az alábbiakban a módszerek legfontosabb ismerveit (1. táblázat).

Kariotipizálás: az egyértelmű eredményt adó vizsgálat

Az öt évtizeddel ezelőtt megismert kariotipizálás pozitív prediktív értéke ma már irigylésre méltó: minden kromoszóma-elváltozás, amit egy kariogramon látni lehet, patogén. Fénymikroszkóp alatt ugyanis csak 5–10 Mbázis (Mb) nagyságú eltéréseket lehet látni, és már a pár száz kb–1 Mb nagyságú deléciók és duplikációk (kópiaszám-változások) is rendszerint patogének. Számbeli kromoszóma-rendellenességek gyanúja esetén ma is a kariotipizálás a választandó módszer. Előnye, hogy mozaikosságot és számos szerkezeti rendellenességet is ki tud mutatni, és nem költséges, hátránya az alacsony felbontóképessége (1).

A pontos klinikai diagnózist igénylő nagy felbontóképességű, célzott vizsgálatok

A múlt század végére lehetővé vált a kisebb kromoszóma-eltérések és a pontmutációk rutinszerű kimutatása, de ezen fejlődéssel együtt a vizsgálatok a genom csak egy-egy kis részére fókuszáltak, célzottak lettek. A kópiaszám-változások kimutatásában a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) (1) és a szemikvantitatív PCR-alapú vizsgálatok hoztak áttörést (4), a pontmutációk kimutatásában a Sanger-szekvenálás (2). A FISH módszer előnye, hogy a duplikációk és a deléciók kromoszómális helyzetét is megmutatja, és ugyanezen okból kópiaszám-változással nem járó kiegyensúlyozott transzlokációk kimutatására is alkalmas. A szintén kópiaszám-változást kimutató szemikvantitatív PCR-alapú vizsgálatok (MLPA, QMPSF: 1. táblázat) igen költséghatékonyak, de nagy precizitást igényelnek, és átrendeződéseket nem azonosítanak (4). A célzott vizsgálatok jelentik a legnagyobb motivációt a genotípus és a fenotípus kapcsolatának megismerésére, hiszen csak a helyes klinikai diagnózis alapján végzett genetikai vizsgálat vezethet genetikai diagnózishoz. A klinikai diagnózis nehézségeért a vizsgálat értékelésének egyszerűsége kárpótol: csak az adott gén eltéréseit kell értékelni. Ezen célzott vizsgálatok negatív eredménye rendszerint nem zárja ki a klinikai diagnózist, hiszen egyik módszer sem képes egy gén minden lehetséges mutációját azonosítani. A leggyakrabban alkalmazott Sanger szekvenálással például nem szekvenáljuk, és ezért nem azonosítjuk a – ritkán patogén – promotor- és introni pontmutációkat, illetve nem lehet azonosítani a szekvenált területre eső nagyobb heterozigóta deléciókat sem. Egy-egy gén kóroki szerepének kizárására (kiterjedt családban az igazolására) kapcsoltsági vizsgálatot lehet vé-

1. táblázat: Genetikai vizsgálómódszerek a várt genetikai eltérés függvényében

	Célzott vizsgálatok	Teljes genomot pásztázó vizsgálatok
Számbeli kromoszóma-rendellenességek	Kariotipizálás (1)	
kópiaszám-változások (strukturális kromoszóma-rendellenességek)	FISH, szemikvantitatív PCR-alapú vizsgálatok (MLPA*, QMPSF#) (1,4)	komparatív genomikus hibridizáció (5)
nukleotideltérések	célgén(ek) Sanger vagy multiplex parallel szekvenálása (2,3)	exom- (genom-) szekvenálás (2)

*MLPA: multiple ligation-dependent probe amplification, #QMPSF: quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments (4)



gezni, mely megmutatja, hogy egy génnek van-e olyan allélja, mely együtt öröklődik a családban megfigyelt betegséggel, tehát magyarázhatja-e az adott gén bármely mutációja a betegség megjelenését a családban (7).

A teljes genomot nagy felbontással vizsgáló módszerek

A genetikai vizsgálómódszerek fejlődésében a következő – a genetikusok életét látszólag megkönnyítő, a tapasztalat alapján valószínűleg rövidítő – lépés a teljes genomot nagy felbontással vizsgáló módszerek elterjedése (2, 5). Ma már a kópiaszám-változások kimutatásában a korszerű módszer a komparatív genomikus hibridizáció (CGH), mely a teljes genomban képes kópiaszám-változásokat azonosítani (5). A pontmutációk vizsgálatában pedig a számos, akár az összes gén kódoló régióinak (exomnak) a szekvenálását lehetővé tevő 'új generációs' multiplex paralel szekvenálás (2). Ezen módszerek igen költséghatékonyak: két célzott FISH vizsgálat árából meg lehet vizsgálni a teljes genom kópiaszám-változásait komparatív genomikus hibridizációval, és három-négy nagyobb gén Sanger-szekvenálásának anyagköltségéből meg lehet szekvenálni a teljes exomot 'új generációs' szekvenálással. A genetikai vizsgálatok ilyen mértékű kapacitásnövekedése már nem teszi szükségessé a pontos klinikai diagnózist, elegendő lehet egy betegségcsoport azonosítása, és az abban szóba jövő összes gén egyidejű szekvenálása. A klinikai diagnózis pontatlanságának ára, hogy nagy mennyiségű adatot kell kiértékelni, és a kóroki eltérés kiválasztása lehet nehéz,

illetve, hogy keresetlenség is találhatunk olyan variánst, mely más betegséget okozhat, és amelynek a beteggel való közlése etikai kérdéseket vet fel. Az ezen genomléptékű módszerekkel azonosított, potenciálisan patogén eltéréseket ma még rendszerint kiegészítő, célzott vizsgálattal (Sanger, FISH) validálni kell.

A genetikai vizsgálatok sorában a következő lépés a genomszekvenálás, melynek során egyaránt tudunk azonosítani pontmutációkat, nagy és kis kópiaszám-változásokat és átrendeződéseket. Közelgő elterjedésével már nem az azonosítás, hanem az értékelés nehézsége fog előtérbe kerülni. A genom 1,5%-át kitevő kódoló szekvenciában egy ember hozzávetőleg 20 kb-ban tér el a referenciaszekvenciától, és az ezek között való tájékozódásban még segítséget jelent az aminosav-szekvenciára és a hasításra (splicing) gyakorolt hatás. Ennél sokkal nehezebb lesz értékelni azt a 3 Mb különbséget, amiben egy ember a referencia-szekvenciától a teljes genomi szekvenciában különbözik, és amiben való tájékozódást hasonló támpontok nem segítik.

Mindezek alapján a genetikus egyik szeme sír, a másik nevet, hogy Magyarországon a mai napig is dominálnak a célzott vizsgálatok: exomszekvenálás vagy CGH értékelésével ma még ritkán kell foglalkozni. De el fog jönni a pillanat, és akkor csak rövid időre lehet majd elégedetten hátradőlni, mert a következő pillanatban már tornyosulni fognak a feldolgozandó vizsgálati eredmények.

A Genetikai sarok következő számaiban már gyermekek kórtörténetét fogjuk ismertetni a genetikai lelet függvényében. A módszereket tehát rövidesen már klinikai esetek kapcsán fogják az olvasók is szonlítani.

Irodalom

1. Haltrich Irén: Hagyományos és modern technikák a citogenetikai diagnosztika szolgálatában. *Gyermekgyógyászat* 2013; 64:59.
2. Balogh István, Bálint Bálint László: DNS-szekvenálás a gén és a genom szintjén. *Gyermekgyógyászat* 2013; 64:110-111.
3. Gál Anikó, Molnár Mária Judit: A mitokondriális DNS vizsgálati módszerei. *Gyermekgyógyászat* 2013; 64: 163-164.
4. Jávorszky Eszter, Tory Kálmán: Heterozigóta deléciók/duplikációk kimutatása PCR-alapú technikákkal. *Gyermekgyógyászat* 2013; 64: 211-2.
5. Pikó Henriett, Karcagi Veronika: Komparatív genomális hibridizálás (CGH). *Gyermekgyógyászat* 2014; 65:16-18.
6. Komlósi Katalin, Czákó Márta, Bánfai Zsolt, Duga Balázs, Kövesdi Erzsébet, Melegh Béla: Az egy pontos nukleotid-polimorfizmusok vizsgálati módszerei. *Gyermekgyógyászat* 2014; 65:377-379.
7. Tory Kálmán: A monogén betegségekért felelős mutációk nyomában: kapcsolási vizsgálat. *Gyermekgyógyászat* 2015; 66: 145-146.

Útravaló tudnivaló

- A genetikai vizsgálatok fejlődése során a kezdeti kis felbontású, teljes genomot vizsgáló kariotipizálástól a nagy felbontású célzott vizsgálatokon át eljutottunk a teljes genomot vizsgálni képes, nagy felbontású vizsgálatokig. Jelenleg a klinikai gyakorlatban döntően célzott genetikai vizsgálatokat végzünk, melyek feltétele a pontos klinikai diagnózis.



- A genetikai vizsgálatok értékelése során fontos szem előtt tartani, hogy a negatív genetikai vizsgálat rendszerint jelentősen csökkenti, de nem zárja ki a gén kóroki szerepének lehetőségét. Emellett, a nagyléptékű genetikai vizsgálatok értékelése során nyert tapasztalatok mutatnak rá arra, hogy egy-egy genetikai eltérés kóroki szerepéről csak igen szigorú kritériumok betartása mellett szabad nyilatkozni.

Tesztkérdések

1. Mely vizsgálati módszer alkalmas egy 1 Mb nagyságú kiegyensúlyozott transzlokáció kimutatására?

- kariotipizálás
- Sanger-szekvenálás
- fluoreszcens in situ hibridizáció
- komparatív genomikus hibridizáció
- szemikvantitatív PCR-alapú vizsgálatok

2. Mely mutációkat nem tudjuk kimutatni egy gén kódoló exonjainak Sanger szekvenálásával?

- a hasítási (splice) régiók mutációit
- a korai stop mutációkat
- az aminosavcserét okozó mutációkat
- a kereteltolódást okozó (frameshift) pontmutációkat
- a több exont érintő heterozigóta deléciókat

3. Hány bázisban tér el egy ember a referenciaszekvenciától a teljes genomban?

- 20 millió
- 3 millió
- 200 000
- 20 000
- 3000

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 fototerápia és a csecsemőkori rosszindulatú daganatok kapcsolata

Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer

Andrea C. Wickremasinghe, Michael W. Kuzniewicz, Barbara A. Grimes, Charles E. McCulloch, Thomas B. Newman.
Pediatrics 2016; 137:6, e2 0151353

Horváth Enikő

E-posta: heniko21@gmail.com

A fototerápia egy széles körben alkalmazott eljárás, mely az újszülöttkori sárgaság kezelési protokolljában is megjelenik. A statisztikai adatok szerint egyre több csecsemő kap fényterápiás kezelést, melynek hátterében állhat a hyperbilirubinaemia laboratóriumi diagnosztikájának fejlődése, a kernicterustól való félelem és az az általánosan elterjedt nézet, hogy a fototerápia biztonságos. Az utóbbi időben számos kutatás összefüggésbe hozta a kizárólag jótékonyan hitt fénykezelést a későbbiekben fellépő rosszindulatú daganatokkal. A gyanú beigazolódása óvatosságra int a csecsemőkori sárgaság terápiájának megválasztását illetően.

Egy friss kaliforniai tanulmány több mint ötmillió újszülött bevonásával végzett kohorsz vizsgálatot, melynek célja annak megállapítása volt, hogy van-e bármilyen összefüggés az újszülött korban alkalmazott fototerápia és az 1 éves kor előtt előforduló rosszindulatú tumorok között. Az eredmények kimutatták a fototerápia kockázatnövelő hatását e tekintetben. Az abszolút kockázat-emelkedés csekély, ám statisztikailag szignifikáns volt: 9,4/100 000 gyermek a teljes populációt vizsgálva, azaz 1 új malignus megbetegedés jut minden 10 638. beavatkozásra. A leggyakrabban előforduló malignus kórképek között különböző leukaemiák, a központi idegrendszer, a szem és orbita daganatai szerepeltek. A legjelentősebb rizikóemelkedést a myeloid leukaemia és a vese tumorai esetén tapasztalták.

A kutatásban külön csoportot alkotott az 7812 gyermek, akinek Down-szindrómája volt, hiszen a kórkép önmagában hajlamosít a malignus megbetegedésekre. A Down-szindrómás újszülöttek kockázatemelkedése tízszerese volt az egészséges gyermekekének (1 új malignus megbetegedés jut minden 1285. beavatkozásra). Összegzőként elmondható, hogy habár fototerápiás kezelés fontos és értékes része az újszülöttkori icterus terápiájának, nem szabad megfeledkezni az esetleges káros következményeiről sem. Figyelembe kell venni a haszon és kockázat arányát különösen a Down-szindrómás és olyan egyéb esetek tekintetében egészséges gyermekek-nél, akiknek bilirubinszintje csak minimálisan haladja meg a felső határértéket.

Intrapericardialis teratoma kissúlyú koraszülöttben: fetalis pericardialis tamponad – sikeres perinatalis és sebészi kezelése

Hartyánszky István dr.^{1*}, Hajdu Julia dr.^{2}, Kádár Krisztina dr.^{3*}**

*Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Gyermek Szívközpont, Budapest

**Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Jelen munkahely:

¹ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szívsebészeti Osztály, Szeged

² Czeizel Intézet, Budapest

³ Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érsebészeti Klinika, Budapest

LEVELEZÉSI CÍM:

Hartyánszky István dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szívsebészeti Osztály

6720 Szeged, Pécsi u 1.

E-posta: hartyanszky@hotmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS 31-hetes magzatban az echocardiographia nagy intrapericardialis tumort mutatott ki a szív jobb oldalán, az aorta ascendenssel kapcsolódva, extrém nagy mennyiségű pericardialis folyadékkal és hypoplasiás tüdővel. A generalizált magzati hydrops, a csökkent magzatmozgás és a súlyos polyhydramnion miatt a terhesség megszakítása vált szükségessé. A szülőszobában a koraszülött intubálása után tervezett emergencialis pericardiocentesis segítette a tüdő tágulását és a resuscitatio sikerességét. Az újszülött állapotának stabilizálása után a 15. posztoperatív napon a tumor sikeres sebészi eltávolítása megtörtént. A szövettani vizsgálat immature teratomát igazolt. Az újszülött eseménytelen posztoperatív szak után távozott otthonába. 5 év elteltével jól fejlődik, cardialis és neurológiai tünetek nélkül.

KULCSSZAVAK intrapericardialis teratoma, magzati echocardiographia, pericardialis tamponad, hydrops, koraszülött

Az intrapericardialis teratoma egy ritka kórkép, mely rendszerint praenatalisan vagy neonatalisan kerül észlelésre, a nagy pericardialis folyadékgyülem, fetalis hydrops, tüdőhypoplasia és pericardialis tamponad hívja fel rá a figyelmet (1).

Esetleírás

25 éves terhes várandós anyja (G1/P1) 31. gestációs hetében a fetalis echocardiographia a magzatban intrapericardialis terimét és nagy mennyiségű pericardialis folyadékot észlelt. A szívet strukturálisan normálisnak találta, a massa a szív jobb oldalán helyezkedett el, az aorta ascendenssel kapcsolódva. CTI: 0,8 (1. ábra). A szív systolés funkciója normális volt. A súlyos fetalis hydrops, extrém polyhydramnion magzati decompensatio miatt császármetszés történt. Apgar 4 és 7, 1 és 5 perc. A szülőszobában a koraszülött folyamatos resuscitációja mellett intubálás után emergencialis pericardiocentesis és mellkasi folyadék lebocsátás (kb.100 ml) történt a tüdőkompresszió megszüntetésére. A koraszülött kritikus állapota javult, majd a high-frequency oscillation lélegeztetés és surfactant terápiát követően stabilizálódott. A 7. posztoperatív napra a hydrops megszűnt, a pericar-

dialis folyadék ürülése 10–15 ml-re csökkent. Az echocardiographia továbbra is igazolta a nagy intrapericardialis masszát a szív jobb oldalán, kapcsolódva az aorta ascendenshez és összenyomva a bal tüdőt (1. ábra). A diagnózist mellkasi CT is igazolta.

A műtét a 15. posztoperatív napon történt (a koraszülött súlya 1450 g). Median sternotómiából meg-



1. ábra: Praenatalis echocardiographiás kép. Nagy mennyiségű pericardialis folyadék, nagy intrapericardialis terime kapcsolódva a szívhez. S: gerinc, H: fetalis szív, TU: pericardialis tumor, FL: pericardialis folyadék



nyitva a pericardiumot (minimális folyadék) teljesen eltávolították a 65-70-40 mm-es tumort, leválasztva az aorta ascendensről, ahonnan a jobb coronaria felett az adventitiából eredő éren keresztül kapta a vérellátását (2. ábra). A terime jelentősen komprimálta a szívet és a bal tüdőt. A hisztopatológiai vizsgálat immature intrapericardial teratomát igazolt.

Az eseménytelen posztoperatív szak után, a 6. posztoperatív napon a beteget viaszszállították a PIC-be. Ott az intercurrent *Escheria coli* infekció (hemocultura pozitív) sikeres gyógyítása után, a 10. posztoperatív napon extubálták. 5 évvel a műtétet követően a gyermek jól fejlődik, panaszmentes. Echocardiographia normális szívet mutat, pericardialis massa nem látható.



2. ábra: Az eltávolított teratoma

Megbeszélés

Intrapericardialis teratomát először Joel 1890-ben (2) írt le, azóta kb. 60 esetet ismertettek (1, 3, 4), melyek közül immature intrapericardialis teratoma

csak néhány közleményben szerepel (1, 4, 5). A tumor felismerése *in utero* vagy a neonatalis korban történik, rendszerint társulva nagy mennyiségű pericardialis és pleuralis folyadékkal, ascitisszel és hydropszal, melyek súlyos distresst és keringési elégtelenséget okoznak. A diagnózist, a tumor és a szív kapcsolatát echocardiographiás, CT- vagy MR-vizsgálattal lehet felállítani.

A terhesség második trimeszterében pericardialis folyadékgyűlem és hydrops megoldása nagy problémát jelent. Egyes centrumokban sikeresen végzik transabdominalisan a pericardiocentesis, és javasolják a nyitott fetalis sebészi beavatkozást a kritikus állapotú fetusnál (3). A harmadik trimeszterben a császármetszés elvégzése és a semiurgens szívsebészeti beavatkozás lehet a választandó megoldás. Az intrapericardialis teratoma eltávolítása rendszerint komplikációmentes, nem igényel cardiopulmonalis bypass védelmet. A prognózis rendszerint jó, a tumor benignus és nem igényel további gyógykezelést (1, 4, 5).

Esetünkben az extrém polyhydramnion jelentette a nagyon magas rizikót a fetalis intervencióra. A sectio caesarea után a tervezett intubálás, sürgősségi pericardiocentesis segítve a komprimált tüdő kitágulását mentette meg a koraszülött életét. A stabilizált kis súlyú (1450 g) koraszülöttnél elvégzett sebészi beavatkozás, az extrém nagy teratoma eltávolítása eseménytelen volt.

Összefoglalva: intrapericardialis teratoma egy ritka tumor, mely fetalis vagy neonatalis korban kerül észlelésre. A hydrops társulás rossz prognózist jelent, sürgősségi beavatkozást igényel. A postnatalisan végzett sebészi beavatkozás eredménye jobb, mint az intrauterin transabdominalis pericardiocentesis vagy nyitott fetalis sebészi megoldásé.

Summary

Intrapericardial teratoma in a low birth weight preterm infant: fetal cardiac tamponade – successful perinatal and surgical management

Hartyánszky István dr.*, Hajdu Julia dr.**, Kádár Krisztina dr.*:

*Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology Budapest, ** Semmelweis University I. Gynecology and Obstetric Department

A fetal echocardiography found a large intrapericardial mass to the right of the fetal heart with an attachment to the ascending aorta, extremely large pericardial fluid collection and lung hypoplasia in a fetus at the 31st gestational week. The pregnancy was terminated because of generalized fetal hydrops, decreased fetal movements and severe polyhydramnios. In the delivery ward after intubations, planned emergency pericardiocentesis was done, to improve lung expansion and to help the effectivity of resuscitation. After stabilization of the newborn baby, the tumor was removed surgically on the 15th postnatal day. The pathologic analysis confirmed an immature teratoma. The patient had an uneventful postoperative recovery. At 5 years of life he hasn't any cardiac or neurological problem.

KEYWORDS intrapericardial teratoma, fetal echocardiography, pericardial tamponade, preterm infant, fetal hydrops

Irodalom

- Roy N, Blurton DJ, Azakie A, Karl TR: Immature intrapericardial teratoma in a newborn with elevated alpha-fetoprotein. Ann Thorac Surg 2004; 78:6-8.
- Joel VJ: Ein teratoma auf der arteria pulmonalis innerhalb des herzbeutels. Anatomie 1890; 122: 381-382.
- Devlieger R, Hindryckx A, Van Mieghem T, Debeer A, De Catte L, Gewillig M, Gucciardo L, Deprest J, Meyns B: Therapy for foetal pericardial tumours: survival following in utero shunting, and literature review. Fetal Diagn Ther 2009; 25:407-412.
- Manoly I, Viola N, Fowler D, Roman K, Haw M: Intrapericardial teratoma in neonates: a surgical emergency. World J Pediatric and Congenital Heart Surgery 2011; 2:321-323.
- Iacona GM, Barber MA, Medina M, Abella R: Intrapericardial teratoma in a low birth weight preterm infant: a successful multidisciplinary approach. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery 2011; 12:287-289.

Útravaló tudnivaló

- Az intrapericardialis tumor jelentős progrediáló pericardialis folyadékkal járhat, így súlyos magzati keringési elégtelenség okozója.
- Az akut perinatalis ellátás-a kiemelés utáni azonnali pericardiocentesis-majd az életmentő szívműtét-tel a betegség gyógyítható.

Tesztkérdések

1. Melyik magzati tumortípus okoz gyakran pericardialis folyadékot?

- Fibroma
- Teratoma
- Rhabdomyoma

2. Melyik a leggyakoribb magzati primer tumor a szívben?

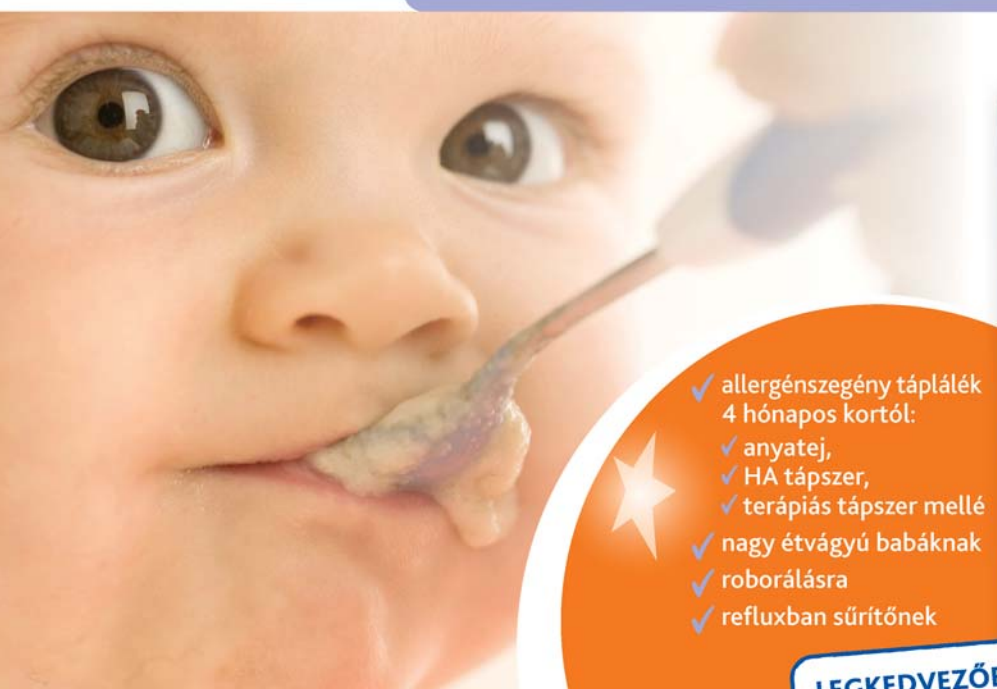
- Rhabdomyoma
- Fibroma
- Teratoma
- Szulfonamid terápiát követően.

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!

NUTRICIA
Milumil
Sinemil

IDEÁLIS MEGOLDÁS
PÉPES ÉTKEZÉS BEVEZETÉSÉHEZ

1. ELSŐ 1000 NAP
program
ELKÖTELEZETT TÁMOGATÓ



- ✓ allergénszegény táplálék 4 hónapos kortól:
- ✓ anyatej,
- ✓ HA tápszer,
- ✓ terápiás tápszer mellé
- ✓ nagy étvágyú babáknak
- ✓ roborálásra
- ✓ refluxban sűrítőnek

LEGKEDVEZŐBB ÁRÚ
PÉPES ÉTKEZÉS



Milumil Sinemil 600g
Bruttó fogyasztói ár: 2626 Ft
Normatív (55%) térítési díj: 1182 Ft
Eü. 90%-os térítési díj: 263 Ft

Normatív támogatással: **70 Ft /adag**
EÜ.90%-os támogatással: **15,5 Ft /adag**

Tájékoztató egészségügyi szakembereknek.
A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej.
A szoptatás a legegészségesebb táplálási mód.

Pelvikus szindróma

Pelvic syndrome

**Megyesi Orsolya dr., Nikolova Radka dr.,
Pasteán Noémi dr., Rudisch Tibor dr.**

Egyesített Szent István és Szent László Kórház,
Gyermekeinfektológiai Osztály, Radiológiai Osztály
(Igazgató: Vályi-Nagy István)

E-posta: meorsolya87@gmail.com

A tizenegy éves fiúgyermek esetét mutatjuk be, akit háromnapos enterális panaszok, két napja tapasztalt bal oldali csípőfájdalom és egynapos láz miatt helyeztek osztályunkra. A beutaló diagnózis enteritis acuta volt, mely mellett osteomyelitis is szerepelt; kérdőjellel. A küldő intézményben végzett csípő ultrahang- és röntgenvizsgálatok kórosat nem mutattak.

Felvételkor a gyermek láztalan volt, antalgias testtartással járt bal vállát süllyesztve, és az érintett alsó végtag kifelé rotálásakor beszűkült ízületi mozgást észleltünk. Véréképe enyhén balra tolt, normális fehérvérsejtszámmal, 110 mg/l-nyi CRP-vel, normális procalcitoninszinttel. Vizsgálatait haemoculturával egészítettük ki. A gyermeknek osztályunkon hasmenése nem volt. Belázasodott, és csípője bal oldalon továbbra is fájt. Reaktív arthritist feltételezve, naproxen terápiát állítottunk be. A mikrobiológia laboratóriumunkból jeleztek, hogy Gram-pozitív coccusokat látnak a gyermek vérében. Ez osteomyelitis komoly gyanúját vetette fel. Elsőként választandó képalkotó vizsgálatként MRI-be küldtük a fiút, és empirikus cefazolin terápiát indítottunk.

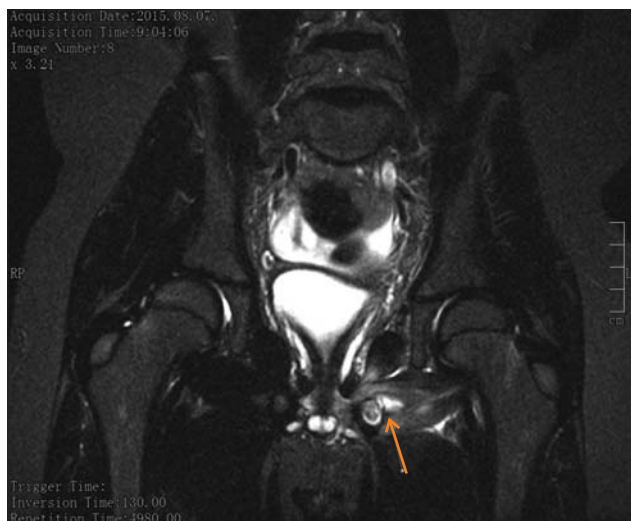
Az MRI-felvételeken az érintett régióban oedemás myositis, a musculus obturator externus állományában egy apró abscessus, a környező csontokban osteomyelitisre jellemző eltérések igazolódtak.

A haemoculturából tenyésztő coccus *Staphylococcus aureus*-nak bizonyult, mely pozitivitási ideje 0,35 nap volt. A törzs methicilinnel szemben érzékeny.

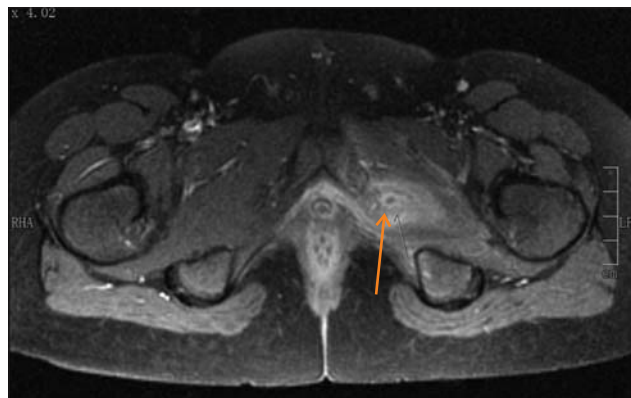
Osteomyelitis diagnózisát illetően az MRI a legnagyobb szenzitivitású és specificitású vizsgálat (95–100%).

Az alkalmazott kezelés mellett a fiú állapota hamar javult, láztalanná vált, laboratóriumi paraméterei rendeződtek. Egy hét után, tekintettel a jelentős javulásra, per os clindamycinre váltottuk az antibakteriális kezelést.

Az MSSA törzsből esetünkben az Országos Epidemiológiai központba is küldtünk ki mintát, mely



1. ábra: Musculus obturator externus állományában egy apró abscessus



2. ábra: Musculus obturator externus myositis kezdődő beolvadással

Panton–Valentine-leukocidin pozitivitást nem mutatott. A leukocidin egy pórusformáló citotoxin, mely leukocyta-destrukciót hoz létre, szuperantigénként viselkedik.

Érdemes még megemlíteni, hogy haemocultura-pozitivitás csupán az osteomyelitis esetek felében tapasztalható. Az osteomyelitis leggyakoribb kórokozója a *Staphylococcus aureus*. Terjedőben vannak a CA-MRSA törzsek. Methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*-szal korábban, az esetek döntő többségében kórházi fertőzések kapcsán találkoztunk, de egyre gyakoribb a kórokozó közösségben, egészségügyi intézményeken kívül megjelenő formája.

A gyermeket két hét után szövődmenymentesen, gyógyultan ortopédiai gondozásba és hazaadtuk.

- Osteomyelitis diagnózis igazolását illetően a MRI a javasolt, és a legcélszerűbb választandó képalkotó modalitás. A röntgen-, CT-vizsgálat később ad radiológiai eltérést, már csak a corticalis elváltozásokat láthatjuk rajta.
- Három hónapos korig gyakran kíséri szepszis arthritise is a kórformát, mivel az epiphysisfugába, az ízületi felszínre apró kapillárisok futnak. Ezért láthatunk erythemás bőrt, duzzanatot a kóros régió felett.
- 18 hónapos korig záródnak az epiphysisfugák, kevésbé valószínű gennyes arthritise, gyakoribb inkább a subperiostealis abscessus. Kivételt képeznek ez alól az olyan anatómiai lokalizációk, ahol a metaphysis intracapsularisan helyezkedik el, mint például a váll, a boka és a csípő régiója.
- Kisgyerekekben, adolescencekben a felnőttekhez hasonló módon zajlik a kórkép.
- Az intervertebralis porcok vérellátása körülbelül tíz éves korra szűnik meg, így találkozhatunk csigolyatesti osteomyelitisszel.
- A cikkben említett pelvis szindróma kifejezés *Robert C. Moellering* nevéhez köthető. A csípőízület szepszis arthritise, pelvis osteomyelitise, kismedencei abscessus és szepszis thrombophlebitise együttes meglétét foglalja magába. (CID 2008;46 (1 April))

Tesztkérdések

Mi nem jellemző a Panton–Valentine-leukocidinre?

- a) leukocyaaktivációt hoz létre
b) pórusformáló cytotoxin, szuperantigén

c) leukocytadestrukcíót okoz, a súlyosabb lefolyású kórfarmákért felel (haemorrhagiás pneumonia, nekrotikus laesiók...)

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



...és a beteg újra
visszatérhet a társai közé.
destination you™

Javuló életminőség^{1,2}

Növekedés és tartós
remisszió lehetősége
bizonyított hatásossággal
és biztonságossággal²⁻⁵

Válassza a HUMIRA-t,
a gyermekkori Crohn-betegség
subcutan biológiai terápiás
kezelésére*²

***A HUMIRA súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott, 6 éves kortól.**

Hivatkozások: 1. Escher JC, Veerman-Wauters G, Crandall W, et al. Adalimumab treatment is associated with improved quality of life in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(suppl 1):S133-S134. 2. Humira alkalmazási előírás, 2015. november 19. 3. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele F, et al. Long-term efficacy of adalimumab in paediatric patients with Crohn's disease. Poster presented at: 22nd United European Gastroenterology Week; October 18-22, 2014; Vienna, Austria. P0351. 4. Faubion WA, Dubinsky M, Ruemmele F, et al. Long-term efficacy of adalimumab in paediatric patients with Crohn's disease. 22nd United European Gastroenterology Week; October 18-22, 2014; Vienna, Austria. Abstract. 5. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-374.

HUHCD160048(1) - Lezárás dátuma: 2016.02.24.

[illegible]

abbvie



Kasabach–Merritt-szindróma kongenitális haemangiomás csecsemőben

Kasabach-Merritt syndrome in infant with congenital hemangioma

Nagy Péter dr.¹, Varga Imre dr.²,
Vojcek Ágnes dr.¹, Benedek Noémi dr.¹,
Ottóffy Gábor dr.¹, Molnár Dénes dr.¹,
Tóth Gergely dr.², Harangi Ferenc dr.²

¹ Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs (igazgató: Decsi Tamás dr.)

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkormaz.hu

Esetismertetés

Harminckilencedik terhességi héten 3100 g-mal spontán született csecsemő. A hát jobb oldalán 90x130 mm kiterjedésű, a bőrből nem előemelkedő, sima felszínű, nem infiltrált haemangioma volt észlelhető (1. ábra). Belső szervi státusza, laboratóriumi, koponya- és hasi ultrahangvizsgálata negatív volt. A családi anamnézis szerint a 17 éves mater jobb alsó végtagra lokalizálódó oedema miatt évek óta ellenőrzés és kezelés alatt áll. A csecsemőt gyermek-bőrgyógyászati szakrendelésünkön 3 havonként ellenőriztük, eleinte a haemangioma alig változott, de a csecsemő növekedésével arányosan annak mérete növekedett.

A csecsemő 7,5 hónapos korban laryngitis miatt kórházi kezelést igényelt, laboratóriumi eredményei (beleértve a thrombocytaszámot is) akkor normálisak voltak. Nyolc hónapos korban 200x300 mm volt a haemangioma nagysága, szigetszerűen dekolorizálódás kezdődött, a subcutisban helyenként lencsényi csomókat lehetett tapintani. Tíz hónapos korban a haemangioma és közvetlen környéke hirtelen megduzzadt, előemelkedett, lividen elszíneződött, a széli részeken jól felismerhető fájdalmas haematomák alakultak ki (2. ábra). A laboratóriumi vizsgálatok súlyos anaemiát, thrombocytopeniát és coagulopathiát mutattak (thrombocyta (TCT): 2 G/l, hemoglobin (Hgb): 80,0 g/l, hematokrit (Htk): 0,20 l/l, aktivált parciális thromboplastinidő (APTI): 40,6 s; D-dimer: 5,96 µg/ml; protrombin (PTR): 40,6%; Nemzetközi normalizált ráta (INR): 2,06; trombinidő (TI): 22,6 s; laktátdehidrogenáz (LDH): 700 U/l). A hasi ultrahangvizsgálat negatív volt, a mellkas-MRI a hát subcutan rétegében kiterjedt kongenitális haemangiómára jellemző képet ábrázolt (3. ábra).

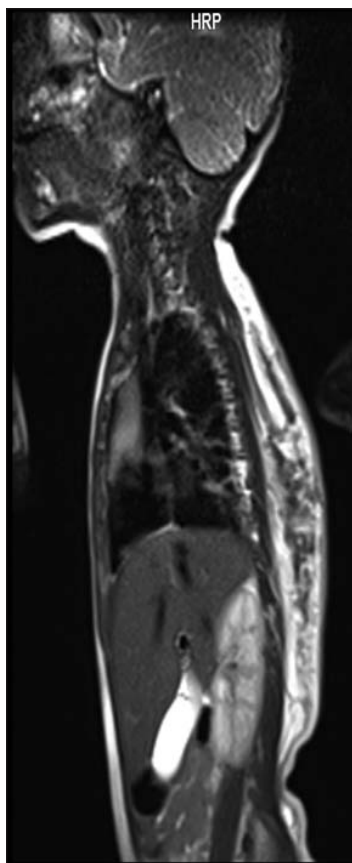
A klinikai kép és a vizsgálati eredmények birtokában kongenitális haemangioma kapcsán kialakult Kasabach–Merritt-szindróma (KMS) diagnózisát állítottuk fel. A konzumpciós coagulopathia jelei miatt masszív hemoszupporrációt igényelt (összesen 68 Egység (E) thrombocyta-, 3 E vörösvérsejt-koncentrátum, 2 E friss fagyasztott plazma), továbbá Prednisolon kezelést kezdtünk (2 mg/kg/nap 4



1. ábra: Nagy kiterjedésű, a bőrből nem előemelkedő, sima felszínű kongenitális haemangioma a 3 napos újszülöttnél



2. ábra: Duzzadt, a bőrből előemelkedő, lividen elszíneződött, fájdalmas tapintatú haemangioma haematomákkal 10 hónapos életkorban



3. ábra: A hát subcutan rétegében kiterjedt kongenitális haemangioma, bevérzéssel

héten át). Mivel a thrombocytaszám nem emelkedett, a szteroid kezelést elhagytuk és intravénás Vincristine kezelésre tértünk át (1,5 mg/m²/dózis, 2 hónapig 2 hetente, utána 4 hetente).

Az első Vincristine adástól kezdve a csecsemő állapota fokozatosan javult, a Hgb- és Htk-érték és a thrombocytaszám normalizálódott, a haematomák felszívódtak, a duzzanat megszűnt, a haemangioma ismét a bőr szintjében helyezkedett el. A kisdetet 3 havonként ellenőrizzük, az elmúlt 1,5 évben recidíva nem jelentkezett, szomatomentális fejlődése megfelelő.

Kasabach–Merritt-szindróma

A KMS óriás-haemangioma és súlyos thrombocytopenia következtében kialakuló, potenciálisan életveszélyes konzumpciós coagulopathiával járó megbetegedés, melyet elsőként *Kasabach* és *Merritt* (1) írt le 1940-ben. Leggyakrabban kaposiform hemangioendotheliomával vagy „bolyhos” haemangiomával, ritkábban kapilláris hemangiomával rendelkező egyéneknél fordul elő, az esetek 80%-ában egyéves kor előtt. A haemangioma általában felületes, szoliter megjelenésű, de nemritkán belső szervekben, pl. a májban is kimutatható. A KMS patofiziológiája: a haemangioma abnormális endotheliuma thrombocytaaggregációt és -aktivációt indít el, ami másodlagosan az alvadási faktorok konzumpcióját eredményezi, következményes vérzésekkel, anémizálódással. Kezelés nélkül a folyamat életveszélyes, igen magas, 10–30%-os mortalitással jár. A kezelés célja kettős, a tumor visszafejlődésének elősegítése és a konzumpciós coagulopathia megszüntetése. A minden esetben szükséges hemoszupportáció mellett számos kezelési mód alkalmazható: szteroidok, interferon, kemoterápiás szerek adása, kompresszió, embolizáció, sebészi és radioterápia (2-6). Tradicionálisan a kortikoszteroid és a vincristine számít az elsővonalbeli kezelésnek (7, 8). Az utóbbi években a nemszelektív béta-blokkolót, a propranololt is eredményesen alkalmazzák (9), de jelenleg erre még kevés evidencia áll rendelkezésre. Összefoglalásképpen megállapítható, hogy csecsemők vagy kisgyermekek vaszkuláris tumora kapcsán kialakuló KMS minden esetben agresszív kezelést igényel.

Útravaló tudnivaló

- A KMS ellátásakor első körben rendkívül fontos a masszív hemoszupportáció a konzumpciós coagulopathia miatt.
- Tradicionálisan a kortikoszteroid és a vincristine számít az elsővonalbeli kezelésnek.

Irodalom

1. Kasabach HH, Merritt KK: Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 1940; 59:1063-1070.
2. Kim T, Roh MR, Cho S, Chung KY: Kasabach-Merritt syndrome arising from tufted angioma successfully treated with systemic corticosteroid. *Ann Dermatol*, 2010; 22:426-430.
3. Alvarez-Mendoza A, Lourdes TS, Riduara-Sanz C, Ruiz-Maldonado R: Histopathology of vascular lesions found in Kasabach-Merritt syndrome: review based on 13 cases. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3:555-560.
4. Hall GW: Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. Review. *Br J Hemat* 2001; 112:851-862.
5. Hesselmann S, Micke O, Marquardt T, et al: Kasabach-Merritt syndrome: a review of therapeutic options and case-report of successful treatment with radiotherapy and interferon-alpha. *Br J Radiol* 2002; 75:180-184.
6. Acharya S, Pillai K, Francis A, et al: Kasabach-Merritt syndrome: management with interferon. *Indian J Dermatol* 2010; 55: 281-283.
7. Drucker AM, Pope E, Mahant S, Weinstein M. Vincristine and corticosteroids as first-line treatment of Kasabach-Merritt syndrome in kaposiform hemangioendothelioma. *J Cutan Med Surg* 2009; 13:155-159.
8. Wang, P, Zhou W, Tao L et al: Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr* 2014; 14:146-152.
9. Arunachalam P, Ravi-Kumar VR, Swathi D: Kasabach-Merritt syndrome with large cutaneous vascular tumors. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2012; 17:33-36.



Funkcionális epehólyag-betegség serdülőkorú betegben – esetbemutatás

Case report: Adolescent patient with functional gallbladder disease

**Incze Marietta dr.¹, Nemes Éva dr.¹,
Altörjay István dr.², Barna Sándor dr.³,
Balla György dr.¹, Kadenczki Orsolya dr.¹**

¹ Debreceni Egyetem Klinikai Központ,
Gyermekegyógyászati Intézet, Debrecen
(Igazgató: Balla György dr.)

² Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati
Intézet, Gasztroenterológia Tanszék, Debrecen
(Igazgató: Paragh György dr.)

³ Debreceni Egyetem Klinikai Központ,
Nukleáris Medicina Intézet, Debrecen
(Igazgató: Varga József dr.)

E-posta: dr.inczemarietta@gmail.com

A hasi fájdalom az egyik leggyakoribb panasz, mellyel a gyermekgyógyászatban találkozhatunk. Háttérben nemtől és életkortól függően különböző okok állhatnak.

Esetbemutatás

Esetismertetésünk szereplője egy 17 éves nagylány. Panaszai 2012. novemberében kezdődtek reggelente fellépő, savas refluxszal és hányással kísért, szúró jellegű epigastriális fájdalom formájában. Vérkép, CRP, máj-, vesefunkció, pancreasenzimek vizsgálata, hasi ultrahang kóros eltérést nem jelzett, coeliakiára nem derült fény, urea ki-légzési teszt *H. pylori*-infekciót nem igazolt. Protonpumpa-inhibitor (PPI) kezelés mellett panaszai jelentősen mérséklődtek. Néhány hónap múlva, a gyógyszer önkényes elhagyását követően hasi fájdalom visszatért, ekkor a PPI-kezelés folytatását javasoltuk. Hét hónap múlva havi, majd heti rendszerességgel hajnalban fellépő hányinger, öklendezés, epés reflux, illetve főként étkezések provokálta heves gyomortáji görcsös fájdalom, epigastriális nyomásérzékenység miatt kereste fel intézetünket. Laboratóriumi vizsgálatok alkalmával érdemi eltérés továbbra sem mutatkozott. Obszervációja során több alkalommal igényelte parenterális metamizol-natrium és drotaverin alkalmazását, melyek átmenetileg mérsékeltek panaszait. Felső panendoscopia (OGD) a szövettani vizsgálattal kiegészítve nem-erozív gastrooesophagealis refluxot (GER) igazolt. Kezelését sucralfate és hisztamin receptor-blokkoló (H2RB) famotidin adásával egé-

szítettük ki, melyek nem eredményeztek tünetmentességet. 2015. tavaszán újra fellángoltak a tünetei. Ismételt OGD alkalmával az előző lelethez képest a nagyobb mennyiségű epés éhgyomri secretum volt szembetűnő. Ekkor az epigastriális fájdalom differenciáldiagnosztikája átgondolásra került: gyomor-, duodenumfekély, gastroduodenitis, GERD, oesophagus motilitászavar, pancreatitis nem igazolódtak. Gyulladásos bélbetegség, nephrocalcinosis, pyelonephritis, extraabdominális kórok (többek között angina pectoris, aorta aneurysma dissectio, spinalis neuralgia, pleuritis, pericarditis, acut intermittáló porphyria) az anamnézis és fizikális vizsgálat alapján nem merültek fel.

Az anamnesztikus adatok, az OGD lelet felvetették a gyermekkorban ritkán előforduló epeúti motilitászavar lehetőségét is. Provokációs cholescintigraphiát (HIDA-scan) végeztünk, mely során elhúzóódó telődésű, étkezés és nitrát hatására is elégtelenül ürülő, 33,5%-os ejekciós frakciójú epehólyagra derült fény. Konzervatív terápiával próbálkoztunk, de a simaizomlazító (pinaverium-bromid) és a kalciumcsatorna-blokkoló (nifedipin) kezelés hatástalannak bizonyultak. Végül az enterograd cholangiographia (ERC) során talált scleroticus Vater-papilla bemetszése, a sphincterotomia (EST) eredményezett tünetmentességet.

Megbeszélés

A felnőttkori funkcionális epés fájdalom kritériumai a Róma III. konszenzus alapján: több mint 3 hónapig fennálló, epeköves görcsrohamhoz hasonló, zsíros vagy nagyobb étkezés provokálta, jobb subcostalis és epigastriális, hányingerrel vagy epés hányással társuló, rekuráló jellegű, több mint 30 percig tartó hasi fájdalom, epekő vagy organikus epeúti megbetegedés jelenléte nélkül, melyet székletürítés, savcsökkentők bevétele, testhelyzet változása nem befolyásol.

Klinikailag két fő csoportra oszthatjuk: epehólyag- és Oddi-sphincter-diszfunkció (OSD). Utóbbinak megkülönböztetjük biliaris és pancreatogen formáját is, ahol az obstrukciós májenzimek, konjugált bilirubin és aminoszékletanyagok, az amiláz és lipáz szintjének megemelkedése, illetve az ERCP és HIDA-scan vizsgálat eredménye segít az elkülönítésben. (OSD I.: fájdalom, laboreltérés, táglut



ductus cysticus, lassult epeszekréció, OSD II.: fájdalom és egy az előző három közül, OSD III.: csak fájdalom.) Az epehólyag lehet hipokinetikus, hiperkinetikus, vagy diszkinetikus működésű.

A patogenezt tekintve, epehólyag-dyskinesis esetén a ductus cysticus és az Oddi-sphincter (OS) posztprandialis periódusban bekövetkező spasmusa figyelhető meg, melynek hátterében az epehólyagfundus, -nyak és az OS cholecystokinin (CCK) érzékenységében észlelt különbségek állnak. Exogén vagy endogén CCK-stimulus hatására az epehólyag inkoordinált kontrakcióval reagálhat, másrészt az epehólyag kontrakció zárt OS ellenében epeüti nyomásemelkedést indukál. Ez klinikailag funkcionális epés fájdalom megjelenésében, illetve az epehólyag ürülés akadályozottságában jelentkezik. OSD hátterében 3 egymástól független, gyakran ugyanazon betegen párhuzamosan is kimutatható mechanizmus áll: primer motilitászavar, hiperreaktivitás és hiperszenzitivitás, melyek biliaris és pancreatogen tüneteket okozhatnak. A funkcionális spasmus és ismételt jelentkező kontrakciók, a következményes gyulladás hatására stenosis, majd végső stádiumban sclerosis kialakulásához vezetnek.

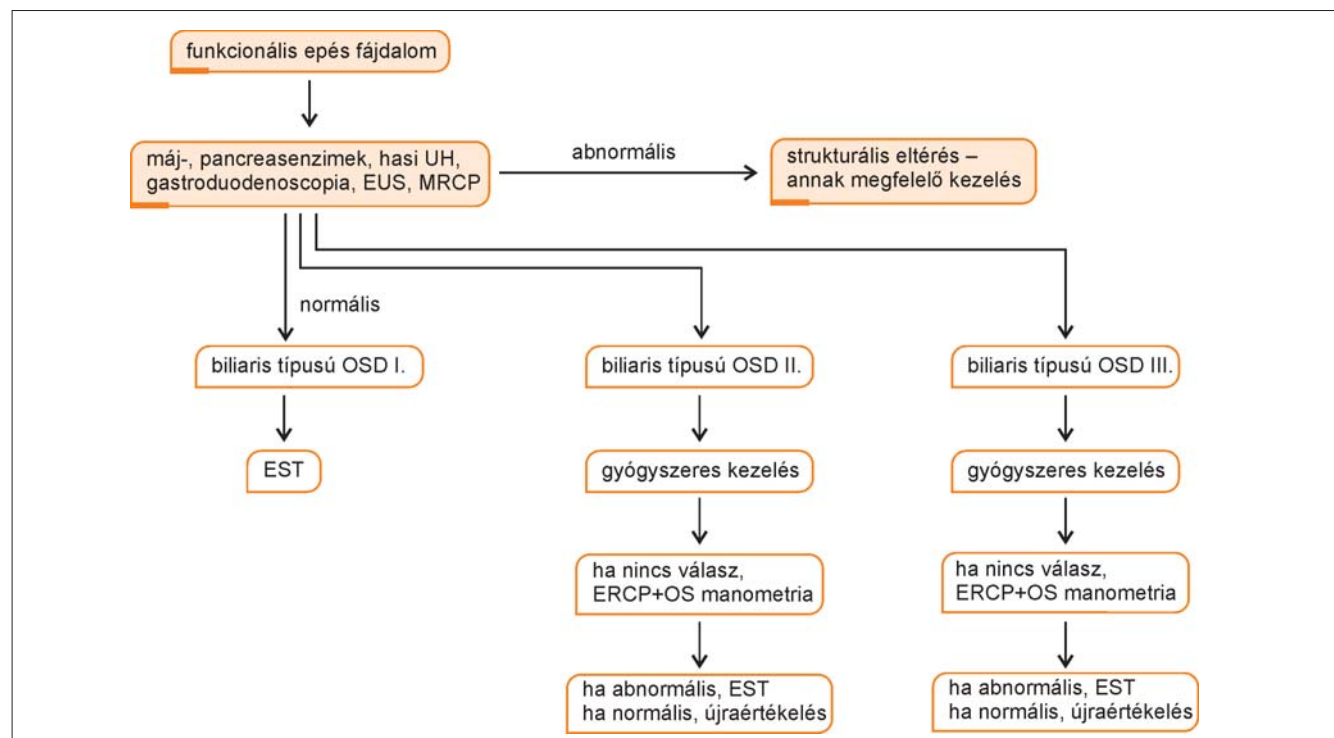
A *diagnózis* felállításában a hagyományos képalkotók önmagukban nem alkalmasak, a hasi ultrahangvizsgálatot vagy az MRCP-t tesztétel adásával vagy gyógyszeres provokációkkal kombinálva arra alkalmassá tehetjük. Ismertek az irodalomban különböző morfin alapú provokációs tesztek is, mint

Nardi- és Debray-teszt. A HIDA-scan segítségével az epeszekréció dinamikájának vizsgálata is lehetséges. Az OS motoros funkciójának direkt mérésére alkalmas endoszkópos OS-manometria hazánkban nem érhető el.

Az OSD *kezelésében* a hagyományos görcsoldók mellett többek között nitrogén-monoxid-donorok (nitroglicerín, molsidomin), kalciumcsatorna-blokkolók (pinaverium-bromid, nifedipin), foszfodiészteráz-gátlók (theophyllin) jönnek szóba. Papillaris stenosis, >40 Hgmm-t meghaladó OS bazális nyomás kezelésében a sphincterotomia (EST) az általánosan elfogadott és bizonyítottan hatékony módszer. Az EST helyett alternatív kezelésként beszámoltak az irodalomban a botulinum-toxin lokális adásának hatékonyságáról is. Mindezek hatástalansága esetén sebészeti beavatkozás, cholecystectomy jöhet szóba.

Összefoglalás

Az epehólyag és Oddi-sphincter-motilitás zavarai jól ismert gasztroenterológiai kórképek, gyermekkor előfordulásuk azonban ritka. Esetismertetésünk arra hívja fel a figyelmet, hogy a ritka gyermekkor előfordulás ellenére sem szabad megfedkezünk róluk a differenciáldiagnosztika során. Az alább csatolt ábrán a biliaris típusú funkcionális epés fájdalom diagnosztikus és terápiás algoritmusát szemléltetjük (1. ábra).



1. ábra: A biliaris típusú funkcionális epés fájdalom diagnosztikus és terápiás algoritmusának nemzetközi ajánlások alapján (rövidítések: ERCP: endoscopos retrograd cholangiopancreatographia, EST: endoscopos sphincterotomia, EUS: endoscopos ultrahang, MRCP: mágneses magrezonanciás cholangiopancreatographia, OSD: Oddi-sphincter-diszfunkció, UH: ultrahang) (www.uptodate.com)



Irodalom

- Behar, J, Corazziari, E, Guelrud, M et al: Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. Gastroenterology, 2006; 130:1498-1509
- Szepes A, Bertalan V, Várkonyi T, et al: Diagnosis of gallbladder dyskinesia by quantitative hepatobiliary scintigraphy. Clin Nucl Med, 2005. 30:302-307.
- Madácsy L, Fejes R, Kurucsai G et al: Characterization of functional biliary pain and dyspeptic symptoms in patients with sphincter of Oddi dysfunction: effect of papillotomy. World J Gastroenterol, 2006; 12: 6850-6856

Útravaló tudnivaló

- Az epehólyag és Oddi-sphincter-motilitás zavar gyermekkori előfordulása ritka.
- A több mint 3 hónapig fennálló, visszatérő, terápiarezisztens, zsíros vagy nagyobb étkezés provokálta, jobb subcostalis és epigastrialis, hányingerrel vagy epés hányással társuló hasi fájdalom esetén gondolni kell erre a kórképre is.
- A hagyományos képalkotók önmagukban nem alkalmasak a diagnózis felállítására, provokációs vizsgálatokat kell végeznünk.

TALLÓZÓ

Az ételspecifikus IgG4 antitestek nemcsak búzaallergia, hanem egyéb gastrointestinalis betegségek fennállásakor is emelkednek gyermekek esetében

Food IgG4 antibodies are elevated not only in children with wheat allergy but also in children with gastrointestinal diseases

Grażyna Czaja-Bulsa, Michał Bulsa, Aneta Gębalal BMC Gastroenterol. 2016; 16: 39. Published online 2016 Mar 22. doi: 10.1186/s12876-016-0450-3

Kaán Kinga Dorottya

E-posta: kaankinga@gmail.com

Az utóbbi időben igen népszerűvé vált a szérum-IgG-szintek markerként való használata az ételérzékenységek diagnosztikájában. A kórmeghatározások során azonban ez a módszer sokszor bizonyult pontatlannak. Az IgG-szintek nagy egyéni variabilitást mutatnak, gyakran magasak egészséges, klinikai tüneteket nem produkáló személyekben is. Ebből kifolyólag a tudományos társaságok nem javasolják az említett vizsgálóeljárás diagnosztikus felhasználását.

A cikk szerzői azt kutatták, hogy állhat-e az egyéni eltérések háttérben a gastrointestinalis traktus – akár aszimptomatikus – gyulladásos megbetegedése. A kutatás során 4 betegcsoportban: búza-érzékeny, lisztérzékeny (coeliakiás), *H. pylori* fer-

tőzött és kontrollgyermekcsoportjában vizsgáltak 4 értéket: a rizs és búza specifikus szérum IgG (slgG) és IgG4 (slgG4) szintjeit. Az eredmények előrevetítik a lehetőségét a fent nevezett szérumpa-
paraméterek jövőbeni pontosabb kiértékelésének, effektívebb felhasználásának. Az eredmények a következők:

A résztvevőknek minden héten, meghatározott napokon, adott mennyiségű rizst és/vagy gabonát kellett elfogyasztania.

A kontrollcsoportban az slgG4 sem a búza sem a rizs esetében nem volt emelkedett. A rizs és búza slgG lehet emelkedett és normális is.

A búzaallergiások körében mind a négy érték magas, a betegség minden fázisában: diagnózis, terápiás időszak (diétával) és tolerancia. Az slgG4-értékek az összes csoport közül itt voltak a legmagasabbak. A betegség klinikai stádiumai és az ellenanyagok szintje közt nincs korreláció.

A coeliakia és *H. pylori* fertőzés esetében is mind a négy érték emelkedett. Coeliakia remissziós stádiumában is jelen vannak az antitestek, de sokkal alacsonyabb mennyiségben. Az slgG-értékek gluténszenzitív enteropátiában voltak a legmagasabbak.

A konklúzió tehát: 1. A vizsgált paraméterek szintje búzaallergiások, lisztérzékenyek (coeliakiások) és HP fertőzöttek körében is emelkedett. 2. Bizonyos bélrendszeri gyulladásos betegségek szubklinikai megnyilvánulásai felelhetnek a szérum-szintek egyéni variabilitásaiért. 3. Búzaallergia fennállásakor az slgG és slgG4 mérése során kapott eredmények nem korrelálnak a betegség klinikai képével.

„Jelek” a gyermekradiológiában - Pneumoperitoneum

Signs in pediatric radiology (Signs of pneumoperitoneum)

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

A pneumoperitoneum radiológiai jelei

„Félhold” jel (1. ábra)

A hasüregben lévő szabad levegő álló natív hasi röntgenfelvételen a rekeszkupola alatt gyűlik meg. Jobb oldalon a rekesz és a máj között már egészen kis mennyiségű, többnyire félhold alakban megjelenő szabad levegő is felismerhető, míg bal oldalon a gyomor léghólyag nehezíti a differenciálást.

„Dupla gyomor léghólyag” jel (1. ábra)

Az álló hasi felvételen a jobb rekesz kupola alatt összegyűlő szabad levegő a gyomor léghólyag mellett kettős léghólyag látszatát kelti.

„Alsó subhepaticus tér” jel (1. ábra)

A máj alsó széle mentén összegyűlő szabad levegő fokozottabb transzparenciájú, egyenes vonalként ábrázolódik.

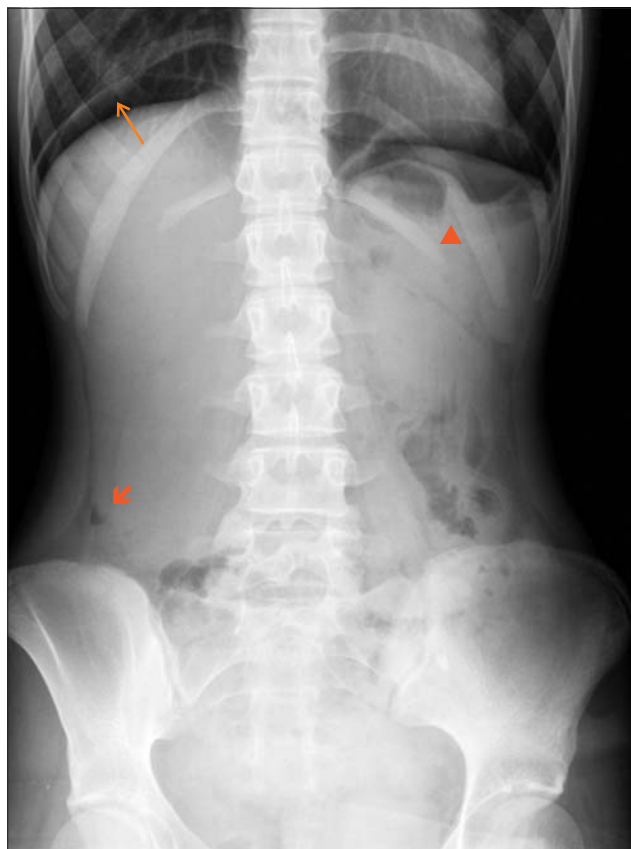
A gyerekradiológiában, főként újszülöttek vizsgálatakor gyakran fekvő helyzetben készítjük a felvételt. Néhány jel azonban ekkor is segítségünkre van.

„Kupola”-jel (2. és 3. ábra)

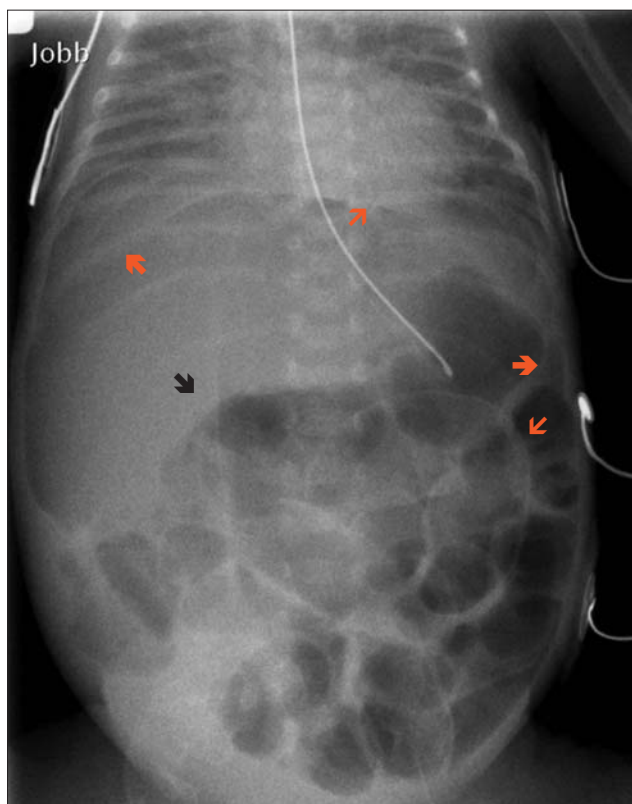
Fekvő hasi röntgenfelvételen a szabad hasüregi felszálló levegő a középvonalban a rekesz centrális íva alatt meggyűlve láthatóvá teszi azt.

„Rigler”-jel („kettős bélfal” jel) (2. ábra)

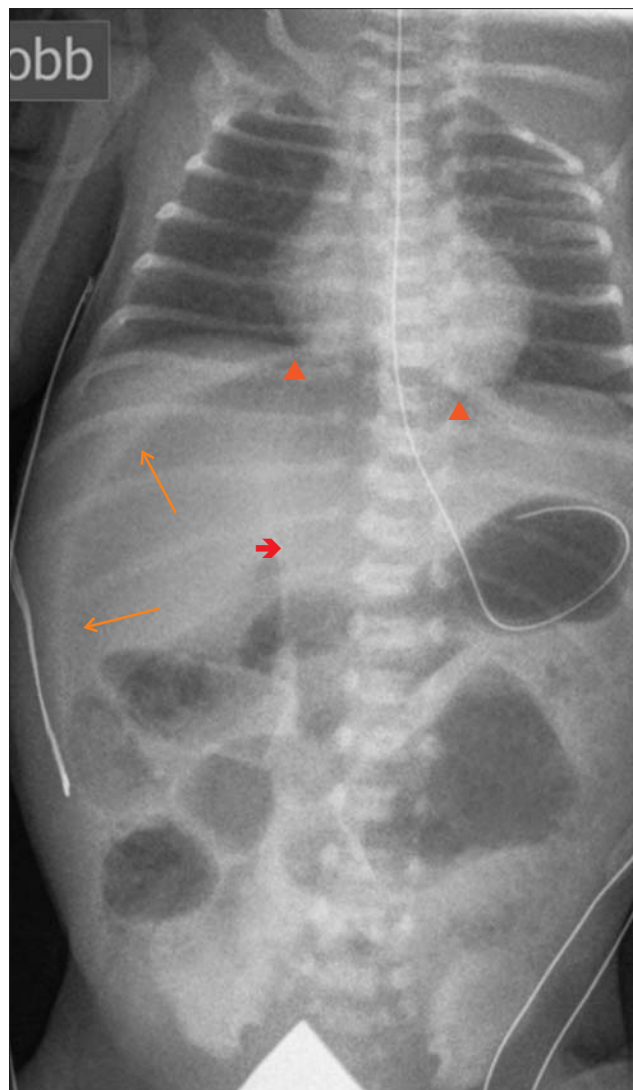
A bél mindkét oldalán – a lumenben és a peritoneumban – megjelenő levegő kirajzolja a bélfalat, melynek így mindkét felszíne láthatóvá válik. Normális esetben csak a bélfal belső felszíne látható.



1. ábra: Álló felvételen jobb oldalon a rekesz alatt „félhold” jel →, bal oldalon „kettős gyomor léghólyag” látható ▲. A nagyobb máj viscerális alsó széle mentén is megfigyelhető keskeny levegő sáv ↗



2. ábra: Fekvő felvételen nagy mennyiségű szabad levegő kirajzolja belülről a hasfalat ➔ és a ligamentum falciforme hepatist ➔, valamint meggyűlik a rekesz elülső szára alatt ➔. Emellett a „Rigler”-jel ➔ valamint a peritoneum és a bélfal közt megjelenő „háromszög” jel is látszik ➔



3. ábra: Fekvő felvételen a szabad levegő „futball labda” ➔ alakban gyűlik meg kirajzolva a ligamentum falciformét ➔ és a rekesz elülső szarát ▲

„Háromszög-jel” (2. ábra)

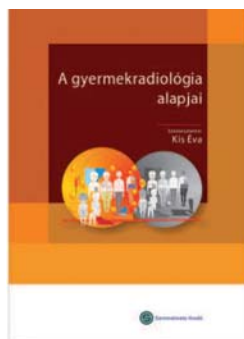
Hasi szabad levegő esetén három egymás melletti bélkacs, vagy két bélkacs és a lateralis peritoneum közt meggyűlő levegő háromszög alakú területként figyelhető meg.

„Futball”-jel (2. és 3. ábra)

A hasüregben lévő nagy mennyiségű, jórészt a peritoneum elülső részén, a hasfal alatt elhelyezkedő szabad levegő nagy, kerekded, fokozottabb transzparenciájú, ezáltal sötétebb területként jelenik meg. A levegő belülről kirajzolja a hasüreg falát.

„Ligamentum falciforme” jel (2. és 3. ábra)

Gyakran a fent leírt futball jellel együtt látható radiológiai jel, amikor a nagy mennyiségű szabad levegő az elülső hasfal és a máj között húzódó ligamentum falciforme mentén is megjelenik, kirajzolva azt.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Kís Éva:

A gyermekradiológia alapjai

A könyv célja alapvető gyermekradiológiai ismeretek nyújtása gyermekgyógyász, gyermeksebész, radiológus rezidensek, gyermekgyógyászok, családorvosok számára és mindazoknak, akik mindennapi munkájukban kapcsolatban állnak újszülött, csecsemő, gyermek, serdülő betegekkel.



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

Megvásárolható
könyvesboltjainkban vagy
megrendelhető honlapunkról.

A tumornekrózis faktor- α hatása a gyulladásos bélbetegségeken releváns mikroRNS-ek expressziójára

Béres Nóra Judit dr., Kiss Zoltán, Sziksz Erna dr., Vannay Ádám dr., Veres Gábor dr.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest, MTA-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Béres Nóra Judit dr.

1083 Budapest, Bókay u. 54.

E-posta: bnora1988@gmail.com

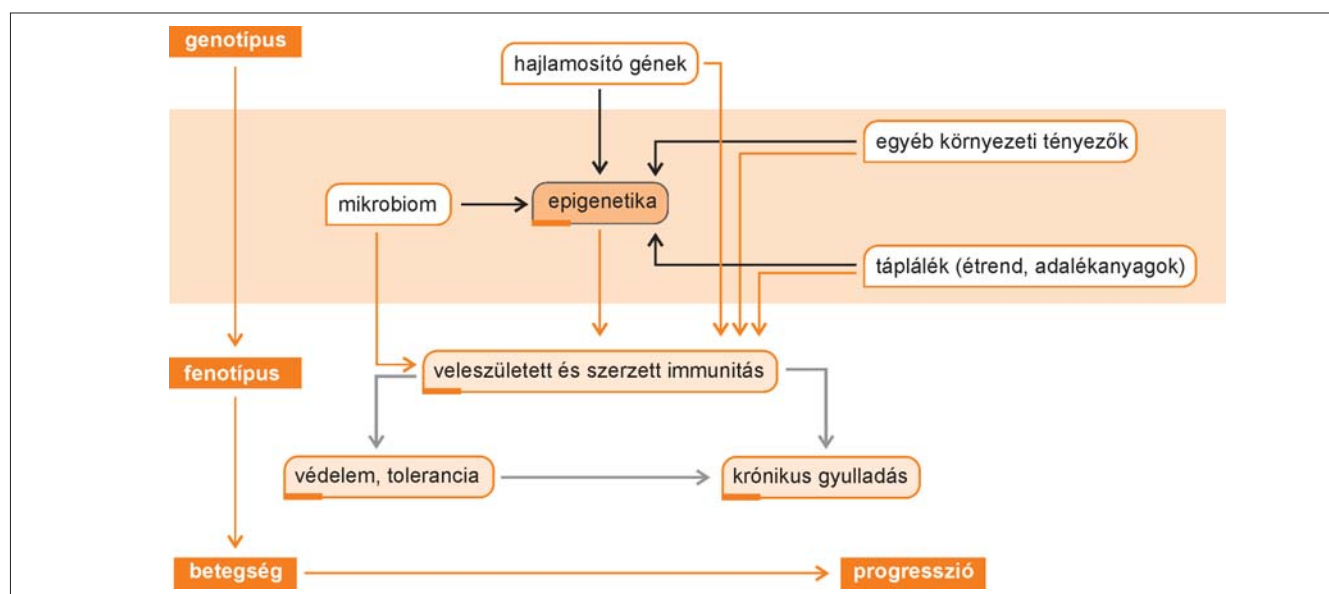
ÖSSZEFOGLALÁS A gyulladásos bélbetegségek (IBD) multifaktoriális kórképek, melyek genetikailag fogékony egyéneknél alakulnak ki környezeti tényezők hatására. Az utóbbi években egyre több tanulmány foglalkozik az epigenetikai szabályozó faktorokkal, melyek összekötő kapcsot jelenthetnek a genetika és a környezeti hatások között. Köztudott, hogy az IBD patomechanizmusában a tumornekrózis faktor (TNF)- α központi szerepet játszik, azonban az epigenetikai tényezőkre, ezeken belül is a rövid, nem kódoló RNS-ekre (mikroRNS, miR) kifejtett hatása kevésbé ismert. A leírt mikroRNS-ek közül a miR-146a, -155 és -122 különösen fontos szerepet tölt be az immunrendszer működésének szabályozásában, ezért számos vizsgálat foglalkozik ezen mikroRNS-ek IBD patomechanizmusában betöltött szerepével. Munkánk során célul tűztük ki a nemzetközi és a hazai szakirodalom áttekintését, ezzel közelebb hozva az olvasót az IBD-t befolyásoló epigenetikai tényezőkhöz.

KULCSSZAVAK mikroRNS, gyulladásos bélbetegség, TNF α

Bevezetés

A gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) a gastrointestinalis traktus krónikus gyulladásal járó megbetegedései, melyet a remissziók és relapszusok váltakozása jellemez.

Jelentőségét növeli az évről évre növekvő incidencia. Két fő formáját különböztetjük meg: a Crohn-betegséget (CD) és a colitis ulcerosát (UC). További alcsoportot jelentenek az atípusos, egyértelműen nem besorolható esetek, az IBD-U (unclassified) és indeterminált colitis. Az utóbbi



1. ábra: Az epigenetikai elemek szerepe gyulladásos bélbetegségeken. Az epigenetika összekötő kapocs a genetika és a környezeti tényezők között



években készült nagy esetszámú vizsgálatok rámutattak, hogy az IBD közel 15–30%-ban gyermekkorban kezdődik, ami így élethosszig tartó betegséget jelent. A felnőtt és gyermekkori IBD számos különbséggel jellemezhető. A gyermekkori IBD súlyosabb lefolyást mutat, gyorsabb progressziójú és kiterjedtebb bélérntettség jellemzi. Mindezek következményes hatása lehet a növekedés elmaradása, a rosszabb csontsűrűség, és a késői pubertás. Éppen ezért kiemelt jelentőségű a korai kezdetű, gyermekkori IBD kialakulását elősegítő tényezők azonosítása (1, 2).

Az IBD epigenetikai vonatkozásai

Az IBD patomechanizmusa jelenleg nem teljesen tisztázott, azonban az utóbbi években a technikai fejlődésnek köszönhetően egyre közelebb kerülünk a kórkép pontosabb megértéséhez. Mai feltételezésünk szerint az IBD genetikailag fogékony egyénekben környezeti tényezők hatására alakul ki, melynek során a bél immunrendszere kórosan aktiválódik kontrollálatlan immunválaszt eredményezve (1. ábra).

A genetikai faktorok szerepével csak részben magyarázható az IBD patogeneze: míg CD esetén 13,6%-ban, UC-nál csupán 7,5%-ban jelentős a genetikai tényezők hatása (3). Éppen ezért az utóbbi években előtérbe kerültek az epigenetikai kutatások, melyek eredményei összekötő kapcsot jelenthetnek a genetika és a környezeti tényezők IBD-ben betöltött szerepe között. Az epigenetika olyan jelenségekkel foglalkozik, amelyek következtében a DNS szekvencia változása nélkül nő a genom genetikai sokfélesége. A sejtekben az epigenetika szintű szabályozás 4 fő formája valósul meg: a hiszton modifikáció, a DNS metiláció, az autoreguláció és a nem kódoló RNS-ek

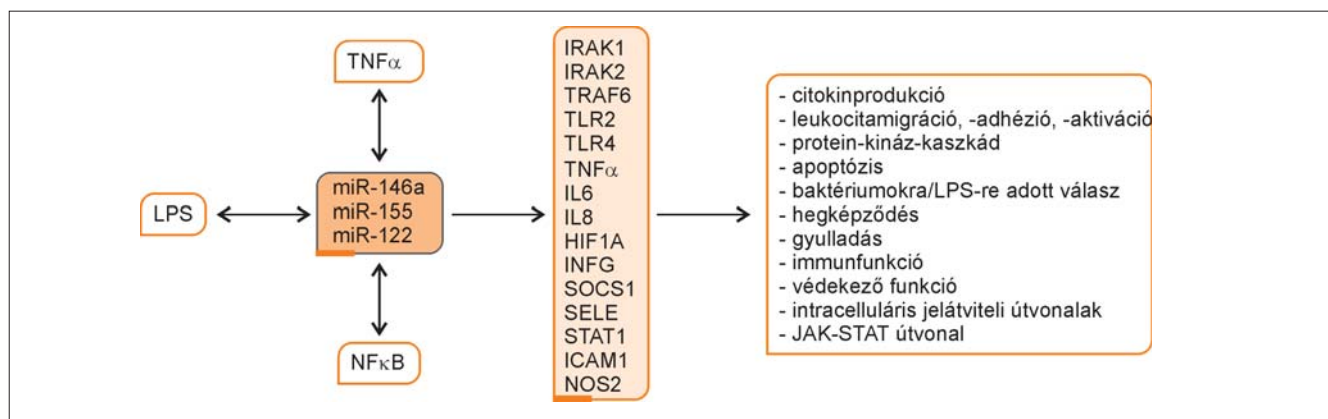
[mikroRNS (miRNS), kis interferáló RNS-ek (siRNS)] által megvalósuló szabályozás (3).

A mikroRNS-ek szerepe gyulladási folyamatokban

A mikroRNS-ek rövid, 19-26 nukleotidból álló nemkódoló, egyszálú RNS-ek, melyek működésük során a génexpressziót transzkripció, illetve poszttranszkripció szinten szabályozzák. Működésük során az mRNS nem transzlálódó részéhez (3'UTR) kötődnek. Jelenleg több ezer mikroRNS ismert, melyek szerepet játszanak számos biológiai folyamatban (differenciáció, apoptózis, proliferáció), illetve több kórkép patomechanizmusában is (3). A gyulladási válasz regulációjában több mikroRNS is érintett lehet, azonban a következőkben három kiemelt fontosságú mikroRNS, a miR-146a, -155 és -122 inflammatorikus folyamatokban betöltött szerepét tárgyaljuk.

A miR-146a, -155 és -122 számos olyan célgént befolyásol, melyek ismert szerepet játszanak a veszületett és szerzett immunitás (gyulladási válasz, citokin produkció) regulációjában (2. ábra), és így számos immunmediált kórkép patomechanizmusában.

A miR-146a és -155-öt összefüggésbe hozták a Toll-szerű (TLR) -2 és -4 bakteriális mintázatfelismerő receptorokkal, és az azok által megvalósuló jelátviteli folyamatokkal (4-6). A TLR-ek szerepe ismert az IBD patomechanizmusában, korábban kutatócsoportunk a TLR-ek emelkedett expresszióját gyermekkori IBD-ben is igazolta (7). A bakteriális lipopoliszacharidok (LPS) is növelik a miR-146a és -155 szintjét, ugyanakkor ezeknek a mikroRNS-eknek ellentétes a hatásuk: a miR-146a gátolja, míg a miR-155 aktiválja a gyulladási folyamatokat (6). A baktériumok aktiválják a TLR-eken ke-



2. ábra: A miR-146a, -155 és -122 target génjei számos olyan biológiai folyamatot regulálnak, melyek szerepet játszanak a gyulladással járó betegségek patomechanizmusában (IRAK1 és 2: interleukin-1-receptor asszociált kináz-1 és -2, TRAF6: TNF-receptor-asszociált faktor-6, TLR2 és 4: Toll-like receptor 2 és 4, TNFα: tumornekrózis faktor-α, IL6 és -8: interleukin-6 és -8, HIF1A: hipoxia indukált faktor-1α, IFNG: interferon-γ, SOCS1: citokin szignaling szupresszor 1, SELE: E-szelektin, STAT1: szignál transzducer és transzkripció aktivátor 1, ICAM1: intracelluláris adhéziós molekula 1, NOS2: nitrit-oxid-szintáz-2)



resztül a nukleáris faktor (NF)- κ B és a szignál transzducer és transzkripció aktivátor (STAT) jelátviteli útvonalakat, amelyek számos IBD-ben releváns citokin (IL1 β , TNF α , IL6) és kemokin (CCL2, CXCL8) produkcióját indukálják (8). A miR-146a és -155 szerepet játszik az IL1 receptorasszociált kináz (IRAK) 1 és 2, a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) és a tumor nekrozis faktor (TNF) receptorhoz asszociált faktor-6 (TRAF6) működésének a szabályozásában. Az NF κ B transzkripció faktor aktivációja fokozza a miR-146a expresszióját, mely csökkenti az IRAK1 és TRAF6 kifejeződését, továbbá gátolja az NF κ B-nek is a működését, tehát a gyulladásos folyamatokra negatív visszacsatolással hat. A miR-155 expressziója antigén prezentáló sejtekben megnő interferon- γ (IFN γ), LPS, és más TLR ligandok hatására. Ugyanakkor a miR-155 direkt célgénje a citokin signaling suppressor 1-nek (SOCS1), ami az LPS indukálta makrofágaktiváció negatív regulátora a JAK/STAT jelátviteli útvonal regulációja révén (4, 6). Egereken végzett kísérletben igazolták, hogy a miR-146a hiánya túlérzékenységet okoz a bakteriális LPS-sel szemben, illetve a miR-146a hiányos egerekben több immunproliferatív betegség fenotípusára közösen jellemző sajátságokat figyeltek meg (hepato-, splenomegalia). Ugyanakkor a miR-155-deficiens egerek immunhiányosak voltak (6).

A miR-122-t is összefüggésbe hozták az immunrendszer működésével, a gyulladásos folyamatokkal és a baktériumok elleni védekezéssel. A NOD2/CARD15 IBD-re hajlamosító gén a muramid-dipeptidet és a bakteriális LPS felismerő NOD2 fehérjét kódolja, ez a fehérje ugyancsak az NF κ B transzkripció faktor aktivációját idézi elő. A NOD2 mutációja antigén nélkül is folyamatos stimulációt és ennek eredményeként kontrollálatlan gyulladást hozhat létre. Colonepithel (HT-29) sejtek miR-122 kezelése a NOD2 gátlásán keresztül kivédte az LPS indukálta apoptózist, ami arra utal, hogy a miR-122 a NOD2 direkt targetje. A miR-122 gátló hatásának következményeként csökkent az NF κ B szintje is (9). Az LPS-sel stimulált HT-29 sejtek előkezelése miR-122-vel csökkentette a pro-inflammatorikus citokinek (TNF α és IFN γ) szintjét, míg az antiinflammatorikus hatású molekulák (IL4 és IL10) expresszióját fokozta (9, 10). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a miR-122 protektív hatású.

A miR-146a, -155 és -122 szerepe IBD-ben

Ahogy az előző fejezetben bemutattuk, a miR-146a, -155 és -122 szerepet játszik az adaptív és veleszületett immunrendszer működésében, proinflammatorikus és antiinflammatorikus jelátvi-

teli útvonalak szabályozásában. A gastrointestinalis traktusban ismert ezeknek a mikroRNS-eknek a bél immuntoleranciájának kialakításában és a patogén mikroorganizmusok elleni védelemben betöltött szerepe, azonban az IBD patomechanizmus kapcsán funkcionális jelentőségüket kevés tanulmány vizsgálja.

Korábbi kutatásokból ismert a mikroRNS-ek megváltozott expressziója felnőtt IBD-s betegek biopsziáiban és szérumban egyaránt (4). Az IBD-s felnőttek bélbiopsziáiban fokozódott a miR-146a (11, 12), és a miR-155 expressziója (13). A felnőtt CD-s betegek perifériás vérében ugyanakkor a miR-146a szintje csökkent, míg a miR-155 expressziója emelkedett (14, 15). A miR-122 azon mikroRNS-ek közé tartozik, amelyek a CD progressziójában töltenek be fontos szerepet. A miR-122 diszregulációját igazolták CD-s betegek biopsziás mintáiban dysplasia – colorectalis carcinoma átalakulása során (9).

A mikroRNS-ek funkciójának és diszregulációjának pontosabb tanulmányozása közelebb vihet az IBD patomechanizmusának megértéséhez, továbbá segíthet potenciális biomarkerek és terápiás célpontok azonosításában is. További fontos kérdés, hogy a diszregulált mikroRNS-ek okai vagy következményei a kórképnek, hiszen tudjuk, hogy az epigenetikai szabályozó tényezők az időben dinamikus változnak a környezeti faktorok (terápia, étrend) hatására (11). A mikroRNS-ek sejt specifikusak, ezért fontos lenne IBD patomechanizmusában ismerten szerepet játszó sejtek (pl. CD4+, CD8+, epitél sejtek) vizsgálata is. Azonban a legtöbb IBD-hez köthető vizsgálat teljes szövetből vagy vérből történt, amellyel heterogén sejtcsoport változásai vizsgálhatók, ami megnehezíti az eredmények értékelését. Ezt a szöveti heterogenitást támasztja alá egy Wu és mtsai által végzett tanulmány, melynek során egészséges felnőttek terminális ileum, coecum, colon transversum, colon sigmoideum és a rectum területéről származó biopszia mintákat vizsgáltak és régióként eltérő mikroRNS mintázatot igazoltak.

A miR-146a, -155 és -122 szerepe gyermekkori IBD-ben

A mikroRNS-ek gyermekkori IBD-ben betöltött szerepével kapcsolatban azonban jelenleg kevés adat áll rendelkezésre, (16-18). Rectumban igazoltak UC-s betegek esetén miR-146a-emelkedést (17). Tekintettel az eddig kisszámú vizsgálatra gyermekkori IBD-ben, ezért munkacsoportunk további vizsgálatokat végzett IBD-s gyermekek colonbiopszia-mintáin. A következőkben elsősorban ezeket az eredményeket foglaljuk össze.

Munkacsoportunk célul tűzte ki a miR-146a, -155 és -122 expressziójának meghatározását IBD-s gyermekek makroszkóposan gyulladt és nem gyulladt colon mucosájában. Tekintettel a TNF α IBD-ben betöltött központi szerepére, megvizsgáltuk a miR-146a, -155 és -122 expressziójára kifejtett hatását HT-29 colon epithelsejtekben (19).

Az IBD diagnózist a klinikum, a laboratóriumi paraméterek, az endoszkópia során látott kép valamint a szövettani eredmények alapján a Portói kritériumoknak megfelelően határoztuk meg. Vizsgálatainkat CD-s gyermekek makroszkóposan ép (CD ép: n=14) és kóros (CD kóros: n=24), valamint UC-s gyermekek makroszkóposan kóros (UC: n=10) és nem-kolitiszes kontroll (K: n=23) gyermekek biopsziamintáinak felhasználásával végeztük. A kontrollok diagnosztikus endoszkópiájára véres széklet, fogyás (polypectomia, Meckel-diverticulum gyanú, IBD kizárása) miatt került sor. A mintavételt követően a biopsziákat -80 °C-on, fagyasztva tároltuk, majd teljes RNS-t izoláltunk belőlük (Quick-RNA Mini-Prep izoláló kit, Zymo Research, Irvine, USA). A mikroRNS-expressziót a miR-146a, -155 és -122-re specifikus TaqMan MicroRNA Assay-vel, TaqMan mikroRNS reverz transzkripció kit-el és TaqMan Univerzális PCR Master Mix-szel (Thermo Fischer Scientific Inc, Carlsbad, CA, USA) határoztuk meg valós idejű polimeráz láncreakcióval (RT-PCR).

Eredményeink alapján a miR-146a és -155 expressziója fokozódott az IBD-s gyermekek gyulladt régiójából vett bélbiopszia mintáiban a kontroll csoporthoz képest. Ugyanakkor a miR-122 expressziója a makroszkóposan ép CD-s biopsziákban mutatott emelkedést a gyulladt UC-s biopsziákhoz és a kontroll csoporthoz képest (3. ábra) (19).

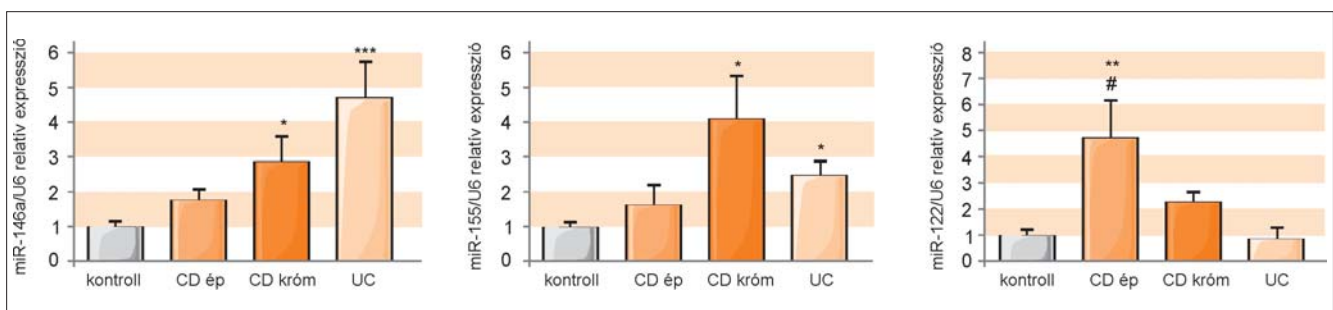
A TNF α szerepe IBD-ben

A proinflammatorikus hatású TNF α citokin kiemelkedő jelentőségű az IBD patomechanizmusában. A felnőtt betegekben tapasztalt fokozott TNF α -expresszióhoz hasonlóan, munkacsoportunk iga-

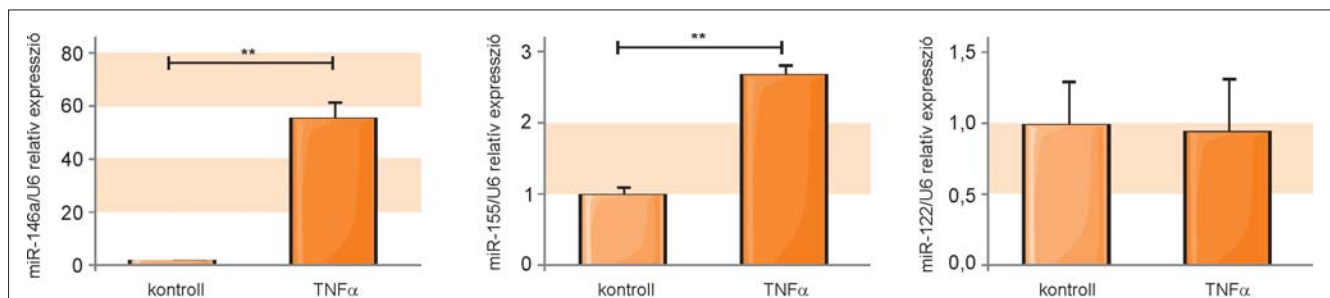
zolta a TNF α emelkedett szintjét gyermekkori CD és UC-s betegek nyálkahártyájában is (19). A gyulladt mucosában felszaporodó T-sejtek által termelt TNF α számos IBD-ben fontos jelátviteli útvonalat befolyásol, melyek közül az egyik legjelentősebb az NF κ B-mediált szignalizációs út. Az NF κ B aktivációja számos IBD-ben releváns gén expresszióját indukálja (interleukin (IL)-1 β , IL-6 és TNF α). A TNF α más citokinekkal együtt felelős az immunsejtek toborzásáért és aktivációjáért, valamint az epithelialis barrier funkciójának károsodását is befolyásolja. A TNF α ezen hatásai magyarázatot adhatnak az anti-TNF α terápia hatékonyságára az olyan hagyományos terápiára nem reagáló esetekben is, melyek végül a klinikai remisszió elérése mellett a mukóza gyógyulásához vezetnek (20).

A miR-146a, -155 és -122 hatása a TNF α indukált jelátviteli utakra

Korábbi tanulmányokból ismert, hogy a TNF α -indukálta jelátviteli útvonalat a miR-146a, -155 és -122 számos ponton befolyásolhatja. A miR-146a közvetlenül szabályozza a TNFR1 és TNFR2 útvonalon keresztül aktiválódó TNF halál ligand-ot (TRADD) és a TNF receptor asszociált faktort (TRAF2). A TRADD aktiválja a Fas-hoz kötődő halál ligandot (FADD) és a kaszpáz 3/8-at, melyek így részt vesznek az apoptózis regulálásában. A FADD a miR-146a és -155, míg a kaszpáz 3/8 ezeken kívül a miR-122 direkt targetjei. A TRAF2 által indukált MAPK jelátviteli út apoptózishoz és gyulladásos citokinek termeléséhez vezet. A MAPK útvonal részei a c-Jun N-terminális kináz (JNK) és az aktivátor protein 1 (AP-1), melyek célgénjeit a miR-146a, -155 és -122 is regulálja. Továbbá fontos megemlíteni, hogy bár a miR-146a és -155 közvetlenül szabályozza az NF κ B útvonalat is (19, 21-25), az nem pontosan tisztázott, hogy a TNF α milyen módon befolyásolja a miR-146a, -155 és -122 expresszióját, ezért kutatócsoportunk célul tűzte ki ennek vizsgálatát.



3. ábra: A miR-146a (A), -155 (B) és -122 (C) expressziója makroszkóposan ép és kóros Crohn-beteg (CD) és colitis ulcerosus (UC) gyermekek vastagbél-biopsziáiban. (*: $p < 0,05$ vs. Kontroll; **: $p < 0,01$ vs. Kontroll; #: $p < 0,05$ vs. UC)



4. ábra: A miR-146a (A), -155 (B) és -122 (C) expressziója TNF α kezelt HT-29 colon epithelsejtekben. (*: $p < 0,05$ vs. Kontroll **: $p < 0,01$ vs. Kontroll)

A TNF α hatása a miR-146a, -155 és -122 expressziójára

Humán colonepithel (HT29) sejteket standard körülmények között (37 °C, 5%CO₂/95% levegő) McCoy médiumban (10% borjú szérum, 1% penicillin/streptomycin) tenyésztettünk. A sejteket 10ng/mL koncentrációjú rekombináns TNF α -val (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) vagy vehikulummal (foszfátpuffer) kezeltük. A pelletből teljes RNS-t izoláltunk, majd a biopszia mintáknál ismertetett módon meghatároztuk a miR-146a, -155 és -122 expresszióját.

A sejtmoddellen végzett kísérleteink eredményei szerint a TNF α kezelés megnövelte a miR-146a és -155 expresszióját, azonban a miR-122 szintjére nem volt hatással (4. ábra) (19).

Összefoglalás

Az immunrendszer működésében a mikroRNS-ek fontos szerepet töltenek be, így számos immunmediált kórkép patomechanizmusában vizsgálják jelentőségüket. Ugyanakkor ezeknek a mikroRNS-eknek a pontos szerepe IBD-ben nem pontosan tisztázott. Munkacsoportunk igazolta, hogy az immunrendszer regulációjában fontos szerepet játszó miR-146a, -155 és -122 expressziója változik a CD-s és UC-s gyermekek colon nyálkahártyájában. Ez a megfigyelés alátámasztja ezen mikroRNS-ek jelentőségét az IBD patomechanizmusában. Továbbá bizonyítottuk, hogy az IBD-ben kulcsfontosságú TNF α befolyásolja a miR-146a és -155 expresszióját, mely a TNF α egy eddig ismeretlen hatását tárja fel.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az OTKA-K105530, -K108688, -K116928, -PD105361, LP008/2016 támogatásával jött létre.

Summary

Tumor necrosis factor-alpha effects the expression of microRNAs relevant in inflammatory bowel disease

Béres NJ et al, Ist Dept. of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by inappropriate immune response of the gastrointestinal tract in genetically susceptible hosts. The epigenetic elements of biological regulation, connecting genetics to environmental factors, are one of the central topics in biomedical research in the recent years. It is well established, that the protein tumor necrosis factor-alpha (TNF) holds a central role in the pathomechanism of IBD, however only a few studies have been investigated its interrelationships with epigenetic factors, especially with microRNAs (miR). Based on recent studies, miR-146a, -155 and -122 have important effect on the regulation of the immune system, and several studies are available assessing these effects in relation with IBD. Our aim was to review the international and domestic scientific literature of the topic in order to introduce the readers to the epigenetic interactions effecting the patomechanism of IBD.

KEYWORDS microRNA, inflammatory bowel disease, TNF α

Irodalom

- Levine A, et al: ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014; 58(6): 795-806.
- Muller KE, et al: Baseline Characteristics and Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016; 62(1):50-5.



3. Ventham NT, et al: Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*, 2013; 145(2):293-308.
4. Chapman CG, Pekow J: The emerging role of miRNAs in inflammatory bowel disease: a review. *Therap Adv Gastroenterol*, 2015; 8(1):4-22.
5. Kalla R, et al: MicroRNAs: new players in IBD. *Gut*, 2015; 64(3):504-17.
6. Montagner S, et al: The role of miRNAs in mast cells and other innate immune cells. *Immunol Rev*, 2013; 253(1):12-24.
7. Szebeni B, et al: Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*, 2008; 151(1):34-41.
8. Rebane A, Akdis CA: MicroRNAs: Essential players in the regulation of inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132(1):15-26.
9. Chen Y, et al: miR-122 targets NOD2 to decrease intestinal epithelial cell injury in Crohn's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013; 438(1):133-9.
10. Chen WX, Ren LH, Shi RH: Implication of miRNAs for inflammatory bowel disease treatment: Systematic review. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014; 5(2):63-70.
11. Fasseu M, et al: Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 2010; 5(10).
12. Lin J, et al: Novel specific microRNA biomarkers in idiopathic inflammatory bowel disease unrelated to disease activity. *Mod Pathol*, 2014; 27(4):602-8.
13. Takagi T, et al: Increased expression of microRNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010; 25 Suppl 1:S129-33.
14. Schaefer JS, et al: MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC Immunol*, 2015; 16(5):5.
15. Paraskevi A, et al: Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2012; 6(9):900-4.
16. Koukos G, et al: A microRNA signature in pediatric ulcerative colitis: deregulation of the miR-4284/CXCL5 pathway in the intestinal epithelium. *Inflamm Bowel Dis*, 2015; 21(5):996-1005.
17. Zahm AM, et al: Rectal microRNAs are perturbed in pediatric inflammatory bowel disease of the colon. *J Crohns Colitis*, 2014; 8(9):1108-17.
18. Zahm AM, et al: Circulating microRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 53(1):26-33.
19. Beres NJ, et al: Role of Altered Expression of miR-146a, miR-155, and miR-122 in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2016; 22(2):327-335.
20. Mouzaoui S, et al: Tumor necrosis factor-alpha-induced colitis increases NADPH oxidase 1 expression, oxidative stress, and neutrophil recruitment in the colon: preventive effect of apocynin. *Mediators Inflamm*, 2014; 2014:312484.
21. Chen YJ, Chang LS: Hydroquinone-induced miR-122 down-regulation elicits ADAM17 up-regulation, leading to increased soluble TNF-alpha production in human leukemia cells with expressed Bcr/Abl. *Biochem Pharmacol*, 2013; 86(5):620-31.
22. Curtale G, et al: An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes. *Blood*, 2010; 115(2):265-273.
23. Sandhu R, et al: Overexpression of miR-146a in basal-like breast cancer cells confers enhanced tumorigenic potential in association with altered p53 status. *Carcinogenesis*, 2014; 35(11):2567-75.
24. Tanic M, et al: Integration of BRCA1-mediated miRNA and mRNA profiles reveals microRNA regulation of TRAF2 and NFkappaB pathway. *Breast Cancer Res Treat*, 2012; 134(1):41-51.
25. Wang HQ, et al: Deregulated miR-155 promotes Fas-mediated apoptosis in human intervertebral disc degeneration by targeting FADD and caspase-3. *J Pathol*, 2011; 225(2):232-42.

Útravaló tudnivaló

- Az epigenetikai szabályozó tényezők (mikroRNS-ek, metiláció, hisztonmodifikáció) fontos szerepet játszanak a gyulladásos bélbetegségek patomechanizmusában.
- A miR-146a, -155 és -122 emelkedett expressziója a CD-s és UC gyermekek colon nyálkahártyájában gyermekkori IBD-ben szerepet játszik számos, az IBD szempontjából releváns biológiai folyamatban.
- A TNF α befolyásolja ezen mikroRNS-ek expresszióját, míg ezen mikroRNS-ek befolyásolják a TNF α jelátviteli utvat.

Tesztkérdések

1. Mik a mikroRNS-ek?

- a) fehérjék
- b) messenger RNS-ek
- c) nem kódoló RNS-ek
- d) 19-26 nukleotid hosszú DNS-ek

2. Hova kötődnek a mikroRNS-ek?

- a) fehérjékhez
- b) messenger RNS 3' UTR-hez
- c) messenger RNS kódoló szakaszhoz
- d) DNS-hez
- e) Szulfonamid terápiát követően.

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

A macskakarmolási betegség és egyéb bartonellosisok

Trethon András dr.

Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Gyermekinfektológiai Osztály, Budapest
(Főigazgató: Vályi-Nagy István)

LEVELEZÉSI CÍM:

Trethon András dr.

1476 Budapest, Pf. 10

E-posta: andras.trethon@laszlokorhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A bartonellosisok közé igen eltérő patomechanizmusú és klinikai képet adó infekciózus kórképek tartoznak. A gyermekgyógyászatban elsősorban a lymphadenopathiák gyakori okaként szereplő macskakarmolási betegség fontos. Külön entitás az elhúzódó bacteriaemia. Ismeretlen eredetű lázak hátterében állhat egészséges gyermekben, illetve immunhiány állapotban (HIV-infekció) *B. henselae* fertőzés. A leggyakoribb megjelenési forma – a macskakarmolási betegség – belszervi érintettség nélkül az esetek többségében nem igényel kezelést.

KULCSSZAVAK macskakarmolási betegség, bacteriaemia, ismeretlen eredetű láz

Bevezető

A bartonellosisok a *Bartonella* (syn.: *Barton*) nemzetség néhány faja által okozott kórképek. Közülük a leggyakoribb a macskakarmolási betegség (Cat Scratch Disease; CSD). A CSD leírása óta (1950) sokat változott a bartonellosisról alkotott képünk. A bartonellosisok egyes formáit az idült bacteriaemia jellemzi. Az AIDS érában ismertük meg a bacillaris angiomatosis (BA) és a bacillaris peliosis (BP). A PCR technika bevezetése nyomán vált ismertté, hogy a hemokultúra negatív infektív endocarditisek (IE) egy részéért *Bartonella* fajok felelősek. Később szélesedett a megismert klinikum palettája: neuroretinitis, meningoencephalitis, lép- és májtályogok. Az egyetlen baktériumfaj, amelyik éréjdonképződést indukál.

A kórokozók és mikrobiológiai tulajdonságai

A bartonellák a *Brucella* nemzetség legközelebbi filogenetikai szomszédai. Nevüket *Alberto Barton* perui orvosról kapták. Fakultatív intracelluláris, Gram-negatív, nem saválló polimorf pálcák. Nehezen festhetők, nyirokcsomó biopátumban a lymphadenopathia korai stádiumában ezüstözés-

sel mutathatók ki. Szokványos tenyésztési eljárással ritkán sikerül kimutatásuk; ez az eljárás nem javasolható a CSD rutin kórismézésére. Mivel nehezen tenyésztethetők, gyógyszerérzékenységük meghatározása is nehézkes. Többnyire érzékenyek az antibiotikumok legtöbb csoportjával szemben; a nalidixsav kivételével.

Epidemiológia

A Bartonellák elsősorban állati kórokozók; az ember többnyire közti gazda és a vektorok ízeltlábúak. A több mint két tucat faj közül az ember betegségeinek túlnyomó többségét három species okozza.



1. ábra.
Macskabolha
(*Ctenocephalides felis*)

A *B. henselae* rezervoárja a macska (macskafélék). A macskák közt a kórokozót a bolha terjeszti (1. ábra). A bolhás és a vadászó macskák nagyobb arányban szeropozitívak. Ausztriában a macskák harmada szeropozitív (hazai adat nem áll rendelkezésre). Az állatokban ma-

gas fokú bacteriaemia alakulhat ki; betegség tünet nélkül. A kórokozó emberre az állat karmolásával,



harapásával, a nem ép bőr nyalogatásával, illetve a bolha ürülékével terjed (pl. a kötőhártyaszákra). A *B. henselae* okozta fertőzés nem terjed ember-ről-emberre. A *B. henselae* szeroprevalenciája Németországban mintegy 30%.



2. ábra.
Ruhatetű
(*Pediculus
humanus*)

A *B. quintana* gazdája az ember; napjainkban többnyire a gyér higiénés körülmények közt élő, gyakran alkoholista hajléktalanok. Köztük a ruhatetű terjeszti a kórokozót (2. ábra).



2. ábra.
Bársonylégy
(*Lutzomyia
verrucosum*)

A *B. bacilliformis*nak nincs ismert gazdája az állatvilágban. Vektora – a *Lutzomyia verrucosum* (bársonylégy) – kizárólag az Andokban, 500 m-rel a tengerszint fölött honos (3. ábra). A *B. bacilliformis* okozta kórkép (Carrión-betegség) csak a dél-amerikai országok ezen régiójában fordul elő.

A bartonellosis sokrétű patológiája

Ugyanazon kórokozó heveny és idült, továbbá gennyedéssel avagy érproliferációval járó folyamatokat egyaránt előidézhethet; a beteg immunológiai statusától függően. A *B. henselae* például lokális gennyedésen (CSD; immunkompetens betegen) kívül multifokális angioproliferatív léziót (BA immunhiányállapotban), továbbá endovascularisan szaporodva IE-t okozhat, illetve máskor kifejezett szöveti immunválaszt generál (meningoencephalitis; kimutatható kórokozó nélkül).

A klinikai kép

A klinikai képeket az 1. táblázat foglalja össze (*-gal jelölve a kórokozóhoz köthető fertőzés).

1. táblázat: A klinikai kép

Kórokozó	Klinikai kép
<i>B. henselae</i> *	CSD*
<i>B. quintana</i> **	IE vitiumos szíven* ismeretlen eredetű láz egészséges gyermekben* immunhiány állapotban monoszimptomás láz átmeneti / periodikus lázas állapot (hajléktalanokban)** BA / BP IE megelőzően ép szíven**
<i>B. bacilliformis</i>	Carrión-betegség: Oroya-láz és verruga peruana

Macskakarmolási betegség, felinosis, lymphoreticulosis benigna

A leggyakoribb humán bartonellosis, elsősorban a gyermekkorban fordul elő. A fej-nyaki régió lymphadenopathiái mintegy 14%-ában bartonellosis igazolható. 3–10 nappal az állattal való érintkezés után az inokuláció helyén papula vagy pustula alakul ki és 1–3 hétig észlelhető (4. ábra). **Típusos esetben** a legfeltűnőbb és leggyakoribb elváltozás a regionális nyirokcsomó-duzzanat. Ez a betegek 1/5-énél multifokális. Az esetek kétharmadában ilyenkor még látszik a behatolási lézió. A megnagyobbodott nyirokcsomók fájdalmasak lehetnek. Szöveti vizsgálatokkal granulomák és csillag alakban megjelenő necrosisok látszanak. Többnyire 2–4 hónap után kezelés nyomán, illetve anélkül is regrediálnak. A betegek 30–50%-ában nem magas láz és habituális tünetek észlelhetők. Az esetek tízedében a nyirokcsomó gennyesen beolvad.

A CSD-esetek több mint 10%-ában olyan szerv megbetegedésével találkozhatunk, amely dominálja a klinikai képet és késik a betegség kórismé-



4. ábra. Macskakarmolás helyén kialakuló, hetek múltán sem gyógyuló kicsiny fekély. A betegnek lágyéki lymphadenopathiája volt.



zése. Ezeket a formákat **atípusos CSD**-nek nevezik. Alábbi szervek megbetegedéseit, illetve klinikai képeket írták le.

- **mozgásszervi érintettség** a betegek egytizedénél [myalgia, arthralgia/arthritis, sőt: osteomyelitis (gyakran a csigolyákban)],
- **szembetegségek**: Parinaud-féle oculoglandularis szindróma (granulomatosus kötőhártyalob praeauricularis lymphadenitisszel) és neuroretinitis (a látóélesség egyoldali heveny csökkenése kezelés hiányában is kedvező kimenetellel),
- **granulomatosus hepatitis és splenitis**: a hepatitist nekroenzim-szint emelkedés nem kíséri – bacteriaemiát követően is kialakulhat; hónapok alatt elmeszesedéssel gyógyulnak a góccok,
- **encephalopathia**: állandó főfájás konvulziókkal láztalanul is; mérsékelt pleiocytosis és fehérjeszint-emelkedés a likvorban; negatív képalkotó vizsgálati lelettel; tisztázatlan patomechanizmus.

Bacteriaemiával járó kórképek. Endocarditis

A *B. quintana* napjainkban hajléktalanok körében okozhat bacteriaemia következtében lázas kórképeket. Típusos formában ötnaponta jelentkező láz-rohamokhoz vezet (egykori „lövészárok láz” az első világháborúban). A bacteriaemia azonban lehet tünetmentes is.

Előrement HIV-fertőzésben mindkét baktériumfaj okozhat bacteriaemiát: elhúzódó lázas állapot mellett különböző szervi manifesztációkkal lehet találkozni (BA, BP, granulomatosus hepatitis).

A hemokultúra negatív szubakut endocarditisek leggyakoribb kórokozói a *C. burnetii* után. A kór-kép C-ANCA pozitív vasculitisre emlékeztethet (fontos a klinikai kép hátterében a bakteriális etiológia tisztázása). A *B. quintana* endocarditis jellemzője, hogy a betegek gyakorta hajléktalanok, kábítószerélvezők, tetvességben szenvednek és általában megelőzően ép szívben alakul ki a betegség. A *B. henselae* macskakontaktust követően vitiumos betegben okoz endocarditist. A *B. quintana* endocarditis kockázati tényezőivel gyermekben ritkán kell számolni. *B. henselae* endocarditis gyermekben ritka a CSD prevalenciájához képest.

A gyermekkori ismeretlen eredetű lázak kis hányadának *B. henselae* az előidézője.

Bacillaris angiomatosis / bacillaris peliosis

Súlyos AIDS stádiumban a bőrben és a belső szervekben kialakult érproliferációk (bacillaris epi-

thelioid angiomatosis). A bőrelváltozások pyogen granulomára és Kaposi-sarcomára hasonlítanak. A májban és a lépben a képalkotó eljárások multiplex hipodenz lézióként láttatják. BA és BP igen ritkán immunkompetens egyénben is előfordulhat.

Fertőzések solid szerv transzplantáció után

A bartonellosis többsége ezen betegcsoportban disszeminált és a különböző szervek granulomatosus és suppuratív folyamatai jellemzik.

Carrión-betegség (az Andokban!)

Két – egymást követő – klinikai képből áll. Az első (az Oroya láz) heveny hematológiai tünetegyüttes. Bacteriaemia kapcsán a baktériumsejtek parazitizálják a vörösvérsejteket. Ez hemolízissel, súlyos anaemiával és szöveti ischaemiával jár; magas mortalitást eredményezve. A bacteriaemia túlélőiben alakulhat ki a másik klinikai kép, melynek jellemzője a bőrből kiemelkedő vérzékeny verruga peruana.

A CSD kórismézése

Historikusan alábbi négy kritérium közül kettőnek a megléte bizonyítja a kóreredetet:

- a) állatkontaktus,
- b) szuppuratív nyirokcsomóból származó „steril” genny,
- c) granulomatosus lymphadenitis,
- d) pozitív mikrobiológiai vizsgálati eredmény.

Mikrobiológiai kórismezés

A rutin tenyésztési eljárás többnyire nem eredményes. A legalkalmasabb módszer a szerológia. A szerológiai diagnózis immunfluoreszcens esszé (IFA) és enzim immunszorbens esszé (EIA) alkalmazásával születik. A PCR-vizsgálatot szövet-, illetve vérmintából végzik.

Kezelés

A kezelés lehetőségeit a 2. táblázat foglalja össze. Noha a *B. henselae* és a *B. quintana* az antibiotikumok minden csoportjával szemben érzékenyek (a nalidixsavat kivéve), az in vivo hatékonyság a béta-laktámok, a fluorokinolonok és a cotrimoxazol esetében gyengébb.



2. táblázat: Gyógyszeres kezelési lehetőségek

Kórforma	Kezelés
macskakarmolási betegség	(azithromycin öt napig)
macskakarmolási betegség hepatosplenicus érintettséggel	azithromycin + rifampycin
nem komplikált bacteraemia	doxycyclin 4 hétig
endocarditis	doxycyclin 6 hétig iv. + gentamicin 2 hétig
visszatérő bacteraemia vagy endocarditis	elhúzódó doxycyclin / erythromycin kezelés
elhúzódó bacteraemiához társuló neuroretinitis	doxycyclin per os 4-6 hétig
BA / BP	doxycyclin vagy erythromycin 3-4 hónapig

A macskakarmolási betegség kezelésére ritkán van szükség, ezek a szisztémás tünetek, a növekvő vagy a nem regrediáló lymphadenopathia.

Summary

Cat Scratch Disease and other Bartonellosis

A. Trethon, ESZSZK, Budapest, Dept. of Pediatric Infectious Diseases

Bartonellosis is a bundle of different infectious diseases of diverse pathomechanism. Cat Scratch Disease (CSD) is of greatest importance as a frequent cause of childhood lymphadenopathy. A unique entity is chronic bacteremia. B. henselae can produce Fever of Unknown Origin either in healthy or immunosuppressed children. Bartonellosis' most frequent clinical manifestation –the CSD without organ involvement- generally doesn't require treatment.

KEYWORDS Cat Scratch Disease, bacteremia, F.UO.

Irodalom

1. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth Ed. Elsevier Saunders, 2015.
2. Massei F, Gori L, Macchia P, et al. The Expanded Spectrum of Bartonellosis in Children. Inf Dis Clin N Am 2005; 19:691-711.
3. Kahr A, Kerbl R, Gschwandtner B, et al. Visceral Manifestation of Cat Scratch Disease in Children. A Consequence of Altered Immunological State? Infection 2000; 28:28.

Útravaló tudnivaló

- A regionális lymphadenitisek egyik leggyakoribb oka gyermekkorban a macskakarmolási betegség.
- Macskakontaktus esetén mindig felvetődik lehetősége érzékeny nyirokcsomó-duzzanat esetén. A kór-kép enyhe szisztémás tüneteket és jó spontán gyógyhajlamot mutat; a terime többnyire magától regrediál. A mikrobiológiai kórismézés legfőbb eszköze a specifikus ellenanyag kimutatása.
- Az esetek többségében kezelésre nincs szükség.

Tesztkérdések

1. Melyek a hemokultúra negatív endocarditisek leggyakoribb kórokozói?

- a) *E. faecalis* és *E. faecium*
- b) *C. burnetii* és *Bartonella* fajok
- c) *S. mitis*, *S. bovis*

2. Mely szerek alkalmasak a systemas bartonellosis kezelésére?

- a) nalidixsav
- b) azithromycin és doxycyclin
- c) amoxicillin-klavulánsav

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

A reziliencia hatása a krónikus betegségekben

Kövesdi Andrea^{1, 2}

1 Semmelweis Egyetem, I. Sz Gyermekklinika, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Osztály

2 Pécsi Tudományegyetem, Pszichológia Doktori Iskola

LEVELEZÉSI CÍM:

Kövesdi Andrea dr.

1083 Budapest, Bókay u. 54.

E-posta: andikovesdi@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A rezilienciát, olyan személyes változóként értelmezzük, mely lehetővé teszi a nehéz/stresszel teli élethelyzetben az alkalmazkodást és a felépülést. A „resilience” angol kifejezés magyar nyelvben elfogadott változatai a pszichológia tudományban a reziliencia és a lelki ellenálló képesség, ez utóbbit használok a továbbiakban. Az elmúlt évtizedekben számos longitudinális és keresztmetszeti vizsgálat készült, melyek a lelki ellenálló képesség (resilience) jelenségének különböző aspektusait vizsgálták. Az első időszakban a jelenség bizonyítása volt a kutatók célja, míg napjainkban a klinikai pszichológia és az egészségpszichológia szakemberei a lelki ellenálló képesség protektív faktorait kutatják. Eredményeikkel hozzájárulnak a krónikus betegségekkel élők megküzdési lehetőségeinek bővítéséhez, és az életminőségük lehetséges javításához. A gyermekkori krónikus megbetegedések esetében szintén kiemelkedően fontos a lelki ellenálló képesség kialakítása és/vagy felerősítése a gyógyító munkában. A cikkben összefoglalásra kerülnek a legjelentősebb kutatások, melyek hozzájárultak a lelki ellenálló képesség adaptív szerepének elfogadásához a nehéz életkörülményekből való felépülésben.

KULCSSZAVAK stresszel teli élethelyzet, veszteség, depresszió, krónikus betegségek, lelki ellenálló képesség, nyitottság, életminőség, mentális egészség, jóllét

A fogalom kialakulása és a alkalmazása a tudományokban

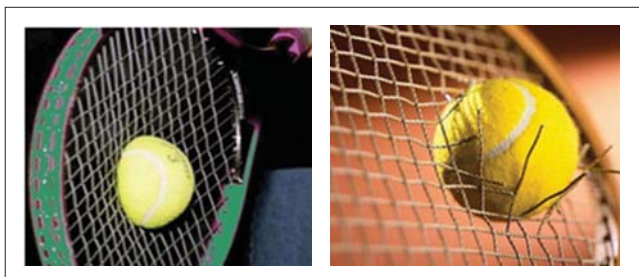
A lelki ellenálló képesség jelenségének megértéséhez szükséges kis kitérőt tennünk a történelmi múltba. Először nem a pszichológia tudománya kezdett felfigyelni a lelki ellenálló képességek kapcsolatos folyamatokra, hanem a műszaki tudományok, ezen belül is a fizika. A „resilience” fogalma összefoglalóan azt a jelenséget fejezi ki, amikor két tárgy ütközik (két erő összetalálkozik) és az ütközést követően ez a két test rugalmasan képes

visszanyerni az eredeti formáját (pl. teniszlabda és az ütő találkozása). A műszaki tudományok ezt a történést nevezik a „resilience” jelenségének (1. ábra).

A építészet is alkalmazza a „resilience” (rugalmas) jelenségét, például amikor a település tervezéskor a város sérülékenységeinek a csökkentésére törek-szenek a szakemberek. Ilyenkor a veszélyeztető tényezőket minimalizálni igyekeznek, a minél gazdaságosabb és optimálisabb települési működés megtervezés mellett.

Definíció szerint a „rugalmasság olyan ellenállási képesség, amely valamely rendszer – legyen az egyéni, ökoszisztéma, anyagfajta – olyan reaktív képessége, hogy erőteljes, meg-megújuló, vagy akár sokszínű külső hatáshoz sikeresen adaptálód-jék” (id. Békés, 2002. 217. o.).

A lelki ellenálló képesség (resilience) fogalma a pszichológia tudományterületén is megjelent idővel, és röviden megfogalmazva a negatív életeseményekkel szembeni rugalmas ellenállást jelenti. Negatív életesemények alatt értjük többek között a családi körülményeket, a család hátrányos helyzetét, családon kívülről érkező hatásokat, mint például a természeti katasztrófák, háborúk. Ezen kívül



1. ábra: A „resilience” (rugalmas) és a „non-resilience” (rugalmatlan) ütközés



veszélyt jelent minden olyan helyzet, ami magában foglalja a sokszerű vagy rendkívüli hatást kiváltó élményt (traumát), amit az ember átél. Ennek értelmében egy krónikus betegség kialakulása és diagnosztizálása is ide tartozik, mely jelenségeket és összefüggéseit alaposabban a klinikai pszichológiai és az egészségpszichológiai kutatások vizsgálják.

Selye János (1983) szerint az „élet feltétele a nagymérvű alkalmazkodóképesség. Ez az alapja a homeosztázisnak és a stresszel szembeni ellenállásnak” (Selye, 1983. 60 o.). Az életben maradás két lehetséges útjának a harcot és az alkalmazkodást tartja, és nézete szerint leggyakrabban az alkalmazkodás eredményesebb (Selye, 1983).

A pszichológia történetében a lelki ellenálló képesség jelensége (elnevezés nélkül) már a fogalom megjelenése előtt leírásra került. Csecsemőkről olvashatók olyan beszámolók, akiket káros, traumatikus események értek születésükkor vagy csecsemőkorukban, és nemhogy káros következményekkel nőttek fel, hanem sokkal inkább átlagon felüli vitalitás és kreativitás jellemezte növekedésüket (Bowlby, 1956). A magyar Ferenczi Sándor írja (1932), hogy a megrázkódtatást követően új képességek bontakoztak ki a traumát átélt személynél, például a „szorongás és félelem addig rejtett dimenziókat hozott működésbe”, melynek következtében traumatikus progresszió jött létre az analitikus szerint, és a személyiség – bizonyos aspektusában – a koraérettség jeleit mutatta (id. Békési, 2002).

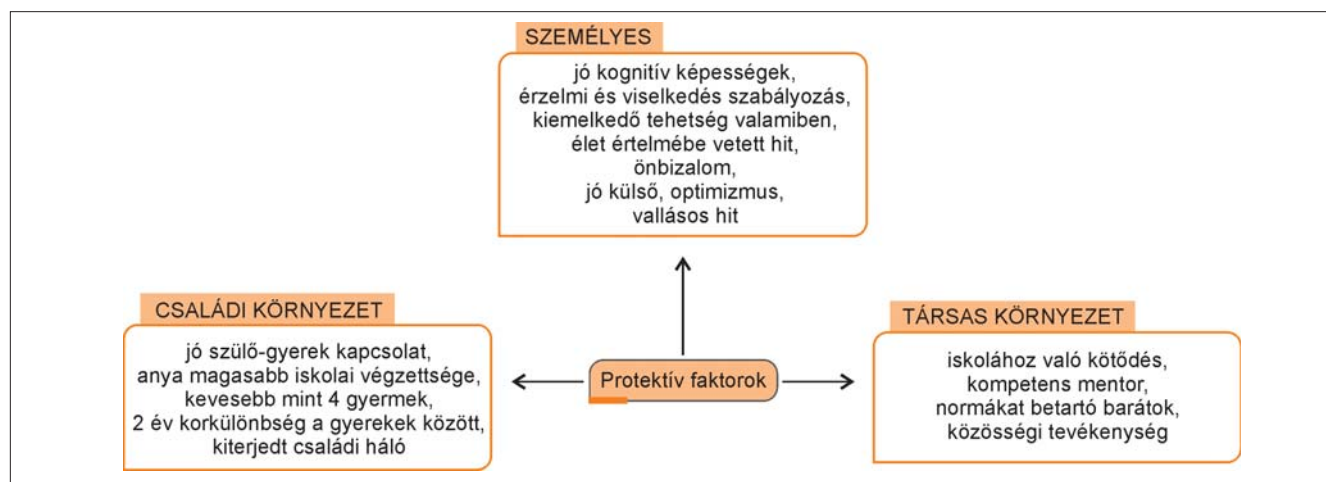
A pszichológia területén az eseti beszámolókat követően az első tudományos kutatások a lelki ellenálló képesség témájában, a 1970-es években kezdődtek. Garnezy (1970) skizofrén betegekkel végzett vizsgálatában azt találta, hogy ezek a betegek súlyos állapotuk ellenére bizonyos területeken reaktív kompetenciára voltak képesek, volt házastársuk, családjuk, tudtak felelősséget vállalni az éle-

tükben (Garnezy, 1970, Zigler és Glick, 1986). Garnezy (1970) megfogalmazza a protektív faktorok jelenlétének lehetőségét a személyiségen belül, vagyis hogy vajon milyen személyiségjegyek segíthették a betegeket a pozitívabb kimenetel, a magasabb életminőség elérésében betegségük mellett is?

J. Block (1993) a személyiség vonásaként értelmezte a lelki ellenálló képességre való hajlamot. Block a lelki ellenálló képesség személyeket találékonyak, adaptív módon alkalmazkodónak találta az új helyzetekben adott reakciójuk alapján (id. Gyöngyössiné Kiss és mtsai, 2008).

Longitudinális kutatások a lelki ellenálló képesség pszichológiai vonatkozásában

További kutatásokban a vonás alapú megközelítést meghaladva a környezeti tényezőket is egyre inkább beemelték a vizsgálatok fókuszába. Werner és Smith (1992, 2001) 40 évet átfogó kutatási eredményei alapján megállapítható, hogy a lelki ellenálló képesség egy életen keresztül alakulhat és segítheti a személyt a kihívásokhoz való alkalmazkodásban. A szerzők Hawaii szigetek tanulmánya Kauai Studyként vált ismertté, melyben 1955 és 1995 közötti időszakban, három időpontban (1, 18, és 40 éves korukban) követték nyomon a vizsgálat résztvevőit. A vizsgálatba 698 gyermek került be, és a vizsgálat teljes időtartamában a minta 80%-ot sikerült megőrizni a vizsgálatvezetőknek. A kutatás kezdetekor, az 1 éves gyermekeknél, a szakemberek a teljes minta 1/3-ban találtak magas veszélyeztetést jelentő faktorokat (szülő mentális terheltsége, szenvedélybetegség, egyéb mentális rendellenesség, terhesség és/vagy szülési komplikációk, születés körülményei). A veszélyeztetettnek talált csoport személyeit 18 éves korukban ismét megvizsgálták és a csoport 1/3-a lelkiellen-



2. ábra: Werner és Smith modellje, 1992 (id. Kiss, 2015)



1. táblázat: Masten és munkatársai szerint (id. Kiss, 2015)

Veszélyeztetettség /alkalmazkodás	Veszélyeztetettség ALACSONY	Veszélyeztetettség MAGAS
Alkalmazkodás SIKERES	KOMPETENCIA	LELKI ELLENÁLLÓ KÉPESSÉG
Alkalmazkodás SIKERTELEN	–	SÉRÜLÉKENYSÉG

álló képessé vált a negatív életeseményekkel szemben, minden külső beavatkozás nélkül. A következő vizsgálatra, a résztvevők 40 éves korára, a csoport további 1/3-a vált lelkiileg ellenállóvá a negatív életeseményeikkel szemben.

Werner és Smith (1992, 2001) eredményei rámutatnak, hogy a lelki ellenálló képesség nincs korhoz kötve, még felnőtt korban is változhat. A korai traumatikus hatások, az eredeti csoport mindössze 1/3-ra nézve jelentettek negatív következményeket a 40 éves periódusban (egyértelmű rizikótényezők: szülői alkoholizmus, alacsony születési súly, korai súlyos veszteség). A kutatók eredményeik alapján megfogalmazták a lelki ellenálló képesség protektív faktorait (2. ábra).

Werner és Smith (1992, 2001) a lelki ellenálló képességet még „legyőzhető sérülékenységnak” nevezi. Kutatásuk nézőpontváltáshoz vezetett a pszichológiai gondolkodásban. A korábbi, patogenikus gondolkodás – mely szerint traumatikus esemény következménye csak traumatikus sérülés lehet – megváltozott, és a protektív védőfaktorok feltárásához vezetett, melyek a változtatás lehetőségét teszik lehetővé az élet folyamatában.

Ann Masten és mtsai (1990) 7-8 éves gyermeket vizsgáltak (Competence Study), 205 fős mintában. A vizsgálatokat 7 és 10 évvel később ismételték meg a kutatók. Arra voltak kíváncsiak, hogy mely tényezők biztosítják a védekezést a traumákkal szemben. Az előző vizsgálatához hasonlóan azt találták, hogy a lelki ellenálló képesség működését a jó szülői kapcsolat, a magasabb intelligencia, a társas kapcsolatok megléte és az alacsony negatív emocionalitás (distressz) segítik elő. A lelki ellenálló képesség megjelenését támogatja a személy rugalmassága, flexibilitása és a kevésbé rigorózus szabálykövetés, a túlzott kontroll hiánya, és ennek köszönhetően a szükséges nyitottság az adott szituáció megoldásához. Kiemelik még az egzisztenciális háttér jelentőségét, mint ami lehetőséget ad a lelki ellenálló képesség megvalósulásához.

Mastenék (1990) definíciója szerint a lelki ellenálló képesség a veszélyeztető életkörülmények ellenére történő sikeres alkalmazkodás.

Lelki ellenálló képesség az egészségpszichológiában

A pszichológia tudományán belül az egészségpszichológia és a klinikai pszichológia vált nyitottá a lelki ellenálló képesség jelenségének vizsgálatára. Az eredményeik felhasználásával új beavatkozási eljárásokon dolgoznak a szakemberek az egészségmegőrzést és a krónikus betegek életminőségének javítását megelőzve.

Gyöngyössiné és munkatársai Magyarországon a szisztémás autoimmun kórképekben szenvedő felnőtteket vizsgáltak (2008, 2009, 2010, 2012). Arra keresték a választ, hogy kimutatható-e szignifikáns különbség a korosztályban illesztett egészséges minta és az autoimmunbeteg minta között a lelki ellenálló képesség értékekben? Igazolható-e, hogy az autoimmun betegcsoport alacsonyabb lelki ellenálló képességgel rendelkezik? Milyen személyiség tényezők függnek össze a lelki ellenálló képességgel? Melyek a személyiség protektív faktorai? A vizsgálatban 438 fő vett részt. Eredményeik szerint az egészséges csoport lelki ellenálló képesség értéke szignifikánsan magasabb volt az autoimmun betegcsoport eredményeinél. A személyiség szempontjából az ártalomkerülés negatívan korrelált, míg a kitartás pozitív korrelációt mutatott a lelki ellenálló képességgel. Az ártalomkerülés alszállái az aggodalmaskodás, pesszimizmus, a bizonytalanságtól való félelem, féltékenység az idegenektől, fáradékonyság és aszténia szintén negatívan korrelált a lelki ellenálló képesség értékével. Az önirányítottság és az együttműködés pozitívan korrelált a lelki ellenálló képességgel. A szerzők kiemelik az önirányítottság alszállait – felelősségérzet, céltudatosság, eredményesség, leleményesség, önfogadás –, melyek szerintük jelentősen hozzájárultak a lelki ellenálló képesség válaszreakcióinak kialakulásához. Az újdonságkeresés, explorációs ingerelhetőség alszállán találtak pozitív korrelációt a rugalmassággal, ami egyfajta nyitottságot jelent, mely eredmény együttjárást mutat korábbi vizsgálatok eredményeivel. A depresszió és a szorongás szignifikánsan negatív kapcsolatot mutatott a lelki ellenálló képességgel. A szerzők a céltudatos életvezetésnek és a pozitív társas beállítódásnak óriási szerepet tulajdonítanak a lelki ellenálló képesség válaszreakcióinak kialakulásában és megvalósításában (Kiss és mtsai, 2015)



A lelki ellenálló képesség és a krónikus betegségek

Fernanda Cal (2015) metaanalízis keretében 10 év publikációt, 12 cikket (PubMed és PsycINFO) elemzett (1993–2003) a lelki ellenálló képesség és a krónikus megbetegedések szempontjából (a krónikus betegséget és az ehhez kapcsolódó stresszt növelő tényezőket sorolja ide). Krónikus betegségek gyakran járnak együtt szorongással, depresszióval, melyek csökkentik az életszínvonalat, jólétet. Korábbi kutatások eredményei alapján a lelki ellenálló képesség hatással van több krónikus betegségre is, mint pl. lupus, diabetes mellitus, reumatoid arthritis, rák, hepatitis-C, fiatalkori ízületi gyulladás, bőrbetegség, depresszió, Parkinson-kór, krónikus vesebetegség. A betegségek tüneteinek fejlődése együtt járhat pszichés problémákkal, stresszel, ami az immunrendszer működésre fejt ki hatását. 5 cikkben fordított kapcsolatot találtak a szerzők a lelki ellenálló képesség, és a szorongás és a depresszió között. Magas lelki ellenálló képesség véd a pszichiátriai betegségek kialakulásával szemben. Negatív a kapcsolat a lelki ellenálló képesség és a csökkentett munkaképesség és szomatizáció között. Összefüggést találtak a lelki ellenálló képesség és a jobb életminőség között, illetve a lelki ellenálló képesség és egészségmegőrző magatartás (egészséges étkezés, stressz csökkentés, önmegvalósítás, megfelelő sport) között (*Rutten, 2013, Wagnild, 2009*).

DeNisco és mtsai (2011) krónikus cukorbetegnek lelki ellenálló képessége és a glikohemoglobin (HbA1c) közötti kapcsolatát vizsgálták, és fordított összefüggést találtak. Szintén fordított a kapcsolatot találtak a depresszióval, a hepatitis-C-ben megbetegedettek körében. Inverz a kapcsolat a lelki ellenálló képesség és a Bechterew-kór aktív állapotai között. A szerzők összességében arra következtetésre jutottak, hogy az alacsony lelki ellenálló képességű betegek kevésbé képesek megküzdenni a stresszel és a kihívásokkal, melyek a betegségükből fakadnak.

Az elemzett cikkekben egyéni különbségek mutatkoztak a társas kapcsolatokban, családi működésben, az önértékelésben, az érzelmszabályozásban, melyek növelhetik a fizikai betegségek kockázati faktorát és az elhalálozást (*Cal és mtsai, 2015*).

A lelki ellenálló képesség krónikus beteg gyermekeknél

Yi-Frazier és mtsai (2015) 1-es típusú diabétessel (T1D) diagnosztizált serdülőket vizsgáltak. Kutatói

kérdéseket fogalmaztak meg a lelki ellenálló képesség a cukorbetegséghez kapcsolódó stressz összefüggésében, a copinggal és a diabetes eredményekkel kapcsolatban. A kutatásokat a Seattle-i Gyermekkorházban végezték, olyan 13-18 év közötti serdülőket vontak be a kutatásba, akiknek minimum 1 éve volt diabetes diagnózisuk. Hipotéziseik szerint a magas lelki ellenálló képesség értéke összefüggésben van: 1: a diabétessel járó alacsony distresszel, 2: a javuló diabetesmutatókkal, beleértve az öngondoskodást, glikémiás kontrollt, életminőséget, és 3: az adaptívabb coping stratégiákkal. Eredményeik szerint a lelki ellenálló képesség összefüggést mutat a distresszel és az életminőséggel, oly módon, hogy akiknek magasabb a lelki ellenálló képesség értéke azok alacsonyabb distressz és magasabb életminőség értéket értek el. Eredményeik összhangban vannak más kutatások eredményeivel (pl. mint rák, gerincsérülés, felnőttkori diabetes). Adataikat két módon is értelmezték, 1: változó fókuszú eljárással, amikor az egész csoportot egyként kezelték, és 2: személyiség fókuszú eljárással, amikor az eredeti csoportot a lelki ellenálló képesség értékek alapján három (alacsony, közepes magas) kisebb csoportra osztották. A coping elemzések a változó fókuszú megközelítésben a maladaptív alskálák voltak – „vágyakozás”¹ (meg nem valósított fantázia) –, összefüggésben az alacsony lelki ellenálló képességgel. A magas lelki ellenálló képességű személyek kevésbé „vágyakoztak”, mint a közepes és alacsony lelki ellenálló képességű személyek. A személyiség fókuszú elemzés azt mutatta, hogy a magas lelki ellenálló képességű csoport magasabb értéket ért el az adaptív copingban. Ez az eredmény rámutatott, hogy a jövőben az intervenciókat milyen irányba kell fejleszteni. A1C indexben csak a személy fókuszú vizsgálatban jött ki eredmény, vagyis a A1C magas, ahol a lelki ellenálló képesség alacsony, és a legnagyobb különbséget a közepes lelki ellenálló képességű csoportban találták. A szerzők megfogalmazták az igényt olyan intervenciók kifejlesztésére, amelyek növelik a lelki ellenálló képességet. Ezek az eredmények alátámasztják, hogy a maladaptív coping megváltoztatása pozitív irányba, befolyásolhatja a lelki ellenálló képességet (*Yi-Frazier és mtsai, 2015*).

Összefoglalás

A lelki ellenálló képesség mint jelenség mindig is létezett, alapvetően az élet feltétele a nagymérvű alkalmazkodóképesség, ahogy *Selye* (1983) is megfogalmazta korábban. Először a műszaki tudo-

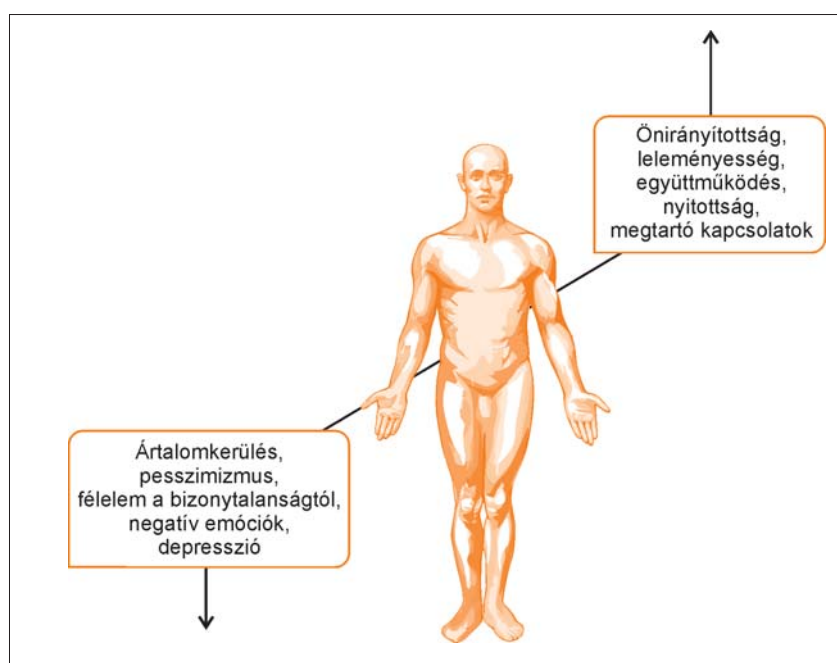
¹ angolul a „wishful thinking” kifejezést használják a jelenségre a szerzők



mányos élet fedezte fel és alkalmazta a minél optimálisabb és gazdaságosabb működési feltételek megteremtéséhez, majd a humán tudományok is ráismertek saját tudományterületükön belül a jelenségre. A lelki ellenálló képesség fogalmának meghatározása és az összetett jelenség megértése több hullámban zajlott, amíg eljutottak a kutatók a multidiszciplináris megközelítéshez. A pszichológia területén az egészségpszichológia és a klinikai pszichológia kutatja a lelki ellenálló képesség folyamatait és alkalmazza eredményeit. A lelki ellenálló képesség fogalmának kutatása pszichológiai nézőpont – paradigma – váltáshoz vezetett. A patogenetikus megközelítés – traumatikus eseményt, traumatikus sérülés követ – helyett a személyiség protektív faktoraira helyeződött a figyelem, megteremtve a lehetőséget az alkalmazkodásra, szükség esetén helyreállításra, és a tovább fejlődésre is, a személy belső erőforrásainak alkalmazásával aktuális homeosztázisát megtalálva.

A lelki ellenálló képesség felismerése és alkalmazása a gyógyításban az egészségmagatartás változását implikálhatja hosszú távon. Eddig viszonylag csekélyszámú lelki ellenálló képesség kutatás készült gyermekekkel. Ennek ellenére annyi megállapítható, hogy krónikus betegség esetén gyermekkorban, a lelki ellenálló képességet veszélyeztető maladaptív reakciók kiszűrése és a protektív faktorok támogatása magasabb életminőséget

ígér egy életen át. Különösen fontos a gyermekekkel végzett gyógyító munkában hasznosítani az eddig megfogalmazott tudást. Ezért tervezzük, egy a gyermekkorosztályban biztonságosan alkalmazható lelki ellenálló képesség kérdőív validálását magyar nyelven. Célunk ezzel az, hogy megteremtjük a lehetőséget az intervenciók pontosabban megfogalmazásához, bevonva és lehetővé téve a szülők számára is az aktív alkalmazkodást a krónikus betegséghez és az ezzel járó családi- és szülői élethelyzethez, saját szerepeik, feladataik vonatkozásában (3. ábra).



3. ábra: Krónikus megbetegedésben a sérülékenységre hajlamosító és a protektív faktorok

Summary

The Effect of Resilience in Chronic Illnesses

Kövesdi A (1, 2) 1. Semmelweis University, No 1 Clinic of Paediatrics, Department of Child and Adolescent Psychiatry; 2. University of Pécs, Doctoral School of Psychology, Department of Personality and Health Psychology

Resilience is a personal trait that lends the skill of flexible adaptation and the ability to bounce back and recover in the face of stressful life situations and adversity. During the last decades several cross-sectional and longitudinal researches have been conducted to reveal different aspects of the phenomenon of resilience. First, the investigations focused on proving the existence of the phenomenon, while nowadays researchers of health and clinical psychology explore the protective factors of resilience. Findings contribute to allowing a wider range of tools for the successful coping of those living with chronic diseases and the improving of the quality of their life. In the case of children suffering from chronic diseases it is surprisingly important to establish or enhance processes of resilience during the therapeutic work. The present article summarizes the most important researches that contributed to the acceptance of the role of resilience in the recovery from stressful life situations.

KEYWORDS stressful life situation, depression, chronic illness, resilience, openness, quality of life, mental health, wellbeing



Irodalom

1. Békés V. A reziliencia-jelenség, avagy az ökológizálódó tudományok tanulságai egy ökológizált episztemológia számára. In: Forrai G., Margitay T. (Szerk.) „Tudomány és történet” – Tanulmánykötet Fehér Márta tiszteletére. Budapest: Typotex Könyvkiadó, 2002; 215–228.
2. Block J (1993): Ego-Resilience through Time. Letöltés helye: <http://www.eric.ed.gov/PDFS/ED356879.pdf> letöltés ideje: 2015.02.10.
3. Bowlby J, Ainsworth M, Boston M, Rosenbluth D: The effects of mother-child separation: A follow-up study. *British Journal of Medical Psychology*, 1956; 29, 2, 211–247.
4. Cal SF, Ribeiro de Sá, Glustak ME, Santiago MB: Resilience in chronic diseases: A systematic review. *CogentPsychology* 2015; 2: 1024928
5. Cederblad M, Dahlin L, Hagnell O, Hansson K: Salutogenic childhood factors reported by middle-aged individuals. Follow up of the children from the Lundby study grown up in families experiencing three or more childhood psychiatric risk factors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1994; 244:1–11.
6. DeNisco S. Exploring the relationship between resilience and diabetes outcomes in African Americans. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2011; 23:602–610.
7. Ferenczi S. (1932), Nyelvzavar a felnőttek és gyerekek között. A gyengédség és a szenvedély nyelve. In: Ferenczi S. (1997), *Technikai Írások*. Budapest, Animula Kiadó, 102–112.
8. Garnezy N. Process and reactive schizophrenia: Some conceptions and issues. *Schizophrenia Bulletin* 1970; 2:30–74.
9. Gyöngyösiné Kiss E, Cziráj L, Hargitai R, Nagy L, Paksi E. Ego-control and ego-resiliency in systemic autoimmune disorders (SSC, RA, SLE). *Horizons of Psychology, Official Journal of the Slovenian Psychological Association*, 2008; 17(supl.)8.
10. Kiss ECs, Sz. Makó H (szerk.): A gyász, krízis, trauma és a megküzdés lélektana: A lelki ellenálló képesség, a reziliencia jelensége a pszichológiában, Pécs, Pro Pannónia Kiadói Alapítvány. 2015.
11. Masten A, Best K, Garnezy N: Resilience and development: Contributions from the study of children who overcome adversity. *Development and Psychopathology*, 1990; 2:425–444.
12. Rutter BP, Hammels C, Geschwind N, Menne-Lothmann C, Pishva E, Schruers K, Wichers M: Resilience in mental health: Linking psychological and neurobiological perspectives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2013; 128:3–20.
13. Selye J: Stressz distressz nélkül, Budapest, Akadémia Kiadó, 1983.
14. Tychev C, Lighezzolo-Alnot J, Claudon P, Garnier S, Demogeot N: Resilience, Mentalization, and the Development Tutor. *Rorschachiana* 2012; 33:49–77.
15. Zigler E, Glick M: A developmental approach to adult psychopathology. New York, Wiley. 1986.
16. Yi-Frazier JP, Yaptangoco M, Semana S, Buscaino E, Thompson V, Cochrane K, Tabile M, Alving E, Rosenberg AR: The association of personal resilience with stress, coping, and diabetes outcomes in adolescents with type-focused approaches. *Journal of Health Psychology*, 2015; 20(9) 1196–1206.
17. Wagnild GM. The resilience scale user guide for the US English version of the resilience scale and the 14-item resilience scale. Worden, MT: Resilience Center. 2009.
18. Werner EE, Smith RS. Journeys from childhood to midlife: Risk, resilience, and recovery. Ithaca, NY: Cornell University Press, 2001.

Útravaló tudnivaló

- A lelki ellenálló képesség egy életen keresztül alakulhat és segítheti a személyt a kihívásokhoz való alkalmazkodásban.
- A lelki ellenálló képesség megjelenését támogatja a szükséges nyitottság az adott szituáció megoldásához.
- Magas lelki ellenálló képesség véd a pszichiátriai betegségek kialakulásával szemben, míg az alacsony lelki ellenálló képesség csökkent munkaképességgel és szomatizációra való hajlammal jár.
- A lelki ellenálló képesség hatással van a betegségek lefolyására, az alacsony lelki ellenálló képességű betegek kevésbé képesek megküzdni a stresszel és a kihívásokkal, melyek a betegségekből fakadnak.
- A magasabb lelki ellenálló képesség jobb életminőséggel és egészségmegőrző magatartással jár együtt.

Tesztkérdések

Egészítse ki a mondatokat a megfelelő fogalommal!

1. A reziliencia jelensége képesség, mely segíti a személyt a nehéz élethelyzetekhez való alkalmazkodásban.

- a) öröklött
- b) kivételes
- c) az életen keresztül kialakulhat

2. Magasabb reziliencia jobb jár együtt.

- a) fizikai állapottal
- b) egészségmegőrző magatartással
- c) alvási szokásokkal
- e) Szulfonamid terápiát követően.

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

FELHÍVÁS

Néhai *Fonó Lászlóné Dr. Oberson Renée* örökségéből
Dr. PETÉNYI GÉZA emlékére létesített alapítvány ez évben is lehetőséget kínál
 fiatal gyermekorvosoknak a

DR. PETÉNYI GÉZA-DÍJ
 elnyerésére.

A díjnak 3 fokozata van. Pályázni lehet bármely orvosi szakfolyóiratban
 2015. január 1. – 2016. június 30. között megjelent, díjazásban vagy anyagi elismerésben még nem
 részesült közleménnyel, amelynek a pályázó első vagy egyetlen szerzője.
 A pályázó életkora a pályázati határidő napján nem haladhatja meg a 40. életévet. Elsősorban olyan
 pályázók jelentkezését várjuk, akik korábban nem részesültek Dr. Petényi Géza díj kitüntetésben.
 A díj átadására a Magyar Gyermekorvosok Társasága 2016. évi, szeptemberi országos kongresszusán,
 Szegeden kerül sor.

Bízunk abban, hogy sok értékes pályamunka közül választhatunk.

A pályázatokat, a Szerző életrajzát, valamint a cikk létrejöttéhez kifejtett saját munka leírását
 az alábbi címre kérjük beküldeni:

Prof. Dr. Fekete György
Semmelweis Egyetem
II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
1094 Budapest, Tűzoltó u. 7-9.

Beküldési határidő: 2016. július 31.



Györffy Zsuzsa:
ORVOSNŐK MAGYARORSZÁGON

- Mi az oka annak, hogy annyi fiatal választja ma az orvosi hivatást? Elsősorban a pénz, vagy az emberekben való segítség vágya tereli őket a szakma felé?
- Milyen problémákkal szembesülnek az orvosegyetemi évek alatt, és mi várja őket az egészségügyben?
- Létezik-e nőies és férfias orvoslás?
- Hogyan próbálják összeegyeztetni családi szerepeiket és karrierjüket a hazai orvosnők?
- Törvényszerű-e, hogy kiégjenek az orvosok, és milyen módon lehet küzdeni ellene?
- Miért vannak speciális helyzetben az orvos-házaspárok?
- És végül, de nem utolsósorban: mit jelent a „magyarországi orvosnő-paradoxon”?

Kapható kedvezményes (Legendus) áron a Legendus és az EOK könyvesboltokban, illetve megrendelhető honlapunkról.



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



E-könyveinket keresse a honlapunkon:
www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/

■ LEGENDUS KÖNYVESBOLT
 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
 Tel.: 210-4408, 459-1500/56353
 Nyitvatartás: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

■ EOK KÖNYVESBOLT
 1094 Budapest, Tűzoltó u. 37-47.
 Tel.: 459-1500/60475
 Nyitvatartás: H-P: 9-15 óra



Amikor a sav a ludas



RICHTER GEDEON

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Kardiológiai Marketing Osztály: 431-5720 www.richter.hu

Gyógyszerbiztonsági Osztály: 505 7032 drugsafety@richter.hu

Ludea® gyomornedv-ellenálló kemény kapszula, 20 mg 30x Kgy (V, h*) omeprazol ATC: A02BC01 Javallat: GI ulcus, reflux oesophagitis, GERD, Zollinger-Ellison szindróma, NSAID okozta GI fekély, H. pylori eradikációja. Ellenjavallat: Gyógyszerérzékenység. Adagolás: GI ulcus: 1x20(-40) mg 2-8 hétig, kiújulás megelőzése: 1x(10-20) mg. Reflux oesophagitis: felnőtt: 1x20(-40) mg 4-8 hétig, kiújulás megelőzése: 10-20 mg, 1-18 év: súlyos refluxos oesophagitisben: 10-20 ttkg: 10 mg, 20 ttkg felett: 20 mg általában 4-8 hétig, maximum 12 hétig. Zollinger-Ellison szindróma: kezdő: 1x60 mg, 80 mg felett 2 részletben. GERD: 10-20 mg 2-4 hétig. H. pylori okozta peptikus fekély: 2x20 mg 1 hétig antibiotikumokkal kombinációban. Mellékhatás: Leukopenia, thrombocytopenia, arganulocytosis, pancytopenia, túlérzékenység, anaphylaxia, insomnia, agitáció, zavartság, depresszió, agresszió, hallucinációk, fejfájás, szédülés, paraesthesia, somnolentia, dysgeusia, homályos látás, vertigo, bronchospasmus, GI panaszok, stomatitis, GI candidiasis, icterus, hepatitis, dermatitis, pruritus, exanthema, urticaria, alopecia, photosensitivitas, erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, TEN, csonttörések, arthralgia, myalgia, izomgyengeség, interstitialis nephritis, gynaecomastia, rossz közérzet, perifériás oedema, hyperhidrosis. Kölcsönhatás: Digoxin, clopidogrel, benzodiazepin, phenytoin, warfarin, cyclosporin, tacrolimus, disulfiram, clarithromycin, B12-vitamin, rifampicin, orbáncfű. Kerüendő: Ketokonazol, itraconazol, atazanavir, posaconazol, erlotinib. Tilos: nelfinavir. Figyelmeztetés: Kezelés előtt a malignitást ki kell zárni! Óvatosan: 1 évnél tovább, súlyos állapotú betegek, B12-vitamin raktározási zavara, idős kor, osteoporosis. MÁJ, JÁRMŰ: figyelmeztetés. A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. szeptember 29. A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. április 22. Az alkalmazási előírat szövegének ellenőrzése: 2014. március 31. OGYI/46276/2013. Teljes ár/normatív támogatási összeg/ térítési díj normatív támogatás esetén: 1956 Ft, 181 Ft, 1775 Ft. Az utolsó jóváhagyott alkalmazási előírás dátuma: 2014. 03. 31. Alkalmazás előtt olvassa el a részletes alkalmazási előíratot! Az esetleges változások a www.oep.hu, www.ogyi.gov.hu honlapon tekinthetők meg. Lezárás dátuma: 2016. 05. 31. RGD: 81269/HU



Protonpumpa-gátlók gyermekgyógyászati alkalmazása

Kovács Márta dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr, Gyermekosztály (Igazgató: Tamás László János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kovács Márta dr.

9023 Győr Vasvári Pál u. 2-4.

E-posta: kovacsmarti@freemail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A protonpumpa-gátló szerek (PPI) a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak felnőtt- és gyermekkorban egyaránt. Használatuk indokolt gastrooesophagealis reflux betegség (GORB), peptikus fekélybetegség, *Helicobacter pylori* fertőzés, Crohn-betegség felső gastrointestinalis lokalizációja esetén, valamint szteroid és nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) történő kezelés mellett a gyomornyálkahártya-károsodás kialakulásának megelőzése céljából. A legnagyobb indikációs területet a GORB képviseli. Ezzel kapcsolatban a 8-11 évesnél fiatalabb gyermekek és különösen a csecsemők vonatkozásában kevés adattal rendelkezünk. Ezek alapján a PPI-k nem bizonyultak kellően hatékonynak az egy évesnél fiatalabb korosztályban a GORB tüneteinek csökkentésében. Ebben az életkorban elsősorban a szövődmények és az extraoesophagealis tünetek kezelésében alkalmazhatók eredményesen. A nagyobb gyermekeknél jelentkező GORB esetén kellően megalapozott a használatuk. Az irodalmi adatok azt mutatják, hogy gyermekkorban a PPI-k biztonságosan alkalmazható és a betegek által jól tolerálható készítmények.

KULCSSZAVAK protonpumpa-gátlók, savszekréció-gátló kezelés, gyermekkor

Bevezetés

A protonpumpa-gátlók (PPI) a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak. Az elmúlt két évtizedben a PPI-k használatának nagyfokú növekedését figyelték meg felnőttek és gyermekek esetén is. Az 1999-2004 közötti 5 éves időszakban 7,5-szeresére emelkedett a PPI-k használata a refluxos csecsemők körében (1). Több közlemény is felhívja a figyelmet a csecsemők körében tapasztalható túlzott és helytelen PPI alkalmazásra.

A PPI-k a leghatásosabb savtermelést csökkentő szerek, legalább 24 órán át gátolják a savszekréciót. Hatásukat a gyomor parietalis sejteinek membránján elhelyezkedő protonpumpán (H^+K^+ -ATPáz) fejtik ki. Miután a PPI-k kötődnek a protonpumpához a pumpa inaktíválódik. A metabolismusban fontos szerepet játszik a máj citokróm-P450 (CYP) enzimrendszere (2C19 és CYP3A4). Ezek az enzimek születéskor még éretlenek és a felnőtt szintű

aktivitást 5-6 hónappal később érik el. Ward és mtsai kimutatták, hogy a CYP 2C19 protein expressziója lineárisan szignifikáns növekedést mutat az 5-6. posztnatális hónapig. A logikus az lenne, hogy a kisebb parietalis sejttömeg kisebb dózisu PPI-t igényelne, a gyakorlat azonban mást mutat. Újszülött és csecsemőkorban a hatásos savszekréció gátláshoz szükséges gyógyszer adagok testtömegre számítva 7-9-szer nagyobbak a felnőttekhez viszonyítva. A magasabb metabolikus kapacitás miatt gyermekkorban (kivéve az újszülötteket) rendszerint nagyobb gyógyszerdózis szükséges testsúly kilogrammonként a csúcskoncentráció eléréséhez. A PPI-t ideálisan 30 perccel étkezés előtt ajánlott bevenni, gyorsan felszívódik és 1-3 óra alatt éri el a maximális vérszintet (2, 3). A PPI-kat a gyomorsavval szemben védelmet nyújtó speciális kapszulák vagy filmtabletták formájában hozzák forgalomba. A kapszulákban lévő szemcséket (pellet) egy olyan bevonat fedi, ami

Rövidítések:

ACG Amerikai Gasztroenterológiai Társaság
(American College of Gastroenterology)
GORB gastro-oesophagealis reflux betegség
H. pylori *Helicobacter pylori*
HpSA H. pylori széklet-antigén-vizsgálat

H2RA H2-receptor blokkoló
NSAID nemszteroid gyulladáscsökkentő szer
PPI protonpumpa-gátló
Treg regulátoros T-sejt
UBT ureakilégzési teszt



megakadályozza, hogy a gyomorban a sav lebontsa a gyógyszert. Kisebb gyermekeknél és csecsemőknél a kapszulák tartalmát gyümölcslébe (pl. alma-, narancs- vagy ananászlébe) vagy almaszószbavas javasolt beadni.

A leggyakrabban használt PPI-k az omeprazol, a lansoprazol, az esomeprazol, a rabeprazol, és a pantoprazol. Ezen gyógyszerek ajánlott dózisa az 1. táblázatban láthatók. A hatásos dózisok meglehetősen széles tartományt foglalnak magukban a farmakokinetikai és farmakodinamikai sajátosságok jelentős egyéni és életkorbeli különbségei miatt. A PPI-k legfontosabb alkalmazási indikációit a gastrooesophagealis reflux betegség (GORB), a peptikus fekélybetegség, a *Helicobacter pylori* fertőzés, a szteroid és NSAID kezelés (fekély prevenció), valamint a Crohn-betegség felső gastrointestinalis lokalizációja képezik.

1. táblázat: A leggyakrabban használt protonpumpa-gátlók és ajánlott dózisaik

Gyógyszer	Adagja
Omeprazol	0,7–3,3 mg/kg/nap
Lansoprazol	0,7–3 mg/kg/nap
Esomeprazol	0,7–3,3 mg/kg/nap
Rabeprazol	0,5–1 mg/kg/nap 6–15 kg: 5 mg vagy 10 mg 15 kg felett: 10 mg vagy 20 mg
Pantoprazol	0,6–1,2 mg/kg/nap

Gastrooesophagealis reflux betegség

A PPI-k leggyakoribb felhasználási területét a GORB jelenti. Nyugat-Európában és Észak-Amerikában a GORB becsült prevalenciája csecsemők körében 5–9%, gyermekeknél 2–4% körül van. Az adatok azonban az esetek többségében retrospektív tanulmányokon alapulnak és hospitalizált betegek adatait szemléltetik (4). A PPI-k hatásosságát és biztonságosságát több tanulmányban is vizsgálták (4-9). Egy 2011-ben megjelent szisztematikus összefoglalóban 895 refluxos gyermek (0-17 év) adatait elemezve értékelték a gyógyszerek hatásosságát. Csecsemők körében a PPI-k (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) nem bizonyultak hatásosabbnak a placebóval összehasonlítva a GORB-nak tulajdonított tünetek – mint pl. sírás, irritabilitás, bukások – csökkentésében (4). (Figyelembe kell venni a tanulmányok gyenge pontjait: A tanulmányokban nem volt egységes tünettábla. Nem minden PPI-re illetve nem ugyanarra a PPI-re történtek a vizsgálatok, nem volt egységes a gyógyszerek kiszorítása. Csecsemőknek adható gyári ké-

szítmény nem áll rendelkezésre. A PPI-k savérzékenyek, a gyári kiszorítás megbontásával, oldásával bizonytalanná válhat a hatékonyságuk. A metabolizáló képesség egyedi és életkorfüggő eltérései miatt az egyes készítmények abszolút és relatív biológiai hozzáférhetősége eltérő lehetett.) Szintén GORB miatt vizsgált csecsemők körében randomizált, kettős vak, placebo kontrollált tanulmányban (esomeprazol 0,5 mg/kg/nap vs. placebo) az esomeprazol adása szignifikánsan csökkentette a pH<4 alatti időintervallumot és az 5 percnél hosszabb savas reflux epizódok számát, viszont a klinikai tünetek (pl. irritabilitás) és az impedancia méréssel megállapított összes reflux epizód száma terén nem tapasztaltak szignifikáns különbséget a két csoport között (5). A Cochrane adatbázis alapján egy éves kor alatt leginkább algináttartalmú szer alkalmazása javította a tüneteket (6). Ilyen típusú készítmény hazánkban is kapható. A gyermekek és adolescentek esetében ugyanakkor a PPI-k (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol) hatásosan csökkentették a GORB tüneteket (pl. gyomorfégés, epigastriális és retrosternalis fájdalom) és a gyomorsav termelését is a kontrollcsoportéhoz (ranitidin, alginátok) képest, különösen igazolt erozív oesophagitis esetén. Az egyes PPI-k hatásosságában nem észleltek különbséget. (A tanulmányok gyenge pontjai: A vizsgálatok metaanalízise a gyermekkori, de különösen a csecsemőkori reflux betegség PPI-vel történő kezelésével kapcsolatban a résztvevők számának, az intervenciónak és a kiemelésnek a heterogenitása miatt nem volt lehetséges. A kontrollok nem mindig lettek megfelelően kiválasztva, a PPI elhagyásakor nem vették figyelembe a rebound effektust. A klinikai tünetek nem specifikusak (nagyobb gyermekeknél is csak a gyomorfégést és a regurgitációt tartjuk GORB-ra jellemzőnek) és a GORB-bal való összefüggés, valamint a kezelésre bekövetkező javulás megállapítása kisebb gyermekeknél a megfigyelő személy (gondozó, szülő) szubjektív megítélésére van bízva. Nehéz a tünetek és a GOR közötti összefüggés bizonyítása, ráadásul az utóbbi lehet fiziológiai jelenség vagy allergia következménye is.)

Az erozív oesophagitis rövid távú, 8–12 hetes kezelése vonatkozásában a PPI-k eredményesen alkalmazhatók. Egy vizsgálatban három hónapos teljes terápiás dózisu omeprazol (0,7–3,5 mg/kg/nap) kezelés 95%-os, egy másik tanulmányban nyolc hetes teljes dózisu (0,93–1,2 mg/kg/nap) lansoprazol kezelés 83,3%-os gyógyulást eredményezett (10, 11). *Tolia és munkatársai* beteganyagukban 8 hetes lansoprazol (15mg <30 kg vagy 30 mg) terápia után 78%-os, ugyanakkor 12 hét után 100%-os nyálkahártya gyógyulást észleltek (12).

A fenntartó kezelés tekintetében viszonylag kevés gyermekgyógyászati adat áll rendelkezésre. Az erozív oesophagitis gyógyulását és a gyógyszeres



kezelés elhagyását követően felnőtteknél gyakori klinikai és endoszkópos relapszust figyeltek meg. Yamamoto és munkatársai gyermekekben nyolc hetes teljes dózisú, majd 8 hetes fenntartó fél dózisú lansoprazol kezelést követően 83,3%-ban észlelték klinikai visszaesést. Ezen betegek 45%-ában endoszkópos relapszus is jelentkezett az átlagosan 14,6 hónapos nyomonkövetési idő alatt (11). Egy másik tanulmányban 3 hónapos teljes terápiás dózisú omeprazol (0,7–3,5 mg/kg/nap) kezelés után 21 hónapos fenntartó fél dózisú (0,35–1,75 mg/kg/nap) omeprazol kezelés mellett a betegek 25%-nál észlelték endoszkópos és 43%-ánál klinikai relapszust. Kiemelendő, hogy ezen betegek 41%-ában volt jelen GERD-re hajlamosító állapot (neurológiai deficit vagy korábbi nyelőcső műtét) (10). Az erozív oesophagitis nyálkahártya gyógyulását követően a fenntartó terápiát az eredeti PPI dózis felével javasolt folytatni az erozív oesophagitis relapszusának megelőzése céljából. Ennek időtartamára vonatkozóan nincs egységes állásfoglalás (13) Felnőttek esetén 6–24 hónapos időtartamot javasol az irodalom. Boccia és mtsai a krónikus társbetegséggel nem rendelkező betegek körében alacsony relapszus gyakoriságot figyeltek meg, így véleményük alapján ezen betegek körében nem szükséges fenntartó kezelés. Ezzel szemben azon reflux-oesophagitis betegeknek, akiknél hajlamosító rendellenesség áll fenn, valószínűleg szükség van a hosszú távú PPI fenntartó kezelésre. Antireflux műtét akkor indokolt, ha a gyógyszeres kezelés hatástalan, várhatóan hosszú távú gyógyszeres kezelés szükséges, nem megfelelő az adherencia a gyógyszeres kezelés vonatkozásában, vagy súlyos szövődmények, pl. ismétlődő aspiráció, apnoe vagy ALTE, a súlygyarapodás elmaradása, oesophagusszűkület, Barret-oesophagus vagy társuló anatómiai eltérések észlelhetők (14).

Peptikus fekélybetegség és *Helicobacter pylori* fertőzés

A peptikus fekélybetegség gyermekkorban relatíve ritka a felnőtt populációval összehasonlítva. Pontos prevalencia adatok nem állnak rendelkezésre. Egy multicentrikus európai tanulmányban – melyben 694 szimptomatikus beteget vizsgáltak 19 európai gasztroenterológiai centrumból – 8,1%-os gyakorisággal detektáltak fekélyt vagy eróziót a felső endoszkópia során. Gyermekkorban leggyakoribb oka a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzés. Egyéb etiológiai tényező lehet az NSAID, a szteroid és az immunszuppresszív gyógyszerek használata, továbbá különböző stressz faktorok (pl. shock, égés, trauma) is előidézhethet. Amennyiben valamilyen ismert kiváltó ok következtében alakul ki a prognózisa nagyon jónak mondható.

Peptikus fekély esetén 36–72%-os *H. pylori* pozitívítást publikáltak a különböző közleményekben. Érdekesség, hogy *H. pylori* fertőzött gyermekekben kevésbé alakul ki gyulladás és fekély, mint felnőttekben (15, 16). Ezeknél a betegeknek fokozott regulátoros T-sejt (Treg) választ találtak a gyomor nyálkahártyában a fertőzött felnőttekkel összehasonlítva (16). Feltételezések szerint a túlzott immunválasz gátlásában fontos szerepet játszanak a Treg sejtek. Feltételezett funkciójuk között szerepel többek között a patogén kórokozók indukálta immunfolyamatok gátlása, a kommenzális baktériumok védelme és az orálisan bekerülő antigénekkel szembeni tolerancia kialakítása.

A *H. pylori* fertőzés akvirációja döntően a gyermekkorra esik. A fejlődő országokban a gyermekek 50%-a, ezzel ellentétben az Egyesült Államokban csak 5%-a fertőződik 5 éves korig (17). A hazai *H. pylori* prevalenciáműtatók a fejlett és fejlődő országok fertőzöttségéhez viszonyítva köztes helyet tükröznek.

H. pylori asszociált peptikus fekély (gyomor vagy nyombél fekély) esetén *H. pylori* eradikáció indokolt (magas evidenciaszint). Amennyiben biopszia alapú módszerrel *H. pylori* infekció igazolható fekélybetegség nélkül (*H. pylori* asszociált gastritis) a kezelés megfontolandó (alacsony evidenciaszint). Továbbá az eradikáció megfontolandó azon *H. pylori* fertőzött gyermekeknek, akiknek a családi anamnézisében az első fokú rokonok között gyomorrákot diagnosztizáltak (alacsony evidenciaszint). Tünetmentes gyermekek esetén non-invazív teszttel igazolt *H. pylori* infekció esetén az eradikáció nem indokolt, illetve a tünetmentes populáció szűrése jelenleg nem szükséges.

A diagnosztikában jelenleg is az invazív szövettani mintavétellel járó felső endoszkópia jelenti a gold standardot (szövettan: szenzitivitás > 95%, szenzitivitás > 95%, tenyésztés: szenzitivitás 64%, specificitás 100 %, gyors ureázteszt szenzitivitás. 95%, specificitás 85%). Emellett neminvazív módszerek is rendelkezésre állnak. Az ureakilégzési teszt (UBT) mellett (szenzitivitás > 95%, specificitás > 95%) újabban a széklet *H. pylori* antigén (HpSA) kimutatására is lehetőség van (ELISA módszer szenzitivitás > 90%, specificitás > 90%). Ezt a vizsgálatot könnyebb elvégezni a 3 évesnél fiatalabb gyermeknél, mint az urea kilégzési tesztet. Ezenkívül a beteg életkora nem befolyásolja a teszt pontosságát. Hangsúlyozzák, hogy a biopszia alapú és non-invazív (UBT, széklet antigén) tesztek alkalmazása előtt az antibiotikum-kezelést már 4 héttel előbb abba kell hagyni, míg a PPI és H2-receptor-blokkoló (H2RA) kezelést 2 hétig kell szüneteltetni, különben fals negatív eredmény születethet. A szerológiai módszerek alkalmazása (IgG vagy IgA antitest-kimutatás szérumból, vizeletből vagy nyálból) nem ajánlott a klinikai gyakorlatban,



mivel pontosságuk nem megfelelő, ezen tesztek kis specificitásuk és szenzitivitásuk miatt a diagnosztikára alkalmatlannak bizonyultak (17).

Amennyiben a *H. pylori* infekció eradikációja indokolt, a PPI-k antibiotikumokkal kombinálva standard hármas kombinációban 65,6–93%-os eradikációs rátát eredményezhetnek, míg szekvenciális kezelési módot alkalmazva ennél magasabb 78–97,3%-os eradikációs eredmények érhetők el. A szekvenciális kezelés előnye, hogy a rövidebb

ideig alkalmazott antibiotikumok kevesebb mellékhatást okoznak. Feltételezik, hogy ezen kezelési sémánál az amoxicillin kezdeti használata csökkenti a bakteriális terhelést és védelmet nyújthat a clarithromycin rezisztencia ellen (18). A rezisztens törzsek száma világszerte emelkedik. A clarithromycin rezisztens *H. pylori* törzsek előfordulása jelenleg 20% felett van a Nyugat- és Dél-Európai országokban, míg Észak-Európában 10% alatt (19). Koletzko és mtsai egy 2006-ban publikált felmérésükben az átlagos clarithromycin-rezisztenciát 24%-nak, a metronidazol-rezisztenciát pedig 25%-nak találták gyermekek körében, majd 14,4%-nak, illetve 15,3%-nak ugyanezen antibiotikumokra vonatkoztatva egy 2016-os szintén multicentrikus európai vizsgálatban (20, 21). Hazánkban a primer clarithromycin-rezisztencia gyakorisága 20% alatt van felnőtt betegek adatai alapján.

Az elsődlegesen választandó eradikációs terápia az alacsony rezisztenciájú (<20%) országokban továbbra is hármas kezelés; PPI, amoxicillin és clarithromycin vagy metronidazol alkalmazása. Az ESPGHAN ajánlás alternatív elsővonalbeli kezelésnek javasolja a bizmut alapú kezelést és a szekvenciális kezelési módot (22). Jelenleg eradikációs kezelésre alkalmas gyári készítmésű bizmut-tartalmú szer nem érhető el. A patikákban magisztrálisan bizmut-szubsalicilátot vagy bizmut-citrátot kapszula vagy szuszpenzió formájában lehet rendelni (2. táblázat). A *H. pylori* infekció esetén ajánlott leggyakrabban alkalmazott eradikációs kezelési sémákat a 3. táblázat, az ESPGHAN által ajánlott egyszerűsített gyógyszerdózisokat pedig a 4. táblázat szemlélteti. Általában 10-14 napos eradikációs kezelés ajánlott. Második vonalbeli kezelési lehetőség a PPI, metronidazol és bizmut valamint a PPI, levofloxacin és amoxicillin alkalmazása.

2. táblázat: Magisztrálisan felírható bizmut készítmények

Rp. Bismuthi citras milligrammata centum et viginti (mg 120,0) Lactosi vel Amyli tritici quantum satis Dentur tales doses No 40 (quadraginta) ut fiat lege artis capsula DS: Belsőleg. Napi 2x2 kapszulát bevenni kevés folyadékkal étkezés után. (1 kapszula 120 mg bizmutot tartalmaz)
Rp. Bismuthi subsalicylici gta quinque (5,0 g) Mucilaginis hydroxyethylcellulosi gta centum et viginti (120 g) Solutionis conservantis gta quattuor (4,0 g) Aquae destillatae ad gta quadringenti et viginti (420 g) M. f. solutio DS: 2x1 ek (1 ek=15 ml, 10 ml kb. 120 mg bizmutot tartalmaz)
Rp. Suspensio bismuthi subsalicylici pro infante FONO dosim No Unam I. (100 ml) DS: 2x6 ml (1 kk, 5 ml készítmény kb 100 mg bizmutot tartalmaz) Megjegyzés: A bázisos bizmut-szalicilát a széketet feketére festheti.

3. táblázat: A *Helicobacter pylori* fertőzés kezelési sémái (Koletzko et al. JPGN 2011)

Elsővonalbeli kezelési lehetőségek	
Standard hármas kezelés	PPI (1-2 mg/kg/nap) AMO (50 mg/kg/nap) CLA (20 mg/kg/nap) vagy PPI (1-2 mg/kg/nap) AMO (50 mg/kg/nap) MET (20 mg/kg/nap); 10-14 napig
Bizmut alapú kezelés	Bizmut-sók (szubsalicilát vagy szubcitrát, 8 mg/kg/nap) AMO (50 mg/kg/nap) és MET (20 mg/kg/nap); 10-14 napig
Szekvenciális kezelés	PPI (1-2 mg/kg/nap) és AMO (50 mg/kg/nap) 5 napig, majd PPI (1-2 mg/kg/nap), CLA (20 mg/kg/nap), és MET (20 mg/kg/nap) 5 napig
Második vonalbeli kezelési lehetőségek	
Négyes kezelés	PPI+MET+AMO+BIS
Hármas kezelés	PPI+LEV+AMO

protonpumpa-gátló (PPI), amoxicillin (AMO), clarithromycin (CLA), metronidazol (MET), BIS: bizmut sók, LEV: levofloxacin. Az amoxicillin maximális dózisa 2000 mg, a metronidazolé 1000 mg, a clarithromyciné 1000 mg/nap.



4. táblázat: Az ESPGHAN *Helicobacter pylori* munkacsoportja által ajánlott egyszerűsített gyógyszerdózis táblázat *H. pylori* infekció esetén gyermekeknél (Kalach et al. Ann Gastroenterol 2015)

Testsúly (kg)	OME (mg)	AMO (mg)	CLA (mg)	MET(mg)	Bismut (mg)
>15-25	20-0-10	750-0-750	250-0-250	250-0-250	120-0-60
>25-35	20-0-20	1000-0-1000	500-0-250	500-0-250	120-0-120
>35	40-0-20	1000-0-1000	500-0-500	500-0-500	180-0-180
>45	40-0-20	1000-0-1000	500-0-500	500-0-500	240-0-240

Omeprazol (OME), amoxicillin (AMO), clarithromycin (CLA), metronidazol

Az eradikáció sikertelensége esetén az ESPGHAN ajánlás szerint a következő lehetőségek közül választhatunk: 1: endoszkópia és tenyésztés elvégzése, 2: a claritromycin antibiotikum-érzékenységi-gének (rezisztenciájának) vizsgálata (biopsziás mintából) és 3: a kezelés módosítása, mely magában foglalhatja másfajta gyógyszerek használatát, bizmut alkalmazását és/vagy a gyógyszerek dózisának vagy a kezelés időtartamának az emelését. Hazánkban korlátozottak a lehetőségek *H. pylori* tenyésztés és rezisztenciavizsgálat elvégzéséhez. A korlátozott kapacitás tényét a terápiás lépések megválasztásakor figyelembe kell venni.

A ajánlások alapján ha az adott területen vagy populációban a primer claritromycin-rezisztencia aránya 20% felett van (Pl. Spanyolország, Törökország, Kína, Japán) tenyésztés és antibiotikum-érzékenység vizsgálat elvégzése javasolt, és a kezelést ennek megfelelően kell megválasztani. Ha érzékenységi tesztet nem végeztek, akkor az antibiotikumokat az adott terület rezisztencia adatainak megfelelően kell megválasztani (22). Második vonalbeli sikertelen eradikációs kezelés után lehetőség szerint antibiotikum-rezisztencia vizsgálat végzendő, és a *H. pylori* antibiotikum-érzékenysége meghatározása alapján célzott eradikációs kezelés javasolt. Claritromycin-rezisztens törzs esetében elsődleges kezelésnek a bizmuttartalmú négyes kezelést javasolják, ennek hiányában a szekvenciális kezelést vagy a bizmut nélküli négyes kezelést. A metronidazol-rezisztencia esetén metronidazol helyett inidazolszármazékok (tinidazol) adása javasolt.

Az eradikáció eredményességének ellenőrzése ezen terápiát követően 4-8 hét múlva javasolt non-invazív urea kilégzési teszt segítségével (22). Újabb lehetőség a széklet HpSA, mely a terápia kontrollálására is alkalmas (17). A HpSA vizsgálat rutinszerűen még nem hozzáférhető hazánkban. A módszer alkalmas az eradikáció eredményének le mérésére röviddel (3-5 nap) a kezelés befejezése után. Gyomorfekély vagy szövődmenyes nyombél-fekély esetében az eradikáció sikerességének ellenőrzésére gyomortükrözés és ennek kapcsán szövettan vagy ureáz gyorsteszt elvégzése szükséges. Az eradikációs kezelés után a fekélyterápia további 4-6 hetes savszekréció gátló kezeléssel, elsősor-

ban standard dózisú PPI adásával folytatható annak ellenére, hogy a szövődmenyesmentes fekélyek gyógyítására az esetek jelentős részében az eradikációs kúra önmagában is elégséges. A sikeres *H. pylori* eradikációt és a fekély teljes gyógyulását biztosító rövid távú (4-8 hetes) PPI kezelést követően, egyéni elbírálás alapján a megmaradó vagy újból fellépő fekély típusú diszpepsziás panaszok, esetleg reflux betegségekre utaló tünetek esetén fél-egy évig folyamatosan vagy intermittálóan fél dózisú PPI kezelés javasolt. Ebben a periódusban az ún. „igény szerinti” (on demand) kezelés is végezhető. Ez a visszatérő, enyhe panaszok megszüntetésére irányuló, átmeneti gyógyszeres kezelést jelenti, amelynek során a beteg a legkisebb biztosan hatékony gyógyszeradagot használja a tünetek megszűnéséig. Fenntartó savszekréciógátlás 1 évig indokolt a magas rizikójú betegekben (rekurrens, szövődmenyes vagy óriás fekélyek). A H2-blokkolók nem alkalmasak folyamatos fenntartó kezelésre.

Gyógyszer indukálta gastropathia

Az NSAID kezelést gyakran alkalmazzák gyulladásgátló, lázcsillapító és fájdalomcsillapító célból a gyermekgyógyászatban (23). A NSAID-ok gyulladáscsökkentő (prostaglandinszint-csökkentő) hatásukat a cyclo-oxygenase (COX) enzim gátlásán keresztül fejtik ki. A nemkívánatos gastrointestinalis mellékhatásokért a COX-1 gátlás a felelős. A nyálkahártya-károsodás leggyakrabban a felső gastrointestinalis traktusban (gyomor és nyombél) jelentkezik, de a vékonybélben és a vastagbélben is kialakulhat (23).

Az NSAID gastropathia prevalenciája gyermekekben ismeretlen. Krónikus arthritisz hosszán tartó NSAID kezelésekor a gyermekek több mint 75%-ánál alakult ki hasi fájdalom, gastritis, antralis erózió vagy fekély. Azonban már 1-2 adag ibuprofen bevitelét követően is gyomorfekélyeket írtak le esetismertetések kapcsán. Bár gyermekgyógyászati adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre, az Amerikai Gasztroenterológiai Társaság (ACG: American College of Gastroenterology) irányelvei alapján az NSAID-függő gastrointestinalis kompli-



kációk kialakulásának a kockázata magas; ha a beteg egyéb gyógyszereket (kortikoszteroidok, antikoagulánsok, thrombocytáaggregáció-gátlók) szed egyidejűleg, ha az anamnézisben peptikus fekély szerepel, *H. pylori* infekció fennállása és elnyújtott vagy magas dózissú gyógyszeradagolás esetén (24) A 2009-es ACG irányelv alapján minden betegnél, akinél hosszú távú NSAID terápia tervezett a kezelés kezdetekor *H. pylori* szűrés ajánlott (24). Amennyiben az NSAID okozta gastroduodenalis léziók megelőzése céljából fenntartó jellegű savszekréció gátló kezelés szükséges, akkor *H. pylori* pozitív betegekben a kezelés megkezdésekor eradikációs kúra javasolt.

Gyógyszeres prevenció krónikus NSAID-kezelés esetén

Felnőtt adatok vonatkozásában a *Cochrane* szisztematikus áttekintés 6 randomizált, kontrollált tanulmány (n=1259) eredményei alapján összegezte a PPI-k hatásait az NSAID indukálta felső gastrointestinalis nyálkahártya sérülések vonatkozásában. A PPI-k standard dózissú profilaktikus alkalmazása szignifikánsan csökkentette a gyomor- és nyombélfekélyek kialakulásának kockázatát az NSAID-ok szedésekor a placebóval összehasonlítva (24, 25). A PPI-készítmények preventív hatása jobb, mint a H₂-blokkolóké (25). A standard dózissú H₂RA kezelés eredményes duodenalis ulcus prevenciója esetén, de nem hatásos a gyomorfekély megelőzésében (25). Amennyiben folyamatos NSAID kezelés szükséges és a fekélybetegség kockázata nagy, úgy – az anamnézisben szereplő duodenalis ulcus esetén standard dózissú PPI kezelés javasolt, illetve standard dózissú H₂RA kezelés is adható – az anamnézisben szereplő ventrikuláris fekély esetén standard dózissú PPI fenntartó kezelés javasolt (26). A profilaktikus savszekréció gátlásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre protokoll gyermekkorban.

NSAID-asszociált fekély terápia

Felnőttek esetén randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei alapján az NSAID-asszociált fekélyek esetén az omeprazol alkalmazásakor (20 vagy 40 mg /nap) szignifikánsan jobb volt a nyálkahártya gyógyulás mértéke a ranitidin alkalmazásával (2x150 mg/nap) összehasonlítva (20 mg/nap omeprazol: 80%, 40 mg/nap omeprazol: 79%, ranitidin: 63% nyálkahártya gyógyulás, p=0,001) a 8 hetes megfigyelési idő alatt. A fenntartó terápia alatt a 6. hónap végére a betegek 72%-a maradt remisszióban az omeprazol csoportban és 59%- a ranitidin csoportban (28).

NSAID indukálta fekélyes betegekben az NSAID lehetőség szerinti elhagyására kell törekedni. NSAID indukálta fekély rövid távú kezelésére az NSAID terápia felfüggesztésével 4-8 hetes standard dózissú PPI kezelés javasolt (egyidejű *H. pylori* pozitivitás esetén eradikációs kúra is indokolt). Amennyiben az NSAID nem elhagyható: NSAID indukálta fekély rövid távú kezelésére az NSAID kezelés folytatása mellett 4-8 hetes standard dózissú vagy 2x standard dózissú PPI kezelés javasolt (26). Hosszabb ideig tartó PPI kezelésre lehet szükség szövődményes fekély esetén (pl vérzés, perforáció) (27). Gyomorfekély esetén hisztológiai vizsgálattal kiegészített endoszkópos ellenőrzés kötelező az első észlelést követő 4-6. héten és a kezelés 3. hónapjának végén is. Gyermekgyógyászati protokoll nem áll rendelkezésre a témában.

Gastroduodenalis Crohn-betegség

Gyermekkori CD-ben a betegek mintegy kétharmadában mutatható ki makroszkópos eltérés a felső gastrointestinalis traktusban (29). Sajnos nincs kontrollált, prospektív tanulmány a gastroduodenalis CD primer kezeléséről, és így a legtöbb ajánlás ezen vonatkozásban kis számú eseten és klinikai tapasztalaton alapul. A *H. pylori* fertőzést ki kell zárni, illetve ha kimutatható kezelni szükséges. Ez általában nem elegendő ahhoz, hogy a gastroduodenalis CD gyógyuljon. Az oki terápiát a CD kezelése jelenti. Aktív gastroduodenalis CD esetén PPI és szteroid kezelés alkalmazható. A fenntartó kezelésben az immunszuppresszív és a biológiai szerek eredményesen használhatók. Stricture esetén ballondilatáció és sebész beavatkozás alkalmazása jön szóba (30).

A PPI kezelés rizikói

A savcsökkentő gyógyszerek fokozhatják a fertőzésekre való fogékonyságot a gyomor savasságára, azaz a kórokozók elleni első védelmi vonalra gyakorolt hatásuk révén. Normális esetben a gyomor pH <4, amit a legtöbb kórokozó nem él túl. A hypochlorhydria vagy achlorhydria megnövekedett bakteriális kolonizációt és kórokozók elszaporodását eredményezheti a gyomorban és az emésztőrendszerben. A savszekréció hosszabb időtartamú gátlása szepszist/bacteriaemiát, a légúti és gastrointestinalis infekciók (pneumonia, gastroenteritisz, *Clostridium difficile* asszociált hasmenés), a nekrotizáló enterocolitis és a bakteriális túlnövekedés megnövekedett rizikóját eredményezheti (31).

A PPI-k hosszabb ideig történő alkalmazásakor hypergastrinaemia alakulhat ki. A gasztrin egy po-



tenciálisan trofikus hormon a gyomorban. Ezzel magyarázható, hogy a PPI kezelés mellett gyomorpolypok, gyomor nodularitás, parietalis sejthyperplasia, és enterochromaffin-szerű sejthyperplasia (2,5 év után 50%-ban) alakulhat ki. Hangsúlyozandó, hogy ezek jóindulatú elváltozások, melyek a PPI kezelés elhagyását követően megszűnnek. A tanulmányok alapján a PPI-k hosszantartó alkalmazása a gyermekek körében nem eredményezett malignitást (32, 33).

Egyes adatok arra utalnak, hogy az emésztés károsodása (pl. a fekély elleni gyógyszerek használata) kockázati tényezőt jelenthet az ételallergia kialakulása szempontjából. Ezáltal csökkenhet az ételallergiának küszöbdózisa, amely tünetek kialakulását eredményezheti a szenzitizált egyénben. A pontos mechanizmus azonban nem ismert, amelynek tisztázása további vizsgálatokat tesz szükségessé (34).

Összefoglalás

Összefoglalásként megállapítható, hogy a PPI-k nemcsak az egy év feletti korosztályban, hanem csecsemőkorban is hatékonyan gátolják a gyomorsav termelését. Csecsemőkorban azonban a döntően nem savas reflux epizódok miatt csak az esetek kisebb részében bizonyulnak hatásosnak a klinikai tünetek csökkentésében. Nagyobb gyermekeknél jelentkező GORB esetén eredményesen alkalmazhatók. A PPI-k használata továbbá megalapozott peptikus fekélybetegség, *Helicobacter pylori* fertőzés és a felső gastrointestinalis lokalizációjú Crohn-betegség kezelésében, továbbá szteroid és NSAID alkalmazása kapcsán a gyomorkárosodás megelőzésében.

Summary

The use of proton pump inhibitors in children

M. Kovács MD, Department of Pediatrics, Petz Aladár County and Children Hospital, Győr

Proton pump inhibitors (PPIs) have become some of the most frequently prescribed medications for treatment of adults and children. Their effectiveness for treatment of peptic conditions in the pediatric population, including, gastroesophageal reflux disease (GERD), peptic ulcers, Helicobacter pylori infections, upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease and prevention of steroid and NSAID-induced gastropathy has been established for children. PPIs are not effective in reducing gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms in infants. Use of PPIs in the treatment of GERD symptoms and in healing of erosive disease has been well documented in both children and adolescent. Use of PPI therapy appears to be safe and well tolerated in children.

KEYWORDS proton pump inhibitors, acid-suppressive medication, childhood

Irodalom

- Khoshoo V, Edell D, Thompson A, Rubin M. Are we overprescribing antireflux medications for infants with regurgitation? *Pediatrics*. 2007; 120:946-9.
- Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44:441-66.
- Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs*. 2013; 15:119-31.
- van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2011; 127:925-35.
- Davidson G, Wenzl TG, Thomson M, Omari T, Barker P, Lundborg P, Illueca M. Efficacy and safety of once-daily esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in neonatal patients. *J Pediatr*. 2013; 163:692-8.
- Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 24;11:CD008550.
- Berman J. Limited efficacy of anti-gastroesophageal reflux medications in children. *J Pediatr*. 2015; 166:1321-2.
- Kierkus J, Oracz G, Korczowski B, Szymanska E, Wiernicka A, Woynarowski M. Comparative safety and efficacy of proton pump inhibitors in paediatric gastro-oesophageal reflux disease. *Drug Saf*. 2014; 37:309-16.
- Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Collaborators. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013; 131:e1684-95.
- Hassall E, Shepherd R, Koletzko S, Radke M, Henderson C, Lundborg P. Long-term maintenance treatment with omeprazole in children with healed erosive oesophagitis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:368-79.
- Yamamoto E, Brito HS, Ogata SK, Machado RS, Kawakami E. High rate of clinical and endoscopic relapse after healing of erosive peptic esophagitis in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59:594-9.
- Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35 Suppl 4:S308-18.
- Illueca M, Wernersson B, Henderson C, Lundborg P. Maintenance treatment with proton pump inhibitors for reflux esophagitis in pediatric patients: a systematic literature analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(6):733-40.
- Boccia G, Manguso F, Miele E, Buonavolonté R, Staiano A. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? *Am J Gastroenterol*. 2007; 102(6):1291-7.
- Hernández C, Serrano C, Einisman H, Villagrán A, Peña A, Duarte I,



- Torres J, Riera F, Harris PR. Peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-infected children: clinical findings and mucosal immune response. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59:773-8.
16. Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Comparative Immune Response in Children and Adults with *H. pylori* Infection. *J Immunol Res.* 2015; 2015:315957.
 17. Gold BD, Gilger MA, Czinn SJ. New Diagnostic Strategies for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Pediatric Patients. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2014; 10(12 Suppl 7):1-19.
 18. Kalach N, Bontems P, Cadranet S. Advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28:10-18.
 19. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013; 62:34-42.
 20. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, Gottrand F, Celinska-Cedro D, Roma-Giannikou E, Oderda G, Kolacek S, Urruzuno P, Martínez-Gómez MJ, Casswall T, Ashorn M, Bodanszky H, Mégraud F. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut.* 2006; 55:1711-6.
 21. Schwarzer A, Bontems P, Urruzuno P, Kalach N, Iwanczak B, Roma-Giannikou E, Sykora J, Kindermann A, Casswall T, Cadranet S, Koletzko S. Sequential Therapy for *Helicobacter pylori* Infection in Treatment-naïve Children. *Helicobacter.* 2016; 21(2):106-13.
 22. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, Rowland M, Cadranet S, Chong S, Colletti RB, Casswall T, Elitsur Y, Guarner J, Kalach N, Madrazo A, Megraud F, Oderda G; *H. pylori* Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(2):230-43.
 23. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, Gandullia P, Oliva S, Di Nardo G, Dall'Oglio L, Rea F, De' Angelis GL, Bizzarri B, Guariso G, Masci E, Staiano A, Miele E, Romano C. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(5):1877-83.
 24. Am Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(3):728-38.
 25. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Lanis A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 15:CD002296.
 26. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a felső emésztőrendszer panaszaihoz és tüneteikhez rendelhető kórformák (gasztro-özofageális reflux betegség, peptikus fekély és nemfekélyes diszpepszia) kezelésére. *Egészségügyi Közlöny* 2002; 11:1499-1502.
 27. Chen-Shuan Chung, Tsung-Hsien Chiang, and Yi-Chia Lee. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers Korean J Intern Med. 2015 Sep; 30(5): 559-570.
 28. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Rácz I et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine vs. Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:719-26.
 29. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csozászsky N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsöfi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G; Hungarian IBD Registry Group (HUPIR). Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis.* 2012; 6:86-94.
 30. Ingle SB, Adgaonkar BD, Jamadar NP, Siddiqui S, Hinge CR. Crohn's disease with gastroduodenal involvement: Diagnostic approach. *World J Clin Cases.* 2015 16; (6):479-83.
 31. Chung EY, Yardley J. Are there risks associated with empiric acid suppression treatment of infants and children suspected of having gastroesophageal reflux disease? *Hosp Pediatr.* 2013 Jan; 3(1):16-23.
 32. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr.* 2007; 150:262-7.
 33. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci.* 2008; 53:385-93.
 34. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121:1301-8.

Útravaló tudnivaló

- A PPI-k használata megalapozott gastro-oesophagealis reflux betegség, peptikus fekélybetegség, *Helicobacter pylori* fertőzés, Crohn-betegség felső gastrointestinalis lokalizációja, valamint szteroid és NSAID kezelés esetén fekély prevenció céljából.
- A leggyakoribb alkalmazási indikációt a GORB képezi. A PPI-k általában nem hatékonyak a GORB tünetek csökkentésében csecsemőkorban.
- *H. pylori* fertőzés esetén az elsődlegesen választandó eradikációs terápia az alacsony rezisztenciájú országokban továbbra is hármas kezelés; PPI, amoxicillin és claritromycin vagy metronidazol alkalmazása.

Tesztkérdések

1. Melyik állítás igaz a PPI-k csecsemőkori alkalmazásáról ?

- a) Hatékonyan gátolják a gyomorsav termelést
- b) Fokozzák a savas reflux mértékét
- c) Csökkentik az össz reflux epizód számát.
- d) Javítják a klinikai tüneteket pl. irritabilitás

2. Az erozív oesophagitis 8-12 hetes PPI kezelésekor hány százalékban tapasztaltak nyálkahártya gyógyulást?

- a) 40–50%
- b) 60–70%
- c) 78–95%
- d) 83–100%
- e) Szulfonamid terápiát követően.

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

Hyperinsulinismus/hyperammonaemia (HI/HA) szindróma: egy ritka anyagcsere-betegség első hazai esete

Csapó Flóra dr., Tóth-Heyn Péter dr., Zsidegh Petra dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Csapó Flóra dr.

1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.

E-posta: flora.csapo@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A hyperinsulinismus/hyperammonaemia (HI/HA) szindróma egy ritka genetikai rendellenesség, mely az esetek 20%-ában autoszomális dominánsan öröklődik, 80%-ban pedig de novo mutáció következménye, a csecsemőkori hyperinsulinaemiás hypoglykaemia második leggyakoribb kóroka. Hátterében a GLUD 1 gén által kódolt glutamát-dehidrogenáz (GDH) enzim aktiváló („gain of function”) mutációja áll, mely magas ammóniaszinttel társuló hyperinsulinaemiás hypoglykaemiás epizódokat okoz.

Esetismertetés: Évek óta hypoglykaemia és aszimptómás hyperammonaemia (max. 175 $\mu\text{mol/l}$) miatt vizsgált, szomatomentálisan retardált kislány panaszainak hátterében laboratóriumi vizsgálatokkal és orális leucin tolerancia tesztrel HI/HA szindróma igazolódott. A megkezdett diazoxid kezelés és fehérjeszegény diéta során a hypoglykaemiás epizódok megszűntek, a szérum ammóniaszintje közel normális tartományban van. A GLUD1 gén szekvenálásával genetikailag igazoltuk a betegséget.

Következtetés: HI/HA szindróma esetén a betegség gyors felismerése, a diagnózis minél hamarabbi felállítása és a kezelés megkezdése a testi és szellemi fejlődés szempontjából döntő jelentőségű. Minden hyperinsulinaemiás hypoglykaemiás gyermeknél javasolt a szérumammónia-szint meghatározása.

KULCSSZAVAK hypoglykaemia, hyperinsulinismus, hyperammonaemia, GLUD1 gén

Bevezetés

Congenitalis hyperinsulinismusnak (CHI) nevezzük a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek helytelen inzulinelválasztását eredményező genetikai rendellenességek összességét (1). Mivel az inzulin kulcsszerepet játszik a vércukorszint szabályozásában, a hormon túlzott elválasztása perzisztáló hyperinsulinaemiás hypoglykaemiához (HH) vezet (2), melynek tünetei függenek a hypoglykaemia súlyosságától, illetve a páciens életkorától: újszülöttkorban az esetek felében központi idegrendszeri rohamok jelentkeznek, az éhezéskor és étkezés után észlelt alacsony szérum glükóz szinten kívül figyelemfelkeltő lehet a makroszómia, mérsékelt hepatomegalia. Csecsemő- és gyerekkorban convulsio, epizódokban jelentkező álmoság vagy ingerlékenység vetheti fel a betegség gyanúját (1). A visszatérő HH epizódok következtében magasabb az agykárosodás valószínűsége (2).

Mindeddig kilenc géndefektust hoztak összefüggésbe a CHI-val, mely rendellenességek két kategóriára oszthatók, nevezetesen a csatornák defektusaira, illetve a metabolikus út hibáira – metabolopathiákra – (3). Előbbi az ATP-függő K^+ -csator-

nát kódoló gének (ABCC8 és KCNJ11) defektusait, utóbbi a különböző metabolikus útvonalakat szabályozó gének (GLUD1, glükokináz (GCK), hepatocytá nukleáris faktor 4 homeobox A (HNF4A), HNF1A, SLC16A1, uncoupling protein 2 (UCP2) és HADH) mutációit jelenti (1. táblázat, 1. ábra).

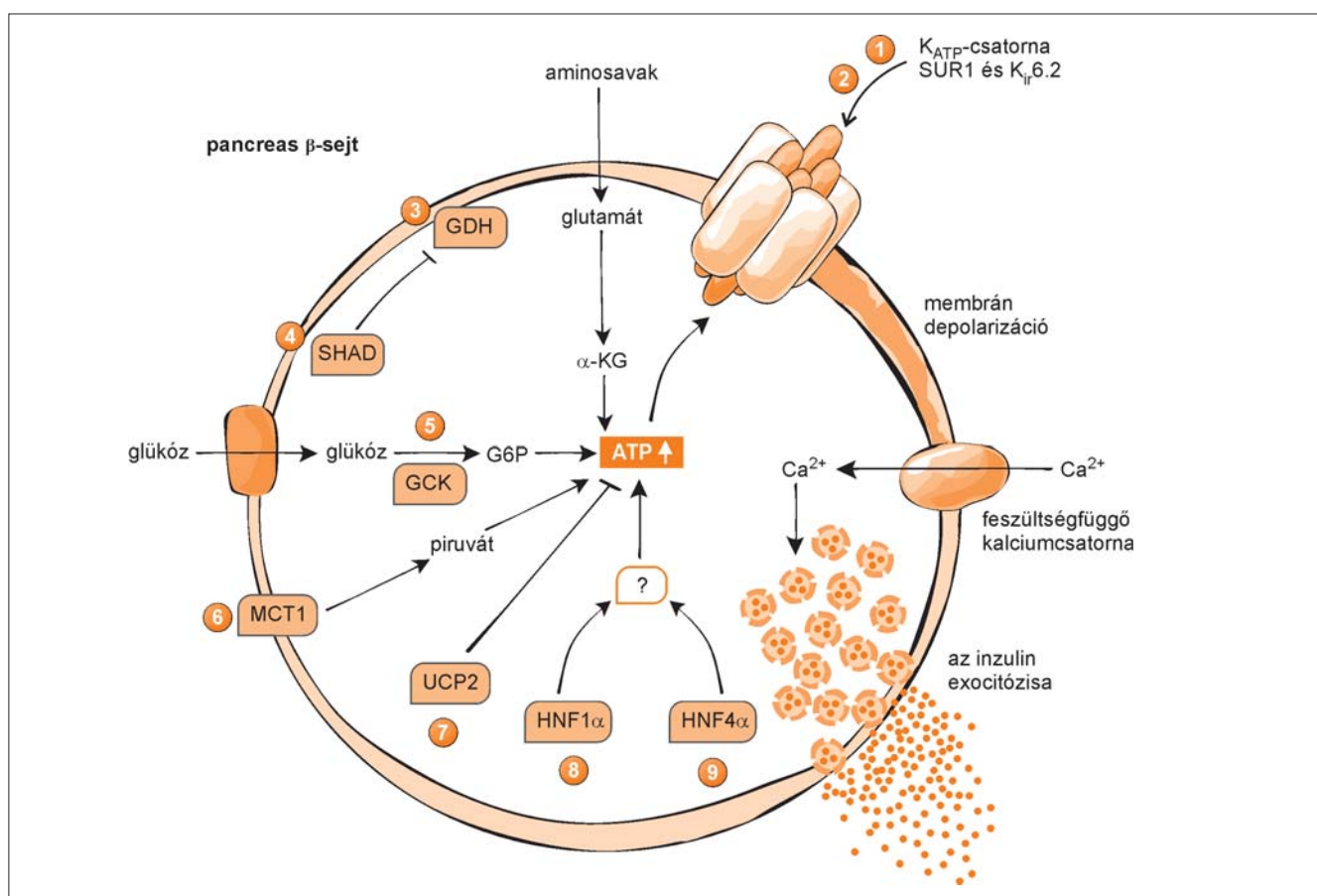
Leggyakrabban a K^+ -csatorna génjei érintettek, ezek főként recesszív géndefektusok (2), melyek a csatornák konstitutív záródását okozva a béta-sejtek membránját folyamatosan depolarizált állapotban tartva konstans, ATP-független inzulinszekréciónak váltanak ki. Ezekben az esetekben a diazoxid, mely a K^+ -csatornákon fejti ki hatását, hatástalan (4). A többi hét gén hibája ritkább, de domináns génmutációk (2), és emelkedett mitokondriális ATP-termeléssel járnak, ezzel váltva ki a K^+ -csatornák záródását. Mivel csatorna-mutáció nem áll fenn, így ezen állapotokban sikeresen alkalmazható a diazoxid kezelés (4) (1. ábra).

Cikkünkben a második leggyakoribb CHI formában – a HI/HA szindrómában – szenvedő első ismert hazai beteg kórtörténetét ismertetjük, bemutatva a diagnózis nehéz folyamatát.



1. táblázat: Az congenitalis hyperinsulinismus incidenciája az eddig ismert géndefektusok szerint. CHI – congenitalis hyperinsulinismus [Rahman SA, Nessa A, Hussain K: Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. J Mol Endocrinol, 2015. 54(2):R119-29.]

Gén	Ezen géndefektus okozta CHI esetek aránya (%)	Referencia
ABCC8/KCNJ11	36,3	Kapoor és mtsai (2013)
GLUD1	5,9	Flanagan és mtsai (2010)
HADH	1	Kapoor és mtsai (2013)
GCK	<1	Glaser és mtsai (1998)
SLC16A1	<1	Otonkoski és mtsai (2003)
HNF4A	5	Flanagan és mtsai (2010)
HNF1A	<<1	Snider és mtsai (2013)
UCP2	<<1	Gonzalez-Barroso és mtsai (2008)



1. ábra: A congenitalis hyperinsulinismus ismert genetikai mechanizmusai [Rahman SA, Nessa A, Hussain K: Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. J Mol Endocrinol, 2015; 54(2):R119-29.] Számok magyarázata: (1) és (2) ABCC8/KCNJ11 gének által kódolt K^+ -csatorna alegységek mutációja. (3) GLUD1 gén által kódolt glutamát-dehidrogenáz enzim mutációja. (4) SCHAD (HADH) gén mutációja. (5) GCK gén által kódolt glükokináz enzim mutációja. (6) SLC16A1 (MCT1) gén mutációja. (7) (8) és (9) UCP2, HNF1 α , HNF4 α gének mutációja.

Esetismertetés

Renátó zavartalan graviditásból, a 41. terhességi héten, császármetszéssel, 2600 grammal született, a perinatalis időszak zavartalan volt. Súlyfejlődése 4 hónapos koráig 50 percentilisnek megfelelő görbét mutatott, majd vontatottá vált, 1 éves korára 10

percentil közeli értékekre csökkent. Tíz hónaposan bizonytalan görcsjelenség, hypoglykaemia miatt került felvételre egy dunántúli kórházba, majd tüneteinek tisztázása céljából 1 éves korában ismét kórházban vizsgálták, ahol hypoglykaemiát, hyperammonaemiát és kompenzált metabolikus acidosiszt észleltek. Bizonytalan rosszulléte még



két alkalommal, normoglykaemia mellett ismétlődött. EEG görcsaktivitást nem mutatott, koponya MR vizsgálat organikus agyi eltérést nem ábrázolt. Hypoglykaemia hátterének tisztázása céljából mért széruminzulin- és C-peptid-szint alacsony volt, növekedési hormon és kortizol szintek normál tartományban voltak. Hyperammonaemia hátterében felmerülő ureaciklus-zavar gyanúját elvetették.

Renátó diagnózis hiányában, tervezetten került felvételre Klinikánkra 2015. áprilisában, 3 és fél éves korában. Ápolási ideje alatt észlelt súlyfejlődési zavar, mentális retardáció, izomhypotonia, epizodikus hyperammonaemia, illetve kationos aminosavak (arginin, lizin, ornitin) emelkedett szintje a vizeletben felvetették lysinuriás protein intolerancia (LPI) diagnózisát, emiatt kezelőorvosai a fehérjebevitel szigorú megszorítását írták elő, valamint egy hónappal későbbi időpontra, kontrollra jegyezték elő a gyermeket.

Egy hónappal későbbi ambuláns kontroll vizsgálat alkalmával, diétás tanácsadáson a kisfiúnál hypoglykaemia tünetei (remegés, irritabilitás) jelentkeztek (vércukor 2,8 mmol/l). Édesanya elmondása szerint Renátó „sokszor szokott ilyet csinálni”. Tekintettel arra, hogy a hypoglykaemiás epizódokat a feltételezett diagnózis (LPI) nem magyarázta, elvettük az LPI diagnózisát, és folyamatos glükózmonitorizálás (CGM) vizsgálatra jegyeztük elő a gyermeket, valamint az irodalomban néztünk utána olyan hasonló eseteknek, melyekben a hypoglykaemia és hyperammonaemia konzekvensen együtt fordult elő. Ekkor merült fel először a hyperinsulinismus/hyperammonaemia szindróma diagnózisa.

2015. júliusában diagnosztikus újraértékelés céljából vettük fel Renátót Klinikánk Diabétesz Osztályára. Napszakos vércukor-eredményei megerősítették a spontán hypoglykaemiák fennállását, laboratóriumi vizsgálata a korábbiakhoz hasonlóan mérsékelt emelkedett ammónia szintet jelzett (108,0 μ mol/l), egyéb eltérés nélkül. A spontán hypoglykaemiák (2,6 mmol/l – 2,2 mmol/l) során két alkalommal levett inzulin-szintek nem igazolták a hyperinsulinaemiás eredetet, ezért irodalmi ajánlásoknak megfelelően proteinterhelést végeztünk (1,5 g/kg fehérje). A terhelés során 30 perc után jelentkező hypoglykaemia (1,5 mmol/l) egyértelműen jelentős hyperinsulinizmussal (20 μ U/ml) járt [definíció szerint 2,6 mmol/l érték alatti vércukorszint esetén 3 μ U/ml feletti széruminzulin-szint minősül kórosnak (5)]. Mindezek alapján a HI/HA diagnózisát megerősítettük, ennek megfelelően megkezdtuk a diazoxid (Proglycem) kezelést. A terápiát potenciálisan kísérő folyadékretenció megelőzésére hydrochlorothiazidot (Hypothiazid) indítottunk. Diazoxid kezelés mellett normoglykaemiás, a szérum ammóniaszintje közel normális (88 μ mol/l),

korábbi jelentős mentális retardációban (3 és fél éves korában végzett fejlődésneurológiai vizsgálat alapján fejlettsége 15 hónapos kornak felelt meg) 4 hónap után javulás mutatkozik, Renátó – míg korábban csupán egy-, legfeljebb kétszavas mondatokkal fejezte ki magát – elkezdett gyermekdalokat énekelni.

A hyperinsulinismus/hyperammonaemia szindróma hátterében álló genetikai defektus (GLUD1 gén mutáció) vizsgálata céljából külföldi molekuláris genetikai vizsgálat történt, melynek eredménye igazolta a betegséget, a kisfiú GLUD1 génjében heterozigóta patogén variáns c.809C>G detektálható. A szülők genetikai vizsgálata folyamatban van.

Megbeszélés

A hyperinsulinismus az egyik leggyakoribb oka az újszülöttkori, illetve gyermekkori hypoglykaemiának (6). A HI/HA szindrómát először 1997-ben *Weinzimer és kollégái* írták le (7), kettő súlyos hyperinsulinizmussal és hyperammonaemiával társuló hypoglykaemiás fiú esete alapján. 1998-ban *Stanley és munkatársai* azonosították a betegségért felelős GLUD1 gént, és tisztázták az állapot patomechanizmusát (8).

A HI/HA patomechanizmusa

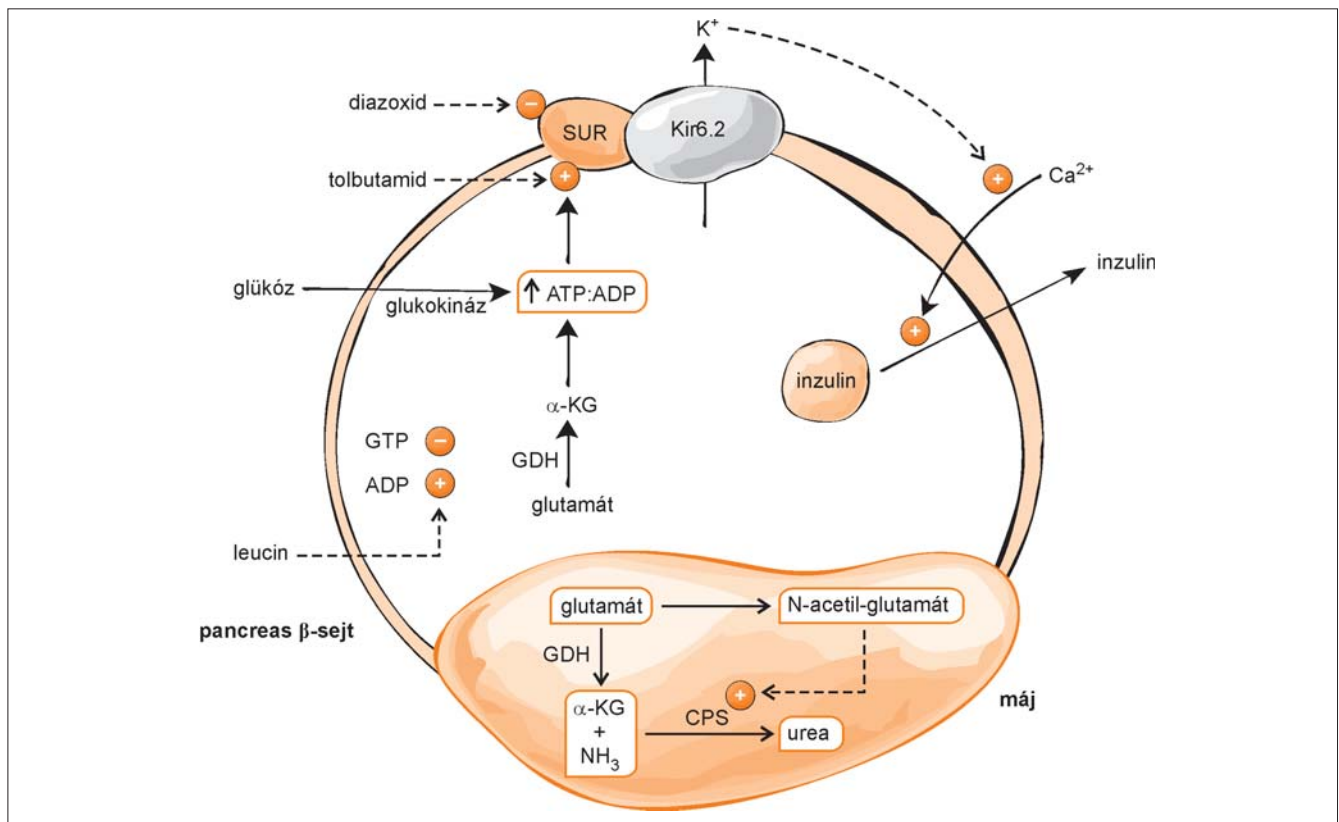
A HI/HA szindróma az ún. metabolopátiák csoportjába tartozik. A glutamát-dehidrogenáz (GDH) enzim génjének (GLUD1 gén) aktiváló – „gain of function” – mutációjából kifolyólag emelkedett a mitokondriális ATP-termelődés (9), ezzel váltva ki az ATP-függő K⁺-csatornák záródását, következésképpen az inzulin szekrécióját (4).

Normál esetben az inzulinszekréció fő regulátora a glükóz, mely metabolizációja során ATP és GTP termelődik, az ATP pedig az ismert módon serkenti az inzulin elválasztását. A glükózon kívül más szubsztátok is generálhatnak ATP-t, így stimulálhatják az inzulin szekrécióját, úgymint a zsírsavak és az aminosavak közül a glutamát és a leucin.

A GDH enzim szubsztátja a glutamát, melynek oxidatív dezaminációja során alfa-ketoglutarát (α -KG) és ammónia keletkezik. A pancreas béta-sejtjeiben az α -KG metabolizálódik a citromsav-ciklusban, mely hatására az ATP-termelődés fokozódik.

A leucin – mely majdnem minden táplálékkal elfogyasztott fehérjében jelen van – direkt stimulátora a GDH enzimnek (9, 10) (2. ábra).

Hyperglykaemia esetén azonban az aminosavak nem stimulálják az inzulin elválasztását, mivel a glükóz metabolizációja során termelődött ATP, illetve főként GTP gátolják az intracelluláris GDH



2. ábra: A glutamát-dehidrogenáz (GDH) és az inzulinszekréció, illetve az ureagenezis szabályozása [Stanley CA, et al, Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. N Engl J Med, 1998. 338(19):1352-7.] Rövidítések: GDH - glutamát-dehidrogenáz enzim, α -KG - alfa-ketoglutarát, CPS - karbamil-foszfát-szintetáz enzim

enzimet (11). Ez alapján elmondható, hogy a leucin alloszterikus aktivátora, a GTP pedig inhibitora ennek az enzimnek (8).

A GDH-t kódoló gének aktiváló mutációja következtében az enzim szenzitivitása csökken a GTP és ATP alloszterikus gátló hatására, ezáltal a leucin aktiváló szerepére adott válasz erősebb lesz, így a glutamát dezaminációja fokozódik, következményesen az ATP produkció is megemelkedik, mely – leucin és glutamát jelenlétében – a béta-sejtekből excesszív mennyiségű inzulin szekréciójához vezet. Ezzel a folyamattal magyarázható a HI/HA szindrómában szenvedő betegeknél tapasztalható alacsony éhomi vércukorszint és a rájuk különösen jellemző, fehérjefogyasztást követő postprandialis hypoglykaemia (11-13).

A glutamát-dehidrogenáz enzim hiperaktivitása emelkedett szérumban ammónia koncentrációval – mely nagyban hozzájárul a betegség diagnosztikájához – és az urea termelés károsodásával is társul: a májban az emelkedett aktivitású GDH enzim az összes glutamát szubsztrátot ammóniává és α -KG-t alakítja. Az urea ammóniából történő szintéziséért a karbamil-foszfát-szintetáz (CPS) felelős, mely enzim az N-acetil-glutamát (NAG) – mely szintén glutamátból képződik – vegyület aktivál. Az NAG-szint viszont a GDH túlzott működése miatt csökkent (9, 14) (2. ábra).

Terápiás lehetőségek

A HI/HA szindrómás betegek diazoxiddal jól kezelhetők (9). A diazoxid egy antihipertenzív anti-diuretikus vegyület. A pancreas béta-sejtjeinek membránján az ATP-függő K^+ -csatornák megnyitásával gátolja az inzulin szekrécióját (15).

Ígéretes lehet továbbá a zöld teában található epigallocatechin gallate (EGCG) polifenol vegyület alkalmazásának kipróbálása. Az EGCG in vitro kísérletben gátolta mind a mutáns, mind a vad típusú GDH enzimet, így potenciális gyógyszere lehet a HI/HA szindrómás pácienseknek, mivel a betegség okát küszöbölheti ki (16).

A gyógyszeres kezelésen kívül szükséges a pácienseket, illetve családtagjaikat diétás tanácsadásban részesíteni, a betegnek mérsékelt szigorú természetes fehérjeszegény (1,5 g/ttkg/nap) étrendet előírni (9).

Összefoglalva a hyperinsulinismus/hyperammonemia szindróma egy súlyos betegség, mely kontrollálatlan inzulin szekrécióval, aszimptomás hyperammonaemiával és visszatérő mély hypoglykaemiás epizódokkal jár. Ezeket általában éhezés vagy fehérjedús étkezés provokálja. A betegség az esetek 20%-ában autoszomális dominánsan öröklődik, 80%-ban pedig de novo mutáció követ-



kezménye (17). A hypoglykaemiás epizódok gyors és intenzív beavatkozást igényelnek a következményes neurológiai károsodások kivédése végett. Az állapottal járó hyperammonaemia központi idegrendszerre gyakorolt hatása jelenleg még tisztázatlan (9). Fontos a minél hamarabbi diagnózis felállítása és a kezelés mielőbbi megkezdése. Min-

den hyperinsulinaemiás hypoglykaemiás gyermeknél gondolni kell rá, meg kell határozni a szérumszintet (4). Ha hyperammonaemia nem áll fenn, orális leucin tolerancia teszt elvégzésével pontosítható a diagnózis (18). Definitív diagnózis a GLUD1 gén szekvenálása után mondható ki (4).

Summary

Hyperinsulinism/hyperammonaemia (HI/HA) syndrome: first Hungarian case of a rare inherited metabolic disorder

Flóra Csapó, MD et al: 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

Introduction. Hyperinsulinism/hyperammonaemia (HI/HA) syndrome is a rare genetic disorder, the second most common cause of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy. De novo mutations account for 80% of the cases, the remaining 20% is showing a pattern of autosomal dominant transmission. HI/HA syndrome is caused by a gain of function mutation of the gene *GLUD1*, which encodes the enzyme called glutamate-dehydrogenase (GDH). This causes subsequent hyperinsulinaemic hypoglycaemia associated with hyperammonaemia.

Case report: We report a case of a 3,5 year old, somatomentally retarded boy with long medical history of hypoglycaemia and hyperammonaemia, who was diagnosed with HI/HA syndrome on the basis of laboratory tests and oral leucine provocation. After restriction of protein consumption and introduction of diazoxide treatment, hypoglycaemic episodes discontinued, the serum ammonia level is almost in the normal range. We confirmed the diagnosis by sequencing the *GLUD1* gene.

Conclusion: The quick recognition, diagnosis, and rapid onset of the treatment of the HI/HA syndrome is crucial, regarding the patient's somatic and mental development. In hyperinsulinaemic hypoglycaemia measuring of the serum ammonia level should always be considered.

KEYWORDS hypoglycaemia, hyperinsulinism, hyperammonaemia, *GLUD1* gene

Irodalom

1. Arnoux JB, et al: Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*, 2011; 6:63.
2. Rahman SA, Nessa A, Hussain K: Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocrinol*, 2015; 54(2):R119-29.
3. Dunne MJ, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev*, 2004; 84(1):239-75.
4. Correa-Giannella ML, et al: Hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamate dehydrogenase gene. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012; 56(8):485-9.
5. János S: Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok – ENDPEP-INFO. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012.
6. Daly LP, Osterhoudt KC, Weinzimer SA: Presenting features of idiopathic ketotic hypoglycemia. *J Emerg Med*, 2003; 25(1):39-43.
7. Weinzimer SA, et al: A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr*, 1997; 130(4):661-4.
8. Stanley CA, et al: Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med*, 1998; 338(19):1352-7.
9. Palladino AA, Stanley CA: The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2010; 11(3):171-8.
10. Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA: Hyperinsulinism in infancy and childhood: when an insulin level is not always enough. *Clin Chem*, 2008; 54(2):256-63.
11. Kelly A, et al: Acute insulin responses to leucine in children with the hyperinsulinism / hyperammonemia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86(8):3724-8.
12. Giurgea I, et al: Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res*, 2006; 66(6):289-96.
13. Hsu Y, et al: Protein-sensitive and fasting hypoglycemia in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Pediatr*, 2001; 138(3):383-9.
14. Stanley CA: Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab*, 2004; 81(Suppl 1):S45-51.
15. Panten U, et al: Control of insulin secretion by sulfonylureas, meglitinide and diazoxide in relation to their binding to the sulfonylurea receptor in pancreatic islets. *Biochem Pharmacol*, 1989; 38(8):1217-29.
16. Smith TJ, Stanley CA: Untangling the glutamate dehydrogenase allosteric nightmare. *Trends Biochem Sci*, 2008; 33(11):557-64.
17. Kelly A, Stanley PA: Congenital Hyperinsulinism Due to Activating Mutations of Glutamate Dehydrogenase: The Hyperinsulinism / Hyperammonemia Syndrome. Division of Endocrinology / Diabetes, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pa, USA 2012.
18. Kapoor RR, et al: Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome: novel mutations in the *GLUD1* gene and genotype-phenotype correlations. *Eur J Endocrinol*, 2009; 161(5):731-5.



Útravaló tudnivaló

- A hyperinsulinismus/hyperammonaemia szindróma egy ritka genetikai rendellenesség, mely az esetek 20%-ában autoszomális dominánsan öröklődik, 80%-ban pedig de novo mutáció következménye, a csecsemőkori hyperinsulinaemiás hypoglykaemia második leggyakoribb kóroka.
- Jellemzői a hyperinsulinaemiás hypoglykaemia, mely általában hyperammonaemiával társul.
- A diagnózisa tünetek mellett a laboratóriumi leletek (hypoglykaemia, hyperinsulinismus, hyperammonaemia), orális fehérjeterhelés alapján állítható fel. Definitív diagnózis a géndefektus igazolása után mondható ki.
- A hypoglykaemiás epizódok gyors és intenzív beavatkozást igényelnek a következményes neurológiai károsodások kivédése végett.

Tesztkérdések

1. Az alábbiak közül melyik gén mutációja felelős a HI/HA szindróma kialakulásáért?

- p53
- ABCC8
- GLUD1
- GCK
- HNF4A

2. Az alábbiak közül általában melyik eltérés nem jellemző hyperinsulinismus/hyperammonaemia szindrómában?

- hyperinsulinaemia
- hypoglykaemia
- hyperammonaemia
- convulsiók
- hyperkalaemia

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

TALLÓZÓ

A korai életkorban kezdődő gyermekkori vitiligo nagyobb kiterjedésű és progresszívebb lefolyású

Early-onset childhood vitiligo is associated with a more extensive and progressive course

Mu EW, Cohen BE and Orlov SJ. J Am Acad Dermatol 2015;73:467-70.

Harangi Ferenc dr.

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

A vitiligo prevalenciája világszerte 1–2%. Az esetek felében 20 éves kor előtt, negyedében 10 éves kor előtt kezdődik. A gyermekkori vitiligo a felnőttkorban kezdődővel szemben, általában szegmentális (dermatomás) elrendeződésű és csak ritkán társul autoimmun megbetegedéssel. A szerzők retrospektív módon értékelték 208 vitiligós gyermek klinikai adatait, akik 1990 és 2014 között jelentkeztek a New York University School of Medicine Bőrgyógyászati Klinikáján. 31 gyermek (15%) a korai-kezdetű (<3 év) csoportba és 177 (85%) a késői-kezdetű (3–18 év) csoportba tartozott, a nemi megoszlás tekintetében nem volt közöttük különbség (52% lány vs. 51% lány). A korai kezdetű csoportba tartozók vitiligos bőrtérülete nagyobb kiterjedésű volt (6,3% vs. 2,6%), és körükben nagyobb arányban fordult elő a test-

felszín 10%-át meghaladó kiterjedés (13% vs. 1%). A repigmentáció mértéke hasonló volt (60% vs. 56%) a két csoport tagjaiban. A tünetek fokális típusú megjelenése volt a leggyakoribb mindkét csoportban (42% vs. 41%), a korai kezdetű vitiligós gyermekekben a szegmentális megjelenés gyakoribb volt (42% vs. 31%), míg a generalizált forma a késői kezdetű vitiligós betegekben volt gyakoribb (16% vs. 28%). A korai kezdetűek csoportjában ritkábban észleltek halo-naevust (13% vs. 29%), az autoimmun megbetegedéssel való társulás hasonló volt (3% vs. 5%), az autoimmun megbetegedésre nézve pozitív családi anamnézis úgyszintén (29% vs. 24%), és az atopiás dermatitisszel való társulás tekintetében sem volt különbség (32% vs. 27%). A terápiás próbálkozások mindkét csoportban lokálisan alkalmazható készítményekkel történtek (szteroidok, calcineurin-inhibitorok, fototerápia), meglehetősen szerény eredménnyel, a betegek felében. Összefoglalásképpen hangsúlyozták, hogy a vitiligós gyermekek a bőrtünetektől eltekintve általában egészségesek, a vizsgált két csoport adatai között a lényegi különbség: a korai kezdetű vitiligós gyermekek csoportjában a bőrtünetek nagyobb testfelszínre való kiterjedése, a testfelszín 10%-át meghaladó kiterjedés nagyobb aránya és a tünetek jelentősebb mértékű progressziója. Más közleményeket idézve megállapították, hogy a felnőttkorban megjelenő vitiligo gyakrabban társul autoimmun megbetegedéssel (42% vs. 18%) és ritkábban atopiás betegséggel (0% vs. 5,7%). A 2011-ben megtartott konszenzus konferencián új klasszifikáció bevezetését javasolták, szegmentális és nem szegmentális vitiligo elnevezés formájában, ahol a nem szegmentális forma magában foglalja a korábban fokális és generalizált típusúnak nevezett formát is.



Gondolatok az evidenciák értelmezéséről egy nemzetközi szakmai ajánlás kapcsán

Kovács Ákos dr.

házi gyermekorvos, az MGYT Evidencia Bizottságának tagja

E-posta: akos.kovacs@gmail.com

Érdeklődéssel olvastam a *Gyermekegyógyászat* legutóbbi számában *Polgár Marianne* főorvosnő kitűnő referátumát az ételallergiák primer prevenciójával kapcsolatos legújabb európai ajánlásokról (1). A referátum kiválóan, jól érthetően és lényegre törően foglalja össze és értelmezi az EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) fenti témában készült 2014-es ajánlását (2). Gyakorló házi gyermekorvosként szeretnék ehhez a kitűnő közleményhez két apró megjegyzést fűzni.

Elsőként egy furcsának tűnő ellentmondásra szeretném felhívni a Tisztelt Olvasók figyelmét a referátumban. Bevallom, legelőször a fordító pongyolaságának tulajdonítottam a dolgot, ezért elolvastam az eredeti ajánlást is angol nyelven, az ellentmondás azonban ott is szembetűnő.

A referátum (és természetesen maga az eredeti ajánlás is) a hozzátáplálás időzítésével foglalkozó részben megemlíti, hogy 4 hónapos kor után tejalapú tápszer adása javasolt függetlenül az atópia-hajlamtól. A következő bekezdés azonban a magas allergén aktivitású élelmiszerek (tej, tojás, földimogyoró) bevezetését ugyancsak 4 hónapos korban javasolja. Az eredeti angol szöveg itt ugyan a magyar fordításnál kevésbé egyértelműen úgy fogalmaz, hogy 4 hónapos kor után a tehéntej, a tojás és földimogyoró expozíciót sem tiltani, sem támogatni nem javasolt.¹ Így is feltűnik azonban az eddigi mindennapi gyakorlatunktól alapvetően eltérő megállapítás: a tehéntej és a tyúktojás, (a földimogyoró nálunk kevésbé releváns) mint élelmiszer, 4 hónapos kortól történő bevezetésének engedélyezése (ha nem is direkt javaslat, ahogyan a magyar fordítás fogalmaz.)

Mindez nemcsak ellentmondani látszik az előző bekezdésben a tejalapú tápszerek adásának javas-

latával, de logikusan végiggondolva nem jelentene kevesebbet, mint a tápszerek használatának teljes feleslegessé válását 4 hónapos kor után. Ennek megfelelően ugyanis 4 hónapos kortól, akár a szoptatás kiegészítéseként a tojás mellett a normál tehéntej bevezetése sem ellenjavallt, tápszerre tehát lényegében nincs is szükség.

A mindennapi gyakorlat számára ez az ajánlás azt sugallja, hogy a gyermekorvos legfeljebb a „ha rám hallgat, azt tesz, amit akar” tanácsot adhatja a tanácsért hozzá forduló édesanyának, védőnőnek. Gyakorló házi gyermekorvosként nem vagyok arról meggyőződve, hogy vajon a glutén bevezetésével kapcsolatos tiszavirág életű szemléletváltást most egy, a tehéntej és a tojás korai bevezetésével kapcsolatos kissé agnosztikus-nihilista hangulatú vélemény propagálásával folytatva táplálási tanácsainkat, vajon megerősíthetjük-e a szülők, védőnők részéről a gyermekorvosba vetett bizalmat.

Az ajánlás azzal indokolja a fenti megállapítást, hogy jelenleg nem áll rendelkezésünkre megfelelő szintű evidencia a magas allergéntartalmú élelmiszerek bevezetésének idejével kapcsolatban. A bizonyítékokra alapozott orvoslás definíciója szerint azonban a hozzáférhető legjobb tudományos bizonyítékokat minden esetben csakis az eddig összegyűlt klinikai tudásunkkal és szakértelmünkkel összevetve, valamint az adott beteg egyedi, egyéni problémájára alkalmazva kell felhasználnunk. A szakirodalomban már-már elcsépelet hasonlattal élve, az hogy nincs randomizált klinikai vizsgálati eredményekre alapozott magas szintű ajánlás az ejtőernyő használatának protektív hatásával kapcsolatban a magasból ugrást követő földet érés okozta mortalitás rizikójának csökkentését illetően, önmagában még nem indokolja, hogy változtatva évszázados szokásainkon, ne tanácsoljuk többé az ejtőernyő kinyitását ugrás közben (3). Az egy-egy újabb ajánlás megjelenését követő villámgyors 180 fokos szemléletváltás ugyanígy, nem biztos, hogy mindig célravezető. Csak remélni tudom, hogy tudományos evidenciák híján a következő nemzetközi ajánlás nem a feles tejhez, a riznyákhoz és a lisztleveshez történő visszatérést fogja javasolni, és addig is várom a hazai gyer-

¹ „...for primary prevention, we recommend no withholding or encouraging of exposure to ‘highly allergenic’ foods such as cow’s milk, hen’s egg, and peanuts irrespective of atopic heredity, once weaning has commenced.”

mek-gasztroenterológus szakemberek, illetve grémiumok nálamnál nyilván sokkal inkább hozzáértő és megbízható véleményét ebben a kérdésben. Az eredeti EAACI közlemény olvasásakor egy másik érdekességre is felfigyeltem. Az angol szöveg a korábbi „hypoallergenic formula” helyett mindenhol a „documented hypoallergenic formula” kifejezést alkalmazza az ún. „HA” tápszerek említésekor. Ez feltehetően összefügg azzal, hogy az elmúlt időszakban olyan elemzések láttak napvilágot, ahol a különböző gyártótól származó „HA” feliratot viselő dobozokban forgalmazott tápszerekkel készült vizsgálatok eredményeit pl. az allergiás betegségek prevenciójában egy kalap alá véve igyekeztek ezek hatékonyságát vagy hatástalanságát elemezni (4).

Ez jellemzően a metaanalízisek egyik leggyakoribb, az evvel foglalkozó szakirodalomban jól ismert hibájára, az ún. „almák és narancsok” összemérhetőségének problémára hívja fel a figyelmet (5). Amikor egy klinikai vizsgálat során egy adott gyógyszer bizonyos dózisban történő alkalmazását vizsgáljuk, akkor egyértelmű, hogy ugyanazt a hatóanyagú szert ugyanabban a koncentrációban tar-

talmazó, de más fantáziánéven forgalmazott gyógyszertől is ugyanazt a biológiai hatást várjuk el.

Ez a „HA” tápszerek esetében nem így van, itt nincs generikum és originális készítmény. A tápszerek ugyanis nem gyógyszerek, hanem élelmiszerek, hatásági szabályozásuk a bioekvivalencia kérdésében sokkal engedékenyebb, mint a gyógyszereké. A „HA” jelzés egy nemzetközi megállapodás a hidrolizált fehérjéket tartalmazó tápszerek jelzésére. Itt azonban az egyetlen követelmény a gyártás folyamán, hogy a fehérje hidrolizátum túlnyomó többségben csak bizonyos molekulatömegnél kisebb (részleges hidrolizátumoknál pl. 5 kDa-nál kisebb) peptideket tartalmazzon. Emellett azonban a különböző „HA” jelzésű termékek minőségi és mennyiségi összetétele annyira heterogén lehet, hogy ez alapvetően befolyásolhatja hatékonyságukat egyes betegségek megelőzésében, illetve kezelésében.

A most 15 éves utánkövetést megért, több mint 2200 újszülött bevonásával végzett prospektív, randomizált, kettős vak GINI study bebizonyította,

Akár 53%-kal kisebb kockázat az atópiás dermatitis kialakulására²



Nestlé
BEBA
OPTIPRO

**Bizonyítottan hatékony
allergia prevenció^{1, 2, 3}**

IGAZOLÁS

„A Nestlé részleges fehérje hidrolizátumának hatékonysága az atópiás dermatitis megelőzésében a legmagasabb, „A-szintű” evidenciákkal/meta-analízissel igazolt.”
Magyar Gyermekorvosok Társasága

Evidencia szintű védelem atópiás dermatitisz ellen



www.nestlebaba.hu
www.facebook.com/nestlebaba

Nestlé
BEBA

¹ Alexander et al: Partially Hydrolyzed 100% Whey Protein Infant Formula and Reduced Risk of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis. JPN 2010; Vol 50, No 4

² 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

³ A. v. Berg et al: Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). J Allergy Clin Immunol 2008;121:1442-7

Fontos figyelmeztetés: A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. A legegészségesebb táplálási mód a szoptatás. Hirdetés egészségügyi szakemberek számára. Nestlé Hungária Kft. 2016 június.

hogy sem a hidrolizálás mértéke (részleges vs. extenzív), sem az alapvető fehérje minősége (savó vs. kazein) nem prediktív az adott tápszer allergia prevenció hatásának tekintetében (6). (Lásd az Allergiás betegségek manifesztációja 15 évvel a hidrolizált tápszerekkel történő korai intervenciót követően – 15 éves a GINI study – Tallózó rovat, 254. oldal, a szerk.)

Amint ezt egy nemrégiben publikált tömegspektrometriás méréseken alapuló vizsgálat pontosan leírja, az individuális gyártási technológiának köszönhetően a kereskedelmi forgalomba kerülő egyes fehérjehidrolizátumok egymástól eltérő, egyedi és speciális peptid profillal rendelkeznek, ami nyilván eltérő élettani hatásukban is megnyilvánul (7).

Ezt felismerve az Európai Unió Élelmiszezbiztonsági Hatósága (EFSA) egy 2015 szeptemberében megjelent rendeletében előírja, hogy minden egyes fehérjehidrolizátum klinikai hatékonyságát klini-

kai vizsgálatokkal kell igazolni. A Hatóság megállapítja, hogy a jövőben „minden egyes, fehérjehidrolizátumot tartalmazó tápszer biztonságosságát és alkalmasságát klinikai értékelés révén kell megállapítani, és hogy eddig mindössze egy, részlegesen hidrolizált tejsavófehérjét tartalmazó tápszer kapott pozitív értékelést. A Hatóság azt is megállapította, hogy klinikai vizsgálatok szükségesek annak igazolásához, hogy egy bizonyos tápszer csökkenti-e, és ha igen, milyen mértékben csökkenti az allergia rövid és hosszú távú klinikai megnyilvánulásának kockázatát a nem szoptatott, veszélyeztetett csecsemőkben” (8).

Ehhez alkalmazkodva az újabb klinikai ajánlások is egyre gyakrabban a „dokumentáltan hipoallergén” kifejezést alkalmazzák. Ha valóban hűen akarjuk követni a nemzetközi trendeket, ezeket az „apróságokat” nekünk is érdemes figyelembe vennünk, a tudományos közleményekben és a mindennapi klinikai gyakorlatban egyaránt.

Irodalom

1. Polgár M: Az allergiás betegségek megelőzésének lehetőségei a legújabb ajánlások alapján. Az első 1000 nap jelentősége. Gyermekgyógyászat 2016; 67:184-185.
2. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. on behalf of EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69:590-601.
3. Smith GS, Pell JP: Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2003; 327:1459.
4. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al: Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 352: i974
5. Moayyedi, P: Meta-analysis: Can We Mix Apples and Oranges? American Journal of Gastroenterology 2004; 99:2297-2301.
6. von Berg A, Koletzko S, Grühl A, et al. for the German Infant Nutritional Intervention Study Group: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: The German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003; 111:533-540.
7. Lambers TT, Gloerich J, van Hoffen E et al: Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. Food Science & Nutrition 2015; 3:81.
8. Az Európai Bizottság (EU) 2016/127 sz. rendelete az anyatej-helyettesítő és az anyatej-kiegészítő tápszerekre vonatkozó különös összetételi és tájékoztatói követelmények, valamint a csecsemők és kisgyermekek táplálásával kapcsolatos információkra vonatkozó követelmények tekintetében való kiegészítéséről. Az Európai Unió Hivatalos Lapja 2016.2.2; L 25/1 No. 21. bekezdés

Minden szülőnek elengedhetetlen segítség a mindennapokban!



„A felnőttek mindent előre tudnak. Azt is, hogy leesem onnan, azt is, hogy összetöröm, azt is, hogy felgyújtom, azt is, hogy kiöntöm, azt is, hogy megfázom, azt is, hogy tönkreteszem, és azt is, hogy nem lesz ennek jó vége.”

– írta Janikovszky Éva.

De vajon tudják-e, ha mindez bekövetkezik, mit tegyenek?

A Cseh Áron, Krivácsy Péter és Szabó Attila szerkesztésében megjelent **Mit tegyek, ha beteg a gyermekem?** című könyv segít eldönteni, hogy betegség, baleset esetén mekkora a baj, kell-e szakemberhez fordulni. Praktikus tanácsok, útmutatók beteg gyermekünk otthoni ellátásával kapcsolatban.



Megvásárolható könyvesboltjainkban vagy megrendelhető a www.semmelweiskiado.hu weboldalon



TALLÓZÓ

Allergiás betegségek manifesztációja 15 évvel a hidrolizált tápszerekkel történő korai intervenciót követően – 15 éves a GINI study

1. von Berg A, Koletzko S, Grübl A, et al. for the German Infant Nutritional Intervention Study Group: The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: a randomized double-blind trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111: 533–540.
2. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, et al. for the GINIplus study group: Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy* 2016; 71: 210–219.

Kovács Ákos dr.

házi gyermekorvos

E-posta: akos.kovacs@gmail.com

Az ún. GINI (German Infant Nutritional Intervention) study 15 éves utánkövetésének eredményeit publikálta az Andrea von Berg vezette német orvoscsoport. Ennek kapcsán, a jobb érthetőség végett először röviden összefoglaljuk az eredeti közleményt (1), majd ismertetjük a 15 éves utánkövetés eredményeit is (2).

A 15 éve elindított GINI study a táplálékallergiák prevenciójának területén az egyik legnagyobb esetszámmal és a német precizításra jellemző magas szintű metodikai szigorúsággal tervezett és kivitelezett, prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak intervenció vizsgálat volt, amelyet nem tápszercégek, hanem a német állam szponzorált.

A vizsgálat 15 évvel ezelőtt 2252 olyan újszülött bevonásával indult, akik családi anamnézisében legalább az egyik szülőnél allergiás betegség szerepelt. Ezeket az újszülötteket megszületésükkor véletlen módon négy csoportba osztották. Az édesanyákat bízatták a szoptatásra, de amennyiben az első 6 hónap során tápszeres kiegészítésre volt szükség, ehhez a csoportbeosztás szerint kódolt, de azonos csomagolású és küllemű csecsemőtápszert kaptak. Sem a szülők, sem a vizsgálatban résztvevő orvosok, gondozók nem ismerték az alkalmazott tápszer típusát. A négy csoportot egy ha-

gyományos tehéntej alapú (Nutrilon Premium), egy részlegesen hidrolizált savó alapú (Nestlé BEBA HA), egy extenzíven hidrolizált savó alapú (Hipp HA) és egy laktózmentes, extenzíven hidrolizált, kazein alapú (Nutramigen, Mead Johnson)¹ csecsemőtápszer képezte. A vizsgálat folyamán az egyes csoportokban előforduló allergiás manifesztációk (atopiás dermatitis, urticaria, illetve gastrointestinalis manifesztációjú táplálékallergia) előfordulásának gyakoriságát hasonlították össze. A szülők táplálási naplót vezettek, amelyet rendszeresen ellenőriztek a minimum 4, maximum 6 hónapos életkorig tartó intervenció periódus során. Az ebben az időszakban kizárólag anyatejjel táplált, illetve a vizsgálati csoportnak megfelelő tápszeren kívül más táplálékot is kapott csecsemők adatait nem számították be a végleges vizsgálati eredmények közé, így egy éves korra összesen 988 páciens maradt a négy vizsgálati csoportban. Ez utóbbi populáció adatai („per protocol” analízis, n=988) és a teljes randomizált populáció adatai („intention to treat” analízis, n=2252) külön – külön is számításra, illetve közlésre kerültek.

A vizsgálat egyik legfontosabb konkúziója 15 évvel ezelőtt az volt, hogy az élet első 4 hónapjában hagyományos tejalapú tápszer helyett bizonyos fajta hidrolizált tápszerrel történő kiegészítő táplálás csökkenti az allergiás manifesztációk, különösen az atopiás dermatitis későbbi rizikóját. Az allergiás manifesztációk teljes számát tekintve egy éves korban szignifikáns csökkenés volt észlelhető az extenzíven hidrolizált kazein alapú tápszerrel tápláltak között a hagyományos tejalapú tápszerrel táplált csoporthoz képest.

A parciálisan hidrolizált savó alapú tápszerrel történő korai intervenció is több tekintetben hatásosnak bizonyult. Ez, és az extenzíven hidrolizált kazein alapú tápszerrel történt intervenció egyaránt több mint 50%-kal csökkentette az atopiás dermatitis gyakoriságát a hagyományos tejalapú tápszerhez képest. Érdekes módon az extenzíven hidrolizált savó alapú tápszernek nem volt semmilyen preventív hatása.

A vizsgálatban részt vett csecsemők 15 éves utánkövetése során ennek a korai intervenciónak a későbbi allergiás manifesztációk előfordulására gyakorolt hosszú távú preventív hatását vizsgálták. Rendszeres utánvizsgálatok történtek, amelyek során az asthma, az allergiás nátha, az ekcéma és a spec. IgE értékekre alapozott szenzitizáció kumulatív incidenciáját és prevalenciáját követték az eredeti négy intervenció csoportban. A születé-

¹ Magyarországon nincs forgalomban.



sükkor randomizált páciensek 66%-át sikerült a 15 éves periódus alatt maradéktalanul ellenőrizni.

Az eredmények azt mutatják, hogy az asztma prevalenciája 11 és 15 éves életkor között az csecsemőkorban extenzíven hidrolizált kazein alapú tápszert kapott gyermekeknél jelentős csökkent a hagyományos tejalapú tápszert kapott csoporthoz képest (OR: 0,49; 95% CI: 0.26–0.89), amely adat spirometriás eredményekkel is alátámasztható. Ugyancsak szignifikáns és az évek során konzisztens a különbség az allergiás nátha, és az ekcéma kumulatív incidenciájának tekintetében.

A részlegesen hidrolizált készítménnyel tápláltak csoportjában az eredmények nem annyira látványosak, mint az előző csoportban. Az ekcéma és az allergiás nátha incidenciája tekintetében azonban itt is szignifikáns csökkenés volt észlelhető a hagyományos tehéntejjel pótolta csoporthoz képest (OR: 0,67; 95% CI: 0,47-0,95 az ekcéma, illetve OR: 0,75; 95% CI: 0,59-0,96 az allergiás nátha esetében).

Konzekvensen a 15 évvel ezelőtti eredményekkel, a savó alapú, extenzíven hidrolizált tápszernek semmilyen vizsgált paraméter tekintetében nem volt szignifikáns protektív hatása. Egyik csoport-

ban sem lehetett az allergiás szenzitizáció előfordulására gyakorolt hatást kimutatni.

A szerzők konklúziója szerint a családi anamnézis alapján magas allergiakockázatúnak minősített újszülöttek korai, hidrolizált fehérjét tartalmazó csecsemőtápszerrel történő intervenciójának késői protektív hatása az egyes allergiás manifesztációk tekintetében változó mértékű. Bár a különböző összetételű tápszerek preventív hatása eltérő, sem a hidrolízis molekulatömeg szerinti mértéke (részleges vs. extenzív) sem a tápszerben lévő fehérjeforrás (savó vs. kazein) nem tekinthető prediktívnek a prevenció mértékét, hatásfokát illetően. A szerzők ezt azzal magyarázzák, hogy a hidrolizálási folyamatot követően egy adott tápszerben maradó potenciónalisán allergén epitópok száma korántsem annyira az eredeti fehérje típusától, vagy a hidrolizálás mértékétől függ, sokkal inkább magától a gyártási technológia mikéntjének részleteitől. Az individuális gyártási eljárásnak köszönhetően a kereskedelmi forgalomba kerülő egyes fehérje-hidrolizátumok egyedi és speciális peptid profillal rendelkeznek, ami biológiai funkciójukat, így feltehetően allergia prevenció hatásukat is alapvetően meghatározza.

TALLÓZÓ

MRCP vagy ERCP? Melyik a jobb választás a gyermekkori krónikus pancreatitis értékeléséhez?

MRCP Versus ERCP in the Evaluation of Chronic Pancreatitis in Children: Which Is the Better Choice?

Kolodziejczyk E, Jurkiewicz E, Pertkiewicz J, Wejnarska K, Dadalski M, Kierkus J, Woynarowski M, Ryzko J, Oracz G. *Pancreas*. 2016 Apr 21. PMID: 27101572

Juhász Márk Félix

E-posta: flixjuhsz@gmail.com

Az elmúlt évtizedben a mágneses rezonancia cholangiopancreatographia (MRCP) fokozatosan átvette az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) helyét a pancreas és epeutak anatómiájának vizualizálásában azon felnőtt pácienseknél, ahol a terápiás intervenció valószínűsége alacsony. Ennek az az oka, hogy az MRCP-vel szemben az ERCP invazív, emellett szükségessé teszi sugárzás és kontrasztanyag alkalmazását, feleslegesen drága terápiás beavatkozást előreláthatóan nem igénylő esetek értékeléséhez, és a szövődmények kis, de szignifikáns kockázatát hordozza magában (ezek közül a post-ERCP pancreatitis a leggyakoribb).

Azonban kevésbé meghatározott az MRCP szerepe a gyermekkori pancreas patológia és anatómiai anomáliák értékelésében, emellett kevés tanulmány foglalkozik aktuálisan az MRCP és a direkt technikák komparatív analízisével.

A megnevezett 2016-os tanulmány 48 gyermeket vizsgált az MRCP diagnosztikus pontosságának meghatározása céljából – gyermekkori krónikus pancreatitis (CP)-specifikus változásokban. A 48 gyerekből 48-ról készült MRCP, 41-ről ERCP (7-nél sikertelen a pancreatikus kanalizáció komplexitása miatt), klinikai (hasfájás, hányás, súlyvesztés), laboratóriumi (emelkedett szérumlipáz és -amilázszint, abnormális 72 órás székleltzsr-kvantifikáció) és ultrahangos indikációk után. Az MRCP szenzitivitása 77,1%-nak, specificitása 50%-nak bizonyult, ami a felnőtt tanulmányokhoz képest (amikhez érdemes viszonyítani, hiszen a felnőtt cohortban a MRCP a diagnosztikai gold standard) több mint kielégítő. Azonban kiemelendő, hogy MRCP-vel csak 3 alkalommal sikerült kimutatni pancreas divisumot (PD) (ami a leggyakoribb pancreas érintő anatómiai rendellenesség és CP-szempontról is fontos) a később ERCP-vel igazolt 14-ből.

Saját adataik értékelése és hasonló témában folytatott tanulmányok metaanalízise után E. Kolodziejczyk és mtsai szerint az MRCP hasznos, az esetek nagy százalékában ERCP-vel ekvivalens diagnosztikus szempontból, így a terápiás intervenciót előreláthatóan nem igénylő eseteknél első választás kell legyen. Az MRCP hasznos azonban kicsi a gyanított PD-s gyermekeknél.

A probiotikumok antibiotikum-rezisztenciájának szerepe az antibiotikum-asszociált gastrointestinalis mellékhatások megelőzésében

The role of probiotics' antibiotic resistance in the prevention of antibiotic associated gastrointestinal side effects

Karoliny Anna dr. gyermekgasztroenterológus
Heim Pál Gyermekkórház (Igazgató: Nagy Anikó dr.)
E-posta: karoliny.panka@gmail.com

Az antibiotikum-asszociált hasmenés (AAH) az antibiotikum-használat leggyakoribb gastrointestinalis mellékhatása, mely késlelteti az alapbetegség gyógyulását, veszélyezteti a terápiahűséget, növeli a mortalitást és az egészségügyi kiadásokat. Egyes probiotikus törzsek használata bizonyítottan csökkenti a mellékhatások kialakulásának kockázatát: a megfelelő törzs kiválasztásánál a hatásosság, biztonságosság mellett figyelembe kell venni az adott törzs antibiotikum-rezisztencia profilját is.

Az antibiotikumok az egész világon a leggyakrabban felírt gyógyszerek közé tartoznak. Használatuk következtében kialakult mellékhatások szerepe azonban alábecsült, pedig a mellékhatások kialakulása szövődmények kialakulásához vezethet, növelve a mortalitást és az egészségügyi költségeket. Az antibiotikum-asszociált mellékhatások közül az allergiás reakciók után a gastrointestinalis tünetek előfordulása a leggyakoribb: a hasmenés, hányás, székrekedés, haspuffadás közül valamely tünet az antibiotikum használók 5–22%-nál jelentkezik (1). A fenti tünetek kialakulásáért az antibiotikum direkt toxikus hatásán kívül leginkább a dysbiosis felelős, mely a normál bélflóra károsodásának következtében alakulhat ki, ezzel téve lehetővé az antibiotikum-rezisztens patogén törzsek elszaporodását (2).

Probiotikum használatával a mellékhatások incidenciája csökkenthető. Johnston és munkatársai (3) a Cochrane adatbázisban található, összesen 3432 beteg adatait feldolgozó 16 metaanalízis alapján a probiotikumok használatát az AAH megelőzésében hatásosnak tartják, azonban megállapításuk szerint a hatásosság függ a pontos dózistól és a törzsek egyedi jellegzetességeitől (4). A probiotikum a bélflóra egyensúlyának visszaállítását többféle hatásmechanizmussal segíti elő: kompetíció alakul ki a nutriensekért és az élőhelyért, az adott törzsre jellemző anyagok termelése (pl. organikus savak, hidrogén-peroxid, reuterin) toxikus hatású a patogénnel szemben.

Ebben az indikációban kiemelten fontos szerep jut a probiotikus törzs antibiotikum-rezisztencia profiljának is: amennyiben az alkalmazott törzs az adott antibiotikumra rezisztens, hatásossága növekszik; hozzájárul a dysbiosis megelőzéséhez, ezzel csökkenti a kellemetlen mellékhatások előfordulását, javítja a compliance-t. A probiotikumok antibiotikumokkal szembeni rezisztenciája törzsspecifikus, az adott készítményre jellemző. A különböző készítmények antibiotikum-rezisztenciájáról azonban kevés adatunk van, csak néhány törzsről rendelkezünk pontos információval (1. táblázat). Ismert, hogy a Bifidobacteriumok és a Lactobacillusok általánosságban érzékenyek a penicillinekre, a *L. reuteri* DSM 17938 azonban egyedülálló intrinszc rezisztenciával rendelkezik, mely a gyermekgyógyászati antibiotikum-használatot tekintve igen előnyös. A hatásosság mellett lényeges kérdés a biztonság is: azon törzsek használata javasolt, ahol az antibiotikum-rezisztencia transzfer a patogén törzsek felé nem lehetséges.

Az antibiotikum-asszociált gastrointestinalis mellékhatások incidenciáját egyes probiotikumok használata csökkenti. Az ideális probiotikum hatásos az adott indikációban, és nem transzferálható rezisztenciával rendelkezik az alapbetegségben használt antibiotikumra, így használata biztonságos és hatékony (5). A *L. reuteri* DSM 17938 egyedülállóan rezisztens a penicillinekkel szemben.

Irodalom

1. Wistrom J. et al: frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients: a prospectiv study. J Antimicrob Chemoter. 2001; 47:43-50.
2. Morgun et al: Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. Gut 2015; 64:1732-1743 doi:10.1136/gutjnl-2014-308820
3. Johnston BC1 et al: Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub3
4. Saccharomices boulardi, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus reuteri Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11) Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Johnston BC1, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH.
5. Drago L, et al: In vitro selection and transferability of antibiotic resistance in the probiotic strain Lactobacillus reuteri DSM 17938. J Chemother. 2011; 23:371-373.

1. táblázat: Probiotikumok antibiotikum rezisztenciája

	Penicillin	Fluorokinolon	Sumetrolim	Vancomycin	Aminoglikozid	Makrolidek	Tetraciklin	Chlor-amphenicol
Bifidobacteriumok	É	R	változó	változó	R	É	változó	É
Lactobacillusok	É	R	R	R	változó	változó	változó	É
<i>L. reuteri</i> DSM 17938	R	R	R	R	változó	É	R	É
<i>L. rhamnosus</i> GG	É	M	R	R	R	É	É	É
<i>B. clausii</i>	É	?(É)	?(É)	?(É)	változó	?(É)	?(É)	változó

Beszámoló a Pediatric Gastroenterology Hepatobiliary Transplant & Nutrition (PGHTNCON) 2016. évi kongresszusáról

Kövér Anna dr.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs (igazgató: Decsi Tamás dr.)

E-posta: koveranna@gmail.com

2016. 02.11 és 14. között került megrendezésre első és egyben hagyományteremtő jelleggel Jaipurban, Indiában, a NIMS magánegyetem szervezésében a Pediatric Gastroenterology Hepatobiliary, Transplant & Nutrition szervezetének világkongresszusa. 6 kontinens 100 országának 300 külföldi és 1000 indiai résztvevője képviseltette magát, Rádzsasztán állam fővárosában, az észak-nyugat indiai Pink cityben. A konferencia a pelnáris üléseket követően 6 paralell szekcióban folyt, ahol egy áttekintő előadás után a témához csatlakozó tudományos előadások hangzottak el. 50 szimpózium (ebből 8 fiatal kutatók részére) került lebonyolításra a gyakorló gyermekorvosok, köztük a szakma nemzetközi kiválóságai által, gyermekgyógyászati gasztroenterológia hepatológia, transzplantológiai és táplálkozás tudományi témakörben. A poszter szekcióban szigorú előszelekciót követően 50 tudományos munka került bemutatásra.

Magyarországot, és egyben a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikáját Dr. Molnár Dénes Professzor Úr (meghívott előadó és a nemzetközi tanácsadó bizottság tagja) és e sorok írója képviselte. Molnár Professzor Úr a gyermekkori elhízás problematikájának kihívásairól tartott előadást „Global challenges of childhood obesity and related diseases” címmel, jómagam pedig poszterbemutatásra kaptam lehetőséget.

A rendezvény során volt alkalmunk bepillantást nyerni a gazdag indiai kultúrába. A színes, hangos és ízletes programokról a szervezők alaposan gondoskodtak, mint ahogy arról is, hogy egy pillanatra se maradjunk víz vagy kísérő nélkül. Az egyetem hallgatóinak garmadája vette körül a konferencia résztvevőit, és igyekeztek percenként meggyőződni komfortérzetünkről, miközben próbáltak az egészségesnél kicsit talán magasabb szérumkoffein-szintet biztosítani mindnyájunk szervezetében.



A konferencia helyszíne, NIMS University Jaipur (Forrás: a szervezők)



Jaipur: Hawa Mahal (Szelek Palotája)



Életkép



Szent Tehén



A konferenciának a Jaipur külvárosában fekvő NIMS University adott helyet, amely a résztvevők szálláshelyétől mintegy kb. 50 km-nyi, azaz másfél órányi útra volt található. Ez a napi nagyjából 3 óra út bőven adott lehetőséget India társadalmi szélsőségeibe való bepillantásra, valamint házi- és szabadon élő állatainak tanulmányozására. Nyomort és luxust csak méterek választottak el egymástól. A paloták kerítései előtt nagy halmokban álló szemében gyerekek és az utca állatai (malacok, tehenek, kutyák) egyaránt találtak maguknak szórakozást.

A helyi közlekedési szokások is egyedülállóak voltak, 3 sávú utakon 6 sávban közlekedtek párhuzamosan autók, buszok, motorok, 3 kerekű taxik, tevék és elefántok, természetesen a bal oldali közlekedés szerint. Szabályszerűség a haladásban nem nagyon volt felfedezhető, legalábbis európai szemmel. Ha életben akarsz maradni, dudálj! Bármit is jelentsen a dudaszó.

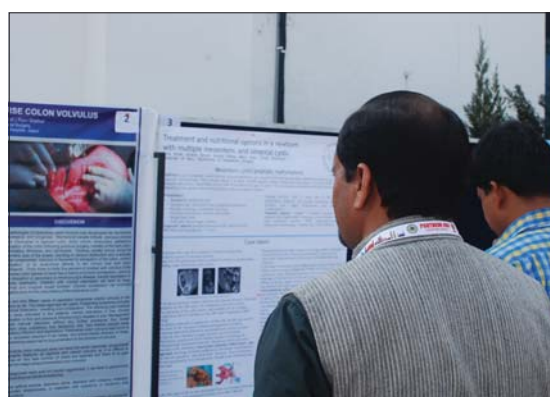
Az indiai étkezési szokásokról kiderült, hogy az ország lakóinak 90%-a vegetáriánus, tekintve, hogy tehén és disznóhúst nem esznek, a csirkét pedig az átlag ember ritkán engedheti meg magának. Így maradnak a zöldségek, azok viszont minden lehetséges formában, állaggal és színben. Ételeikben a közös nevezőt a csípősség képezi. A rendezvény során naponta két meleg étkezést biztosítottak a szervezők, étellel roskadásig megrakott pultok várták az éhes, de főleg merész és vállalkozó szellemű résztvevőket. Az igazsághoz persze hozzátartozik, hogy prekoncepcióinkkal ellentétben a gasztrointesztinunk megkímélt maradt.

Az életre szóló élményeken túl két megtisztelő címmel is gazdagabban térhettünk haza. Molnár Dénes Professor Úr elnyerte a szervezők által alapított International *Life Time Achievement díjat*, tisztelegve ezzel több, mint 40 éves munkássága előtt. Annak köszönhetően pedig, hogy az életművükkel példát állító nagy emberek között a fiatalok biztatására is külön hangsúlyt fektettek, magam a Young Scientist Award legjobb poszteréért járó plakettet és szobrocskát hozhattam haza a bőröndömben, a „*Treatment and nutritional options in a newborn with multiple mesenteric and omental cysts*” címmel bemutatott esetemért.

Összességében egy hatalmas és nagyon vendégszerető ország izgalmas életéből tapasztalhattunk egy szippantást. Ezúton köszönöm a szervezőknek, hogy részt vehettem ezen a nem mindig döccenőmentes, de annál nagyobb lelkesedéssel létrehozott eseményen! Valamint köszönöm Édesanyámnak, Dr. Garamszegi Mária gasztroenterológusnak, hogy felhívta a figyelmemet erre a talán soha vissza nem térő lehetőségre, és elkísért akár a világ végére is.



Molnár Dénes rofesszor r a díjátadó ceremónián (Forrás: a szervezők)



Poszter szekció



Young Scientist Award

Gulácsy álmai

Gulácsy Lajos (1882-1932) festőművész kiállítása, KOGART Kiállítások Tihany (2016. július 21. – október 9.)

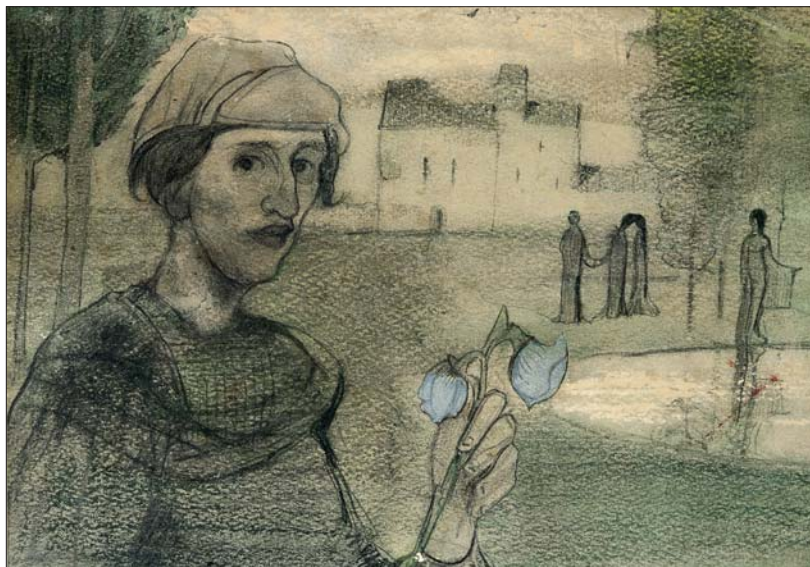
A Kovács Gábor Művészeti Alapítvány *Gulácsy álmai* címen rendezi meg új kiállítását Tihanyban, ahol Gulácsy Lajos (1882-1932) festőművész életművének egy intimebb oldala kerül bemutatásra művészetének egy delikát minőségű válogatásán keresztül. A kamaratárlat munkásságának olyan jellegzetes témáira és motívumaira fókuszál, mint a kertek, a középkori, reneszánsz és rokokó jelenetek, a női portrék, valamint a szerepjátékos önarcképek és Na'Conxypan mesevilága. A varázslatos hangulatú helyszín, Tihany különösen alkalmas Gulácsy poétikus világának megidézéséhez ódon, középkori falakkal, kanyargós utcáival, ég és víz között lebegő panorámájával, visszhangot verő barlangjaival és csendjével.

Marosvölgyi Gábor

művészettörténész,
Kovács Gábor Művészeti Alapítvány
E-posta: margabor75@gmail.com

A csodagyerekként induló fiú pályája elején a szecessziós szimbolizmusból és az angolszász fantáziát itáliai reneszánsz köntösbe öltöztető preraffaelita eszményekből merít (pl. *Nő rózsával*, 1904). Általuk fedezi fel menedékét és művészi életformájának legmegfelelőbb közegét, Itáliát, valamint a száműzöttségében rokonnak érzett Dante alteregó-alakját (*Elhangzott dal régi fényről, szerelemről*, 1904). Korán kialakul jellegzetes motívum- és témavilága, melyben a nőalakoknak jut a legfontosabb szerep. Az ő szerelmes alakjuk dereng fel a múltból, az ő asztrális jelenlétük változtatja kertté a világot. Pályája során a reneszánsz mellett egyaránt sokat merít a németalföldi barokk mesterektől (pl. *Isac Van Ostade*) vagy a rokokó művészetéből is (pl. *Antoine Watteau*).

A múlt ígérete azonban nem pusztán idézet. Nem másolja, hanem újratekinti, sőt újraéli a reneszánsz artiztikumát, hiszen szívesen öltötte magára e letűnt korszakok jelmezeit. Viszonya a történelemhez elsősorban intuitív, ő maga műveit „történelmi intimitások”-nak nevezte, melyekben éppoly fontos szerepe van a leplezésnek, mint a leleplezésnek, mondhatni erotikus jellegűek. Szinte



Gulácsy Lajos: Reneszánsz ruhás önarckép virággal, 1903, vegyes technika, Székesfehérvár, Városi Képtár- Deák Gyűjtemény



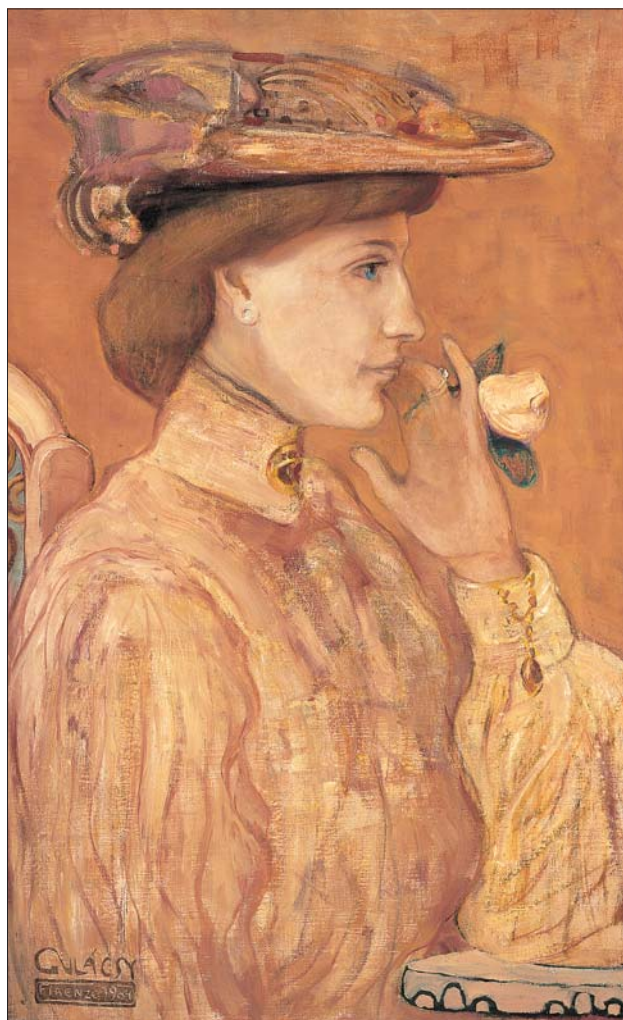
Gulácsy Lajos: Elhangzott dal régi fényről, szerelemről, 1904, olaj, vászon, Miskolc, Herman Ottó Múzeum



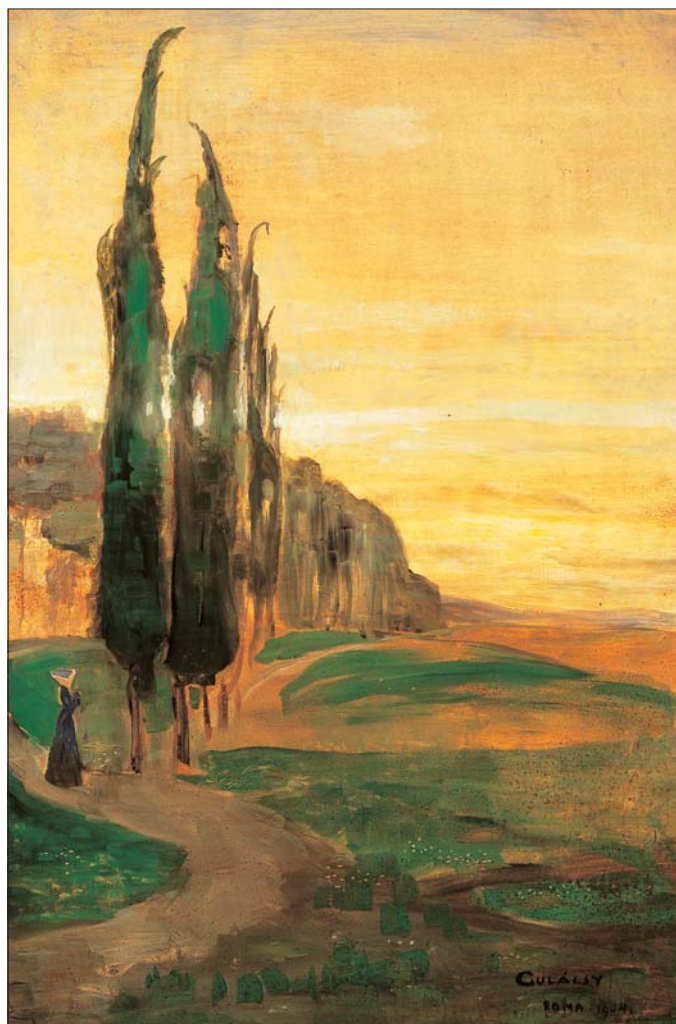
fetisiztikus rajongása a személyes történettel rendelkező tárgyak és helyszínek iránt mutatja legjobban, hogy mit is keresett Gulácsy a múltban. Elsősorban narratívát álmához, szerelmes, tragikus és heroikus történeteket, melyekbe aztán saját magát helyezhette (pl. *Reneszánsz ruhás önarckép virággal*, 1903), hogy általuk színesebben élje meg a valóságot.

Gulácsy Lajos életműve nem elszigetelt jelenség, bármennyire perifériára szorult is egzisztenciálisan. Rendkívül alkalmas arra, hogy fókuszpontként szolgáljon a századforduló és a századelő megis-

meréséhez, mivel alakja egyszerre jellegzetes példája a termékeny múltba fordulásnak, ugyanakkor előre is mutat a látomásos, víziós festészeti irányzatok felé. Témavilágában korának esztétizmusát, dekadenciáját, kultuszait és félelmeit tükrözi, Na'Conxypan világának megteremtésével pedig a magánmitológiák költészetét példázza. Bátran állíthatjuk, hogy művészi törekvéseivel a modern magyar festészetnek a posztimpresszionista és az avantgárd hagyományok mellett egy új vonulatát teremtette meg, melynek gyökerei a reneszánsz szecessziós interpretációjából erednek, ágai pedig a látomásos szürrealizmusig érnek.



Gulácsy Lajos: Nő rózsával, 1904, olaj, vászon, Kovács Gábor Gyűjtemény



Gulácsy Lajos: Itáliai táj, 1904, olaj, karton, Kovács Gábor Gyűjtemény