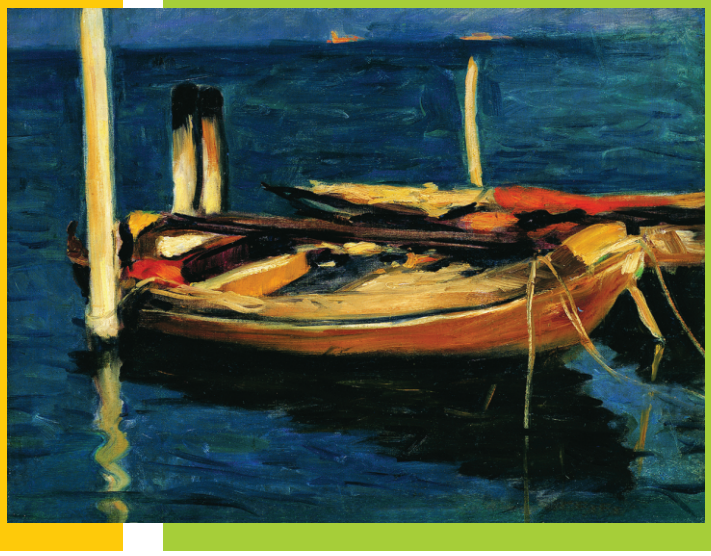
67. évfolyam - **2016/2. szám**

Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8 kreditpont

Mint a vihar... Meningococcus-szepszis

Sürgősségi diagnosztika és ellátás anyagcsere-betegség esetén

Hypophosphatasia – klinikai jellemzők, új diagnosztikus és terápiás lehetőségek

Hogyan tápláljuk a kis súlyú újszülötteket?

A gyermekkori elhízás és a microalbuminuria

ARC-CSÓK: Nagy Kálmán

www.gyermekorvostarsasag.hu

Megjelent Győrffy Zsuzsa megrázóan őszinte monográfiája:

ORVOSNŐK MAGYARORSZÁGON

- Mi az oka annak, hogy annyi fiatal választja ma az orvosi hivatást? Elsősorban a pénz, vagy az embereken való segítés 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?
- Ma már több orvosnő végez és praktizál Magyarországon, mint férfi orvos – milyen társadalmi következményekkel jár ez, és miként befolyásolja az orvos–beteg kapcsolatot?
- Törvényszerű-e, hogy kiégjenek az orvosok, és milyen módon lehet küzdeni ellene?
- Hogyan próbálják összeegyeztetni családi szerepeiket és karrierjüket a hazai orvosnők?
- Miért vannak speciális helyzetben az orvosházaspárok?
- És végül, de nem utolsósorban: mit jelent a „magyarországi orvosnő-paradoxon”?

Megvásárolható kedvezményes (Legendus áron) a Legendus és az EOK Könyvesboltokban, illetve megrendelhető honlapunkról.

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

A kiadó könyvei megvásárolhatók könyvesboltjainkban vagy megrendelhetők honlapunkról.

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

EOK KÖNYVESBOLT
1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitva tartás: H-P: 9-15 óra

Gyermekgyógyászat

*„... az embereknek van közösségi sorsuk,
de az egyéni sors erkölcsileg magasabb rendű.”*
(Nagy Kálmán)

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Kovács Tamás az MGYT főtitkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Velkey György az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András
Balla György
Cholnoky Péter
Cserháti Endre
Decsi Tamás
Ertl Tibor
Fekete György
Fekete Miklós
Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtár Pál
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
Sztriha László
Tímár László
Tulassay Tivadar
Túri Sándor
Várkonyi Ágnes
Vekerdy-Nagy Zsuzsa
Velkey György
Verebély Tibor

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László	ablonczyil@gmail.com
Bene Ruzsena	bene.ruzsena@gmail.com
Dérfalvi Beáta	derfalvi. beata@ med.semmelweis-univ.hu
Dezsőfi Antal	dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
Dohán Judit	kodoju@gmail.com
Erhardt Éva	eva.erhardt@aok.pte.hu
Farkas András	andras.farkas@aok.pte.hu
Fogarasi András	fog.andras@gmail.com
Halász Zita	halaszzita@gmail.com
Harangi Ferenc	harangi.ferenc@tmkorhaz.hu
Hollódy Katalin	katalin.hollody@aok.pte.hu
Kálmán Mihály	kalman.mihaly@upcmail.hu
Katona Gábor	g.katona@t-online.hu
Katona Márta	katona.marta@med.u-szeged.hu
Kis Éva	kis.eva@med.semmeiweis-univ.hu
Kiss Csongor	kisscs@dote.hu
Kiss Gabriella	gkiss@heimpalkorhaz.hu
Kovács Ákos	kovacs.akos@symposiumalapitvany.hu
Kovács Gábor	kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Márta	kovacsm@petz.gyor.hu
Kovács Lajos	kovacs.lajos@med.semmelweis-univ.hu
Kovács Tamás	kovacst@med.unideb.hu
Kövesi Tamás	tamas.kovesi@aok.pte.hu
Kriván Gergely	krivang@hu.inter.net
Laki István	gyermektudo@gmail.com
Mikos Borbála	borbala.mikos@gmail.com
Mogyorósy Gábor	mogyoros@dote.hu
Nemes Éva	enemes@dote.hu
Nyul Zoltán	zoltan.nyul@aok.pte.hu
Szabó Attila	szabo.attila@med.semmelweis-univ.hu
Szabó Miklós	szabo.miklos@med.semmelweis-univ.hu
Szabó Tamás	szabotamas@med.unideb.hu
Tálosi Gyula	talosigy@freemail.hu
Tory Kálmán	tory.kalman@med.semmeiweis-univ.hu
Trethon András	trethona@gmail.com
Újhelyi Enikő	e.ujhelyi@gmail.com
Vannay Ádám	vannayadam@med.semmelweis-univ.hu
Vetró Ágnes	vetro@gyjp.szote.u-szeged.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

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

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

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

www. semmelweiskiado.hu

Semmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

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

Grafika: Ángyán Gergő

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

Nyomta és kötötte: Mester Nyomda

Megjelenés: évente 6 alkalommal, 3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (5000 Ft, nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 8200 Ft/év + postaköltség. Megrendelhető az MGYT-nél.

@ Semmelweis Kiadó, 2014
Minden jog fenntartva.

HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: KOSZTA JÓZSEF GYŰJTEMÉNYES KIÁLLÍTÁSA (lásd 127. oldal) című cikkből.
Annuska, hajában virággal, 1910 körül, olaj, vászon, magángyűjtemény és
Csónakok, 1912, olaj, vászon, Kovács Gábor Gyűjtemény

„ARC-CSÓK”

Nagy Kálmán professzor úrral beszélget Veres Gábor 67

NECROLOG

Dr. Tarnai Márta gyermekorvos 69

INTENZÍV SAROK

Mint a vihar... Meningococcus-szepszis
Ujhelyi Enikő dr., Kőmíves Sándor dr. 70
Like the strom... Invasive Meningococcal Disease

KÉP-ZÉS

Kongenitális enterovírus-infekció
Ábrahám Rita dr., Meszes Angéla dr., Bakki Judit dr., Gyurkovits Zita dr.,Terhes Gabriella dr., Orvos Hajnalka dr., Csoma Zsanett Renáta dr. 13
Congenital enteroviral infection

PERINATALIS SAROK

Magzati supraventricularis tachycardia transplacentaris antiarrhythmiás kezelése 8 héten át
Katona Márta dr., Bitó Tamás dr., Orvos Hajnalka dr., Hartyánszky István dr. 73
A 8-week long transplacental antiarrhythmic therapy of fetal supraventricular tachycardia

GENETIKAI SAROK

Hibák és tévedések a laktáz-genetikai lelet értelmezésében
B. Kovács Judit dr. 77
Misinterpretations of the lactase-genetic finding

INFEKTOLÓGIA SAROK

DRESS
Dobner Sarolta dr., Jakab Eszter dr. 78
Drug Reaction Eosinophilia, Systematic Symptomes

DERMATOLÓGIA SAROK

Atopiás dermatitises csecsemő generalizált bullosus impetigója
Tusa Annamária dr., Varga Imre dr., Szabó-Nemes Judit dr., Harangi Ferenc dr. 80
Generalized bullous impetigo in infant with atopic dermatitis

HEPATOLÓGIA SAROK

Varixvérzéssel jelentkező májfibrosis
Kosik Anna dr., Szabó Dolóresz dr., Gárdos László dr., Schaff Zsuzsa dr., Dezsőfi Antal dr. 82
Oesophageal varix bleeding as the initial presentation of hepatic fibrosis

ANYAGCSERE SAROK

Sürgősségi diagnosztika és ellátás anyagcsere-betegség esetén
Zsidegh Petra dr. 85
Emergency investigations and treatment in metabolic disorders

KÉP-ZÉS

Carbamazepin indukálta hiperszenzitív reakció
Fogarasy Anita dr., Nyul Zoltán dr. 87
Carbamazepine induced hypersensitivity reaction

RADIOLÓGIAI JELEK

„Jelek” a gyermekradiológiában
Molnár Diana dr. 91
Signs in pediatric radiology

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Hypophosphatasia – klinikai jellemzők, új diagnosztikus és terápiás lehetőségek
Zsidegh Petra dr., Szatmári Ildikó dr., Szabó Attila dr. 92
Hypophosphatasia - clinical features, new diagnostic and therapeutic possibilities

Az utolérő növekedés nehézségei. Hogyan tápláljuk a kis súlyú újszülötteket?
Tokodi István dr., Nádor Csaba dr. 98
The difficulties of catch-up growth. How should infants with low birth-weight be fed?

A gyermekkori elhízás és a microalbuminuria
Szommer Aliz dr., Lányi Éva dr., Molnár Dénes dr. 105
Childhood obesity and microalbuminuria

Hallásjavítás implantálható hallókészülékekkel gyermekkorban
Katona Gábor dr., Küstel Marianna dr. 113
Hearing improvement with implantable hearing aids in children

PREVENCIÓ

A GINI study 15 éves eredményei: igazolt prevenciós hatás nemcsak atopiás dermatitis, hanem légúti allergiák esetében is 11-15 éves kor között
Dezsőfi Antal dr. 120
15 year follow-up results of the GINI study: proven preventive effect on allergic rhinitis and asthma betweeen 11-15 years

TÁPLÁLÁS

A hipoallergén csecsemőtáplálás jelentősége
Arató András dr. 122
Significance of hypoallergenic infant feeding

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ

Fiatal Gyermekgasztroenterológusok Munkacsoportja (FIGYEGAMU) III. Kongresszusa
Bajor Judit dr. 125

KÉPZŐMŰVÉSZET

Koszta József gyűjteményes kiállítása
Szalay Ágnes 127

TALLÓZÓK

Toxikus epidermalis necrolysis gyermekkorban (Egy égési centrum tapasztalatai)
Harangi Ferenc dr. 119

Családtervezés, terhesség, szülés és szoptatás gyulladásos bélbetegségekben
B. Kovács Judit dr.

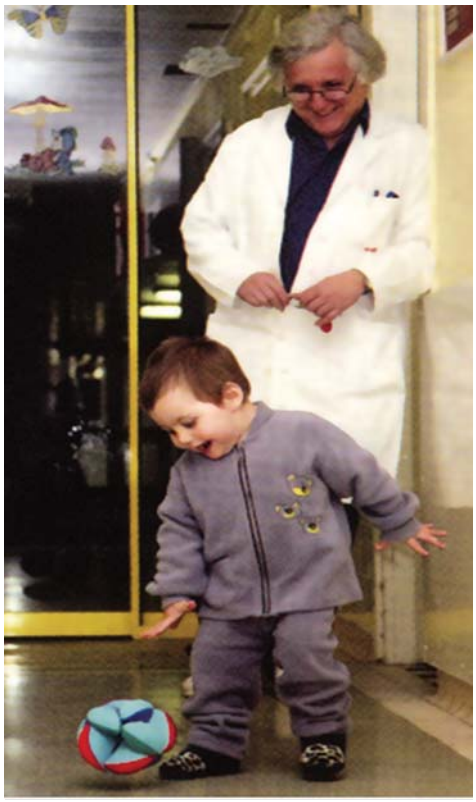
Staphylococcus aureus okozta súlyos komplikációk atopiás dermatitisben
Harangi Ferenc dr. 127

„ARC-CSÓK”

Nagy Kálmán 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, mikor 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 Kálmán! Hosszú orvoslással, szervezéssel töltött évek állnak mögötted és melletted. Hogyan emlékszel vissza a kezdetekre? Miben volt más az orvoslás akkor és most?
Az orvoslás valódi mesterség volt, a fiatal orvos mellett egy vagy két tapasztaltabb orvos állt. Az idősebb is megvizsgálta a beteget és a vizsgálatnál észlelteket összehasonlították. Napi rendszeres tanulás volt, és szükség volt rá, mert ügyeletben a fiatal orvos is gyakran volt döntési helyzetben



Hol található szülővárosod, Nagydobos?
Szatmár megyében. Egyik nagyapámnak ott volt birtoka, a másik a falusi görög-katolikus pap volt.

Ki volt a tanítómestered? Volt-e olyan mondat, gesztus, ami még most is benned él?
Több helyen dolgoztam itthon és külföldön. De akire a legszívesebben emlékszem az *Claude Griscelli* professzor volt Párizsban. Ő oldotta fel bennem azokat a tekintélyelvű görcsöket, amiket akkoriban minden klinikumban dolgozó orvosba beléneveltek.

A világon először Te transzplantáltál idegen csontvelővel immunbeteg gyermeket. Romániában a Te vezetéseddel végeztek először csontvelő-transzplantációt. Milyen körülmények között születtek ekkora eredmények?
Ma már másképp látom ezeket a dolgokat. A juvenilis rheumatoid (idiopathiás) arthritises beteg esetében igazán csak azt értékelem, hogy él és egészséges. Előtte egy nagytekintélyű orvoskolléga rokonát transzplantáltuk saját csontvelővel. Amikor a beavatkozás kockázatát mondtam el a szülőknek, az édesanya megszólalt. Doktor úr elfogadom, amit mond, de mi nem vagyunk felkészülve egy „alternatív” életre. Ezután jött a terápiára rezisztens, súlyos rheumatoid arthritises kislány. A testvére HLA antigének szempontjából identikus volt. Így 2003-ban allogén csontvelő-átültetést végeztünk nála. A beteg nemcsak klinikailag gyógyult, a szérum gyulladásos citokinek szintje két éven át követve, alátámasztották a biológiai gyógyulást. Úgy gondoltuk, a programhibás csontvelői eredetű immunkompetens sejteket el kell távolítani. „Vagyis le kell törölni a táblát”, és új, hibás program nélküli sejteket kell beültetni. Amikor Hollandiában az EBMT gyermekgyógyászati munkacsoport ülésén előadtam az esetet, a leydeni *Vossen* professzor, mellesleg francia főnököm barátja, megkeresett és elmondta, ő is ugyanígy gondolkozott. Nem volt olyan betege, akinek megfelelő donora lett volna. Ma már citokin inhibitor kezeléssel csaknem mindig elkerülhető a transzplantáció. Romániában az volt a csodálatos, úgy éreztem soha, sehol nem voltak orvosok, gyermekek annyira rászorulva, hogy segítsek nekik. Két év különbséggel autológ, majd allogén transzplantációt csináltunk Temesvárott. Itt ismertem meg *Serbán* professzor aszonyt. Csodálatos orvos, tudását, lelkierejét ma is csodálom.

Egyszer azt nyilatkoztad, hogy Te nem is teremtettél iskolát, csak megmondtad, hogy ki és mit csináljon. Azért ennél többről van szó, látva a munkásságodat és eredményeidet.
Három orvosgenerációval dolgoztam együtt. Közülük külföldön és itthon is dolgoznak. Amikor veze-

tő lettem, mindig meghallgattam véleményüket, de döntést mindig egyedül hoztam.

Olvastam, hogy az osztályod építése a tervezettnél lassabban haladt, és a munkásokat úgy motiváltad, hogy beteg gyermekek képeit tetted a falakra. Másrészt édesapád is nagy hatással volt rád.
Apám zseniális, de a politika által mélyen megalázott, megviselt ember volt. Méltósággal viselte a sorsát. Valaki egyszer azt mondta nekem, hogy nem a nevelés mennyisége, hanem minősége számit. Súlyos tévedés. Apám minden erővel arra törekedett, hogy minél többet legyünk együtt.
Az egyszerű emberek érzései talán egyszerűbbek, de nem manipuláltak és gyakran sokkal mélyebbek. A munkások ezután kétszeres erővel dolgoztak a transzplantációs osztály felújításán.

Könnyen vállaltad el az országgyűlési képviselőséget?
Nagyon nehezen, de utána megszerettem.

Bár már nyugdíjban vagy, továbbra is aktívan dolgozol. Hol és mivel foglalkozol?
Azt hiszem az angolok mondták: Öreg kutya, már nem tud új trükköket megtanulni. Transzplantációs tanácsadó vagyok egy transzplantációs központban.

Hogy áll a könyv a magyarok és a tótok együttéléséről?
Több generációs, értelmiségi családból származom. Nagymamám írónő volt. Kéziratban maradt egy könyve. A könyv megértette velem, hogy az embereknek van közösségi sorsuk, de az egyéni sors erkölcsileg magasabb rendű. Remélem megoldom a problémát, és befejezem a könyvet.

Ha 5 híres embert meghívhatnál egy beszélgetésre, kik lennének azok és miért?
Nem gondolkoztam soha ezen. De ha erre módom lenne, olyan embereket hívnák meg, akik a magyarság sorskérdéseivel foglalkoznak.

Ha nem lehettél volna orvos, akkor mi lettél volna?
Családunkban nem volt orvos, véletlenül választottam ezt a foglalkozást, de nagyon megszerettem. A családban mindenki humán foglalkozást űzött vagy hivatalnok volt. Én mesterember szerettem volna lenni, aki sokat dolgozik a kezével is.

Mi a hobbid? Mivel töltöd a szabadidődet?
Együtt vagyok a feleségemmel, a családban Ő a lánghordozó. Tanítom és nevelem a fogadott fiamat. 14 éves, és még hosszú munka vár rám.

Ha egy gondolatban meg kellene fogalmaznod, hogy mit üzensz a jelen és jövő orvosainak, akkor mi lenne ez? Mi a Te arc-csók üzeneted?
Amíg nem voltam 30 éves és nem kerültem ki Párizsba, soha egyetlen idegen gyereket nem csókoltam meg. Ott a klinikán mindenórások voltak a puszik. A gyerekeket sorba csókolták az orvosok, nővérek. Én azt üzenem, ami a Bibliában is benne van: *„A szeretet sosem múlik el”.*

Tisztelt Professzor Úr! Kedves Kálmán! Köszönjük a beszélgetést, az útravaló gondolatokat! Jó egészséget kívánok és töretlen-derűs munkakedvet !

Nagy Kálmán (1946–)

1946. augusztus 27-én születtem Nagydoboson, Szatmár megyében. Édesapám dr. Nagy Kálmán jogász és katonatiszt volt. Édesanyám közgazdasági főiskolát végzett, de csak a családban dolgozott, 8 éves koromban elhunyt. Feleségem, dr. Halász Margit gyermekszakorvos, leányom Sarolta, fiam Zsolt.
Iskoláimat a nyíregyházi Királyi, Katolikus Gimnázium jogutódjában a Vasvári Pál Gimnáziumban végeztem, majd a Debreceni Orvosi Egyetemen „summa cum laude” minősítéssel avattak orvossá.
Gyermekgyógyász, klinikai immunológus és klinikai hematológus szakorvos képesítésem van. 1988-ban az orvostudományok kandidátusa lettem. Nyiregyházán, majd a miskolci Gyermekegészségügyi Központban dolgoztam. 1982-ben az Orvostovábbképző Egyetem adjunktusa, majd docense és a II. Gyermekgyógyászati Intézet tanszékvezetője lettem. A Debreceni Egyetem címzetes egyetemi tanárrá avatott. Nyugdíjba vonulásom előtt a miskolci Gyermekegészségügyi Központ és a Hematológiai és Csontvelő-transzplatációs Osztály vezetője voltam. Nyolc éven (2006-2014) keresztül országgyűlési képviselőként dolgoztam.
Díjak, kitüntetések: Az év kiemelkedő orvosi teljesítményéért Honty Hanna alapítvány díja (1996), Alkotói díj (Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Közgyűlés), Csontvelő-transzplantációs tevékenyégért szakmai bíráló bizottság Nagy Margit díja (2003), Temesvári Egyetem díszdoktora (2004), a Magyar Köztársaság lovagkeresztje díj (2006), Magyar Gyermekorvosok Társasága Schoepf-Merei Ágoston emlékérme (2013), Miskolc Város Díszpolgára (2015).
Közleményeim jelentek meg magyar és angol nyelven, 4 könyvet szerkesztettem, 38 könyvfejezetet írtam, mintegy 30 közéleti cikkem jelent meg és egy könyvet szerkesztettem társadalom politikai témában.

Dr. Tarnai Márta gyermekorvos

Boldogan vette át az Aranydiplomát, várta, megvárta, készült rá, még szinte el sem engedtük a kezét a gratuláció után ő mosollyal az arcán, békében becsukta a nagy fekete orvosi könyvet, *Dr. Tarnai Márta* aranydiplomásnyugalmazott siklósi gyermekorvos méltósággal viselt súlyos betegség után, életének 75. évében szíve örökre megpihent

1959-ben érettségizett Komáromban a Jókai Mór Gimnáziumban. Már első jelentkezésre felvették a Pécsi Orvostudományi Egyetemre. Az iskola kiválasztása meghatározta további életét, ahogy a POTE pedagógus-professzor gárdája. Dr. Tarnai Márta dr. *Szentágothai Jánosnál* vizsgázott anatómiából, de tanította *Lissák Kálmán, Romhányi György, Ernst Jenő,* negyedévben *Kerpel Fronius Ödön*. A gyermekgyógyászat tanára meglehetősen befolyásolta pályaorientációját. *„Ahogy Kerpel professzor a csecsemőt a kezében tartotta, abban a mozdulatban benne volt az egész szakma, nyers tudás mellett a hivatás tisztelete, szeretete"* emlékezett rá a gyermekgyógyász. Tarnai doktornő már 1962-ben Siklóson volt gyakorló orvos a belgyógyászaton, ‘63 nyarán a sebészeten *dr. Gruber Béla* mellett, egy évvel később szigorló orvosként is itt tevékenykedett. 1965-ben diplomázott, ‘65–69-ig a gyermekgyógyász szakvizsgája megszerzéséig a siklósi gyerekosztályon dolgozott. 1971 januárjában sikeres pályázat után nevezték ki Siklós 1. Sz Körzet gyermekorvosának. Ugyanettől az asztaltól állt fel 1999 nyarán, mikor is befejezte siklósi munkásságát. Munkarendje délelőtti és délutáni rendelésből, közte tanácsadással, újszülött-látogatással, bölcsőde-, iskola-, óvoda- és kollégiumlátogatással, heti több éjszakai ügyelettel a gyermekkórházban, havi hétvégi ügyelettel telt. A ‘70-es években 200-nál több csecsemő is volt a körzetében, a megfelelő munka elvégzése érdekében és a nagy gyermeklétszám-növekedés miatt ‘75-ben kérvényezte egy újabb körzet kialakítását.

Az iskolai létszámnövekedés, a harmadik iskola nyitása új lépésre motiválta, 1982-ben iskola egészségtani és ifjúságvédelmi szakvizsgát szerez. Munkáját alázatos odaadással, ereje és tudása legjavát adva végezte. Mindig precíz és figyelmes volt, minden gyermekkel megtalálta a hangot. Folyamatosan képezte magát, sok extra esettel találkozott, a gyermekek és szüleik életében fontos személyiség volt Márta doktor néni. Sokáig kerékpáron közlekedett, szerette a természetet, a kertet, szőlőt, mint minden siklósinak neki is kikapcsolódás volt a birtok, a kapanyél. Férje, *Vasváry Jenő* gyógyszerész halála után, a nyugdíj elérkezésekor, 1999-ben úgy döntött, hogy leánya, unokái, rokonai közelébe költözik és Győrben telepedett le, ahol 2006-ig iskolaorvosként és helyettesítő gyermekorvosként tevékenykedett.
Több elismerésben részesült: Semmelweis-díj, Dr. Kregczy Ottó Közegészségügyi Díj, de élete legfontosabb eseménye a 2015-ös Aranydiploma átvétele volt 2015. október 16-án a Pécsi Tudományegyetemen.

Aki ismerte, most biztos mosolyogva emlékszik saját „Márta doktor nénis" történetére, aggódó szülők beteg gyermekeik gyógyulására, biztató, nyugtató szavakra, simogatásra, a rendelő várójában világító fehér gömb lámpára, a vizsgálóágyra, az ablak előtti asztalra, a nagy fekete könyvre és megidézzük a ‘60-as, -70-es, ‘80-as, ‘90-es éveket és szívből gratulálunk Márta doktornőnek!

Emlékét megőrizzük!

Mint a vihar... Meningococcus-szepszis

Like the strom... Invasive Meningococcal Disease

Ujhelyi Enikő dr., Kőmíves Sándor dr.
Egyesített Szent István és Szt. László Kórház (A Pécsi Tudományegyetem Oktató Kórháza)
E-posta: e.ujhelyi@gmail.com

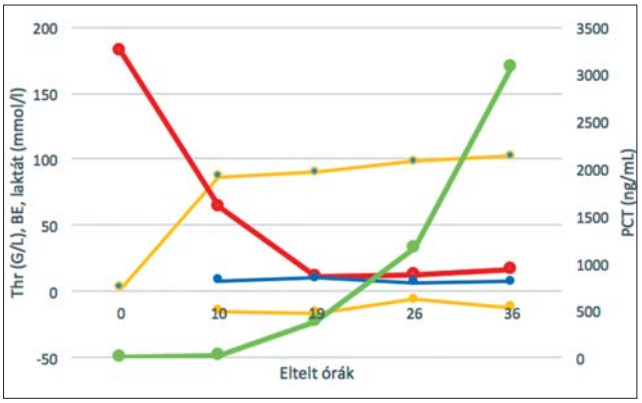
Az „intenzív sarok” következő részeiben az alábbi eset által felvetett problémák (helyes sepsis ellátás, újabb terápiás lehetőségek) kerülnek bemutatásra, esetillusztrációkkal kiegészítve.

A súlyos bakteriális fertőzések váratlanul léphetnek fel, rendkívül gyors progresszióval szerencsétlen esetben a beteg halálát okozva. Ellátásukkal kapcsolatosan kiforrott irányelvek érhetők el, melyek alkalmazása bizonyítottan javítja a betegek esélyeit, jobb kimenetelt eredményezve. Irodalmi adatok szerint a guideline-k be nem tartása lényegesen magasabb halálozást eredményez, ezért ezen betegségek kiválóan alkalmasak az ellátás minőségének megítélésére is (1). A sikeres ellátás feltétele a jó felkészültség és előrelátás, hogy a „száguldó kórképpel” sikeresen fel tudjuk venni a küzdelmet. Az ellátás nehézségeit és a kórkép kiszámíthatatlanságát egy közelmúltban történt eset bemutatásával illusztrálom.

Esetbemutatás

Egy kétéves, nonketotikus hyperglicinaemia miatt gondozott gyermeknél felső légúti hurutos tünetek léptek fel, melyre orrcseppet kapott. Másnapra belázasodott (38 °C), gyenge, elesett volt, remegett. A területi gyermekosztályra történt felvételekor magas, nehezen csillapítható láza (40,1 °C) volt. A szülő szerint már este a bőr elszíneződését gyanították. Ekkori laboratóriumi eredményei lényegében negatívak voltak (C-reaktív protein (CRP): <5 mg/l, prokalcitonin (PCT): 0,27 ng/ml, fehérvérsejt szám (fvs): 8,86 G/l, thrombocyta: 182 G/l). Másnap reggelre testszerte megjelenő, majd konfluáló petechiák jelentek meg. Az eltelt 10 órában a CRP 86,9 mg/l, a PCT 33,93 ng/ml-re emelkedett *(1. ábra)*, súlyos coagulopathia mellett. Ekkor vér-gáz vizsgálat is készült, mely súlyos acidosist mutatott.

A klinikai kép alapján Meningococcaemia gyanúja vetődött fel, ezért osztályunkkal konzultáltak. Ellátását javaslatunk szerint megkezdték [intubálás, gépi lélegeztetés, noradrenalin infúzió, bikarbo-



1. ábra: Laboratóriumi leletek változása Meningococcus-sepsisben, 36 óra alatt

2. ábra: Testszerte észlelhető, összefolyó bevérzések (fent), a tibiában intraossealis tű (lent). A zöld vonalak a végtagokon a hideg-meleg határt, illetve a hepatomegalia változását jelzik

nát, K-vitamin, stressz dózisú kortizol, friss fagyasztott plazma (FFP) adása], majd OMSZ Gyermekrohamkocsi Intézetünkbe szállította. Érkezéskor intraossealis kanült viselt, bőre márványozott volt. A végtagok vállig és combtőig jéghidegek voltak, a centrális és perifériás pulzusok tapinthatatlanok voltak *(2. ábra)*. Megnyúlt kapilláris újratelődési idő (>>4 s) mellett testszerte bevérzések (petechiák, ecchymosisok), arc- és ajakduzzanat volt észlelhető. A vérnyomás neminvazív módszerrel mérhetetlen volt, ugyanígy az oxigénszaturáció is. Tachycard (szívfrekvencia: 190/min) volt és hepatomegaliát (2 cm maius) észleltünk. Neurológiai statusából a tágabb diszlokált, fényre nem reagáló pupillák, öntudatlanság (szedatívumot kapott) emelhető ki. Leszíváskor észlelt köhögési reflexen kívül más reflex nem volt kiváltható. Kombinált keringéstámogatással (adrenalin, noradrenalin, milrinon, dopamin, terlipressin) sem sikerült a keringést helyre állítani. Acidosis, magas laktátszint, anuria, gyorsan emelkedő, extrém magas szintet elérő prokalcitonin-szint (388,5–1166,7–3081 ng/ml), súlyos koagulációs zavar jellemezte állapotát. Komplex intenzív ellátás ellenére a gyermek intenzív osztályra érkezését követő 24 óra múlva exitált. A mikrobiológiai vizsgálat *N. meningitidis* C fertőzést igazolt. Az autopsziás vizsgálat kitejedt mellékvesevérzést igazolt.

Megbeszélés

A Meningoccus-betegség az egyik legpusztítóbb infekció, ami az egyént, vagy a közösséget sújhatja („no other infection so quickly slays" *Herrick*, 1919), mint a bemutatott eset is illusztrálja. A közhit főként az agyhártyagyulladással kapcsolja össze a kórképet, pedig a legveszélyesebb forma a csak szepszissel járó forma. Fontos a várhatóan súlyos lefolyású kórképek sajátosságainak ismerete *(1. táblázat)*.

1. táblázat: Súlyos lefolyású betegség jelei Meningococcus-infekcióban

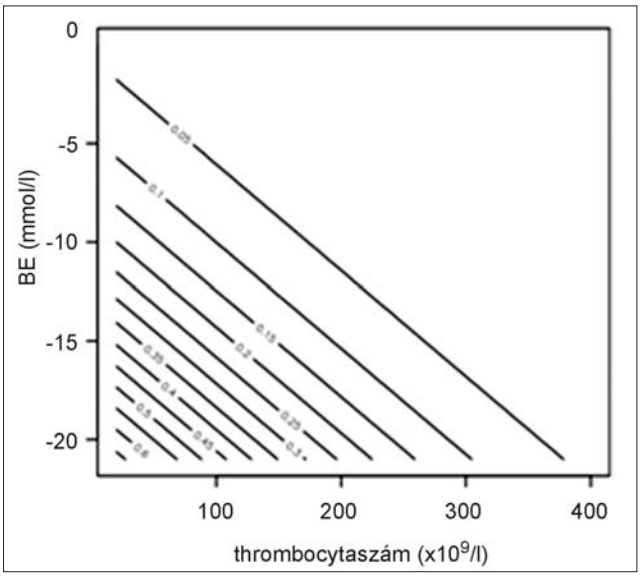
Nemspecifikus tünet: láz, hányás +
■ csecsemő: hasmenés, aluszékonyság, irritabilitás, táplálási képtelenség ■ gyermek: hát, vagy ízületi fájdalom, fejfájás
Specifikusabb jel: maculopapuláris, vagy vascularis rash, tarkókötöttség +
■ csecsemő:, feszes vagy elődomborodó kutacs, láz sápadtsággal ■ gyermek: photophobia, zavartság, irritabilitás, aluszékonyság, lethargia
Késői jelek: convulsio, coma +
■ csecsemő: opisthotonus, kóros sírás, tudatzavar, ■ gyermek: góctünet, convulsio, rash, coma, shock

A Meningococcus-betegségben problémát jelent, hogy a klasszikus tünetek sokszor csak későn, a betegség kezdete után 12 órával jelennek meg. *Thompson és mtsai* a 13–22 óra múlva észlelhető klasszikus jelek (bevérzések, meningismus, tudatzavar) mellett az újonnan felismert, korai, a kezdettől számított 7–12 óra múlva észlelhető jelek (lábfájdalom, hideg végtagok, kóros bőrszín) használatát javasolta. Esetünk is illusztrálja, hogy a klasszikus jelek észlelésekor indított kezelés a gyermek életét már nem tudta megmenteni. *Couto-Alves és mtsai* a bázishiány (BE) és a thrombocytaszám használatával új prognosztikus pontrendszert (BEP-score) fejlesztettek ki (2). A thrombocyta szám és a BE felhasználásával a halálozás valószínűsége a következő képlet alapján számítható ki:

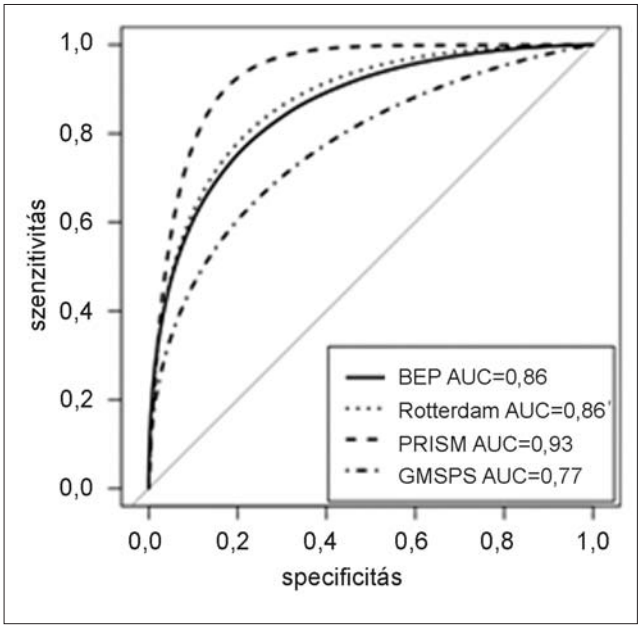
$$P(\text{halál}) = \frac{1}{1 + e^{(0{,}18919 \times BE) + (0{,}01015 \times \text{thr-szám}) + 3{,}07861}}$$

A halálozás valószínűsége a csökkenő thrombocytaszámmal és bázishiánnyal (BE) gyorsan nő *(3. ábra)*. A többi pontozási rendszerrel történő összevetését a *4. ábra* mutatja be.

A BEP score gyors, könnyen használható, magas specificitású és szenzitivitású pontozási rendszer. Validálásnál jobb volt, mint a Glasgow pontozási rendszer (GMSPS), hasonló a Rotterdamhoz és elmarad a PRISM score-tól. A bemutatott gyermek PRISM értéke 44, a thrombocytaszáma – pótlás ellenére – 11 G/l, BE értéke -15 és -6 között volt. A kórkép kezelése nagy felkészültséget és folyamatos odafigyelést igényel, hiszen a helyzet pillanat-



3. ábra: A halálozás valószínűsége a BEP score alapján gyermekkori Meningococcus-betegségben

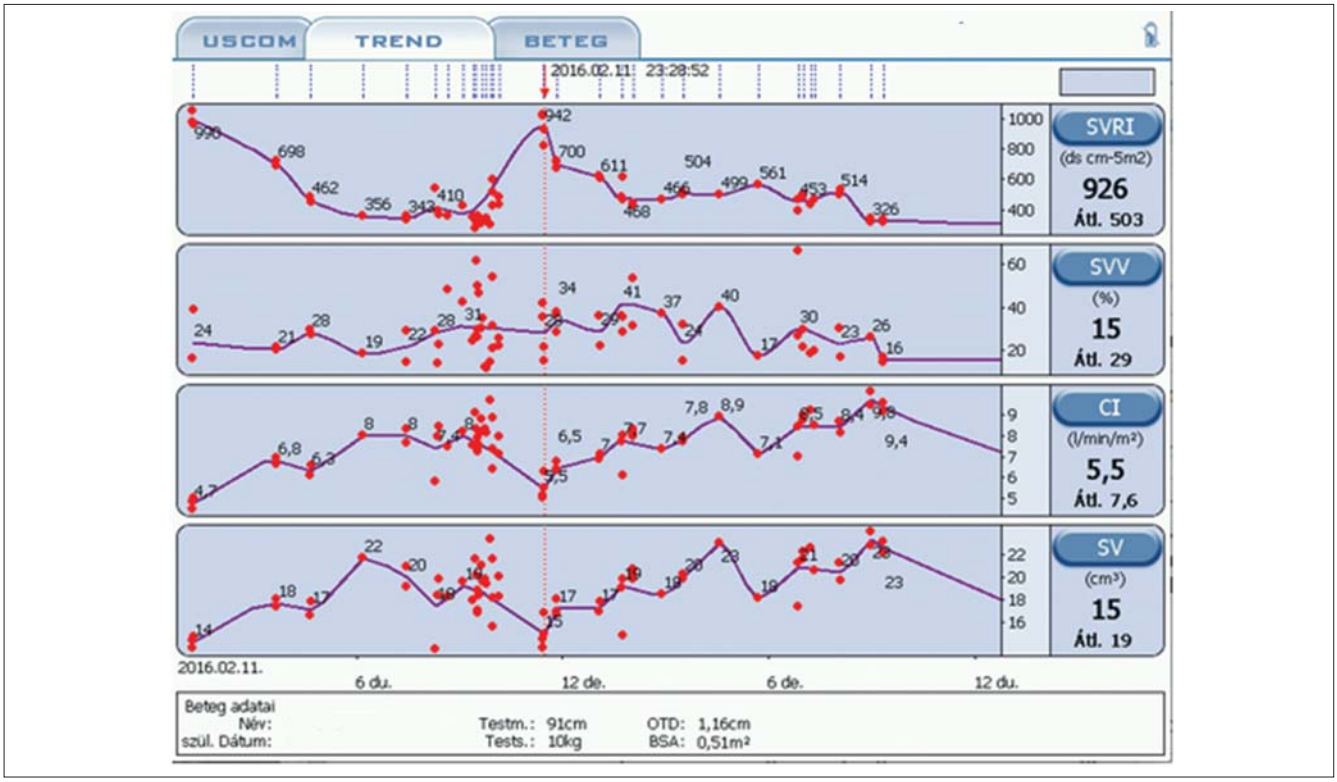


4. ábra: A BEP score ROC görbéje (PRISM= Pediatric Risk of Mortality, GMSPS= Glasgow Meningococcal Septicaemia prognosis Score)

ról-pillanatra változik. A hemodinamikai monitorizálás elengedhetetlen, melyet a gyermeknél USCOM noninvazív monitorral végeztünk. A 24 órás intenzív ellátás során 22 vizsgálat (3–5 mérés alkalmanként) történt, mely a betegségre jellemző „hullámhegy-hullámvölgy mintát mutatott *(5. ábra)*. A kezelés megfelelő irányítása csak az aktuális status – vazodilatáció (alacsony diastolés vérnyomásérték, kiszélesedett pulzusamplitúdó) vagy vazokonstrikció (magasabb diastolés vérnyomásérték, beszűkült pulzusamplitúdó) – ismeretében végezhető.

Irodalom

1. Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A. et al: Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: A population-based confidential inquiry. Pediatr Crit Care Med 2010; 11 (No. 4): 469-474
2. Couto-Alves A, Wright VJ, Perumal K et al. : A new scoring system derived from base excess and platelet count at presentation predicts mortality in paediatric meningococcal sepsis. Critical Care 2013, 17:R68



5. ábra: Hemodinamikai status változása USCOM monitorizálással követve. Figyeljük meg a nagyfokú keringési insatbilitást. Az indulási vazokonstrikciós állapotból néhány óra alatt súlyos hypotensióval járó vazodilatációs helyzet alakult ki, melyet átmenetileg sikerült visszafordítani – piros nyíl („völgy-minta").

Útravaló tudnivaló

- A Meningococcus-betegség úgy robbanhat, mint egy „bomba", órák alatt „elsöpörve" a beteget. A progresszió rendkívül gyors, a prokalcitonin értéke az első 10 órában 120-szorosára nőtt!
- A klasszikus tünetek észlelésekor már sokszor elkéstünk az ellátással.
- Induló bakteriális infekció lehetőségére felhívhatja a figyelmet a normálisnál alacsonyabb thrombocytaszám (esetünkben: 182 G/l) korai kontrollálása (a többi vizsgálattal együtt!).
- A felvételkor végzett vérgáz- és laktátvizsgálat szintén figyelemfelkeltő lehet, rossz benyomást keltő, akut betegnél feltétlenül végezzük el ezt a meghatározást.

Magzati supraventricularis tachycardia transplacentaris antiarrhythmiás kezelése 8 héten át

A 8-week long transplacental antiarrhythmic therapy of fetal supraventricular tachycardia

Katona Márta dr.[1], Bitó Tamás dr.[2], Orvos Hajnalka dr.[2], Hartyánszky István dr.[3]

[1] Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

[2] Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Igazgató: Németh Gábor dr.)

[3] Kardiológiai Klinika Szívsebészeti Osztály (Igazgató: Bogáts Gábor dr.)

E-posta: katona.marta@med.u-szeged.hu

1. táblázat: Magzati supraventricularis tachycardia kezelése

Transplacentaris	Direkt fetalis
Digoxin	Digoxin (intramuscularis)
Amiodaron	Adenosin (v. umbilicalis)
Sotalol	Köldökzsinór-kompresszió
Flecainid	
Propranolol	
Verpamil	
Procainamid	

A magzati szívritmuszavarok incidenciája 1–2%. Többségük benignus és nem igényel kezelést, de a tartós tachyarrhythmia életveszélyes magzati cardialis decompensatiót (CD) vagy intrauterin elhalást okozhat, illetve koraszüléshez vezethet.

A paroxysmalis supraventricularis tachycardia (SVT) és a pitvarlebegés (flutter) (PF) a leggyakoribb magzati tachycardiák. A folyamatos vagy intermittáló SVT az esetek döntő többségében ún. atrialis re-entry tachycardia (AVRT). A diagnózis felállításban a Doppler-echocardiographia (DE) és az M-mód echocardiographia meghatározó szerepet játszik, amely alapján a különböző eredetű tachycardiatípusok elkülöníthetők.

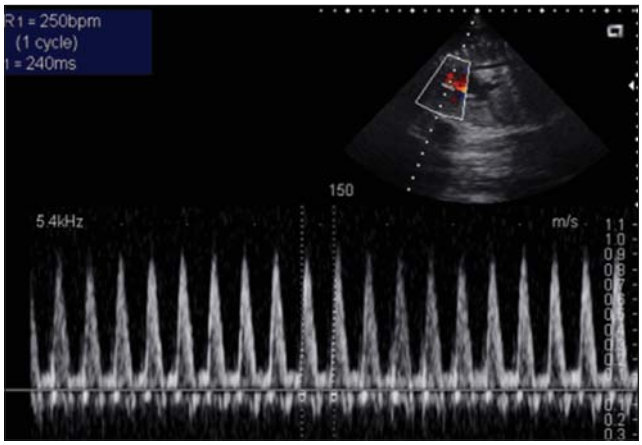
A frekvencia alapján, ha a P>180/min és 1:1 arányú pitvar-kamrai átvezetéssel jár, akkor a ritmuszavar AVRT, ha a P>300/min és 2:1 vagy 3:1 arányú pitvar kamrai átvezetéssel jár, akkor PF a fennálló ritmuszavar. Noha kezdetben a magzat elég jól tolerálja a tachycardiát, a tartósan alacsony perctérfogatot miatt hydrops fetalis alakul ki, ami intrauterin elhaláshoz vezethet. Az ultrahangvizsgálat során a magzati keringési elégtelenség jelei igazolhatók, amely pericardialis és pleuralis folyadék, ascites és subcutan oedema képében manifesztálódik, az AV billentyűkön pedig szekunder inszufficiencia látható (1,2).

A kezelés egyénre szabott, azaz individualis, nagymértékben függ a gravida egészségi állapotától, a praenatalis kezeléshez való hozzáállásától, a magzat gestatiós korától és állapotától, valamint az arrhythmia típusától. Az antiarrhythmiás kezelés módja általában transplacentaris, az anyának adott per os kezelés formájában. Ritkábban alkalmazhatunk invazív, direkt fetalis terápiát is, a gyógyszer intrafunicularis, a v. umbilicalisba történő bejuttatásával *(1. táblázat)*. Először monoterápiát vezetünk be, de szükség lehet kombinált antiarrhythmiás kezelésre is. Elsőként választandó szer a digoxin, ami azonban nem mindig bizonyul hatásosnak. A tachyarrhythmia sinusritmusba történő konvertálódása napokig eltarthat (irodalmi adatok alapján akár 5–10 nap is lehet), ilyenkor kell mérlegelni egyéb antiarrhythmiás szer(ek) alkalmazását (amiodaron, flecainid, sotalol, adenosin, verpamil stb.) is. Nem szabad figyelmen kívül hagyni ezen szerek mind az anyára, mind pedig a fetusra kifejtett proarrhythmiás hatását (további ritmuszavar kialakulása, állapotromlást előidézve). Gondosan mérlegelni kell, mi jelent nagyobb veszélyt a magzatra, a koraszülés vagy az antiarrhythmiás kezelés potenciális mellékhatásai. A terápia megválasztása és monitorizálása egy ún. „Fetal board" (elsősorban szülész, gyermekkardiológus, belgyógyász kardiológus, neonatológus, szívsebész, genetikus részvételével) közös feladata, akik felelősek az anya és a magzat, majd az újszülött további sorsáért (1-7).

Esetismertetés

A 35 éves gravida fetalis echocardiographiás (FE) vizsgálatára magzati tachycardia (P: 250/min) és ascites miatt került sor a 29. gestatiós héten. Az anamnézisből kiemelendő, hogy a családban sem congenitalis vitium (CV), sem ritmuszavar nem fordult elő, a magzat nucha vastagságát normálisnak mérték. Az I. trimeszterben subfebrilitast említettek. Az anyát hypertensio miatt a graviditas előtt bétablokkolóval kezelték, folsavat nem szedett, diabetese nem volt. Vércsoportja AB Rh-pozitív.

Az FE ACUSON Siemens készülékkel, 5 MHz-es transducerrel történt. A vizsgálat során a magzati P 240–250/min volt *(1.ábra)*. A tachycardia miatt a szív nehezen volt vizualizálható, a négyüregi kép

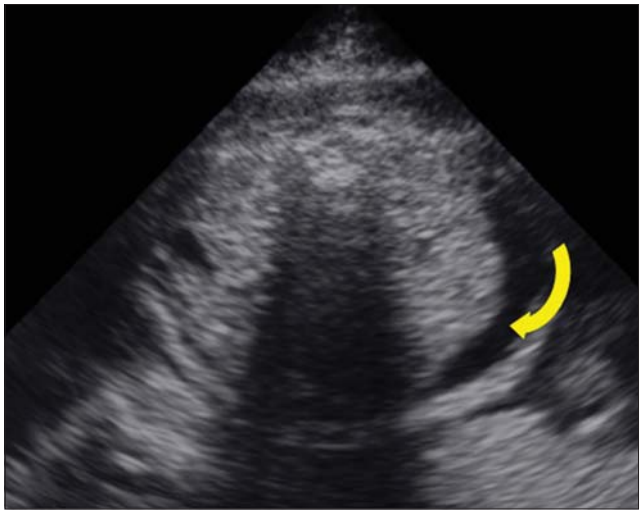


1. ábra: 250/min frekvenciájú supraventricularis tachycardia a 29 hetes magzatban. Doppler-echocardiographiás vizsgálat

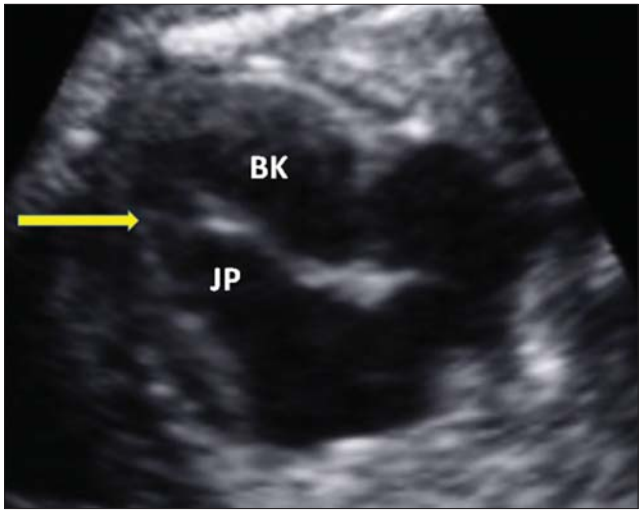
alapján a tricuspidalis billentyű kórosnak tűnt, mindkét pitvar dilatált volt, mitralis és súlyos tricuspidalis insufficiencia (TI) volt detektálható. Az interventricularis septum ép volt, a nagyerek eredése normális, kevés pericardialis, több pleuralis folyadék, valamint ascites volt látható *(2. ábra)*. Az a. umbilicalisban mért áramlás normális, a rezisztencia index 0,66 volt; diastolés stop nem volt látható.

Vélemény: SVT 1:1 átvezetéssel, CV, nagy valószínűségel Ebstein-anomalia lehetősége merül fel. Indokolt a Fetal board konzílium, a magzati CD miatt transplacentaris antiarrhythmiás kezelés javasolt magzati intrauterin elhalás, illetve koraszülés prevenciója céljából. Digoxin monoterápia javasolt, az anya előzetes kardiológiai vizsgálatát követően, a digitális kezelés kontraindikációjának kizárása céljából. A kezelés során a magzati és az anyai szívműködés szigorú monitorizálása szükséges.

Kezelési terv: A Fetal board jóváhagyása alapján a gravidának ágynyugalmat javasoltunk. Digoxint



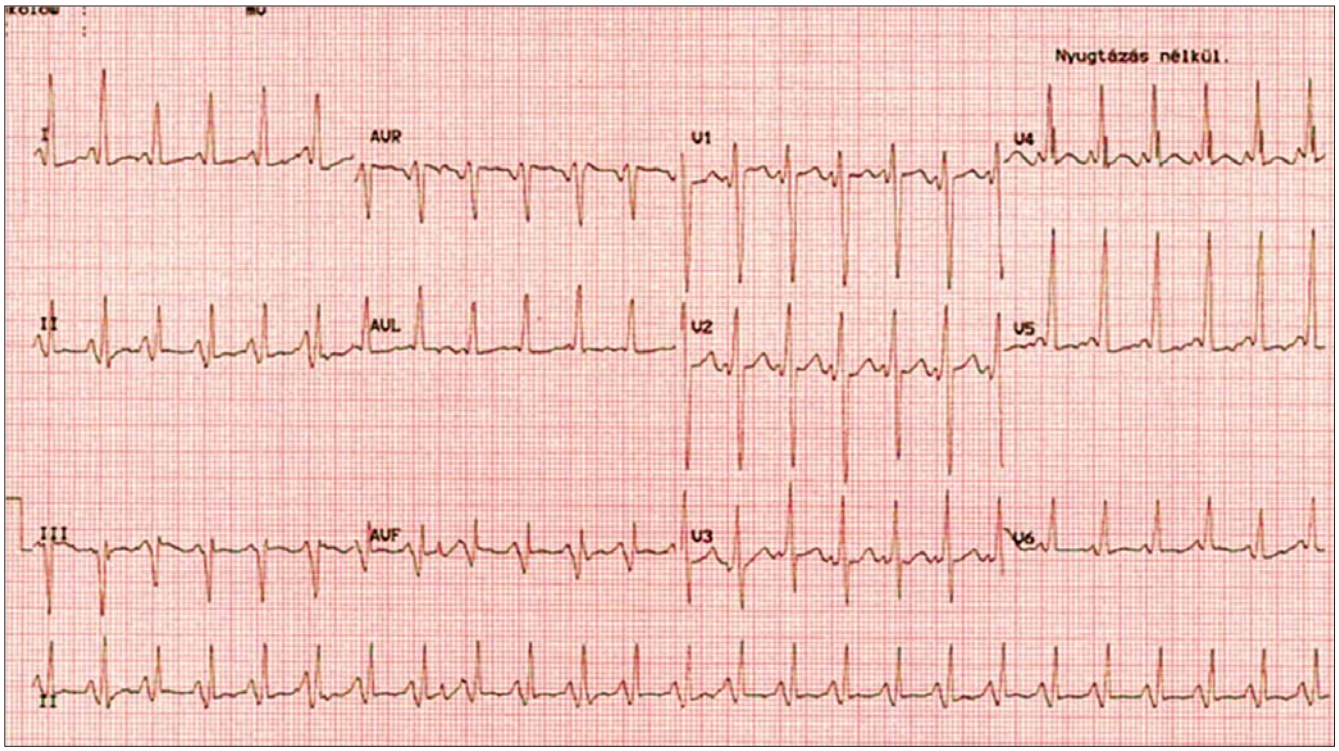
2. ábra: Transabdominalis fetalis echocardiographia: ascites a 29 hetes magzatban



3. ábra: Ebstein-anomália a 31 hetes magzatban. A jobb pitvar (JP), jelentősen nagyobb, a tricuspidalis billentyű (nyíl) mélyen a jobb kamrában ered (BK: bal kamra)

először telítő dózisban (per os 2×250 mg, a szérumdigoxinszint naponta történő ellenőrzése mellett), majd a terápiás szint elérése után fenntartó dózisban kívántunk adagolni. Anyai EKG-vizsgálatot és vérnyomásmérést naponta, anyai elektrolitszintet hetente kétszer, magzati cardiotocographiát (CTG) naponta háromszor, magzati FE-vizsgálatot naponta terveztünk.

Kezelés: 8 napon át tartó digoxin (D) kezelés ellenére a magzati SVT változatlanul fennállt, ezért kombináltuk a terápiát per os verpamil adásával (D: 2×40 mg). Erre a szerre az anyai hypertonia miatt esett a választás. Három nappal a kombinált kezelés elkezdése után (a kezelés 11. napján) az SVT sinusritmusba konvertálódott, magzati P: 140/min lett. A FE megerősítette az Ebstein-anomália fennállását *(3. ábra)*. 24 óra múlva azonban ismételten SVT lépett fel, magzati P: 260/min. A verpamil dózisát emeltük (260 mg), a digoxint változatlan dózisban (2×250 mg) alkalmaztuk. Az anya jól tolerálta a kétféle gyógyszer adását, mellékhatás nem jelentkezett, az EKG normális volt (a kezdeti sinustachycardia normalizálódott, arrhythmia, ST-depresszió nem volt látható, a PQ és a QT távolság normális volt, digitálisintoxikációra utaló jel nem alakult ki), a szérum digoxin szint még nem érte el a terápiás tartományt. A 15. napon a magzatnál FE-val ismételten sinus ritmust találtunk. Emellett holosystoles TI-t detektáltunk a kóros tricuspidalis billentyű miatt. A gyógyszer adagját csökkenteni nem lehetett, mert az SVT azonnal újra kialakult. Szívsebészeti konzílium történt, amely az anatómiai elváltozástól függően a születés után ductusdependens pulmonalis keringés esetén Prostin adását, szükség szerint lélegeztetést és inotrop támogatást, az SVT kezelés folytatását, valamint a tüdőkeringés javítása céljából Blalock–Taussig-shunt műtét elvégzését javasolta. Későbbi életkorban az anatómiától függően egykamrás (Glenn-, majd



4. ábra: Cs.P. fiú újszülött Wolff–Parkinson–White-szindrómára jellemző EKG-ja: bal deviáció, rövid PQ-távolság és QRS kiszélesedése (delta-hullám) látható

Fontan-műtét), vagy kétkamrás (ASD-zárás, tricuspidalis billentyű rekonstrukció, műbillentyű) szívműtét lesz indokolt. Tekintve a magzat kielégítő állapotát (pleuralis, pericardialis folyadék és ascites csökkenése) a Fetal board véleménye az volt, hogy magzati érdekből nem áll fenn sürgősségi sectio caesarea indikációja, egy kissúlyú koraszülött beteg szívműtétjének nagyobb kockázata van, mint a jelenleg jól tolerált, az anya és a magzat szempontjából is biztonságos transplacentaris antiarrhythmiás kezelésnek. Továbbiakban naponta anyai EKG, vérnyomásmérés, szérumdigoxin- és elektrolitszint-ellenőrzés, valamint naponta CTG és kétnaponta FE javasolt. Későbbiekben a terápiás digoxinszintet elérve és tartva (1,2 ng/l), a digoxint 2×125 mg-ra csökkentettük, a verpamilt azonban tovább kellett emelni 2×80 mg-ra, az ismét jelentkező magzati tachycardia (250/min) miatt. Ezt követően a magzati szívműködés végig sinusritmusban maradt, SVT-t nem észleltünk. A rendszeres ellenőrzés során nem észleltünk proarrhythmiás hatást, az anya a kezelést jól tolerálta, végig a Szülészeti Klinikán volt hospitalizálva. EKG-ja, vérnyomása rendben volt, szérumdigoxinszintje a terápiás tartományban volt mérhető. A 37. gestatiós hét után (kizárólag hétköznap) elektív sectio caesareát terveztünk. A 38. héten elvégeztük az elektív sectio caesareát. Egy 2900 g-os fiú újszülött jött a világra, Apgar 9-10 statusban. Tachycardia nem volt észlelhető, P: 145/min, az EKG-n sinus ritmus és W-P-W szindróma típusos képe volt látható, rövid PQ távolsággal és delta-hullámmal *(4. ábra)*. Az újszülöttet azonnal Perinatalis Intenzív Centrumba szállították, ahol kardiológiai vizsgálatot végeztünk. Ebstein-anomáliát igazoltunk, holosystolés TI-val, és ductusdependens tüdőkeringéssel; ezért prosztaglandin-E1 infúziót indítottunk. Oxigénszaturációja 86% volt. A 8. életnapon az SZTE Kardiológiai Centrum Szívsebészeti Osztályán Blalock-Taussig shunt műtétet végeztek, amely után a beteg oxigénszaturációja 92%-ra emelkedett. Az SVT-prevenció céljából per os propafenon terápiát indítottunk; SVT továbbra sem alakult ki, végig sinus ritmus volt igazolható. A beteget a szívműtét után 3 héttel stabil kardiorespiratorikus állapotban bocsátottuk haza. A csecsemő otthonában jól fejlődik, a funkcionális univentricularis szívhiba miatt Glenn-műtétre vár, állapotától függően 1–1,5 éves korában.

Összefoglalás

Betegünk esetében az SVT megszüntetése monoterápia segítségével nem volt sikeres, ezért a sinus visszaállításához kombinált transplacentaris antiarrhythmiás kezelésre volt szükség. A 8 héten át végzett gyógyszeres kezelést nagyon szigorú ellenőrzés mellett biztonságosan tudtuk alkalmazni. Bár a gyógyszer dózisa nem volt csökkenthető, mert az

SVT azonnal újra kialakult, a tartós antiarrhythmiás terápia sem az anyának, sem a magzatnak nem okozott mellékhatást, illetve maradandó egészségkárosodást. Az újszülött sikeres szívműtéten esett át, csecsemőkorában somatomentalis fejlődése életkorának megfelelően alakult.

Irodalom

1. Abuhadmad A, Chaoui R: Fetal Arrhythmias. (In: Abuhadmad, A., A Practical Guide to Fetal Echocardiography, Lippincott, Philadelphia, 2010, pp. 351-365.
2. Allan L, Cook AC, Huggon IC: Arrhythmias. In: Allan L: Fetal echocardiography, A Practical Guide, Cambridge University Press, 2009, pp. 203-218.
3. Copel JA, Friedman AH, Kleinman CS: Management of Fetal Cardiac Arrhythmias. In: Hess DB: Fetal Echocardiography, Appletone&Lange, Stamford, 1999, pp. 275-287.
4. Hajdú J: Magzati ritmuszavarok. In: Hajdú J: Perinatalis kardiológiai diagnosztika és terápia. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011)
5. Jaeggi TE, Carcalho JS, DeGroot E, et al: Comparison of Transplacental Treatment of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias with Digoxin, Flecainid and Sotalol. Circulation, 2011; 124:1747-1754.
6. Maeno, J. et al: Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management. J Obstetr Gyneacol 2009; 35:623-629.
7. Shaffer EM, Wiggins JW: Fetal Dysrhythmias.(In: Drose JA: Fetal echocardiography, Saunders, Philadelphia 1998), pp.: 279-290.

Útravaló tudnivaló

- A tartósan fennálló magzati tachycardia szívelégtelenséget okoz, amely koraszüléshez, vagy intrauterin elhaláshoz vezet.
- Transplacentaris antiarrhythmiás kezeléssel ezek a súlyos szövődmények megelőzhetők.
- Nagyon fontos mind az anya rendszeres ellenőrzése EKG-val, vérnyomásméréssel és a gyógyszer vérszintjének vizsgálatával, mind pedig a magzat ellenőrzése CTG-vel és DE-vel, hogy elkerüljük a gyógyszeres kezelés okozta mellékhatásokat.

Tesztkérdések

1. Hogyan kezeljünk egy tartósan fennálló, 220/min szívfrekvenciával járó magzati tachycardiát?

a) Nem szükséges kezelni, mert spontán szűnik
b) Direkt fetalis terápia, a magzatnak adott intramuscularis Digoxinnal
c) Transplacentaris terápia, az anyának per os adott Digoxinnal
d) Transplacentaris terápia, az anyának per os elsőként Amidaront adva

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

A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Hajdú Júlia

Perinatalis kardiológiai diagnosztika és terápia

A könyv a gyakorló orvosok – elsősorban magzati ultrahangvizsgálatot végzők, szülészek, szonográfusok, neonatológusok, genetikusok – számára kíván áttekintést adni a magzati és az újszülöttkori diagnosztika elérhető lehetőségeiről, a perinatalis ellátás szervezéséről, a magzati és az újszülöttkori kezelési lehetőségekről.

E-könyvként is rendelhető!

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

Hibák és tévedések a laktáz-genetikai lelet értelmezésében

Misinterpretations of the lactase-genetic findings

B. Kovács Judit dr.
Heim Pál Gyermekkórház Gasztroenterológiai és Nefrológiai Osztály (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)
E-posta: birokovacs@hdsnet.hu

A tejcukor (laktóz) emberi táplálkozásban játszott szerepéről, a tejcukorbontó enzim (laktáz) működéséről és annak zavarairól, a laktózintolerancia tüneteiről és terápiás lehetőségeiről nemcsak az egészségügyi szakemberek, hanem a laikusok is egyre többet tudnak, de a megalapozott tudás mellett hibás gyakorlathoz vezető tévedések is terjedőben vannak. A laktáz-genetikai lelet téves értelmezésének veszélyére szeretnénk ezúttal felhívni a figyelmet.

Magyarországon jelenleg a laktáz gén *C_139kbT* polimorfizmusának vizsgálatára van lehetőség. A genetikai vizsgálat kizárólag a genotípust mutatja meg, az aktuális felszívódási funkcióra (fenotípus), laktóztolerancia vagy -intolerancia fennállására nézve – a leleten esetleg olvasható interpretációval ellentétben – nem ad információt. A leletek jelentése:

1. ***T/T** genotípus:* genetikai lehetőség élethosszig tartó laktázaktivitásra (perzisztens laktáz).
2. ***T/C** genotípus:* genetikai lehetőség többnyire élethosszig tartó laktázaktivitásra (mivel a ***T*** allél domináns, többnyire perzisztens laktáz).
3. ***C/C** genotípus:* a *kisdedkor után* kialvó laktázaktivitás (nem-perzisztens laktáz).

A C/C genotípus csecsemőknél és kisdedeknél még nem jelent laktózintoleranciát. Csecsemő- és kisdedkorban a C/C allélekkel rendelkező egyének laktáz enzime még teljes aktivitással működik. A felnőtt (adult) típusú laktózfelszívódási zavar/intolerancia később alakul ki, a laktázaktivitás általában 5 éves kor táján kezd csak csökkenni. A folyamatot táplálási manőverekkel nem lehet befolyásolni. *A laktózfogyasztás mellett tünet- és panaszmentes kisgyereknek **C/C** genotípus esetén sincs szüksége laktózmentes diétára, illetve laktáz enzim pótlásra. Amíg nem mutatkoznak a laktóz intolerancia jelei, ugyanúgy táplálkozhat, mint bárki más az adott életkorban.*

Ne feledjük, hogy a laktáz funkciója nemcsak a genetikai adottságoktól, hanem a vékonybél-nyálkahártya állapotától is függ. *Szekunder* laktázdefektus és laktózfelszívódási zavar vékonybél betegség következtében *mindhárom genotípusban kialakulhat.* A szekunder laktázdefektust a genetikai vizsgálat természetesen nem mutatja ki. Laktózintoleranciára gyanús tünetek megjelenésekor (laktóztartalmú táplálékok fogyasztása után fellépő hasi kólika, haspuffadás, hasmenés) gasztroenterológiai szakvizsgálatra van szükség. *Tekintet nélkül a laktáz genotípusra,* laktózterheléses H2-teszttel tisztázandó az aktuális laktózfelszívódás, és malabszorpció esetén eldöntendő, hogy a tünetek hátterében van-e szekunder laktózintoleranciát okozó vékonybélbetegség (pl. tehéntejfehérje-allergia, coeliakia, Crohn-betegség).

Ajánlott irodalom

Karoliny A, B. Kovács J: Laktóz felszívódási zavar – egy gyakori probléma gyakorlati vonatkozásai. Gyermekgyógyászat 2014; 65:140-144.

Útravaló tudnivaló

- A laktáz-genetikai vizsgálat kizárólag genetikai információkat ad, a laktóz felszívódásáról, az aktuális laktóztoleranciáról vagy -intoleranciáról nem ad felvilágosítást.
- A laktózfelszívódás felmérésére a terheléssel végzett H2-teszt alkalmas. Ennek elvégzését a genetikai vizsgálat nem váltja ki.

DRESS

Drug Reaction Eosinophilia, Systematic Symptomes

Dobner Sarolta dr., Jakab Eszter dr.
Egyesített Szent István és Szent László Kórház,
Gyermekinfektológiai osztály
(Igazgató: Vályi-Nagy István)
E-posta: dobnersara@gmail.com

A gyógyszer okozta kiütéses megbetegedések közül kevésbé ismert, bár gyakori (1:1000-1:10000) a DRESS (Drug Reaction Eosinophilia, Systematic Symptomes). Ez a betűszó a gyógyszer kiváltotta eosinophiliával (akár 20 G/l), kiütéssel és egyéb szisztémás tünetekkel járó kórképet rövidíti. A betegség mortalitása kezelés nélkül 10–20 százalékos. Jelen esetbemutatás carbamazepin szedése kapcsán fellépő DRESS-t ír le.

A 16 éves leányt betegsége 10. napján vettük fel. Anamnéziséből kiemelendő, hogy nevelő intézetben élt; iv. droghasználó, számos szexuális partnere volt. Viselkedési problémák miatt alprazolamot, risperidont, carbamazepint és biperident szedett. Megbetegedése első napján testszerte kiütés jelent meg, melyre desloratadint és rázókeveréket kapott, majd nőgyógyászati panaszaira metronidazolt. A betegség hetedik napjától emelkedő tendenciájú lázat észleltek, amoxicillin-klavulánsavval kezelték. Láza perzisztált, és hányás-hasmenés indult. Felvételekor státusában morbilliform kiütést, háton, hason apró bevérzéseket láttunk, ajkai oedemásak, tonsillái hypertrophiásak voltak. Vitálisan stabil volt, enyhe tachycardia mellett. Mája és lépe 2 cm-rel haladta meg a bordaívet. Nyakán mindkét oldalon duzzadt nyirokcsomót észleltünk. Laboratóriumi vizsgálati eredményeiből kiemelendő a normál fehérvérsejtszám mellett látott közel 10%-os eosinophiliája, illetve 350 U/l körüli transzaminász emelkedése és hyperbilirubinaemiája. A hasi ultrahangvizsgálat hepatosplenomegaliát talált. Szerológia vizsgálatai (HIV, EBV, CMV, HAV, HCV illetve HBsAg, antiHBSs) aktuális infekciót nem igazoltak. Hemokultúráiból baktérium nem tenyészett ki. Szemészeti vizsgálata dermatitist és társuló conjunctiva hyperaemiát írt le. Bőrgyógyászati konzílium exanthema medicamentosát véleményezett.
A klinikai kép: láz, kiütés, nyirokcsomó-duzzanat, máj- és lépmegnagyobbodás, gyógyszerszedés után megjelenő kiütés, a vérképben észlelt emelkedő tendenciájú eosinophilia és hepatitis alapján a kórkép a DRESS kritériumainak megfelelt. A carbamazepint elhagytuk, szteroidkezelést kezdtünk, mely mellett – a szindrómára jellemzően – láza további 9 napig fennállt, májenzim értékei is mutattak további átmeneti emelkedést. Állapota a későbbiekben fokozatosan javult, bőrtünetei szanálódtak, hepatosplenomegáliája megszűnt. A szteroidot lassan építettük le. Hazaadását követően 5 nappal ismét kiütéssel, lázzal jelent meg osztályunkon, tünetei hátterében újra carbamazepin szedést követően rapidan fellépő DRESS állt.
A DRESS klinikai képét a lázon és kiütésen kívül mononucleosisnak megfelelő tünetek uralják: nyaki nyirokcsomó-duzzanat, hepatosplenomegalia, esetleg tonsilla exsudatum. Emellett eosinophil infiltráció lehet a vesékben, szívben, tüdőben. További tünetek lehetnek a meningitis-encephalitis, parotisduzzanat, thyreoditis, sőt haemophagocytás lymphohistiocytosis is kialakulhat. A hematoló-

1. ábra: Egybefüggő maculopapulosus kiütés, livid elszíneződés látható a karokon és lábakon, néhol bevérzéssel, ajak-, arc-, kéz- és lábháti oedema mellett

giai eltérés az eosinophilián kívül lehet a magas fehérvérsejtszám és atípusos lymphocyták jelenléte.
A gyógyszerreakció kiváltásában első helyet foglalnak el az aromás antiepileptikumok, előfordul keresztreaktivitás is. Jellemző, hogy a tünetek 3 hetes – 3 hónapos gyógyszerszedést követően jelennek meg, és a gyógyszer elhagyása után tovább romlanak: a láz perzisztál, fokozódik az eosinophilia, tovább emelkednek a májenzimértékek. A hátterében az epoxid-hydroxiláz kiesett vagy csökkent működése okozta toxikus intermedier felhalmozódás miatti megváltozott, gyengült immunreakció áll.

Ez herpesvírus reaktiválódáshoz vezet, elsősorban HHV6, de EBV, CMV, HHV 7 is előfordul. A fentiekre különböző gyógyszerek esetében különböző HLA konstellációk hajlamosítanak. Terápiásan a gyógyszer elhagyásán kívül elhúzódó szteroidkezelés az elsődleges, de súlyos esetben IVIG terápia, CMV reaktiválódáskor gancyclovir kezelés is szükséges lehet. Megemlítendő még, hogy a tünetet okozó gyógyszer ismételt adásakor a szindróma kifejezetten gyorsan, pár nap alatt ismételten kialakul. Gyógyszerszedés mellett megjelenő lázas állapot, kiütés, mononucleosis tünetei esetén gondoljunk DRESS szindrómára!

Útravaló tudnivaló

- Antiepiletikum szedése mellett fellépő láz, kiütés és mononukleózisszerű tünetek esetén DRESS szindróma merül fel.
- DRESS-ben a gyógyszer elhagyása után a tünetek jellemzően romlanak.
- A klinikai kép hátterében herpesvírus reaktiválódás áll.
- DRESS gyanúja esetén azonnal el kell hagyni a gyanúba hozott szert!

Tesztkérdések

DRESS szindrómára jellemző egy kivételével, mégpedig:
a) jellemző hematológiai eltérések: eosinophilia, magas fehérvérsejtszám, atípusos lymphocyták
b) nyaki nyirokcsomóduzzanat, hepatosplenomegalia lehet a tünete
c) parotitist, thyreoditist, HLH-t okozhat
d) a gyógyszer elhagyása a tünetek prompt javulását eredményezi.

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!

Megjelent Wéber György, Ferencz Andrea és Sándor József szerkesztésében:

MŰTÉTTAN

- több mint **2000 illusztráció**
- **korszerű** és modern kiadvány, mely a múltat, a jelent és a jövőt egységben ismerteti
- igazi oktatásra-tanulásra írt **egyetemi tankönyv**, de a **graduális és poszt-graduális képzés**en túl a **tapasztalt sebészek** érdeklődésére is számít
- **ápolók és műtős szakdolgozók** számára is fontos ismeretanyagot nyújt
- **állatorvosoknak** és **állatkísérleti kutatások** iránt érdeklődők számára is ajánljuk
- **Dr. Perner Ferenc, Dr. Horváth Őrs Péter** és **Dr. Sótonyi Péter** ajánlásával

Megvásárolható a Legendus és az EOK Könyvesboltokban, illetve megrendelhető honlapunkról.

Atopiás dermatitises csecsemő generalizált bullosus impetigója

Generalized bullous impetigo in infant with atopic dermatitis

Tusa Annamária dr., Varga Imre dr., Szabó-Nemes Judit dr., Harangi Ferenc dr.

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkorhaz.hu

A 11 hónapos P. Olivér zavartalan graviditás után a 40. terhességi héten, per vias naturales született, 3400 g-mal. Két hónapos korban anyatejes táplálás (AT) mellett az arcon, a törzsön és a végtagokon bőrszárazsággal, hámlással és gyulladással járó folyamat kezdődött, erős viszketés kíséretében. Háziorvosa atopiás dermatitist (AD) diagnosztizált és hydrophiles fürösztést, hígított kortikoszteroid kenőcsös és testápoló kezelést alkalmazott, mire a bőrfolyamat lényegesen javult, tünetmentes és közepesen súlyos tünetes periódusok váltakoztak. 9 hónapos korig AT-t, utána ekzemás tünetei miatt Milumil pepti plus 2 tápszert kapott. Családi anamnézis: pater gyermekkorban asztmás volt. Osztályunkra történt felvétele előtt 10 nappal idősebb testvérének arcán impetigo alakult ki, ami a háziorvos kezelésére nem javult. Néhány nappal később a csecsemő arcán, törzsén és végtagjain könnyen felfakadó zavaros bennékű hólyagok jelentek meg, következményes nedvedzéssel, pörkösödéssel, legtöbb helyen keskeny hyperaemiás udvarral. A bőrfolyamat igen gyors terjedése miatt kórházi felvételét kérték. Vizsgálatakor testszerte hyperaemiás alapon 5–10–20–30 mm átmérőjű bullákat, nedvező erosiókat, hámló plakkokat észleltünk, számos helyen összefolyó jelleggel *(1. és 2. ábra)*. Somatomentális statusa korának megfelelő, belső szervi statusa negatív volt. A váladékos sebalapról és az orrból baktériumleoltást, valamint vér- és vizeletvizsgálatot végeztünk. Mindkét helyről *Staphylococcus aureus (S. aureus)* tenyészett ki, jó antibiotikum-érzékenységgel. Vizelete negatív volt, leukocytosis (16,8 G/l) és hypogammaglobulinaemia (IgG: 3.1, IgA: 0,19, IgM: 0,51 g/l) mellett Hgb-, Hct-, PLT-, CRP-, össz-IgE-, GOT-, GPT-, Na-, K-, Ca-, P-, ALP-, kreatinin- és CN-értékei normálisak voltak. Megbetegedését generalizált bullosus impetigónak tartottuk, melynek kialakulásában és gyors progressziójában a csecsemőkori atopiás dermatitis és a hypogammaglobulinaemia szerepet játszott, illetve kiváló alapot teremtett. Parenterális antibiotikum (cefuroxime) kezelés, valamint lokális dezinficiáló lemosás, ecsetelés (Betadine) és antibiotikumos kenőcs (Bactroban) használata mellett egy hét alatt gyógyult. A csecsemő további gondozása a gyermekbőrgyógyászati rendelésünkön történt.

Bullosus impetigo

Az impetigo gyakori felületes bőrfertőzés, melyet általában *S. aureus*, ritkábban *Streptococcus* okoz. Többnyire csecsemők és kisgyermekek arcára, nyakára, kezére és lábára lokalizálódik a fertőzés, bullosus vagy nem-bullosus formában. Erythemás alapon vékony falú vesiculák, bullák, felfakadásuk után mézsárga pörkkel fedett erosiók jellemzik a

1. ábra: A hason és a combokon vesiculák, bullák, pörkkel fedett erosiók, hyperaemiás udvarral

2. ábra: A combok hátsó felszínén nagy erodált területek hólyagfedél maradványokkal, pörkökkel

folyamatot, általában autoinoculatióval gyorsan terjed. Láz és regionális nyirokcsomó-duzzanat csak ritkán kíséri, ilyenkor általában Streptococcus β-haemolyticus a kórokozó. A potenciális komplikációk között a sepsis, osteomyelitis, septicus arthritis, lymphadenitis, pneumonia és a poststreptococcalis glomerulonephritis jöhet szóba. A *S. aureus* rezervoárjaként tünetmentes egyének felső légúti traktusa szerepel, az AD-ben szenvedők orrából 80%-os gyakorisággal kimutatható. Az impetigo kezelése enyhe, körülírt formákban lokális dezinficiáló lemosással, ecseteléssel, antibiotikumos kenőccsel történhet, súlyosabb, kiterjedt formákban, különösen csecsemőkben szisztémás antibiotikum-kezelés is szükséges.

Az AD egyik szokványos velejárója a *S. aureus* kolonizáció, nem csak a bőrléziók területén, de klinikailag tünetmentes területeken is. A *S. aureus* kolonizáció kialakulása AD-ben a károsodott epidermalis barriernek, a fillagrindefektusnak és az alacsony antimikrobiális peptidszintnek köszönhető, ami a bőrben immundiszregulációt eredményez. A *S. aureus* kolonizáció igen gyakran szekunder bőr- és lágyrészfertőzéseket okozhat: kiterjedt impetigót, folliculitist, cellulitist, abscessust; kivételesen invazív infekciók is kialakulhatnak: bacteraemia, sepsis, endocarditis, osteomyelitis, septicus arthritis, pneumonia és szemfertőzés (1).

Csecsemőkori atopiás dermatitis (AD)

Az AD krónikus, recidiváló, gyulladásos bőrbetegség, amely általában kisgyermekkorban, igen gyakran már az első félévben kezdődik. Csecsemők esetében elsősorban az arcra és a hajas fejbőrre, valamint a végtagok feszítő felszínére lokalizálódik, hyperaemiás, hámló, nemritkán nedvedző plakkokkal, erős viszketéssel, az érintett terület következményes excoriatiójával, igen gyakran felülfertőződésével. Jól ismert, hogy a genetikai prediszpozíció mellett számos környezeti provokáló tényező (ételallergének: tej, tojás; bakteriális fertőzés: *S. aureus*; stb) is szerepet játszik az AD kialakulásában és exacerbációjában. Az AD congenitalis immundefektusok részeként is megjelenhet, a tranzitorikus hypogammaglobulinaemiának kísérő tünete lehet (2, 3).

Tranzitorikus hypogammaglobulinaemia

Születést követően a szérum-IgG szintje fokozatosan csökken, mivel a méhlepényen keresztül az újszülött keringésébe jutott anyai IgG lebomlik, ugyanakkor a csecsemő immunglobulin-képzése csak lassú ütemben, fokozatosan indul meg, emiatt 3–6 hónapos korban fiziológiás hypogammaglobulinaemia alakul ki. Amennyiben ez a hypogammaglobulinaemiás állapot időben jobban kitolódik, és az IgG-érték 6–12 hónapos életkorban az IgA- és IgM-értékkel együtt vagy anélkül az életkornak megfelelő átlagértéknél 2 standard deviációval kisebb, akkor csecsemőkori átmeneti hypogammaglobulinaemiáról (THI – Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy) beszélünk. THI-ban a védőoltást követő ellenanyagválasz normális, ennek ellenőrzésével a többi veleszületett immundefektus kizárható. A THI immundefektus nem ritka (0,1–1,0:1000 élve születés), fiúkban gyakoribb, általában 2–6 éves korra megszűnik. Fennállása idején gyakoribbak a felső légúti fertőzések, elsősorban a középfülgyulladás, arcüreggyulladás, tüdőgyulladás, bőrfertőzések és az AD (4, 5). A megfigyelések szerint a hypogammaglobulinaemia megszűnésével párhuzamosan a betegek fokozott infekció hajlama és AD-re jellemző bőrtünetei is megszűnnek (2-5).

Irodalom

1. Pate D, Jahnke MN: Serious complications from Staphylococcal aureus in atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2015; 32:792-796.
2. Wang AS, Liang ML, Schneider LC: Severe atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia in children. Pediat Dermatol 2012; 29:73-78.
3. Harangi F, Fogarasy A, Nyul Z: Csecsemőkorban jelentkező atopiás dermatitis és tranzitorikus hypogammaglobulinaemia. Bőrgyógy Venerol Szml 2015; 91:72-76.
4. Yasuno T, Yamasaki A, Maeda Y et al: Atopic dermatitis and transient hypogammaglobulinemia of infancy improved simultaneously. Pediat Internal 2007; 4:406-408.
5. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ and Shelton MJ: Features of transient hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. Arch Dis Child 1994; 70:183-186.

Útravaló tudnivaló

- Az AD egyik szokványos velejárója a *S. aureus* kolonizáció, ami gyakran szekunder bőr- és lágyrészfertőzéseket, kivételesen invazív infekciókat okozhat.
- Az impetigo enyhe, körülírt formákban lokális, súlyosabb, kiterjedt formákban, különösen csecsemőkben szisztémás antibiotikum-kezelést igényel.
- A diagnózist a klinikai tünetekre alapozzuk, de szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatokkal azt megerősíthetjük.
- Az AD a THI-nak kísérő tünete lehet, a hypogammaglobulinaemia megszűnésével párhuzamosan a betegek AD-re jellemző bőrtünetei is megszűnnek.

Varixvérzéssel jelentkező májfibrosis

Oesophageal varix bleeding as the initial presentation of hepatic fibrosis

Kosik Anna dr.[1], Szabó Dolóresz dr.[1], Gárdos László dr.[2], Schaff Zsuzsa dr.[3], Dezsőfi Antal dr.[1]

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

[2] Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg (Igazgató: Halász Gabriella dr.)

[3] Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest (Igazgató: Tímár József dr.)

E-posta: anna.kosik4@gmail.com

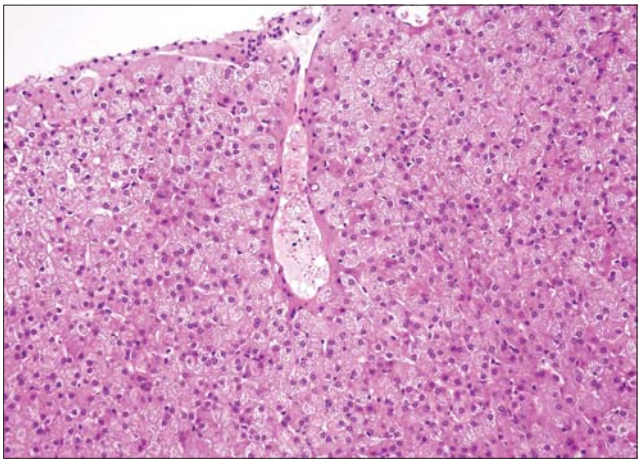
Bevezetés

A congenitalis májfibrosis (CHF) a hepatorenalis fibrocystás betegségek (HRFCD) vagy más néven az ún. ciliopathiák csoportjába tartozó kórkép. A májban a portalis traktus változó mértékű fibrosisa jellemzi, melyet az intrahepaticus epeutak cysticus tágulata kísérhet *(1. ábra)*. A legtöbb esetben a vesék morfológiai abnormalitása (változó méretű cysták) is kíséri, azonban ismert izolált formája is, mely gyakran késő gyermekkorban jelentkezik (1).

Esetismertetés

Egy 6,5 éves fiúgyermek nagy mennyiségű haematemesis miatt került a Zala Megyei Kórházba. Sürgős gastroscopia során praecardialis varixruptura képe volt látható, amely miatt varixlekötése történt. Ellátása során 2 E vvt és 1 E FFP transzfúziót kapott. Anamnéziséből kiemelendő, hogy háromhetes korában *Klebsiella* okozta húgyúti infekciója zajlott. Ekkor hasi ultrahangon pyelectasiát tapasztaltak. Hat hónapos korban készült kontroll hasi ultrahangvizsgálaton foltos, echodús, inhomogén májat láttak, melyet azonban jelentős transzaminázeltérés nem kísért. Későbbiekben végzett kontroll hasi ultrahangvizsgálatok kóros eltérést nem mutattak. Ötéves korától gondozzák asthma bronchiale miatt és hatévesen medialis nyaki cysta eltávolítása történt. Klinikánkra való felvételekor fizikális vizsgálat során systolés szívzörejt, ascitest és melaenás székletet észleltünk, hepatosplenomegalia nélkül. Laboratóriumi vizsgálat alkalmával tapasztalt kifejezett anaemiája (Hct: 18%) miatt ismételt vvt-transzfúzióban részesült. Emellett hypalbuminaemiát (31g/l), alacsony kolinészteráz-értéket (3747 U/l) tapasztaltunk, minimálisan emelkedett GOT (69 U/l) és normális GPT (24 U/l) és vesefunkció (krea: 23 µmol/l) mellett. A differenciáldiagnosztika során a szérum- ferritin- (20 µg/l), réz- (18,3 µmol/l), cöruloplazmin- (0,25 g/l) és alfa-1-antitripszin-szint (2,02 g/l) normáltartományban voltak. Hepatotrop vírusok (HAV, HBV, HCV, CMV, EBV) irányában végzett szerológiai vizsgálat negatív eredményt mutatott. Verejték-NaCl-teszt (32 mmol/l) cystás fibrosis diagnózisát nem támasztotta alá. Szervspecifikus autoimmun vizsgálat során enyhe ANA-pozitivitáson kívül kóros nem igazolódott. Hasi ultrahang- vizsgálaton normális méretű lép, kisebb, inhomogén máj és ascites ábrázolódott. A májkapuban kis kiterjedésű, míg az epehólyagágyban kifejezett, kanyargós collateralisok mutatkoztak. Kontroll- gastroscopia alkalmával hypertensiv gastropathia és 2–3 fokú varixok képe volt látható, ezért ismételt varixligatura történt. A szövettani vizsgálaton a lebenykés szerkezet károsodása mutatkozott, nodularis átépülés nélkül, helyenként pericellularis fibrosissal. A centrális vénák és portalis tractusok viszonya kifejezetten torzult volt, azonban sem gyulladásos infiltráció, sem cholestasis nem igazolódott. A hepatocyták szerkezete megtartott volt. Mindezek alapján panaszai hátterében congenitalis májfibrosist feltételeztünk.

Betegünk esetében veseeltérés nem volt, de PKHD1 gén mutáció vizsgálatát tervezzük. Szoros hepatológiai kontroll alatt áll, a varixok állapotát rendszeresen ellenőrizzük. Közeljövőben MRCP vizsgálata tervezett.



1. ábra: Hematoxilin-eozin festés, 100x nagyítás

Megbeszélés

A portobiliaris rendszer congenitalis eltérései gyakran kapcsolódnak fibrocystás vesedegenerációhoz. Összefoglalóan ezen betegségeket ciliopathiáknak vagy hepatorenalis fibrocystás betegségeknek nevezik. Ezen kórképekben a primer, non-motilis ciliák fehérjéi genetikai mutáció miatt sérülnek, mely a szignáltranszdukciós útvonalak meghibásodásához vezet. A májban ennek következtében ún. ductalis lemez malformáció alakul ki, mely perzisztáló embrionális epeutakat, portalis kötőszövet felszaporodást és epeúti dilatációt okoz. A fibrocystás májbetegségeknek több csoportját ismerjük *(1. táblázat)*. A CHF és a Caroli-betegség a két leggyakoribb gyermekkori megjelenési forma. Hátterében leggyakrabban autoszomális recesszív módon öröklődő genetikai mutáció áll. A CHF-ban ennek köszönhetően kötőszövet szaporodik fel a portalis traktus és a perzisztáló ductalis lemez között. A Caroli-szindróma esetében ez a jelenség az interlobularis epeutak non-obstruktív, cysticus dilatációjával társul, míg a Caroli-betegség esetében a dilatációkat nem kíséri kötőszövet-felszaporodás. Mindhárom forma társulhat veseeltéréssel, leggyakrabban autoszomális recesszív polycystás vesebetegséggel (ARPKD). Az ARPKD hátterében az esetek többségében a *PKHD1* gén mutációja áll. Késő gyermekkorban a CHF gyakran izoláltan jelentkezik. Ezen felül találkozhatunk az ún. von Meyenburg-komplexszel, ahol intrahepticus microhamartomákat láthatunk. Polycystás májbetegségben (PLD) a cysták mérete nagyobb, obstruktívak, nem kommunikálnak az intrahepaticus epeutakkal. PLD leggyakrabban autoszomális domináns polycystás vesebetegséggel (ADPKD) társul, melyet PKD1 és PKD2 mutáció vált ki (1, 2).

A CHF négy megjelenési formája ismert *(2. táblázat)*. Leggyakrabban a portalis hypertensióval járó formával találkozhatunk, mely splenomegaliával, thrombocytopeniával és nyelőcsővarixok kialakulásával jár, sokáig megtartott parenchymafunkció mellett. E forma első tünete a varixruptura miatt kialakuló gastrointestinalis vérzés lehet, ahogy betegünk esetében is történt. A második leggyakoribb megjelenési mód az epeúti dilatációk következtében krónikus cholestasissal, recurrens cholangitisszel járó forma, mely általában hasi fájdalommal, viszketéssel, emelkedett bilirubinszintekkel jelentkezik. A fenti két nagy csoport mellett előfordul kevert és latens forma is, melyekkel azonban ritkán találkozhatunk (3).

CHF diagnosztikájában kiemelten fontos a hasi ultrahang vizsgálat, melyen heterogén parenchymát és a fibrosist jelölő hyperechogen területeket láthatunk, Caroli szindróma esetében fusiform dilatációkkal. Ezen epeúti tágulatok MRCP vizsgálattal szenzitívebben kimutathatóak. A diagnosztika gold standardja azonban a májbiopszia. A szövettani vizsgálaton a portalis kötőszövetszaporulatot interlobularis epeúti tágulat kísérheti, azonban gyulladásos infiltráció és cholestasis nélkül. Specifikus terápia nem ismert. A portalis hypertensio és a recurrens cholangitisek azonban szupportív terápiát igényelnek. Az egyetlen definitív terápia a májtranszplantáció (4).

1. táblázat: A fibrocystás májbetegségek csoportjai

Fibropolycystás májbetegségek	Kapcsolódó vesebetegségek (tünetek megjelenése)
Congenitalis májfibrosis (CHF)	nincs (gyermekkor) ARPKD (1/6000–40 000 fő/év, csecsemőkor) ADPKD Cystás vesedysplasia Nephronohtisis
Caroli-szindróma (CS)	ARPKD, ADPKD
Caroli-betegség (CD)	ARPKD
Polycystás májbetegség (PLD)	nincs (1/400-1000 fő/év, felnőttkor) ADPKD (felnőttkor)
Von Meyenburg-komplex ■ Izolált forma ■ CHF/CS-val társult forma ■ PLD-vel társult forma	 nincs ARPKD ADPKD

2. táblázat: CHF megjelenési formái

Típus	Gyakoriság	Manifesztáció	Laboratórium
Portalis hypertensióval járó forma	leggyakoribb	splenomegalia, varixok, gastrointestinalis vérzés	normális májfunkció, thrombocytopenia, neutropenia
Epeúti forma	második leggyakoribb	hasi fájdalom, viszketés, recurrens cholangitisek	krónikus cholestasis (emelkedett bilirubin, ALP)
Kevert forma	ritka	kevert	összes fenti
Látens forma	ritka	izolált hepatomegalia	nincs

Összefoglalva a fibrocystás májbetegségek közé tartozó congenitalis májfibrosis leggyakoribb manifesztációja a portalis hypertensio. Ennek első tünete varixvérzés lehet. A CHF gyakran társul ARPKD-vel, azonban a késő gyermekkorban jelentkező formánál a veseeltérések minimálisak lehetnek.

A kivizsgálás során a vesefunkció vizsgálat elengedhetetlen, a genetikai vizsgálat (PKHD1) ajánlott.

Irodalom

1. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009; 151C(4):296-306.
2. Frederick J. Suchy RJS, William F. Balistreri. Liver disease in children. Cambridge University Press. 2007; 710-23.
3. Rawat D, Kelly DA, Milford DV, Sharif K, Lloyd C, McKiernan PJ. Phenotypic variation and long-term outcome in children with congenital hepatic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 57(2): 161-6.
4. Rock N, McLin V. Liver involvement in children with ciliopathies. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014; 38(4):407-14.

Útravaló tudnivaló

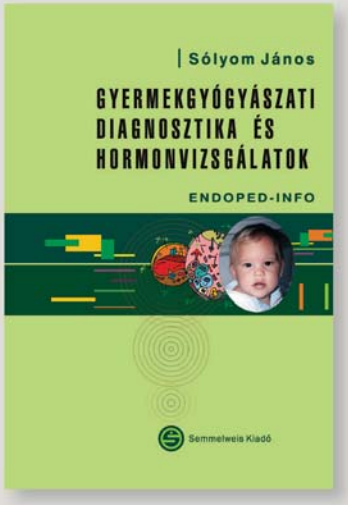
- A fibrocystás májbetegségek közé tartozó congenitalis májfibrosis leggyakoribb manifesztációja a portalis hypertensio.
- A CHF első tünete a portalis hypertensio következtében kialakuló varixvérzés lehet.
- A CHF gyakran társul ARPKD-vel, ezért elengedhetetlen a vesefunkció vizsgálata.
- A késő gyermekkorban jelentkező formánál a veseeltérések minimálisak is lehetne.

Tesztkérdések

1. Milyen betegséggel társulhat a congenitalis májfibrosis?
a) autoszomális recesszív polycystás vesebetegséggel
b) autoszomális domináns polycystás vesebetegséggel
c) cystás vesedysplasiával
d) nephronohtisisszel
e) a fentiekkel mind

2. Milyen kóroki tényező áll a fibrocystás májbetegségek hátterében?
a) vírusfertőzés
b) anyagcsere-betegség
c) autoimmun folyamat
d) genetikai mutáció, leggyakrabban autoszomális recesszív öröklődés
e) a fentiek közül egyik sem

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Sólyom János
Gyermekgyógyászati diagnosztika és hormonvizsgálatok

A könyv a napi gyermekbeteg-ellátás gondolatsorát követi. A prezentációs tünetekből kiindulva ismerteti az ezek mögött megbújó okokat az egyes életkorokra jellemző gyakorisági sorrendben. Ezt követően kerül sor a többlépcsős, racionálisan tervezett és gazdaságosan végezhető kivizsgálás ismertetésére, ami a lehetséges okok fokozatos beszűkítése után elvezet a végső diagnózis felállításához. Tartalmazza a mérési eredmények értékeléséhez szükséges életkorra és nemre specifikus referenciatartományokat a testmagasság-adatoktól a hormonszinteken át a vérkémiai értékekig, valamint a típusostól eltérő adatok lehetséges okait.

E-könyvként is rendelhető!

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

LEGENDUS KÖNYVESBOLT
Tel.: 210-4408, 459-1500/56141
Nyitva tartás: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

EOK KÖNYVESBOLT
1094 Budapest, Tűzoltó utca 37-47.
Tel.: 459-1500/60475
Nyitva tartás: H: 9-15 óra

Sürgősségi diagnosztika és ellátás anyagcsere-betegség esetén

Emergency investigations and treatment in metabolic disorders

Zsidegh Petra dr.
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (Igazgató: Szabó Attila dr.)
E-posta: zsidegh.petra@med.semmelweis-univ.hu

Habár számos anyagcsere-betegség jelentkezhet sürgősségi kórállapot képében, a manifesztálódó tünetek nem specifikusak, így az azonnali terápiás és diagnosztikus teendők sora is jól meghatározott. Anyagcsere-betegség gyanúja esetén a potenciálisan toxikus tápanyagok (fehérje, zsír, galaktóz, fruktóz) bevitelét azonnal fel kell függeszteni, majd intravénás út biztosítása után a következő vizsgálatokra kell mintát venni *(1. táblázat).*

1. táblázat: Anyagcsere-betegség gyanúja esetén javasolt vizsgálatok

	Alapvizsgálatok	Speciális vizsgálatokhoz szükséges minták
Vér	elektrolitok, vércukor, CRP, GOT, GPT, CK, karbamid, kreatinin, húgysav, Astrup, alvadás, vérkép ammónia, laktát anionrés	2 ml lefagyasztott plazma, szűrőpapír
Vizelet	szag, szín, glükóz, aceton, pH	2 ml lefagyasztott vizelet
Egyéb	mellkas-röntgen, koponya UH/MR, EKG, szív-UH, EEG	lumbálpunkció esetén lefagyasztott liquor

Ezeknek a rutin laboratóriumi vizsgálatoknak elegendő információt kell adniuk ahhoz, hogy a kezdeti terápiás lépéseket meghatározzuk. A kezelhető betegségek közé többnyire az intermedier anyagcsere útvonalainak defektusai tartoznak. A metabolikus krízisek ezekben az anyagcsere-betegségekben leggyakrabban hyperammonaemia, hypoglykaemia vagy metabolikus acidosis formájában jelentkeznek. Az akut állapotromlás gyakran súlyos, a betegek nagy része légzés- és keringéstámogatást igényel. A betegek egy része szeptikus lehet, ami perzisztáló katabolizmushoz és terápiás kudarchoz vezethet. Az infekció keresése és agresszív kezelése emiatt is fontos.

Folyadékterápia és kalorizálás

A rehidráció bólus fiziológiás sóoldattal történő (20 ml/kg 0,9%-os oldat) korrekciója után 10%-os glükóz infúzióval kezdjük a terápiát, a napi folyadékigény 1–1,5-szeresét biztosítva 24 óra alatt. Az elektroliteltérésekre a diuresisnek és az alap laboratóriumi vizsgálati eredményeknek megfelelően reagáljunk. Ennek az infúziónak a glükóz flowja a normál hepatikus glükóztermelés ütemének felel meg és általában elégséges a csökkent éhezési toleranciával bíró betegségek (pl. GSD, közepes szénláncú zsírsavoxidációs zavar) ellátásában. Nem mindig elegendő azonban azokban az állapotokban, ahol a krízishelyzetet katabolikus folyamatok exacerbálják (pl. organikus aciduriák, ureaciklus-zavarok), tehát ahol az anyagcsere felborulást éhezés, táplálási nehezítettség, hányás/hasmenés, tartós lázas állapot indukálta. Potenciálisan veszélyes a piruvát-dehidrogenáz-deficienciában, mivel a magas glükózbevitel ebben a helyzetben a laktátacidosist súlyosbíthatja. A megfelelő glükózszubsztitúció és ezzel az anabolizmus elősegítése a sürgősségi ellátásban messzemenően felülmúlja az előbb említett rizikót. Emiatt azonban a glükóz, laktát és sav-bázis háztartás rendszeres elenőrzése az ellátás folyamán különösen fontos. A magas glükózflow mellett észlelt fokozódó laktátacidosis vagyis mitokondriális betegség gyanúja esetén a glükózflow csökkentése az adekvát terápiás lépés. Célunk a vércukor fiziológiás tartományban való tartása, így hyperglykaemia esetén inzulin infúzió (0,05–0,1 E/kg/óra) társításával kontrolláljuk a vércukrot, a megfelelő cukorflow nem csökkenthető a katabolizmust ellensúlyozó szerepe miatt!
Ugyanilyen fontos az elektrolitok monitorizálása is, a nátriumszintet 135 mmol/l felett szükséges tartani, illetve a rehidrációt lassan, 48 óra alatt korrigálni az agyoedema megelőzése végett.

Hypoglykaemia

A kezdeti alapvizsgálatok eredményeinek megfelelően hypoglykaemia (<2,6 mmol/l) esetén glükózbólus (2 ml/kg 10%-os oldat) adása után indítjuk a folyamatos glükózpótlást.

Hyperammonaemia

Hyperammonaemia (újszülöttekben >200 µmol/l, csecsemőkortól >100 µmol/l) észlelésekor a fehérjebevitel felfüggesztése és a katabolizmus leállítása mellett kombinált gyógyszeres terápiával igyekszünk a hyperammonaemiás encephalopathia kialakulását megelőzni. A hyperammonaemia agresszív kezelése az ammónia idegrendszeri toxicitása miatt a szövődmények elkerülése érdekében kiemelt jelentőségű. 500 µmol/l feletti érték esetén extrakorporális méregtelenítés gyors megszervezésére van szükség. A hátterében álló alapbetegség diagnózisának felállításáig ammóniascavengerek (nátrium-benzoát, nátrium-fenilbutirát és N-karbamilglutamát) és arginin adásával próbáljuk a nitrogén kiválasztását, karnitinszubsztitúcióval pedig a szervessavak konjugációját fokozni. Az ammónia excretióját megfelelő hidrálással és forszírozott diuresissel segíthetjük, az ammóniaszintet a kritikus időszakban 3 óránként ellenőrizzük *(2. táblázat)*.

Metabolikus acidosis

A metabolikus acidosist okozhatja szerves savak akkumulációja is, melyre emelkedett anionrés esetén kell gondolnunk. Nehéz megkülönböztetni a primer és szekunder laktát-acidosist. Az alapvizsgálatok és a speciális anyagcsere-vizsgálatok segíthetnek a primer betegség differenciálásában. A terápia az alapbetegségtől függ. Az acidosis a hidrálás és az anabolizmus helyreállítása mellett sokszor rendeződik, azonban súlyos állapotú, hányó, zavart tudatú betegnél szükség lehet nátrium-bikarbonát adására is.

A kiegészítő vizsgálatokat (EKG, szív ultrahang, koponya képalkotó vizsgálatok) az indikációnak megfelelően válasszuk meg.

Irodalom

Blau N: Physician's Guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases, Springer 2014.
Zschocke J, Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum. Milupa Metabolics 2011.

2. táblázat: Hyperammonaemia mértéke és a szimptómás betegnél javasolt terápiás lépések

Ammónia (µmol/l)	Ismeretlen diagnózisú betegnél szükséges beavatkozás
újszülött >110 µmol/l, csecsemőkortól >80 µmol/l, vagy felső határérték közeli érték esetén	■ fehérjebevitel azonnali felfüggesztése ■ iv. glükóz 7–10 mg/kg/min (glükóz 10%, 110–150 ml/kg/nap), VC>5,5 mmol/l ■ VC>10 mmol/l esetén a glükózbevitel *NEM* csökkenthető, inzulin infúziója 0,05–0,1 E/kg/óra ■ ammóniaszint ellenőrzése 3 óránként ■ ondansetron sz.e. ■ valproat, haloperidol, szisztémás kortikoszteroidok kerülendők
100–250 µmol/l	■ az előzőeket kiegészítve ■ iv. L- arginin: 250 mg/kg bolus 2 óra alatt, majd fenntartó infúzióban 250 mg/kg/nap (max. 12 g/nap) ■ nátrium-benzoát/nátrium-fenilacetát (iv. 10% glükózban): 250 mg/kg bolus 2 óra alatt, majd fenntartó infúzióban 250 mg/kg/nap, >20 kg felett 5,5 g/m^2/nap vagy per os nátrium-benzoát/ nátrium-fenilbutirát 100 mg/kg 6 óránként (max. 12 g/nap) ■ N-karbamilglutamát: 200 mg/kg 8 óránként per os ■ karnitin: iv. 100 mg/kg ■ B_{12}-vitamin: 1 mg im./iv. ■ biotin: 10 mg iv./per os
250–500 µmol/l	■ az előzőek mellett ■ HF/HD szervezése, ha súlyos encephalopathia, neonatalis kezdet, >500 µmol/l ■ HF/HD, ha az előző terápiás beavatkozások mellett 3–6 órán belül nem csökken markánsan az ammóniaszint ■ agyoedema kezelése

Útravaló tudnivaló

- Anyagcsere-betegség gyanúja esetén a klinikai tünetek és a kórelőzmény ismeretében konzultáljunk a regionális anyagcsere központtal.

Carbamazepin indukálta hiperszenzitív reakció

Fogarasy Anita dr.[1], Nyul Zoltán dr.[2]
[1] 4. sz. gyermekpraxis, Pécs,
[2] Pécsi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati klinika (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Fogarasy Anita dr.
7629, Pécs, Dobó I. u. 89.
E-posta: dr.fogarasy.anita@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az antikonvulzív gyógyszer okozta hiperszenzitív reakció súlyos tünetekkel járó megbetegedés. Jellemzői a láz, bőrkiütés, nyirokcsomó-duzzanat, hepatitis és többszervi érintettség. Oka a gyógyszer által aktivált T-sejt közvetítette citotoxikus reakció. Általában a gyógyszer elhagyása, antihisztamin mellett a tünetek regrediálnak, de szisztémás szteroid adására is szükség lehet. A szerző betegénél epilepszia gyanúja miatt carbamazepin terápiát indítottak, majd 3 héttel később láz, bőrkiütés, hasi fájdalom, pharyngitis jelentkezett. A változatos klinikai tünetek hátterében számos diagnózis merült fel, s három héttel az első tünetek megjelenése után sikerült csak a végleges diagnózist felállítani, s azt később epicutan próbával igazolni. A gyermek a gyógyszer fokozatos elhagyása után gyógyult. Az esetismertetés kapcsán bemutatásra kerül az antikonvulzív szer okozta hiperszenzitív reakció (továbbiakban AHS) is.

KULCSSZAVAK aromás antikonvulzív szer, láz, kiütés, lymphadenopatia

Bevezetés

A gyógyszer okozta szisztémás tünetekkel járó toxicodermát az angolszász irodalomban DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) szindrómának hívják. Ez utóbbi egy összefoglaló elnevezés, amellyel a különböző gyógyszerek – beleértve az aromás antikonvulzív szereket is – okozta hiperszenzitivitást jelölik. Az antikonvulzív gyógyszer okozta hiperszenzitív reakció (AHS) tehát csak egy része annak a halmaznak, amelyet gyógyszer indukálta allergiás reakcióknak neveznek. A konkrét betegségcsoportra, klinikai manifesztációja okán, számos elnevezés létezik, mint mononucleosis-szerű szindróma, Kawasaki-szerű szindróma. Az AHS az életet veszélyeztető adverz gyógyszerreakció, amely aromás antikonvulzív gyógyszerek szedése kapcsán jelentkezik. Ilyen gyógyszerek a phenytoin, phenobarbital és a carbamazepin. Bár a lamotrigin nem aromás antikonvulzív szer, alkalmazása kapcsán mégis írtak le hasonló túlérzékenységi reakciót (1, 2).
A betegség incidenciája pontosan nem ismert, az irodalomban 1:1000 és 1:10 000 közé teszik az előfordulását. Mortalitását 10%-ra becsülik, amennyiben súlyos hepatitis fordul elő, akkor a mortalitás 18–40%-ra is emelkedhet (2).
A betegséget három fő tünet jellemzi, láz, kiütés, lymphadenopathia, emellett a belső szervek érintettsége. A tünetek a gyógyszer expozíciót követően 1–12 héten belül jelentkeznek. Először láz, majd 1–2 nap múlva bőrreakciók, lymphadenopathia, pharyngitis észlelhető, ezután jelentkeznek az egyéb szervek érintettsége révén bekövetkező tünetek. A bőrtünetek jellegzetesek, maculopapulosus exanthemák, szimmetrikusan, először a törzs felső részén, arcon, majd később a végtagokon. Periorbitalis, illetve facialis oedema az esetek mintegy 25%-ában jelentkezik, emellett conjunctivitis is előfordul. Számos belszervi eltérést is észlelhetünk, érintett lehet a máj, vese, tüdő, hasnyálmirigy, szív és az emésztő traktus. A fő célszerv a máj, nagyfokú citokróm-P450 aktivitása miatt (3-5) *(1. táblázat)*.

1. táblázat: Az AHS leggyakrabban előforduló tünetei

láz	100%
bőrkiütés	100%
lymphadenopathia	84%
facialis/végtagoedema	72%
conjunctivitis	53%
pharyngitis	41%
hányás	28%
hasmenés	16%

AHS gyanúja esetén legfontosabb teendő a gyógyszer elhagyása, a továbbiakban szupportív terápiára lehet szükség, folyadékot és elektrolitot kell pótolni, emellett szisztémás antihisztamint kell alkalmazni a bőrtünetek miatt. Súlyosabb esetekben szisztémás kortikoszteroid, cyclosporin, anti-TNF-alfa antitest, intravénás immunglobulin adása is megkísérelhető (3, 6).

Esteismertetés

2012 júliusában, az akkor 9 éves betegünknél, bal arcfél- és kézremegés miatt végzett EEG-jén frontotemporalis izgalmi jeleket észleltek, ezért carbamazepin (Tegretol®) terápiát indítottak. Három héttel később a kislány láz, hasi fájdalom, kiütések miatt jelentkezett háziorvosi rendelőben. Vizsgálatakor testszerte észlelt scarlatiniform exanthemák, lobos garat, lepedékes nyelv alapján scarlatina diagnózisa vetődött fel. Torokleoltás történt, majd antibiotikus terápiát kezdtünk penicillinszármazék formájában. 2 nap múlva a beteg ismét jelentkezett a rendelőben azzal, hogy láza nem múlik, kiütései erőteljesen viszketnek, arca feldagadt. Fizikális vizsgálattal a fenti tünetek mellett hepatomegaliát lehetet tapintani. Az időközben megkapott negatív torokleoltás és a klinikai kép alapján újabb diagnózis merült fel. Mononucleosis gyanúja miatt az antibiotikumot elhagytuk, a beteg antihisztamin terápiában részesült. Laboreredményeiben emelkedett transzamináz- és LDH-értékeket, monocytosist találtunk. EBV szerológia is készült, friss infekciót nem igazolt. Pár nappal később a beteg állapota tovább romlott, folyamatos lázcsillapításra szorult, hepatomegaliája fokozódott, kézujjai is feldagadtak, nyirokcsomó-duzzanat, erythrodermiás állapot alakult ki. Az általános állapot romlása, a tünetek progressziója miatt Kawasaki-szindróma lehetősége is felmerült, ennek tisztázása és kardiológiai vizsgálat céljából osztályos felvétel történt *(1., 2. ábra)*. A klinikán készült laboreredmények javuló transzaminázértékeket mutattak, anaemizálódás, neutropenia mellett. Kardiológiai vizsgálat kórosat nem talált. A két hetes anamnézis miatt IVIG terápia nem jött szóba, 20 mg/testsúly kg dózisban szalicilát kezelést kezdtek a betegnél. Az ismételt kikérdezés és a klinikai kép alapján felmerült az epilepszia miatt beállított gyógyszer okozta allergiás reakció lehetősége, az antikonvulzív szer indukálta hiperszenzitív reakció. Neurológussal történt konzultációt követően AHS lehetősége miatt a carbamazepin fokozatos elhagyása mellett, szisztémás antihisztamin adása mellett döntöttek, szteroidot nem alkalmaztak. A gyógyszer leépítésével párhuzamosan láztalanná vált, bőrtünetei regrediáltak, bár átmenetileg glossitis, cheilitis formájában nyálkahártya tünetei még fennálltak, betegünk napok alatt gyógyult.

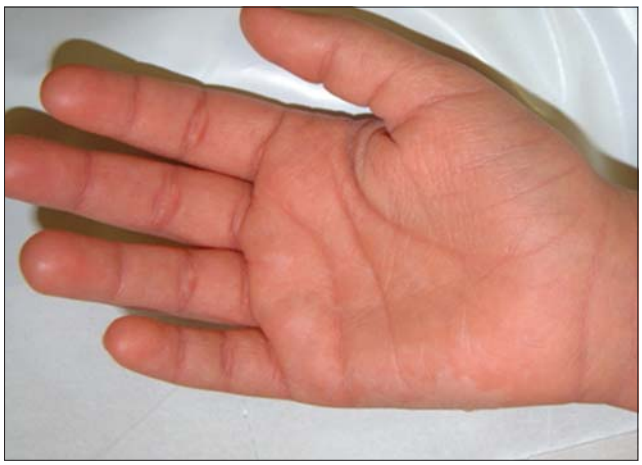
Ahogy a végleges diagnózis megszületése, úgy a carbamazepin oki szerepének tisztázása is igen nehézkes volt. Carbamazepinre végzett lymphocyta-transzformációs teszt (LTT) negatív lett, csak a későbbi, a gyógyszer vizes oldatával végzett, epicutan bőrteszt tudta igazolni a carbamazepin oki szerepét.

Megbeszélés

Az AHS az életet veszélyeztető adverz gyógyszerreakció, amely aromás antikonvulzív gyógyszerek, illetve lamotrigin szedése kapcsán jelentkezik. Probléma, hogy az aromás antikonvulzív szerek közötti keresztreaktivitás igen gyakori, akár évekkel egy korábbi AHS után is kialakulhat más aromás antikonvulzív szerre újabb AHS.

Az AHS tünetei az antikonvulzív szer szedésének 1–12 hetében jelentkeznek, carbamazepin esetén 21–28 nap múlva. Betegünknél is hasonlóan zajlott a betegség, először a láz, a bőrkiütés, pharyngitis,

1. ábra: Scarlatinára jellemző nyelvháti papilla-hypertrophia



2. ábra: Kawasaki-szindrómára jellemző kézoedema, lemezes hámlással

majd lymphadenopathia, hepatomegalia és hematológiai eltérések léptek fel.

Az irodalom számos rizikófaktort sorol fel, amelyek fokozzák a betegség kialakulásának veszélyét: elsőfokú rokonnál előforduló AHS, egyéni anamnézisben korábbi AHS, koponya besugárzás, vírus infekciók (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV, HIV), fiatal életkor, kaukázusi rassz, egyes HLA asszociációk (HLA-B 1502, -1301, HLA-A 3101). Betegünk egyéni és családi anamnézisben korábbi AHS nem szerepelt, a rizikófaktorok vizsgálata nem állt módunkban. Azon betegeknél, akiknél a carbamazepin kezelés már régóta alkalmazott, ott felesleges a HLA-vizsgálat, hiszen az allergiás reakciók megjelenése csak a kezelés első három hónapjára korlátozódik (2, 7).

A gyógyszer kóroki szerepének tisztázásában in vitro és in vivo teszteket lehet végezni. Mivel az AHS alapja a késői (IV-es) típusú allergiás reakció, betegünknél in vitro tesztet, LTT-t végeztünk, ami negatív eredményt adott. Ismeretes, hogy az LTT szenzitivitása csupán 70%-os, ezért a negatív eredményt nem tekintettük bizonyosnak. A szóba jövő in vivo tesztek közül az orális gyógyszer-provokációs tesztet elvetettük a gyermek életkora miatt és inkább epicután próba mellett döntöttünk, noha ennek szenzitivitása is nagyon alacsony, csupán 50%-os, de esetünkben ez mégis pozitív eredményt adott (8-10).

Összefoglalásképpen elmondható, hogy betegünk AHS diagnózisa látszólag késett, azonban lényeges volt a differenciáldiagnosztikai szempontból fontos kórképek (baktérium- és vírusinfekciók, Kawasaki-szindróma) kizárása és az anamnézis precíz kiegészítése a végső diagnózis érdekében. Közleményünkkel a gyermekgyógyászok, gyermekneurológusok figyelemét szerettük volna felhívni az aromás antikonvulzív szerek és a lamotrigin kiváltotta túlérzékenységi reakció veszélyére, a diagnózis tisztázásának lehetőségeire és annak fontosságára (11).

Summary

Carbamazepine induced hypersensitivity reaction

A. Fogarasy, No.4. Children GP practic

Hypersensitive reactions caused by anticonvulsive drugs often manifest as generalized severe disease chracterized by fever, rash, lymphadenomegaly, hepatitis and other organ involvements. The hypersensitivity is typically cytotoxic T-cell mediated. The symptoms usually resolve after cessation of the drug, administration of systemic steroids is infrequently required. The authors present a 9 years-old girl who developed fever, exanthems, abdominal pain and pharyngitis 3 weeks after starting carbamazepine therapy because of suspected epilepsy. As underlying cause of the various symptomes several etiology were considered, the final diagnosis could have been established 3 weeks after beginning. A recovery could be achieved after tapering of the carbamazepine. The authors summarize the hypersensitive reactions caused by anticonvulsives.

KEYWORDS *aromatic anticonvulsant medication, fever, rush, lymphadenopathy*

Irodalom

1. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JM, Santi CG: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/ Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts, An Bras Dermatol. 2012, 87(3):435-49.
2. Knowles SR, Dewhurst N, Shear NH: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: an update, Expert Opin Drug Saf 2012 Sep, 11(5):767-78
3. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM: Drug hypersensitive syndrome Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011, 77(1): 7-15
4. Morimoto M, Watanabe Y, Arisake T et al: A case of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome due to carbamazepin, Bull Tokyo Dent Coll 2011, 52(3):135-142.
5. Nevel BD, Moinfar M, Mancini AJ, Nopper AJ: Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS) Pediatr Dermatol 2009; 26(5): 536-546
6. Cumbo-Nacheli G, Weinberger J, Alkhalil M, Thati N, Baptist AP: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Is there a role for immunmodulation? Epilepsia 2008; 49(12):2108-2112
7. Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, Shiohara T: Human Herpesvirus 6 reactivation in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome and DRESS Validation Score Am J Med July 2012, 125(7), e9-e10
8. Aberer W, Bircher A, Romano A et al: Drug provocation testing in he diagnosis of drug hypersensitivity reaction: general considerations, Allergy 2003, 58:854-863
9. Brockow K, Romano A: Skin test sin the diagnosis of drug hypersensitivity reactions, Curr Pharm Design 2008, 14(27): 2778-2791
10. Romano A, Torres M J, Castells M, Sanz ML: Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol march 2011; 127(3): s67-s73
11. Harangi F: Gyógyszerallergia gyermekkorban-klasszifikáció, diagnózis, terápia. Gyermekgyógyászat 2016; 67:51-55

Útravaló tudnivaló

- Aromás antikonvulzív szer vagy lamotrigin okozta AHS esetén 1-12 héten belül kezdődnek a tünetek: láz, bőrkiütés, lymphadeopathia.
- A hiperszenzitív reakciót kiváltó gyógyszer elhagyása után a betegek rövid időn belül tünetmentessé válnak.
- Az aromás antikonvulzív szerek közötti keresztreaktivitás igen gyakori, akár évekkel egy korábbi AHS után is kialakulhat más aromás antikonvulzív szerre újabb AHS.

Tesztkérdések

1. AHS-ben melyik tünet fordul elő biztosan?
a) lymphadenopathia
b) végtagoedema
c) conjunctivitis
d) hepatitis
e) láz

2. AHS-ben melyik kezelést nem alkalmazná?
a) lokális szteroid
b) szisztémás szteroid
c) szisztémás antihisztamin
d) kiváltó gyógyszer elhagyása
e) intravénás immunglobulin

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

2015. évi tesztkérések helyes megfejtése

2015-ben a Gyermekgyógyászat folyóiratban meghirdetett kreditpontos teszteket 93-an töltötték ki rendszeresen, igen jó találati aránnyal. 87 kérdés volt összesen.

Az első helyezett: *Kothencz Ágnes* dr. (Bács-Kiskun Megyei Kórház), aki a 87-ből 86-ra adott helyes választ.

A második helyen kettős holtverseny van: *Vass Éva* dr. (II. Gyermekkörzet, Karcag) és *Balasa Éva* dr. (Gyermekorvosi Rendelő, Budapest II., Pasaréti u. 67.) 84 helyes válasszal.

A harmadik helyen hármas holtverseny, *Almási Éva* dr. (B.A.Z. Megyei Kórház), *Ficzere Anikó* dr. (Heves Megyei Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézete) és *Bauer Viktor* dr. (Dr. Kenessey Albert Kórház-Rendelőintézet) 83 helyes válasszal.

A helyezést elért résztvevőknek gratulálunk, és minden tesztkitöltő kollégának köszönjük a részvételt!

Kothencz Ágnes dr.

„2009-ben diplomáztam, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. Ezt követően Kecskeméten, a Bács-Kiskun Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztályán kezdtem el dolgozni. Az első néhány év legmeghatározóbb élménye az osztály Perinatalis Intenzív Centrumában töltött gyakorlat volt, úgy érzem, neonatológiával a későbbiekben is szívesen foglakoznék. Szabadidőmben szeretek zenélt hallgatni, zenélni, koncertre és színházba járni, családommal kirándulni. Jelenleg életem legszebb időszakát töltöm otthon 3 éves és 13 hónapos lányaimmal.”

„Jelek” a gyermekradiológiában

Signs in pediatric radiology

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 értelmezhetők a klinikusok számára. Reméljük a rövid, jellemző képpel, néhány szóval kiegészített bemutatások felkeltik az olvasó érdeklődését, tetszését.

Molnár Diana dr.
Heim Pál Gyermekkórház, Radiológia – Rtg-, UH-Részleg, Budapest (Igazgató: Nagy Anikó dr.)
E-posta: drmolnardia@yahoo.co.uk

Hypertrophiás pylorusstenosis

A hypertrophiás pylorusstenosis a pylorus muscularis rétegének ismeretlen eredetű megvastagodása, amely fokozódó gyomorürülési akadályt okoz. Típusosan a 2. és 12. hét között jelentkezik, sugárhányással. 1000 újszülöttből 2,5–3 esetben fordul elő. 4–5-ször gyakoribb fiúknál, mint lányokban.

Képi diagnosztikája ultrahanggal történik, folyadékkal telt gyomorral. Műtéti megoldást, pyloromyotomiát igényel.

1. „Céltábla (target)” vagy „fánk (donut)” vagy „bikaszem (bull-eye)” jel

A pylorus keresztmetszete, a megvastagodott muscularis réteggel adja ezt a jellegzetes képet *(1. ábra)*. A muscularis réteg átmérőjének kóros értéke 3–4 mm.

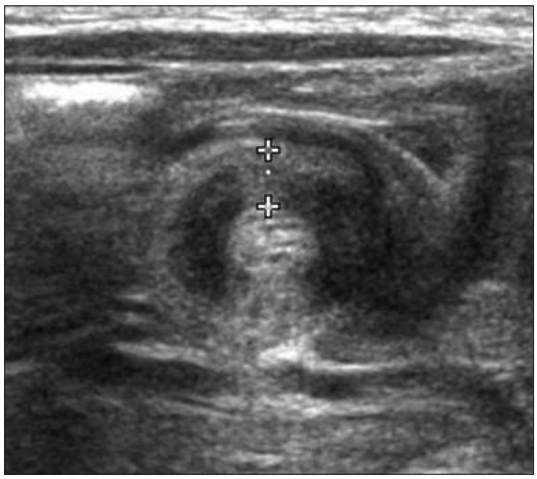
2. „Sínpár (double track)” jel

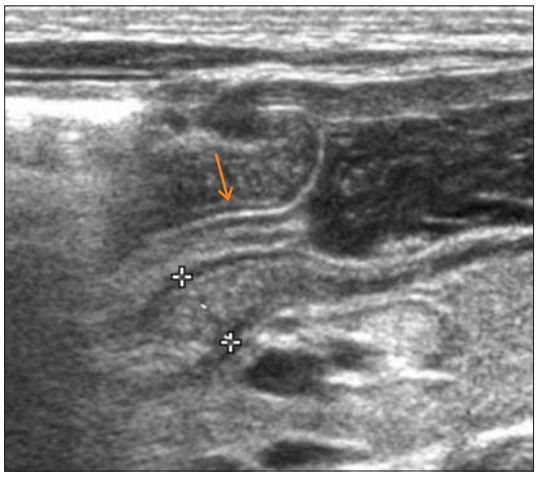
A pylorus hipertrofizált muscularis rétege összenyomja a mucosát, ami kettős vonal képében jelenik meg hosszmetszetben. A csatorna hossza kóros esetben 17–20 mm *(2. ábra)*.

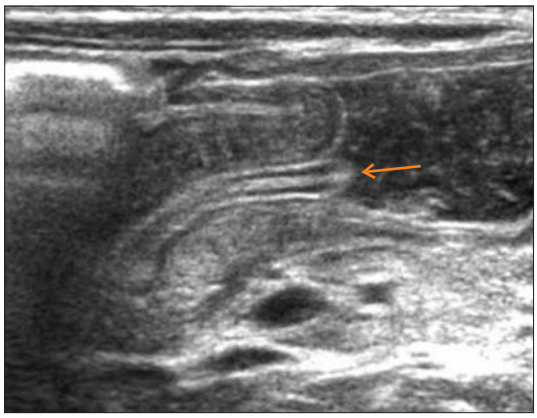
3. „Antralis bimbó vagy domb (nipple, teat, heaping)” jel

A megnyúlt pyloruscsatorna összenyomott mucosája bedomborodik az antrumba. Hosszmetszetben látható *(3. ábra)*.

Sajnos a fenti jelek nem patognomikusak, tranziens pylorusspasmusban is előfordulhatnak. Ha a klinikum alapján kétségek merülnek fel, a várakozás és az ismételt vizsgálat segít az elkülönítésben.
Ma már ultrahangvizsgálattal diagnosztizáljuk a pylorusstenosist, nem történik oralis kontrasztanyaggal felső passage vizsgálat, így a fenti jelek felváltották a „spárga (string)”, „váll (shoulder)”, „csőr” (beak) és „cervix” jeleket, amelyek a kontrasztanyaggal kitöltött keskeny pyloruscsatornára és az antrumba domborodó hipertrofizált muscularis rétegre utaltak.


Céltábla (target) jel


Sínpár (double track) jel


Antralis bimbó (vagy domb) jel

Hypophosphatasia – klinikai jellemzők, új diagnosztikus és terápiás lehetőségek

Zsidegh Petra dr., Szatmári Ildikó dr., Szabó Attila dr.
Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Zsidegh Petra dr.
1428 Budapest Pf. 2.
E-posta: zsidegh.petra@med.semmelweis-univ.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A hypophosphatasia egy ritka, öröklődő – akár potenciálisan életet is veszélyeztető – szisztémás anyagcsere-betegség, mely a csontok és fogak mineralizációjának zavarával és alacsony szérum alkalikus foszfatáz (ALP) aktivitással jár. Csontmineralizációs zavar kivizsgálásának részeként, ismeretlen eredetű vagy korai fogvesztés esetén mindig gondolni kell a hypophosphatasiára is, hiszen pontos diagnózishoz csak így juthatunk. A pontos diagnózis pedig előrébb visz, a súlyos hypophosphatasia a közelmúltban kifejlesztett új enzimpótló terápia révén kezelhetővé vált. Az I. Sz. Gyermekklinikán 2016-ban elérhető lesz a diagnózis gyanúja esetén szükséges megerősítő laboratóriumi vizsgálat.

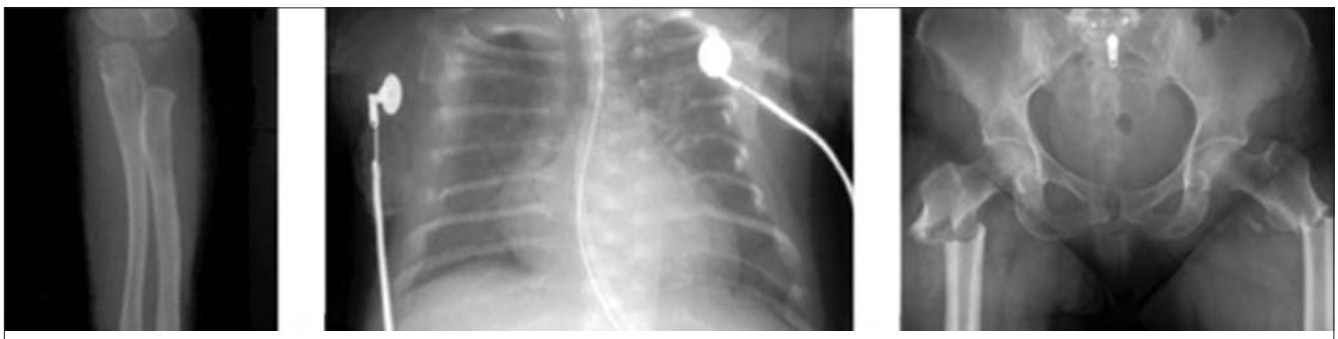
KULCSSZAVAK hypophosphatasia, alkalikus foszfatáz, hipomineralizáció, csont, fog, asfotase-alfa

Bevezetés

A ***hypophosphatasia*** (HPP) a veleszületett anyagcsere-betegségek közé tartozik. Először, 1948-ban *Rathbun* (1) ismerte fel és különböztette meg a csontok és fogak metabolikus betegségével járó kórképet az akkor már jól ismert egyéb gyermekkori csontrendszeri betegségektől (rachitis, osteogenesis imperfecta, achondroplasia), a HPP-re jellemző extrém alacsony szérum alkalikus foszfatáz (ALP) aktivitás alapján. Magyarországon először *Méhes és mtsai* ismertették egy 5 éves kisfiú esetét és végeztek családvizsgálatot a Dél-Dunántúlon, 1971-ben (2).

Ma már tudjuk, hogy a hypophosphatasia egy ritka és heterogén betegség, melyet az ***alkalikus foszfatáz enzim „nem-szövetspecifikus" izoenzimét*** (TNS-ALP) kódoló génnek az enzimaktivitását csökkentő, inaktiváló mutációi okoznak. Autoszomális recesszív és autoszomális domináns öröklődésforma is ismert.

A betegség súlyossága fordítottan arányos az első tünetek megjelenésének idejével. A legsúlyosabb, recesszív módon öröklődő perinatalis formában



Metaphysis hipomineralizációja | Gerincdeformitás | Kétoldali, akut, subtrochantericus combcsonttörés

1. ábra: Súlyos skeletális elváltozások (Forrás: www.hypophosphatasia.com Alexion Pharma engedélyével)

előforduló súlyos csontosodási zavar akár intrauterin letalitással vagy koraszüléssel járhat, míg az enyhe felnőttkori palettán osteoporosis és patológiás törések szerepelnek.
A jellemző klinikai kép ***a csontok és fogak mineralizációjának zavarával*** függ össze (rachitis, osteoporosis, csonttörés, tej- és maradandó fogak korai elvesztése), de a súlyos formában több szisztémás manifesztáció is megjelenhet (légzési elégtelenség, convulsio, fejlődésbeni elmaradás, izomgyengeség, csontfájdalom és nephrocalcinosis) *(1. ábra)*.
A fő laboratóriumi diagnosztikai eltérések az ***alacsony szérum alkalikus foszfatáz aktivitás*** (hypophosphatasaemia) és az ALP szubsztrátjainak emelkedett szintje (inorganikus pirofoszfát, piridoxál-5'-foszfát és foszfoetanolamin).

Biomineralizáció és az alkalikus foszfatáz

A humán ALP izoenzim családot három szervspecifikus izoenzim (bélnyálkahártya, placenta és csírasejtek által termelt) és egy nem-szövetspecifikus („tissue-non-specific") alkalikus foszfatáz, egy ubiquiter izoenzim alkotja, melyet legkifejezettebben a máj, a csontok és a vesék expresszálnak.
A szérum alkalikus foszfatáz aktivitás körülbelül 95%-át a TNS-ALP-aktivitás teszi ki, melynek döntő többségét a csontszövet prezentálja.
Biomineralizációnak azt a folyamatot nevezzük, amely során ásványi anyagok helyeződnek az extracelluláris mátrixba. A kemény szövetekben végbemenő mineralizációt (pl. csont, növekedési porc, dentin) fiziológiásnak, míg a lágyszövetekben lezajló kalcifikációt patológiásnak tekintjük (pl. ízületi porc, szív-ér rendszer, vese).
A mineralizáció a hidroxi-apatit képződésével indul, ez a folyamat a chondrocyták, osteoblastok és odontoblastok felszínéből kirügyező, ún. „mátrix vesiculákban" megy végbe, ahol a hidroxi-apatit-képződéshez szükséges kalcium és inorganikus foszfát akkumulálódik. A vesiculák ezután megrepednek és a hidroxi-apatit-kristályok az extracelluláris mátrixba, a kollagénrostok közé ürülnek, ezzel segítve a csontosodást (3).
Míg a szervetlen foszfát az egészséges csontosodás lételeme, az extracelluláris inorganikus pirofoszfát (PPi) a keringésben jelen lévő normális kalcium- és foszfátszint mellett is képes gátolni a mineralizációt.
Az inorganikus pirofoszfátot a nem-szövetspecifikus alkalikus foszfatáz enzim képes hidrolizálni, és az így keletkező inorganikus foszfáttal a mineralizációt elősegíteni.

A hypophosphatasia betegségben az enzim teljes hiánya vagy aktivitásának jelentős csökkenése a fiziológiás mineralizáció károsodásához, az osszifikációs folyamatok zavarához és a lágyszövetekben kóros meszesedéshez vezet.
Az alacsony TNS-ALP-aktivitás a szervetlen pirofoszfát (PPi) mellett két másik foszfáttartalmú szubsztrát szintjét emeli meg jellemzően: a piridoxál-5'-foszfátét (PLP), mely a B_6-vitamin keringő formája és a foszfoetanolaminét (PEA). Hypophosphatasaemiában a PLP defoszforilációja is károsodik, emiatt a B_6-vitamin nem jut át a vér-agy gáton. A HPP súlyos formájában megfigyelhető B_6-vitamin-reszponzív convulsiók a B_6-vitamin központi idegrendszeri hiányával magyarázhatók (4).

Epidemiológiai adatok

A betegség világszerte megjelenik, minden populációban leírták, de nagyon különböző prevalenciával. Különösen gyakori Kanadában, ahol a súlyos perinatalis és infantilis hypophosphatasia becsült új eseteinek száma 1:100 000, míg Európában 1:300 000 a prevalencia. A HPP enyhébb formáiban a prevalencia meghatározása a tünetek sokszínűsége és a diagnosztizálatlan esetek száma miatt különösen nehéz, de valószínűleg a gyermekkori, felnőttkori és az odontohypophosphatasiás esetek sokkal gyakoribbak a súlyos formánál. Egy genetikai modell alapján az enyhe HPP-esetek prevalenciája 1:6370-re becsülhető Európában (5).

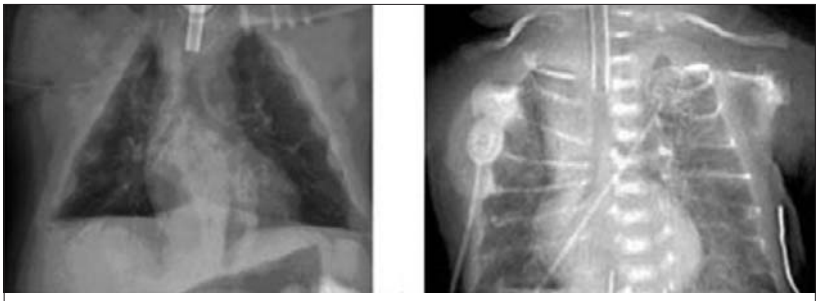
Genetika

A *TNS-ALP* gén az 1-es kromoszóma rövid karján helyezkedik el (1p36.1-34). Eddig 275 mutációt és számos polimorfizmust kapcsoltak össze a hypophosphatasiával. A HPP mind autoszomális domináns (AD), mind autoszomális recesszív (AR) mintával öröklődhet, változó penetranciával, ami a klinikai expresszivitás széles spektrumát eredményezi. Az autoszomális recesszív öröklődés általában súlyosabb formát eredményez, míg az enyhe formák hátterében mind az AD, mind az AR forma fellelhető.
A betegség fenotípusa rendkívül változatos és nincs tiszta korreláció a genotípus és a fenotípus között, még azonos családon belül sem (5).

A hypophosphatasia diagnózisának felállítása

A hypophosphatasia, ritka veleszületett enzymopathia gyanúját a beteg kórtörténete, fizikális vizs-

gálata és a képalkotó vizsgálatok eltérései egyaránt felvethetik. A betegség gyanúját felkeltő prominens tünetek esetén laboratóriumi vizsgálatot kell végezni.
A hypophosphatasia szűrésére alkalmas rutin laboratóriumi vizsgálat az alkalikus foszfatáz aktivitás mérése. A betegség diagnózisának megerősítésére vagy a TNS-ALP enzim valamelyik szubsztrátjának specifikus kimutatása vagy a molekuláris genetikai vizsgálat alkalmas.



Tracheostoma bevezetéséhez vezető légzési elégtelenség

Bordák hipomineralizációja

2. ábra: Infantilis hypophosphatasia (Forrás: www.hypophosphatasia.com Alexion Pharma engedélyével)

Jelenleg legalább hét ***klinikai formát*** tudunk megkülönböztetni a tünetek jelentkezése és súlyossága alapján (5):

- *Perinatalis (letalis)* hypophosphatasia gyanúját a praenatalis ultrahangvizsgálat vetheti fel. Súlyos hipomineralizáció képében jelenik meg, többnyire halva születéssel vagy korai halálozással. Mellkasdeformitás, rövid és görbe végtagok, légzési elégtelenség és hypercalcaemia jellemzik. AR öröklődésű.
- *Perinatalis (benignus)* hypophosphatasia praenatalis csontosodási zavar benignus postnatalis lefolyással, spontán javulással. AR/AD öröklődésű.
- *Infantilis* típus az élet első hat hónapjában manifesztálódik, craniosynostosis, rachitis, hypercalciuria, a tejfogak korai elvesztése jellemzi. B_6-vitamin-dependens görcs előfordulhat. Az érintett újszülöttek 50%-a meghal. AR öröklődésű.
- *Gyermekkori* hypophosphatasiát a klinikai tünetek széles spektruma jellemzi, az életkori átlaghoz képest alacsony csontdenzitás és termet, rachitis, csontdeformitások, csontfájdalom és -törések, metsző tejfogak korai (<5 év) elvesztése jellemzően fájdalmatlanul, vérzés nélkül, sértetlen gyökérrel, illetve késleltetett, széles alapú járás jellemző. AR/AD öröklődésű.
- *Felnőttkori* formára a felidézhető gyermekkori rachitis és a tejfogak korai elvesztése, a fogazat korai elvesztése, a középkorúakban fellépő stressz fractura, alsó végtagi patológiás törések a leggyakoribb klinikai tünetek. AR/AD öröklődésű.
- *Odontohypophosphatasia* izoláltan vagy az előző formák résztüneteként fordul elő, a fogcement-képződés zavara következtében korai fogvesztés, súlyos fogzománc-hypoplasia, fogszuvasodás jellemzik. AR/AD öröklődésű.
- *Pseudohypophosphatasiát* a típusos infantilis fenotípus mellett normális szérum-ALP-aktivitás jellemzi.

A betegség változatos megjelenése – ezeken a definiált klinikai kategóriákon belül is – alátámasztja azt a megfigyelést, mely szerint a HPP az öröklődő betegségek közül a legsokarcúbb betegségek közé tartozik.
A betegség tüneteinek ***radiológiai jelei*** nem patognomikusak, de jellegzetesek, a képalkotó vizsgálatok fontos szerepet játszanak a betegség felismerésében. Az osteopenia, rachitises csontelváltozások, gyermekkorban a metaphysisek felritkulása, csíkoltsága, craniostenosis, hiányzó csontok, görbe végtagok, az alveolaris cementhiány, a metatarsalis stressz fractura, felnőttkorban az osteomalaciára jellemző lateralis pseudofractura (Looser zóna), chondrocalcinosis a látható elváltozások. A perinatalis letalis formában a csontszerkezet majdnem teljes hiánya figyelhető meg *(2. ábra)*.

Nem- és kor specifikus alkalikus foszfatáz referencia tartományokkal dolgozó laboratóriumokban az ***alacsony alkalikus foszfatáz aktivitás*** a hypophosphatasia gyanúját felkeltheti, a HPP szűrésére alkalmas vizsgálat. Klinikánkon 2015 augusztusától az alkalikus foszfatáz aktivitást az IFCC (International Federation for Clinical Chemistry) ajánlás alapján mérjük *(1. táblázat)*.

1. táblázat: Az I. Sz. Gyermekklinikán használt szérum ALP referencia intervallumok (U/l)

Életkor	Fiú	Leány
1–30 nap	75–316	48–406
30 nap–1 év	82–383	124–341
1–3 év	104–345	108–317
4–6 év	93–309	96–297
7–9 év	86–315	69–325
10–12 év	42–362	51–332
13–15 év	74–390	50–162
16–18 év	52–171	47–119

Felnőtt: 30–120 U/l

2. táblázat: HPP differenciálását segítő laboratóriumi paraméterek (Forrás: Advances in hypophosphatasia. Meet-the-Expert Session at SSIEM 2015, Alexion Pharma engedélyével)

	Betegségek			
	HPP	Nutricionális rachitis	X-hez kötött familiáris hypophosphataemia	Osteogenesis imperfecta
ALP	↓	↑	↑	normális
Szérum-PLP	↑	–	↓	–
Kalcium	↑ vagy normális	↓	normális	normális
Foszfát	↑ vagy normális	↓	↓	normális
PTH	↓ vagy normális	↑	normális	normális
D-vitamin	normális	↓	↓ vagy normális	normális

Sobel és mtsai (6) már 1953-ban leírták, hogy az egészséges gyermekek – döntően osteoblastaktivitást mutató – alkalikus foszfatáz aktivitása magas értékről indul, 2–4 éves kor között éri el a mélypontját, majd a csontnövekedés intenzitásával párhuzamosan fokozatos emelkedést mutat. Leányokban a nemi érettség koraibb kialakulásával hamarabb éri el a csúcspontját, majd a végleges testmagasság elérésével ismét egy alacsonyabb értéken stabilizálódik.

Sajnos, klinikusként hajlamosak vagyunk a „normálisnál magasabb" értékekre jobban odafigyelni, így a további kivizsgálást igénylő enyhe HPP formák és laboratóriumi jeleik („normálisnál alacsonyabb" vagy alsó határon lévő ALP-érték) mellett gyakran elmegyünk.

Hypophosphatasiás gyermekekben fellépő májbetegség vagy csonttörés átmenetileg a szérum-ALP „normalizálódását" eredményezheti, ezért a betegség gyanúja esetén a mérés ismétlése javasolt.

A csökkent szérum-ALP-aktivitás jellemző, de nem specifikus eltérés, így a diagnózis felállításához nem elégséges. Hypophosphatasaemia előfordulhat számos, egyéb súlyos állapotban pl. coeliakia, súlyos anaemia, hypothyreosis, Wilson-kór, malnutritio, masszív transzfúzió esetén. Emellett az osteogenesis imperfecta súlyos formájában, cleidocranialis dysplasiában és osteochondrodysplasiában is leírták előfordulását (7).

A hypophosphatasia diagnózisának felállításához ezért az ALP szubsztrátjainak felhalmozódását kimutató ***megerősítő vizsgálat szükséges***! A legszenzitívebb biokémiai teszt az ***emelkedett piridoxál-5'-foszfát-szint*** kimutatása a plazmában, melynek értéke a betegség súlyosságával jól korrelál gyermekekben, és odontohypophosphatasia esetén is megemelkedik a szintje. Az I. Sz. Gyermekklinika Anyagcsere Szűrő- és Gondozóközpontjában 2016 elején tervezzük bevezetni és ezzel Magyarországon elérhetővé tenni ezt a vizsgálati lehetőséget.

A kalcium, ionizált kalcium és inorganikus foszfát normális szintje megkülönbözteti a hypophosphatasiát az egyéb eredetű rachitisektől.

A D-vitamin szérumkoncentrációja és parathyreoid hormon szintje szintén normális.

Differenciáldiagnosztikai kérdések

A hypophosphatasia széles klinikai spektruma miatt a differenciálásnál számba vehető kórképek sora a diagnózis időpontjának felállításától függ. Mivel a hypophosphatasia klinikai képe átfedésben van egyéb, gyakoribb skeletalis megbetegedésekkel, ezért gyakori a téves diagnózis. A hypophosphatasia más betegségektől való megkülönböztetését perinatalisan a hipomineralizált csontok, postnatalisan az emelkedett szérumkalcium- és foszfátszintek és természetesen az alacsony szérum alkalikus foszfatáz aktivitás segítik *(2. táblázat)*.

Az egyéb, gyakran felmerülő diagnózisok között megemlítendő az osteomalacia, achondroplasia, chondrodysplasia, osteoarthritis, osteopenia/osteoporosis, cleidocranialis dysostosis, periodontitis, dentinogenesis imperfecta, idiopathiás juvenilis osteoporosis, renalis osteodystrophia, osteosarcoma, bántalmazásból eredő trauma *(3. táblázat)*.

3. táblázat: Egyéb, gyakran felmerülő diagnózisok

Téves diagnózisok
rachitis
achondroplasia/chondrodysplasia
osteoarthritis
osteopenia/osteoporosis
cleidocranialis dysostosis
osteogenesis/dentinogenesis imperfecta
periodontitis
renalis osteodystrophia
osteosarcoma
bántalmazásból eredő trauma

Beteggondozás és terápia

A betegség szisztémás kiterjedtségének megítélésére a diagnózis felállításakor a következő felmérő vizsgálatok javasoltak (8):

- BUN és szérumkreatinin-koncentráció a vesefunkció megítélésére,
- kalcium, foszfát és magnézium szérumszint meghatározása,
- PTH- és D-vitamin-szintek a rachitis felmérésére,
- perinatalis megbetegedés esetén a pulmonalis státus felmérése,
- infantilis forma esetén koponyaröntgen a craniosynostosis kizárására. [Kezdetben a koponyavarratok szélesen nyitottak az osszifikáció zavara miatt, míg a csecsemőkort is megélő újszülötteknél korai varratzáródás (craniosynostosis) figyelhető meg, miközben a calvaria hipomineralizációja nyitott kutacs illúzióját keltheti.]

A betegek ***kezelésében*** teljesen különböző problémákkal kell szembenéznünk – krónikus fájdalom, izom-ízületi-csontrendszeri problémák, törések, nefrológiai problémák, pszichológiai és idegrendszeri tünetek és fogászati eltérések.

A ***gondozásban*** mindig központi szereppel bír a szövődmények kialakulását csökkentő szupportív terápia.

- Görcs esetén pyridoxin adása javasolt.
- Craniosynostosis észlelésekor idegsebész bevonásával az intracranialis nyomás monitorizálása javasolt, szükség esetén idegsebészeti beavatkozás válhat indikálttá.
- Egyéves életkortól, évente két alkalommal, rendszeres fogászati kontroll javasolt.
- Osteoarthritis esetén nemszteroid gyulladáscsökkentő adása megfontolandó.
- A csontfájdalom és osteomalacia szupportív kezelése fontos, de hypophosphatasiában a biphosphonát terápia kontraindikált.
- Törések megfelelő ortopédiai kezelése.
- Infantilis hypophosphatasiában a D-vitamin-felesleg a hypercalcaemia, hypercalciuria tüneteit súlyosbíthatja. A normális kalcium- és D-vitamin-szint mellett szupplementáció általában nem szükséges.
- A rendszeres alacsony intenzitású testmozgás fiziológiásan segít a csontok egészséges tömegének és az erejének megőrzésében.
- Fizioterápia alkalmazására szükség lehet.

2008-ra fejlesztették ki és kezdték egereken tesztelni az alkalikus foszfatáz hiányában alkalmazni remélt rekombináns TNS-ALP-t. Több prospektív, multicentrikus klinikai vizsgálat előnyös eredménye után 2015 októberében az FDA (Federal Drug Administration, USA) jóváhagyta az enzimpótló kezelés (asfotase alfa) alkalmazását a hypophosphatasiás gyermekekben. A rekombináns úton előállított enzimet subcutan injekció formájában juttatják be a szervezetbe. Az enzimpótló kezelés biztonságos alkalmazásával jelentős javulás érhető el a csontok mineralizációjában és a túlélésben (9).

Summary

Hypophosphatasia - clinical features, new diagnostic and therapeutic possibilities

Zsidegh P, Szatmári I, Szabó A; Semmelweis University Faculty of Medicine 1st Department of Paediatrics

Hypophosphatasia, a potentially life-threatening, systemic metabolic disorder is characterized by defective mineralization of bone and/or teeth. There are several forms of the disease ranging from lethal to mild. Low ALP activity and high concentration of ALP substrates differentiate HPP from other disorders and can help ensure an accurate diagnosis.Asfotase-alfa is a bone-targeting recombinant human TNSALP that improved survival accompanied increased bone mineralization and health in life-treatening perinatal and infantile HPP.

KEYWORDS *hypophosphatasia, alkaline phosphatase, bone, hypomineralization, teeth, asfotase-alfa*

Irodalom

1. Rathbun JC. Hypophosphatasia, a new developmental anomaly. Am J Dis Child 1948; 75:822-831.
2. Méhes K, Klujber L, Kajtár P, és mtsai. Hypophosphatasia. Orv. Hetilap 1971; 112, 439-445.
3. Hideo O. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. J Nippon Med Sch 2010; 77, 4-12.
4. Simmons JH. Best practices in: Recognizing and diagnosing Hypophosphatasia. Clinical Endocrinology News website. www.clinicalendocrinologynews.com/resources/best-practices.html
5. Bianchi ML. Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. Osteoporosis Int. 2015; 12:2743-57.
6. Sobel EH, Clark LC, Fox RP, et al. Rickets, deficiency of alkaline phosphatase activity and premature loss of teeth in childhood.Pediatrics 1953; 4, 309-22.
7. Morava É, Kárteszi J, Weisenbach J, et al. Cleidocranial dysplasia with decreased bone density and biochemical findings of hypophosphatasia. Eur J Pediatr 2002; 161, 619-622.
8. Mornet E, Nunes E. Hypophosphatasia. Gene Reviews. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301329
9. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening

hypophosphatasia. N Engl J Med 2012; 366(10), 904-13.
10. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 2015;jc20153462. [Epub ahead of print]
11. Rubecz I, Klujber K, Méhes K, és mtsai. Hypophosphatasiás család és szűrővizsgálat. Orv. Hetilap 1974; 115, 243-247.

Útravaló tudnivaló

- A hypophosphatasia, ritka veleszületett anyagcsere-betegség a csontok és fogak mineralizációjának zavarával jár, ismeretlen eredetű vagy korai fogvesztés esetén mindig gondoljunk erre a betegségre.
- Az alacsony szérum alkalikus foszfatáz aktivitás felkeltheti a betegség gyanúját.
- A hypophospatasia diagnózisának felállításához az ALP szubsztrátjainak felhalmozódását kimutató megerősítő vizsgálat szükséges.
- A súlyos hypophosphatasia enzimpótló terápia révén kezelhető.

Tesztkérdések

1. A hypophosphatasia, ritka veleszületett anyagcsere-betegség gyanúját felvetheti... (melyik igaz az állítások közül?):
a) a beteg kórtörténete, fizikális vizsgálata és a képalkotó vizsgálatok eltérései
b) a kiterjesztett újszülöttkori anyagcsereszűrés eredménye
c) a természetes fehérjeszegény diéta mellett kialakuló csökkent csont ásványianyagtartalom
d) a szérum alacsony foszfátszintje

2. Az alkalikus foszfatáz aktivitás milyen irányú változása jellemző a hypophosphatasia betegségre?
a) referenciatartománynál magasabb
b) normálisnál alacsonyabb vagy alsó határon lévő, csökkent aktivitás
c) nem ez a betegségre jellemző paraméter
d) kezdetben emelkedett, majd csökkent
e) az enzimaktivitás kimerülésével párhuzamosan csökkenő

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

GYAKORLATI GYERMEK-TÜDŐGYÓGYÁSZAT

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

Semmelweis Kiadó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu
E-mail: info@semmelweiskiado.hu

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

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

Az utolérő növekedés nehézségei. Hogyan tápláljuk a kis súlyú újszülötteket?

Tokodi István dr.[1], Nádor Csaba dr.[2]

[1] Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Újszülött-Csecsemő-Gyermekosztály, Székesfehérvár (Osztályvezető főorvos: Simon Gábor dr.)

[2] Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Szülészet-Nőgyógyászati Osztály és PIC, Budapest (Igazgató: Szabó István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Tokodi István dr.
8000 Székesfehérvár, Donát út 123/a
E-posta: tokodi.istvan@datatrans.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A kis súlyú újszülöttekkel kapcsolatban még nem rendelkezünk elegendő információval az ideális növekedési ütemről. Az alacsony születési súly és a korai, túlzottan gyors utolérő („catch-up") növekedés egymástól függetlenül is metabolikus szindrómára hajlamosít. A genetikai adottságok által meghatározott növekedési potenciált nemcsak a méhen belüli, hanem a posztnatális környezeti, elsősorban táplháltsági hatások jelentősen módosíthatják. Az azonos posztmenstruációs korú magzatéval megegyező növekedési ütem és testösszetétel elérése érdekében súlykategóriánként eltérő, a posztkoncepcionális és posztnatális kortól függően változó, egyénre szabott táplálási intervenciót célszerű megvalósítani. Ennek eszköze a korai agresszív parenteralis az ezzel egyidőben elkezdett, majd lehetőség szerint egyhetes korra kizárólagossá váló enteralis táplálás. Előnyben kell részesítenünk az anyatejes táplálást, amelynek az utóbetegségek vonatkozásában védő hatása van.

KULCSSZAVAK utolérő növekedés, kis súlyú újszülött, metabolikus szindróma, enteralis és parenteralis táplálás

Bevezetés

Az utóbbi évtizedekben jelentősen megnőtt a nagyon kis születési súlyú (1500 gramm születési súly alatti) újszülöttek túlélése, amelynek következtében egyre több adattal rendelkezünk e speciális betegcsoport fejlődéséről, növekedéséről. A gyomor-bélrendszer éretlensége mellett esetükben számos tényező (betegségek, gyógyszeres kezelés, sebészeti beavatkozás) hátráltatja a megfelelő tápanyag- és kalóriabevitel elérését. Ennél a betegcsoportnál különösen érvényes, hogy a gyors és megfelelő időpontban bekövetkező utolérő növekedés rövid távon a perinatalis morbiditást és mortalitást kedvezően befolyásolja. Hosszú távon ugyanakkor a túlzottan gyors és/vagy nem jól időzített behozó növekedés felnőttkori cardiovascularis és metabolikus utóbetegségekre hajlamosít (1, 2). Az alultáplálás azonban ugyanúgy kedvezőtlen következményekkel járhat, mint a túltáplálás. Az előbbi esetben létrejövő méhen kívüli növekedési elmaradás nemcsak a szomatikus (alacsonyabb végleges testmagasság), hanem az idegrendszeri fejlődést is kedvezőtlenül érinti (3-8).

Kis súlyú (2500 gramm születési súly alatti) újszülöttek táplálása

A gyakorlatban a kis súlyú újszülöttek és koraszülöttek táplálásának három stádiumát különítjük el: 1. korai agresszív táplálás időszaka, 2. az optimális növekedést biztosító táplálás stádiuma és 3. hazabocsátást követő táplálás (9).

A ***korai agresszív táplálás*** időszaka a parenteralis táplálás megszüntethetőségéig, illetve a kezdeti fiziológiás súlyesést követően a születési súly visszanyeréséig tart. Ebben a periódusban előnyben részesítjük az enteralis táplálást. Ez a betegcsoport azonban éretlensége, adaptációs zavara vagy alapbetegsége miatt hosszabb-rövidebb ideig rendszerint részleges vagy teljes *parenteralis táplálásra* szorul. Ez utóbbi vonatkozásában az agresszivitást az jelenti, hogy már az első naptól elkezdjük a szénhidrát bevitele mellett a fehérje és a zsír adását, szorosan ellenőrizve a megfelelő szérumparamétereket. Kizárólagos glükóztáplálás esetén ugyanis naponta 1–2%-kal csökken a test endogén fehérjetartama. Már az első életnaptól magas fehérje- (3,5–4,5 g/kg/nap) és zsír- (2–3 g/kg/nap) be-

Rövidítések:

IGF1	insulin-like growth factor 1
NEC	necrotizáló enterocolitis
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
SD	standard deviation
EUGR	extrauterine growth retardation
IUGR	intrauterine growth retardation

vitelre van szükség. A beadott folyadék mennyiségét a testsúlytól, a vizeletürítéstől és a keringés állapotától tesszük függővé (135–200 ml/kg/nap). Különösen az extrém kis súlyú újszülötteknél, elsősorban az első két élethéten igen nagy lehet a bőrön és nyálkahártyán keresztüli párolgásos folyadékvesztés. Ezt részben megfelelő inkubátorpárásítással, részben nagyobb mennyiségű folyadék bevitelével kompenzáljuk. A folyadékvesztés monitorizálásában segítségünkre lehet a szérumnátriumszint rendszeres ellenőrzése. A kalóriabevitel (110–135 kcal/kg/nap) fokozása rövidebb ápolási időt, kisebb peri- és posztnatális morbiditást és mortalitást, a posztnatális fertőzések ritkábbá, a neuromotoros fejlődés gyorsabbá válását eredményezi. A korai nagy dózisú fehérjeadás kedvezőbb vércukorkontrollt (stimulálja az inzulin- és IGF1-szekréciót) és gyorsabb behozó növekedést tesz lehetővé, ugyanakkor csak ritkán okoz acidosist, kóros mértékű szérumammónia- és karbamidnitrogén-szint emelkedését (5, 10-12). Figyelemmel kell kísérni a szérum kalcium- és foszfátszintjét, hiányuk esetén a pótlást el kell kezdeni. A korai zsírbevitel fokozza a glukoneogenezist, és a korábbi elképzeléssel ellentétben, nem növeli a szepszis kockázatát. A szénhidrát adása kapcsán rendkívül fontos a szoros vércukorszint-ellenőrzés mellett az optimális fehérje/energia hányados biztosítása. Ideális esetben 20–25 kcal nem fehérje energia szükséges 1 gramm protein felhasználásához. Ez már az első életnapokban olyan mértékű zsír- és szénhidrátbevitelt követelne meg, amelyet a kis súlyú újszülött nem tolerálna. Az arányaiban kevesebb nem fehérje kalória viszont a növekedés elmaradását eredményezi, és acidosis kialakulásának, valamint a karbamidnitrogén-szint emelkedésének a veszélyével jár. Ezért számos esetben inzulin adására kényszerülünk a nagyobb szénhidrátbevitel biztosítása érdekében. Az elektrolitok, vitaminok és nyomelemek adását a harmadik napon célszerű elkezdeni megfelelő vizeletürítés mellett (5, 13).

A beteg állapotától függően lehetőség szerint 2, de 12 órán belül mindenképpen célszerű elindítani az *enteralis szondatáplálást*. Amíg ennek mennyisége a 20–25 ml/kg/nap mennyiséget nem éri el trofikus táplálásról beszélünk, amelynek a bél érési folyamata szempontjából van óriási jelentősége. A minimális enteralis táplálás csökkenti a cholestasis, a korai kezdetű szepszis és a NEC gyakoriságát. A cél az, hogy legkésőbb az első hét végére elérjük a teljes enteralis táplálást és a beteg minél előbb visszanyerje a születési súlyát. Az enteralis táplálás vonatkozásában az agresszivitás azt jelenti, hogy a toleranciaküszöbtől függően 10–35 ml/kg/nap adagban emeljük a szondatáplálás mennyiségét, ennek megfelelően csökkentve a parenteralis táplálás adagját. Elsőként választandó a kis súlyú újszülött saját anyjának a teje, amelynek hiányában donor női (idegen anyától származó) tejet, végső esetben koraszülöttekre adaptált tápszert alkalmazunk (11-16).

Az anyatejes táplálásnak jól ismert előnyei mellett a felnőttkori utóbetegségek vonatkozásában is védő hatása van. Az egyes anyák tejének összetétele szélsőséges határok között változik, ráadásul ugyanazon anya tejének tápanyag- és energiatartalma is jelentősen csökken a születéstől eltelt idő függvényében (17). Ezért a megfelelő növekedési ütem eléréséhez az anyatej energia- és fehérjetartalmának növelésére (fortifikációra) van szükség. Ahhoz, hogy ezt a lehető legpontosabban tudjuk kivitelezni, célszerű lenne mérni az anyatej összetételét. A dúsítást az állapottól függően 100 ml/kg/nap enteralis bevitel mellett javasolt kezdeni, szem előtt tartva, hogy az ennek kapcsán bekövetkező ozmolalitásnövekedés és tehéntejfehérjebevitel a NEC kialakulásának valószínűségét növelheti (18). Fortifikációra használhatunk humán és bovin anyatejdúsítókat. Magyarországon ez utóbbi áll rendelkezésre.

Anyatej hiányában koraszülöttek táplálására szolgáló speciális tápszereket alkalmazhatunk, amelyek ESPGHAN által ajánlott összetétele a következő: fehérjetartalom 3,2–4,1 g/100 kcal (az energiatartalom 12–16,5%-a), zsírtartalom 4,4–6 g/100 kcal (az energiatartalom 40–55%-a), szénhidráttartalom 10,5–12 g/100 kcal (az energiatartalom 42–48%-a) (19). A Magyarországon rendelkezésre álló ilyen típusú tápszerek fehérjetartalma 2,75–3,6 gramm/100 kcal, míg fehérje/energia százaléka 11–14,5% között változik. Az *1. táblázat* adatai alapján látható, hogy az 1000 gramm alatti súlykategóriában az optimálisnak tartott fehérje-energia százalék ezekkel a tápszerekkel nem fedezhető. Az arányaiban magasabb kalóriabevitel a zsír felhalmozódását és kedvezőtlen testösszetétel kialakulását eredményezheti. Ezért ennél a súlycsoportnál nemcsak az anyatejet, hanem a tápszert is fehérjével kell kiegészíteni. Erre a célra szolgáló készítmény hazánkban is rendelkezésre áll (3, 8, 19, 20).

1. táblázat: A nagyon kis súlyú koraszülöttek optimális fehérje és energia szükséglete (19). (ESPGHAN ajánlás alapján)

Testsúly (g)	Fehérjeszükséglet	Fehérje/energia hányados (PE%)
<1000	4–4,5 g/kg/nap	3,6–4,1 g/100 kcal (14,5–17%)
1000–1800	3,5–4 g/kg/nap	3,2–3,6 g/100 kcal (13–14,5%)

Az ***optimális növekedést biztosító táplálás stádiumában*** a teljesen felépített enteralis táplálást úgy kell irányítani, hogy a 2500 grammos súly eléréséig

illetve a 40. posztkoncepcionális hétig a fehérjebevitelt kellően alacsony szintre **1,8–3 g/100 kcal = 7,2–12 PE%** tudjuk csökkenteni (*2. táblázat*) (9). A túlzott mértékű fehérjeadás ugyanis, ettől az életkortól kezdve egészen 3 éves korig („az első 1000 nap", a felnőttkori utóbetegségek kialakulása szempontjából különösen jelentős életszakasz), az inzulin- és az IGF1-termelés, ezáltal az adipogén aktivitás fokozását okozva elhízásra hajlamosít (3). Alacsony súlypercentilis esetén a behozó növekedés biztosítása érdekében, szoros ellenőrzés mellett, a fogantatást követő 40. hét után is célszerű emelt fehérjebevitelt alkalmazni.

2. táblázat: Az optimális súlygyarapodáshoz szükséges fehérjebevitel újszülöttkorban súlykategóriánként (19)

Testsúly (g)	Fehérjeszükséglet (g/kg/nap)
500–700	4,0–4,5
700–900	4,0
900–1200	3,5–4,0
1200–1500	3,0–3,5
1500–1800	3,0
1800–2200	2,5–3,0
2200–2800	2,5
2800–3500	2,0–2,5
3500+	2,0

A ***hazabocsátást követő táplálás*** kezdetén a koraszülöttek nagy része növekedésében elmaradott, azaz iatrogen alultápláltságban (EUGR) szenved (5, 21). A születési és távozási súlypercentilist figyelembe véve az osztályon kezelt kis súlyú újszülöttek távozáskor 4 csoportba sorolhatók (*3. táblázat*). Az 1. és 2. csoport testsúlya hazaadáskor 10 percentilis feletti, náluk az életkornak megfelelő fejlődés biztosítása a cél. A 3. és 4. csoport testsúlya 10 percentilis alatti, esetükben mindenképpen behozó növekedést kell megvalósítani. Ez utóbbi érdekében anyatejjel táplált gyermeknél fortifikáció szükséges az 52. posztkoncepcionális hétig (ez Magyarországon a jelenlegi szabályozás alapján nem lehetséges), majd áttérhetünk a dúsítás nélküli anyatejre. Anyatej hiányában 3000 grammos testsúly eléréséig, de legkésőbb az 52. posztkoncepcionális hétig koraszülöttek táplálására szolgáló speciális tápszert adhatunk. Amennyiben a súlygyarapodás nem biztosítja a behozó növekedést 2500 grammos testsúly felett emelt energiasűrűségű (1 kcal/1ml) tápszert célszerű adni. Ilyen készítmény Magyarországon is rendelkezésre áll. Megfelelő ütemű súlygyarapodás esetén súlykategóriától függetlenül, már a hazabocsátás időpontjától az 52. posztkoncepcionális hétig 2 g/100 ml fehérjetartalmú és 75 kcal/100 ml energiasűrűségű formula javasolt.Ez köztes lépcsőfokot jelent a koraszülöttekre és az érett újszülöttekre adaptált tápszerek között. Magyarországon ilyen típusú formula (postdischarge formula, illetve Frühgeborenennahrung nach Entlassung) hiányában az anyatejpótló tápszerek fehérje- és szénhidrátdúsításával lehetne előállítani a fentieknek megfelelő összetételű készítményt (9, 15, 20, 22).

3. táblázat: A kis súlyú újszülöttek osztályozása a születéskor és hazabocsátáskor mért súlypercentilis alapján (15)

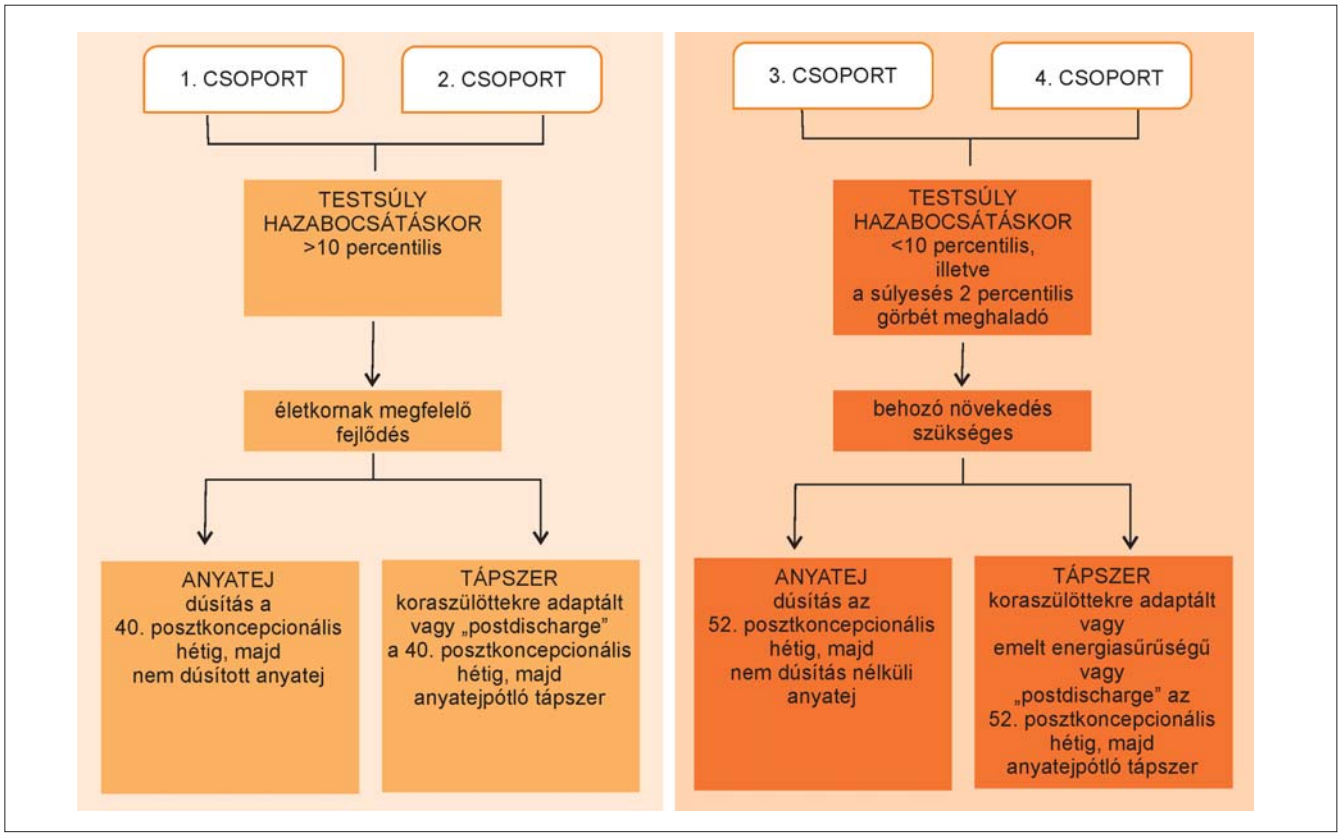
	Születési súly percentil	
	>10	<10
hazabocsátáskor a súly percentil >10	+ 1. CSOPORT	+ 2. CSOPORT
hazabocsátáskor a súly percentil <10 vagy az ápolás alatt a súlypercentil 2 görbét esik	+ 4. CSOPORT	+ 3. CSOPORT

Az 52. posztkoncepcionális hét után csökkent ütemű súlygyarapodás, illetve behozó növekedés szükségessége esetén folytathatjuk a fokozott kalóriatartalmú (1 kcal/1 ml) tápszer adását egészen 9 kg-os testsúly eléréséig és/vagy 18 hónapos korig. A populációs átlagnak megfelelő testsúly, valamint megfelelő ütemű súly- és hossznövekedés esetén anyatejpótló tápszer adása javasolt.

Azoknak az újszülötteknek, akik nem igényelnek behozó növekedést (1. és 2. csoport) a 40. posztkoncepcionális hét eléréséig dúsított anyatejet vagy donor női tejet, ezek hiányában az említett „postdischarge" formulát célszerű adni (9, 15, 22). Ennek hiányában a 3 kilogrammos testsúly eléréséig folytathatjuk a koraszülöttekre adaptált tápszer adását is. A 40. posztkoncepcionális hét után vagy dúsítás nélküli anyatejre vagy anyatejpótló tápszerre térünk át. **Természetesen minden esetben az anyatejet kell előnyben részesíteni** *(1. ábra)*.

Megbeszélés

A kis súlyú újszülöttekkel kapcsolatban még nem rendelkezünk elegendő információval az ideális növekedési ütemről (3). Jelenleg a méhen belüli fejlődést tekintve referenciának az azonos posztkoncepcionális korú egészséges magzatokéhoz viszonyítjuk a fejlődésüket, és ennek alapján tervezzük meg a tápanyag- és energiabevitelt (3,13,23). A rendelkezésre álló magzati növekedési görbék a testösszetételről nem adnak információt. A fejlődés nyomon követésére az alábbi módon elérhető percentilis táblázatok használata javasolható: http://www.rcpch.ac.uk/improving-child-health/



1. ábra: A születési és a táplálási súlyt figyelembe vevő táplálási algoritmus. (*Haiden* nyomán)

public-health/uk-who-growth-charts/early-years/early-years-uk-who-growth-chart.

Különleges, nem egységes betegcsoportról van szó, akik az újszülöttek 15%-át képviselik. Vannak közöttük valódi koraszülöttek és időre vagy idő előtt világra jött, de a méhen belüli növekedésben elmaradott újszülöttek,akik a gesztációs korukhoz viszonyítva kicsik (testsúlyuk és/vagy testmagasságuk 2 SD-vel elmarad az életkornak és nemnek megfelelő átlagtól).Nagy az energiaszükségletük, ugyanakkor hiányosak a tápanyagraktáraik, az enteralis táplálhatóságuk pedig korlátozott.

Ezen betegek táplálása kapcsán alapvetően három problémával kell szembesülnünk:

1. *Barker és munkacsoportja* már 1988-ban leírta, hogy az alacsony születési súly felnőttkorban metabolikus szindrómára, illetve szív-érrendszeri betegségek kialakulására hajlamosít (24).Ezt követően számos epidemiológiai tanulmány született, amely ezt alátámasztotta (25, 27, 28). Ma sem ismert azonban teljesen, hogy a **méhen belüli növekedés elmaradása** milyen mechanizmussal és milyen mértékben játszik szerepet a kedvezőtlen felnőttkori következmények kialakulásában (4). Valószínű, hogy az intrauterin alultápláltság a magzati endokrin rendszeren, elsősorban a glükóz-inzulin tengelyen keresztül fejti ki egész életen át tartó inzulinrezisztenciában megnyilvánuló hatását (28, 29).

2. Koraszülötteknél a **korai posztnatális növekedés elmaradásának** hasonló hatása van. Esetükben az előbb említett „programozási" folyamatnak a méhen belülihez viszonyítva kedvezőtlenebb mesterséges környezetben kell megvalósulnia. Nagy részük, a perinatális ellátás nehézségeiből adódóan, már az első tíz napban nagyfokú kumulatív fehérje- és energiahiányban szenved, amely sokszor hazabocsátáskor is észlelhető (5, 21, 30, 31).

3. A kis súlyú újszülöttek táplálásábanaz optimális növekedés biztosításához szükséges kalóriatartalom növelésnek kedvező rövid távú hatásai mellett számos kedvezőtlen hosszú távú, felnőttkorra is kiható következménye lehet. A méhen belüli, illetve a megszületést követő alultápláltság ugyanakkor, ha nem korrigáljuk, a szomatikus (alacsonyabb végleges testmagasság) és idegrendszeri fejlődést is kedvezőtlenül érinti. Annak ellenére, hogy a probléma már több mint ötven éve foglalkoztatja a kutatókat, ma sincs ideális megoldás (27).

Kiderült, hogy **az alacsony születési súly és a korai, túlzottan gyors utolérő („catch-up") növekedés egymástól függetlenül is metabolikus szindrómára hajlamosítanak** (1, 3, 6-8, 32). A rövid idő alatt bekövetkező nagymértékű behozó növekedés döntően a centrális (visceralis) zsírszövet felszaporodását eredményezi, amely felnőttkorra a zsírmentes testtömeg kisebb arányával jellemezhető kedvezőtlen testösszetételt eredményez (28, 33). Ráadá-

4. táblázat: A kis súlyú újszülöttek táplálása az élet első 5 napján (9)

	Szénhidrát (mg/kg/perc)	Fehérje (g/kg/nap)	Zsír (g/kg/nap)	Energia (kcal/kg/nap)	Folyadék (ml/kg/nap)
1. nap	4–12	3	1	40	70
2. nap	4–12	3,5	1,5	60	90
3. nap	4–12	4	2	80	110
4. nap	4–12	4	2,5	100	130
5. nap	4–12	4–4,5	3	120	150
Ellenőrizendő paraméterek	vércukor	karbamidnitrogén, ammónia, vércukor, kálium	triglicerid	fehérje/energia (%)	szérumnátrium, -laktát, vizeletmennyiség, súlygyarapodás

sul az így keletkezett zsírszövetnek, mint endokrin szervnek a hormontermelése rendellenes, amely szintén inzulinrezisztenciára hajlamosít (25).

A magzat metabolikus folyamatai alkalmazkodnak a méhen belüli tápláltsági állapothoz. Kedvezőtlen körülmények között a magzati anyagcsere a hatékony energiafelhasználás és -raktározás érdekében átprogramozódik. Fokozott inzulinérzékenység jelentkezik és megnő a visceralis zsírszövet aránya. A megszületést követően a kedvezővé váló környezeti viszonyok, különösen a nem megfelelően kivitelezett táplálásterápia (a túlzott mértékű energiabevitel, a nem megfelelő arányokban történő szénhidrát-, zsír- és fehérjeadás) révén, a méhen belüli „túlélés" érdekében átalakult magzati anyagcserefolyamatokat feleslegessé teszik. Ezek változatlan fennállása a megváltozott viszonyok között metabolikus szindróma alapjait teremtheti meg. A kis súlyú újszülötteknél észlelhető előbbiekben vázolt metabolikus adaptáció ugyanakkor reverzíbilis folyamat. A posztnatális táplálkozáson keresztül ugyanis lehetőségünk van bizonyos szenzitív életperiódusokban beavatkozni. Az egyedfejlődés során négy ilyen időszak különíthető el: 1. **a magzati kor:** amikor az anyai tápláltsági állapot révén, 2. **a korai posztnatális kor**: amikor az enteralis, illetve parenteralis táplálás optimális megtervezésén keresztül, 3. **a kisdedkor**, amikor az „adiposity rebound", azaz a testösszetétel automatikus változásának befolyásolásán át és végül 4. **a serdülőkor**, amikor a fiziológiás inzulinrezisztencia mértékének csökkentése révén tudunk változást előidézni (2, 6). Az első három szakaszt együttesen az első 1000 napként említjük, kiemelve ennek az időszaknak a táplálási intervencióban betöltött rendkívül fontos szerepét. A korai posztnatális időszaknak kitüntetett jelentősége van, hiszen az ilyenkor szükségszerűen megvalósuló mesterséges táplálás ad intervencióra lehetőséget. Ezt valósítjuk meg a korai agresszív táplálás során. Ezen „ablak" periódus időpontjára és időtartamára vonatkozóan megoszlanak a vélemények (3, 6, 14). Azonban nemcsak a táplálkozási intervenció időpontja, hanem az ennek során megvalósuló növekedés mintázata is döntő jelentőséggel bír. A túlzottan gyors behozó növekedés helyett inkább egy elnyújtott, lassúbb ütemű utolérő súlygyarapodásnak van megelőző hatása a felnőttkori utóbetegségek kialakulása szempontjából (6). Ezt legkönnyebben a 4–6 hónapos korig folytatott kizárólagos anyatejes táplálással, illetve az optimális növekedést biztosító táplálás stádiumában a kellően alacsony szintre csökkentett fehérjebevitellel lehet elérni.

Koraszülötteknél a korai posztnatális növekedési elmaradás egyenértékű a harmadik trimeszterben bekövetkező intrauterin növekedési retardációval. Esetükben a korai posztnatális táplálás célja az azonos posztmenstruációs korú magzatéval azonos növekedési ütem és testösszetétel elérése lenne, egyidejűleg biztosítva a behozó növekedés szükségletét. Mindez 18 g/kg/nap feletti súlygyarapodás, 0,9 cm/hét feletti hossznövekedés és 1 cm/hét fejkörfogat növekedés megvalósítását feltételezné, miközben kerülni kell a túlzott mértékű volumenbevitelt és a vese sóterhelését (8). Ez súlykategóriánként eltérő, a posztkoncepcionális és posztnatális kortól függően változó, egyénre szabott táplálási intervenciót tesz szükségessé. Az ESPGHAN ajánlásai a *4. táblázatban* láthatók. A kórházi tartózkodás időszaka alatt az itt látható irányelveket próbáljuk megvalósítani. *Bertino és munkatársai* szerint azonban jelenleg a nagyon kis súlyú koraszülötteknél a 40. posztkoncepcionális héten 3 percentil alatt, a 2. életév végén 25 percentil alatt marad a testsúly (34). Mindez nemcsak a korai posztnatális időszakban és a kórházi tartózkodás egész ideje alatt, hanem a hazabocsátást követően is a táplálásterápia szoros ellenőrzését követeli meg. Ehhez ki kell tudnunk választani azokat az újszülötteket, akiknél otthonukban is behozó növekedést kell megvalósítani.

A kis súlyú újszülötteknél tehát egyénre szabott táplálásterápiát és ezáltal ún. „egészséges behozó növekedést" kell megvalósítanunk. Ennek során ügyelnünk kell az optimális energia-, fehérje-, kalcium- és foszfátbevitelre. Ezzel előzhetjük meg leginkább a felnőttkori utóbetegségek kialakulását és érhetjük el az ideális testi és szellemi fejlődést.

Summary

The difficulties of catch-up growth. How should infants with low birth-weight be fed?
I. Tokodi, MD; Department of Newborn, Infant and Pediatrics, Saint George University Teaching Hospital of County-Fejér, Székesfehérvár, and Cs. Nádor, MD; Neonatal Unit of Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest

We are still lacking in knowledge about the ideal growth-rate of infants with low birth-weight. The low birth-weight and the quick early catch-up growth are both independently predisposing to metabolic syndrome. The genetically determined growth potential might be significantly influenced by the intrauterine and postnatal environmental effects, especially by the nutrition. To reach similar growth rate and body composition that healthy newborns have with the same postmenstrual age interventions in nutrition should be applied. This treatment should be individualized based on the weight and the postconceptional and postnatal age. The method of choice is the early aggressive parenteral nutrition gradually replaced by the simultaneously started enteral nutrition by the end of the first week after birth. Because of its protective effects, breastfeeding should be highly supported.

KEYWORDS *catch-up growth, low birth-weight infant, metabolic syndrome, enteral and parenteral nutrition*

Irodalom

1. Jimenez-Chillarion J, Hernandez-Valencia M, Lightner A et al. Reductions in caloric intake and early postnatal growth prevent glucose intolerance and obesity associated with low birth weight. Diabetol Hung 2006; 49:1974-1984.
2. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to disease of aging. Am J Phys Anthropol 2002; 35: 159-84.
3. Bhatia J, Mena P, Denne S et al. Evaluation of adequacy of protein and energy. J Pediatr 2013; 162: S31-5.
4. Lapaillonne A, Griffin J. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular out comes. J Pediatr 2013; 162:S7-16.
5. Morgan C. Early aminoacid administration in very preterm infants: Too little, too late or too much, too soon? Semin Fetal Neonatal Med 2013; 18:160-165.
6. Jimenez-Chillaron JC, Patti ME. To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. Cur Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14:23-29.
7. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. Semin Perinatol 2010; 34: 207-210.
8. Fanaro S. Which is the ideal target for preterm growth? Minerva Pediatr 2010; 62:77-82.
9. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. Pediatr Neonatol 2014; 55:5-13.
10. Denne SC, Poindexter BB. Evidence supporting early nutritional support with parenteral aminoacid infusion. Semin Perinatol 2007; 31:56-60.
11. Ben XM. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. World J Gastroenterol 2008; 14:6133-9.
12. Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? Semin Perinatol 2007; 31:48-55.
13. Hay WW. Aggressive nutrition of the preterm infant. Curr Pediatr Rep 2013; 1(4):1-15.
14. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. Circulation 2005; 111:1897-1903.
15. Haiden N. Ernährung des Frühgeborenen. Monatsschr Kinderheilkd 2014;162:785-791.
16. Leaf A. Introducing enteral feeds in the high-risk preterm infant. Semin Fetal Neonatal Med 2013; 18:150-154.
17. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. J Pediatr 2013; 162:S17-25.
18. Kreissl A, Zwiauer V, Repa A et al. Effect of fortifiers and additional protein ont he osmolarity of human milk: Is it still safe for the premature infant? JPGN 2013; 57:432-437.
19. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Comittee on nutrition. JPGN 2010; 50:1-9.
20. Kovács-Pászthy B, Molnár A, Horváth Zs és mtsai. A táplálásterápia jelentősége a behozó növekedés támogatására, a koraszülöttek kórházból történő hazaadását követően. Gyermekorv Továbbk 2014; 13:36-39.
21. Carver JD. Nutrition for preterm infants after hospital discharge. Adv Pediatr 2005; 52:23-47.
22. Kirchoff F, Feldmann E, Kramer A et al. Ernährung Frühgeborener nach der Entlassung. Konsensuspapier. Monatsschr Kinderheilkd, 2012; 160:491-498.
23. Bhatia J. Growth curves: how to best measure growth of the preterm infant. J Pediatr 2013; 162:S2-6.
24. Barker DJ, Osmond C. Low birth weight and hypertension. BMJ 1988; 297:134-135.
25. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. Pediatr Diabetes 2004; 5:147-153.
26. Singhal A. Early nutrition and long-term cardiavascular health. Nutr Rev 2006; 64:S44-9.
27. Snyderman SE. The effect of high caloric feeding on the growth of premature infants. J Pediatr 1961; 58:237-40.
28. Yeung MY. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth – from a clinical nutrition perspective. Acta Pediatr 2006;95:909-917.
29. Bloomfield FH, Spiroski AM, Harding JE. Fetal growth factors and fetal nutrition. Semin Fetal Neonatal Med 2013; 18:118-123.
30. GroverA, Khashu M, Mukherjee A et al. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: urgent need to modify practice. JPEN 2008; 32:140-4.
31. Decsi T, Reizer Á, Adamovich K. Extrém alacsony születési súlyú (<1000 g) koraszülöttek korai postnatalis súlygyarapodása. Orv Hetil 2000; 141:2339-2342.
32. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z et al. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. J Pediatr 2013; 162:S81-9.
33. Cooke RJ, Griffin J. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. Acta Paediatr 2009; 98:1269-1273.
34. Bertino E, Coscia A, Mombro M et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91:349-356.

Útravaló tudnivaló

- Az alacsony születési súly és a korai, túlzottan gyors utolérő („catch-up") növekedés egymástól függetlenül is metabolikus szindrómára hajlamosítanak.
- A genetikai adottságok által meghatározott növekedési potenciált nemcsak a méhen belüli, hanem a posztnatális tápláltsági hatások is jelentősen módosíthatják
- Kis súlyú újszülötteknél a táplálási intervenció fontos eszköze a korai, agresszív parenteralis és enteralis táplálás

Tesztkérdések

1. Mennyi az extrém kis súlyú koraszülöttek napi fehérje szükséglete?
a) 3–3,5 g/kg/nap
b) 2 g/kg/nap
c) 4–4,5 g/kg/nap
d) 3 g/kg/nap

2. Mennyi a 36. posztkoncepcionális hét, illetve a 2500 gramm elérése után az optimális fehérjebevitel?
a) 3–3.5 g/100 kcal
b) 1,8–3 g/100 kcal
c) 1–1,5 g/100 kcal

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

A gyermekkori elhízás és a microalbuminuria

Szommer Aliz dr.[1], Lányi Éva dr.[2], Molnár Dénes dr.[1]

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

[2] Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet (Igazgató: Miseta Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Szommer Aliz dr.
7623 Pécs, József A. u. 7.
E-posta: szommer.aliz@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A kövérség és a krónikus vesebetegség közötti kapcsolatot már számos klinikai tanulmány vizsgálta az elmúlt évtizedekben. A gyermekkori elhízás növekvő gyakorisága pozitív összefüggést mutat a kövérséggel összefüggő betegségekkel, köztük az elhízással asszociált vesekárosodással. Ennek ellenére nincs egyértelmű bizonyíték, ami igazolná az összefüggést az elhízás és microalbuminuria vagy a normáltartományon belüli, megnövekedett albumin kiválasztás között. Számos vizsgálat foglalkozott már a gyermekkori elhízás, a microalbuminuria és a szív- és érrendszeri kockázat kapcsolatával. A legtöbb tanulmány pozitív összefüggést csak a felnőtt populációban tudott kimutatni. A vizsgálatunk célja a jelenlegi tudományos álláspont feltérképezése volt a különböző kutatási eredmények, és áttekintő közlemények feldolgozásával. Az ellentmondásos eredmények alapján kimondhatjuk, hogy további, nagy elemszámú, prospektív vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy az albuminuria direkt módon összefügg-e az elhízással, valamint gyermekkorban is kardiovascularis markernek tekinthető-e.

KULCSSZAVAK microalbuminuria, elhízás, kövérséggel asszociált vesekárosodás, metabolikus szindróma

Bevezetés

A vizelet fokozott habosodása (felületi feszültség növekedése a proteinuria következtében?) és a vesebetegség közötti összefüggés jelentőségére már *Hippokratész* felhívta a figyelmet (1). Az orvostudomány fejlődésével párhuzamosan e patológiás jelenség mechanizmusa is kezdett kikristályosodni. Az 1700-as évek végére – 1800-as évek elejére bebizonyosodott az összefüggés a proteinuria, az oedema és a fatális kimenetelű vesebetegség között. Az 1950-es évekre a vesebiopszia technikája kidolgozásának köszönhetően a belgyógyászati vesebetegségek szövettani hátterét is vizsgálni tudták, és 1957-ben leírásra került a manifeszt proteinuriának megfelelő koncentrációt el nem érő albuminuria jelensége is (2). A microalbuminuria (MA) kifejezésének megalkotása és pontos meghatározása közel 30 évvel később *Viberti és kutatócsoportja* munkásságának köszönhető (3, 4).

Az obezitás és a microalbuminuria közti kapcsolat kérdésköre évtizedek óta jelen van a tudományos irodalomban. Először 1974-ben *Weisinger* mutatott ki összefüggést a masszív elhízás és a proteinuria között (5). Azóta is számos – a kapcsolatot bizonyító és cáfoló – cikk látott már napvilágot. Érthető a témát megillető figyelem, hiszen az obezitás a 21. század jóléti társadalmainak egyik legjelentősebb népbetegsége: 2014-re az elhízottak száma meghaladta 1,9 milliárd főt (6). A helyzet súlyosságát tovább fokozza a gyermek- és serdülőkori obezitásprevalencia felnőttekét is felülmúló növekedése, alátámasztva a feltételezést, miszerint a jövőben még a jelenleginél is nagyobb egészségügyi problémát okozhat a kövérség (7, 8). Az elhízás kiindulási alapot nyújt olyan súlyos és gyakori társbetegségek megjelenéséhez, mint a kardiovascularis megbetegedések (CVD) (9), a szénhidrát-, illetve lipidanyagcsere-zavarok, a hormonrendszer egyensúlyának megbomlása, a krónikus veseelégtelenség stb.

Ismert, hogy a microalbuminuria (MA) a vese glomerulus-endothel károsodása következtében lép fel, de az egész test endovascularis állapotát is tükrözi (10). Így azon túl, hogy a MA-szűrés a diabéteszes nephropathia, illetve a hypertonia következtében kialakult vascularis károsodás kimutatására és követésére is lehetőséget nyújt, cardiovascularis kockázatbecslésre is használható (11, 12). Ennek okán pedig szorosan kapcsolódik a túlsúlyhoz, és annak lehetséges következményeihez.

Microalbuminuria

Microalbuminuriának a vizelettel ürített albumin mennyiségének mérsékelt emelkedését nevezzük. Az albuminürítés mennyiségi meghatározására számolhatunk albuminexkréciós rátát (AER): 24 órás, vagy éjszakai vizeletgyűjtés útján (mg/24 h vagy µg/min), illetve egyszeri vizeletmintából a vizeletkreatinin-érték ismeretében a kiszámolhatjuk az albumin/kreatinin hányadost (ACR, mg/mmol). Felnőttek esetében e tartományok gyűjtött vizeletnél: 30–300 mg/24 h illetve, 20–200 µg/min; egyszeri vizelet-mintavétel esetében az ACR pedig 3,0–30 mg/mmol a határérték (13). A férfiaknál a magasabb kreatininürítés miatt egyesek alacsonyabb tartományt javasolnak (2,5–25 mg/mmol), míg nők esetében magasabbat (3,5–35 mg/mmol). A gyermekeknél hasonló határértékeket javasolnak *(1. táblázat)*, habár referenciaértékek hiányában kérdéses, hogy a megadott értékek hogyan változnak az életkorral, és nemi különbségek mikortól jelentkeznek.

1. táblázat: A microalbuminuria kimutatására használt módszerek és határértékek gyermekek körében

Módszer	Tartomány	Megjegyzések
24 órás vizeletgyűjtés	30–300 mg/24 h	Pontosabb, mint az egyszeri vizeletmintából történő meghatározás; a betegek számára kényelmetlen, a gyermekgyógyászatban limitált alkalmazás
Éjszakai vizeletgyűjtés	20–200 µg/min	
Egyszeri vizelet-mintavétel – reggeli első vizeletmintából	3,0–30 mg/mmol	A legegyszerűbb módszer a proteinuria mennyiségi meghatározására; a 24 órás gyűjtésnél pontatlanabb

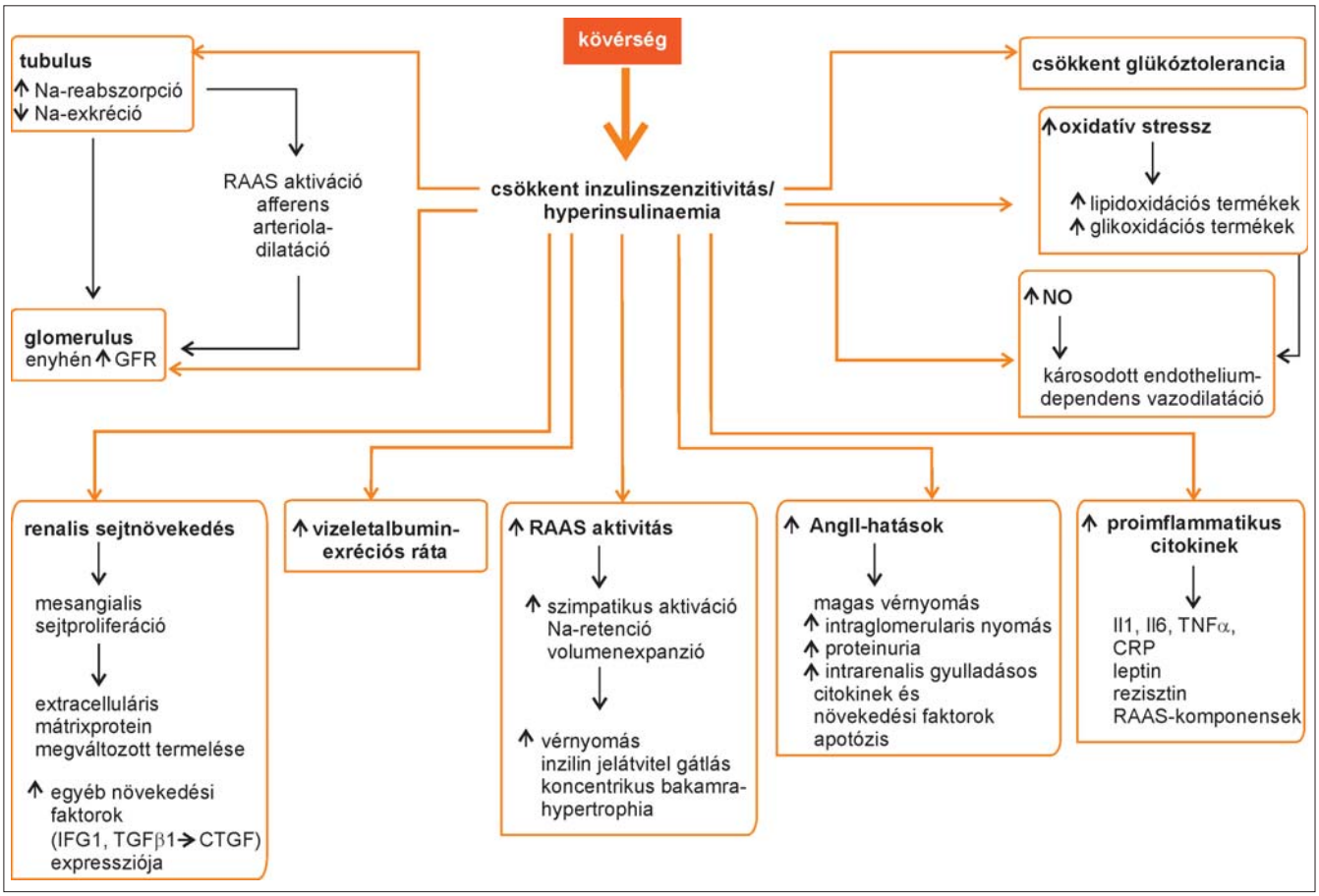
A vizeletalbuminszint laboratóriumi meghatározása Magyarországon immunturbidimetriás vagy nefelometriás módszerrel történhet. Az eljárás alapját egy speciális antiszérummal történő kicsapás, majd a precipitátum optikai analízissel történő mennyiségi meghatározása képezi. A mintáknak frissnek, konzerválóanyag-mentesnek kell lennie; szobahőmérsékleten egy napig, hűtőben 1 hétig, -20 °C-on fagyasztva maximum fél évig tárolt vizeletek alkalmasak a meghatározásra. Az albumin degradációjának megakadályozása érdekében újabban a -80 °C-on való tárolást javasolják. A mérés érzékenysége 3,0 mg/l-tól 210 mg/l-ig terjed.

Prevalencia

Felnőtteknél az MA prevalenciája több tanulmányt összesítve az egész populációra nézve kb. 5–15%-ra tehető, 3–8%-ra a klinikailag egészségesek, 20-30% közé diabetesesek, 10–17% közé esszenciális hypertoniában szenvedő egyének körében (14). Gyermekeknél a pontos meghatározás bonyolultabb, mert több, ezen életszakaszhoz kapcsolódó tényező befolyásolhatja, mint a pubertás, vagy a fiatalokban megfigyelhető ortosztatikus albuminuria, mely adoleszcenseknél relatíve gyakoribb jelenség (15, 16). Kimutatott továbbá a megerőltető fizikai aktivitás, illetve lázas állapot melletti emelkedett albuminürítés is (17-19). Egy, az Egyesült Államokban 1988-94 között végzett felmérés (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III) adatai alapján, a 6–19 éves gyermekek között (n=5921) az MA prevalenciája 6,5% volt a fiúk, 13,9% a lányok esetében (13). A mintavétel egy alkalommal, random vizeletmintából történt, az MA meghatározására ACR-t számoltak. 1999 és 2004 között hasonló módszerekkel vizsgált adoleszcens populációban (szintén NHANES adatok, n=2515) ez az érték 8,9% volt (14). Diabetesesek körében ez jóval gyakoribb: az „Oxford Regional Prospective Study" 527 gyermek utánkövetéses vizsgálata (20) során, az MA kumulatív gyakorisága 10 éve, illetve 19 éve fennálló 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) esetén 25,7% és 50,7% volt. Ezekben a vizsgálatokban az MA-pozitivitást a felnőttekéhez hasonlóan a 30–300 mg/g-os (~3,5–35 mg/mmol) tartományban mért ACR esetében mondták ki.

Patomechanizmus

Ismert, hogy a vérnyomás korrelál a BMI-vel (21), valamint az is bizonyított, hogy az excesszív súlygyarapodás az esszenciális hypertonia és a krónikus veseelégtelenség egyik major rizikófaktora (22). Túlsúlyos emberekben az atherosclerosis, a vesék zsírszövet általi fizikai kompressziója, a renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer (RAAS) aktivációja és egyéb kofaktorok összejátszásának eredményeképp fokozódik a nátrium reabszorpció és a vérnyomás tartósan megemelkedik (22). A RAAS aktivációja egyrészt az obezitásban megfigyelhető megnövekedett renin elválasztása miatt következik be, de felvetették a zsírszövet angiotenzin-II elválasztását fokozó hatását is (23). Ezek együttes hatására a veseglomerulus kapillárisaira is magasabb hidrosztatikai nyomás helyeződik, következményképpen renalis vazodilatáció és glomerularis hiperfiltráció is kialakul, mely eleinte kompenzáló mechanizmusként szolgál a nátrium egyensúly fenntartására a megnövekedett tubularis reabszorpcióval szemben. Hosszú távon ezek a



1. ábra: A csökkent inzulinérzékenység és a hyperinsulinaemia általi veseérintettséghez/ vesekárosodáshoz vezető különböző utak, *Savino és mtsai* közleménye (24) alapján. (Na: nátrium; NaCl: nátrium-klorid; RAAS: renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer; GFR: glomerularis filtrációs ráta; IGF1: inzulinszerű növekedési faktor-1; TGF: transzformáló növekedési faktor; CTGF: kötőszöveti növekedési faktor; AngII: angiotenzin-II; IL1: interleukin-1; IL6: interleukin-6; TNF: tumor nekrózis faktor; CRP: C-reaktív protein; NO: nitrogén-oxid)

változások a megnövekedett szisztémás artériás vérnyomással együtt jelentős hemodinamikai terhet rónak a vesére, glomerularis sérülést okozva, így idővel romlik a nephronfunkció, és végül megjelenhet a microalbuminuria (22). A pontos patomechanizmus még nem ismert, az elhízás és a következményes inzulinrezisztencia feltételezett hatásait az *1. ábra* foglalja össze (24).

A multifaktorialitást alátámasztja az a tény is, miszerint a BMI korrelációja az artériás vérnyomással nem csupán kövéreknél, hanem vékony személyeknél is megfigyelhető (21). Egy 88, klinikailag egészséges felnőtt körében végzett vizsgálat során azt is kimutatták, hogy a microalbuminuria pozitív korrelációt mutat a transzkapillárisan kilépő albumin mennyiségével, mely nemtől, kortól, dohányzástól, lipidszintektől és BMI-től függetlenül jelentkezett (25). A vizsgálatot végző kutatók feltételezése alapján ez a jelenség része lehet az atherosclerosis kezdeti szakaszában kimutatható transzvascularis, makromolekuláris szivárgásnak, mely magyarázhatja ezen egyének esetében a cardiovascularis rizikó fokozódását.

A kövérség, az inzulinrezisztencia és az endothelialis diszfunkció szorosan kapcsolódnak egymáshoz. Különösen az abdominalis elhízás esetén, különböző metabolikus utak direkt, és indirekt módon károsítják az érfalat (9).

Klinikai gyakorlat

A klinikumban bevett gyakorlat a microalbuminuria szintjének ellenőrzése a diabeteses vesekárosodás progressziójának nyomon követésére (26). Mivel – a fent leírtak alapján – az albuminürítés reflektál a glomerularis erek integritására, ezért a diabetes okozta károsodáson túl egyéb glomerularis léziók detektálására, követésére is szolgál. Bizonyított és széles körben elfogadott az is, hogy az MA cardiovascularis megbetegedéseket is előre jelezhet mind az egészségesekben, mint pedig a magas vérnyomásos egyének esetében (27). Újabban a fokozott CV-rizikójú betegek MA-ürítése terápiás targetként is kezd elterjedni (28-30). Egyes tanulmányok azt feltételezik, hogy már jóval a 3,5 mg/mmol-os ACR alatt is számolnunk kell a megnövekedett CV-rizikóval (12). Ezzel összhangban van több másik vizsgálat eredménye is, melyek kimondják, hogy a diabetes veseérintettségének követésénél lényegesen magasabb koncentrációnál

tekintjük pozitívnak az albuminszinteket, mint amikor cardiovascularis szempontból vizsgáljuk az albuminürítést, de erre egyelőre még nincs hozzárendelt cut-off érték (25, 31).

Rasszok, nemek és a pubertás

317 egészséges, normotenzív 15 és 18 év közötti fiatal vizsgálata során azt találták, hogy az afroamerikai adoleszcensek ACR-ben mért albuminürítése átlagosan ~10%-kal magasabb volt a kaukázusi populációhoz viszonyítva. A két rassz különbsége a lányok között volt kifejezettebb (22%) (32). *Trachtenberg és munkatársai* 5 éves, longitudinális, 534 gyermeket számláló vizsgálatuk során viszont szignifikáns összefüggés hiányában a fent leírtakat nem tudták alátámasztani (33), ahogyan más kisebb-nagyobb elemszámú vizsgálatok sem (15, 34).
A nemek közti különbségeket érintő megfigyelések ennél sokkal kevésbé ellentmondásosak. Általánosságban elmondható, hogy lányokban az albuminürítés (ACR-ban kifejezve) szignifikánsan magasabb a velük egyidős fiúkénál. Ez mind gyermekeket (32), mind adoleszcenseket vizsgálva igaznak bizonyult, melynek feltehetőleg a leányok alacsonyabb vizeletkreatinin-koncentrációja az oka.
Pubertással való kapcsolatát illetően *Tanner* 1 és 3 között találtak albuminexkréció-emelkedést (36), valamint lányoknál az ACR-t mérve egy kiválasztási csúcsot figyeltek meg *Tanner* 4-ben (~14 éves kor) (18). Azon felül, hogy a pubertás befolyásolhatja az albuminürítést, a gyermekkorban megfigyelt enyhe emelkedést is a normális fejlődés részének tartják (35).

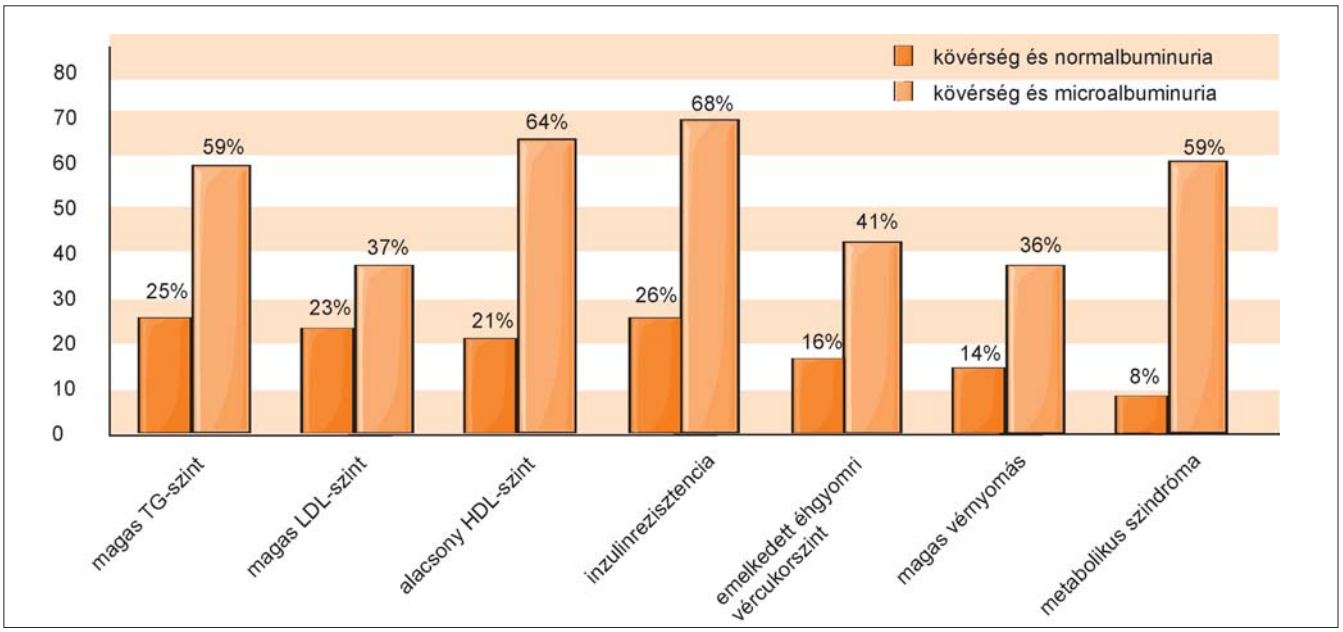
MA és a kövérség

Amint az már említésre került, az obezitásprevalencia robbanásszerű növekedésének köszönhetően a kövérséggel asszociált vesekárosodások (obesity-related glomerulpathy, ORG) aránya is emelkedő tendenciát mutat. Mivel az utóbbi 15 évben az ORG gyakorisága csaknem megtízszereződött (37), ezért minden korosztály számára jelentős veszélyt jelent világszerte (38, 39). Azt is tudhatjuk, hogy a kövérség egyik lehetséges következményeként kialakuló metabolikus szindróma független rizikófaktora lehet akár a krónikus, akár a végstádiumú veseelégtelenségnek (40). A nagy kérdések, mint, hogy a kövérség közvetlen oka-e a microalbuminuriának, illetve a kövér gyermekekben magasabb arányban figyelhetünk-e meg MA-t a normál súlyú gyermekekkel szemben, valamint pozitív összefüggés esetén ez használható lenne-e gyermekeknél is CV rizikóbecslésre, egyelőre még nyitottak a tudományos világ számára.

Gyermekek körében az MA-nak az elhízással, illetve annak következményeivel való összefüggésére irányuló vizsgálatok nem túl nagy számmal, de történtek, és többnyire ellentmondásos eredményekkel zárultak. Ugyan a felnőtt populációban sokkal több ilyen irányú kutatást végeztek, általánosságban ebben a populációban sem volt kimondható, hogy az elhízás önmagában közvetlen oka lenne az MA-nak. Sokkal inkább a zsírszöveti megoszláshoz, mintsem a mennyiséghez volt köthető a jelenség, a visceralis adipositas egyik lehetséges metabolikus manifesztációjaként (41). A zsíreloszlás fontos szerepére több vizsgálat eredménye is rámutatott:

- Nem-hypertoniás férfiakban és nőkben is erősen korrelál a derék-csípő hányadossal az albuminuria mértéke (42).
- Megegyező testzsírszázalékkal rendelkező személyeknél magasabb az ACR, ha centrális jellegű az elhízás (43).
- Akár a sovány személyeknek is lehet MA-ja, ha a zsíreloszlásuk centrális (44).
- A centrális adipositas a microalbuminuria független rizikófaktora (45).

A felnőtt adatokkal szemben a gyermekeken végezett vizsgálatok közül több kisebb (46) és nagyobb (47), de akár többezres (15, 48) elemszámú, átlagpopulációt vizsgáló kutatás is azt találta, hogy nem volt emelkedett az obezek albuminürítése. Egyes vizsgálatok szerint az átlag gyermekpopulációban a sovány személyek esetében lehetett relatíve magasabb értékeket mérni (18, 35), illetve e jelenség a BMI-vel negatívan korrelált. Felnőttekétől eltérő tendenciát mutattak ki adoleszcensek között is, ahol a microalbuminuria prevalenciája az abdominalis adipositas nélküli fiatalok között 7,9% volt azokkal szemben, akiknek a zsírtömege centrális eloszlást mutatott (1,0%) (15).
Magyar gyermekek körében is végeztek ilyen irányú vizsgálatot 2005-ben Pécsett (49). Klinikailag egészséges kövér egyéneket hasonlítottak össze egy normál súlyúakból álló kontrollcsoporttal, keresve az obezitás a microalbuminuriával és egyéb cardiovascularis rizikófaktorokkal való asszociációját. A 86 obez, valamint 79 normál súlyú 8–18 éves gyermek vizeletének albumin-kreatinin hányadosát összevetve szignifikánsan magasabb értékeket találtak az elhízott gyermekek esetében. Kimutatható volt továbbá, hogy a microalbuminuria asszociál olyan CV rizikófaktorokkal, mint az éhgyomri hyperinsulinaemia, a csökkent glukóz tolerancia (IGT), valamint a hypercholesterinaemia. Azt is megfigyelték, hogy azok a gyermekek, akiknél csak egy rizikófaktor volt jelen a felsoroltak közül, az ACR-értékük szignifikánsan alacsonyabb volt, mint azon gyermekek esetében, akiknek 2 vagy több volt. A magyar vizsgálatot



1. ábra: A microalbuminuria hatása a metabolikus szindróma és komponensei gyakoriságára kövér gyermekekben *Sanad és mtsai* vizsgálata (34) alapján. (TG: triglicerid, LDL: low-density lipoprotein, HDL: high-density lipoprotein)

részben megerősítette egy koreai populáción végzett kutatás, mely hasonló eredményeket közölt (50).

Sanad és munkatársai 150 elhízott (BMI≥95 percentilis) gyermeken végzett felmérése során (34) az emelkedett albuminürítés, a kövérség és a különböző CV rizikófaktorok között pozitív korrelációt tudott kimutatni *(2. ábra)*. Érdekesség és egyben ellentmondás a korábban felsorolt vizsgálatokkal szemben, hogy ebben az obez gyermekekből álló populációban az MA gyakorisága jóval magasabb (30%) volt, mint az átlagpopulációé (10–15%).

Sanad azt találta, hogy azoknál az elhízott gyermekeknél, akiknek microalbuminuriája volt, szignifikánsan magasabb vérnyomást, triglicerid- és LDL-szintet lehetett mérni szemben a normalbuminuriás kövérekkel; valamint az IGT, az inzulinrezisztencia és a metabolikus szindróma aránya is magasabb volt a normalbuminuriásokhoz viszonyítva.

A *2. ábra* jól demonstrálja, hogy önmagában a kövérség nem feltétlenül kapcsolódik a major CV-rizikót jelentő tényezőkkel, viszont, ha jelen van microalbuminuria is, akkor a rizikótényezők gyakorisága jelentősen megnő.

MA és szénhidrátanyagcsere-zavar

Gyermekpopulációban is megfigyelhető – különösen az elhízottak körében – korreláció az emelkedett éhgyomri vércukorszintek, valamit a microalbuminuria között (15, 49, 51). Ismert az is, hogy a csökkent inzulinérzékenység, valamint a hyperinsulinaemia nemcsak kapcsolatban áll a microalbuminuriával, hanem több megfigyelés alapján is ez a legjelentősebb faktora a kövérséghez, illetve a metabolikus szindrómához kapcsolódó krónikus veseelégtelenségnek (52, 53). *Burgert és munkatársai* azt találták, hogy szignifikánsan magasabb volt a microalbuminuria prevalenciája azon gyermekek között, akiknél csökkent glukóztoleranciát, inzulinrezisztenciát, valamint magasabb 120 perces vércukorértékeket mértek (47). Ebben a vizsgálatban azt is találták, hogy emelkedett, de még a cut-off érték alatt mérhető terhelési vércukorszintek is MA kialakuláshoz vezethetnek idővel. Ezzel ellentétben, egy 2515 fős, adoleszcensek között végzett vizsgálat során az MA gyakorisága azok között, akiknek nem volt inzulinrezisztenciája 7,8% volt, az inzulinrezisztenciára pozitív alanyok között pedig 7,0% (P=0,02) (15).

1-es típusú DM-ban szenvedő gyerekek 8 éves utánkövetése során a vérnyomáscsökkentés, a cukor- és lipidanyagcsere javítása a betegek több, mint felében javulást hozott az albuminürítés mértékén (54). Bár azt gondolhatnánk, hogy a T1DM a glukóztoxicitás miatt nagyobb károkat okoz az érrendszerben, mint T2DM, ezzel szemben *Maahs és munkatársai* (55) meglepő eredményeket közöltek. A MA gyakorisága 22,2% volt a T2DM-esek körében és csupán 9,2% az T1DM-eseknél. Ennek magyarázatát többnyire az inzulinrezisztenciához, emelkedett plazma lipidszinthez, illetve a gyulladásos mediátorok érkárosító hatásához kötötték.

Dyslipidaemia

A korábbiakhoz hasonlóan, a lipidszint változása és a vizelettel ürített albumin koncentrációja közötti kapcsolatot illetően sincs egyetértés. Egyes vizsgálatok összefüggést találtak a MA és az emelkedett LDL-szintek között felnőttekben (56, 57) és

gyermekekben is (49), de ennek ellenkezőjére is van példa, miszerint még olyan elhízott felnőttek között sem lehetett szignifikánsan magasabb albuminürítést mérni, akiknek kifejezett dyslipidaemiája, hasi lokalizációjú túlsúlya, magasabb vérnyomása, éhezési inzulinszintje volt mint a normál súlyú kontrolloknak (58).
Az MA és a HDL-szintek között csak kis számban találtak összefüggést mind felnőtteknél (57), mind gyermekeknél (34). A trigliceridszintek és MA között *Sanad és mtsai* pozitív kapcsolatot találtak (34), de a vizsgálatok többsége nem tudott ilyen összefüggést kimutatni (15, 36, 47, 49).

MA, mint a CV-események független rizikófaktora

A felnőtt populációban régóta ismert, hogy az MA a cardiovascularis megbetegedések független rizikófaktora, és azt is kimutatták, hogy a cut-off értékek alatti, normális, de az átlagnál magasabb MA is előre jelezheti a szív- és érrendszeri események bekövetkezését (59). A MA-t mint rizikófaktort számba kell venni a cardiovascularis rizikó mértékének megállapításakor felnőtteknél (60).
Gyermek esetében ez az állítás így nem mondható ki, hiszen ebből a szempontból is kevésbé vizsgált ez a populáció. *Hirschler és munkatársai* (48) tanulmányuk végkövetkeztetéseként azt hangsúlyozták, hogy gyermekeknél a MA korai cardiovascularis rizikóbecslésre valószínűleg alkalmatlan, mivel azoknál a gyermekeknél, akiknél egy vagy több CV rizikófaktor volt jelen, szignifikánsan alacsonyabb albuminexkréciós rátát mértek, mint azoknál, akiknek nem volt CV rizikófaktora. *Nguyen és munkatársai* (15) pedig azt figyelték meg, hogy két CV rizikófaktor együttes jelenléte (pl. obezitás és IGT/inzulinrezisztencia /emelkedett trigliceridszint/alacsony HDL-szint/abdominalis eloszlású túlsúly) esetén szignifikáns microalbuminuria figyelhető meg, de önmagában az emelkedett ACR nem asszociált semmilyen CV rizikófaktorral. Ezzel ellentétben természetesen több klinikai vizsgálat (47, 49) alátámasztja azt a tényt, hogy a kövér gyerekek között több CV rizikófaktor is asszociál az emelkedett albuminürítéssel akár a normál tartományon belül is.

Az eredményeket befolyásoló tényezők

A vizelettel ürített albumin megemelkedhet egyéb tényezők következtében, mint a dehidráció, hyperglykaemia, szívelégtelenség, gyulladásos, valamint lázas állapotok, tünettel járó urogenitalis traktus infekciók, megerőltető mozgás, illetve az emocionális stressz (61). Ahhoz, hogy a klinikailag jelentős szignifikáns MA-t megállapítsuk, célszerű a pozitív értékek esetén a meghatározást megismételni, hogy kizárhassuk az átmeneti tényezők befolyásoló hatását. Ez a legtöbb vizsgálat során nem történt meg, a felmérést végzők csupán egyszeri mintavételre hagyatkoztak. A megfigyelés – miszerint a sovány gyermekek körében magasabb az átlagos ACR-, illetve microalbuminuria-prevalencia mint a túlsúlyosak esetében – részben a már korábban is említett ortosztatikus albuminuriára (15) vezethető vissza, továbbá közrejátszhat az is, hogy a sovány gyermekek mozgékonyabbak, ezért a nagyobb mértékű fizikai aktivitásuk okán lehettek elemelkedettek az albuminexkréciós értékeik. Az izomtömeg nagysága jelentősen befolyásolja a vizelettel ürített kreatinin mennyiségét és így az ACR-t, melyet a vizsgálatok során nem vettek figyelembe. Az albumin meghatározására alkalmazott metodika és a vizelet preanalitikai tárolása is jelentősen befolyásolhatja az eredményeket, melyek nem voltak egységesek a felsorolt vizsgálatokban, ezért az eredmények összehasonlítása nehéz.

Összegzés

A microalbuminuria felnőttekben egyértelműen cardiovascularis rizikófaktornak tekinthető. A centrális elhízással való kapcsolata is egyértelműnek bizonyult felnőttek körében. Gyermekek esetében azonban sokkal képlékenyebb a helyzet, mivel nem látszik bizonyítottnak az MA és az elhízás kapcsolata, sem pedig az MA és a CV-rizikó közötti kapcsolat. Az ellentmondásos eredmények alapján kimondhatjuk, hogy további, nagy elemszámú, prospektív vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy az albuminuria direkt módon összefügg-e az elhízással, valamint gyermekkorban is cardiovascularis markernek tekinthető-e.

Summary

Childhood obesity and microalbuminuria
Szommer A[1], Lányi É[2], Molnár Déne[1]; Department of Paediatrics[1], Department of Laboratory Medicine[2], University of Pécs

Background: The relationship between obesity and chronic kidney disease has been reported by several clinical studies over the last decades. The increasing prevalence of childhood obesity shows positive association with the prevalence of obesity-associated renal dieseases and other obesity-related diseases. Nonetheless, there is no clear evidence confirming the correlation between obesity and microalbuminuria, or between increased albumin excretion within

normal range. Several investigations have focused on the relationship between childhood obesity, microalbuminuria and raised cardiovascular risk. According to most studies, the predictive value of increased albumin excretion in cardiovascular morbidity is only demonstrated in the adult population. In conclusion we can claim, that further large sample-sized, prospective investigations are needed to determine if albuminuria is related to obesity and should it be considered as a cardiovascular risk marker in childhood.

KEYWORDS *micoralbuminuria, obesity, obesity-related glomerulopathy, metabolic syndrome*

Irodalom

1. Hippokratész: a kórjóslatokról. Ford.: Sattler Jenő. Hippokratész: A Hippkoratészi corpus. 33. kötet. 1964.
2. Keen H, Chlouverakis C, Fuller J, Jarrett RJ. The concomitants of raised blood sugar: studies in newly-detected hyperglycaemics. II. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. Guy's Hosp Rep. 1969;(118):247–54.
3. Viberti GC, Jarrett RJ, Hill RD, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1982; 1:1430–2.
4. Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW, Pickup JC, Keen H. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycemia. Kidney Int. 1982; 21:714–20.
5. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. Ann Intern Med 1974; 81:440-7.
6. Obesity and overweight. Fact Sheet N°311 [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2015. Innen: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
7. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: A problem of epidemic proportions. Hypertension 2002; 40:441–7.
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2014; 6736(14):1–16
9. Caballero E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. Obes Res 2003;11(11):1278–89.
10. Ritz E. Albuminuria and vascular damage – the vicious twins. The New England journal of medicine. 2003. p. 2349–52.
11. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, Van Gilst WH et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106(14):1777–82.
12. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation 2005 Aug 16;112(7): 969-75.
13. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis. 2002; 39(3): 445–59.
14. Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K, Stefanidis CJ, Stefanadis C. Microalbuminuria in the paediatric age: Current knowledge and emerging questions. Acta Paediatr. 2011;100(9):1180-4.
15. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu C. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. Pediatrics 2008; 121(1):37-45.
16. Hogg RJ. Adolescents with proteinuria and/or the nephrotic syndrome. Adolescent Medicine Clinics 2005. p. 163–72.
17. Sanchez-Bayle M, Rodriguez-Cimadevilla C, Asensio C, Ruiz-Jarabo C, Baena J, Arnaiz P, et al. Urinary albumin excretion in Spanish children. Niño Jesus Group. Pediatric nephrology 1995; 9(4): 428-30.
18. Bangstad HJ, Dahl-Jřrgensen K, Kjaersgaard P, Mevold K, Hanssen KF. Urinary albumin excretion rate and puberty in non-diabetic children and adolescents. Acta Paediatr. 1993; 82(10):857–62.
19. Davies AR, Postlethwaite DB, Price JL et al. Urinary albumin excretion in school children. Arch Dis Child. 1984;59(11):1107-8.
20. Amin R, Widmer B, Prevost a T et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. BMJ 2008; 336(7646): 697–701.
21. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. J Hypertens 1994; 12:1433–7.
22. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? Adv Ren Replace Ther 2004 Jan;11:41-54.
23. Sharma AM, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. Hypertension 2002; 40:609–11.
24. Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhoood. Horm Research Paediatr. 2010; 73: 303-11.
25. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. Clin Sci (Lond). 1995;88:629-33.
26. Amin R, Turner C, Van Aken S et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: The Oxford regional prospective study. Kidney Int. 2005;68(4):1740–9.
27. Hillege HL, Janssen WMT Diercks GFH et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. J Intern Med. 2001;249:519–26.
28. Basi S, Lewis J. Microalbuminuria as a Target to Improve Cardiovascular and Renal Outcomes. Am J Kidney Dis 2006; 47(6):927–46.
29. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004; 110(8):921–7.
30. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. Hypertension. 2005;45(2): 198–202.
31. Gerstein HC. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. JAMA. 2001 Jul 25; 286(4):421.
32. Hanevold CD, Pollock JS, Harshfield GA. Racial differences in microalbumin excretion in healthy adolescents. Hypertension 2008; 51(2):334–8.
33. Trachtenberg F, Barregĺrd L. The effect of age, sex, and race on urinary markers of kidney damage in children. Am J Kidney Dis 2007 Dec; 50(6):938–45.
34. Sanad M, Gharib A. Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011 Dec;26(12):2193–9.
35. Mueller PW, Caudill SP. Urinary albumin excretion in children: factors related to elevated excretion in the United States population. Ren Fail 21(3-4):293–302.

36. Rademacher E, Mauer M, Jacobs DR, Chavers B, Steinke J, Sinaiko A. Albumin excretion rate in normal adolescents: relation to insulin resistance and cardiovascular risk factors and comparisons to type 1 diabetes mellitus patients. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(4):998–1005.
37. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. Kidney Int 2001; 59(4):1498–509.
38. Cignarelli M, Lamacchia O. Obesity and kidney disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007; 17(10): 757-62.
39. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes. 2006; 1(1):11–25.
40. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(3):550–62.
41. Foster MC, Hwang S-J, Massaro JM et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. Obesity (Silver Spring) 2011; 19(6): 1284–9.
42. Liese AD, Hense H, Do A. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. 2001; 799–804.
43. Mulyadi L, Stevens C, Munro S, Lingard J, Bermingham M. Body fat distribution and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese. Ann Nutr Metab 2001 Jan; 45(2):67-71.
44. Pinto-Sietsma S-J, Navis G, Janssen WM., de Zeeuw D, Gans RO., de Jong PE. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. Am J Kidney Dis National Kidney Foundation, Inc 2003 Apr; 41(4):733–41.
45. Chandie Shaw PK, Berger SP, Mallat M, Frölich M, Dekker FW, Rabelink TJ. Central obesity is an independent risk factor for albuminuria in nondiabetic South Asian subjects. Diabetes Care. 2007;30(7):1840–4.
46. Goknar N, Oktem F, Ozgen IT, Torun E, Kuçukkoc M, Demir AD, et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. Pediatr Nephrol 2015 Jan; 30(1):139-44.
47. Burgert TS, Dziura J, Yeckel C et al. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. Int J Obes (Lond) 2006 Mar; 30(2): 273–80.
48. Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, Aranda C. Is albuminuria associated with obesity in school children? Pediatr Diabetes 2010; 11(5):322–30.
49. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E, Molnar D. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. Eur J Pediatr 2005;164(1):44–9.
50. Kwak BO, Lee ST, Chung S, Kim KS. Microalbuminuria in normal Korean children. Yonsei Med J. 2011; 52(3):476–81.
51. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18(3): 246–51.
52. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: Mechanisms and implications. American Journal of Nephrology 2006. p. 232–44.
53. Weiss R, Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. Diabetes Care. 2008;31 Suppl 2.
54. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2003; 348(23):2285–93.
55. Maahs DM, Snively BM, Bell RA et al. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 than type 1 diabetes: The SEARCH for diabetes in youth study. Diabetes Care. 2007;30(10):2593–8.
56. Reisin E, Messerli FG, Ventura HO, Frohlich ED. Renal haemodynamic studies in obesity hypertension. J Hypertens 1987; 5:397-400.
57. Lin C-C, Liu C-S, Li T-C et al. Microalbuminuria and the metabolic syndrome and its components in the Chinese population. Eur J Clin Invest 2007; 37(10):783–90.
58. Nielsen S, Jensen MD. Relationship Between Urinary Albumin Excretion, Body Composition, and Hyperinsulinemia in Normotensive Glucose - Tolerant Adults. Diabetes Care 1999; 22(10):1728-33.
59. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004; 110(1):32–5.
60. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19):2560–72.
61. Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K et al. Leontio Lyceum ALbuminuria (3L Study) epidemiological study: aims, design and preliminary findings. Hellenic J Cardiol 2009; 50(6):476–83.

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkori elhízás növekvő gyakorisága pozitív összefüggést mutat a kövérséggel összefüggő betegségekkel, köztük az elhízással asszociált glomerulopathiával.
- Nincs egyértelmű bizonyíték, ami igazolja az összefüggést az elhízás és microalbuminuria vagy a normál tartományon belüli megnövekedett albuminkiválasztás között.
- Egyelőre nincs egyetértés abban sem, hogy az MA jelenléte CV-rizikó markerként alkalmazható lenne gyermekkorban.

Tesztkérdések

1. A felsoroltak közül mely tényező zavarhatja a microalbuminuria gyakoriságának vizsgálatát? (Válassza ki a helytelen állítást!)

a) Lázas állapot
b) Az elfogyasztott folyadék mennyisége
c) Megerőltető mozgás a mintavételt megelőzően

2. Gyermekkorban mely határértékek között mondják mi a microalbuminuria diagnózisát? (Válassza ki a helytelen állítást!)

a) AER: 30–300 mg/24 h
b) ACR: 3,5-35 mg/mmol
c) ACR >35 mg/mmol

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

Hallásjavítás implantálható hallókészülékekkel gyermekkorban

Katona Gábor dr.[1], Küstel Marianna dr.[2]

[1] Heim Pál Gyermekkórház, Fül-orr-gégészeti Osztály (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)
[2] Semmelweis Egyetem, Fül-orr-gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika (Igazgató: Tamás László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:
Katona Gábor dr.
1089 Budapest, Üllői u. 86.
E-posta: g.katona@t-online.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A veleszületett, súlyos, a beszéd megtanulását segítség nélkül lehetetlenné tevő bilateralis percepciós hypacusis gyakorisága a normál populációban 1–3 ezrelék. A későbbiekben szerzett nagyothallásokkal együtt a gyakoriság egy nagyságrenddel nagyobb, azaz a leggyakoribb gyermekkori érzékszervi elváltozás, ami jelentősen rontja az életminőséget és a fejlődés kilátásait. Kimutatásában a kötelező újszülöttkori, valamint az életkorhoz kötött, objektív és szubjektív hallásszűréseknek van nagy jelentőségük. Az utóbbi évtizedekben a műtéti (tympanoplasztikai) és hagyományos, légvezetéses hallókészülékes hallásjavítás mellett megjelentek a különféle implantációs technikák is. Ezek alkalmazásával olyan betegek hallása is javíthatóvá vált, akiknél korábban ez nem volt lehetséges. A közlemény tárgyalja az egyes technikák, módszerek indikációit, alkalmazásuk módját, korlátait. Bemutatja a hazánkban használt implantátumokat, és esetismertetésekkel demonstrálva felhívja a figyelmet a korai diagnosztika és a megfelelő ellátás fontosságára.

KULCSSZAVAK gyermekkori beszédzavar, gyermekkori hallászavar, hallásjavítás implantációval

A zavartalan beszéd- és nyelvfejlődés szempontjából az ún. kritikus életszakaszok idején elengedhetetlenül fontos, hogy a hallópályákon keresztül a hallóközpontokba állandó ingerület érkezzen, történjék az akár az élettani hanginger-átalakítás, akár az implantátumon keresztül érkező elektromos ingerek által (1). Amennyiben a hallás károsodottságát nem fedezik fel elég korán, a korai beszédfejlődési periódus kritikus lezáródásáig, akkor az érintett gyermek számára később már igen bonyolult, vagy éppen lehetetlen elsajátítani a nyelv alapelemeit, kommunikációs sérültté válik. Általánosságban elmondható, hogy azoknál a gyermekeknél, akiknek hallászcsökkenése van, késik a szókincs kifejlődése, a nyelvtan elsajátítása, a beszélgetés és az olvasás. Ez a hátrány már 3 éves kor előtt is mérhető, és egész életre kiható következményei lehetnek.

A gyermeknek késik a szociális és kognitív fejlődése, melyek alapjául szolgálnak a későbbi beiskolázásnak és a társadalomban való boldogulásnak. Mindez igen nagy terheket ró mind a közvetlen, mind a tágabb környezetre.

Számos vizsgálat igazolta, a hallászcsökkenés korai felismerésének és a korán megkezdett rehabilitációnak a beszédfejlődésre kifejtett pozitív hatását. A későbbi életkorban manifesztálódó vagy később kialakuló halláskárosodás is visszaveti a gyermek nyelvi fejlődését, ezáltal iskolai teljesítményét. Romlanak a kapcsolatteremés lehetőségei, ami pszichés-mentális defektusokban nyilvánulhat meg. Csökken, illetve beszűkül a továbbtanulás és a pályaválasztás lehetősége. A hallászavar jelentősen rontja az életminőséget.

Újszülött- és csecsemőkorban a hallászcsökkenést nem könnyű észrevenni. Általános tapasztalat, hogy szűrés nélkül a súlyos, veleszületett nagyothallást csak 2-3 éves korban – sőt, egyes esetekben még később – diagnosztizálják és kezdik meg kezelni, amikor már jelentősen csökkennek a rehabilitáció esélyei.

Óvodás-iskolás korban az enyhe-közepes nagyothallást nehéz időben észlelni. Ilyenkor a gyakori visszakérdezés, a figyelmetlenség, a televízió, rádió stb. hangos hallgatása hívhatja fel erre a figyelmet. Ebben az életkorban igen gyakori a savóképződéssel járó középfülgyulladás, és mivel az nem jár fülfájással, könnyen elnézhető.

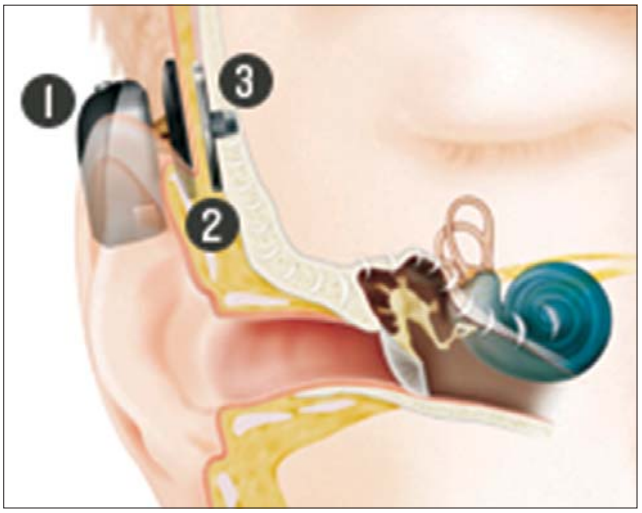
Meghatározott életkorban végzett teljes körű szűrővizsgálatokkal a nagyothallások időben diagnosztizálhatók és kezelhetők, illetve rehabilitálhatók (2).

A veleszületett, súlyos, a beszéd megtanulását segítség nélkül lehetetlenné tevő bilateralis percepciós hypacusis gyakorisága a normál populációban 1–3 ezrelék (3). Ez a leggyakoribb születéskori érzékszervi defektus, a születéskor szűrt metabolikus betegségekkel összehasonlítva az USA-ban a con-

genitalis sensorineuralis halláscsökkenés ötvenszer gyakoribb, mint a phenylketonuria, háromszor gyakoribb, mint a Down-kór, hatszor gyakoribb, mint a spina bifida (4-6).
Az intenzív újszülöttosztályon kezelt újszülöttek körében ez egy nagyságrenddel gyakoribb, 4–5 % (7).
A normális hallás az ún. légvezetés útján történik: a hanghullámok a hallójáraton keresztül érik el a dobhártyát, és azt rezgésbe hozzák. A dobhártya átadja a rezgést a hallócsontláncolatnak, és az így eljut a kengyeltalpon át a belső fülbe. Az itt kialakuló folyadékrezgés hozza ingerületbe az érzéksejteket, amelyeken a hallóideg végződési vannak. Az ideg ingerülete elektromos impulzussorozat formájában jut el a hallókéregbe, és ott dekódolódva, hallásélményt alakít ki.
A hallás másik útja az ún. csontvezetés. Ebben az esetben maga a koponyacsont a rezgést vezető közeg, és ez a csontrezgés hozza ingerületbe a belső fület a korábban leírt módon. A légvezetéses és csontvezetéses hallásküszöb között 60 decibel a különbség, az előbbi javára.
A külső és középfül betegségeiből adódó hallásveszteséget vezetésesnek, a belső fül, illetve a hallóideg károsodásán alapulókat percepciósnak nevezzük. A vezetéses nagyothallások elsődleges gyógymódja a fülsebészeti műtét (grommet, mastoidectomia, tympanoplasztika, stapedotomia), míg a percepciós nagyothallások esetében a hallókészülékes rehabilitáció az elsődleges megoldás.
Az utóbbi évtizedekben, egyre gyorsuló fejlődéssel, további lehetőségek nyíltak meg a nagyothallók rehabilitációjában az implantációs technikák megjelenésével. Az első volt a cochlearis implantáció, melyet hazánkban 30 évvel ezelőtt elsőként *Ribári* professzor alkalmazta a budapesti Fül-Orr-Gége Klinikán (8). Ez a módszer a legsúlyosabb, nagy teljesítményű hallókészülékkel nem rehabilitálható belső fül eredetű hallássérülteken, illetve a teljes siketséggel járó percepciós nagyothallókon tud segíteni. Az olyan vezetéses nagyothallókon, akiknél hagyományos műtét valamilyen okból nem végezhető, jöhetnek szóba a csontvezetéses implantációs technikák, valamint az aktív, középfülbe történő implantációk. Az egyes módszerek és indikációk különböznek egymástól, a választandó metódus mindig gondos, egyedi mérlegelést igényel. Alapelv, hogy implantációt akkor végzünk, ha a hagyományos fülműtétek, illetve a légvezetéses hallókészülékek adása nem ígér megfelelő eredményt a beteg számára. Ma, Magyarországon elérhetők és a betegek (gyermekek) számára hozzáférhetők, OEP támogatással, az összes, a világban jelenleg széles körben alkalmazott implantátumok. Vegyük sorra a legfontosabbakat.

BAHA – lényege, hazai története, indikációk, Connect, Attract

A BAHA angol betűszó, a „bone anchored hearing aid”-et, csontba horgonyzott hallókészüléket jelenti. Lényege, hogy egy titániumcsavart implantálunk a halántékcsontba a nagyothalló oldalon, majd ehhez csatlakoztatunk egy elektronikus készüléket, a processzort. Ebben a készülékben található a mikrofon, az erősítő, a hangszóró vibrátor, valamint egyéb, jelfeldolgozó elektronika. A processzor felfogja és átalakítja a hangot a programozásának megfelelően, és rezgés formájában közvetíti a beültetett csavarra. Ez átveszi a vibrációt és továbbadja a csontnak, amin keresztül a rezgés eljut a hallószerv érzéksejtjeihez. A processzor és a csavar közti csatlakoztatás a bőr átlyukasztásával és egy közbeiktatott feltéttel, vagy a bőr épen hagyása mellett, a csavarhoz, illetve a processzorhoz illesztett mágnessel történhet. Az előbbi módszer a percutan „connect” BAHA, az utóbbi a transcutan „attract” BAHA. Mindkét módszernek vannak előnyei és hátrányai a másikkal szemben, az utóbbi időben elsősorban a transcutan, attract BAHA-t alkalmazzuk *(1. ábra)*.
A BAHA segítségével mintegy kikerüljük, bypasszoljuk a középfület, és közvetlenül juttatunk ingert a belső fülbe. Alkalmazható minden olyan vezetéses és kisfokú kevert nagyothallásban, amikor a fülműtét vagy a hallókészülék nem jöhet szóba. Ilyen eset pl. a veleszületett hallójárati atresia vagy a krónikusan váladékozó radikális fülműtét utáni állapot. Újabb indikáció az egyoldali teljes halláskiesés, amikor a siket oldalra implantált BAHA segítségével kivédjük a fej hangárnyékoló hatását (12-15 decibel!), és a beteget jobb életminőséghez, kétoldali halláshoz, a zajban lényegesen jobb beszédértéshez juttatjuk. Ép belső fül és



1. ábra: BAHA Attract 1: processzor; 2: külső mágnes; 3: implant + belső mágnes

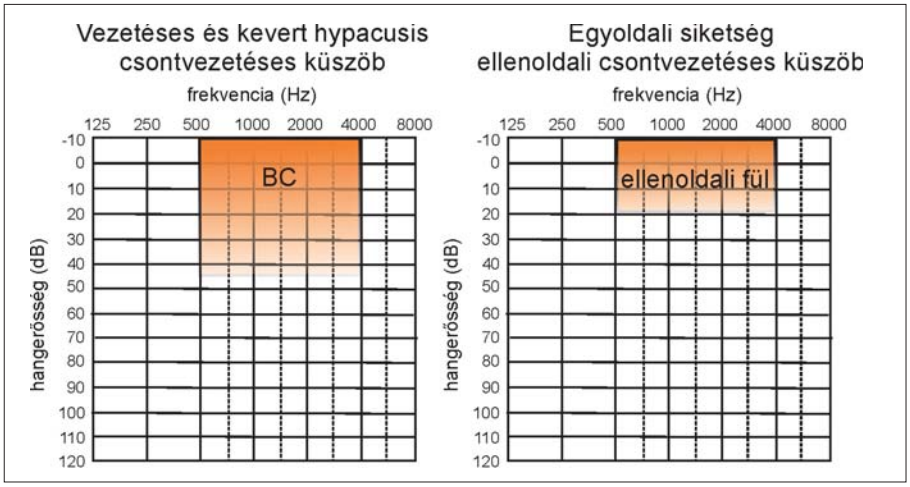
2. ábra: BAHA 5

hallóideg működés mellett BAHA-val az éphez közeli hallás érhető el, még 60 decibeles vezetéses nagyothallás (atresia) esetében is. Az újonnan kifejlesztett processzor, a BAHA5 *(2. ábra)* esztétikai megjelenésében, és teljesítményében is lényegesen meghaladja a korábbi készülékeket. Hazánkban először 2003-ban, a Heim Pál Gyermekkórházban került sor BAHA beültetésre egy 5 éves, kétoldali hallójárati atresiában szenvedő kislánynak. Azóta ebben az intézményben több, mint 100 beültetésre került sor, de azóta a módszert alkalmazza mind a négy egyetem fül-orr-gégészeti klinikája is, zömében felnőtteken.

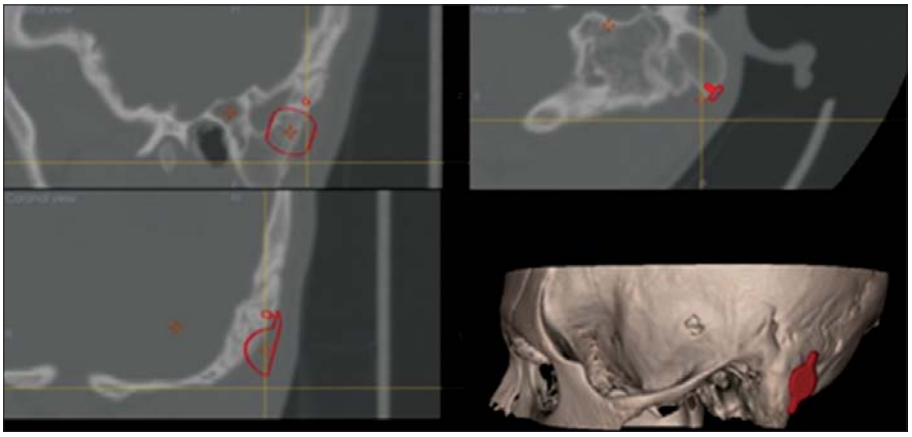
A passzív, csontvezetéses implantációk között meg kell említeni a jelenleg Magyarországon nem használt Sophono, illetve Ponto készülékeket. Előbbi egy transcutan, acélcsavaros implantátum, utóbbi egy percutan, a BAHA-hoz hasonló, osseointegráción alapuló implantátum. Teljesítményük, alkalmazási indikációjuk a BAHA-hoz hasonló.

Bonebridge – lényege, hazai története, indikációk

Míg a BAHA az ún. passzív csontvezetéses implantátumok családjához tartozik, addig a Bonebridge az aktív csontvezetéses implantációs módszer első képviselője. A kettő között az a különbség, hogy a passzív implantációnál a rezgést a külső egység, a processzor végzi, és ezt adja át (passzívan) a csontba integrálódott implantációs csavarnak, illetve azon keresztül a koponyacsontnak, addig az aktív implantációnál a rezgés az átadott elektromágneses impulzus hatására a belső egységben, az implantátumban keletkezik, és így adódik tovább. A Bonebridge implantátum tehát szintén egy csontvezetéses hallásjavító módszer, indikációjában megegyezik a BAHA-val. Vezetéses vagy kevert nagyothallás esetén az idegi komponens nem haladhatja meg a beszédfrekvenciákon a 45 decibelt, egyoldali siketség esetén a halló fülön mért hallásküszöb legalább 20 dB-nek kell lennie *(3. ábra)*. A műtét előtt háromdimenziós CT-vizsgálatot végeztetünk, majd egy speciális szoftver segítségével szimuláljuk az implantációt, megállapítva a beültetésre kerülő egység optimális helyét *(4. ábra)*. Legtöbbször ún. presigmoid implantáció végezhető, azaz az implant a mastoid csont területére, a sinus sigmoideus és a hallójárat közé kerül. Ha itt nincs megfelelő térség az implant számára, úgy retrosigmoid implantációt végzünk, azaz az implant a sinus mögé, a hátsó scala durához mintegy hozzáillesztve kerül beültetésre

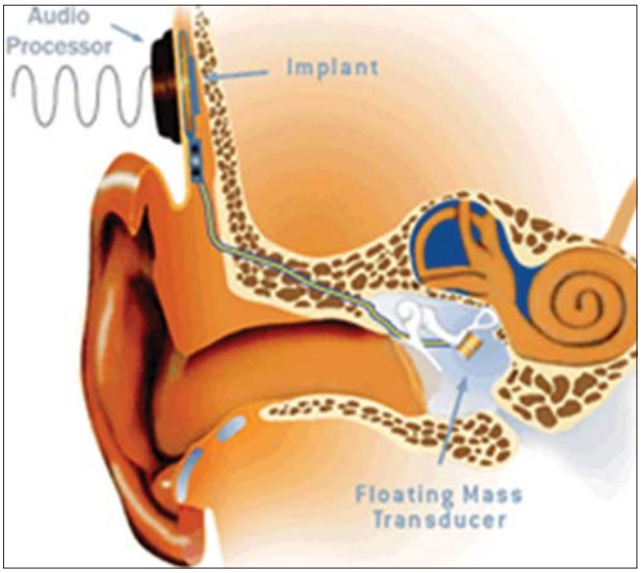


3. ábra: A Bonebridge implant indikációi (BC: bone conduction)



4. ábra: Preoperatív CT-vizsgálat Bonebridge implantáció előtt

5. ábra: Bonebridge implantátum processzorral



7. ábra: Vibrant Soundbridge implant

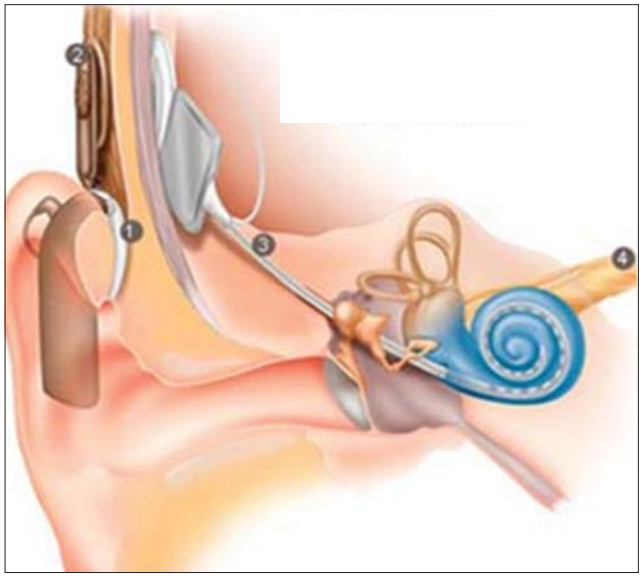
6. ábra: Bonebridge implantáció a Heim Pál Gyermekkórházban

(4. ábra). A Bonebridge implantátumot 2010-ben mutatták be az amsterdami gyermek fül-orr-gégészeti kongresszuson, az első hazai műtétre 2013-ban, Pécsett került sor, megelőzve az amerikai premiert *(5. ábra)*. Az implantáció, a BAHA-hoz hasonlóan a négy egyetem fül-orr-gégeklinikáján, valamint a Heim Pál Gyermekkórházban végezhető jelenleg. Két, a Heim Pál Gyermekkórházban operált, retrosigmoid implantáción átesett páciens képét mutatja a *6. ábra.*

Vibrant Soundbridge – lényege, hazai története, indikációk

A Vibrant Soundbridge (VSB) egy aktív, részlegesen implantálható hallásjavító készülék, amelynek – a Bonebridge-hez és a BAHA-hoz hasonlóan – van egy külső és egy belső (implantált) komponense. A külső eszköz a koponya oldalsó részén, a fül mögött helyezkedik el, és mágneses módon kapcsolt a csontba implantált tekercshez. Főbb alkotórészei az elem, a mikrofon és a beszédprocesszor, amely a jelfeldolgozást végzi. A mikrofon által felfogott hangot a processzor elektromos jelsorozattá alakítja át, és elektromágneses úton továbbítja a belső, implantált komponensnek, a vibrációs ossicularis protézisnak (VORP). A VORP három részből áll: a jelfogó, amely felveszi a signalt, a conductor, amely továbbítja azt a mozgó tömegű átalakítónak (floating mass transducer – FMT), amely mozgásba hozza a hozzá kapcsolt hallócsontot (incus) vagy a kerekablak membránját *(7. ábra)*. Ily módon az elektronikusan feldolgozott, felerősített hanghullám mechanikai rezgés-erősítővel jut el a belső fülbe. A kerekablak membránhoz illesztett FMT olyan esetekben is alkalmazható, amikor a hallócsont láncolat nem intakt, deformált vagy egyenesen hiányzik (pl. nyitott technikával operált krónikus középfülgyulladások, malformációk). Kezdetben a VSB-t felnőttek közepes és súlyos sensorineuralis nagyothallásában javasolták, amikor hagyományos légvezetéses hallókészülék nem volt alkalmazható. Az indikáció az utóbbi években kiterjedt a gyermekkorra, valamint a vezetéses és kevert nagyothallások bizonyos csoportjára is. Noha továbbra is alapelv az ellátásban, hogy az implantáció nem alternatívája a tympanoplasztikának, illetve a légvezetéses hallókészülékes rehabilitációnak, számos esetben látjuk az előbbi előnyeit az utóbbiakkal szemben. Ilyen előny pl. az implantációval kapcsolatban a jobb beszédértés, különösen zajos környezetben, jobb hallásküszöb (functional gain), a jobb életminőség (9). Hazánkban 2013 óta végeznek VSB implantációkat a 4 egyetemi klinikán. 2008-ban nemzetközi konszenzus meeting foglalta össze a gyermekkori indikációkat (10).

A középfül-implantáció rendkívül gyorsan fejlődik, újabb és újabb eszközök jelennek meg a piacon. Ezek közül megemlítendő a MET /Carina, a Codax, az Esteem, a Maxum – ezek az implantátumok egyelőre gyermekkorban nem alkalmazhatók. A fejlesztések jelenleg arra irányulnak, hogy a bőr intakt maradjon, lehetőleg teljesen implantált



8. ábra: Cochlearis implant. 1: Hagprocesszor, 2: transzmitter, 3: hangátalakító implantátum, 4: hallóideg-stimulátor

legyen az eszköz, és az elem élettartama legyen minél hosszabb. Fontos kérdés az MR összeférhetőség is – az újabb eszközök a beültetett mágnes ellenére a 1,5 Teslás MR-rel kompatibilisek.

Cochlearis implantáció – lényege, hazai története, indikációk, működése

A cochlearis implantáció (CI) elve alapvetően különbözik a fenti, ún. középfül-implantátumoktól. CI esetében a belső fül protéziséről beszélhetünk, azaz az eszköz a belső fül funkcióját helyettesíti, pótolja. Ez azt jelenti, hogy a hang (beszéd) jelátalakítását, és bioelektromos jellé történő transzformációját, valamit ennek a jelnek a hallóidegre történő átadását végzi az eszköz. Ennél a módszernél a processzor szintén a koponyán kívül helyezkedik el, a belső egység egy elektródában végződik, amelyet a csigába ültetünk, és így közvetlen kontaktus hozunk létre az elektróda és a hallóideg között *(8. ábra)*. Hazánkban már több mint ezer beteg cochlearis implantációja történt a 4 egyetemi klinikán. Ezzel a módszerrel a teljesen siket gyermeket is hallóvá tehetjük, akár már csecsemőkorban (prelingualis betegek), de a módszer ugyanúgy sikerrel alkalmazható a korábban már halló, egyéb ok (meningitis, koponyaalapi törés, ototoxikus antibiotikumok) miatt hallásukat vesztett, úgynevezett postlingualis betegek esetében is. A most bevezetés alatt álló, objektív, teljes körű újszülöttkori hallásszűrés célja, hogy a veleszületett siket, súlyosan nagyothalló gyermekek korai rehabilitációja mielőbb megkezdődhessen, és a hallás, beszéd kialakulása senkinél ne szenvedjen zavart. Ismert tény, hogy a rehabilitáció megkezdésének késése súlyos beszédfejlődési, tanulási, szókincs gyarapítási zavarokhoz vezethet (11). Az alábbi 2 eset példázza, hogy van még teendőnk ezen a téren.

Esetismertetések

1. *T.B.N* 2009 januárjában született, 2400 g-mal terminusra, meconiumos magzatvízzel. Hallását audiométerrel (???) épnek találták. Csecsemőkorában feltűnt, hogy nem fordul a hangok irányába, beszédfejlődése nem indult meg. Háziorvosa a szülők ismételt jelzése ellenére nem küldte hallásvizsgálatra – „majd kinövi a gyermek!". 3 éves korában a vidéki kórházban tympanometria történt (audiometria nélkül!), jó eredménnyel. Később felmerült az autizmus lehetősége, gyermekpszichiátriára küldték, de objektív hallásmérés továbbra sem történt. 2014-ben egy budapesti magánintézményben hallókészüléket kapott, de objektív vizsgálat továbbra sem készült. Végül 2015 tavaszán a szakértői bizottság vizsgálata után elvégezték az objektív hallásvizsgálatokat, amely teljes siketséget igazolt, így 2015 júniusában megtörtént a cochlearis implantáció, és végre elindulhatott a korrekt rehabilitációja.

2. *P.F.B* 2013 decemberében született vidéken. A családban több nagyothalló is volt. Az otoakusztikus emissziót újszülöttkorban a magzatmáz miatt nem tudták kiváltani; majd később egy budapesti centrumban állítólag kiváltható volt az emisszió. Ezután vidéki magánrendelésen vizsgálták, ahol enyhe vezetéses nagyothallást véleményeztek. Ezt követően az egyik legismertebb budapesti magán gyermek-audiológián ép hallásküszöböt találtak (objektív vizsgálat nélkül), kisfokú tubahurut mellett, és fél év múlva (!!) javasoltak kontrollt. Utána újabb gyermekfülészeten járt fülfájás miatt, itt nem foglalkoztak a hallásával, mígnem 2015-ben egy másik gyermekkórház audiológiáján végre komplex objektív audiológia vizsgálat történt, és ez az (5.!!) orvos küldte a klinikára, ahol 2015 nyarán megtörtént az egyik oldali, majd 2 hónappal később a másik oldali cochlearis implantáció. Ezáltal a gyermek 2 éves kora előtt bilaterális implantált lett és így megfelelő szurdopedagógiai fejlesztés után hallása, beszéd- és értelmi fejlődése az ép hallókkal egyenértékű lesz, s minden esélye megvan arra, hogy iskolai tanulmányait már a „mainstream" keretében, normál hallók közt folytathassa.

A két eset tanulsága egyértelmű: *a hallászavarra figyelni kell, mégpedig idejekorán!* A legkisebb gyanú esetén el kell végezni az objektív kivizsgálást és a megfelelő szakintézménybe kell küldeni a gyermeket. Csak így kerülhető el, hogy késve, sokkal rosszabb feltételek és kilátások mellett kerüljön sor a megfelelő rehabilitáció bevezetésére.

Summary

Hearing improvement with implantable hearing aids in children

Gabor Katona, Marianna Küstel. Heim Pál Children's Hospital, ENT Department, Budapest, Semmelweis University, ENT & Head and Neck Department, Budapest

The prevalence of severe, inborn, bilateral sensorineural hearing loss is 0.1-0.3 percent in the normal population. This frequence, together with the late onset, aquired hearing disorders makes this disease the most prevalent pediatric sensory organ's deterioration, which significantly alter life quality and outlook of further development. In detection of hearing loss the most important factors are the subjective and objective sceerning methods, which are obligarory in different age groups, beginning in the newborn period. Among surgical (tympanoplasty) and conventional, air-conduction hearing aids in the last decades new implantational techniques showed up. Using these techniques those patients could have been cured what were impossibele before. This article discusses the diffenent techniques and methods, indications, concerns, and drawbacks, presents the implants used in Hungary, and with some case reports demontsrate the importance of early diagnosis, and proper treatment.

KEYWORDS hearing screeing, implantable hearing aids, BAHA, Bonebridge, cochlear implant

Irodalom

1. Ruben RJ. A time frame of critical/sensitive periods of language development. Acta Oto-Laryngol 1997; 117:202-205.
2. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve :A 0-18 éves gyermekek teljes körű, életkorhoz kötött hallásszűréséről; Készítette: az Országos Gyermekegészségügyi Intézet a Fül-Orr-Gégészeti Szakmai Kollégiummal,a Csecsemő és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégiummal, és a Védőnői Szakmai Kollégiummal egyeztetve. Egészségügyi Közlöny 2015; 21:3082-3102
3. Fortnum H, Summerfield Q, Marshall D, Davis A, Bamford J. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. BMJ. 2001; 323:536.
4. Leonard DR, Shen T, Howe HL, Egler T, eds. Trends in the prevalence of birth defects in Illinois and Chicago 1989 to 1997.Epidemiologic report series 99:4. Springfield, IL: Illinois Department of Public Health, 1999.
5. Stierman L. Birth defects in California: 1983–1990. The California Birth Defects Monitoring Program, California Department of Health Services, 1994.
6. White KR. The current status of EHDI programs in the United States. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2003; 9: 79–88.
7. White KR, Vohr BR, Behrens TR. Universal newborn hearing screening using transient evoked otoacoustic emissions: results of the Rhode Island hearing Assessment Project. Semin Hear 1993; 14(1):18-29.
8. Küstel M: Cochlearis implantáció, a süketség gyógyításának új módszere. Háziorvos Továbbképző Szemle 2006;(8) 789-794.
9. Klein K, Nardelli A, Stafinski T: A Systematic Review of the Safety and Effectiveness of the Vibrant Soundbridge. J Otol & Rhinol 2013, 2-6; http://dx.doi.org/10.4172/2324-8785.1000124
10. Cremers, CWRJ, O'Connor AF, Helms J at al: International consensus on Vibrant Soundbridge implantation in children and adolescets. Int J Ped Otorhinolaryngol 74 (2010) 1267-1269
11. Küstel M: Hallásdiagnosztika és hallásterápia a 21. században. Orvostovábbképző Szemle 2013; (4):8-12

Útravaló tudnivaló

- A nagyothallás a leggyakoribb érzékszervi elváltozás gyermekkorban.
- A hallászavar kimutatásának legfontosabb eszköze a hallásszűrés.
- A műtéti és hagyományos hallókészülékes hallásjavítás mellett megjelentek a különféle implantációs technikák a gyógyításban.
- A korai felismerés és a megfelelő ellátás jelentősen javíthatja a nagyothalló gyermekek életminőségét és fejlődési kilátásait.

Tesztkérdések

1. Melyik a nagyothalló gyermek gyógyításában az elsődleges módszer?

a) hallásjavító műtét vagy hallókészülék
b) BAHA
c) Bonebridge
d) cochlearis implantáció

2. Melyik implantáció számít aktív, csontvezetéses módszernek?

a) cochlearis implantáció
b) BAHA
c) Bonebridge
d) hagyományos hallókészülék

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

TALLÓZÓ

Toxikus epidermalis necrolysis gyermekkorban (Egy égési centrum tapasztalatai)

Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis: Experience of a Tertiary Burn Center

Rizzo JA, Johnson R, Cartie RJ. Pediatric Dermatology 2015; 32: 704-709.

Harangi Ferenc dr.
Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály, Szekszárd (Főigazgató: Kondákor István dr.)

A Stevens–Johnson-szindróma (SJS) és a toxikus epidermalis necrolysis (TEN) a legsúlyosabb desquamatival járó mucocutan reakciók az emberben. Ha a desquamatio a testfelszín 10%-ánál kisebb kiterjedésű, akkor SJS-ról beszélünk, ha a 30%-ot meghaladja, akkor TEN-ről, míg a 10–30% közötti kiterjedés esetén SJS/TEN elnevezés a helyes – minden esetben a desquamatiót legalább két régióban nyálkahártya-léziók is kísérik. A reakció patofiziológiája nem pontosan tisztázott, leggyakrabban valamilyen gyógyszer vagy vírusinfekció az immunfolyamat provokáló tényezője. Több mint 200 gyógyszer szerepel ezen a listán, leggyakrabban az antikonvulzív szerek és az antibiotikumok valamelyike a kiváltó tényező. Szövettani vizsgálat során a reakció legkorábbi jele a keratinocyták apoptózisa, ami a dermoepidermalis junkció felbomlásával, az epidermis necrosisával és leválásával jár. Differenciáldiagnosztikai szempontból a gyermekkori autoimmun bullosus IgA-dermatosis, a Staphylococcus okozta forrázott bőr szindróma (SSSS), és a szintén gyógyszer kiváltotta eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó reakció (DRESS) mérlegelendő. 1989–2010 között egy amerikai égési centrumban 21 gyermeket kezeltek ezzel a diagnózissal. A betegek életkora 0,4–17,4 év között (átlag 11,9 év) volt, 10 lány és 11 fiú. A bőrfolyamat kiterjedése 7-95% között (átlag 55%) volt. A prodromális tünetek (torokfájás, rossz közérzet, láz) 1-7 nappal megelőzték a fájdalmas erythema multiformének megfelelő bőrtüneteket, az exanthemák gyors felhólyagosodással, következményes desquamatióval jártak, valamint leggyakrabban oropharyngealis és conjunctivalis nyálkahártya-lézióval. Gastrointestinalis mucosaérintettség egy betegben sem fordult elő. Az allergiás reakciót 16 betegben gyógyszer (9-ben antibiotikum, 5-ben antikonvulzívum, 2-ben antibiotikum és antikonvulzívum) idézte elő, 5-ben ismeretlen volt a kiváltó tényező, feltehetőleg vírusfertőzés. A gyógyszer bevételét követően 2–21 nap (átlag 7 nap) eltelte után jelentkeztek a gyógyszerallergiára utaló tünetek. A kezelés során 15 beteg mechanikus ventillációt igényelt 2–27 napon át (átlag 12 nap), a respiratoricus traktus érintettsége miatt. A betegek felében conjunctivalis érintettség is volt. 14 beteg TEN diagnózisát a szövettani vizsgálat merősítette, 2 beteg esetében nem volt a vizsgálat diagnosztikus értékű, 5 betegnél pedig nem történt szövettani vizsgálat, de a típusos klinikai tünetek alapján TEN-t véleményeztek és annak megfelelő kezelést folytattak. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az ilyen betegek optimális ellátása égési centrumban, multidiszciplináris team (gyermeksebész, gyermekintenzív, gyermekpulmonológus, gyermekbőrgyógyász, szemész specialista, fizikoterápiához és bőrápoláshoz értő szakápoló) közreműködésével történjen. 14 beteg intravénás immunglobulin (IVIG) kezelésben részesült 2–11 napon át (átlag 6 napig) 400 mg/kg/nap dózisban, minimálisan 5 napig vagy a hólyagképződés megszűnéséig; 1 beteg szisztémás kortikoszteroid-terápiát kapott, akit még 1989-ben diagnosztizáltak és kezeltek az akkor érvényes protokoll szerint. Az elhalt bőrt minden betegről sebészileg eltávolították, az evaporatiós hővesztés mérséklése és a fertőzés megelőzése érdekében pedig biológiai fedést alkalmaztak (porcine xenograft, human cadaver, atraumatikus bioszintetikus fedés). 2 gyermeket elvesztettek, mindkettő 90%-os kiterjedésű volt, a 16 éveset ARDS és sepsis, a félévest tensiós pneumothorax és szívelégtelenség következtében. 1 betegben veseelégtelenséget okozott a sucrose-alapú immunglobulin készítmény, haemodialysisre volt szükség; a későbbiekben ilyen készítményt már nem alkalmaztak. 2 betegben átmeneti nonobstruktív májkárosodás alakult ki, 1-ben pedig recidiváló pyelonephritis, következményes hydronephrosissal. A betegek ápolási ideje 6–34 nap (átlag 15 nap) volt. A szerzők megemlítik, hogy a gyógyszeres terápia során nagydózisú kortikoszteroid is alkalmazható, hiszen annak is anti-inflammációs és antiapoptózisos hatása van, de a korábbi megfigyelések szerint nagyobb az infekció veszély és a mortalitás. Sokak által vitatott a túlzott sebészi aktivitás, ezért óvakodnak az elhalt epidermis sebészi eltávolításától és a biológiai fedéstől, elegendőnek tartják a lokális dezinficiáló kezelést.

A GINI study 15 éves eredményei: igazolt prevenciós hatás nemcsak atopiás dermatitis, hanem légúti allergiák esetében is 11-15 éves kor között

15 year follow-up results of the GINI study: proven preventive effect on allergic rhinitis and asthma betweeen 11-15 years

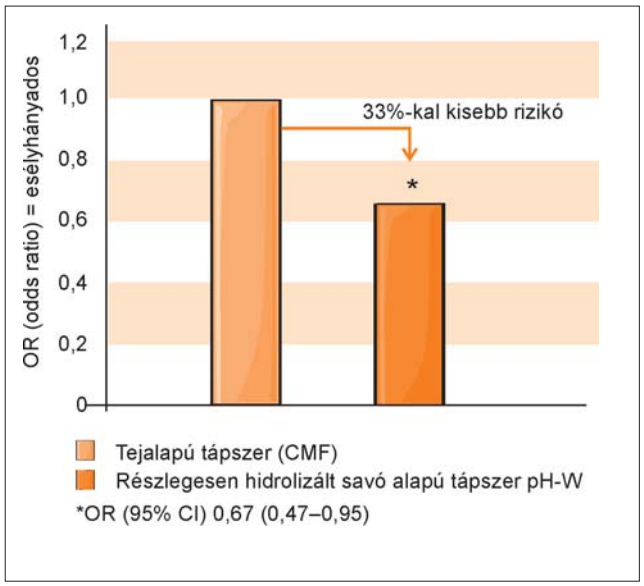
Dezsőfi Antal dr.
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)
E-posta: dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu

Az atopiás betegségek nagyszámú előfordulása miatt egyre nagyobb az igény a hosszú távú megelőzési lehetőségekre. Korábbi vizsgálatok egyértelműen igazolták bizonyos hidrolizátumok allergiaprevenciós hatását. Az utóbbi időben mégis egyes közleményben megkérdőjelezték a hidrolizátumok hatékonyságát. Ennek egyik oka az lehet, hogy a hidrolizátumok biológiai hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott. Feltételezések szerint a preventív hatás hátterében az allergiás reakciót provokáló epitópok hiánya vagy a hidolízis következtében keletkező egyes peptidek jelenléte állhat.

A legtöbb randomizált, kontrollált vizsgálat, mely a részlegesen vagy nagyfokban hidrolizált tápszerek hatékonyságát vizsgálta, többnyire igazolt allergiaprevenciós hatást az első 2–3 évben. A vizsgálatok egyöntetűek az ekzema megelőzése tekintetében az első életév során. Ugyanakkor nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre a hidrolizátumok légúti allergiás tünetekre (asthma, allergiás rhinitis, szénanátha) kifejtett hatásáról fiatal felnőttkorban, holott ezek előfordulása kifejezetten magas ebben a korcsoportban. A Német Táplálkozási Intervenciós vizsgálat (German Infant Nutritional Intervention – GINI) 2252 allergia szempontjából pozitív családi anamnézisű gyermek hosszú távú nyomonkövetését teszi lehetővé. A vizsgálatban résztvevőket születéskor randomizálták 3 különböző hidrolizált tápszer, illetve tejfehérje alapú tápszer fogyasztására. A vizsgálat 1995-ben indult és célja volt, hogy egy részlegesen hidrolizált savú alapú (pHF-W), egy nagyfokban hidrolizált savó alapú (eHF-W), egy nagyfokban hidrolizált kazein alapú (eHF-C) és egy hagyományos tejalapú tápszer (CMF) allergiaprevenciós hatását összehasonlítsa allergia szempontjából veszélyeztetett csecsemőkben. 1995–1998 között 2252 egészséges újszülöttet vontak be megszületésükkor, randomizálva, akiknek legalább egy elsőfokú allergiás rokona volt. A prevenciós időszak az első négy hónapra terjedt ki, amennyiben az anyatejes táplálás nem volt kivitelezhető.

A vizsgálatba bevont gyermekek rendszeres orvosi ellenőrzés alatt álltak, különös tekintettel az allergiás tünetekre, ekzemás tünetekre és légúti tünetekre. Minden atopiás tünet esetén orvosi vizsgálat történt, a légúti tünetek ellenőrzése spirometriás módszerrel történt. Adott időpontokban sepcifikus IgE meghatározásra került sor. Az allergiás tünetekről a szülők is vezettek dokumentációt.

Az életük első négy hónapjában részlegesen hidrolizált savó alapú tápszert kapó gyermekeknek szignifikánsan ($p<0,05$) kevesebb atopiás dermatitisük volt 15 éves korukig a tejalapú tápszert kapó csoporthoz képest. Hasonlóan hatékonynak bizonyult a nagyfokban hidrolizált kazein alapú készítmény is, ugyanakkor a nagyfokban hidrolizált savú alapú tápszer nem volt hatékony. Az atopiás tünetek nem mutattak korrelációt a specifikus IgE-szinttel, meg-



Az allergiás rhinitis prevalenciája 11 és 15 éves kor között részlegesen hidrolizált savó alapú tápszerrel tápláltaknál tejalapú tápszerhez viszonyítva

erősítve a korábbi megfigyeléseket, hogy ezen atopiás tünetek nem IgE-mediáltak.

A nyomonkövetéses vizsgálat során 11–15 éves kor között szignifikánsan alacsonyabb volt az allergiás rhintis előfordulása a pHF-W és eHF-C csoportban, az eHF-W-nek nem volt hatása. Az asthma prevenciójában szintén hatékonynak bizonyult a fenti két hidrolizátum, bár az alacsonyabb esetszám miatt a pHF-W nem érte el a szignifikanciát.
A különböző hidrolizátumok eltérő hatékonysága az atopiás dermatitisben arra utal, hogy egy adott készítmény hatékonysága nem a hidrolízis fokától (részlegesen hidrolizált vs. nagyfokban hidrolizált) és nem is a fehérjeforrástól (kazein alapú vs. savó alapú) függ, hanem sokkal inkább attól, hogy a gyártási folyamat (hidrolízis) során a polipeptidláncok milyen mennyiségi és minőségi változáson mennek keresztül. Ezek alapján joggal merül fel az igény, hogy ne átalánosítsuk a hidrolizátumok allergiaprevenciós képességét, hanem minden egyes hidrolizátummal történjen jól megtervezett, nagy esetszámú klinikai vizsgálat a hatékonyság igazolására.

Fenti vizsgálat az első nagy esetszámú, független, kontrollált vizsgálat, ahol a korai prevenció hatékonyságát hosszú távon követték nyomon. Ezek az eredmények összhangban állnak a korábbi eredményekkel, melyek igazolták a nagyfokban hidrolizált kazein alapú és a részlegesen hidrolizált savó alapú hidrolizált tápszerek allergiaprevenciós hatékonyságát.

Irodalom

von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, Schnappinger M, Brüske I, Standl M, Krämer U, Hoffmann B, Heinrich J, Bauer CP, Koletzko S, Berdel D; GINIplus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - the GINI Study. Allergy. 2016 Feb; 71(2):210-9. doi: 10.1111/all.12790. Epub 2015 Nov 23.

A hipoallergén csecsemőtáplálás jelentősége

Significance of hypoallergenic infant feeding

Arató András dr.
Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)
E-posta: arato.andras@med.semmelweis-univ.hu

Az elmúlt évtizedekben az allergiás kórképek gyakorisága óriási mértékben emelkedett, így az egyik legfontosabb népegészségügyi problémává vált. Pozitív családi anamnézis nélkül a gyermekek 15–20 százalékánál fog valamilyen allergiás betegség kialakulni, míg allergiás betegségben szenvedő szülő esetén ez a szám 40% körüli, mindkét szülő allergiás érintettsége esetén pedig a 60%-ot is eléri. Mindezekből következik, hogy az allergiás kórképek megelőzésének igen nagy jelentősége van.

Csecsemőkorban leggyakrabban a tehéntejfehérje-allergia és az atopiás dermatitis fordul elő. A tápanyag antigénekkel szemben védelmet jelent az orális tolerancia kialakítása, amiben meghatározó a korai csecsemőkor. Mai ismereteink szerint nem az allergén teljes elkerülése a cél, hiszen akkor nem alakulhat ki a tolerancia, mert egy adott táplálékfehérjével szembeni tolerancia kialakulása egy aktív immunológiai folyamat, amihez szükséges az adott antigénnel szembeni regulator T-sejtek aktivációja.

Az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia 2014-ben készítette el az ételallergia primer megelőzésének irányelveit (1). Ezek szerint 4–6 hónapos korig kizárólagos anyatejes táplálásra van szükség. Ha az anyatejes táplálásra nincsen lehetőség, akkor az allergiára fokozott kockázatú csecsemők esetében javasolt a hipoallergén fehér-

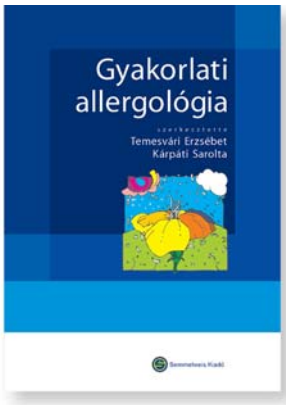
jehidrolizátumot tartalmazó (HA) formulák alkalmazása 4–6 hónapos korig.
A hipoallergén tápszerekben a tehéntejfehérjéket enzimatikus kezeléssel kisebb peptidekre hasítják, amelyek kevésbé váltanak ki allergiás tüneteket, viszont még rendelkeznek az orális tolerancia kialakításának képességével. A részleges hidrolizátumokban a peptidek több, mint 80 százaléka 6000 daltonnál kisebb, míg az extenzív hidrolizátumokban a peptidek 90 százaléka kisebb 3500 Da-nál. A részleges hidrolizátumok allergiaprevencióra alkalmazhatók. Tejallergia kezelésére csak extenzíven hidrolizált tápszerek használhatóak (2). Egy 18 vizsgálatot elemző metaanalízis szerint a parciális fehérjehidrolizátumot tartalmazó formulák mellett 12 hónapos korig az atopiás ekzemák gyakorisága 52 százalékkal, 3 éves korig pedig 38 százalékkal csökkent a standard tápszert fogyasztó gyermekekhez képest (3).

Egy nemrégiben lezárult vizsgálatban igazolták, hogy a részleges fehérjehidrolizátumok (HA formula) orális toleranciát kialakító hatása prebiotikum (scGOS/lcFOS 9:1) szupplementációval fokozható. A prebiotikum ezt a hatását elsősorban a bélflóra kedvező összetételének az elősegítésével fejti ki, hiszen az szerepet játszik az orális tolerancia kialakításában is. Ezt bizonyítja az a nemrégiben végzett vizsgálat, ami igazolta, hogy a részleges hidrolizátumokat tartalmazó tápszerek prebiotikummal történő kiegészítése esetén az allergiás kórképek kialakulását jelző tehéntejfehérje elleni IgG1-szint alacsonyabb volt a kontrollokhoz képest, és ugyancsak megfigyelhető volt a regulátor T-sejtek számának az emelkedése is.

A részleges hidrolizátumokat tartalmazó HA tápszerek tápanyag-összetétele fedezi minden jelentős nemzetközi grémium szerint az egészséges, érett újszülöttekre előírt követelményeket, adásuk mellett a csecsemők súlyfejlődése normális (2). Ennek alapján lehetőség van arra, hogy anyatej hiányában minden érett csecsemő születésétől HA tápszert kapjon. Ezt az is indokolja, hogy egy Dániában végzett vizsgálat szerint az allergiás gyermekek 50 százalékánál a családi anamnézisben nem említették allergiás betegség előfordulását (4). Ennek az lehet a magyarázata, hogy a szülőknél csak a gyermekük születése után jelentkezik az allergiás kórkép, azonban az allergiás hajlamuk már így is fokozza utódjaikban az allergiás kórképek kockázatát (5).

Irodalom

1. Muraro A. Halken S, Arshad SH et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69:590-601.
2. Vandenplas Y, Alarcon P, Fleischer D et. al. Should Partial Hydrolysates Be Used as Starter Infant Formula? A Working Group Consensus J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 62:22-35.
3. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. Curr Med Res Opin 2010; 26:423-437.
4. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: S9-32.
5. Fuertes E, Standl M, Von Berg A. et al. Parenteral allergic disease before and after child birth poses similar risk for childhood allergies. Allergy 2015, 70, 873-876.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Temesvári Erzsébet, Kárpáti Sarolta:
Gyakorlati allergológia

Egyszerre tankönyv és kézikönyv, az első magyar nyelvű, hiánypótló kiadvány. A könyv egyes fejezeteinek megírására az interdiszciplináris témakör olyan neves szaktekintélyei vállalkoztak, akik az allergiás betegségek, kórképek gyakorlati ellátásának évtizedek óta gyakorló orvosai és a mindennapi betegellátásban aktívan vesznek részt.

Legendus áron megvásárolható a Legendus és az EOK könyvesboltokban vagy megrendelhető honlapunkról.

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

~~Fogyasztói ár: 14 000 Ft~~
Legendus ár: 6 000 Ft

TALLÓZÓ

Családtervezés, terhesség, szülés és szoptatás gyulladásos bélbetegségekben

The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy

Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C et al, on behalf of the IBD in Pregnancy Consensus Group, Gastroenterology 2016 Mar;150:734–757.

B. Kovács Judit dr.
birokovacs@hdsnet.hu

A 9 szerző és további 9 közreműködö 27 ajánlást tartalmazó, 25 oldalas és 224 irodalmi hivatkozást felsorakoztató munkája a Gastroenterology legutóbbi, 2016. márciusi számában jelent meg. A mű többet ad, mint amennyit a cím ígér: a 27 ajánlás közül az utolsó három a csecsemővel és a szoptatással kapcsolatos döntésekre és teendőkre vonatkozik. Azt hiszem, nem túlzás olyan alapműnek tekinteni, amely nemcsak a felnőttgyógyászatban tevékenykedő orvosoknak (alapellátás, gasztroenterológia, szülészet-nőgyógyászat, sebészet), hanem az érintett gyermekgyógyászoknak is nélkülözhetetlen ismereteket nyújt.

Az ajánlások alapgondolata az, hogy a magzatra és a terhesség kimenetelére nézve az IBD aktivitása jelenti a legnagyobb veszélyt. A fogamzást lehetőleg a betegség inaktív stádiumára kell időzíteni. A várandósság alatt észlelt fellángolások indukciós kezelésében gyors eredmény kívánatos, a remissziót fenntartó kezelés pedig legyen valóban hatékony. Nem kontraindikált a szisztémás szteroid kezelés és az anti-TNF terápia sem. A terhes nőnek folyamatosan adható az 5-ASA készítmények többsége és a thiopurin. A methotrexat és a thalidomid azonban a magzat számára veszélyes, ezért adásuk tilos a terhesség alatt. A szerzők úgy ítélték meg, hogy a vedolizumab és az ostekinumab terhesség alatti alkalmazásáról még korai volna ajánlást megfogalmazni. A szövődmények sebészeti ellátását pusztán a terhesség miatt nem szükséges elhalasztani.

Hüvelyi szülés vagy császármetszés? Mindenképp sectio caesarea ajánlott előrement ilealis pouch-analis anastomosis és aktív perianalis Crohn-betegség esetén. Minden egyéb esetben egyéni mérlegelés döntse el a kérdést az általános szülészeti megfontolások alapján.

A közvetlen gyermekgyógyászati vonatkozású ajánlásokat részletesebben ismertetem.
25. ajánlás: Az 5-ASA, szisztémás kortikoszteroid, thiopurin vagy anti-TNF terápia nem jelent szoptatási kontraindikációt, illetve szoptatás miatt az anyának nem kell ezeket a gyógyszereket abbahagynia. Az említett gyógyszerek és anyagcseretermékeik az anyatejben csak alacsony koncentrációban vagy egyáltalán nem mutathatók ki. Thiopurinnal, infliximabbal és adalimumabbal kezelt szoptató anyák csecsemőinek szérumában nem lehetett ezek metabolitjait detektálni. Más tanulmányok azt igazolták, hogy nem voltak gyakoribbak az infekciók az exponált csecsemőknél, mint a kontrolloknál. A szoptatás egyébként védelmet nyújt a korai kezdetű IBD ellen, a döntésnél ezt is ajánlott tekintetbe venni.
26. ajánlás: a szoptatás alatt az IBD-s anya methotrexat kezelése lehetőleg kerülendő, bár a szerzők megállapítják, hogy nagyon kevés adat áll rendelkezésre methotrexat-szoptatás vonatkozásában.
27. ajánlás: azokat a csecsemőket, akik anyjuk kezelése miatt intrauterin anti-TNF hatásnak voltak kitéve, 6 hónapos korukig nem szabad élő mikroorganizmust tartalmazó védőoltásban részesíteni (BCG, Rotavírus, oralis polio). Bár erre nézve is csak kevés illetve némiképp ellentmondó adat áll rendelkezésre, egy fatális kimenetelű generalizált BCG infekció esete maximális óvatosságot indokol a szerzők szerint. Ha valamilyen okból a vakcináció elkerülhetetlennek látszik, a döntés előtt célszerű a csecsemő szérumának anti-TNF szintjét meghatározni. A magas koncentráció élő mikroorganizmust tartalmazó védőoltás kontraindikációját jelenti.

A közlemény a PubMed révén teljes terjedelmében hozzáférhető, az érdeklődő kollégáknak részletes tanulmányozását ajánlom, érdemes.

Ajánlott irodalom

1. Pregnancy and inflammatory bowel diseases: Current perspectives, risks and patient management. Hosseini-Carroll P, Mutyala M, Seth A et al. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015 Nov; 6:156-171
2. Maternal inflammatory bowel disease has short and long-term effects on the health of their offspring: a multicenter study in Israel. Dotan I, Alper A, Rachmilewitz D et al. J Crohns Colitis. 2013 Aug; 7:542-50.

Fiatal Gyermekgasztroenterológusok Munkacsoportja (FIGYEGAMU) III. Kongresszusa

Bajor Judit dr.
Pécsi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs (Igazgató: Tóth Kálmán)
E-posta: bajor.judit8@gmail.com

A Fiatal Gyermekgasztroenterológusok Munkacsoportja (FIGYEGAMU) 2016. február 5-6 között Kecskeméten rendezte meg III. kongresszusát.
A kétnapos konferencián hat főtéma került megvitatásra.
Az első napot ***coeliakia*** főtéma nyitotta. Prof. *Arató András* áttekintette a korszerű diagnosztikus eszközöket, a rutin és kutatási eljárásokat. *B.Kovács Judit* azt foglalta össze, hogyan érdemes tárgyalni a laborral és a patológiával. Prof. *Korponay-Szabó Ilma* a diagnosztikus dilemmákról beszélt. *Bajor Judit* a coeliakia felnőtt- és gyermekkori különbségeit emelte ki, és megmutatta, mi történik a coeliakiás gyermekekkel, amikor felnőtt ellátásba kerülnek. *Balog Márta* a diagnózis utáni teendőkről számolt be, hangsúlyozva, mit érdemes vizsgálni és mit nem, *Gyimesi Judit* pedig a családtagok szűréséről és az átmeneti szeropozitivitás jelentőségéről tartott előadást.
A második fő téma a ***GOR-GORB*** volt, a 2015-ös újdonságokról felnőttek vonatkozásában *Herszényi László*, a gyermekgyógyászati szempontokról pedig *Kovács Márta* beszélt. Az eosinophil oesophagitisről *Juhász Márk* számolt be, *Rosztóczy András* előadása pedig a manometria, pH-mérés és impedancia mérés gyakorlati vonatkozásait tárgyalta. Az első nap utolsó témája a májtranszplantáció volt. Prof. *Máté Zoltántól* megtudtuk, hogyan lehet májtranszplantációt végezni vér nélkül. *Gerlei Zsuzsa* a felnőtt, *Dezsőfi Antal* pedig a gyermek májtranszplantáltak gondozásáról beszélt. Valamennyi blokkot a hallgatóság aktív részvételével zajló esetismertetések és vita követték.
A második nap első fő témája az ***ételallergia*** volt. Prof. *Várkonyi Ágnes* a 2015-ös év táplálékallergiás irányelveiről és újdonságairól adott elő. *Réthy Lajos* a diagnosztikus útvesztőkről, az IgE alapú tesztek helyes értékeléséről és a nem validált tesztek értékéről számolt be. *Szíjjártó László* előadásában bemutatta, hogyan történik a súlyos tejallergia deszenzibilizációja a gyakorlatban.
A nap második fő témája az ***endoszkópia*** volt. *Tárnok András* előadása a gyermekkori idegentestek eltávolításának lehetőségeit mutatta be, esetekkel. *Hritz István* az akut emésztőszervi vérzések ellátásának lehetőségeiről beszélt, *Szepes Zoltán* pedig a csecsemő és kisdedkori terápiás ERCP beavatkozásokat mutatta be, esetekkel illusztrálva.
Az utolsó fő téma az ***IBD*** volt. Prof. *Molnár Tamás* az IBD diagnosztikus és terápiás nehézségeit vette sorra, *Veres Gábor* a pouchitis fogalmát és kezelés lehetőségeit részletezte. *Papp Mária* az IBD és májbetegségek kapcsolatát mutatta be előadásában. A felkért előadásokat ezen a napon is esetismertetések és aktív vita követte.
A kongresszus kiváló lehetőség volt arra, hogy a gyermek és felnőtt betegekkel foglalkozó gasztroenterológusok megismerjék egymás munkáját és kicseréljék, megvitassák tapasztalataikat. Ezen kívül megteremtette az alapját annak is, hogy a krónikus betegségek (IBD, coeliakia, májbetegségek stb.) átadása a tranzíció során megvalósuljon a gyermek- és felnőtt gasztroenterológusok között.

TALLÓZÓ

Staphylococcus aureus okozta súlyos komplikációk atopiás dermatitisben

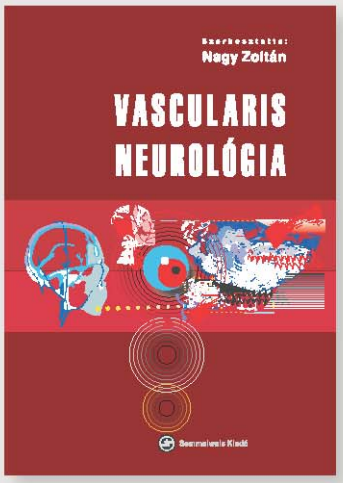
Serious complications from Staphylococcal aureus in atopic dermatitis

Patel D, Jahnke MN. Pediatric Dermatology 2015; 32:792-796.

Harangi Ferenc dr.
Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály, Szekszárd (Főigazgató: Kondákor István dr.)

Gyermekekben az atopiás dermatitis (AD) a leggyakrabban előforduló krónikus gyulladásos bőrbetegség. Az AD egyik szokványos velejárója a *Staphylococcus aureus (S. aureus)* kolonizáció, nem csak a bőrléziók területén, de klinikailag tünetmentes területeken is. A *S. aureus* kolonizáció kialakulása AD-ben a károsodott epidermalis barriernek, a fillagrindefektusnak és az alacsony antimikrobiális peptidszintnek köszönhető, ami a bőrben immundiszregulációt eredményez. A *S. aureus* kolonizáció igen gyakran szekunder bőr- és lágyrész-fertőzéseket okozhat: kiterjedt impetigót, folliculitist, cellulitist, abscessust. Kivételesen invazív infekciók is kialakulhatnak: bacteriaemia, sepsis, endocarditis, osteomyelitis, septicus arthritis, pneumonia és szemfertőzés. Noha AD-ben a szisztémás *S. aureus* fertőzés meglehetősen ritka, a komplikációk potenciális súlyossága miatt a klinikusoknak mégis éberen figyelniük kell. Az amerikai Detroit gyermekkórházában sem fordul elő gyakran szisztémás infekció AD-s gyermekekben, azonban rövid idő leforgása alatt kettő súlyos AD-ben szenvedő gyermeket kezeltek szisztémás *S. aureus* fertőzéssel az intenzív osztályon.
Az egyik 17 éves elhanyagolt súlyos AD-s lánybeteg volt, akit status epilepticus miatt vettek fel az intézménybe, methicillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA) endocarditist és septicus embolust állapítottak meg. A későbbiekben embolus okozta stroke, pericarditis, mitralis billentyű műtét komplikálta a helyzetet, majd néhány hónap eltelte után a beteg a kezelések ellenére exitált. A másik 8 éves leánybeteg is súlyos elhanyagolt AD-s volt, akit magas lázzal és a bal váll fájdalmas duzzanatával vettek fel az osztályra. A szülő elmondása szerint néhány héttel korábban egy purulens bőrduzzanat alakult ki, és az ekzemás folyamat rosszabbodott. MRSA septicus arthritist és osteomyelitist állapítottak meg. 6 hetes clindamycin kezelés javulást eredményezett, de 9 héttel később ismét fájdalmas duzzanat alakult ki a bal vállban, kiterjedt myositist és nagy abscessust verifikáltak. Clindamycin-rezisztens MRSA-t tenyésztettek ki, ezért vancomycin, majd 6 héten át dactomycin kezelést folytattak, erre gyógyult a beteg. Noha arra direkt bizonyíték nem állt rendelkezésre, hogy a szisztémás fertőzések a betegek AD-jével összefüggésben alakultak ki, mégis valószínűsítették, hogy a baktériumforrás a bőr *S. aureus* kolonizációja lehetett. Mindkét esetben a szülők az AD kezelésének elhanyagolásáról és nem megfelelő tisztálkodásról, bőrkezelésről számoltak be.

Az esetismertetésekkel a nem megfelelően kezelt és gondozott AD-s betegek *S. aureus* okozta felülfertőződésének potenciális veszélyeire szerették volna a gyermekgyógyászok figyelmét felhívni. Megelőzésképpen dezinficiáló fürdéseket és intermittáló intranasalis mupirocin alkalmazását javasolják közepesen súlyos és súlyos AD-ben. AD-s betegek *S. aureus* fertőzésének kezelésére első lépésben oralis cephalosporin adását javasolják, MRSA esetén az érzékenységnek megfelelő antibiotikumot. Továbbá hangsúlyozzák, hogy az időben elkezdett megfelelő szisztémás antibiotikum-kezeléssel megelőzhető a kórokozó véráramba és belső szervekbe kerülése, valamint a különösen magas morbiditással és mortalitással járó szisztémás komplikáció.



MEGJELENT!

Nagy Zoltán:
VASCULARIS NEUROLÓGIA

A 2. átdolgozott kiadás foglalkozik az ischaemia, a vérzés vagy véralvadási zavarok következtében kialakult károsodás mechanizmusával, a vasculitises eredetű kórképekkel. A patofiziológia mellett a tünettan, a differenciáldiagnosztika, a műszeres vizsgálati lehetőségek és a terápia is tárgyalásra került. Ezenkívül alapokat kíván nyújtani a betegágy mellett álló klinikusnak, részletesen tárgyalja a másodlagos prevenció aktuális kérdéseit és a stroke-utógondozás szempontjait. Ismerteti a leggyakrabban használt stroke-skálákat, valamint az epidemiológia, a klinikai vizsgálatok tervezésének, értelmezésének alapelveit.

www.semmelweiskiado.hu

Koszta József gyűjteményes kiállítása

Várkert Bazár - Testőrpalota. A tárlat az Emberi Erőforrások Minisztériuma támogatásával, a Kovács Gábor Művészeti Alapítvány és a Várgondnokság Közhasznú Nonprofit Kft. közös szervezésében jött létre, mely 2015. december 10-étől 2016. május 1-ig, hétfő kivételével naponta 10-18 óra között látogatható.

Szalay Ágnes
művészettörténész,
Kovács Gábor Művészeti Alapítvány
E-posta: agnes.szalay@kogart.hu

Koszta József (1861-1949) művészetét teljes egészében átfogó, közel száz festményt, korabeli fotókat és számos dokumentumot bemutató kiállítás várja látogatóit a Várkert Bazár Testőrpalotájában. A Kovács Gábor Művészeti Alapítvány által rendezett tárlat anyagába olyan ritkán látható képeket is válogattak a tárlat kurátorai – Szinyei Merse Anna és Fertőszögi Péter –, amelyeket eddig alig vagy egyáltalán nem láthatott a közönség. Ilyen, korábban nem látott újdonság például az a firenzei Uffizi Képtárban található Filippino Lippi festmény egy részletéről készült másolata, amely rávilágít arra, hogyan képezte magát az ifjú Koszta József tanulóévei során. Koszta József utolsó budapesti gyűjteményes tárlatára közel 70 éve, 1948-ban, a Nemzeti Szalonban került sor, miután életművét az elsők között tüntették ki Kossuth-díjjal.

A Testőrpalota két szintjén végighaladva a festő művészi fejlődésének legfontosabb állomásait és változásait egyaránt nyomon követhetjük: a kiállítás elsősorban arra ad választ, hogy a tradicionális hazai képi világ hogyan válik európai színvonalúvá egy olyan művész ecsetvonásai által, aki modern szemmel és európai szemlélettel tudja és meri nézni saját, mindennapi életét, megszokott környezetét.

Annuska, hajában virággal, 1910 körül, olaj, vászon. Magángyűjtemény

Eső után (Vihar előtt), 1909, olaj, vászon, Magyar Nemzeti Galéria

Koszta József művészete egy olyan új hang a magyar festészet történetében, amelyhez fogható csak nagyon kevés létezik. Az Erdélyből, szegénysorból induló, majd szakmai felkészülése során minden fontosabb iskolát és országot bejárt, öntudatos művész kitartóan kereste a számára leginkább megfelelő életteret, amelyet végül az alföldi tanyavilágban, Szentesen talált meg. A nagybányai és a szolnoki művésztelep csak rövid ideig tudta magához kötni, szabadságvágya és nyakas elkülönülése legendás volt. Szuggesztív drámai erejű, sajátosan darabos földközeli stílusával Munkácsy eszmeiségének öntörvényű folytatójává vált, ugyanakkor a kortárs európai törekvésekkel is párhuzamosan futottak eredményei. Felfokozott színhasználata a francia Vadakkal (Fauve-okkal) rokonítja, késői korszakának már-már autonóm képi világa megdöbbentően modern hatást kelt.

A bécsi és müncheni tanulmányait követően első kiállított sikeres festményével *(A hazatérők, 1897)* Koszta megtalálta azt a tematikát, amelyhez hűségesen ragaszkodik egy életen át. Nagybánya után az alföldi mezőkön kezd új kompozíciókba, amelyen a tágas alföldi horizont előtt sziluettszerűen felmagasodó, tömbszerűen ábrázolt monumentális figurákat köznapi tevékenységük közben örökíti meg. Koszta művészetének je-

lentős vonulatát képezik hűséges társát, Annuskát, majd további leányokat és asszonyokat ábrázoló, bensőséges megközelítésű képei *(Annuska, hajában virággal, 1910 körül)*. A lírai hangulatú, egyszerűséget, tisztaságot sugárzó képek remekül tükrözik a mogorvának mutatkozó, öntörvényű festő őszinte ragaszkodását élete párjához és többi kedves modelljéhez. E festmények a művész számára egy aránylag szűk témakörön belül tették lehetővé a szobabelsőben alkalmazott fényfestés összetett kérdéskörének körbejárását. A korántsem egysíkú mester széles spektrumban dolgozta fel az emberi-táji környezetéből kiválasztott motívumokat, mint például az *Eső után (1909)* című képén, amelyen hihetetlen impulzivitással hasznosította a zöldek, sárgák, lilák különböző színértékeinek vibráló kontrasztjait.

Koszta folyamatosan érdeklődött a világ aktuális művészeti eredményei és az elmúlt korok kiemelkedő alkotásai iránt. Az 1910-es években Párizsban, Velence környékén, Belgiumban és Hollandiában töltött hosszabb időszakot. Külföldön készült és megmaradt festményei unikális darabok, amelyek elkülönülnek az életmű egészétől. Párizsi festményén *(Párizsi kirakat, 1911)* a nyughatatlanul vibráló színkavalkád és az erőteljes foltfestés dinamikája nem esik messze a párizsi Vadak törekvéseitől. Posztimpresszionista jellegű csónakos képein viszont már az a kontrasztokban

Párizsi kirakat, 1911, olaj, vászon, Magángyűjtemény

Csónakok, 1912, olaj, vászon, Kovács Gábor Gyűjtemény

Kukoricatörés, 1910-es évek második fele, olaj, vászon, Magángyűjtemény

gazdag, szenvedélyes kolorizmus uralkodik, amely hamarosan alföldi tanyájának magányában formálódott különleges zamatúvá *(Csónakok, 1912)*.

A tájnak és a benne munkálkodó embernek a karaktere, illetve egymással való kapcsolata foglalkoztatja az 1910-es és '30-as évek között. A Kukoricatörés-képeken *(Kukoricatörés, 1910-es évek második fele)* felragyogó piros, sárga, kék alapszínekkel kiteljesítve, immár festészetének maradandó elemévé válik. Koszta expresszív festészete itt már egy Van Gogh-típusú, felfokozott kifejezőerejű, rendkívüli tömörségű realizmusba torkollott, amely kiválóan alkalmas volt a szélsőséges éghajlat és a nehéz történeti-természeti adottságok által meghatározott alföldi parasztság jellemzésére is.

Koszta József olyan művésszé vált, akinek élete közepén alakult ki az a sajátos, személyes hangja, képi világa, vizuális nyelve, amelyre az ember azonnal ráismer, ha megáll a képei előtt. Koszta elgondolkodtatja a nézőt. Képeit a legkorszerűbb eszközökkel, a legragyogóbb színek és formák használatával teszi élővé és izgalmassá. Egyszerre ízig-vérig magyar, aki visszatér a gyökereihez, ragaszkodik az alföldi paraszti kultúrához és saját nemzeti közösségének legnehezebb sorsú tagjaihoz, ugyanakkor európai is: egyszerre kortárs és progresszív.

Megjelent Túri Sándor és Molnár Dénes szerkesztésében:

GYERMEKGYÓGYÁSZATI KÓRKÉPEK
DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJA

A Gyermekgyógyászati kórképek differenciáldiagnosztikája elsősorban gyermekgyógyász szakorvosoknak készült, azonban segíthet a szakvizsgára való felkészülésben, és hasznos lehet a végzős orvostanhallgatóknak is. A könyv nemzetközi téren is ritkaság. Nem pótolja a használatban lévő gyermekgyógyászati tankönyveket, a csecsemő- és gyermekgyógyászati szakvizsgát és számos egyéb klinikai társtudomány ismereteit, hanem azokat kiegészíti. A könyv a meglévő, felismert tünetek, a tünetekbeli különbségek alapján rávezet a lehetséges diagnózisokra. A klinikai gyakorlatot segítő könyv sok neves specialista tapasztalatát összegzi.

Megvásárolható 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