

Gyermekgyógyászat

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

„...ezért szükséges már jó előre a nevelésnél arra figyelni, hogy a gyermek önmagát tudja elfoglalni, s magában se unatkozzék. Ezt a célt azonban csak úgy érhetjük el, ha magunk járunk elől jó példával, ha minden időnket hasznosan és jól töltjük el, s a munka nem kedvetlenít el.” (Hantz Gyula szavait idézte Sólyom László)

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ
Veres Gábor

FELELŐS SZERKESZTŐ
Gárdos László az MGYT főtktára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE
Molnár Dénes az MGYT elnöke

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

Arató András
Balla György
Boda Domokos
Budai József
Cholnoky Péter
Cserhádi Endre
Decsi Tamás
Ertl Tibor
Fekete György
Fekete Miklós

Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtár Pál
Karmazsin László
Kovács Julianna
Kovács Zoltán
László Anka
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

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

ROVATVEZETŐK

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

ablonczyil@gmail.com
bene.ruzsena@gmail.com
deralfi.beata@med.semmelweis-univ.hu
dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
kodoju@gmail.com
eva.erhardt@aok.pte.hu
andras.farkas@aok.pte.hu
fog.andras@gmail.com
halaszszita@gmail.com
harangi.ferenc@tmkorkorhaz.hu
katalin.hollody@aok.pte.hu
kalman.mihaly@upcmail.hu
g.katona@t-online.hu
katona.marta@med.u-szeged.hu
kis.ewa@med.semmelweis-univ.hu
kisscs@dote.hu
gkiss@heimpalkorhaz.hu
kovacs.akos@symposiumalapitvany.hu
kovacs.gabor1@med.semmelweis-univ.hu

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

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

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)



Simmelweis Kiadó
www.semmelweiskiado.hu

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

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

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

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Simmelweis 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.

@ Simmelweis Kiadó, 2014
Minden jog fenntartva.
HU-ISSN 0017-5900

CÍMLAPKÉP: PERLROTT CSABA VILMOS SZENTENDRÉN (lásd 251. oldal) című cikkéből. Perlrott Csaba Vilmos: Nők szabadban 1910 körül (bal oldali kép), Perlrott Csaba Vilmos: Tabáni színes házak (jobb oldali kép)

KÉP-ZÉS

- Infantilis anularis erythema
*Fogarasy Anita dr., Nyul Zoltán dr.,
Harangi Ferenc dr.* 195
Erythema annulare of infancy 197

- Eosinophil oesophagitis
*Veres Gábor dr., Müller Katalin Eszter dr.,
Cseh Áron dr.* 199

HEPATOLÓGIA SAROK

- Az autoimmun hepatitis diagnosztikai nehézségei
*Vass Noémi dr., Pásztor Gyula dr.,
Tiszlavicz László dr., A.S. Knisely dr.,
Dezsőfi Antal dr.* 201
Diagnostic difficulties of autoimmune hepatitis

GENETIKAI SAROK

- A kromatinszerkezet vizsgálata
Török Dóra dr. 202
Imaging of the nuclear landscape

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

- PET-CT diagnosztika a gyermekgyógyászatban
Györke Tamás dr. 205
Pediatric PET-CT

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- Alvási problémák csecsemő- és
kisgyermekkorban II.: Altatási és elalvási nehézségek
*Scheuring Noémi dr., Danis Ildikó dr.,
Papp Eszter dr., Németh Tünde dr.,
Szabó László dr.* 208
Sleeping problems in early childhood II.: Bedtime difficulties

- A magzati súly és placentatérfogat arányának ultrahangos vizsgálata cukorbetegséggel szövődött terhességekben
*Surányi Andrea dr., Molnár András dr.,
Németh Gábor dr., Pál Attila dr.* 216
Ultrasonographic examination of the ratio of the fetal weight and placental volume in case of pregnancies complicated by diabetes

- Négy-tíz éves gyermekek táplálkozási szokásainak felmérése
Kiss-Tóth Bernadett dietetikus 223
Survey on the dietary habits of children between the age of 4-10

- Újszülöttkori ischaemiás stroke
*Guóth Gábor dr., Deák György dr.,
Simon Gábor dr.* 227
Ischemic perinatal stroke

PREVENCIÓ

- Metabolikus programozás és fehérjebevitel
Dezsőfi Antal dr. 232

Metabolic programming and protein intake

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

- Congenitalis hypothyreosis
Halász Zita dr. 234
Congenital hypothyroidism

- A széklettranszplantáció jelentősége a gasztroenterológiában
*Béres Nóra Judit dr., Sziksz Erna dr.,
Arató András dr., Veres Gábor dr.* 241
Fecal transplantation in gastroenterology

ESETISMERTETÉS

- Szokatlan hajeltérések Rapp-Hodgkin-szindrómában
*Szalai Zsuzsanna dr., Veres Klára dr.,
Nagy Nikolett dr., Széll Márta dr.,
Kemény Lajos dr.* 247
Unexpected hair changes in Rapp-Hodgkin Syndrome

KÉPZŐMŰVÉSZET

- Perlrott Csaba Vilmos Szentendrén
Veres Gábor 251

TALLÓZÓ

- Krónikus vesebetegség kezelése lokális immunterápiával, interleukin-10 és transzformáló növekedési faktor- β -antagonista bejuttatásával
Béres Nóra Judit dr. 198

- Az infantilis haemangioma orális propranolol kezelése – randomizált, kontrollált vizsgálat
Harangi Ferenc dr. 204

- Infliximab monoterápia vagy kombinált kezelés a középsúlyos vagy súlyos Crohn-beteg gyermekek klinikai remissziójának fenntartásában
Gombos Eszter dr. 222

Infantilisanularis erythema

Fogarasy Anita dr.¹, Nyul Zoltán dr.², Harangi Ferenc dr.³

¹ 4. Sz. Gyermekorvosi rendelő, Pécs

² PTE Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs (Igazgató: Molnár Dénes dr.)

³ Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály, Szekszárd (Igazgató: Kondákor István dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Harangi Ferenc dr.

Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály

7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5-7.

E-posta: harangi.ferenc@tmkormaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Az infantilisanularis erythema ritkán előforduló, nem viszkető dermatosis, mely megszületés után az első hetekben vagy hónapokban manifesztálódik. A megbetegedés oka ismeretlen, valószínű, hogy valamely egy bizonyos antigénre adott túlérzékenységi reakció következménye. Szöveti vizsgálat perivascularis és interstitialis lymphocytás infiltráció észlelhető, számos eosinophil sejttel. A folyamat spontán szűnik, de hosszú hónapokig, nemritkán évekig fennállhat. A bemutatott beteg jellegzetes exanthemái 2,5 hónapos korban kezdődtek és 3,5 éves korban szűntek meg. Az anularis erythemás kiütésekkel párhuzamosan, átmenetileg mérsékelten emelkedett transzamináz-értékeket, valamint konzekvensen szelektív IgA-hiányt is észleltek, egyéb laboratóriumi és konziliáriusi leletei negatívak voltak. A bőr és a máj szövettani vizsgálata kórjelző eltérést nem mutatott. A kisgyermek egy éve tünetmentes, a későbbiekben fontos a nyomon követése, recidíva esetén újabb vizsgálatok végzése.

KULCSSZAVAK anularis erythema, szelektív IgA-hiány

Újszülött-, csecsemő- és kisdedkorban több anularis erythemával járó kórképet különíthetünk el: erythema anulare centrifugum, erythema anulare familiare, erythema anulare infantum (EAI) – ezek a kórképek a legtöbb esetben ismeretlen etiológiájúak és általában spontán gyógyulnak (1). Diffe-

renciáldiagnosztikai szempontból a neonatalis lupus erythematosus, az erythema marginatum, az erythema migrans, a granuloma anulare, a tinea corporis és az akut urticaria mérlegelendő, ezek többnyire nem gyógyulnak spontán, speciális kezelést igényelnek (1. táblázat). Az infantilisanula-

1. táblázat: Anularis erythemák csecsemőkorban és gyermekkorban.*

Megbetegedés	Betegségkezdet	Klinikai tünetek	Betegség időtartama
EA centrifugum	Bármely életkorban	Gyűrűszerű kiütések, centrifugális növekedés	Hónapok-évek
EA familiare	Első napokban	Papulák lassan arcuált kiütésekké nőnek	Hetek-hónapok-évek
EA infantum	Első hónapokban	Papulák lassan anularis és arcuált erythemás plakká nőnek, viszketés nélkül	Hónapok-évek
Neonatalis LE	Első hetekben, első hónapokban	Anularis, erythemás plakkok, hámlással néha maradványtünettel gyógyul	Hetek-hónapok
Granuloma anulare	Kisded- és iskoláskorban	Anularis, arcuált livid plakkok, sáncos szélek	Hónapok-évek
Tinea corporis	Kisded- és iskoláskorban	Anularis, lassan növekvő plakkok, hámlással	Hetek-hónapok
Akut urticaria	Bármely életkorban	Anularis, arcuált, papulosus erythema, viszketéssel	Órák

EA= erythema anulare LE= lupus erythematosus E= erythema

*Palit A, Inamadar AC: Annular, erythematous skin lesions in a neonate. Indian Dermatol Online J 2012; 3: 45-47.



ris erythema eredetének tisztázása komoly dilemmát okoz minden esetben a klinikus számára, figyelembe kell venni az exanthemák megjelenésének idejét, morfológiáját, időbeli változását, lokalizációját, az esetleges kísérő tüneteket és a családi anamnézist. Az évekig visszatérő diffúz anularis erythemával küszködő betegünk bemutatásával érzékeltetni szeretnénk az ilyen tünettől jelentkező megbetegedés diagnosztikai problémáit, az esetleges terápia nehézségeit.

Esetismertetés

L. Máté toxaeмиás graviditásból, a 38. terhességi héten, császármetszéssel 2800 g-mal született, a perinatalis időszak zavartalan volt. A mater a várandósság és a szoptatás alatt epilepsia miatt lamotrigin kezelésben részesült. Az újszülött 4 hétig kapott AT-et édesanyjától, utána tápszeres táplálás történt. 1,5 hónapos korban rövid ideig urticariform exanthemái voltak, melyek néhány napon belül spontán regrediáltak. 2,5 hónapos korban papulosus exanthemák jelentek meg az alsó-végtagokon és elvéve a törzsön, melyek fokozatosan gyűrű-szerű kiütésekké fejlődtek, fokozott dermografizmus kíséretében (1. ábra). A laboratóriumi vizsgálatok mérsékelten emelkedett GOT, GPT értéket (245 U/l, illetve 198 U/l) mutattak, minden egyéb laboratóriumi lelet (vérkép, CRP, Ca, P, ALP, C3, C4, ANA, anti-DNA, ENA-screen, CMV-, hepatitis-A-B-C-, EBV-, HIV-, Borrelia burgdorferi-szerológia) normális, vizelet, széklet baktérium- és parazitavizsgálat, kardiológiai, szemészeti, hasi és koponya-UH-vizsgálat negatív volt. A bőr és a máj szövettani vizsgálata kórjelző eltérést nem mutatott. A klinikai kép és a vizsgálati eredmények alapján a megbetegedést ismeretlen eredetű EAI-nak tartottuk, de felmerült az anya lamotrigin kezelésével összefüggésben kialakult

immunopatomechanizmusú májlézió és anularis erythemás exanthema lehetősége is. A következő hónapokban transzaminázértékei normalizálódtak, néhány hétig bőrtünetei is regrediáltak, de az exanthemák rövid időn belül recidiváltak. Ebben a fázisban széleskörű terápiás próbálkozások történtek (szisztémásan antihisztamin, antibiotikum, antimikotikum, chloroquin, közepes dózisú kortikoszteroid, lokálisan kortikoszteroid, antibiotikum, cinkrázó alkalmazása), továbbá az anya tudunkon kívül paramedicinális kezeléseket is igénybe vett (speciális diéta, homeopathiás készítmények, gyógyteák, talpmasszázs), azonban változás nem történt, tünetei továbbra is fennálltak. A következő 3 évben az exanthemák 3-4 havonta átmenetileg spontán regrediáltak, általában 4-6 hét után recidiváltak – nem viszkető anularis jellegű erythemás kiütések formájában, elsősorban a kéz hátán és láb hátán, ritkábban az arcon, nyakon és a törzsön (2. ábra). Fokozott dermografizmus időközben megszűnt, transzaminázértékei egy alkalommal átmenetileg ismét magasabbak voltak (GOT: 157 U/l, GPT: 577 U/l), de a 6 héttel később megismételt laboratóriumi vizsgálatok (vérkép, CRP, GOT, GPT, immunszerológia, nutritív és inhalatív specifikus IgE, össz-IgE, EMA) negatív eredményt adtak, ugyanakkor immunglobulin értékei szelektív IgA-hiányra utaltak (IgG: 7,2 g/l, IgM: 0,57 g/l, IgA: <0,1 g/l). A jelenleg óvodába járó kisgyermek a legutóbbi egy évben tünet- és panaszmentes volt.

Megbeszélés

Az EAI-ot elsőként *Peterson és Jarrot* írta le 1981-ben (2), újszülöttkorban kezdődő benignus, nem viszkető, spontán megszűnő exanthemás folyamatként. Azóta több közlés született, többnyire ismeretlen etiológiával, és az exanthemák néhány héten vagy néhány hónapon, kivételesen néhány



1. ábra: Anularis exanthemák a bal lábszár hátsó felszínén, 6 hónapos korban



2. ábra: Anularis exanthemák a lábfejek dorsalis felszínén, 28 hónapos korban



éven belüli megszűnésével (3-9). Hazai közlés eddig nem született. Több szerző véleménye szerint az EAI feltehetően immunpatomechanizmusú megbetegedés, nagy valószínűséggel egy ismeretlen antigén által kiváltott túlérzékenységi reakció következménye (6, 9). Beszámoltak intestinalis Candida-kolonizációval összefüggésbe hozható perzisztáló EAI-ról is, mely 2 hetes orális amphotericin B kezelésre megszűnt (10). Néhány esetben megfigyelték, hogy az EAI-ban szenvedő beteg exanthemái lázas állapotban mindig visszahúzódtak, amit a bőr citokinprodukciónak diszregulációjával és a lázas állapotban természetes módon megemelkedő interferon koncentrációval magyaráztak (7, 11, 12).

Bemutatott betegünkben, figyelembe véve a mater lamotrigint terápiaját és a mérsékelten emelkedett GOT, GPT értéket, gyógyszer indukálta autoimmun megbetegedés lehetősége merült fel, de az immunszerológiai és a szövettani vizsgálati eredmények ezt nem erősítették meg. A csecsemő- és kisdedkori urticaria hátterében leggyakrabban infekciós vagy ételallergiás provokáló tényezők állnak (1), vizsgálataink azonban ilyen etiológiát nem igazoltak, és a terápiás próbálkozások is eredménytelenek voltak.

A klinikai kép és a vizsgálati eredmények alapján a megbetegedést ismeretlen eredetű EAI-nak tartottuk.

A beteg 4,5 éves életkorában még mindig fennálló szelektív IgA-hiánya valószínűleg véglegesnek tekinthető. Jól ismert, hogy a szelektív IgA-hiányban szenvedő egyénekben az átlagosnál jóval gyakrabban alakul ki allergiás vagy autoimmun megbetegedés (13), betegünk ilyen irányú megfigyelése, nyomon követése feltétlenül indokolt. Amennyiben újabb recidíva jelentkezne exanthemákkal és a transzaminázértékek emelkedésével, autoimmun hepatitis lehetőségének tisztázása érdekében a májbiopszia ismételése és immunhisztológiai vizsgálata indokolt lenne (14).

Az EAI diagnózisának megállapítása minden esetben komoly kihívást jelent a gyermekbőrgyógyász számára, minden esetben körültekintő kivizsgálásra és precíz nyomon követésre van szükség. Az eredeti leírás és az azóta megjelent közlések egyaránt idiopathiásnak tartják a megbetegedést, mely gyógyszeres kezelés nélkül, spontán gyógyul. Ennek alapján érdemes hangsúlyozni, hogy érdemi terápia hiányában őrizkedjünk a felesleges kezelési próbálkozásoktól.

Summary

Erythema annulare of infancy

Anita Fogarasi MD, No.4 Pediatrician's Office, Pécs

Annular erythema of infancy is an uncommon, nonpruritic dermatosis that begins in the first weeks or months of life. The cause of the disorder is unknown, but a hypersensitivity response to unrecognized antigens is suspected. Biopsy specimens reveal perivascular and interstitial lymphocytic infiltrate with numerous eosinophils. There is no effective treatment, the disorder is self-limited, but may last for many months, occasionally for years. In our patient the typical eruptions began at 2,5 month-of-age and persisted until 3,5 year-of-age. Selective IgA deficiency and moderately elevated transaminases complicated the disease. The skin and liver histology were not pathognomic. The child has no symptoms for a year, in case of relapse further evaluation is planned.

KEYWORDS annular erythema, selective IgA-deficiency

Irodalom

1. Poller AS, Mancini AJ: Hurvitz's Clinical pediatric dermatology. 4th ed Elsevier Saunders, Edinburgh 2011.
2. Peterson AO, Jarrat M: Annular erythema of infancy. Arch Dermatol 1981; 117:145-148.
3. Hebert AA, Esterly NB: Annular erythema of infancy. J Am Acad Dermatol 1986; 14:339-343.
4. Metzker A, Frumkin A: Erythema annulare of infancy. Cutis 1988; 42:353-355.
5. Watsky KL, Hansen T: Annular erythema in identical twins. Cutis 1989; 44:139-140.
6. Helm NH, Bass J, Liza W et al: Persistent annular erythema of infancy. Pediatr Dermatol 1993; 10:46-48.
7. Wong L-C, Kakakios A, Rogers M: Congenital annular erythema persisting in a 15-year-old girl. Aust J Dermatol 2002; 43:55-61.
8. Pfingstler LF, Miller KP, Pride H: Recurring diffuse annular erythematous plaques in a newborn. JAMA Dermatol 2014; 150:565-566.
9. Saha A, Seth J, Mukherjee S, Basu S: Annular erythema of infancy: a diagnostic challenge. Indian J Pediatr Dermatol 2014; 15: 147-149.
10. Stachowitz S, Abeck D, Schmidt T, Ring J: Persistent annular erythema of infancy associated with intestinal Candida colonisation. Clin Experiment Dermatol 2000; 25:404-405.
11. Bottoni U, Innocenzi D, Bonaccorsi P, et al: Erythema annulare centrifugum: report of a case with neonatal onset. J Am Acad Dermatol Venereol 2002; 16:500-503.
12. Patrizi A, Savoia F, Varotti E et al: Neutrophilic figurate erythema of infancy. Pediatr Dermatol 2008; 25:255-282.
13. Cziráj L: Klinikai immunológia. Medicina, Budapest, 2006. 707. o.
14. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ et al: Concurrent autoimmune disease in patients with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol 2010; 44:208-213.



Útravaló tudnivaló

- Az infantilis anularis erythema ismeretlen etiológiájú megbetegedés, kezelés nélkül, spontán gyógyul.
- Az infantilis anularis erythema nem jár viszketéssel, antihisztamin adására nem reagál.
- Differenciáldiagnosztikai szempontból legfontosabb a speciális kezelést igénylő kórképektől való elkülönítése: neonatalis lupus erythematosus, erythema marginatum rheumaticum, erythema chronicum migrans, granuloma anulare, tinea corporis, urticaria acuta.

Tesztkérdések

1. Az infantilis anularis exanthemára jellemző

- a) erős viszketés
- b) hepatosplenomegalia és lymphadenopathia
- c) periodikusan visszatérő láz
- d) spontán gyógyulás

2. Az infantilis anularis exanthema kiváltásában szerepet játszik

- a) baktérium- vagy vírusfertőzés
- b) étel vagy inhalatív allergén
- c) ismeretlen etiológiájú
- d) autoantitestek megjelenése

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

Tallózó

Krónikus vesebetegség kezelése lokális immunterápiával, interleukin-10 és transzformáló növekedési faktor- β -antagonista bejuttatásával

Local immunotherapy via delivery of interleukin-10 and transforming growth factor β antagonist for treatment of chronic kidney disease

Christopher B. Rodell et al. Journal of Controlled Release 206 (2015) 131–139

Béres Nóra Judit dr.

Az utóbbi évek számos közleménye foglalkozik a komoly népegészségügyi problémát jelentő fibrózis elleni kezelések vizsgálatával. Gyermekekben a krónikus vesebetegségnek az obstruktív nephropathia az egyik vezető oka, ami végül veseelégtelenséghez vezethet. A kezdeti nyomásfokozódás különböző szöveti reakciókat indít be, mely végül makrofág infiltrációhoz, apoptózishoz és fibrózishoz vezet. A munkacsoport megvizsgálta, hogy a lokális immunterápia kivédi-e ezt a szöveti átépülést. A hidrogél, ami tartós hatóanyag-kibocsátást tesz lehetővé szerkezete miatt, vizsgálatukban

hialuronsav (HA) alapú. A HA a kötőszövetünk természetes részeként nem indukál kóros immunreakciót, ugyanakkor angiogenezist serkentő, hegképződést gátló hatásaként önmagában is a vese-fibrózis ellen hat. Unilateralis ureter obstruktív (UUO) egérmodellre alkalmazták, melyet megkezeltek HA-val önmagával, illetve kombinálva anti-inflammatorikus hatású interleukin (IL)-10-el és transzformáló növekedési faktor (TGF)- β -antagonistával, majd a 7., 21. és 35. napon végeztek hisztopatológiai kiértékelést. Igazolták a tartós hatóanyag kibocsátást *in vitro* és *in vivo*. A hidrogélt szubkapszulárisan helyezték be (a gél előnye, hogy a nyíróerőknek köszönhetően a tűn áthaladva folyékony állagú, mely utána ismét gél állapotú lesz). A kezeletlen UUO egerekben megnőtt a makrofág-infiltráció, apoptózis és fibrózis mértéke, melyet a kezelések összességében csökkentettek a 21. és 35. napon, mely hatás a 7. napon még nem látható. A makrofág infiltrációt a TGF β kezelés (önmagában HA-val, illetve IL10-zel kombinálva) tovább csökkentette a HA kezeléshez képest is. A fibrotikus területet az IL10 és TGF β -kezelés HA hidrogélben csökkentette, ezzel ellentétben együttes (HA+IL10+TGF β), illetve a HA önmagában való adása sem változtatta meg a 35. napon a fibrózis mértékét. Az injektálható HA hidrogél, mint depot készítmény, gyulladáscsökkentő biológiai molekulákkal kombinálva csökkentheti a gyulladást és fibrózist. A lokalizált hidrogél alapú immunterápia újszerű és klinikailag alkalmazható eljárás lehet.

Eosinophil oesophagitis

**Veres Gábor dr., Müller Katalin Eszter dr.,
Cseh Áron dr.**

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

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

Esetismertetés

Tizennégy éves fiúgyermeket (M.K.) küldtek felső endoszkópiás vizsgálatra a klinikánk pszichiátere az esetleges organikus ok kizárására. A gyermek korábbi anamnézisében fél évvel ezelőtt indult gastrooesophagealis reflux (GOR) szerepelt, amit a 4 hetes omeprazole kezelés csak részlegesen javított. *Helicobacter pylori* fertőzést a C13 urea kilégzési teszt nem igazolt. Ezt követően „gombócérzésről” panaszkodott a beteg, emiatt pszichés okot feltételezve pszichiátriai kezelést kapott egy másik intézetben. Mivel nem javult, sőt, fogyás és kifejezett dysphagia jelentkezett, felső endoszkópiás vizsgálatot végeztünk, ahol **eosinophil oesophagitis fibrotikus formájára** jellemző hosszanti barázdákat és koncentrikus köröket láttunk. A szövettani vizsgálat igazolta a kórképet, hiszen 47 eosinophil sejt/nagy nagyítású látótér (NNL) mutatkozott a biopsziás mintában (diagnosztikus kritérium: legalább 15 eosinophil sejt/NNL).

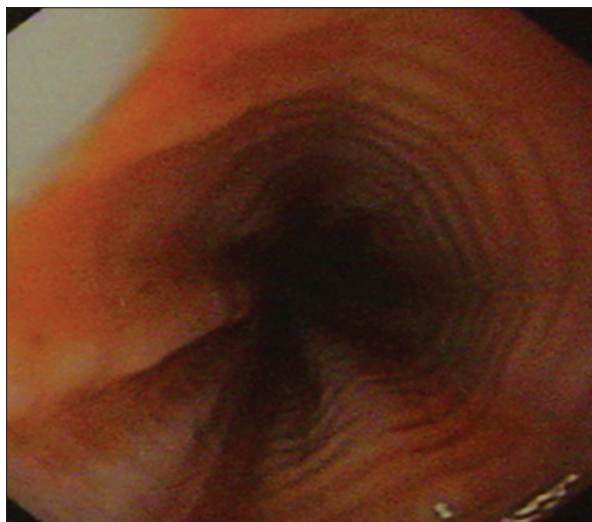
Mivel az eliminációs diéta nem segített, 4x3puff fluticasont kapott lenyelve 3 hónapig, majd a tünetek múltával ezt 2 hónap alatt fokozatosan leépítették.

A terápiát követő 3. hónap végén kontroll felső endoszkópiát végeztünk, ahol 12 eosinophil sejt/NNL mutatkozott. A beteg perifériás vérében nem volt magas az eosinophil sejtek száma, továbbá az anamnézisben sem ételallergia, sem asthma nem szerepelt.

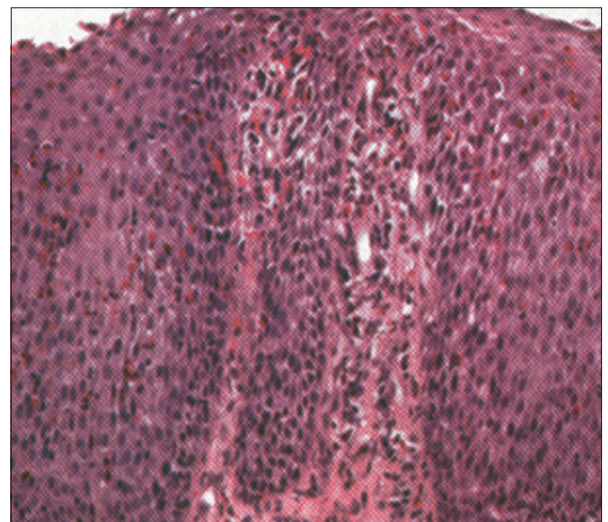
Megbeszélés

Az eosinophil oesophagitisben a klinikai tünet a csecsemő- és kisdedkorban főként krónikus táplálási zavar, amely rendszerint súlyállással, fogyásal is jár. Későbbi életkorban hányás és retrosternalis fájdalom lépnek előtérbe, míg 10 éves kor fölött főként refluxhoz hasonló tünetek, dysphagia és a darabos étel nyelőcsőbe ékelődése dominálnak. Utóbbi klinikai kép látszott betegünkben, így indokolt volt a felső endoszkópia. Típusos esetben az **endoszkópos képen** mucosalis csomók (eosinophil pustula), súlyosabb esetben koncentrikus körök és hosszirányú barázdák megjelenése (nyelőcső „trachealizáció”) látható. Szövettani vizsgálat diagnosztikus kritériuma: nagy nagyítással vizsgálva látóterenként legalább egy biopsziás mintában **≥15 eosinophil sejt** található. A betegek 75%-a fiú, perifériás eosinophilia csak kb. 40%-ban igazolható. Ételallergia 50%-ban, asthma 30%-ban található meg az anamnézisben.

A kórkép kezelésénél csecsemőknél aminosav alapú tápszer (Neocate), nagyobbaknál „six food elementation diet” (SFED: tej, tojás, szója, hal, mo-



1. ábra: Koncentrikus körök és hosszanti barázdák a nyelőcsőben. Ezt nevezik a nyelőcső „trachealizációjának”. Dysphagiás egyénél ez a típusos endoszkópiás kép



2. ábra: Eosinophil sejtek a nyelőcső mucosájában (47 sejt/nagy nagyítású látótér). A diagnózis 15 eosinophil sejt/nagy nagyítású látótérnél már kimondható

gyorófélek és glutén), valamint inhalatív szteroid lenyelve alkalmazható. Általában jó gyógyhajlamú, csak ritkán van szüksége szisztémás sztero-

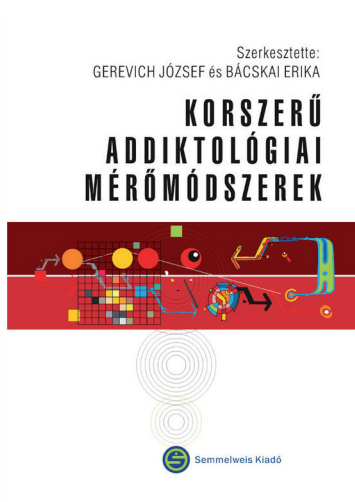
idra, immunszuppresszív szerre (azathioprin) vagy biológiai terápiára (infiximab, adalimumab, anti-interleukin-5).

Irodalom

1. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2014;147(6):1238-54.
2. Trivedy P, Teitelbaum JE. Eosinophilic esophagitis in children. Paediatr Drugs. 2015;17(3):227-37

Útravaló tudnivaló

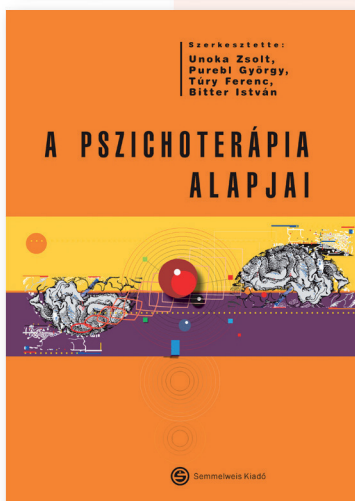
- Eosinophil oesophagitisre akkor gondoljunk, ha egy gyermeknél savcsökkentő kezelésre a reflux nem javul, sőt fogyással is jár, vagy súlyos nyelészavar, dysphagia jelentkezik.
- Az endoszkópos képen enyhébb esetben fehéres-sárgás csomó (eosinophil pustula), súlyosabb formában koncentrikus gyűrű és hosszanti barázda látszik (fibrosis).
- A kórkép szövettani diagnózisa: legalább 15 eosinophil sejt/nagy nagyítású látótér.
- Kezelésénél csecsemőknél aminosav alapú tápszer (Neocate), nagyobbaknál „six food elementation diet” (SFED: tej, tojás, szója, hal, mogyorófélek és glutén), valamint inhalatív szteroid lenyelve alkalmazható.



Gerevich József, Bácskai Erika:

KORSZERŰ ADDIKTOLÓGIAI MÉRŐMÓDSZEREK

Ez a könyv az elmúlt tizenöt év termése. Arra tesz kísérletet, hogy az addiktológiai kutatás és klinikai gyakorlat számára magyar nyelven elérhető mérőmódszereket (interjúkat, tesztek) megismertesse az olvasóval, bemutassa működésüket, érvényességüket és megbízhatóságukat. Több szempontból sem törekszik teljességre. Egyrészt a magyar nyelvre átültetett módszerek nem merítik ki a teljes nemzetközi palettát. Másrészt az itt bemutatott mérőeszközök kizárólag az Addiktológiai Kutató Intézetben folytatott kutatások fő- vagy melléktermékeinek tekinthetők. Ez nem jelenti azt, hogy egyes mérőeszközök már korábban ne szerepeltek volna hazai kutatásokban vagy a pszichometriai gyakorlatban (Rosenberg Önértékelési Skála, Temperamentum és Karakter Kérdőív, Hiperkinetikus Zavar Kérdőív, Képességek és Nehézségek Kérdőív, stb.), e tesztek nyelvi validálására sem az Addiktológiai Kutató Intézet keretében került sor. E mérőeszközök megbízhatósági és érvényességi vizsgálatára azért volt szükség, mert korábban hasonló vizsgálat nem történt, és kutatásban való alkalmazásuknak, illetve a kutatási eredmények publikálásának e vizsgálat jelenti a fő feltételét.



Unoka Zsolt, Purebl György, Túry Ferenc, Bitter István:

A PSZICHOTERÁPIA ALAPJAI

Ez a tankönyv röviden bemutatja a fontosabb pszichoterápiás modelleket, pszichoterápiás megoldásokat ajánl az orvoslás számos nehéz helyzetére: a nehéz érzelmi helyzetek és krízisek kezelésére, a testi betegségek hatékony gondozási tervének felépítésére, testi és lelki tünetekkel egyaránt járó betegségek terápiájára. Segít abban, hogyan támogassuk a pszichiátriai kezelést vagy pszichoterápiát igénylő betegeket addig, amíg nem jutnak el szakemberhez. A szerkesztők fő célkitűzése az volt, hogy ez a kötet a gyakorló orvosok munkáját segítse; a pszichoterápia történeti és elméleti ismereteinek átfogó ismertetése nem lehetett a tankönyv feladata. A könyv elsősorban orvostanhallgatóknak készült, de haszonnal forgathatják orvosok, pszichológusok, más segítő foglalkozásúak és azok is, akiket érdekel, hogy mi a pszichoterápia.

Megvásárolhatók könyvesboltjainkban vagy megrendelhetők honlapunkról.



E-könyvként is rendelhetők!

Az autoimmun hepatitisz diagnosztikai nehézségei

Diagnostic difficulties of autoimmune hepatitis

Vass Noémi dr.¹, Pásztor Gyula dr.²,
Tiszlavicz László dr.³, A.S. Knisely dr.⁴,
Dezsőfi Antal dr.⁵

¹SZTE, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ

²Diagnoscan Magyarország, Szeged,

³SZTE, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, Szeged

⁴Institute of Liver Studies / Histopathology, King's College Hospital, London UK

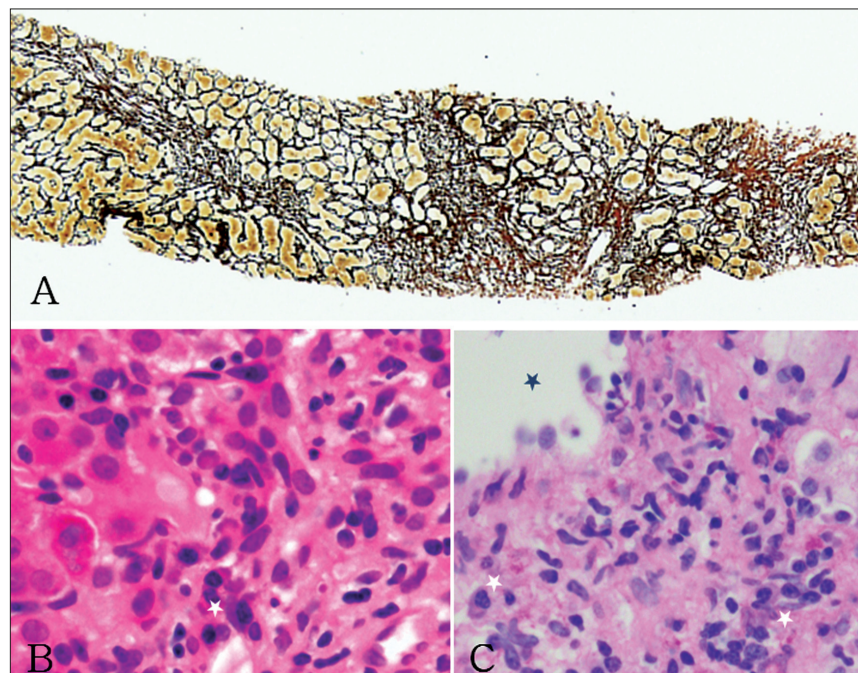
⁵SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

E-posta: vassnoemi@yahoo.com

Esetismertetésünkben egy 6,5 éves panaszmentes leány gyermeknél diagnosztizált autoimmun hepatitisz kapcsán szeretnénk felhívni a figyelmet a laboreltérések kapcsán felmerülő differenciáldiagnosztikai nehézségekre. A gyermeknél rutin vérvétel során találtak az akkori kezelőorvosai kifejezetten emelkedett GOT- (1848U/l) és GPT (1497U/l) értékeket, melyek kapcsán kérték a gyermek további vizsgálatait. Klinikánkra érkezésekor a vékony testalkatú (Ps: 25–50%, Pm: 75%), fehér bőrű kislány panaszt nem említett, elmondás szerint 2 na-

ponta ürített talán világosabb színű székletet, illetve vizelete sötétebb színű volt. A gyermek felvételét követően elvégzett vizsgálatok során a szérum-transzamináz-érték kifejezett emelkedése háttérben számos kórkép meglétét ki tudtuk zárni. Szerológiai vizsgálatok során EBV, CMV, hepatitis-A, -B, -C és -E, herpes simplex 1-2, adeno- és parvovírus jelenléte nem igazolódott. Cystás fibrosis, coeliakia, alfa1-AT-hiány, steatohepatitis, Wilson-kór, izombetegség, hyperammonaemia megléte szintén nem volt bizonyítható. Autoimmun hepatitis irányában elvégzett vizsgálatokból kiemelendő a gyermeknél konzekvensen észlelt emelkedett szérum-IgG szintje (IgG: 17,31–18,88 g/l; N: 6,5–13,00 g/l), de autoantitestjei (anti-LKM, ANA, anti-SMA) mindvégig normáltartományon belüliek voltak. Tekintettel arra, hogy a gyermeknél a GOT-, GPT-érték emelkedettsége mellett kóros GGT-, össz- és direkt bilirubinértékeket is láttunk, illetve világosabb színű székleteket is ürített, így izotópos (HIDA) vizsgálatot is végeztünk, mely epeelfolyási akadályt nem igazolt.

Az obszervációnk alatt mindvégig panaszmentes lány gyermeknél végül a pontosabb diagnózis felállításának érdekében percutan májbiopsiás vizsgálat történt.



1. ábra: A: Fibrosis és parenchymás nodularitás (chirrhosis átépülés) látható kis nagyítással (40X, reticulín)

B: Súlyos, a portális traktust érintő gyulladás plazmasejtekkel (fehér csillag), melyek a zárólemezt is átlépik (400X, H&E)

C: Plazmasejteket (fehér csillag) is tartalmazó infiltráló gyulladás, mely egy venulát is érint (lumen: fekete csillag) (400X, PAS)

Szövettan

Szövettani lelet ismeretében, a már normál színű székletet és vizeletet ürítő gyermeknél szájon keresztül prednisolon kezelést (2 mg/kg/die) indítottunk, mely mellett GOT- és GPT-értékei csökkenő tendenciát mutattak.

Megbeszélés

Esetismertetésünkkel szeretnénk volna felhívni a figyelmet arra, hogy egy panaszmentes, jól fejlődő gyermeknél a negatív autoantitestek ellenére is felmerülhet autoimmun hepatitis lehetősége, melynek időben történő diagnosztizálása és kezelése rendkívül fontos a későbbi kórlefordás szempontjából.



A kromatinszerkezet vizsgálata

Imaging of the nuclear landscape

Török Dóra dr.

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati
Klinika, Budapest

E-posta: torokdora@gmail.com

A sejtmagot a DNS mellett fehérje és RNS tölti ki, ezek együttese alkotja a kromatint. A kromatin feladata nemcsak az, hogy a hosszú DNS beférjen a kicsiny sejtmagba, de ez védi a DNS-t a sérüléstől úgy, hogy közben a gének átírása és a mitózis hibátlanul meg tud történni. A sejtmagnak a kromatin csak kb. a felét tölti ki, a többi üres tér, tehát nem egyszerűen csak tömörítésről van szó: a DNS egészséges működéséhez szükséges funkcionális domének jönnek létre.

A kromatin szerkezete

A kromatin összecsomagoltságának mértéke aszerint is változik, hogy a benne lévő DNS-szakasz mennyire aktív. A használatban lévő, aktív gének általában a lazábban csomagolt részekben vannak (eukromatin), a használaton kívüli gének a szorosabban csomagolt részekben vannak (heterokromatin). (Ugyanakkor a teljesen zárt heterokromatin területeken is mutattak már ki transzkripciós aktivitást.) A legnyitottabb kromatinszerkezetben a hisztonokból alkotott nukleoszmák egy 10 nm vastag gyöngysor formájában sorakoznak a DNS-en, ebből a gyöngysorból alakulnak ki a zártabb struktúrák. A kromatin struktúrája a sejt élete során folyamatosan változik, függ a sejttípustól, a differenciáltság fokától, a sejtciklustól, a sejt életkorától. A sorozat korábbi írásában ismertetett epigenetikai változások (hisztonmódosulások, DNS-metiláció, nem-kódoló RNS-ek) mind a kromatinstruktúra megváltozásához vezetnek.

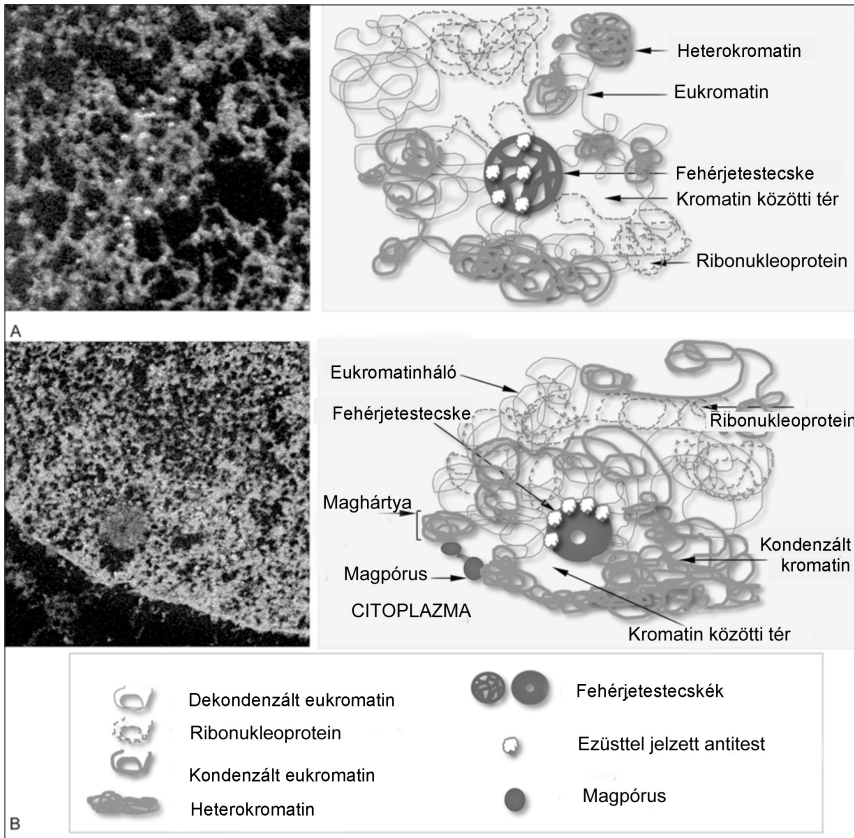
Az őssejtekre jellemző az egész genomot érintő, egyenletes, de alacsony aktivitású transzkripció. Ennek megfelelően az őssejtek kromatinja laza, nagyjából homogén, nincsenek heterokromatin domének. A sejtek differenciálódásával és a pluripotencia elvesztésével párhuzamosan a genom egy része lecsendesítődik, nem íródik át többé, egyre kisebb hányad fejeződik ki. Eközben a genom nem használt része összecsomagolóódik, kialakulnak a heterokromatin domének. A kromatin reorganizációja a sejt egész élete folyamán zajlik, a sejttörege-

dés során jellegzetes heterokromatin fókuszok alakulnak ki. A tumorsejtek kromatinszerkezete eltér az egészséges sejtektől, fellazultabb, az onkogén aktiváció a sejttöregezés folyamatát indítja be. A kromatinszerkezet dinamikus változásainak megértése nemcsak a tumorigenezis megértése miatt fontos, de több támadásponton (hiszton-deacetiláz-gátlók (HDACi), DNS-metiltranszferáz-gátlók (DNMTi)) gyógyszeresen is hatékonyan be tudunk avatkozni a kromatinszerkezetbe a tumor-ellenes terápia során.

Fluoreszcens in situ hibridizáció interfázisban

A kromatinszerkezet vizsgálatára elsősorban mikroszkópos módszerek állnak rendelkezésre. A fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) és a konfokális mikroszkópia technikájának alkalmazásával láthatóvá tehető a kromoszómák aktuális elhelyezkedése a sejtmagon belül interfázisban is. Az interfázis FISH alapelve hasonló a metafázis FISH-hez. Először az intakt, interfázisban levő sejtmagot fixálják egy üveg felülethez. Ezt egy blokkolási lépés követi, a repetitív, azaz nem specifikus DNS-szekvenciákat rövid DNS-fragmentumokkal reagáltatják, kitakarják. Ezután adják hozzá az adott kromoszómaszakaszra specifikus próbát, ami egy fluoreszcens festékkel megjelölt, erre a célra tervezett DNS-darab. A próba kötődése a megfelelő helyre a hibridizáció, majd számos mosási lépés következik. Végül mikroszkóp alatt látható a kérdéses kromoszóma vagy kromoszómarészlet sejtmagon belüli elhelyezkedése. Sokféle, különböző színű próbát lehet egyszerre alkalmazni, akár az összes kromoszóma egyszerre történő láthatóvá tétele is lehetséges.

Az interfázis FISH-vizsgálatokból tudjuk, hogy a kromoszómák elhelyezkedése a sejtmagban nem véletlenszerű. Minden kromoszóma egy rá jellemző, sejttípusonként változó kromoszóma territóriumban helyezkedik el, mindig ugyanazon kromoszómák szomszédságában. A homológ kromoszómák mindig radiálisan, egymástól a lehető legmesszebb helyezkednek el. Igaz ez triszómiák esetén is. A kromoszóma territóriumok határainál egymástól esetleg nagyon messze eső vagy külön kromoszómán levő gének kerülnek olyan közelségbe, hogy funkcionális egységként működhetnek. A kromoszóma territóriumok határterületei nemcsak a



1. ábra: A: A sejtmag szerkezete ESI-TEM-mel, az első ábrán a kép egy oldala 800 nm-nek, a másodikon 1,7 μm-nek felel meg, és az EM-kép magyarázó vonalas rajza. B: jelmagyarázat.

transzkripció és a szabályozás kitüntetett területei, hanem patológiai szempontból is fontosak: a BCR (22q11) és az ABL (9q34) génekről tudjuk, hogy egymástól nem függetlenül helyezkednek el a sejtben, és a kromoszóma territóriumok határán kerülnek olyan fizikai közelségbe egymáshoz, hogy a transzlokáció, a Philadelphia kromoszóma kialakulása létrejöhet. A fénymikroszkópia felbontási képessége (200 nm) azonban nem teszi lehetővé a finomabb szerkezet, az egymás közelségébe kerülő kromatinhurkok vizsgálatát.

gasabb a fehérjékénél, ezért a nagy foszforintenzitású régiók a nukleinsavaknak, a nagy nitrogén-intenzitású régiók a fehérjéknek, a nagyjából azonos intenzitású régiók ribonukleoproteineknek felelnek meg. A fehérjét, hasonlóan a TEM-hoz, nehézfémekkel jelzett antitestekkel meg lehet jelölni, így egy kérdéses fehérje helyzete, DNS-től való távolsága egészen pontosan megítélhető. Az ESI felbontása lehetővé teszi a 10 nm-es kromatinszálak láthatóvá tételét is (1. ábra).

Elektronspektroszkópos transzmissziós elektronmikroszkópia

A hagyományos transzmissziós elektronmikroszkópia (TEM) felbontási képessége összemérhető a kromatin szerkezettel, de a nehézfém kontrasztanyagok használata egyrészt rontja a felbontást, másrészt nem teszi lehetővé a fehérje és a DNS struktúrák elkülönítését. Az ESI (electron spectroscopic imaging) a TEM-et ötvözi az elektron energiavesztésén alapuló spektroszkópiával. A mintán áthaloló elektronnyaláb elektronjainak nagy része áthalad a mintán, egy kisebb része veszít az energiájából (ionizáció vagy excitáció során), ez az energiavesztés függ attól, hogy milyen atommaggal került kapcsolatba. Ezt a jelenséget kihasználva külön detektálva az adott energiavesztésen átesett elektronokat, külön feltérképezhető a nitrogén és a foszfor atommagok helyzete a mintában. A nukleinsavak foszfortartalma jóval ma-

Irodalom

1. Rapkin LM, Anchel DRP, Li R, Bezett-Jones DP: A view of the chromatin landscape. *Micron* 43 (2012) 150-158.
2. Chandra T, Ewels PA, Schoenfelder S, Furlan-Magaril M, Wingett SW, Kirschner K, Thuret J-Y, Andrews S, Fraser P, Reik W: Global reorganization of the Nuclear Landscape in Senescent Cells. *Cell Reports* 2015, Vol 10(4) 471-483

Útravaló tudnivaló

- A kromatinszerkezet a sejt egész élete folyamán változik, jellemző a sejt- és szövettípusra, a sejt életkorára, differenciálódottságára. Az epigenetikai módosulások vezetnek a kromatinszerkezet megváltozásához.
- A kromoszómák a kromoszóma territóriumokban helyezkednek el, ezek határain egymástól távol eső gének is funkcionális közelségbe kerülnek.
- A tumorellenes kezelésben a kromatinszerkezetre ható gyógyszereket (HDACi, DNMTi) is alkalmazunk.



Tallózó

Az infantilis haemangioma orális propranolol kezelése – randomizált, kontrollált vizsgálat

A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma

Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J et al. N Eng J Med 2015; 372: 735-746.

Harangi Ferenc dr.

Az infantilis haemangioma (IH) a gyermekkor leggyakoribb lágyrésztumora, a csecsemők 3-10%-t érinti. Születéskor rendszerint még nem észlelhető, általában 4–6 hetes korban diagnosztizálják, kb. 5–6 hónapos korig növekszik. Fejlődésében megkülönböztetjük a proliferációt, a stagnálást és a spontán involúciót. Az IH a legtöbb esetben nagyobb problémát nem okoz a beteg számára, azonban kozmetikai hátrányt, potenciálisan pszichés terhet, sőt kivételesen életet veszélyeztető funkciózavart igen. 2008 óta egy nemszelektív α -receptor-blokkoló, az orális propranolol kezelés tekinthető az IH elsővonalbeli kezelésének. A tanulmány szerzői 460 IH-s csecsemőt multicentrikus, randomizált, dupla-vak, placebo-kontrollált, 24 héten át folytatott orális propranolol oldattal történt kezeléséről számoltak be. A klinikai vizsgálatot 16 ország 56 centrumában, köztük a Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati osztályán végezték. Legalább 1,5 cm nagyságú, proliferációs stádiumban lévő IH-s, 35–150 napos életkorú csecsemőket vontak be a vizsgálatba. Az életet veszélyeztető, funkciózavart okozó vagy súlyosan exulcerálódott IH-s betegeket etikai megfontolásokból kizárták a vizsgálatból. Az első fázisban az egyes betegcsoportok tagjai napi két alkalommal vagy placebót, vagy a négy féle propranolol kezelés egyikét kapták (1 vagy 3 mg/kg/nap propranolol, 3 vagy 6 hónapon át). A betegeknek a gyógyszerrel mindig reggel és késő délután étkezés közben, vagy rögtön étkezés után adták. A 3 mg/kg/nap dózist kapó csecsemők gyógyszeradagolása az 1. hé-

ten 1 mg/kg/nap, a 2. héten 2 mg/kg/nap, a 3. héttől pedig 3 mg/kg/nap dózisú volt. A második fázisban, a betegeket a 6 hónapos kezelést követően még 72 héten át (a 96. hétig) nyomon követték. A propranolol kezelésben részesültek 88%-ában lényeges javulást regisztráltak a kezelés 5. hetében, míg a placebóval kezelték csupán 5%-ában. A propranolollal sikeresen kezelték 10%-ában relapszus jelentkezett, ezért a nyomon követés periódusában további kezelést igényeltek. Mellékhatás csak kevés esetben alakult ki, 26 betegben összesen 33 alkalommal. A propranolollal kezelték körében lényegesen gyakrabban jelentkezett mellékhatás, mint a placebóval kezeltékben. Az ismert propranolol mellékhatások közül a hasmenés, alvászavar, bradycardia, bronchialis hiperreaktivitás, hideg kéz és láb fordult elő; a 3 mg/kg/nap dózissal kezelték körében gyakoribb volt a hasmenés, mint az 1 mg/kg/nap dóziséknál (22% versus 14%); a bronchushiperreaktivitás úgyszintén (9% versus 6%); az iniciális propranolol beadását követő 4 órában 2 betegben bradycardia, 7 betegben hypotensio, 2 betegben enyhe hypoglycaemia jelentkezett; leggyakrabban panaszt okozó nasopharyngitis, lázas állapot és fogzás fordult elő. A vizsgálatból kilépők száma a kezelés hatástalansága miatt a placebóval kezelték körében volt magasabb.

A tanulmány végső konklúziója: a 3 mg/kg/nap dózisú propranolol kezelés hatásos az IH kezelésében. Ez a klinikai vizsgálat megerősítette a korábban közölt propranolollal kezelt IH esetek, és a kisebb placebo-kontrollált IH-s betegek orális propranolol kezelési eredményeit. Pl. egy 39 beteget felölelő placebo-kontrollált vizsgálatban a 2 mg/kg/nap dózisú propranolol kezelés 60%-os haemangioma-volumen csökkenést hozott a 24 hétig tartó terápia eredményeként, míg a placebo csoportban csupán 14,1%-osat. Egy másik közleményben a 24 hétig tartó kezelés után 12%-ban észleltek relapsust, mely miatt a kezelés folytatására volt szükség. Más közlemények a veszélyes, súlyos funkciózavart okozó IH orális propranolol kezelésének fontosságát is hangsúlyozzák.



PET-CT diagnosztika a gyermekgyógyászatban

Pediatric PET-CT

Györke Tamás dr.

Semmelweis Egyetem, Nukleáris Medicina

Tanszék, Budapest

(Mb. tanszékvezető: Bérczi Viktor dr.)

Scanomed Kft. PET-CT Központ, Budapest

(Orvosigazgató: Garai Ildikó dr.)

E-posta: gyorke.tamas@med.semmelweis-univ.hu

Pozitron Emissziós Tomográfia (PET) során leggyakrabban ^{18}F izotóppal jelzett dezoxiglükózt (**fluoro-dezoxi-glükóz: FDG**) alkalmazunk. Az FDG alkalmas a fokozott glükózmétabolizmusú elváltozások megjelenítésére. Az FDG-PET vizsgálat leggyakoribb klinikai felhasználása – egésztest vizsgálat formájában – onkológiai indikációban történik, mivel a malignus daganatok többsége magas energiszükséglete miatt fokozottan dúsítja az FDG-t. Az FDG-dúsulás mértéke legtöbbször arányos a malignitás fokával. Az onkológiában jól használható a vizsgálat a betegségek diagnózisában, mivel benignus és malignus elváltozások elkülöníthetők egymástól. A daganatos betegségek stádiummeghatározásában rendkívül fontos, mivel a morfológiai képalkotóknál jóval nagyobb érzékenységgel és fajlagossággal rendelkezik. Ennél a tulajdonságánál fogva jól használható a betegségkövetésben is. A különböző terápiás eljárások hatékonysága szintén sokkal jobban és a kezelés megkezdését követően korán megállapítható, mivel a vizsgálat a daganat funkcionális tulajdonságainak megváltozását méri, ami a detektálható strukturális változásokhoz képest (méretváltozás) hamarabb következik be. Az FDG-dúsulás fokának, valamint a terápiás válasz mértékének általában jelentős prognosztikai értéke van. Radioterápia során a metabolikus aktivitás alapján végzett besugárzás tervezés pontosabbá és hatékonyabbá teszi a kezelést. Az FDG dúsulás mértéke szemi-kvantitatív módon a standard felvételi értékkel (Standardized Uptake Value: SUV) jellemezhető, ami különösen a terápia követésben alkalmazható haszonnal.

Az utóbbi másfél évtizedben az önálló PET-készülékeket gyors ütemben váltották fel a PET- és a CT-technikát egyesítő, **hibrid PET-CT készülékek**. A PET-CT vizsgálat olyan morfofunkcionális képalkotó módszer, ami az anatómiai lokalizálás és a funkcionális elváltozások strukturális jellemezhetősége miatt a PET-vizsgálat értékét tovább növeli.

Elsősorban a PET-vizsgálat fajlagosságát befolyásolja pozitívan, mivel a fiziológiás vagy benignus eredetű és a bizonytalan eltérések pontosabban jellemezhetők. A felnőttekhez képest gyermekekben gyakrabban okozhat differenciáldiagnosztikai problémát a fiziológiás thymus- és barna zsírszöveti aktivitás. A PET-CT vizsgálatok során Magyarországon általában alacsony dózissal, natív CT-felvételek készülnek, így a PET-CT sugárterhelésének kevesebb mint 50%-a származik a CT-vizsgálatból. Újabban kereskedelmi forgalomba kerültek a PET-et a CT helyett MR-rel kombináló **PET-MR készülékek**. Ennek a modalitásnak a gyermekgyógyászati diagnosztikában kiemelkedő jelentősége várható, mivel elmarad a CT-komponensből származó többlet-sugárterhelés.

A **gyermekgyógyászati onkológiai betegségek** közül az FDG PET-CT-nek legjelentősebb szerepe a lymphomák és a csont-, valamint lágyszövet-sarcomok esetén áll fenn.

Lymphomák esetén klasszikus indikáció a kezelés végén észlelhető reziduális szövetszaporulatok differenciáldiagnózisa, eldönthető, hogy ez tartalmaz-e viabilis tumort vagy a kezelés komplett remissziót eredményezett-e. A PET-CT az utóbbi időben elterjedtté vált a kezelés előtti staging keretében is, ami a többi képalkotóval szemben mind nodalisan, mind extranodalisan pontosabb stádiummeghatározást eredményez, valamint összehasonlítási alapot képez a kezelés monitorizálása során végzett további vizsgálatokhoz. Testüregi lymphomák esetén feltárhat biopsia céljára könnyebben hozzáférhető perifériás nyirokcsomó-érintettség is. Lymphomák esetén a korai terápiás választ felmérő, ún. interim vizsgálatnak kiemelkedő szerepe van, ugyanis jó válasz esetén már az első két-három kezelési ciklust követően komplett metabolikus remisszió következik be. Ennek kiemelkedő negatív prediktív értéke van a hosszú távú prognózis szempontjából, továbbá magában hordozza az egyénre szabott, válaszadaptált kezelés lehetőségét, mellyel elkerülhetők lehetnek a túl-, valamint alulkezelések. Az Európa számos országában gyermekkori Hodgkin-lymphomában végzett Euronet PHL-C1 klinikai vizsgálat keretében például negatív interim PET esetén nem kerül sor sugárkezelésre.

Sarcomák esetében az FDG PET-CT vizsgálat érzékenyen és viszonylag nagy specificitással képes kimutatni az egész testben a csontok és a lágyszövetek



érintettségét is. A high grade sarcomák általában intenzív FDG-metabolizmust mutatnak, ezért a vizsgálat hasznos a diagnózisban, a stagingben, a terápiás válasz lemerésében, recidíva és távoli metasztázisok kimutatásában, a csontmetasztázisok vonatkozásában a Ewing-tumork és rhabdomyosarcoma esetén a csontszcintigráfiánál érzékenyebb. Benignus és malignus folyamatok elkülönítésében a biopsia neminvaszív alternatíváját képezheti az FDG-PET, mert a benignus vagy low grade tumorok egyáltalán nem vagy csak csekély mértékben dúsítják az FDG-t. Heterogén daganatok biopsiája esetén a vizsgálat alkalmas a legaktívabb, a daganat agresszivitását legjobban jellemző terület kijelölésére. Mivel a radiofarmakon-felvétel mértéke arányos a tumor agresszivitásával, a PET-vizsgálatnak jelentős prognosztikai értéke is van. A vizsgálat alkalmas a kezelést követően detektálható terimék szöveti karakterizálására is, ezáltal a recidív vagy reziduális tumorok jól elkülöníthetők a terápia következtében kialakult elváltozásoktól (pl. hegsszövetből).

A **neuroonkológiai gyakorlatban** a glükózmétabolizmust megjelenítő FDG PET során problémát jelent a fiziológiás szürkeállományi dúsulástól való elkülönítés, valamint az, hogy – főleg kezelést követően – álpozitív eredmények is szülehetnek gyulladásos folyamatok következtében. FDG-vel emellett a low grade tumorok hipometabolikusak (aktivitásfelvételük a fehérállományi aktivitást nem haladja meg), a high grade tumorok hipermetabolikusak, az FDG-felvétel a szürkeállományi dúsulást is meghaladhatja. A malignus daganatokban fenálló fokozott aminosav transzportot megjelenítő radiofarmakonok (**¹¹C-metionin, ¹⁸F-fluoro-etil-tirozin: FET**) ezzel szemben normálisan csak csekély mértékben halmozódnak az agyszövetben, a low grade daganatok megjelenítésére is alkalmasak, és gyulladásos folyamatokban kevésbé dúsulnak, ezáltal alkalmasak a viabilis daganatszövet érzékeny kimutatására és a pontos kiterjedés meghatározására. A PET-vizsgálatoknak szerepe van az agydaganatok diagnózisában (malignitás fokának a meghatározása, a sztereotaxiás biopsia helyének kijelölése), a prognózis becslésében (az intenzíven fokozott FDG felvétel rosszabb kimenetelre utal), a kezelési terv felállításában (a daganat pontos kiterjedése megállapítható), a betegség követésében (a kezelés hatásossága a funkcionális változások alapján mérhető, a low grade gliomák anaplasticus transzformációja neminvaszív módon felismerhető). A PET-nek kiemelkedő szerepe van a sebészeti és/vagy irradiációs kezelést követően a reziduális vagy recidív daganatszövet kimutatásában, példá-

ul postirradiációs necrosis és daganatkiújulás elkülönítésében, mivel ilyenkor a többi képalkotó eredménye sokszor bizonytalan.

A szakirodalom az FDG PET-CT további ígéretes eredményeiről a következő daganattípusok esetében számol be: neuroblastoma, Wilms-tumor, Langerhans-sejtes hystiocytosis, csírasejtes tumorok, neurofibromatosis.

A **nem onkológiai indikációk** közül az FDG-vel végzett vizsgálat a gyulladásos folyamatok, így gyulladásos bélbetegség, nagyér-vasculitisek, sarcoidosis, osteomyelitis és az ismeretlen eredetű láz diagnosztikájában alkalmazható haszonnal. A gyógyszeres terápiára rezisztens fokális epilepszia kivizsgálásában a góc lokalizációja az interictalisan végzett FDG PET felvételeken hipometabolikus területként ábrázolódik.

Az FDG-n kívül **további pozitronsugárzó radiofarmakonok** is alkalmazhatók lehetnek a gyermekgyógyászati PET diagnosztikában.

A csontmetabolizmust a csontszcintigráfiához hasonlóan, de érzékenyebben és nagyobb térbeli felbontással megjelenítő **¹⁸F-nátrium-fluorid PET** elsősorban jóindulatú megbetegedések esetében nyújthat diagnosztikus előnyt (pl. különböző etiológiájú hátfájások, osteoid osteoma).

A gamma-kamerás planáris és SPECT-vizsgálatok során elterjedten használatos receptor szcintigráfias radiofarmakonok (^{123/131}I-metaiodobenzilguanidin: MIBG, ¹¹¹In-gyel vagy ^{99m}Tc-mel jelölt szomatosztatinanalógok) pozitronsugárzó radionukliddal jelölt változatai (**¹²⁴I-MIBG, ¹⁸F-MIBG, ⁶⁸Ga-mal jelölt szomatosztatinanalógok**) is rendelkezésre állnak, amelyek az előbbiekhöz képest nagyobb érzékenységgű leképezést tesznek lehetővé. A neuroendokrin daganatok, a neuroblastoma és az agydaganatok diagnosztikájában hasznos továbbá a dopaminszintézist megjelenítő **¹⁸F-fluorodihidroxi-fenilalanin (DOPA)**, mellyel pl. elkülöníthető a neonatalis hyperinsulinismus fokális és diffúz formája. **¹⁸F-fluoro-deoxi-timidinnel (FLT)** a daganatos sejtproliferáció ábrázolható, aminek lymphoma és agydaganatok esetén lehet szerepe.

Fenti radiofarmakonok közül a kézirat írásakor **Magyarországon** rutinszerűen az FDG és a ¹¹C-metionin áll rendelkezésre. Az OEP által finanszírozott indikációk: a neuroonkológiai vizsgálatok mindkét farmakonnal, a gyakoribb gyermekgyógyászati onkológiai betegségek közül a lymphomák FDG PET vizsgálata és az FDG PET vizsgálat az epilepsziás góc lokalizálására.



Irodalom

Uslu L, Donig J, Link M, et al. Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies. J Nucl Med 2015; 56:274-86

Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, et al. Simultaneous whole-body PET/MR imaging in comparison to PET/CT in

pediatric oncology: initial results. Radiology 2014; 273:220-31

Kluge R, Kurch L, Montravers F, Mauz-Körholz C. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. Pediatr Radiol 2013; 43:406-17

Bestic JM1, Peterson JJ, Bancroft LW. Use of FDG PET in staging, restaging, and assessment of therapy response in Ewing sarcoma. Radiographics 2009; 29:1487-500

Kaste SC. PET-CT in children: where is it appropriate? Pediatr Radiol 2011; 41 Suppl 2:509-13.

Útravaló tudnivaló

- A klinikai PET-CT diagnosztikában a leggyakrabban alkalmazott radiofarmakon a fluoro-dezoxi-glükóz (FDG).
- Az FDG PET-CT vizsgálatokra legelterjedtebben onkológiai indikációval kerül sor.
- A gyermekgyógyászati diagnosztikában a PET-MR módszer kiemelkedő szerepe várható, mivel a PET-CT módszerhez képest alacsonyabb sugárterheléssel jár.

Tesztkérdések

1. A PET-CT módszerrel összevetve a PET-MR

- sugárterhelése nem különbözik
- sugárterhelése nagyobb
- sugárterhelése kisebb
- egyáltalán nem jár sugárterheléssel

2. Az epilepsziás góc lokalizálására alkalmas PET radiofarmakon:

- FLT
- SUV
- FDG
- FET

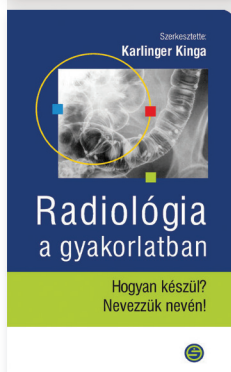
Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: www.gyermekorvostarsasag.hu. A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



Kis Éva

A GYERMEKRADIOLÓGIA ALAPJAI

A könyv célja alapvető gyermekradiológiai ismeretek nyújtása gyermekgyógyász, gyermeksebész, radiológus rezidensek, gyermekgyógyászok, családorvosok számára és mindazoknak, akik mindennapi munkájukban kapcsolatban állnak újszülött, csecsemő, gyermek, serdülő betegekkel. Segítség ad mind a klinikus, mind a radiológus számára a legegyszerűbb és legalkalmasabb vizsgálómódszer kiválasztására az adott klinikai probléma megválaszolásához. A szerkesztő ismert magyar szerzőgárdát toborzott össze. Nyolc társszerző közreműködött a kézirat megírásában. Tülnyomó részük a Semmelweis Egyetemen dolgozik, mások nagy forgalmú kórházak megfelelő képalkotó diagnosztikai osztályát vezetik.



Karlinger Kinga

RADIOLÓGIA A GYAKORLATBAN – Hogyan készül? Nevezzük nevén!

A képalkotó technikák robbanásszerű fejlődése megkívánja, hogy a klinikus partnerek is ismerjék a rendelkezésre álló lehetőségeket. De ezen lehetőségek kihasználásához szükséges, hogy a vizsgálatot kérő orvos tudja, hogy mit is szeretne megtudni, hogyan tegye fel a megfelelő kérdést a radiológusnak és konzultáljon vele a legmegfelelőbb vizsgálómódszer/ algoritmus megválasztásáról, hogyan közölje célirányosan a releváns klinikai adatokat és bocsássa rendelkezésre az addig elkészült vizsgálatok eredményeit. Ez a kis könyv ehhez nyújt segítséget.



E-könyvként is rendelhető!



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

A kiadó könyvei kedvezményes (Legendus) áron megvásárolhatók a Legendus és az EOK könyvesboltokban, illetve megrendelhetők honlapunkról.

Alvási problémák csecsemő- és kisgyermekkorban II.: Altatási és elalvási nehézségek

**Scheuring Noémi dr.¹, Danis Ildikó dr.², Papp Eszter dr.¹,
Németh Tünde dr.³, Szabó László dr.^{1,4}**

¹ Heim Pál Gyermekkorház, Belgyógyászat, Budapest (Főigazgató: Nagy Anikó dr.)

² Bright Future Humán Kutató és Tanácsadó Kft., Göd (Ügyvezető: Kovács György)
Mentálhigiéné Intézet, Semmelweis Egyetem (Igazgató: Pethesné Dávid Beáta dr.)

³ Országos Gyermekegészségügyi Intézet, Budapest (Főigazgató: Mészner Zsófia dr.)

⁴ Családgondozási Módszertani Tanszék, Egészségtudományi Kar, Semmelweis Egyetem
(Dékán: Nagy Zoltán Zsolt dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Scheuring Noémi dr.

1089 Budapest, Üllői út 86

E-posta: nosch@heimpalkorhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: AZ EGÉSZSÉGES UTÓDOKÉRT PROJEKT az első magyar kutatás, amely csecsemők és kisgyermek alvási problémáinak hátterét vizsgálta.

Résztvevők és módszerek: A kutatásba 0–3 éves korú gyermekek családjait (n=1164) vontuk be. Az alvási nehézségekről kérdőívek és szűrővizsgálat során is beszámoltak a szülők.

Eredmények: Több altatási stratégiát azonosítottunk. A minta 51,7%-a hosszas foglalkozás és/vagy a szülők szoros testi közelsége segítségével, 49,3%-a az esti rituálék után önállóan alszik el. Az első csoportban szignifikánsan több az éjszakai ébredések száma.

Következtetések: Az elhúzódtó altatás és a gyakori ébredések az egész család számára stresszteli helyzetek. A szülők támogatón segíthetnek abban, hogy gyermekeik az önmegnyugtató stratégiákat és az önállóan elalvás módjait megtanulhassák.

KULCSSZAVAK Egészséges Utódokért projekt, csecsemő- és kisdedkori alvász problémák, altatási szokások, elalvási nehézségek

Köszönetnyilvánítás

Az EGÉSZSÉGES UTÓDOKÉRT program finanszírozására a Fővárosi Közgyűlés Egészségügyi és Szociálpolitikai Bizottsága 127/2010. (14.27) számú határozatával született támogatási szerződés. Az adatfelvétel után az elemzéseket a Szundi Alvászavaros Gyermekekért Közhasznú Alapítvány, a Heim Pál Gyermekkorház Fejlesztéséért Alapítvány, valamint az Electrooxygen Kft. támogatta. Szeretnénk köszönetünket kifejezni minden résztvevő családnak, kórházi kollégának és szakmai partnernek (kiemelten az MTA Természettudományi Kutatóközpont Kognitív Ideg tudományi és Pszichológiai Intézet munkatársainak, Gervai Juditnak és munkacsoportjának), akik támogatása nélkül a program nem valósulhatott volna meg.

Bevezetés

Az alvás-ébrenlét ciklus alakulását az első 3 évben a kapcsolati tényezők nagymértékben befolyásolják. Az alvásból ébrenlétbe és az ébrenlétből alvásba történő átmeneti állapotok szabályozásában a homeosztatisztikus, vegetatív folyamatok mellett szociális-érzelmi folyamatok is szerepet játszanak (1-3). A sikeres alváshoz fontos a csecsemő/kisgyermek fejlődési szintjének figyelembe vétele, a megfelelő külső (alvás helye, levegő hőmérséklete, megfelelő ruházat) és belső feltételek (éhség, szomjúság, fájdalom stb. csillapításának) megteremtése, a gondozó szenzitív támogatása (szokások, rituálék), valamint a gyermek életkori és egyedi szükségleteire, pszichológiai folyamataira (sze-

paráció, újratálalkozás, biztonság, szorongás, félelem átélése) válaszoló testi és érzelmi közelség biztosítása (4). A nyugodt (el)alvás kölcsönös tanulási folyamat eredménye: a gyermek belső feszültséget okozó érzeteit, érzelmeit először a szülővel együtt tudja szabályozni, majd fokozatosan képessé válik az érzelmek és a különböző belső állapotok önálló szabályozására is. Az alvással és elalvással kapcsolatos érzelmi állapot közös és önálló regulációja szoros kölcsönhatásban van egymással. Az alvás körüli szülő-gyermek interakciók sorozatos „sikertelensége” regulációs alvászavarok kialakulását eredményezheti (1-3).

A nagyobb felmérések tükrében (2) az alvási problémák számítanak az egyik leggyakrabban rendeltetésre hozott szülői panasznak. E panaszok két na-



gyobb csoportra oszthatók: éjszakai felébredések és elalvási nehézségek, amelyek gyakran össze is függenek. Az éjszakai ébredésekről korábbi cikkünkben (5) már ejtettünk szót. A lefekvés idején történő nehézségek (szülőktől való elválás és elalvás) hat hónapos kortól kifejezettek, majd idővel csökkenő tendenciát mutatnak. Csecsemőkorban az esti lefekvéshez kapcsolódó viselkedési problémák leginkább sírásban és fizikai nyugtalanságban fejeződnek ki, később a lefekvés hosszú elhúzása, megtagadása akár sírással, opponáló viselkedéssel, akár sorozatos kérések, igények kifejezésével, nem ritkán merev rituálékkal jelentkezik (6). Ezek a viselkedési problémák tartósak és ellenállóak lehetnek, mindez pedig nagy stresszt jelenthet a szülők számára (7).

A szülők által használt különböző álomba ringató stratégiák gyakorisága az első 3 évben átlagosan 15–20% (8). Egy 2008-as amerikai web-alapú kutatásban több, mint 5000 3 év alatti gyermek szüleit kérdezték meg gyermekeik alvási szokásairól és az esti altatási stratégiákról. Eredményeik szerint az életkor előrehaladtával egyre kisebb arányban szerepel altatási stratégiaként a szoptatás, a cumisüveggel altatás, a tartás, a ringatás, ezzel párhuzamosan pedig egyre gyakoribb a gyermek saját ágyába tétele és önálló elalvása. A sírni hagyás és a saját ágyban maradás mellett a verbális megnyugtató aránya is nő az életkorral, míg egyéb stratégiák: pl. a szülők ágyába helyezés, TV nézés nem változik az idővel (9).

Egyéves korban már a gyerekek kb. 60-70%-át tesszük éber állapotban a kiságyba (9, 10), ez lehetőséget teremt a kisgyerekeknek, hogy szenzitív szülői segítséggel megtanuljanak egyedül elaludni. A kutatások szerint az éjszakai felébredéseket követő elalvási nehézségek gyakran az esti lefekvés körüli problémákat ismétlik. A gyermek ugyanazokat az elaltató stratégiákat igényli az újraalváshoz, mint amit az esti lefekvésnél tapasztal (2, 3, 5, 10). Az amerikai kutatások szerint egy éves kor után a szeparációs szorongás és a lefekvés megtagadása, az elalvásnak való ellenállás aránya kb. 5-10%. A szeparációs szorongás gyakran nemcsak a gyerekekben, hanem szüleikben is kialakul, kölcsönösen erősítve a problematikus elválást. E tünetek hátterében gyakran a családi interakciókra fordítható kevés idő, anyai depressziót, szorongást, alacsony házastársi elégedettséget, házastársi konfliktusokat, magas családi stresszt találunk a kutatók (11).

A különböző alvási nehézségek hátteréről kiterjedt kutatások folynak. Mind biológiai- medikális, mind pszichoszociális és kulturális tényezők befolyásolják, hogy egy-egy családban jelentkeznek-e a csecsemőkor alvászavarok. A kisgyermekkori alvászavar a gyermekgyógyászat fontos kérdése, hiszen amennyiben egy gyermeknél krónikus elalvási/átalvási nehézségek állnak fenn, az kihathat a nap-

közbeni viselkedésére, teljesítményére és jóllétére, valamint az egész család működésére is.

Az Egészséges Utódokért projektben módunk nyílt több, mint 1000 3 év alatti gyermek szüleit kikérdezni gyermekeik elalvási szokásairól.

Betegek és módszerek

Az Egészséges utódokért projektben 0-3 éves gyermekeket nevelő családokat választottunk célcsoportnak. A 2010-ben indított Egészséges utódokért projekt céljáról és indokoltságáról, részletes kutatás-módszertani háttéréről, a kutatás felépítéséről, a használt eszközökről, és a mintánk általános sajátosságairól részletesen olvashatnak korábbi tanulmányunkban (12). A kutatásban egyrészt a Heim Pál Gyermekkórház Belgyógyászati, Alvásdiagnosztikai és Neurológiai Osztályait (ambuláns vagy osztályos kivizsgálás, kezelés során) látogató családok (n=580), másrészt a kórház vonzáskörzetében és más budapesti kerületekben vagy Pest megyei településeken dolgozó védőnők és házi gyermekorvosok segítségével megszólított családok (n=584) töltötték ki kérdőívünket. Összesen tehát 1164 kisgyermek szüleitől kaptunk beszámolókat (csak anya 811 esetben, csak apa 31 esetben, mindkét szülő 322 esetben).

Az anyai minta (n=1133) részletes demográfiai mutatóit korábbi alvásmintázatokkal foglalkozó cikkünkben (13) mutattuk be. Mintánkban bár többségében vannak a legalább középfokú végzettségű, középosztálybeli szülők, akiknek életkörülményeik legalább „átlagosnak” mondhatók, a célzott életkori mintaválasztás mellett mind társadalmi-gazdasági státusban, mind a lakókörnyezet és az anyagi javak tekintetében megfelelő sokszínűség mutatkozik a mintán belül, amely a későbbi összefüggéselemzések komplexitását biztosítja.

Mérőeszközök és eljárás

Saját szerkesztésű kérdőívünkben (12, 14) a korábban beszámolt általános alvási szokások (13) és éjszakai ébredések (5) mellett megkérdeztük, hogyan altatják gyermekeiket és a szülők mennyire érzik megterhelőnek az esti altatást.

Statisztikai elemzés

Elemzéseinkben a gyakori ferde eloszlások miatt nem-paraméteres statisztikai módszereket használtunk: Spearman-korrelációt (ρ , p), Mann-Whitney-próbát (Z, p), Kruskal-Wallis-tesztet (χ^2 (df), p). Az átlagok különbségeit ugyanakkor paraméteres Post Hoc tesztekkel is ellenőriztük. Az



egyek kérdésekre adott válaszok számának változatossága miatt az ábrákon mindig feltüntetjük, hogy egy adott kérdésre hány érvényes válasz érkezett.

Eredmények

Altatási stratégiák kódolása

Kérdőívünkben eredetileg 4 esti altatási kategóriára kérdeztünk rá (egyedül cumisüveggel; mese, simogatás, rövid beszélgetés után könnyen; hosszas foglalkozás után nehezen; együtt kell maradni vele az ágyban), illetve egyéb válaszadási lehetőséget is biztosítottunk, amellyel a minta jelentős része élt is. Így újrakódoltuk a teljes minta válaszait és egy részletes kódrendszert állítottuk fel. Az egyes kategóriákat a vezető viselkedés határozta meg, de a gyermek emellett mutatható egyéb viselkedésformákat is. A nagyon részletes kódokat (16 kategóriát) ezután 9 nagyobb kategóriába csoportosítottuk (1. táblázat).

Altatási szokások

A gyermekek elaltatása a minta 51,7%-ánál hosszas foglalkozást és/vagy szoros testi kontaktust igényel; ölben ringatás, szoptatás, egymás mellett fekvés, simogatás, kéz-, ujjfogás stb. (1. ábra: a szülői segítséggel történő altatási kategóriák pirossal jelölve). Ugyanakkor a családok többsége számára nem jelent jelentős nehézséget az esti altatás, mivel ez az anyák kb. 9%-át terheli csak meg jelentősen. Nem találtunk különbséget az altatás során

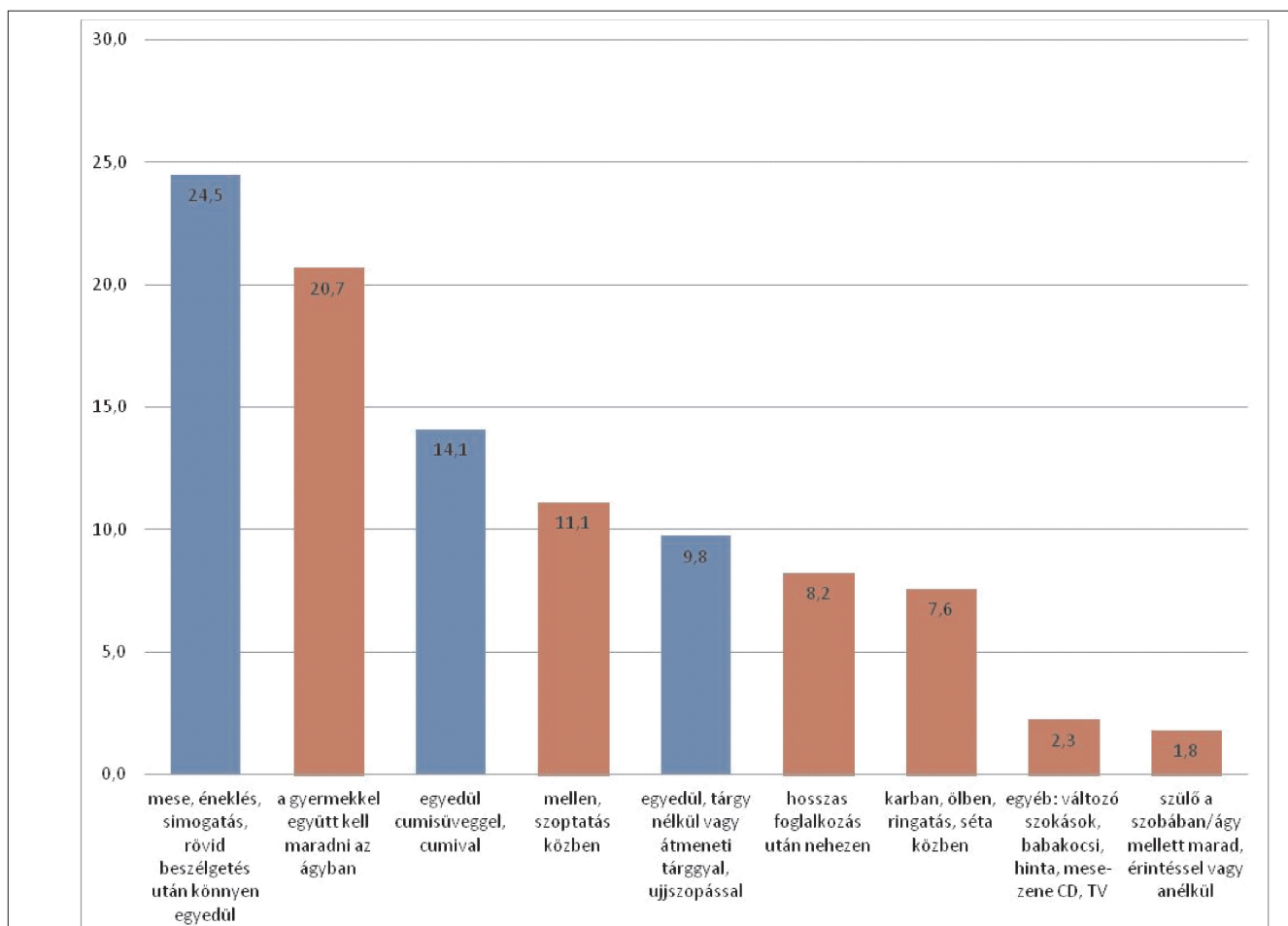
jelentkező megterhelés mértékében aszerint, hogy milyen nemű és életkorú a gyermek.

A kisgyermekek nagy részét két jelentősebb módszerrel altatják (1. ábra). Az esetek közel egynegyedében (24,5%) esti rituálé (mese, éneklés, simogatás, beszélgetés) után egyedül alszanak el a gyerekek, míg az esetek egyötödében (20,7%) együtt kell maradni az ágyban a gyermek elalvásáig. Kisebb százalékban számolnak be a szülők arról, hogy a gyerekek egyedül cumisüveggel vagy cumival (14,1%), szoptatás közben (11,1%), egyedül valamilyen tárggyal vagy anélkül, illetve ujjszopással (9,8%), hosszadalmas foglalkozás után nehezen (8,2%), karban, ölben ringatva (7,6%), más bevett szokások segítségével (2,3%), illetve a szülő szobában való jelenléte mellett (1,8%) alszanak el. Két nagyobb csoportra bonthatjuk a stratégiákat: az inkább szülői segítséggel elalvó gyerekek és az inkább saját önmegnyugtató stratégiával elalvó gyerekek csoportjaira (1. ábra).

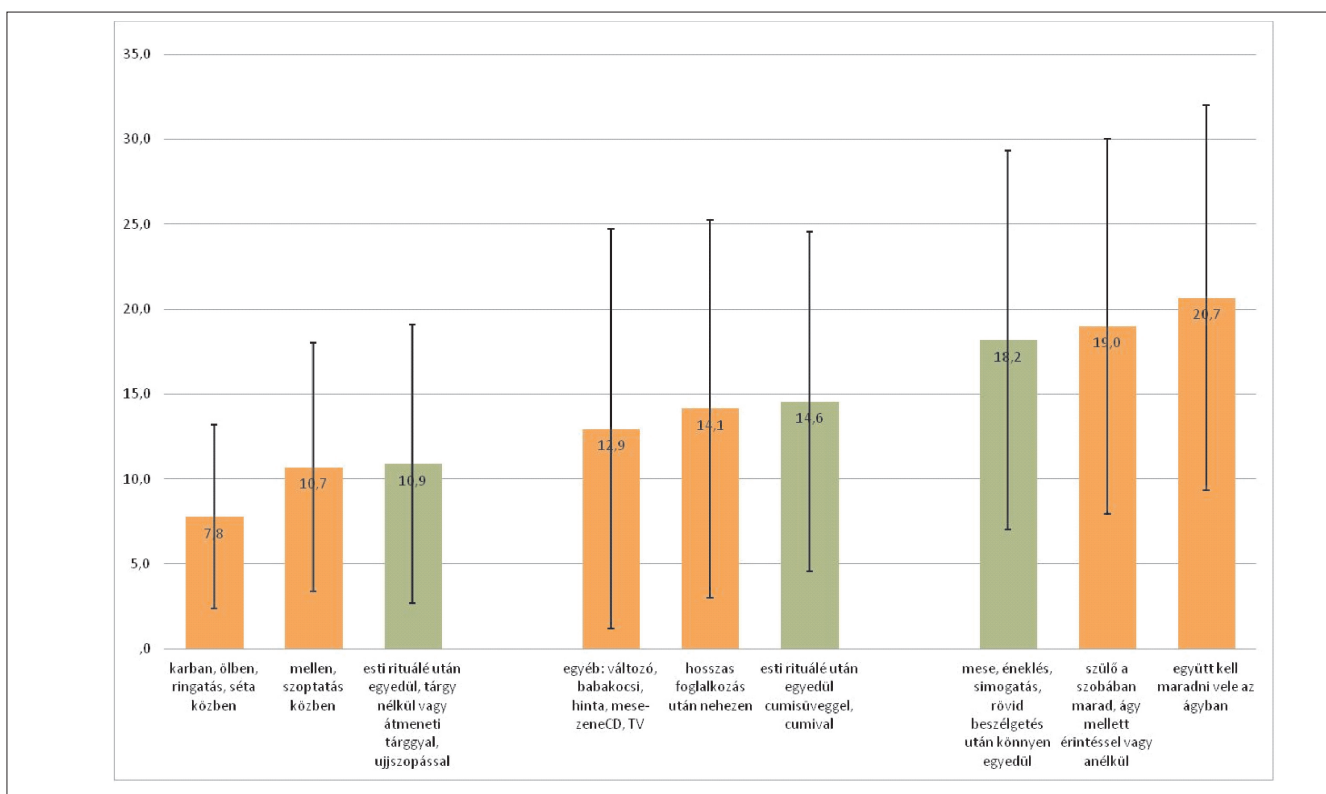
Bár az elemszámok változatossága és a nagy életkori szórások miatt nem minden altatási stratégia között találunk szignifikáns különbséget, érdemes közölni a gyermekek életkorával párhuzamosan változó stratégiák sorrendjét (2. ábra). A különböző stratégiákat használó családok gyermekeinek életkori átlaga mutatja, hogy mintánkban az egyes stratégiákkal milyen sorrendben találkozunk leginkább. Mindegyik lépcsőfoknál megfigyelhetjük két nagyobb csoport (szülői segítséggel vs. önállóan elalvók) előfordulását. A 2. ábra az egyes stratégiák használatának életkori átlagait és szórásait mutatja. Látható, hogy a szórások nagyok, egy-egy stratégiát nagyon különböző életkorokban használnak a családok. Keresztátlák szerint ($\chi^2(8)=135,26$,

1. táblázat: Altatási stratégiák csecsemő- és kisgyermekkorban

1.	1. Egyedül cumisüveggel, cumival (esetleg mellette átmeneti tárgy is)
2.	2. Mese, éneklés, simogatás, rövid beszélgetés után egyedül könnyen
3.	3. Hosszas foglalkozás után nehezen (ebben benne lehet mindenféle stratégia, csak hosszan és a gyermek nehezen nyugtatható meg, altatható el)
4.	4. Együtt kell maradni a gyermekkel az ágyban (ebben előtte benne lehet bármilyen stratégia, de a végén az ágyban kell maradnia a szülőnek) 5. Szülő testén fekve 6. Szülővel egy ágyban alszanak (el)
5.	7. Egyedül, minden segítség nélkül 8. Egyedül állatkával, babával, párnával, takaróval, vagyis átmeneti tárggyal 9. Saját ujját szopva (mellette lehet átmeneti tárgy is) 10. Esti rituálé után egyedül, de nehezen (kis segítség lehet: kézfogás, simogatás)
6.	11. Mellen, szoptatás közben
7.	12. Karban, ölben, ringatás, séta közben
8.	13. Szülő a szobában marad, ágy mellett, de nem fekszik a gyermek mellett 14. A gyermek elalvásig fogja a szülő kezét, ujját, vagy a szülő simogatja a gyermeket
9.	15. Babakocsiban, hintában 16. Mese-, zenehallgatás (CD, DVD) közben vagy zenélő forgóval az ágyban



1. ábra: Esti altatási szokások az anyai beszámolók szerint (%; n=1107). Önálló (kék), illetve hosszas foglalkozást és/vagy testi kontaktust igénylő (piros) elalvási szokások



2. ábra: Az altatási stratégiák időbeli sorrendje a gyermekek életkorának (hónap) átlagai szerint (n=1107). Önálló (zöld), illetve hosszas foglalkozást és/vagy testi kontaktust igénylő (narancs) elalvási szokások



$p < 0,001$, $\Phi = 0,35$) nagy életkori bontásban igazolódik, hogy a csecsemőknél (0-18. hó) az elvárhatónál többen alszanak a 2. ábra első három stratégiájával, míg a kisdedek (19-36. hó) az ábra utolsó három stratégiájával. A második három stratégia esetében közel azonos gyakorisággal találkozunk a csecsemőknél és a kisdedeknél.

A 3. ábrán részletesen bemutatjuk az egyes stratégiák időbeli lefutását a vizsgált korcsoportok szerint. Az első hat hónapban a két leggyakoribb stratégia a megszokott esti rituálé utáni könnyű, egyedül elalvás és a cumival, cumisüveggel való elalvás. A cumisüveges elalvásnak 1 és 2,5 éves kor között van csúcsa, aztán a harmadik év végére lecsökken a gyakorisága. A szoptatás közbeni alvás a 6-12 hónapos gyerekek esetében a leggyakoribb, ezek után egyre kevesebbszer fordul elő. A karban, ringatással altatás radikálisan csökken az életkorral és vélhetőleg a gyermek súlyával. Nagyon érdekes, hogy a 2. évtől egyértelműen két stratégia lesz a leggyakoribb: a családi rituálék utáni könnyű elalvás és az, hogy a szülőnek az ágyban kell maradni a gyermekkel. Az átmeneti tárggyal, ujjszopással alvó gyerekek száma az életkorral csökkenő ten-

denciát mutat. Végig alacsony gyakoriságú az a stratégia, amikor a szülő nem fekszik be a gyermek mellé, csak az ágy mellett marad, bár ez a 3. évben kis emelkedést mutat. A kiscsecsemőkor után a hosszas foglalkozás után nehezen elalvó gyerekek csoportja nagyjából azonos gyakoriságú az életkori csoportokban, enyhe emelkedést mutatva a harmadik év végén.

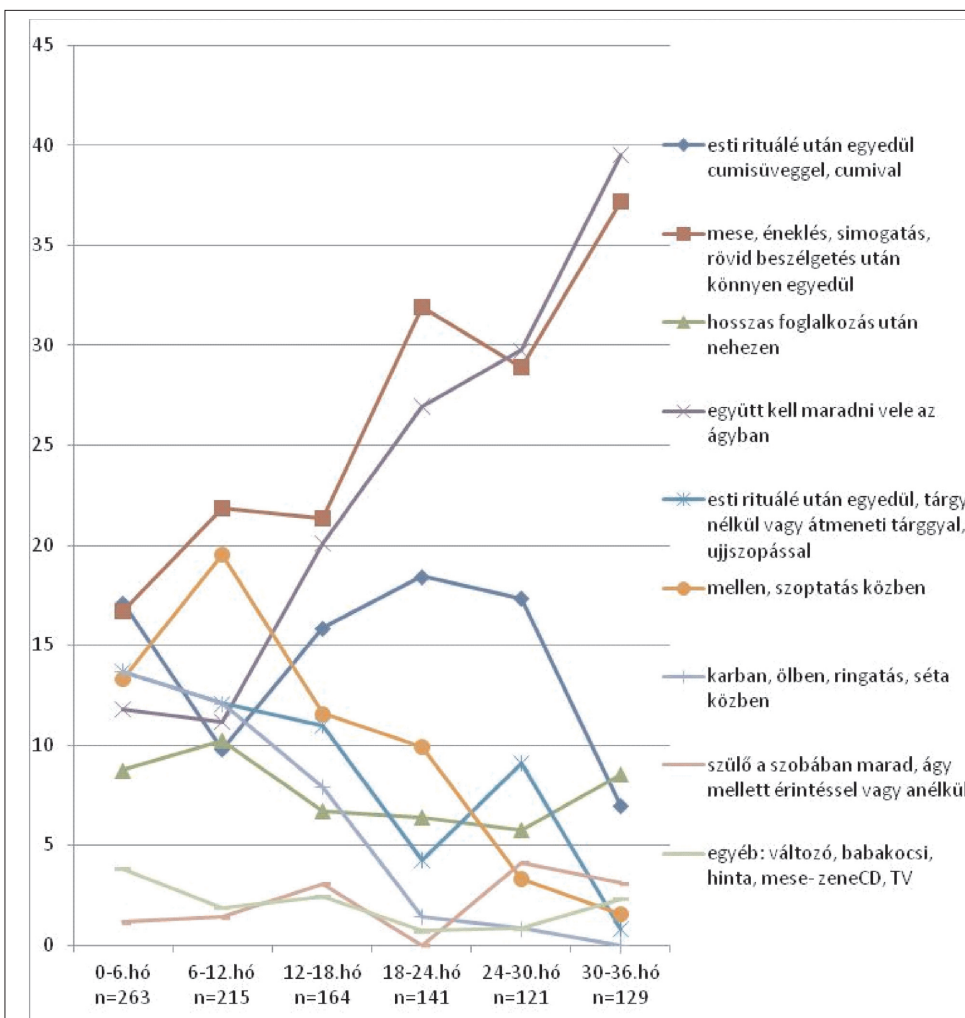
A Kruskal–Wallis-tesztben az altatási stratégiák között szignifikáns különbségeket találtunk az anyák életkora ($\chi^2(8) = 16,28$, $p = 0,039$) szerint. Games–Howel post hoc ellenőrzés során két stratégia között mutatkozott szignifikáns eltérés: a mellen, szoptatás közben altató anyák némileg idősebbek ($32,94 \pm 4,50$), míg az esti rituálé után egyedül cumival vagy cumisüveggel elalvó gyermekek anyái valamivel fiatalabbak ($30,97 \pm 5,08$). Más anya életkorával összefüggő különbséget nem mutathattunk ki.

Kereszt táblakon mutatkozó eredmények alapján az anyák végzettsége szerint ($\chi^2(8) = 39,19$, $p < 0,001$, $\Phi = 0,19$) a legfeljebb középfokú iskolázottságú anyáknál az elvárhatónál több esetben történik a cumis, cumisüveges altatás és az, hogy

ágyban maradnak a gyermekkel, míg a felsőfokú végzettségűeknél az esti rituálé, mese, éneklés után egyedül altatás átmeneti tárggyal, ujjszopással, vagy anélkül gyakoribb az elvárhatónál.

Altatás és éjszakai ébredések

Az elalvási és átalvási problémák nem függetlenek egymástól. Az anyák beszámolóiban az elaltatási nehézségek miatt kifejezett érzelmi megterhelés összefüggött az éjszakai ébredések számával ($\text{Rho} = 0,32$, $p < 0,001$), valamint az éjszakai ébredések okozta megterhelés mértékével ($\text{Rho} = 0,47$, $p < 0,001$). A Mann–Whitney-próba ($Z = -9,23$, $p < 0,001$) szerint az éjszakai ébredések száma szignifikánsan több azoknál a gyerekeknél, akik hosszas foglalkozás után vagy szoros testi kontaktus segítségével alszanak el. Legtöbbször azok ébrednek



3. ábra: Egyes stratégiák időbeli lefutása a korcsoportokban (%)



éjjel, akiket hosszas foglalkozás után nehezen altatnak el ($2,76 \pm 1,99$ alkalommal), illetve akik szoptatás közben ($2,34 \pm 1,89$) vagy karban ringatva ($2,15 \pm 1,83$) alszanak el. Mind az éjszakai ébredésekből, mind az altatásból adódó megterhelés hasonló képet mutat ($Z = -6,32$ és $-12,21$, $p < 0,001$): a hosszasan vagy testi kontaktussal elalvó gyerekek szülei megterheltebbek, mint az egyedül elalvók szülei. Ezen belül a "hosszas foglalkozás után nehezen elalvó" gyerekek szülei mutatják a legmagasabb megterheltség értékeket mind az éjszaka ($3,49 \pm 1,20$), mind pedig az altatás ($3,41 \pm 0,96$) miatt.

Szülők közötti egyetértés

Vizsgálatunkban 322 szülőpár töltötte ki kérdőívünket. Az anyai és apai megítélés közötti korrelációk hozzájárulnak annak megítéléséhez, mennyire lát(tat)ják objektíven gyermekeiket a szülők. A szülők megítélésében jelentősen korreláltak az altatás okozta megterhelés mértékei ($Rho = 0,6$, $p < 0,001$). Szignifikáns átlagkülönbséget nem találtunk a szülők megítélése között.

Alvási zavarok gyanújelei a szülői önbeszámolókból

A 2. táblázatban összefoglaltuk azokat az arányszámokat, amelyek a megterheléssel kapcsolatos

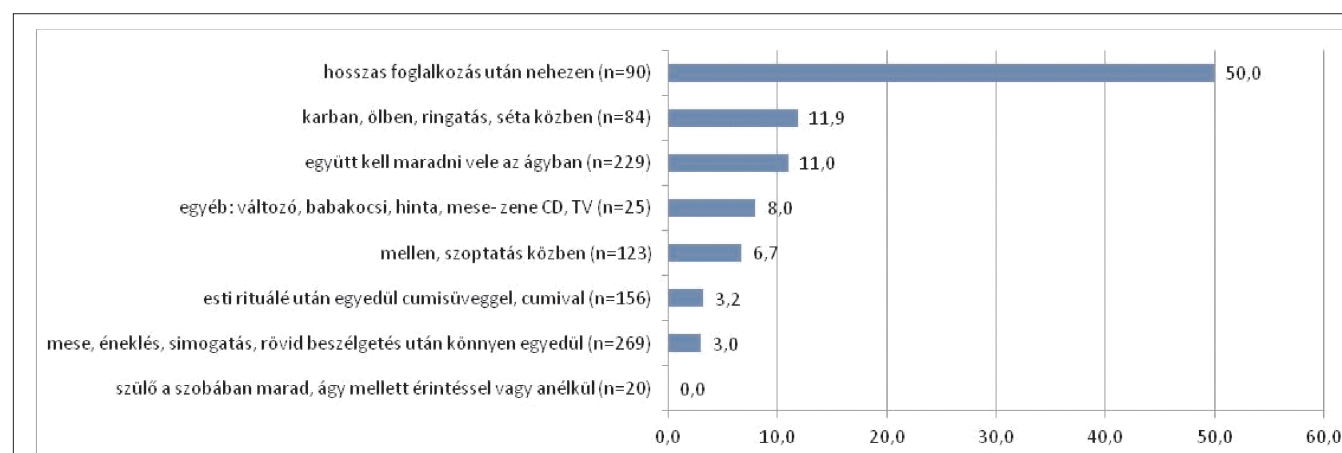
kérdésre adott válaszok szélsőértékeit és a legproblemásabbnak tűnő stratégia gyakoriságát mutatják. A szűrővizsgálatokra egyértelműen több problémával kerültek a családok (altatás megterhelő volta $Z = -3,33$, $p = 0,001$, $1,82 \pm 1,04$ vs. $2,16 \pm 1,24$). Az altatási stratégiák között találtunk némi különbséget ($\chi^2(8) = 17,15$, $p = 0,029$, $Phi = 0,12$) aszerint, hogy egy család jelentkezett-e szűrővizsgálatra vagy sem. A legjelentősebb különbség a hosszas foglalkozás után nehezen kategóriában volt: az elméletileg elvárhatónál többen (közel kétszer annyian) jelölték azok, akik szűrővizsgálatra is jelentkeztek. A 4. ábrán bemutatjuk azoknak a szülőknek a gyakoriságát, akik jelentős megterhelésről számoltak be az altatásokkal kapcsolatban. Itt magasan kiemelkedik a hosszas foglalkozás után nehezen kategória, ahol a magas stresszt átélők aránya 50% volt.

Következtetések

Az irodalom szerint (7) az altatási problémák jelentős stresszt jelenthetnek a szülők számára. Mintánkban a szülők 8–9%-a számol be arról, hogy az altatás jelentős stresszt jelent számára, azonban azok között, akiknek gyermekeik hosszas foglalkozás után is nehezen alszanak el, 50% az aránya a jelentősen megterhelt anyáknak.

2. táblázat: Altatási nehézségek gyakorisága mintánkban

	Kérdőívvel rendelkező teljes minta (n=1164, ebből anyák n=1133)	Szűrővizsgálaton részt vett (n=183)	Szűrővizsgálaton nem vett részt (n=981)
Hogyan alszik el gyermeke? (hosszas foglalkozás után nehezen)	anyák (n=1105) 8,9% apák (n=331) 11,8%	anyák (n=177) 14,7% apák (n=95) 18,9%	anyák (n=928) 7,8% apák (n=236) 8,9%
Mennyire terheli meg Önt gyermeke elaltatása? (1-5 skála 4-5 értékei)	anyák (n=1115) 9,3% apák (n=341) 8,5%	anyák (n=178) 14,6% apák (n=96) 12,5%	anyák (n=937) 8,3% apák (n=245) 6,9%



4. ábra: Azon szülők %-os aránya, akik jelentős mértékű megterhelést élnek át az altatások alkalmával



A kutatások szerint a szülők által használt különböző álomba ringató stratégiák gyakorisága az első 3 évben átlagosan 15–20% (8). Vizsgálatunkban azoknak a stratégiáknak az aránya, ahol a szülő jelenléte vagy szoros testi kontaktusa szükséges a gyermek elalvásához 51,7%. Ez legalább 2-3-szorosa az említett arálynak. Egy több ezer fős web-alapú kutatásban (9) kimutatták, hogy az életkor előrehaladtával egyre kisebb arányban szerepel a szoptatás, a cumisüveggel altatás, a tartás, a ringatás, viszont egyre gyakoribb a gyermek saját ágyába tétele és önálló elalvása, a sírni hagyás és a saját ágyban maradás mellett a verbális megnyugtató. Mintánkban a szoptatás és a tartás-ringatás szintén radikálisan csökken, azonban a cumisüveges szoptatás egészen 2,5 éves korig emelkedő, majd stagnáló gyakoriságot mutat és csak a harma-

dik év végére csökken le. Az önálló elalvás gyakorisága valóban meredeken növekszik az életkorral, ám meglepetésszerűen ez szinte párhuzamos a gyermekkel való egy ágyban alvás gyakoriságával, amely az amerikai vizsgálatnak ellentmond.

A szakirodalom (2, 3, 5, 10) és nagymintás kutatásunk adatai egybehangzóak abban a tekintetben, hogy az esti elaltatási nehézségek szignifikánsan összefüggnek az éjszakai ébredések számával. A hosszú esti altatási szokások és a gyakori éjjeli ébredések mind a gyerekek, mind a szülők számára kimerítő és stresszteli helyzetek. Az érzékeny szülői segítség támogatása abban, hogy a gyerekek saját önmegnyugtató stratégiáik sikerét és az önálló elalvás képességét megtapasztalják fontos téma a házi gyermekorvosok, védőnők és más csecsemőkkel és szüleikkel foglalkozó szakmák számára.

Summary

Sleeping problems in early childhood II.: Bedtime difficulties

Noémi Scheuring MD et al, in Heim Pal Child Hospital

Aim: The 'FOR HEALTHY OFFSPRING' Project was the first Hungarian research examining the background of early childhood sleep difficulties.

Patients and Methods: Data were gathered from 1164 families with 0-3-year-old infants and toddlers. Parents answered in detailed questionnaires and at medical examinations about sleeping problems of their children.

Results: Different evening strategies were found. 51,7% of the sample needs long evening routines and/or close body contact to fall asleep, 49,3% of them fall asleep alone after evening family rituals. The number of nightwakes was significantly higher in the first group.

Discussion: Long evening routines to put the infants down to sleep and frequent nightwakes are stressful for the whole family. Parents can supportively help for infants to find self-soothing strategies and learn ways of falling asleep alone.

KEYWORDS For Healthy Offspring project, sleeping problems in infancy and toddlerhood, bedtime problems

Irodalom

- Hédervári Heller É. A szülő-csecsemő konzultáció és terápia. A viselkedés-szabályozás zavarai csecsemő- és kisgyermekkorban. Budapest: Animula; 2008.
- Anders T, Goodlin-Jones B, Sadeh A. Sleep disorders. In: Zeanah Jr CH, editor. Handbook of Infant Mental Health. 2nd ed. New York – London: The Guilford Press, 2000. P. 326–338.
- Schieche M, Rupprecht C, Papousek M. Sleep disorders: current results and clinical experience. In: Papousek M. et al, editors. Disorders of Behavioral and Emotional Regulation in the First Years of Life: Early Risk and Intervention in the Developing Parent-infant Relationship. Washington, DC: Zero to Three, 2008. P. 117–141.
- Németh T. Az egészséges gyermek szükségletei (VII. fejezet). In: Darvay S, Tigyi Z. (szerk) Egészségfejlesztés. ELTE Tanító- és Óvóképző Kar Csecsemő- és kisgyermeknevelő szak jegyzete. 2015. Megjelenés előtt.
- Scheuring N, Danis I, Papp E, et al. Alvási problémák csecsemő- és kisgyermekkorban I.: Éjszakai ébredések. Gyermekgyógyászat, 2015; 3:149-154.
- France KG, Blampied NM. Services and programs proven to be effective in managing pediatric sleep disturbances and disorders and their impact on the social and emotional development of young children. In: Tremblay RE et al, editors. Encyclopedia on early childhood development [online] Montreal, Quebec: Centre for Excellence for Early Childhood Development, 2004. PP. 1–8.
- Mindell JA, Moline ML, Zandell SM, Brown LW, Fry JM. Pediatrics and sleep disorders: Training and practice. Pediatrics 1994; 94(2): 194-200.
- Mindell JA. Sleep disorders in children. Health Psych 1993; 12: 151-162.
- Sadeh A, Mindell JA, Luedtke K, Wiegand B. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. J Sleep Res 2009; 18(1): 60–73.
- Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: Validation and findings for an Internet sample. Pediatrics 2004; 113: E570-E577.
- Durand VM, Mindell JA. Behavioral treatment of multiple childhood sleep disorders: Effects on child and family. Behavior Modification 1990; 14: 37-49.
- Scheuring N, Danis I, Németh T, et al. Az Egészséges utódokért projekt 2010-2011. A koragyermekkorú regulációs zavarok vizsgálata céljából indított első hazai szűrőprogram kutatás-módszertani háttere. Gyermekgyógyászat 2012; 63(6): 320-325. (A teljes cikk online változata (p.1-15) elérhető a folyóirat honlapján.)
- Scheuring N, Danis I, Papp E, et al. Alvási szokások csecsemő- és kisgyermekkorban. Gyermekgyógyászat, 2014. 3:108-113.
- Scheuring N, Danis I, Gervai J. „Egészséges Utódokért” Kérdőív-csomagok. Kézirat. Budapest: 2010.



Útravaló tudnivaló

- Az altatási problémák jelentős stresszt jelentenek a szülők számára. Az esti elaltatási nehézségek szignifikánsan összefüggnek az éjszakai ébredések számával. A hosszú esti altatási szokások és a gyakori éjjeli ébredések mind a gyerekek, mind a szülők számára kimerítő és stresszteli helyzetek.

Tesztkérdések

1. A gyermekek hány %-a igényel segítséget az esti elalváshoz?

- 10
- 25
- 50
- 75
- 100

2. Melyik állítás igaz?

- Aki este könnyen alszik el, az éjszaka többször felébred.
- Aki este nehezen alszik el, az éjszakát jobban végigalussza.
- Aki este nehezen alszik el, az éjszaka többször felébred.
- Nincs összefüggés az esti elalvási nehézség és az éjszakai felébredés között.

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

Gratulálunk!

Dr. György Ilona tanárnőt, a Debreceni Gyermekgyógyászati Klinika gyermekneurológusát a European Paediatric Neurology Society tiszteletbeli tagjává választotta.

György Ilona tanárnő több évtizedes kiemelkedő szakmai munkájáért kapta a magas elismerést a Magyar Gyermekneurológiai Társaság előterjesztése alapján. A díj átadására Bécsben került sor az EPNS ezévi kongresszusán. Büszkéek vagyunk, hogy György Ilona tanárnő személyén és munkásságán keresztül a magyar gyermekneurológia is megtisztelő elismerésben részesült. A sok-sok tanítvány, kolléga és a Társaság nevében tisztelettel és szeretettel gratulálunk!

dr. Hollódy Katalin
a Magyar Gyermekneurológiai Társaság
elnöke

Az EPNS tiszteletbeli tagjai az alábbi honlapon tekinthetők meg:
<http://www.epns.jmre.es/honorary-members/>



dr. György Ilona és Prof. Lieven Lagae a European Paediatric Neurology Society elnöke



A képen balról jobbra: Prof. Lieven Lagae az EPNS elnöke, Eugen Bolthausen, György Ilona, Ovar Eeg-Olofsson, John Stevenson, Gunther Bernert az EPNS bécsi kongresszus fő szervezője



A magzati súly és placentatérfogot arányának ultrahangos vizsgálata cukorbetegséggel szövődött terhességekben

Surányi Andrea dr., Molnár András dr., Németh Gábor dr., Pál Attila dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged
(Intézetvezető: Pál Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Surányi Andrea dr.

Szegedi Tudományegyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

6725 Szeged, Semmelweis utca 1.

E-posta: gaspar-suranyi.andrea@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: A magzati súly és lepényi térfogat arányának vizsgálata a terhességi cukorbetegséggel terhelt várandósság második trimeszterében.

Betegek és módszerek: A diabeteses terhesek csoportját 75 fő terhességi cukorbetegséggel (GDM), illetve 74 fő 1-es típusú cukorbetegséggel (T1DM) rendelkező páciens alkotta. A kontrollcsoport 151 egészséges terhesből állt. A terhességekben háromdimenziós ultrahangtechnikával vizsgáltuk meg a méhlepény térfogatát, illetve kétdimenziós ultrahangtechnikával határoztuk meg a becsült magzati súlyt (EFW).

Eredmények: A terhességi korra specifikus becsült magzati súly és a méhlepény térfogatának hányadosa (PR) szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt a diabeteses terhességekben ($PR_{GDM}: 5,5 \pm 1,67$ gramm/cm³, $PR_{T1DM}: 4,56 \pm 3,2$ gramm/cm³) mint a kontrollcsoportban ($PR_Q: 3,83 \pm 0,86$ gramm/cm³).

Következtetések: Kimutathatóan már a második trimeszterben megemelkedik a magzati súly, illetve a méhlepény térfogatának aránya a diabetesszel szövődött terhességekben.

KULCSSZAVAK háromdimenziós ultrahang, magzati súly, placentatérfogot, terhességi cukorbetegség

Bevezetés

A placenta fejlődése jelentősen befolyásolja a magzati növekedést, hiszen a méhlepény tömege szoros összefüggést mutat a magzati, illetőleg az újszülöttkori súllyal (1-3). A placenta térfogatának mérése a legáltalánosabb módja a magzati fejlődés jellemzésének, mely karakterisztikusan jellemzi a placentafejlődés különböző eltéréseit. A diabeteses állapot nagymértékben kihat a fejlődő placenta mikrovaskularizációjára, amely a terminális villusok méretnövekedéséhez és kevesebb érelágazódás kialakulásához vezet 1-es típusú cukorbetegségben (T1DM) (4, 5), illetve terhességi diabetes mellitus (GDM) esetén. A krónikus hypoxia miatt degeneratív károsodások is kialakulnak a glykaemiás kontroll által definiált klinikai állapottól függetlenül (5).

A GDM és T1DM prevalenciája az elmúlt évtizedben megemelkedett. T1DM a terhességek 0,5%-

ában fordul elő (1), míg GDM azok 8,7%-ában van jelen (7). Jól megalapozott az az állítás, hogy a nagy születési súly (large for gestational age) és a nagyobb lepényi tömeg kapcsolatban áll az anyai cukorbetegséggel (1, 8), ám egy nemrégiben publikált tanulmány szerint a méhlepény súlya és a születési súly aránya szintén magasabb a cukorbetegségben szenvedő terhes nőknél, és ez a terhesség végén eléri a a normálérték kétszeres arányát (1) [szemben az 1:6-1:7 (lepény: újszülött) normál aránnyal]. A születési súlyhoz viszonyítottan nagyobb méretű placenta kedvezőtlen perinatalis kimenetellel társulhat (1, 2), jóllehet az még nem tisztázott, hogy ez az aránytalanság mikor jelenik meg a diabetesszel súlyosbított terhességeknél.

Prospektív vizsgálatunk célja ennek megfelelően az volt, hogy jellemezzük a méhlepény növekedésének változásait és annak kapcsolatát a magzati súlyfejlődéssel terhes nőknél GDM és T1DM manifestációja esetén, és ezen specifikus jellemzőket

Rövidítések:

EFW becsült magzati súly
GA terhességi kor
GDM terhességi diabetes mellitus
PV placentatérfogot

PR a magzati súly és a placentatérfogot hányadosa
s másodperc
T1DM 1-es típusú diabetes mellitus
WHO Egészségügyi Világszervezet



összehasonlítsuk az egészséges középidős terhesekben mért paraméterekkel. Hipotézisünk szerint a méhlepény térfogata és a becsült magzati súly, valamint a méhlepény méretéhez viszonyított magzati súly mind a GDM, mind pedig a T1DM kórképekben szenvedő terhes nők esetében már középidős terhességben magasabb értékeket mutat az egészséges terhességekhez képest.

Módszerek

A kontrollcsoportba 151 fő, míg a cukorbeteg csoportba 149 fő (közülük 75 fő tartozott a GDM csoporthoz, 74 fő pedig a megfelelő glykaemiás kontroll kezelésben részesült [HgA1c: 20–42 mmol/mol) T1DM csoporthoz] grávida került. A Szegedi Tudományegyetem helyi orvosi etikai bizottsága a kutatásunkat jóváhagyta. A felmérésben részt vevő valamennyi várandós írásos beleegyező nyilatkozata a rendelkezésünkre áll.

Klinikánkon három rutin ultrahangos vizsgálatot ajánlunk minden terhes nő számára: a 11. és a 13. terhességi hét között a tarkóredő (nucha) vastagságának mérése, a 16. és a 22. hét között a magzati rendellenességek felismerése, illetve a 28. és a 32. hét között a magzati növekedés mérése történik. Minden nőt, aki részt vett ezeken az ultrahangvizsgálatokon, felkértük arra, hogy vegyen részt a tudományos vizsgálatunkban.

A T1DM és GDM vonatkozó diagnosztikai követelményeinél az Egészségügyi Világszervezet (WHO) ajánlásait vettük irányadónak (9). A diabetes súlyosságát a White-klasszifikáció segítségével differenciáltuk (10). A terhességi diabetes mellitusban (GDM) szenvedőket a White A1-A2 osztályba soroltuk, míg az 1-es típusú diabetes mellitusban (T1DM) szenvedőket a White B-D osztályba. Egy páciens sem került a White-féle R, F, RF, G, H és T osztályokba (10).

A vizsgált tényezők a következők voltak: becsült magzati súly (EFW), a méhlepény térfogata (PV), továbbá a magzati súly és a placentatérfogat hányadosa ($PR=EFW/PV$). A vizsgálatba bevont páciensek terhességi kora a 15-32. gestációs hét közötti időintervallumba esett. A kizárási kritériumként az alábbi állapotok szolgáltak: többes terhesség, myoma a placenta közelében, magzati, illetve újszülöttkori strukturális vagy kromoszomális rendellenességek, a méhlepény rendellenes beágyazódása (placenta praevia), illetve a placenta strukturális rendellenessége (placenta bilobata, placenta succenturiata), oligohydramnion, hüvelyi vérzés, bevallott drog-, alkohol- vagy koffeinfogyasztás, dohányzás, a keringési rendszer betegségeire szedett gyógyszer (oxerutin, kalciumdobezilát), illetőleg a beleegyező nyilatkozat aláírásának visszautasítása. Szisztémás alapbetegség-

gel (autoimmun betegség, vasculitis, haemophilia, thrombophilia, HIV-fertőzés, stb.) kísért cukorbetegség szintén a kizáró okok között szerepelt. Mindezek mellett a vizsgálatba bevont egészséges kontrollszemélyek terhességei alatt nem voltak tapasztalhatóak olyan komplikációk, mint a praeklampsia, diabetes, krónikus szisztémás betegségek és/vagy magzati anomáliák. A beválogatás 'sine qua non'-ját a következők alkották: egy élő magzat a terhesség alatt, a méhösszehúzóerő hiánya az ultrahangvizsgálat idején, valamint a méhlepény teljes megjeleníthetősége egy képsíkon belül.

A fetus és a placenta ultrahangos vizsgálata

Mind a háromdimenziós, mind pedig a kétdimenziós ultrahangos vizsgálatot egy képzett ultrahangos szakorvos (S.A.) végezte az egyes vizsgálok közötti kiértékelési hibák kiküszöbölése céljából. A magzati súlyt a Hadlock-féle képlet alapján (11) számolta ki az ultrahangkészülék, miután a szükséges ultrahangos paramétereket lemértük (biparietalis átmérő, a fej kerülete, a has kerülete, illetve a combcsont hossza). A szokásos kétdimenziós mérések (magzati biometria, placentáció, a magzatvíz mennyisége) lefolytatását követően a méhlepény háromdimenziós vizsgálatát Voluson 730 ultrahang-diagnosztikai készülékkel (Voluson 730, RAB 2-5 MHz-es vizsgálófej; GE Healthcare, Kretztechnik, Zipf, Ausztria) hajtottuk végre. A háromdimenziós térfogati mentések az anyai apnoe, illetve a magzat nyugalmi állapota alkalmával történtek meg. A placenta egészét kétdimenziós ultrahangvizsgálattal ábrázoltuk, majd a háromdimenziós térfogati méréshez a 'volume-box'-ot úgy állítottuk be, hogy a placenta teljes egészét magába foglalja. A térfogati kép síkjának szögét 45 és 70 fok között változtattuk a placenta méretének megfelelően. A térfogati kép a legmagasabb feldolgozási sebesség mellett készült 5 másodpercnél rövidebb időtartammal úgy, hogy a vizsgálófej a placenta síkjára merőlegesen helyezkedett el.

A térfogati képek mentései multiplanáris módban történtek, a teljes térfogat elemzése után a háromdimenziós adatokat hordozható merevlemezen tároltuk. A placenta leghosszabb keresztmetszeti képét ábrázoló multiplanáris „A” síkban vizualizált felvételt választottuk referenciaképnek. A berendezés ugyanazon előre rögzített beállításait alkalmaztuk minden esetben. Az elmentett felvételek analízise a 4D VIEW (GE Medical Systems, Ausztria, 10.4 verzió) nevű számítógépes szoftver rendszer részét képező 'Virtual organ computer added analysis' (VOCAL) elnevezésű program segítségével valósult meg. Miután a programmal teljesen körberajzoltuk a méhlepény háromdimenziós



volumetriás képét, a szoftver automatikusan meghatározta a placenta térfogatát (1. ábra). Valamennyi terhesnél a méhlepény térfogatát mindhárom alkalommal egy háromdimenziós ultrahangvizsgálatban jártas szakember mérte meg. A háromdimenziós technikával mért placentatérfigat és a kétdimenziós technikával mért magzati súly ugyanazon vizsgálóra vonatkoztatott korrelációs koefficiense kiváló értékeket (0,97 és 0,95) eredményezett.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés során a terhességi kor, a PV, valamint az EFW kapcsolatát feltáró exponenciális illetve kvantilis regressziós metodikát alkalmaztuk.

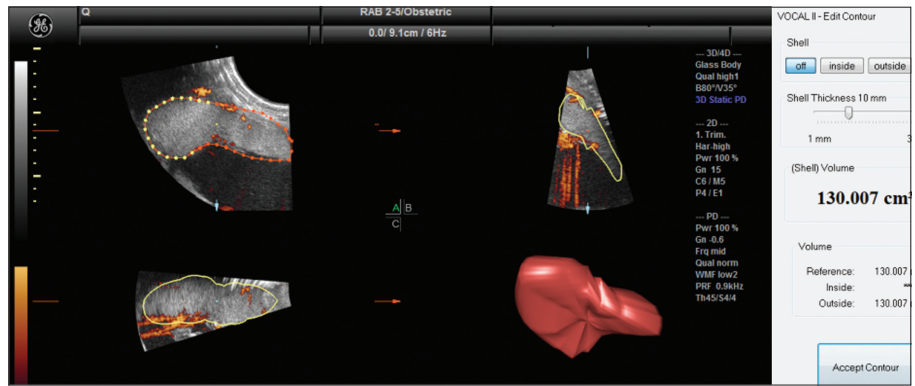
Az összes statisztikai adat elemzésére a STATA 9.0 programot használtuk a vizsgálat során (Stata Corp LP, College Station, Texas, USA). A p értéket 0,05 alatt tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A diabeteses terhesek ultrahangos paramétereinek a következők eredmények adódtak: a GDM-t illetően (átlag±szórás): EFW_{GDM} : $1840,8 \pm 932,82$ g, PV_{GDM} : $334,3 \pm 111,5$ cm³ és PR_{GDM} : $5,5 \pm 1,67$ g/cm³; a T1DM esetében (átlag±szórás): EFW_{T1DM} : $1475,6 \pm 914,7$ g, PV_{T1DM} : $323,4 \pm 111,6$ cm³ és PR_{T1DM} : $4,56 \pm 3,2$ g/cm³.

A kontrollcsoportba tartozó terhesek adatai az 1. táblázatban található meg.

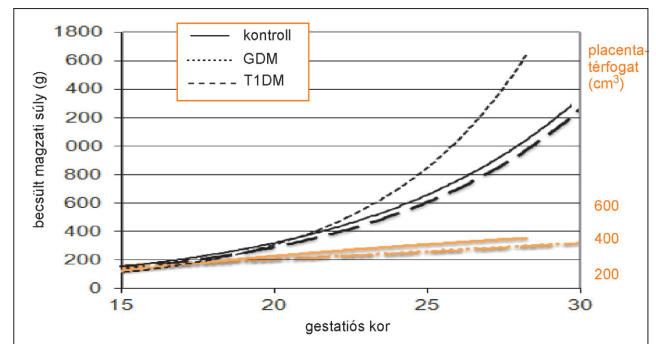
A terhességi kor megállapítását követően az elemzés során a GDM csoport illetve a kontrollcsoport



1. ábra: A méhlepény térfogatának meghatározása VOCAL program segítségével

összehasonlításában szignifikáns különbség volt észlelhető az EFW_{GDM} , PV_{GDM} és PR_{GDM} értékeket illetően ($p < 0,05$). Szignifikáns különbség vált kimutathatóvá a T1DM és a kontrollcsoport között az EFW_{T1DM} és a PR_{T1DM} ($p < 0,05$) értékeket illetően, míg a PV_{T1DM} érték nem mutatott szignifikáns eltérést ($p > 0,05$).

A PV és EFW értékeket a terhességi kor függvényében ábrázoltuk (2. ábra), és ezzel a nagyobb méhlepény-térfigat illetve magzati súly is alátámasztott exponenciálisan növekedő tendenciára kaptunk bizonyítékot.



2. ábra: A terhességi cukorbetegség (GDM), az 1-es típusú diabetes mellitus (T1DM) és a kontrollcsoport ultrahangos jellemzői

1. táblázat: A vizsgálati csoportok demográfiai és ultrahangos vizsgálati jellemzői. Az adatok átlag±szórás formában jelennek meg

	GDM (N=75)	T1DM (N=74)	Kontrollcsoport (N=151)	p érték
Anyai életkor (év)	31,74±3,9	29,9±4,7	30,7±5,4	0,54
Terhességi kor az ultrahangvizsgálat idején (hét)	29,9±5,9	27,6±6,1	28,8±5,8	0,23
Becsült magzati súly (g)*	1840,8±932,8	1475,6±914,7	1223,2±135,1	0,02
Placentatérfigat (cm ³)**	334,3±111,5	323,4±111,6	319±123,9	0,02
A magzati súly és a placentatérfigat hányadosa (g/cm ³ ***)	5,05±1,7	4,13±3,2	3,83±0,8	0,43

*: Becsült magzati súly a Hadlock „B” képlet alapján (11)

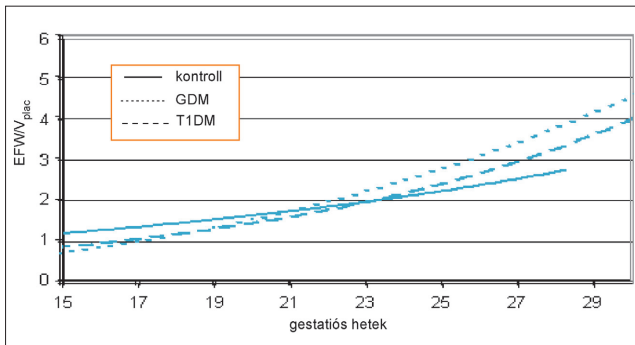
** : A placentatérfigat mérése 'Virtual organ computer added analysis' (VOCAL) technikával történt

***: A magzati súly és a placentatérfigat hányadosa: a becsült magzati súly és a placenta térfogatának aránya



A placentatérfogat és a magzati súly fejlődési görbéi GDM esetében vetítették elének a legnagyobb mértékű emelkedést, míg az 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedők és a kontrollcsoport görbéi alacsonyabbak maradtak, mint amit a terhességi diabetes mellitusnál észleltünk.

A magzati súly és a placentatérfogat hányadosai a terhességi kor függvényében kerültek ábrázolásra, mely szintén exponenciális görbelefutással járt (3. ábra). A GDM esetében emelkedett a legmagasabbra a PR lefutását feltüntető görbe, míg a T1DM valamint a kontrollcsoport görbéi alacsonyabbak maradtak. A kontroll és a T1DM csoport PR értékei statisztikai összevetésben nem jeleztek szignifikáns különbséget a terhesség középideje alatt ($p > 0,05$).



3. ábra: A becsült magzati súly és a placenta térfogat hányadosa a terhességi diabetesben (GDM), az 1-es típusú diabetes mellitusban (T1DM), illetve a kontrollcsoportban

Megbeszélés

A terhességeket vizsgáló prospektív ultrahangos tanulmányunkban a terhességi korra specifikus magzati súly és a placentatérfogat hányados szignifikánsan nagyobb értéket mutatott diabetesben szenvedő terhességekben, mint az egészséges kontrollcsoportban a terhesség második trimesztere alatt. Ezáltal a magzati súly és a placentatérfogat hányadossal jellemezni tudjuk a terhesség második trimeszterében lévő diabeteses terheseket. Jelen kutatásunk eredményei alapján a placenta mérete és a magzati súly exponenciális növekedést mutatnak a terhesség előrehaladtával, melyet a korábban ismertetett, egészséges terhességekre vonatkozó eredmények is alátámasztanak (5). Tanulmányunk a középidejű terhességekre fókuszál, hiszen a későbbi terhességi korban lévő terhességek esetén csak a méhlepények kis hányada jeleníthető meg teljes egészében ultrahangvizsgálattal (8, 12). Adataink azt a megállapítást támasztják alá, hogy a diabeteses anyák szüléskor nagyobb placentával rendelkeznek, és újszülötteik súlya, valamint a placenta súly/újszülött súlya arány magasabb értéket mutat a normál terhességhez viszonyítva (1, 4).

Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy diabeteses terhességeknél a méhlepény fejlődésével összefüggő aránytalan magzati növekedés már a terhesség középidejében megfigyelhető volt.

Érdekes módon a görbék (EFW, PV, PR) – a T1DM, illetve a kontrollcsoportokkal összevetésben – a legmagasabbak a GDM-csoportban voltak, ami szignifikánsan különbözött a kontrollcsoport adataitól, de a GDM terhességek PR görbéje nem tért el szignifikáns mértékben a T1DM terhességek vonatkozó adatsorától.

A T1DM terhességek esetén a magzatok becsült súlya jelentősen nagyobbak bizonyult, míg a placenta méret csak minimálisan volt nagyobb a kontrollcsoportéhoz képest, azonban a magzati súly és a placentatérfogat aránya szignifikánsan magasabb értéket mutatott a T1DM-csoport esetében. Ezen eredmények ugyancsak összhangban vannak a Strøm-Roum és munkatársai (1) által publikált eredményekkel, mely szerint az T1DM terhességek esetében a legnagyobb a szüléskor placenta, megelőzve ezzel a GDM terhességeket és a normál populációt. A PR_{T1DM} görbe élesen emelkedik a terhesség középidejének utolsó szakaszában, előre jelezve azt a tendenciát, hogy a szüléskor a magzati súly és a placentatérfogat a T1DM terhességeknél lesz a legnagyobb. Szeretnénk kihangsúlyozni azt is, hogy az T1DM-ban szenvedő várandós anyák terhességének középidején már mérhető a túlzott magzati, illetve placentális növekedés; ugyanakkor a magzat és a méhlepény aránytalan fejlődése megjelenik a GDM terhességek középidejében is, de a görbék lefutása kevésbé meredek. A legkarakterisztikusabb paraméter azonban a magzati súly és placentatérfogat hányados.

A T1DM görbék meredekebben emelkednek a vizsgált periódus végén a kontrollcsoport hasonló görbéinél. Ez összhangban van egyik korábbi tanulmányunk következtetéseivel (13), mely szerint a méhlepény növekedése a terhesség legutolsó szakaszában a legintenzívebb. Emellett eredményeink ugyancsak összhangban állnak azzal a cikkel is, mely ezidáig egyedülálló módon bizonyította T1DM terhességek esetén *in utero* a placentavolumen növekedést a kontrollcsoportéhoz képest (12), de ebben a tanulmányban csak a 11⁺⁰–13⁺⁶ terhességi hét placentavolumen emelkedését vizsgálták. Figyelemreméltó azonban, hogy a mi tanulmányunkban az esetek beválogatása már a cukorbetegség kritériumainak új alapelvei szerint történtek (8), viszont a magzati súly és a placentatérfogat hányadosára vonatkozóan mind a mai napig egyetlen közleményt sem publikáltak az új irányelvek alapján (1).

Diabeteses terhesség esetén a placenta gyakran nagyobb (14) és karakterisztikusabb elváltozásokat mutat a kapillárisvolumen (15), az érágazás mintázatot (16), a boholy felszínét (17) és a boholyok sú-



rűségét (18) illetően a megváltozott glükóz- és inzulinmetabolizmus következményeként. A bolyhok fejletlensége a méhlepényben a krónikus magzati hypoxia kísérőjelenségeként szignifikánsan jellemzőbb GDM terhességek esetén, mint a kontroll csoportban. Degeneratív elváltozások, mint például fibrinoid nekrosis és vaszkuláris károsodások (pl. chorangiosis) az egészségesekhez képest sokkal jellemzőbbek a GDM-ban szenvedő nőknél (6). A hisztopatológiai elváltozások kompenzatorikusan is jelentkezhetnek a nagyméretű magzat megnövekedett oxigén- és tápanyagszükséglete miatt. A T1DM terhesség első trimeszterének utolsó szakaszában a hypertrophiás méhlepény gyakori kísérője lehet a csökkent placentalis keringésnek (12), és a terhesség 12. és 38. hete között csökkent háromdimenziós power Doppler-indexek figyelhetőek meg T1DM és GDM terhességek esetén (8). *Moran és munkatársai* megerősítette, hogy az T1DM terhességeknél a hypertrophiás strukturális elváltozások a csökkentett placentalis áramlással hozhatóak kapcsolatba a terhesség 12. és 40. hete közötti időszakban (19). A magzat intenzív fejlődé-

se következtében a relatív placentalis diszfunkció kompenzatorikus placentalis hypertrophiához vezet, amit az általunk kapott eredmények is demonstrálnak.

A bolyhok fejletlensége, mint a krónikus magzati hypoxia indikátora, szignifikánsan jellemzőbb a kontrollcsoportba tartozókhoz képest a GDM körképben szenvedő terheseknél. A degeneratív károsodások, mint például a fibrinoid nekrosis és a vaszkuláris laesio (pl. chorangiosis) a kontrollcsoporthoz viszonyítva sokkal inkább megjelennek a GDM terhességekben (6).

Támogatás: A Magyar Gyermekeorvosok Társasága kongresszusi támogatása

Köszönetnyilvánítás

Külön köszönet illeti meg *dr. Bitó Tamás* PhD, egyetemi adjunktust (SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika), hogy segített bevonni a vizsgálatokba T1DM terheseket.

Summary

Ultrasonographic examination of the ratio of the fetal weight and placental volume in case of pregnancies complicated by diabetes

Surányi Andrea et al, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Szeged, Szeged, Hungary

Objective: Our purpose was to analyze the fetal weight and placental volume ratio in diabetic pregnancies during mid-pregnancy.

Material and methods: One hundred and forty nine diabetic pregnancies (75 gestational diabetes mellitus (GDM) and 74 diabetes mellitus type I (T1DM) with good glycemic control) and 151 healthy patients were analyzed by three-dimensional sonographic volumetry of the placenta, while fetal weight was estimated by two-dimensional technique.

Results: The placental ratio (PR) was significantly higher ($p < 0.05$) in pregnancies complicated by GDM and T1DM ($PR_{GDM}: 5.5 \pm 1.67 \text{ gram/cm}^3$, $PR_{T1DM}: 4.56 \pm 3.2 \text{ gram/cm}^3$) compared to control group (Q) ($PR_Q: 3.83 \pm 0.86 \text{ gram/cm}^3$).

Conclusions: Fetal weight related to the placental volume are already elevated in second trimester in pregnancies complicated by diabetes compared to normal pregnancies.

KEYWORDS respiratory distress syndrome, insure therapy, surfactant

Irodalom

Előzetes közlés:

24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. A konferencia helye és ideje: Barcelona, Spanyolország, 2014. 09. 14 - 2014. 09. 17. Abstract p. 121.

Az érintett poszterszekció megnevezése: New imaging technologies III. A poszter száma: P24.03

1. Strøm-Roum EM, Haavaldsen C, Tanbo TG, et al: Placental weight relative to birthweight in pregnancies with maternal diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(7):783-9.
2. Haavaldsen C, Samuelsen SO, Eskild A: Fetal death and placental weight/birthweight ratio: a population

study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(5):583-90.

3. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, et al: Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(1):23-8.
4. Nelson SM, Coan PM, Burton GJ, et al: Placental structure in type 1 diabetes: relation to fetal insulin, leptin, and IGF-I. *Diabetes.* 2009; 58(11):2634-41.
5. Higgins M, Felle P, Mooney EE, et al: Stereology of the placenta in type 1 and type 2 diabetes. *Placenta.* 2011; 32(8):564-9.
6. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, et al: Placental pathology in women with gestational diabetes.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87(4):403-7.

7. Kun A, Tornóczy J, Tabák AG. The prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus in Hungary. *Horm Metab Res.* 2011; 43(11):788-93.
8. Surányi A, Kozinszky Z, Molnár A, et al: Placental three-dimensional power Doppler indices in mid-pregnancy and late pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Prenat Diagn.* 2013; 33(10):952-8.
9. Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the Expert Committee in the diagnosis and classification of diabetes mellitus.



- Diabetes Care. 2011; 34(Suppl.1): S66-S68.
10. Gilmartin AH, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. Rev Obstet Gynecol. 2008;1(3):129-34.
 11. Hadlock F, Harrist R, Sharman R, et al: Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements: a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 333-337.
 12. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, et al: First trimester placental volume and three dimensional power doppler ultrasonography in type I diabetic pregnancies. Prenat Diagn. 2012; 32(5):480-4.
 13. Kozinszky Z, Surányi A: Placental volumes measured by 3-dimensional ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks' gestation. J Ultrasound Med. 2012; 31(12):2044-5.
 14. Evers IM, De Valk HW, Mol BW, et al: Macrosomia despite good glycaemic control in Type 1 diabetic pregnancy: results of a nationwide study in the Netherlands. Diabetologica 2002; 45:1484-9.
 15. Mayhew T: Enhanced fetoplacental angiogenesis in pre-gestational diabetes mellitus: the extra growth is exclusively longitudinal and not accompanied by microvascular remodelling. Diabetologia 2002; 45(10):1434-9.
 16. Jirkovska M, Kucera T, Kalab J, et al: The branching pattern of villous capillaries and structural changes of placental terminal villi in type 1 diabetes mellitus. Placenta 2012; 33(5):343-51.
 17. Calderon I, Damasceno D, Amorin R, et al: Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2007; 78(1):65-71.
 18. Jauniaux E, Burton G: Villous histomorphometry and placental bed biopsy investigation in Type I diabetic pregnancies. Placenta 2006; 27(45):468-74.
 19. Moran M, Mulcahy C, Daly L, et al: Novel placental ultrasound assessment: potential role in pregestational diabetic pregnancy. Placenta. 2014; 35(8):639-44.

Útravaló tudnivaló

- 1-es típusú diabetesben (T1DM) szenvedő várandós anyáknál már a terhességük középső szakaszában kimutatható a túlzott magzati és placentális növekedés.
- Terhességi diabetes mellitusban (GDM) szenvedők esetében a magzat és a placenta aránytalan növekedése tapasztalható ugyanebben az időszakban.
- A legmegbízhatóbb paraméter ezek felismerésére a magzati súly és a placentatérfogot hányadosa.

Tesztkérdések

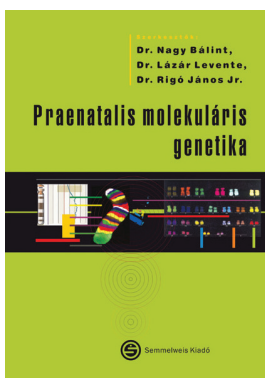
1. Melyik marker mutatja leginkább diabéteszes terhességekben a kóros méhen belüli fejlődést?

- a) Becsült magzati súly
- b) Méhlepény térfogata
- c) Becsült magzati súly/ méhlepény térfogat aránya

2. Miért fontos a magzati súly vizsgálata?

- a) Magzat növekedésbeli kóros eltéréseit időben megfigyelve a lehetséges perinatalis szövődmények számát és mértékét csökkenthetjük
- b) Nincs jelentősége a magzati súlybecslésnek.
- c) Magzati súly vizsgálata segít a szülés időpontjának meghatározásában.
- d) Magzati súly becslése alapján a fogantatás időpontja pontosítható.

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Nagy Bálint, Lázár Levente, Rigó János Jr. Prenatalis molekuláris genetika

A könyvben a szülészeti gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott molekuláris biológiai eljárások kerülnek bemutatásra a klinikai genetikai gyakorlatban sűrűn előforduló betegségekkel együtt.



E-könyvként is rendelhető:
www.semmelweiskiado.hu/e_konyvek/



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

Megvásárolható
könyvesboltjainkban vagy
megrendelhető honlapunkról.



Tallózó

Infliximab monoterápia vagy kombinált kezelés a közép súlyos vagy súlyos Crohn-beteg gyermekek klinikai remissziójának fenntartásában

Monotherapy With Infliximab Versus Combination Therapy in the Maintenance of Clinical Remission in Children With Moderate to Severe Crohn Disease

Jaroslav Kierkus et al. JPGN Volume 60, Number 5, May 2015

Gombos Eszter dr.

Jelenleg nincs egységes terápiás protokoll a gyermekkori Crohn-betegség kezelésére. Felnőtteknél született konszenzus, mely randomizált, kontrollált tanulmányokon alapul, de a gyermek populációra még nincs elég adat. Több tanulmány számolt be a biológiai és immunszuppresszív kombinált kezelés jobb hatékonyságáról, míg más közlemények a kombinált kezelés fokozott rizikójára hívják fel a figyelmet a mellékhatások (malignitás, infekciók) tekintetében.

Jelen vizsgálat célja a Crohn-beteg gyermekek fenntartó terápiájában alkalmazott két protokoll – Infliximab mellett folyamatos immunszuppresszív terápia vagy az immunmodulátorok leépítése a kezelés folyamán – hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása volt. A multicentrikus, randomizált vizsgálatba 99 Crohn-betegség miatt gondozás alatt álló gyermek (életkoruk $14,5 \pm 2,6$ év) került be, akik Infliximab (IFX) és immunszuppresszív kezelésben (azathioprin/methotrexat) részesültek. Az indukciós fázis (10 hét) befejezése után a 84 kezelésre reagáló, klinikai választ (PCDAI csökkenése >15 és PCDAI <30) vagy remissziót (PCDAI <10) produkáló gyermeket két csoportba osztották. Az I-es csoportban (45 gyermek) az IFX mellett végig folytatták az immunszuppresszív kezelést, míg a II-es csoportban (39

gyermek) a 26. héten az immunmodulátort elhagyták. A hat hónapos időpontot Van Assche és munkatársai által 2008-ban megjelent közleménye alapján választották, melyben arra mutattak rá, hogy hat hónap után nincs további előnye a kombinált terápiának, míg a mellékhatások kialakulásának rizikója tovább nő.

Az eredményeket feldolgozva a hatékonyság tekintetében megállapították, hogy nincs szignifikáns különbség az átlag aktivitási index (PCDAI) és az endoscopos kép (melyet egy meghatározott score rendszer alapján értékelték: SES-CD score – Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease) tekintetében az indukciós (10. hét) és a fenntartó (54. hét) fázis végére az I-es csoport (12,38 és 8,48, valamint 4,69 és 5,33) és a II-es csoport (9,36 és 8,31, valamint 5,56 és 3,88) között. Az I-es csoportban 13 esetben (29%), a II-es csoportban 11 esetben (28%) volt szükség a terápia intenzifikálására, módosítására. A különbség ebben az esetben sem bizonyult szignifikánsnak, mint ahogy a szteroid visszaállítására is hasonló arányban volt szükség mind a két csoportban (3/45–6,7% és 3/39–7,7%).

A biztonságosság szempontjából végezve az értékelést, a 99 páciensre vonatkoztatva összesen 9 mellékhatást dokumentáltak. Az I-es csoportban 4 betegnél, a II-es csoportban 5-nél észleltek mellékhatást (generalizált urticaria, szisztémás allergiás reakció, bárányhimlő, nyaki lymphadenopathia EBV-infekciónak köszönhetően, psoriasis, hasmenés). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség (4/45–8,9% és 5/39–12,8%).

Következtetések: Jelen tanulmány alapján a 26 hét tűnik a biztonságos időszaknak, amíg a kombinált biológiai és immunszuppresszív terápia alkalmazható. Nem volt kimutatható előnye az immunszuppresszív terápia hosszabb távon történő alkalmazásának, míg a mellékhatás-rizikó ezen időszak alatt is egyértelműen magasabb, bár jelen tanulmányban szignifikáns különbség ezen a téren nem igazolódott. Tekintettel azonban a vizsgálat korlátaira (limitált utánkövetési idő, betegek nyílt szétosztása), további vizsgálatok szükségesek a témában.



Négy–tíz éves gyermekek táplálkozási szokásainak felmérése

Kiss-Tóth Bernadett dietetikus

Nestlé Hungária Kft.

LEVELEZÉSI CÍM:

1097 Budapest, Lechner Ödön fasor 7.

E-posta: bernadett.kiss-toth@hu.nestle.com

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés: A táplálkozással összefüggő betegségek előfordulásának egyre növekvő tendenciája kapcsán a korai életkorban elsajátított helytelen szokások meghatározóak.

Célkitűzés: A táplálkozási felmérés célja volt, hogy feltárja azokat a problémákat, amelyek az óvodás- és kisiskoláskorú gyermekek táplálkozását jellemzik. Módszerek: A Budapest és Kecskemét 4-10 éves gyermekeinek körében végzett reprezentatív felmérés „háromnapos táplálkozási napló” használatával történt, emellett testtömeg és testmagasság mérésre is sor került.

Eredmények: A túlsúly és elhízás aránya összességében 21%-ot tett ki a felmért gyermekeknél, miközben étrendjükre a túlzott zsírbevitel, a kiemelkedően magas nátrium, illetve a hiányos kalcium- és D-vitamin bevitel is jellemző volt.

Következtetés: A 4-10 éves gyermekeknél már megjelennek a felnőtt lakosságra is jellemző táplálkozási hibák nyomai, amely felhívja a figyelmet a korai életkorban az egészséges táplálkozásra történő oktatás jelentőségére.

KULCSSZAVAK gyermekek, táplálkozási felmérés, testtömeg-index, energiabevitel, tápanyagbevitel

Bevezetés

Az elmúlt évek hazai és nemzetközi vizsgálatai rávilágítottak a gyermekkori túlsúly és elhízás növekvő tendenciájának problémájára, amellyel párhuzamosan bizonyos tápanyagok elégtelen vagy éppen túlzott bevitel is jellemző (1, 2). Tekintettel arra, hogy ez a korcsoport gyorsan változik és átfogó, hazai adatok egy kutatáson belül nem minden esetben érhetők el erre a korosztályra vonatkoztatva, a Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége, valamint a Nestlé Hungária Kft. együttműködést hozott létre a négy–tíz éves gyermekek antropometriai adatainak és táplálkozásának felmérése érdekében. A táplálkozási felmérés a gyermekek napi energia- és tápanyagbevitelét, az ajánlástól jelentősen eltérő beviteli értékkel bírók arányát, a különböző élelmiszerek fogyasztási mennyiségét, valamint ezek összefüggéseit vizsgálta.

Minta és módszerek

A vizsgálat során 860, önkéntes módon beválogatott 4-10 éves gyermek naplója vált értékelhetővé, amelyből *Goldberg* módszere szerinti (6) potenciálisan „alá- vagy föléjelentők” kiszűrése után 799

gyermek validált naplója képezte az elemzés alapját, 2/3–1/3 arányban Budapest és Kecskemét megoszlásban.

A vizsgálat nemzetközileg is elfogadott „háromnapos táplálkozási feljegyzés” kérdőívvel, naplózással történt (3), majd a személyes interjú keretében pontosított adatok a NutriComp Étrend Sport energia- és tápanyagszámító szoftverbe (4,5) kerültek rögzítésre.

Az energia- és tápanyag adatokat a vizsgált gyermekek korcsoportja és neme szerinti hazai táplálkozási ajánlások referenciaértékeihez hasonlítottuk (7). Ezen felül a mért testtömeg- és testmagasságadatokról, BMI-számítást követően, a gyermekeket *Cole* módszere szerint (8, 9) – féléves korcsoport bontású, nemek szerinti táblázatok (-2 z-score értékre épülő) határértékei alapján – sovány, normál, túlsúlyos, elhízott testtömeg-index kategóriákba soroltuk.

A vizsgálat az ETT TUKEB jóváhagyásával került megvalósításra.

Eredmények

A túlsúly és elhízás aránya összességében 19%-ot tett ki a 4-6 évesek, míg 24%-ot a 7-10 évesek köré-

1. táblázat: Makrotápanyagok energiaszázalékos megoszlása korcsoportok szerint (átlag $\pm$ SD)

Korcsoport	Fehérje	Zsír	SFA	MUFA	PUFA	Szénhidrát	Hozzáadott cukor
4-6 év (n=351)	14,31 $\pm$ 1,74	32,08 $\pm$ 4,22	10,31 $\pm$ 2,06	9,45 $\pm$ 1,74	7,29 $\pm$ 1,85	53,17 $\pm$ 4,6	12,69 $\pm$ 5,05
7-10 év (n=448)	14,05 $\pm$ 1,79	33,06 $\pm$ 4,36	10,24 $\pm$ 1,97	9,74 $\pm$ 1,79	7,97 $\pm$ 1,87	52,52 $\pm$ 4,84	12,3 $\pm$ 4,71
Összesen (n=799)	14,16 $\pm$ 1,77	32,63 $\pm$ 4,32	10,27 $\pm$ 2,01	9,61 $\pm$ 1,78	7,67 $\pm$ 1,89	52,8 $\pm$ 4,75	12,47 $\pm$ 4,86

ben, miközben a gyermekek 13%-a bizonyult alultápláltnak. Jelentős különbségeket láttunk a különböző BMI-csoportokba tartozó gyermekek napi energiafelvételében. Korrelációs vizsgálatokkal kimutatható volt, hogy a nagyobb BMI pozitív összefüggésben áll a nagyobb energiafelvétellel mindkét korosztályban.

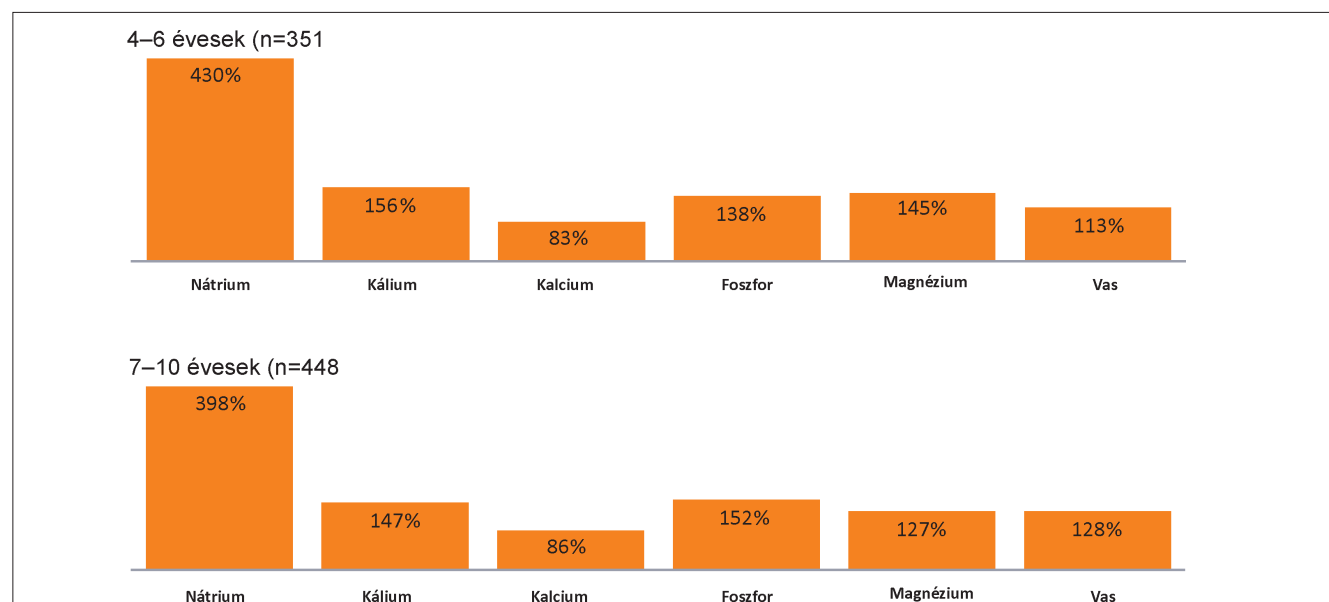
A makrotápanyagok tekintetében (1. táblázat) a fehérjebevitel kevéssel 14 energiaszázalék (E%) felett volt mindkét korcsoport esetében, amely a felnőttekre jellemző mintát tükrözi. A zsírbevitel az energiafelvétel százalékában mindkét korcsoportban körülbelül 10%-kal az ajánlott maximum (30 E%) felett volt. A zsírsavösszetételt nézve az n-3/n-6 zsírsavak aránya kedvezőtlen, mindkét korcsoportban 1:23 körül volt, az ajánlott 1:5 helyett.

A szénhidrátból származó energia átlaga közelített az ajánlás alsó, 55 E%-os határához, de ezen belül a hozzáadott cukor meghaladta a maximálisan ajánlott 10 E%-ot. A hozzáadott cukor elsődleges élelmiszerforrásai, arány szerinti csökkenő sorrendben az utóízítéshez használt cukor és méz (összes felvétel 41%-a), a cukrozott üdítőitalok és gyümölcslevek, a hozzáadott cukrot tartalmazó gyümölcstermékek, az ízesített tej és a tejtermékek, valamint a hozzáadott cukrot tartalmazó gabonatermékek.

A vizsgált gyermekek átlagos rostfogyasztása elégségesnek (18-20 g) mondható, ám 25%-uknál az ételmirost-felvétel a kritikus határérték alattinak (kisebb, mint az ajánlott érték 70%-a) bizonyult. Az ételmiszerfogyasztást nézve elmondható, hogy a gyermekek átlagosan hatszor annyi fehér kenyeret és nem teljes értékű gabonából készült terméket fogyasztottak, mint annak teljes értékű változatát az ajánlott fele-fele arány helyett. A zöldség- és gyümölcsfélék fogyasztását illetően csupán 20%-uk éri el az általánosan ajánlott, napi 400 grammos felvételi mennyiséget (12).

A mikrotápanyagokat illetően (1. ábra) a vizsgálatban résztvevő gyermekek nátriumfelvétele 3010 (4-6 évesek) és 3580 mg (7-10 évesek) volt, ezzel mindkét korcsoportban meghaladta a maximum ajánlás 400%-át. A nátriumfelvétel fő élelmiszer-csoport forrásai az ételkészítés, ízesítés során használt ízesítők (ebből a só a felvétel 37%-áért felel), a gabonafélék (27%) – döntően a fehér kenyerek (21%) –, húsok és húskészítmények (13%), illetve tej és tejtermékek (9%).

A kalcium átlagos, napi bevétele elmaradt az ajánlott 800 mg értéktől, miközben a gyermekek 35%-ára a kritikus határérték alatti fogyasztás volt jellemző. A fő kalciumforrásként szolgáló élelmiszer-csoport, a tej és tejtermékek fogyasztása elmarad



1. ábra: Egyes ásványi anyagok felvétele a szükségleti értékhez (100%) viszonyítva (n = 799)



az ajánlott 450–500 g/fő/nap mennyiségtől (4–6 éveseknél átlagosan 314 g/fő/nap, 7–10 éveseknél 290 g/fő/nap). Ezzel párhuzamosan a napi foszforfelvétel átlaga meghaladta az ajánlott 620 mg/fő/nap értéket. A D-vitamin felvétele esetében a gyermekek átlagosan az ajánlott 10 µgramm/nap érték (7) 24–28%-át fogyasztották el táplálék útján.

A felmérés során az étrend-kiegészítők fogyasztását is vizsgáltuk, amelyből kiderült, hogy a vizsgált gyermekek 34,5%-a szedett étrend-kiegészítőt összesen száznegyven féle készítmény formájában. A különböző készítmények mikrotápanyagtartalmát tekintve, ezek szedése a napi felvételben nagyobb (csoport szintű) változást csak a vas és a cink, míg a vitaminok közül a B-vitamin-csoport, a C-, a D- és az E-vitamin esetében okozott, melyek közül a D-vitamin esetében bizonyult indokoltnak a pótlás.

Következtetések

Minden ötödik óvodás és minden negyedik kisiskolás gyermek túlsúllyal vagy elhízással küzd, amely tükrözi a korábbi, hasonló korosztályban végzett felmérés eredményeit. A gyermekek zsírfogyasztása meghaladja az ajánlást mindkét korosztályban, miközben az ajánlottnál magasabb hozzáadott cu-

kor- és egy csoportjukra jellemző alacsony élelmiszer-felvétel is jellemző. E kedvezőtlen képet élelmiszerfogyasztás terén a teljes értékű gabonatermékek alacsony mértékű fogyasztása, valamint a felvágottak és tejtermékek zsírdúsabb típusainak választása magyarázza. Ásványi anyagok közül jellemző a kiemelkedően magas nátriumfelvétel, valamint a kedvezőtlen nátrium-kálium arány. A felsorolt, kedvezőtlen tényezők rögzülése tovább növelheti a későbbi életkorokban kialakuló szív-ér rendszeri vagy szénhidrátanyagcsere-betegségek kialakulásának kockázatát.

A csontképződés és -fejlődés szempontjából lényeges kiemelni az elégtelen kalcium-, valamint a túlzott foszforfelvételt.

A vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy a felnőtt lakosságra is jellemző hibák nyomai (10, 11) már a vizsgált korcsoportban is megjelennek. A helytelen életmódbeli szokások felnőttkorra történő továbbvitele jelentősen rontja a felnövekvő generáció egészségi kilátásait, így a vizsgált korosztály egészséges életmódra nevelése kiemelt jelentőséggel bír, amelyben fontos szerepe van minden érintett – szülők, kormányzat, egészségügyi és oktatási intézmények, szakmai szervezetek, élelmiszer-ipari szereplők – bevonásával folyó programoknak.

Summary

Survey on the dietary habits of children between the age of 4-10

Kis-Tóth B, Nestlé Hungary

Introduction: The growing tendency of nutrition-related diseases shows the relevance of detecting the inappropriate habits, developed during childhood.

Aim: The aim of the dietary intake study was to identify those problems, which are typical for the eating habits of nursery- and elementary school-aged children. Methods: The sample is representative for the 4-10 year old children of Budapest and Kecskemét city. The dietary assessment was executed, using the 3 day dietary record method.

Results: The ratio of overweightness and obesity resulted in 21% among the children, while the excessive fat intake, the high sodium-, low calcium- and Vitamin D intake was also typical for their diet.

Conclusion: The nutritional problems, identified by adults, already appears by the 4-10 year old children, which draws attention to the education on healthy eating at the early stages of life.

KEYWORDS children, dietary intake study, body mass index, energy intake, nutrient intake

Irodalom

1. Péter Sz, Regöly-Mérei A, et al: Lifestyle of schoolchildren: representative survey in metropolitan elementary schools – Part One. *Ann. Nutr. Metab.* 2007; 51:448–453.
2. Biró L, Regöly-Mérei A, et al: Dietary habits of schoolchildren. Representative survey in metropolitan elementary schools – Part Two. *Ann Nutr Metab* 2007; 51:454–460.
3. Biró L: Táplálkozási kérdőívek kiértékelése. *Egészségtudomány* 2005; 49(2):145–150.
4. Biró L, Kicsák M, Sági K: Multicenter investigation of energy- and nutrient intake of type 1 diabetics. Results and relationships. *Diabetologia Hungarica* 1999; VII(4):243–251.
5. Rodler I, Biró L, Greiner E, Zajkás G, Szórád I, Varga A, Domonkos A, Ágoston H, Balázs A, Vitray J, Hermann D, Boros J, Németh R, Kéki Zs: Táplálkozási vizsgálat Magyarországon. *Orvosi Hetilap* 2005; 146(34):1781–1789.
6. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, Prentice AM: Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology. 1. Derivation of cut-off limits to identify under recording. *Eur J clin Nutr* 1991; 45:569–581.
7. Rodler I (szerk.): Új Tápanyagtáblázat. *Medicina Kiadó, Budapest*, 2005.
8. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH: Establishing a standard definition for child overweight and

obesity worldwide: international survey. BMJ 2000; 320:1240-1245.

9. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA: Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. BMJ 2007; 335:194-201.

10. Szeitz-Szabó M, Biró L, Bíró Gy, Sali J: Dietary survey in Hungary, 2009. Part I. Acta Alimentaria, 2011; 40(1):142-152.

11. Szeitz-Szabó M, Biró L, Bíró Gy, Sali J: Dietary survey in Hungary, 2009. Part II. Acta Alimentaria, 2011; 40(2):301-312.

12. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series, 916. Geneva, 2003.

Útravaló tudnivaló

- A gyermekkorban elsajátított helytelen életmódbeli szokások továbbvitele kockázati tényezőt jelenthet a felnőttkori túlsúly és elhízás, valamint egyéb, táplálkozással összefüggő betegségek kialakulása szempontjából.
- Az étrend alapját képező élelmiszercsoportok közül a teljes értékű gabonatermékek, a zöldségek és gyümölcsök, valamint a tejtermékek nagyobb arányú fogyasztására kell ösztönözni a gyermekeket.

Tesztkérdések

1. Mi a teljes értékű vs nem teljes értékű gabonák fogyasztásának ideális aránya az étrendben?

- 2/3-1/3
- 1/3-2/3
- 1/2-1/2

2. Mely zsírsavak kedvezőtlen aránya jellemző már a 4-10 éves korosztályra is?

- PUFA/MUFA
- n-3/n-6
- SFA/UFA

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



Milumil

ELSŐ 1000 NAP
program
ELKÖTELEZETT TÁMOGATÓ

ÚJ EVIDENCIA

A megfelelő minőségű és mennyiségű táplálék biztosítása az **első 1000 napban** meghatározó a későbbi egészségi állapot alakulása szempontjából¹

Az immunrendszer megerősítése – az immunmediált betegségek, például az asztma és a krónikus gyulladásos tünetek megelőzése szempontjából elengedhetetlen²



1. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H. Early nutrition programming of long term health. Proc Nutr Soc 2012; 71, 371-378

2. Palmer CP. et.al. 2011.



Újszülöttkori ischaemiás stroke

Guóth Gábor dr., Deák György dr., Simon Gábor dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Guóth Gábor dr.

8000 Székesfehérvár, Kikindai utca 1, 1/109.

E-posta: gabor.guoth@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Célkitűzés: Felhívni a figyelmet a perinatalis ischaemiás stroke korai diagnózisának jelentőségére, valamint arra, hogy evidencia alapú ajánlás a kezelésre vonatkozóan jelenleg nincs.

Betegek: Osztályunkon az elmúlt két évben négy újszülöttkori ischaemiás stroke-ot diagnosztizáltunk. A fő bevezető tünet mindegyik esetben convulsio volt. Koponyaultrahang két esetben vetette fel a stroke lehetőségét, amelyet mind a négy betegünkönél koponya-MR + angio vizsgálattal igazoltunk. Antithromboticus kezelést három esetben alkalmaztunk, szövődménymentesen.

Következtetések: Újszülöttkori ischaemiás stroke esetén a diagnózis mielőbbi, koponya-MR + angio vizsgálattal történő felállítása a neurológiai kimenetel és a későbbi prognózis szempontjából döntő jelentőségű. A thrombolysis újszülöttkorban kontraindikált. A stroke ismétlődésének kockázatát csökkentő thromboembolia-profilaxis tekintetében szükség lenne evidencia alapú ajánlások felállítására. A betegek utánpótlása a maradványtünetek lehetőségére miatt hosszú távon szükséges.

KULCSSZAVAK stroke, MR, újszülött, convulsio

Bevezetés

A perinatalis ischaemiás stroke a 20. terhességi hét és a 28. postnatalis életnap között elszenvedett, artériás vagy vénás thrombosis, illetve embolia következtében létrejövő ischaemiás inzultust jelent (1). A kórkép a lehetséges súlyos, akár életre szóló maradványtünetek (cerebrális hemiparesis, sekunder epilepszia, kognitív diszfunkció stb.) ellenére az eltérő incidenciadatok (17-93/100 000 élveszületés) alapján valószínűleg aluldiagnosztizált kórkép (2). Két formáját különböztetjük meg, az artériás stroke-ot és a sinovenosus thrombosiszt.

Prezentációs tünetként leggyakrabban újszülöttkori fokális convulsio jelentkezik (3), amelyhez sorozatos apnoék vagy hypotonia társulhat. Amennyiben késői tünetek (pl. féloldali mozgászavar) alapján kerül felismerésre a kórkép, az rosszabb prognózist jelent (4). Fontos megemlíteni, hogy a leírt tünetek aspecifikusak, ezért a kórképet el kell különítenünk az asphyxiát követő hypoxiás, az infektív vagy a metabolikus encephalopathiától (2).

A diagnosztikában a korai EEG-vizsgálat felvetheti fokális agyi működészavar lehetőségét (5).

A képalkotó eljárások közül a koponyaultrahang a leggyorsabb, betegágy mellett elvégezhető vizsgálómódszer, azonban a friss vagy kisméretű laesiók kimutatására nem alkalmas (első 3 életnapon a vizsgálat szenzitivitása mindössze 68%) (6). CT-vizsgálatot újszülöttkorban nagy sugárterhelése miatt csak rendkívül sürgős esetben végzünk, illetve, ha az MR-vizsgálat nem elérhető (2). A diagnózis felállítására a koponya-MR + angio az elfogadott vizsgálómódszer (6-8).

A kezelés bázisa a szupportív terápia. Újszülöttkorban a thrombolysis a vérzéses szövődmények tisztázatlan rizikója miatt kontraindikált (9). Az antithromboticus kezelés tekintetében ebben az életkorban – ellentétben a felnőttekkel – nincsenek randomizált kontrollált vizsgálatok. Első artériás ischaemiás stroke esetén – amennyiben nincs igazolt cardioemboliás forrás – újszülöttkorban az antithromboticus kezelés nem ajánlott, sinovenosus thrombosis esetén heparin vagy LMWH adható (2C evidencia) (10, 11) (1. táblázat). Újszülöttkori prothromboticus állapotok vagy szisztémás thrombosis esetén, amikor a stroke ismétlődésének kockázata igen magas, felvetődik a heparin kezelés hasznossága (9).



1. táblázat: Antithromboticus kezelési ajánlások

	AHA	ACCP
AIS	Nincs kezelés (akut fázisban szupportív terápia)	LMWH vagy UFH „cardioemboliás stroke” esetén Nincs kezelés, ha nem „cardioemboliás stroke” Ismétlődő AIS: thrombocytaaggregáció-gátló vagy antikoaguláns terápia
SVT	Válogatott esetben megfontolandó az antikoagulálás (LMWH vagy UFH): súlyos thrombophilia betegség sokszoros agyi vagy szisztémás embolusokkal a SVT-ből a szupportív terápia ellenére Thrombolysis nem ajánlott	LMWH vagy UFH, ha nincs nagy intracerebrális vérzés Thrombolysis nem ajánlott

AHA: American Heart Association, ACCP: American College of Chest Physicians, AIS: Artériás Ischaemiás Stroke, SVT: Sinovenosus Thrombosis, UFH: frakcionáltatlan Heparin, LMWH: alacsony molekulásúlyú heparin

Esetismertetés

Az elmúlt két évben négy újszülöttkori ischaemiás stroke-ot diagnosztizáltunk (2. táblázat). Három betegünk volt intrauterin dystrophiás, egy pedig koraszülött. Mind a négyen jó Apgar-értéket kaptak születéskor. Az első tünet minden betegünkön convulsio volt (három fokális, egy szimmetrikus felső végtagi), amelyet egy betegnél sorozatos apnoék is kísérték. A prezentációs tünetek négyórás és háromhetes életkor között léptek fel. A koponyaultrahang két, az EEG-görbe három esetben vetette fel a stroke gyanúját. A végleges diagnózist mind a négy betegnél a koponya-MR + angio vizsgálat állította fel.

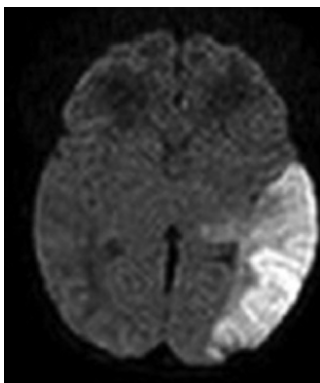
Három betegnél döntöttünk antithromboticus kezelés mellett, ez minden esetben LMWH adását jelentette, ezt követően két betegünkön – a laboratóriumi eredmények alapján – hosszú távú thrombocytaaggregáció-gátló terápiát (acetilszalicilsav) állítottunk be. Szövődményt nem észleltünk, az LMWH terápia hatásosságát anti-Xa szérumszint monitorozásával ellenőriztük.

Hosszabb távú mozgás- és értelmi fejlődését két betegünknek tudtuk nyomon követni, a másik két

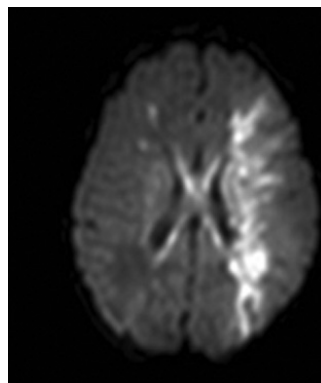
gyermek esetén a diagnózistól eltelt idő még túl rövid. A képalkotó eljárás által kimutatott ischaemiás laesio súlyosságához viszonyítva minden betegünkön jó fejlődésneurológiai kimenetelről beszélhetünk, amelyet részben a diagnózis gyors felállításának, részben az időben megkezdett neuroterápiának tulajdonítunk.

Megbeszélés

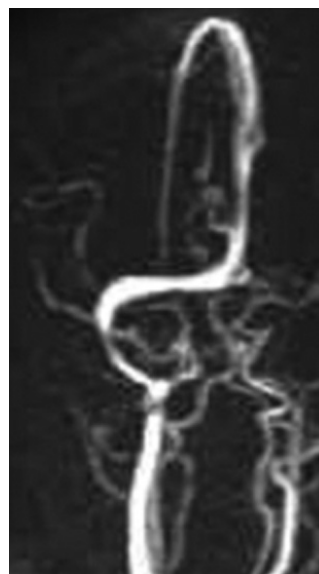
Osztályunkon az elmúlt két évben a születésszám 5034 volt, négy ischaemiás stroke-ot diagnosztizáltunk, ez az adat a nemzetközi irodalomban megadott incidenciára felső határán helyezkedik el. EEG-vizsgálattal három esetben észleltünk agyi működészavart. A koponyaultrahang-vizsgálat korlátozott diagnosztikus értékét igazolja, hogy csak az esetek felében igazolódott ezzel a vizsgálómódszerrel bármilyen agyi szerkezeti eltérés, a biztos diagnózist minden esetben a koponya-MR + angio vizsgálat adta.



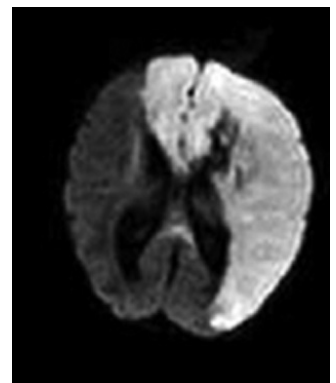
1. ábra: Koponya MR lelet. Bal a. cerebrális média középső-hátsó ellátási területén kiterjedt diffúzió-gátlás, mely ischaemiás laesiónak felel meg



2. ábra: Koponya MR lelet. Kétoldali a. cerebrális anterior-média határterületi ischaemia, amely bal oldalon az a. cerebrális média ellátási területére, a corpus callosumra, és a törzsdúcokra is ráterjed



3. ábra: Koponya-MR-lelet. A bal sinus transversus és sinus sigmoideus okkludáló thrombosisa, amelyhez multiplex, jobb oldali túlsúlyú cortico-subcorticalis akut ischaemiás laesio is társult



4. ábra: Koponya-MR-lelet. A bal a. carotis interna intracerebrális szakaszának okklúziója, territorialis infarctus a bal a. cerebrális média és mindkét oldali a. cerebrális anterior-ellátási területén



2. táblázat: Osztályunkon kezelt eseteink bemutatása

	I. eset	II. eset	III. eset	IV. eset
Szülészeti anamnézis	20 órája elfolyt magzatvíz	GDM, praeeclampsia	Zavartalan terhesség	IUGR, anaemia, ITP, placentaelégtelenség, oligohydramnion
Gestációs hét	39.	38.	38.	35.
Szülés módja	pvn.	pvn.	pvn.	sc.
Születési súly	2620 g	2600 g	3250 g	1880 g
Apgar-érték	9/10	10/10	9/10	9/10
Cardiopulmonális adaptáció	zavartalan	Másfél óras korban szaturációsés, szívzörej - ductus dependens kombinált congenitalis vitium	zavartalan	Szabadon áramló O ₂ mellett stabil
Első tünet megjelenése	6 óras korban	9 napos korban	3 hetes korban	4 óras korban
Prezentációs tünet	Jobb oldali alsó és felső végtagi convulsio	Clonusos, szimmetrikus felső végtagi convulsio, sorozatos apnoék	Bal oldali alsó és felső végtagi convulsio	Bal felső végtagi convulsio
Első diagnosztikus eltérés	EEG-n bal oldali temporalis epileptiform jel	Koponya-UH-n bal oldali fokozott parenchyma-echogenitás	EEG-n generalizált epileptiform jel	EEG-n bal oldalon csökkent amplitúdójú háttéraktivitás, jobb oldalon temporalis epileptiform jel. Koponya-UH - mindkét oldali elülső határterületi ischaemia?
MR lelet	1. ábra	2. ábra	3. ábra	4. ábra
Alkalmazott kezelés	Szupportív terápia, LMWH (enoxaparine) 25 napig, majd kis dózisú ASA (5 mg/ttkg/die)	Szupportív terápia	Szupportív terápia, LMWH (enoxaparine) 3 hónapig (rekanalizációig), majd kis dózisú ASA (5 mg/ttkg/die)	Szupportív terápia, LMWH (enoxaparine) (jelenleg is)
Etiológiai faktorok	Korai burokrepedés miatti infekció? FOA? Thrombophilia?	Congenitalis vitium (teljes nagyér-transpositio, subarterialis VSD, periovalis ASD és valvularis balkamra-kiáramlási obstrukció), szívkatéterezés	Thrombophilia? Sinusthrombosis, ASD II. (paradox embolisatio?)	Thrombophilia?
Thrombophilia irányában végzett vizsgálat	Protein-C- és protein-S-aktivitás alsó határértéken	Nem történt	Csökkent protein-C-aktivitás	Csökkent protein-C- és protein-S-aktivitás
Jelenlegi életkor	18 hónap	26 hónap	6 hónap	3 hónap
Maradványtünetek	Diszkrét jobb alsó végtagi hemiparesis, kornak megfelelő kognitív funkciók	Enyhe felső végtagi túlsúlyú jobb oldali hemiparesis, szekunder epilepszia betegség, kornak megfelelő kognitív funkciók.	Kornak megfelelő mozgásfejlődés	Kornak megfelelő mozgásfejlődés, kissé élénkebb és poliklonális reflexek, enyhe jobb oldali tartási torticollis, enyhe nyaki hypotonia

GDM: gestációs diabetes mellitus; IUGR: intrauterin növekedési retardáció; ITP: idiopathiás thrombocytopeniás purpura; FOA: foramen ovale apertum; VSD: ventricularis septum defektus; ASD: atrialis septum defektus, pvn: per vias naturales, sc: sectio caesarea

Az etiológiai faktorokat tekintve képalkotó vizsgálattal emboliaforrást két esetben találtunk, thrombophilia irányában végzett vizsgálatok három esetben vetettek fel veleszületett prothrom-

bolicus állapotot. A négyből három betegünkönél észlelt intrauterin dystrophia szintén rizikótényező lehet. Az egyik gyermeknél meglévő súlyos congenitalis vitium, valamint a nála végzett ér katéteres



beavatkozás a stroke rizikófaktorai (12). Az irodalomban a perinatalis stroke-ot a hypoxiás idegrendszeri károsodással is összefüggésbe hozzák (13). Asphyxiás állapotban született újszülöttnél jelentkező convulsio vagy mozgászavar esetén differenciáldiagnosztikai szempontból gondolni kell a stroke lehetőségére is. Pneumothoraxhoz társuló, artériás légembolisatio következtében kialakult „stroke”-ot is leírtak (14).

A thrombolysis újszülöttkorban kontraindikált, valamint az aspecifikus tünetek miatt a diagnózisig eltelt idő alapján az esetek jó részében szóba sem jöhet. A szupportív terápia mellett három beteg esetén döntöttünk antithromboticus terápia beállításáról. Mindhármuk laboratóriumi eredményei prothromboticus állapotot igazoltak, közülük két betegnél manifeszt thrombosit is észleltünk. Vér-

zéses szövődmény egyik esetben sem lépett fel, az LMWH terápia hatásosságát anti-Xa szérumszint ellenőrzésével követtük. Sinustrombosisos betegünk kontroll koponya-MR-vizsgálata szerint a kezelés hatására teljes rekanalizáció jött létre. A fentiek megerősíteni látszanak az LMWH terápia biztonságos, hatékony alkalmazhatóságát ebben a betegcsoportban, azonban szükség lenne ilyen irányú nagyobb számú randomizált-kontrollált vizsgálatra.

A neurológiai kimenetel szempontjából fontos a mielőbb megkezdett neuroterápia, fejlődésneurológiai nyomon követés és későbbi komplex fejlesztés (gyógytornász, gyógypedagógus stb.), a neurológus kontrollja mellett. Az esetleg csak későbbi életkorban felismert kognitív diszfunkció miatt a betegek hosszú távú utánpótlása javasolt (15).

Summary

Ischemic perinatal stroke

Gabor Guoth MD., St. George University Teaching Hospital of County Fejer, Dept. of Pediatrics

Aim: To draw attention of the importance, early diagnosis, and the lack of evidence-based treatment guidelines of perinatal ischemic stroke.

Patients: In the past two years four patients with perinatal ischemic stroke were diagnosed in our department. In all cases the first symptoms were seizures. Transcranial ultrasound anticipated the stroke in two cases, but the final diagnosis was verified with cranial MRI in all patients. Antithrombotic treatment was used in three cases, without any complications.

Conclusions: The early diagnoses verified with cranial MRI is critically important regarding the neurological outcome and the late prognosis. Thrombolysis in neonates is contraindicated. To reduce the recurrence-risk of stroke, evidence-based guidelines of the antithrombotic therapy are needed. These patients – regarding the possibility of complications - need long time follow-up.

Irodalom

1. Raju TNK, Nelson KB, Ferriero D, et al: Ischemic perinatal stroke: Summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007; 120/3:609-616.
2. Myers EH, Ment LR: Perinatal stroke. *Neurology* 2012; 91:107.
3. Lien JM, Towex CV, Quilligan EJ et al: Term early-onset neonatal seizures: Obstetric characteristics, etiologic classifications, and perinatal care. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85/2: 163-169.
4. Chabrier S, Husson S, Dinomais B, et al: New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thrombosis Research* 2011; 124/1:13-22.
5. Low E, Mathieson SR, Stevenson NJ, et al: Early postnatal EEG Features of perinatal arterial ischaemic stroke with seizures. 2014; PLoS ONE 9 (7): e100973. doi:10.1371/journal.pone.0100973m
6. Van der Aa NE, Benders MJNE, Groenendaal F, et al: Neonatal stroke: a review of the current evidence on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapeutic options. *Acta Paediatrica* 2014; 103/4:356-364.
7. Kingsley A, Kalina PB, Pavlakis P, et al: Newborn brain infarction: Clinical aspects and magnetic resonance imaging. *CNS Spectrums* 2004; 9/6:436-444.
8. Rutherford M, Counsell S, Allsop J et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in term perinatal brain injury: A comparison with site of lesion and time from birth. *Pediatrics* 2004; 114/4:1004-1014.
9. Sehgal A: Perinatal stroke: A case-based review. *European Journal of Pediatrics* 2012; 171/2: 225-234.
10. Monagle P, Chan A K C, Goldenberg N A et al: Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141/2: e737S-e801S
11. Cnossen M H, van Ommen C H, Appel IM: Etiology and treatment of perinatal stroke; a role for prothrombotic coagulation factors? *Seminars in Fetal And Neonatal Medicine* 2009; 14(5):311-317.
12. Kumar K: Neurological complications of congenital heart disease. *Indian Journal of Pediatrics*. 2000;67/4:287-291.
13. Luo L, Chen D, Qu Y et al: Association between hypoxia and perinatal arterial ischemic stroke: A Meta-Analysis. 2014; PLoS ONE 9 (2): e90106. doi:10.1371/journal.pone.0090106
14. Temesvári P, Madar K, Kelemen E et al: Újszülöttkori spontán pneumothorax okozta központi idegrendszeri sérülés („stroke”). *Gyermekegyógyászat* 2003; 6:673-676.
15. Westmacott R, MacGregor D, Askalan R et al: Late emergence of cognitive deficits after unilateral neonatal stroke. *Stroke* 2009; 40:2012-9.



Útravaló tudnivaló

- Újszülöttkorban megjelenő (fokális) convulsio esetén gondoljunk stroke lehetőségére.
- A diagnózis felállítása koponya-MR + angio vizsgálattal történjen.
- A maradványtünetek súlyosságának csökkentése érdekében fontos a korai komplex fejlesztés és a hosszú távú utánkövetés.

Tesztkérdések

1. Mi az újszülöttkori ischaemiás stroke legjellemzőbb prezentációs tünete?

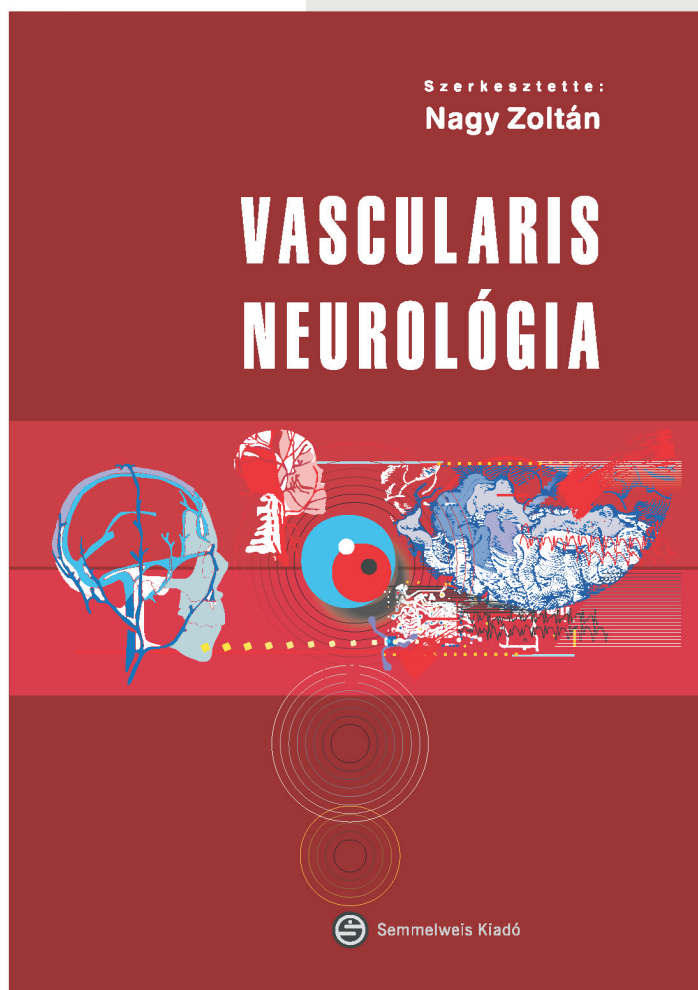
- apnoe
- generalizált convulsio
- fokális convulsio
- hypotonia
- féloldali mozgászavar

2. Mi az újszülöttkori ischaemiás stroke diagnosztikájának legelfogadottabb eszköze?

- EEG
- koponya-CT
- koponya-MR + angio
- koponyaultrahang
- érkatéterezés

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

Hamarosan megjelenik Nagy Zoltán szerkesztésében:



VASCULARIS NEUROLÓGIA

A Vascularis neurológia 2. átdolgozott kiadása 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.

Ajánljuk a kötetet a **graduális, posztgraduális képzésben résztvevőknek**, valamint hasznos segítséget nyújt a **vascularis neurológus licencia** megszerzésében.

Keresse honlapunkon a megjelenéséről szóló hírt, vagy jelentkezzen be honlapunkon a hírleveleinkre, amelyben elsőként értesül a legújabb orvosszakmai könyveinkről.

Kövesse facebookon a híreinket, akcióinkat és vegyen részt meghirdetett játékaikon:



www.facebook.com/semmelweis.kiado



Metabolikus programozás és fehérjebevitel

Metabolic programming and protein intake

Dezsőfi Antal dr.

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

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

A metabolikus programozásban legfontosabb szerepet játszó hormonok az inzulin, az IGF1, továbbá a zsírszövetek által termelt leptin és adiponektin. Egyes aminosavak kitüntetett szereppel bírnak az inzulinelválasztás serkentésében, ezek közül legfontosabbak az arginin és az alanin.

Fejlődéstani ismereteink alapján tudjuk, hogy emberben az adipogenezis főleg a késői fetalis és korai postnatalis periódusban zajlik.

A metabolikus programozás megértéséhez vissza kell nyúlnunk a fejlődés korai időszakába, a fetalis életbe. Ebben az időszakban, valamint a neonatalis időszakban zajlik az a komplex folyamat, mely során a prae-adipocyták érett adipocytákká differenciálódnak. Ezt a többlépcsős folyamatot többek közt a peroxisome proliferator-activated receptorok (PPARs), CAAT enhancer binding protein (C/EBPs) és a sterol regulatory element-binding protein (SREBP-1) szabályozza (1).

A korai időszakban az adipocytaproliferáció és -differenciáció különösen érzékeny a tápanyagkörnyezetre, valamint a keringő hormonok (inzulinszerű növekedési faktor, inzulin, glukokortikoidok) és tápanyagok (glükóz) koncentrációjára.

Az inzulinszerű növekedési faktor (IGF1) hasonló szerkezetű és aktivitású, mint az inzulin. Szerepet játszik az intrauterin növekedésben, meghatározó a postnatalis növekedésben, köldökzsinórban mért koncentrációja arányos a születési súllyal (2).

Az IGF1 elősegíti a prae-adipocyták proliferációját és érett adipocytává történő differenciálódását (3). Mivel a tehénből készülő anyatej pótló tápszerek fehérjetartalma magasabb, mint az anyatejé, anyatej hiánya esetén a tehén tej alapú tápszerrel táplált csecsemők magasabb fehérjebevitelben részesülnek, mint az anyatejjel táplált társaik. A magasabb fehérjebevitel következtében magasabb szérumszintű aminosav-szintek és magasabb szérumszintű IGF1-koncentráció fog kialakulni.

A hipotézis igazolása egy multicentrikus, kontrollált vizsgálatban történt meg. Érett egészséges, időre született újszülötteket randomizáltak magasabb (2,05 g/100 ml) és alacsonyabb (1,25 g/100 ml) fehérjetartalmú tápszer fogyasztására.

Magasabb fehérjetartalmú tápszerrel kapó csoportban 6 hónapos korban szignifikánsan magasabb össz- és szabad-IGF1 szérumszinteket detektáltak. Az IGF1 szintje egyes antropometriai adatokkal is összefüggést mutatott: az IGF1 szintje korrelációt mutatott a 12 hónapos súly/hossz aránnyal és az első 6 hónapban detektált súly/hossz gyarapodással. A kötőfehérjék közül az inhibitoros hatású IGF-BP2 szintje volt szignifikánsan alacsonyabb magas fehérjebevitel esetén, ami az egész IGF tengely érintettségére utal. A magasabb IGF1-szintekkel párhuzamban magasabb inzulinszekréció is kialakult, amelyet a fokozott vizelet C-peptid-ürítéssel igazoltak. Az aminosavak inzulinelválasztást fokozó hatását a magasabb fehérjetartalmú tápszerrel kapó csoportban mért alacsonyabb vércukorértékek is alátámasztották (4). Ez igazolja, hogy a magasabb inzulinszint nem egy esetlegesen magasabb vércukorszint következményeként alakult ki.

Alacsonyabb fehérjebevitel mellett fenti paraméterek közelítettek, illetve majdnem megegyeztek az anyatejjel táplált csecsemők értékeihez.

Analizálva a szérumszintű aminosav-szinteket, megállapítható, hogy a magasabb fehérjetartalmú tápszerrel kapó csecsemőknél az elágazó láncú aminosavak (különösen a valin, a leucin és az izoleucin), valamint az esszenciális aminosavak koncentrációja volt magasabb, ugyanakkor a nem-esszenciális aminosavak szintjében nem találtak különbséget.

Fentiekből láthatjuk, hogy miért van kiemelt jelentősége a terhesség alatti, illetve a korai postnatalis életben a táplálkozásnak. A fehérjebevitel mértéke és a késői obesitas közötti összefüggés megismerésével lehetőségünk nyílik a fehérjebevitel optimalizálására anyatejes táplálás hiányában. A tápszerek fehérjetartalmának csökkentése ennek a folyamatnak csak első lépése, szükség van az inzulinszekréciót, IGF-1 elválasztást fokozó aminosavak koncentrációjának csökkentésére is. Alacsonyabb fehérjebevitel hatására az anyatejes tápláláshoz hasonló metabolikus és endokrin válasz érhető el.

Irodalom

- Granado M, Fuente-Martín E, García-Cáceres C, Argente J, Chowen JA. Leptin in early life: a key factor for the development of the adult metabolic profile. *Obes Facts*. 2012; 5(1):138-50. doi: 10.1159/000336967. Epub 2012 Mar 2.
- Leger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res*. 1996 Jul; 40(1):94-100.
- Ruan W, Lai M. Insulin-like growth factor binding protein: a possible marker for the metabolic syndrome? *Acta Diabetol*. 2010 Mar; 47(1): 5-14. doi: 10.1007/s00592-009-0142-3. Epub 2009 Sep 22.
- Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, Subías JE, Scaglioni S, Verduci E, Dain E, Langhendries JP, Perrin E, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec; 94(6 Suppl):1776S-1784S. doi: 10.3945/ajcn.110.000596. Epub 2011 Aug 17.

A megfelelő csecsemőkori táplálás elismerten a gyermekkori obezitás preventív eszköze.

A **túlzott fehérjebevitel** kapcsolatba hozható a korai gyors súlygyarapodással – ezáltal **rizikófaktor**a a későbbi elhízásnak.**



Nestlé
BEBA

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

Nestlé
BEBA[®]
– az anyatejhez
legközelebb álló
fehérje összetétellel*



* 1. Aminograms- Nestlé data on file, Nunspeet 2012 & 2014.

2. Zhang Z et al., *Nutrients*. 2013;5(12):4800-21.

3. A Magyarországon forgalomban lévő tejalapú anyatej helyettesítő tápszerek közötti. 2014.11. hó

** Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial.

AJCN 2014; 99(5): 1041-51. European CHOP Study, Weber et al *Am J Clin Nutr* 2014. Vizsgált tápszerek a starter kategóriában: LP: 1,25 g/100 ml fehérje. HP: 2,05 g/100 ml fehérje. A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. A legegészségesebb táplálási mód a szoptatás.



Congenitalis hypothyreosis

Halász Zita dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Halász Zita dr.

1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.

E-posta: halaszszita@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A congenitalis primer hypothyreosis gyakorisága a szűrőmódszertől függően élő újszülötthez vonatkoztatva 1:2000-1:3500. Az újszülöttkori szűrővizsgálat lehetőséget biztosít a betegség korai felismerésére és kezelésére. A megfelelő kezelés korai bevezetésével a súlyos szomatikus és neurológiai károsodások kialakulása megelőzhető. Magyarországon a congenitalis hypothyreosis szűrés alapja a szűrőpapírra vett mintából történő TSH-meghatározás. A vérfolt emelkedett TSH-szintje átmeneti vagy tartós primer hypothyreosist jelez, a permanens hypothyreosis hátterében a pajzsmirigy dysgenesise vagy dyshormonogenesise állhat. A centrális és perifériás congenitalis hypothyreosis felismerésére a TSH-meghatározáson alapuló szűrővizsgálat nem alkalmas. Az Európai Gyermekendokrinológiai Társaság 2014-ben közzétett irányelvei hasznos vezérfonalat jelentenek a congenitalis primer hypothyreosis diagnosztizálásában és a betegek gondozása során.

KULCSSZAVAK újszülöttkori szűrővizsgálat, congenitalis hypothyreosis

Pajzsmirigyhormon-ellátottság az intrauterin életben, postnatalis változások

Az idegrendszeri és szomatikus fejlődés egyik nélkülözhetetlen feltétele az adekvát intrauterin, újszülöttkori, csecsemő- és gyermekkori pajzsmirigyhormon-ellátottság biztosítása. A pajzsmirigyhormon-hatás fontos szerepet játszik a tüdő-surfactant képződésében, a csontérés, a szív-működés és a megfelelő bélmotilitás biztosításában. A magzati pajzsmirigyhormon-ellátottság mértékét az anyai pajzsmirigyhormon-státusz, a placentafunkció, a transzplacentális pajzsmirigyhormon-transzport és a magzati hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely érettsége befolyásolja.

A pajzsmirigy állományának kezdeménye és a tireoglobulinszintézis már a magzati élet 4. hetében kimutatható, a pajzsmirigy két lebenyre és isthmusra tagozódása az intrauterin élet 7. hetében már jól felismerhető. Az intrauterin élet 8-10. hetétől a fejlődő endokrin szerv jódtanszportra képes. A magzatban a pajzsmirigyhormon-szintézishez szükséges jódt a placentális transzport útján az anyai jódtellátottság függvénye. A terhesség során külön figyelmet kell fordítani az édesanya fokozott jódigényének, a napi 250-300 µg jódt bevitelének biztosítására.

A 12. héttől a magzati pajzsmirigy tiroxin (T_4) és trijód-tironin (T_3) szintézisre és szekrécióra képes. A pajzsmirigyhormon termelődését szabályozó hypothalamus-hypophysis tengely érése következtében a hypothalamicus neuronok a 6-8. héttől tireotropin-releasing hormont (TRH-t) termelnek, a hypophysis mellső lebenyében a thyreoideastimuláló hormon (TSH) szekréciója a 12. gestációs héttől igazolható. A hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy tengely érési folyamata a fetalis élet második felében folytatódik. A gestációs kor előrehaladtával a magzati vér tiroxin-, szabad tiroxin (fT_4), TSH-szintje jelentősebben, a szabad trijód-tironin (fT_3), ösztrijód-tironin (T_3) mérsékeltebben nő. A legjelentősebb változás a szérumszint T_4 és tiroxin binding globulin (TBG) szint vonatkozásában figyelhető meg. A gestációs kor 8-16. hetében a magzati pajzsmirigy csak minimális T_4 és T_3 szintetizálására képes. A placentán át korlátozott mennyiségű anyai tiroxin és trijód-tironin jut át a magzatba, így a korai gestációs időben a magzati szérumszint pajzsmirigyhormon-szintje alacsony. A magzati élet közepétől a magzati TRH-, TSH- és T_4 -termelés fokozódik, a szekréció a maximumát a 36-40. gestációs hétre éri el. A megszületést követő első órákat jelentős szérumszint-TSH-, T_4 - és fT_4 -szint-emelkedés jellemzi, a szérumszint-TSH-szint a 70 µIU/ml-t is elérheti. Ezt követően érett újszül-



1. táblázat: Érett újszülöttek és koraszülöttek köldökzsínórvér és szérumban fT_4 -, TSH-szintje a megszületéskor és a posztnatalis 7., 14., 28. napon (átlag ± 1 SD) [Williams és munkatársai adatai alapján (11), J Clin Endocrinol Metab 2004.]

Gestációs kor (hét)	Életkor (nap)	fT_4 ($\mu g/dl$)	TSH (mIU/l)
23-27	köldökzsínór	$1,28 \pm 0,4$	$6,8 \pm 2,9$
	7	$1,47 \pm 0,6$	$3,5 \pm 2,6$
	14	$1,45 \pm 0,5$	$3,9 \pm 2,7$
	28	$1,50 \pm 0,4$	$3,8 \pm 4,7$
28-30	köldökzsínór	$1,45 \pm 0,4$	$7,0 \pm 3,7$
	7	$1,82 \pm 0,7$	$3,6 \pm 2,5$
	14	$1,65 \pm 0,4$	$4,9 \pm 11,2$
	28	$1,71 \pm 0,4$	$3,6 \pm 2,5$
31-34	köldökzsínór	$1,49 \pm 0,3$	$7,9 \pm 5,2$
	7	$2,14 \pm 0,6$	$3,6 \pm 4,8$
	14	$1,98 \pm 0,4$	$3,8 \pm 9,3$
	28	$1,88 \pm 0,5$	$3,5 \pm 3,4$
≥ 37	köldökzsínór	$1,41 \pm 0,3$	$6,7 \pm 4,8$
	7	$2,70 \pm 0,6$	$2,6 \pm 1,8$
	14	$2,03 \pm 0,3$	$2,5 \pm 2,0$
	28	$1,65 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,9$

löttek szérumban T_4 - és TSH-szintje az első élethétben csökken (1-4). A köldökzsínórvér és szérumban fT_4 - és TSH-szint gestációs kor szerinti értékeit az 1. táblázat mutatja be.

Újszülöttkori szűrővizsgálat a congenitalis hypothyreosis diagnosztikájában

A súlyos mentális és szomatikus retardációval járó kretinizmus klinikai képe az újszülöttkori hypothyreosis szűrést végző országokban gyakorlatilag csak tankönyvi ismeretanyag maradt. A hypothyreoticus állapot lehető legrövidebb időn belüli felismerése és kezelése az elégtelen pajzsmirigyhormon-ellátottságból adódó maradandó következmények megelőzése szempontjából kulcsfontosságú.

A congenitalis hypothyreosis klinikai tünetei újszülöttkorban:

- elhúzódó sárgaság (3 héten túl, a máj éretlen glukuronil-transzferáz aktivitása miatt),
- etetési nehezítettség (a fokozott alvási igény, lethargia következménye),
- tatóngó nagykutacs, nyitott sutura sagittális (érett újszülöttnél),
- benyomott orrgyök, széles orrnyereg, macroglossia,
- sérv gyakoribb előfordulása, elsősorban köldöksérv,
- hűvös végtagok,

- hypotonia,
- oedema.

A tünetek alapján a hypothyreoticus állapot felismerése nehéz, a korai diagnózist a szűrővizsgálat tudja biztosítani. A congenitalis hypothyreosis szűrése a hatékony újszülöttkori szűrővizsgálat valamennyi feltételének megfelel. A szűrőpapírra vett vér TSH/ fT_4 meghatározása a hypothyreoticus állapot kiszűrésére alkalmas módszert jelent, továbbá a korai diagnózis alapján bevezetett levothyroxin szubsztitúció a szomatikus és mentális retardáció kifejlődésének megakadályozását biztosítja. A szűrés cost/benefit aránya igen jó. Az újszülöttkori kötelező hypothyreosis-szűrővizsgálat bevezetését megelőzően a congenitalis hypothyreosis diagnosztikájának felállítása jelentősen később. Jacobsen és Brandt adatai szerint Dániában, az 1970 és 1975 közötti időszakban (a szűrővizsgálatot megelőzően) a congenitalis hypothyreosisban szenvedő gyermekek esetében a diagnózis felállítására egy hónapos életkoron belül csak a gyermekek 10%-ában került sor, három hónapos koron belül 35%-ban, 1 éves kor előtt 70%-ban. A többi esetben a három-négy éves életkorban megkezdett késői terápia a retardáció jelentős kialakulásához vezetett (5). Az első újszülöttkori szűrővizsgálatot Dussault és munkatársai vezették be 1972-ben Kanadában. Hároméves időtartama alatt 47 000 újszülött mintájából vér- T_4 -meghatározást végezve 7 congenitalis hypothyreosisos esetet diagnosztizáltak (6). A vizsgálatot követően az Egyesült Államok és Európa egyes régióiban bevezették a vér-folt tiroxin-



meghatározásán alapuló újszülöttkori szűrővizsgálatot. *Walfish* 1976-ban a *Lancet*-ben megjelent közleményében a vérfolt-TSH-meghatározás előnyéről, a tiroxinmeghatározáshoz képest jobb specificitásáról és szenzitivitásáról számolt be (7, 8). Hazánkban 1982-től megvalósult az újszülöttkori hypothyreosis szűrése, mely 1984-től vált teljeskörűvé két hazai központban (Buda és Szeged). Az 1982-2007-ig terjedő időszakban végzett vizsgálatok adatai alapján (Budai Gyermekkorház, közel 1 400 000 TSH-vizsgálat) a magyarországi congenitalis hypothyreosis gyakorisága 1:3300. A kötelező kiterjesztett újszülöttkori szűrővizsgálat bevezetésével 2007. októberétől a magyarországi anyagcsere-szűrővizsgálat két központja a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinika és a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinika (9). Az újszülöttkori hypothyreosis szűrését végző országok jelentős részében, így Magyarországon is a szűrővizsgálat a vérfoltminta TSH-meghatározásán alapul, egyes országokban a mintából fT4-meghatározás történik, Hollandiában minden vérfoltmintából fT4/TSH/tireoglobulin meghatározásra is sor kerül (10). Nemzetközi adatok szerint mind az fT4-, mind a TSH-meghatározáson alapuló szűrővizsgálat esetén a visszahívási ráta 0,05%. A szűrővizsgálat ismételt elvégzése javasolt koraszülöttek, kissúlyú és igen kissúlyú újszülöttek, Neonatalis Intenzív Centrumban kezelt újszülöttek és ikergyermek esetében, továbbá amennyiben a mintavételre 24 órás életkoron belül került sor. Koraszülöttek esetén fontos a hormonszintek gestációs korra vonatkoztatott értékelése, mely adatokat az 1. táblázat mutatja be (11). Ugyancsak fontos a koraszülöttekre jellemző, TSH-szint-emelkedéssel járó, átmeneti primer hypothyreosis (TPH) és a csökkent vagy normál TSH-szinttel kísért, ún. koraszülött transziens hypothyreosis (THOP) elkülönítése. A transziens primer hypothyreosis pajzsmirigyhormon szubsztitúciós kezelése elengedhetetlen (12).

A kötelező szűrővizsgálat ellenére a congenitalis hypothyreosisban szenvedő újszülöttek körülbelül 5%-a nem kerül diagnosztizálásra (oka: nem megfelelő minta, mérési hiba, nem fellelhető gyermek, TSH-szűrés esetén centrális hypothyreosis). A fejlődő országok jelentős részében napjainkban sincs kötelező újszülöttkori szűrővizsgálat, 2014-ben a világ újszülötteinek 2/3-ában a hypothyreosis diagnózisának korai felállítása nem biztosított. Az újszülöttkori szűrővizsgálat világmértékű bevezetésében az Európai Gyermekendokrinológiai Társaság, ESPE (European Society for Pediatric Endocrinology) jelentős erőfeszítéseket tesz.

A congenitalis hypothyreosis formái

Congenitalis hypothyreosisról beszélünk, ha a hypothyreoticus állapot a megszületéskor fennáll. A kórkép gyakoriságát az újszülöttkori szűrővizsgálat előtt 1:6700-ra becsülték, a bevezetett újszülöttkori szűrővizsgálattal 1:2000–1:3500-nak adódik. Az újszülöttkori csökkent pajzsmirigyhormon-ellátottság lehet átmeneti, azaz transziens hypothyreosis és az egész élet során fennálló permanens forma.

1. Transziens hypothyreosis

A transziens hypothyreosis jóddhiányos területeken, az anya nem kielégítő jódelátottsága esetén és koraszülöttekben gyakori. Gyakorisága jelentős különbséget mutat, Európában 1:100, az Amerikai Egyesült Államokban 1:50 000. Transziens hypothyreosishoz vezető okokat és a hypothyreoticus állapot megszűnésének várható idejét a 2. táblázat részletezi.

2. táblázat: Transziens újszülöttkori hypothyreosisához vezető etiológiai tényezők és a hypothyreoticus állapota fennmaradásának várható maximális időtartama (15)

Etiológiai tényezők	Időtartam	Megjegyzés
Anyai/magzati jóddhiány	néhány hét	Európában gyakoribb
Anyai Graves's Basdow kór	3-6 hó	placentán átjutó anyai TSH-receptor-blokkoló ellenanyagok (neonatalis thyreotoxicosist is eredményezhet!!)
Anyai jóddexpozíció	4-5 hó	anyai amidaron kezelés, jódd tartalmú kontrasztanyag alkalmazása
Congenitalis máj haemangioma/haemangioendothelioma	a tumor megszűnésével	consumptiv hypothyreosis, nagy mennyiségben 3-as típusú dejodinázt tartalmaz, nagy adagú tiroxin kezelés szükséges
Az újszülöttben heterozigota gén-mutáció hordozás		DUOX2, DUOX2A2 mutáció
DUOX2 (dual oxidase 2, thyroid oxidase 2- THO2) DUOX2A2 (dual oxidase maturation factor2)		



2. *Permanens hypothyreosis*

Az élet végéig fennálló és tartósan szubsztitúciós kezelést igénylő permanens hypothyreosist az etiológia alapján három fő csoportra oszthatjuk: primer, centrális (szekunder) és perifériás formára.

2.1. *Permanens primer hypothyreosis*

Leggyakoribb a primer hypothyreosis, mely a pajzsmirigy fejlődési zavarait (pajzsmirigy-dysgenesis), a pajzsmirigyhormon-szintézis zavarait (dyshomonogenesis) és az elégtelen TSH-kötődés vagy jelátviteli folyamat következtében kialakuló congenitalis hypothyreosist foglalja magába.

2.1.a Pajzsmirigy-dysgenesis

A primer hypothyreosis legjelentősebb részét a pajzsmirigy fejlődési rendellenességéből adódó dysgenesis adja (kb. 85%). A pajzsmirigy-dysgenesis leggyakoribb formája az ectopián elhelyezkedő pajzsmirigyállomány, mely a pajzsmirigy-dysgenesisek kétharmadában észlelhető. Athyreosisban pajzsmirigyállomány nem detektálható, hypoplasia esetén a csökevényes pajzsmirigyállomány euthop elhelyezkedésű. A pajzsmirigy-dysgenesis jelentős része sporadikus. Csak néhány százalékra tehető az örökletes formák előfordulása. Az utóbbi években jelentősen bővültek a pajzsmirigy-dysgenesis genetikai hátterével kapcsolatos ismereteink. Megismertünk olyan, a pajzsmirigy fejlődésében szerepet játszó transzkripciósfaktorokat, melyek a pajzsmirigy-dysgenesis mellett más szervben, szövetben is expresszálandó egyéb szervi manifesztációval is társulnak. A pajzsmirigy dysgenesis a *TTF2/FOXE1* gén (Thyroid transcription factor 2/Forkhead boxE1 gén) mutációban choanalis atresiával, szájpadahasadékkal és tükés

hajjal (Bamforth–Lazarus-szindróma), *TTF1/NKX2.1* gén mutációban (Thyroid transcription factor 1, NK2 homeobox1) respiratorikus distresszindrómával, ataxiával, choreával, *NKX2.5* gén (NK2 homeobox5) mutáció esetében szívfejlődési rendellenességgel társul. A *PAX8* gén (Paired box gene 8) mutáció jelentős részben csak izolált pajzsmirigy-fejlődési rendellenességet eredményez, de egyes esetekben a kórképhez húgyúti malformáció társul. Pajzsmirigy-dysgenesis kifejlődését eredményezi a TSH-receptor gén betegségkókozó mutációja (*TSHR* gén mutáció). A Gs szignál rendszert kódoló (*GNAS* gén) mutáció a pszeudohypoparathyreosis 1a típusának részjelenségeként pajzsmirigy-dysgenesist eredményez. Családi halmozódású pajzsmirigy-dysgenesis esetén elsődlegesen TSH-receptor gén vagy *PAX8* gén molekuláris genetikai vizsgálatának elvégzése javasolt.

2.1.b Pajzsmirigy-dyshormonogenesis

A pajzsmirigy-dyshormonogenesis a pajzsmirigyhormon-bioszintézis veleszületett zavara, mely a bioszintézis szinte valamennyi lépésénél létrejöhet. A permanens hypothyreosis kb. 15%-át jelenti. A dyshormonogenesis autoszomális recesszív módon öröklődik. A Pendred-szindróma kivételével (ahol a pajzsmirigy-dysgenesishoz szenzoneurális hallászavar társul) általában más szervi diszfunkció nem kíséri. A *DUOX2* gén (dual oxidase 2) mutáció a dyshormonogenesis egyik gyakori oka. Mind normál méretű, mind megnagyobbodott pajzsmirigyállománnyal járhat. A monoallélikus és biállélikus genetikai eltérés is változatos fenotípussal jár, a *DUOX2* gén mutáció tranziens és permanens hypothyreosis kialakulását is eredményezheti (13, 14). A pajzsmirigyhormon-szintézis folyamatában a Na-I-symporter zavara (*SCL5A5* gén mutáció), peroxidáz-defektus (hidrogén-

3. táblázat: A pajzsmirigy ultrahang, szcintigráfia és szérumtiroglobulin-szint jellemzője egyes izolált hypothyreosis formában és Pendred-szindrómában (16)

Géndefektus	Ultrahang / méret	Szcintigráfia (izotópfelvétel)	Szérumtiroglobulin-szint	Megjegyzés
<i>TSHR</i>	N/↓	↓	N/↓	
<i>PAX8</i>	N/↓	↓	N/↓	húgyúti malformáció előfordul
<i>DUOX2</i>	↑/N	↑	↑	átmeneti vagy permanens forma
<i>DUOXA2</i>	↑/N	↑	↑	
<i>TPO</i>	↑	↑	↑↑	pajzsmirigy-tumor-kockázat fokozott
<i>Pendrin/SCL26A4</i>	↑/N	↑	↑	hallászavarral társul
<i>Tireoglobulin</i>	↑	↑ (gyors)	↓↓	pajzsmirigy-tumor-kockázat fokozott
<i>DEHAL1</i>	↑	↑ (gyors)	↑	

TSHR: TSH-receptor; PAX8: paired box gene 8; DUOX2: dual oxidase 2; DUOXA2 dual oxidase maturation factor 2; TPO: tiroid-peroxidáz; DEHAL1: jodotirozin-dejodináz



peroxidáz-képződés zavara (DUOX2, DUOX2) a számos ion transzportjában szerepet játszó transzmembán fehérje, pendrindefektus (Pendred-szindróma), a tireoglobulinképződés zavara és dejodínáz-defektus állhat (DEHAL1, SECISBP2 gén mutáció). Tireoglobulin és a thyreoidea-peroxidáz hiánya esetén pajzsmirigy-tumor kialakulásának kockázata fokozott (15). Egyes izolált primer hypothyreosis formában és Pendred-szindrómában a pajzsmirigy-ultrahang, szcintigráfia és szérum-tireoglobulin-szint jellemzőjét mutatja be a 3. táblázat.

2.2. Permanens szekunder (centrális, hypophysis-hypothalamicus) hypothyreosis

A permanens szekunder hypothyreosis leggyakrabban nem izolált formában nyilvánul meg, hanem a TSH-hiány más hypophysishormon-hiánnyal kombinálódva manifesztálódik (növekedéshormonhiány, ACTH-hiány). Gyakori a közép vonalas fejlődési rendellenességhez társuló kombinált TSH-hiány. A TSH-hiány és az adenohipophysis egyéb hormon hiányával társuló körképek hátterében a hypophysis fejlődésében és a hormontermelő sejtek kialakulásában szerepet játszó ún. hypophysis transzkripciós faktorokat kódoló gének mutációja sok esetben igazolható (*HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *POU1F1*, *PROT1* gén). Izolált hypothyreosist eredményez a TSH β -alegység gén mutációja és a TRH receptor gén mutáció.

2.3. Perifériás hypothyreosis

A perifériás hypothyreosis a pajzsmirigyhormon-transzport, hatás vagy metabolizmus zavara. Egyik jellegzetes példája a központi idegrendszerben, a trijód-tironin neuronokba történő bejutását biztosító plazmamembrán fehérje, a monokarboxiláz transzporter 8-at kódoló gén defektusa okozta klinikai kép. Az X-hez kötött öröklődő hypothyreosist súlyos mentális retardáció és neurológiai eltérések (quadriplegia) kíséri. Az Allan–Herndon–Dudley-szindróma néven ismert körképet normál szérum-TSH-, csökkent fT_4 - és emelkedett fT_3 -szint jellemzi. A perifériás pajzsmirigyhormon-rezisztencia 90%-át a pajzsmirigyhormon β -receptort kódoló gén defektusa eredményezi. Általában dominánsan öröklődik, az egyének jelentős részben euthyreoid állapot detektálható. Normáltartományban lévő szérum-TSH és kissé emelkedett fT_4 - és fT_3 -szint jellemzi.

Irányelvek az újszülöttkori szűrővizsgálat, a hypothyreosis diagnosztikája és a congenitalis hypothyreotikus gyermekek gondozásához

Az Európai Gyermekegyógyászati Társaság által kialakított konszenzus guideline 2014-ben jelent meg a Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism és a Hormone Research in Paediatrics hasábjain (16, 17). A munka átfogó képet ad a congenitalis hypothyreosis szűrés előnyeiről és korlátairól, az etiológiai diagnózisra való törekvés lehetőségeiről, stratégiájáról továbbá a hypothyreotikus gyermekek gondozási feladatairól. A megadott fő szempontok a jelenleg is folytatott hazai gyakorlattal megegyezők. Ki kell azonban emelni az etiológiai diagnózis felállításához és genetikai tanácsadáshoz nélkülözhetetlen hazai genetikai vizsgálati lehetőségek hiányát. A genetikai vizsgálat jellegét döntően a klinikai kép-primer/szekunder/tercier hypothyreosis-dysgenesis/dyshormonogenesis, a képalkotó vizsgálatok eredménye, pajzsmirigy-ultrahang, szcintigráfia és a familiaritás határozza meg.

A congenitalis hypothyreosis szűrés és gondozás legfontosabb szempontjai az alábbiak:

- A szűrővizsgálat célja, hogy a primer hypothyreosis valamennyi formája felismerésére kerüljön, melynek legérzékenyebb módszere a vérfolt TSH meghatározás.
- Minden kiszűrt hypothyreotikus gyermek esetében vizsgálni kell dysmorphiás jelek vagy egyéb malformációk jelenlétét (szívfejlődési rendellenesség, húgyúti malformáció, genetikai rendellenesség).
- A megfelelő szomatomentális fejlődés biztosítása érdekében a levothyroxin kezelést a megszületést követő 14. napon belül meg kell kezdeni. A levothyroxin monoterápia bevezetésére 10–15 $\mu\text{g}/\text{tkg}/\text{nap}$ adagban kerüljön sor, súlyos hypothyreotikus állapotban a nagyobb dózist alkalmazva. Minden esetben törekedni kell per os készítmény alkalmazására, tablettás készítmény formájában. Szívelégtelenség esetén a céladag 50%-át kell kezdő adagnak alkalmazni, majd 2 hetente a szérum- fT_4 -szint függvényében módosítani. Intravénás levothyroxin kezelés kerülendő, ha feltétlenül szükséges, a napi levothyroxin adagot 80%-ra kell csökkenteni. Kerülni kell szőja-, vas- és kalciumtartalmú készítmény levothyroxinnal történő együttes adását. A megfelelő pajzsmirigyhormon-szubsztitúció ellenőrzésére a párhuzamosan meghatározott szérum- fT_4 - és TSH-meghatározás alkalmas (centrális hypothyreosisban TSH-meghatározás a gondozás során szükségtelen). A gyógyszerbevitel és a vér-



vétel között legalább 4 órás időtartamnak kell eltelnie. A gyógyszeradag változtatását követően 4-6 héttel laboratóriumi ellenőrzés javasolt. A laboratóriumi kontrollvizsgálat gyakoriságát döntően meghatározza a gondozott gyermek családjának kooperációja. Javasolt az ellenőrzés a levothyroxin szubsztitúció bevezetését követően 1-2 héttel, a TSH-szint normalizálódásáig 2 hetente, majd 1 éves korig 1-3 havonta. Egy-három éves kor között 2-4 havonta, ezt követően legalább évente egy alkalommal. Hároméves korban a diagnózisrevízió elvégzése mérlegelendő (levothyroxin szubsztitúció elhagyását követően a pajzsmirig funkció felmérése, pajzsmirigy-szcintigráfias vizsgálat). A felnőttkor küszöbén a congenitalis hypothyreoticus leányok figyelmét fel kell hívni a jövőbeni terhesség létrejöttkor fontos tennivalókra (a terhesség igazolásakor a napi levothyroxin adag azonnali megemelése 25–30%-kal, 4-6 hetente szérumszint, TSH-ellenőrzés).

- Nagyon fontos a hypothyreoticus gyermekek kognitív funkcióinak rendszeres követése (pszichológiai vizsgálat) és a szükséges speciális fejlesztések biztosítása. Hároméves kor körül külön figyelmet kell fordítani a beszédképesség fejlődésére, figyelemzavar, tanulási nehézség észlelésére, ismételt hallásvizsgálat és szemészeti vizsgálat javasolt az iskoláskor előtt. A nemzetközi konszenzus ajánlás a stigmatizálás elkerülése érdekében az óvodai, iskolai foglalkoztatások során a pedagógusok tájékoztatását a gyermeknél fennálló és kezelt hypothyreoticus állapotról nem ajánlja.
- Minden esetben, amikor a klinikai kép alapján hypothyreosis lehetősége felmerül, az újszülöttkori szűrővizsgálat eredményétől függetlenül szérumszint, TSH-meghatározást kell végezni. A TSH-szűrés nem alkalmas a centrális hypothyreosis, a koraszülöttekre jellemző késői TSH-emelkedés, tireoglobulinhiány diagnosztizálására.

Summary

Congenital hypothyroidism

Halász Z, 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest

The prevalence of congenital primary hypothyroidism varies between 1:2000 to 1:3500 live births according to the screening method. Neonatal screening program gives the opportunity to detect and treat infants with congenital hypothyroidism in the early neonatal life. Adequate treatment prevents severe neurodevelopmental defects. In Hungary congenital screening is based on TSH measurement from blood spotted onto filter paper. Primary hypothyroidism with high TSH levels can be temporary or permanent, the etiology of the permanent form being dysgenesis of the thyroid gland or dysmorphogenesis of thyroid hormone. There are other forms of congenital hypothyroidism, central or peripheral hypothyroidism which cannot be detected by TSH screening. The summary of screening congenital hypothyroidism by the European Society for Paediatric Endocrinology published in 2014, gives very useful guidelines for the diagnosis and treatment of the disease.

KEYWORDS neonatal screening, congenital hypothyroidism

Irodalom

1. Beranl J, Nunez J: Thyroid hormones and brain development. Eur J Endocrinol 1995; 133: 390-8.
2. Lakatos P, Takács I. Pajzsmirigybetegségek a gyakorlat oldaláról. Semmelweis Kiadó, 2007.
3. vanVliet G, Polak M: Thyroid gland development and function. 1st ed. Basel, Karger 2007
4. Péter F, Ilyés I, Muzsnai Á. Pajzsmirigy. In: Péter F, editor. Gyermekendokrinológia. Budapest: Semmelweis Kiadó, 2010. P. 243-76.
5. Jacobsen BB, Brandt NJ: Congenital hypothyroidism in Denmark: incidence, type of thyroid disorders, and age at onset of therapy in children. Arch Dis Child 1981; 56: 134-136.
6. Dussault JH, Laberge C: Thyroxine (T4) determination by radioimmunological method in dried blood eluate: new diagnostic method of neonatal hypothyroidism? Union Med Can 1973; 102: 2062-4.
7. Walfish PG. Evaluation of three thyroid function screening tests for detecting neonatal hypothyroidism, Lancet 1976; 1: 1208-10.
8. Bütyükgebiz A: Newborn screening for congenital hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5(suppl1) 8-12.
9. Rácz K, Tóth M: Fejezetek a magyar endokrinológia történetéből. Semmelweis Kiadó, 2012.
10. Verkerk PH, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, Oostdijk W, van Tijn DA, Kempers MJ, et al: Neonatal screening for congenital hypothyroidism: more than 30 years of experience in the Netherlands. Ned Tijdschr Geneesk 2014; 158: A6564.
11. Williams FL, Simpson J., Delahunty C, Ogston SA, Bongers-Schokking JJ, Murphy N, et al: Collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group: Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5314-20.
12. Halász Z: Pajzsmirigyfunkció koraszülöttekben. A hypothyroxinaemia megítélése. Magyar Belorvosi Archivum 2012; 65: 283-8.
13. Jin HY, Heo SH, Kim YM, Kim GH, Choi JH, Lee BH, et al: High Frequency of DUOX2 mutations in transient or permanent congenital hypothyroidism with eutopic thyroid glands. Horm Res Paediatr 2014; 82: 252-60.
14. Narumi S, Muroya K, Assakura Y, Aachi M, Hasegawa T: Molecular basis of thyroid dysmorphogenesis: genetic screening in population-based Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E1838-42.



15. Rastogi MV, LaFranchi SH: Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:17-39.
16. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, vanVliet G: European Society for Pediatric Endocrinology consensus guidelines

- on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism, J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:363-84.
17. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, vanVliet G: European Society for Pediatric

Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism, Horm. Res. Paediatr. 2014; 81:80-103.

Útravaló tudnivaló

- Congenitalis hypothyreosisban mindent el kell követni a szubsztitúciós kezelés minél korábbi, 14 napos életkor előtti bevezetésére. A rendszeres levothyroxin szubsztitúció biztosítása mellett törekedni kell az etiológiai diagnózis felállítására is.

Tesztkérdések

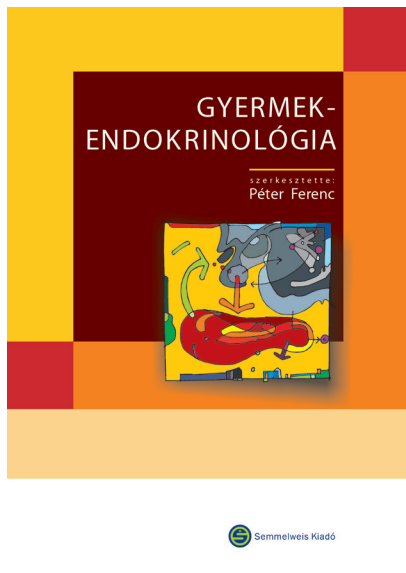
1. Melyik tünet NEM jellemző a congenitalis hypothyreosisra?

- elhúzóódó sárgaság
- bágyadság
- tátongó nagykutyacs, nem záródott kiskutyacs (érett újszülött esetén)
- obstipáció
- az icterus hiánya

2. Mire kell törekedni a congenitalis hypothyreoticus gyermekek kezelésének megkezdésekor?

- a kezelés megkezdése 2 hónapos életkoron belül történjen
- a kezelés megkezdése fél éves életkoron belül történjen
- a kezelés megkezdése 1 éves koron belül történjen
- a kezelés megkezdése 14 napos életkoron belül történjen
- a kezelés megkezdése 2 éves életkoron belül történjen

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Péter Ferenc

GYERMEKENDOKRINOLÓGIA

A kézikönyv hasznos gyakorlati segítséget és útmutatót jelent mindazoknak, akik orvosi munkájuk során a gyermekgyógyászati endokrinológia tárgykörébe tartozó betegekkel foglalkoznak és szembesülnek az endokrinológia széleskörű, más szakmákba is beépülő gyakorlati vonatkozásaival. Így elsősorban háziorvosoknak, gyermekgyógyászoknak, endokrinológusoknak és diabetológusoknak ajánljuk.

Az endokrinológia óriási fejlődése a másfél évtizede megjelent „Gyermekeendokrinológia algoritmusokkal” c. könyv teljes átirását, jelentős bővítését tette szükségessé: nyolc fejezetből 25 lett, hat szerző helyett most 24-en írták. Ezért módosult a cím is. A könyv a klasszikus endokrin fejezeteken (növekedés, pubertás, nemi differenciálódás, mellékvese, pajzsmirigy, kalcium- és csontanyagcsere, diabetes mellitus) kívül olyan határterületekkel is foglalkozik, mint az auxológia, képalkotó eljárások, ortopédia, nőgyógyászat, obezitológia, immunológia, anyagcsere-betegségek, gasztroenterológia, nefrológia, pszichológia vagy endokrin szindrómák, valamint az újabb területekkel, mint molekuláris endokrinológia vagy malignus betegségek kezelésének endokrin vonatkozásai.



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



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

LEGENDUS KÖNYVESBOLT
1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.
Tel.: 210-4408, 459-1500/56141
Nytva tartás: H-P: 9-16 óra
info@semmelweiskiado.hu

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

A széklettranszplantáció jelentősége a gastroenterológiában

Béres Nóra Judit dr., Sziksz Erna dr., Arató András dr., Veres Gábor dr.

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

LEVELEZÉSI CÍM:

Béres Nóra dr.

1083 Budapest, Bókay János u. 53-54.

E-posta: bnora1988@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A széklettranszplantáció hatékonyságát egyre gyakrabban vizsgálják különböző betegségekben, főleg terápiára nem reagáló esetekben. Eddig a legtöbb tanulmány az egyre gyakoribbá váló *Clostridium difficile* fertőzésben nyújtott hatékonyságát vizsgálta, azonban egyre több közlemény jelenik meg, melyek a gyulladásos bélbetegségekben az esetleges terápiás hatásukat kutatja. A módszer jelentőségét emeli, hogy az előbbi kórképben felnőttek esetén kiváló a gyógyulási (90–92%), alacsony a recidívaarány, biztonságos és költséghatékony, és bár gyermekek kapcsán eddig kevés vizsgálatot végeztek, az eredmények biztatóak. Jelen összefoglaló közleményünkben átfogó képet adunk a nemzetközi és hazai szakirodalomban megjelent tanulmányok főbb eredményeiről.

KULCSSZAVAK széklettranszplantáció, *Clostridium difficile*, Crohn-betegség, colitis ulcerosa

Bevezetés

A széklettranszplantáció (SzT) egy feltörekvően levő gyógy mód különböző kórképek kezelésére. A legtöbb klinikai vizsgálatot jelenleg a toxintermelő *Clostridium difficile* (*C. difficile*) fertőzéssel kapcsolatban felnőttekben végezték, azonban különböző krónikus gastrointestinalis megbetegedésekben (gyulladásos bélbetegségek – IBD, irritábilis bél szindróma), és egyéb betegségekben (metabolikus szindróma) is sikerrel alkalmazták (1, 2). Mindezeket túl gyermekgyógyászati alkalmazásra is ismertek tanulmányok. A SzT hatásmechanizmusa még pontosan nem tisztázott, éppen ezért további vizsgálatok indokoltak jövőbeni alkalmazásának kiterjesztésére, terápiás hatásának megértésére. SzT során az egészséges egyénből származó székletet homogenizálják, a nagyobb szemcséket kiszűrik, majd terápiás céllal bejuttatják a beteg gastrointestinalis traktusába. Ennek többfajta metodikája ismert, a felső tápcsatornába nasogastricus vagy nasojejunalis szonda segítségével, alsó tápcsatornába való bejuttatáshoz pedig kolonoszkópot vagy beöntést használnak, míg a legújabb tanulmányokban kapszulás formában történő bejuttatást is vizsgálják (1-3). A legmegfelelőbb beviteli út és donor kiválasztásáról még nincsenek egyértelmű ajánlások, azonban az eddigi tanulmányok alapján nincs különbség a hozzátar-

tozó és az idegen donor közötti hatékonyságban. A magyarországi ajánlásban is a nemzetközi gyakorlatnak megfelelő szűrővizsgálatok vannak (1. táblázat). Ezen kívül vizsgálják a donorok társbetegségeit, hajlamosító tényezőit (családban előforduló IBD, intravénás droghasználat, veszélyeztetett szexuális magatartás) (3). Azonban abban nincs nemzetközileg elfogadott álláspont, hogy a donor székletnek mekkora mennyiségűnek kell lennie (30–100 g), azt hogyan tárolják, mennyi ideig lehet várni a felhasználással, és ki lehet a potenciálisan „tökéletes” donor.

Az SzT főbb lépéseit a 2. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat: Javasolt donorszűrések SzT előtt

Minta	Vizsgálat
Vér	Hepatitis A (IgG, IgM) Hepatitis B (HbsAg/Ab, HBc) Hepatitis C (IgG) HIV-1/-2 (IgG) Treponema pallidum (rapid plazma reagin)
Széklet	<i>C. difficile</i> (tenyésztés, toxin, PCR) enterális patogének (tenyésztés) Giardia, Cryptosporidium antigén paraziták



2. táblázat: Az SzT főbb elemei (3, 7)

Indikáció felállítása:		Kontraindikáció felállítása:	
■ Súlyos, fulmináns, pseudomembranosus colitis ■ Terápiarefrakter <i>C. difficile</i> ■ Krónikus, rekuráló fertőzés		■ Általános: akut has, perforáció, friss gastrointestinalis (GI) műtét ■ Felső GI bejuttatás: GI vérzés, csillapíthatatlan hányás	
Donorok kiválasztása, előkészítése, mintagyűjtés			
Homogenizátum, szűrés			
Recipiens antibiotikum-profilaxis:		nincs egységes álláspont vankomicin: 6 óránként a beavatkozás előtt 4 nappal, a beavatkozás előtti éjjelig	
Felső GI bejuttatás:		Alsó GI bejuttatás:	
Hányáscsökkentő (metoclopramid) Savcsökkentő (omeprazol)		Hasfógó (loperamid) Bélelőkészítés, beöntés (súlyos esetben elhagyható)	
Nasogastricus szonda Nasojejunális szonda Radiológiai ellenőrzés!		Kolonoszkóp Beöntés	
Ismétlés: nincs egységes álláspont; magyar ajánlás: 5x			
Utógondozás:			
■ Klinikai tünetek javulása (székletszám, szisztémás tünetek) ■ Széklettenyésztés ■ Csökkenő gyulladásos paraméterek ■ Normális bélflóra megjelenése			

Patomechanizmus

A normális colonbélflóra kb. 10^{10-12} CFU/g mikroorganizmusból áll, melyek többsége baktérium. A normál bakteriális flóra védelmet jelent a patogén mikroorganizmusok ellen, feltételezhetően képes eliminálni a *C. difficile* spórákat is. Ezeknek a feltérképezésében, taxonómiai csoportok kialakításában a Human Microbiom Project-nek kiemelkedő szerepe van (4). A mikrobiom egyensúlyának a felborulása, a diszbiózis, a diverzitás csökkenése igazoltan szerepet játszik számos betegség, így az IBD kialakulásában is. Kimutatták, hogy IBD-s betegekben a protektív, anti-inflammatorikus *Bacteroides* és *Firmicutes* törzsbe tartozó baktériumok

száma alacsonyabb, míg a proinflammatorikus *Proteobacteriák* túlzott mértékében vannak jelen. Ez a megváltozott bélflóra kedvez a patogén törzsek megtelepedésének. Egy nappal az SzT-t követően a recipiens flórája már megegyezik a donoréval, a továbbiakban ez dinamikusan változik, végeredményben megtartja a normál, egészséges populációra jellemző bélflóra összetételét (csökken a *Proteobacteriák*, míg a *Bacteroides* és *Firmicutes* törzs jelenléte emelkedik) (5). Még nem tisztázott, hogy a diszbiózis oka vagy következménye ezeknek a megbetegedéseknek, de az ismert, hogy szoros a kapcsolat a bél immunrendszere, a mucosa és a potenciális patogének között. A széklet biológiai-lag aktív mikroorganizmusokból áll, éppen ezért

3. táblázat: *Clostridium difficile* infekció jellemzői (3, 12)

	Enyhe	Súlyos	Fulmináns, pseudo-membranosus colitis	Krónikus
Székletszám	<6 hígabb széklet/nap	>6–10 hígabb széklet/nap	változó	
Tünetek, jellemzők	Nincsenek szisztémás gyulladásra utaló jelek	Szisztémás gyulladás jelei (láz, leucocytosis) Erős hasi fájdalom Azotaemia	Toxin szisztémás hatásai (hypotonia, emelkedett laktát-, kreatininszint, shock) Többszervi elégtelenség ileus, toxikus megacolon (gyermekekben ritka)	Hetek, hónapok Mikrobiológiailag igazolt toxintermelő <i>C. difficile</i> Általános testi leromlás, fehérjevesztő enteropathia perzisztáló/rekuráló
Kezelés (felnőttek)	metronidazol 3x500 mg (per os) vankomicin 4x250 mg (per os)	metronidazol 3x500 mg (per os, iv.) vankomicin 4x500 mg (per os)	metronidazol 3x500 mg (per os, iv.) vankomicin 4x500 mg (per os) széklettraszplantáció	metronidazol 3x500 mg (per os, iv.) vankomicin 4x500 mg (per os) széklettraszplantáció



feltételezik, hogy az SzT hatásmechanizmusa a kórosan megváltozott bélflóra egyensúlyának a visszaállítása, a toxintermelő törzsek kiszorítása és ezzel a természetes baktérium flóra helyreállítása (3, 6). Továbbá feltételezik, hogy a donor flóra antimikrobiális anyagokat termel, aktiválja a proktív veleszületett és szerzett immunitás elemeit, serkenti az antiinflammatorikus és gátolja a proinflammatorikus faktorokat (7).

C. difficile fertőzés felnőtt- és gyermekkorban

A *C. difficile* fertőzés a nosocomialis fertőzések jelentős hányadát képezi, és általában összefügg az antibiotikum-használattal (6). Leginkább az idősök megbetegedése, de a felnőttkori előfordulása is folyamatosan növekszik míg a gyermekkori incidencia egyes publikációk szerint stagnál (6), mások alapján szintén emelkedik (7). A gyermekkori fertőzésre jellemző, hogy nagyobb arányban közösségekben szerzett (óvoda), továbbá függetlenebb a korábbi antibiotikum-használattól (6). A klinikai kép változatos, az enyhe hasmenéstől a súlyos, életet veszélyeztető komplikációkig (fulmináns colitis, pszeudomembránózus colitis, toxikus megacolon) széles skálán mozog a tünettana (3. táblázat). A patomechanizmusában fontos tényező a normális bélflóra megváltozása, a kórokozó szervezetbe jutása és az egyéni faktorok (kor, immunstátus, egyéb társbetegségek) általi hajlamosító tényezők. A hagyományos terápiára a betegek kb. 87–97%-a reagál jól, azonban az esetek kb. 35%-ában a betegség ismételten kiújul, sőt nagy részüknél krónikus *C. difficile* fertőzés alakul ki, ami feltehetőleg a spórák szervezetben maradásának, vagy a reinfekciónak a következménye (8, 9). Gyermekkori *C. difficile* infekcióban kiemelendők a fokozott rizikóval járó állapotok: fiatalabb életkor (1-4 év), hosszú távú kórházi kezelés, gastrostomán, illetve jejunostomán keresztül történő táplálás, széles spektrumú antibiotikum-terápia (fluorokinolonok), transzplantáció, IBD, cystás fibrosis, vírusos gastroenteritis. Az is ismert, hogy a protonpumpa gátló kezelés növeli a *C. difficile* fertőzés előfordulását, így ezt a szert, különösen csecsemőkorban, csak indokolt esetben alkalmazzuk. Újszülött és csecsemőkorban gyakori a tünetmentes hordozás (2–71%, toxinkötő receptor hiányzik, anyatej immunoglobulin védelme), mely arány szignifikánsan lecsökken a gyermekkorban (5%) (6). Az utóbbi időben sokkal gyakoribb és súlyosabb lefolyású esetekkel találkozunk, gyakrabban fordulnak elő a hagyományos terápiára rezisztens formák és relapsusok. A növekvő incidencia és mortalitás, recidívaarány, relapsusráta és az ezekből következő költségvonzat terelte a figyelmet az egyéb gyógy-

módok, megelőző eljárások felé. Ezek közül kiemelendő az SzT, melynek hatékonyságát felnőtt esetében már számos vizsgálat igazolta. Habár a gyermekkorban végzett SzT kapcsán még kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, az eddigi eredmények ugyancsak biztatóak (6, 10, 11).

Enyhe és közepesen súlyos *C. difficile* fertőzés esetén 10 napon keresztül szájon át adott metronidazol ajánlott, azonban ha a klinikai állapot nem javul, vankomicin adható, súlyosabb esetben a dózis emelhető. Súlyos, fulmináns esetekben intravénás alkalmazásra kell áttérni (12). Azonban súlyos, terápiarefrakter állapotokban egyéb alternatívákat kell keresni. A SzT legfontosabb indikációja a súlyos, fulmináns, pseudomembranosus, terápiarefrakter, recidiváló *C. difficile* infekciók jelenléte (2, 3). Egyes kutatások alapján a *C. difficile* infekció miatt bekövetkező első SzT az esetek mintegy 91%-ában hatékony, míg a második beavatkozás a betegek 98%-ánál eredményes. Mindezek a jótékony hatások gyorsan, a betegek 74%-ánál 3 napon belül kialakultak. Az eljárást követően csak igen enyhe mellékhatásokat írtak le (hányinger, hasi görcsök, láz), súlyos, életet veszélyeztető mellékhatásról egyik vizsgálatban sem számoltak be (8). Egy nagy betegszámú tanulmányban duodenalis SzT és megelőző vankomicin terápia következtében a *C. difficile* infekcióból való gyógyulás aránya 81% volt az első széklethomogenizátum beadását követően (mely a második infúzió esetén szintén tovább javult). Ezzel szemben az ismételt vankomicin terápia önmagában csupán 23–31%-os javulást eredményezett azoknál, akiknél a korábbi antibiotikum-terápia nem vezetett eredményre (9). Egy 516 beteg bevonásával készült, 35 évet felölelő analízis alapján a betegek tünetei 85%-ban csökkentek SzT hatására és hatékonyság tekintetében nem volt különbség az alsó és felső gastrointestinalis beviteli módok között (13). 2010-ben jelent meg az első esetismertetés gyermekkori súlyos, hagyományos és tapasztalati terápiára nem reagáló *C. difficile* fertőzés esetén adott sikeres SzT-ről, melyhez nasogastricus szondát alkalmaztak. Gyermekkorban különösen fontos a megfelelő donor kiválasztása (életkor, nem, anyatejes táplálás), hiszen ez befolyásolhatja az immunrendszer fejlődését, az immunválaszt. Egy 10, *C. difficile* infekcióban szenvedő gyermeket vizsgáló tanulmányban a betegek 90%-ának megszűnt a fertőzése az SzT-t követően, panaszmentessé váltak, és csupán csak egy gyermeknél alakult ki ismételt *C. difficile* fertőzés antibiotikum terápiát követően (14). Egy másik, 19 gyermeket vizsgáló tanulmány szerint az SzT hatékonysága gyermekekben 89% *C. difficile* infekció esetén, mely megegyezik a felnőtt adatokéval. Mindezek arra utalnak, hogy gyermekeknél is biztonságos és hatékony lehet az SzT, azonban további, nagy esetszámú vizsgálatok



szükségesek (15). A legújabb tanulmányokban vizsgálják a kapszulás beviteli utat, melynek hatékonysága az eddigi vizsgálatok alapján megegyezik a hagyományos beviteli módokéval (16).

Széklelettranszplantáció IBD-ben

Az IBD incidenciája szintén folyamatosan növekszik, egyre gyakrabban találkozunk súlyos, terápia rezisztens állapotokkal, ahol szükséges az alternatív terápiák bevezetése (perifériás őssejttranszplantáció, SzT). A colitis ulcerosában (UC) és Crohn-betegségben (CD) szenvedő betegeknek nagy arányban lesz szüksége műtetre. Éppen ezért nagy hangsúlyt kap a betegség progressziójának a megelőzése. Ismert, hogy IBD-ben a *C. difficile* infekció gyakrabban fordul elő az egészséges populációhoz képest (prevalencia: UC: 3,7%, CD: 1,1%, átlag populáció: 0,45%) (17).

IBD-s betegek esetében még kevés vizsgálat történt SzT-val kapcsolatban, felnőtt- és gyermekkorban egyaránt, és az eredmények néhol ellentmondásosak. Az eddigi eredmények alapján az IBD-s betegek 63%-a remisszióba került, 76%-uknál csökkenteni lehetett a medikációt, 76%-uknál pedig csökkentek a gastrointestinalis tünetek az SzT-t követően (17). Egy 1989-ben végzett, 55 betegszámú követéses vizsgálatban 20 beteget gyógyultnak találtak, 9 további betegnél pedig a gastrointestinalis tünetek csökkenését tapasztalták a SzT-t követően. Ugyanez a munkacsoport később 6 aktív (klinikai, endoszkóposan, legalább 5 éven át fennálló betegség) UC-s, *C. difficile* negatív betegből álló nyomonkövetést végzett. Mindegyik beteg 7–10 nappal a beavatkozás előtt antibiotikum kúrán (vankomicin, metronidazol, rifampicin), illetve közvetlenül előtte beöntésen esett át. Majd ezt követően öt napig beöntések formájában kapták a széklethomogenizátumot, melynek eredményeként minden beteg komplett remisszióban volt 4 hónapon keresztül, és elhagyhatták a gyógyszeres kezelést. Akiknél végeztek kontroll-endoszkópiát, nem volt gyulladásra utaló jel. A hosszú távú követés során pedig azt találták, hogy ezek a betegek évekig (1–13 év) remisszióban maradtak (18).

Egy, 9 releváns közlemény alapján készült, szisztémás áttekintő tanulmányban 26 IBD-ben szenvedő betegnél (18 UC, 6 CD, 2 nem meghatározható/IBD-U) történt SzT. 17 beteget követtek végig, akik közül 13 beteg 6 héten belül elhagyhatta az IBD kezelésére alkalmazott gyógyszereket, és mindegyik beteg tünete megszűntek a 4. hónapra, míg közülük 15 beteg egy éves után követéskor is panaszmentes volt. További 8 olyan publikációt elemeztek, ahol *C. difficile* fertőzés társult IBD-vel (9 UC, 6 CD). Ebben a vizsgálatban 12 beteget kö-

vettek nyomon, és az SzT-t követően egyik beteg székleteiből sem volt kimutatható a *C. difficile* jelenléte (17). Ezek a betegek azonban nem egységes beviteli móddal és frekvenciával kapták a kezelést, valamint nyomon követésük is eltérő mértékű volt. 2014-ben hasonló tanulmány készült, melybe 122 beteget vontak be (9 kohort vizsgálat, 8 esettanulmány, 1 randomizált, kontrollált tanulmány). Összesen a betegek 45%-a került klinikai remisszióba SzT után, a CD-s betegek 60,5 %-a, míg az UC-s betegek 22%-a. Egy 2013-ban megjelent tanulmányban 5 közepes-súlyos terápia refrakter UC-s beteget vizsgáltak, akik közül csupán egy került remisszióba. Ennél a betegnél a bélflóra diverzitása, összetétele megegyezett a donor bélflórájával a transzplantációt követő 12. héten (közvetlenül a transzplantációt követően mindegyik beteg bélflóra tartalma megegyezett a donoréval) (19). Gyermekekben is végeztek hasonló vizsgálatot. Egy gyermekek SzT-s kezelését vizsgáló tanulmányban, ahol a donorok közvetlen hozzátartozók, ismerősök voltak, 10 gyermek 5 napon át kapott beöntéseket a béltraktus előkészítése nélkül. Egy beteg nem tolerálta a kezelést, a maradék 9 betegből 7 egy hét után reagált, 6 beteg panaszai az 1 hónapos kontrollvizsgálatkor javult állapotot mutattak, míg 3 beteg, akik egy hét után remisszióban voltak, 1 hónap után is ebben az állapotban maradtak. A vizsgálat során szintén csak enyhe mellékhatásokat tapasztaltak (10). 2015-ben 9 *C. difficile* negatív gyermeket vizsgáltak, akik közepes-súlyos CD-ben szenvedtek. A betegség aktivitása csökkentést mutatott a SzT-t követően, 7 gyermek remisszióban volt 2 héttel a transzplantáció után, míg 5 gyermek, akik nem kaptak egyéb terápiát a 6. és 12. héten is remisszióban voltak. A betegek transzplantációt megelőzően rifampicin és omeprazol terápiát kaptak és nasogastricus szonda levezetés történt, a donor minden esetben az egyik szülő volt (11). Gyermekkori UC-ban is végeztek vizsgálatot, azonban az egyszeri SzT nem bizonyult hatékonynak. Egy 2015-ben készült vizsgálatban 3 súlyos, immunszuppresszív terápiában részesülő UC-s gyermeket vizsgáltak, akik mind ugyanattól a „tökéletes” donortól kapták rendszeresen a széklethomogenizátumot. A gyermekek több mint 4 héttig tünetmentesek voltak, az immunszuppresszív terápiát elhagyhatták. A mikrobiom gazdagsága, diverzitása is nőtt a beavatkozás után (20).

A kis esetszámú vizsgálatok arra utalnak, hogy az SzT hatékony kezelési mód lehet IBD-asszociált *C. difficile* fertőzésben, és fertőzés nélküli IBD-ben egyaránt, kifejezetten CD-ben. Azonban további vizsgálatok indokoltak a módszert illetően, hiszen a hosszú távú remissziós siker jelenleg nem bizonyított.



Összefoglalás

Hazánkban a felnőttek kezelésére alkalmazott SzT már a gyakorlatban is hozzáférhető módszer, azonban gyermekkorban még nem rutinszerűen használt eljárás. Az utóbbi 2-3 évben egyre több, nagyobb betegszámú tanulmány is foglalkozik az SzT hatékonyságával, és a közelmúltban publikáltak felnőttek kezelésére egy olyan módszertani ajánlást, melynek használata gyermekekre adaptálva is mérlegelendő súlyos *C. difficile* infekcióban, illet-

ve IBD-ben szenvedő betegek esetén. Bár az SzT alacsony rizikójú, hatékony eljárás, további vizsgálatok indokoltak, hiszen nem ismerjük a kezelés hosszú távú hatásai (infekció, daganat, autoimmun, metabolikus-betegségek).

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az OTKA-105530, K105530, PD83431, PD105361, LP008/2015 támogatásával valósult meg.

Summary

Fecal transplantation in gastroenterology

Nóra Judit Béres, MD, 1st Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest, Hungary

The effectiveness of fecal transplant is investigated more frequently in various diseases, especially in refractory cases. So far most of the studies examined the therapeutic effectiveness of fecal transplantation in patients with Clostridium difficile infection, but there are an increasing number of studies investigating its potential role in the treatment of inflammatory bowel diseases. The significance of the method is shown through its excellent cure rate (90-92%), low recurrence rate, safety and cost-effectiveness. In this article we summarize the main results of fecal transplantation based on the national and international literature.

KEYWORDS fecal transplantation, *Clostridium difficile*, Crohn's disease, Ulcerative Colitis

Irodalom

- Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013; 78(2):240-9.
- Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *LID - S0016-5085(15)00680-0 [pii] LID - 10.1053/j.gastro.2015.05.008 [doi]*. (1528-0012 (Electronic)).
- Nagy GG, Varvolgyi C, Balogh Z, et al. [Detailed methodological recommendations for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with faecal transplantation]. *Orv Hetil* 2013; 154(1): 10-19.
- Hold GL, Smith M, Grange C, et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014; 20(5):1192-210.
- Weingarden A, Gonzalez A, Vazquez-Baeza Y, et al. Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection [2049-2618 (Electronic)]
- Pant C, Deshpande A, Altaf MA, et al. *Clostridium difficile* infection in children: a comprehensive review. Current medical research and opinion. 2013; 29(8):967-84.
- Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics*. 2010; 126(1):e239-42.
- Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012; 107(7):1079-87.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368(5):407-15.
- Kunde S, Pham A, Bonczyk S et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2013; 56(6):597-601.
- Suskind DL, Brittner Mj Fau, Wahbeh G, Wahbeh G Fau, Shaffer ML, Shaffer ML Fau, Hayden HS, Hayden HS Fau, Qin X, Qin X Fau, Singh N, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. (1536-4844 (Electronic)).
- Gulacsi L, Kertesz A, Kopcsone Nemeth I et al. [*Clostridium difficile* infection: epidemiology, disease burden and therapy]. *Orv Hetil* 2013; 154(30):1188-93.
- Drekonja D Fau, Reich J, Reich J Fau, Gezahegn S, Gezahegn S Fau, Greer N, Greer N Fau, Shaukat A, Shaukat A Fau, MacDonald R, MacDonald R Fau, Rutks I, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review [1539-3704 (Electronic)]
- Kronman MP, Nielson Hj Fau - Adler AL, Adler AL Fau - Giefer MJ, Giefer Mj Fau - Wahbeh G, Wahbeh G Fau - Singh N, Singh N Fau - Zerr DM, et al. Fecal microbiota transplantation via nasogastric tube for recurrent *clostridium difficile* infection in pediatric patients [1536-4801 (Electronic)]
- Walia R, Kunde S Fau - Mahajan L, Mahajan L. Fecal microbiota transplantation in the treatment of refractory *Clostridium difficile* infection in children: an update [1531-698X (Electronic)]
- Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, et al. Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection [1471-2334 (Electronic)]
- Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012; 36(6):503-16.
- Allegretti JR, Hamilton MJ. Restoring the gut microbiome for the treatment of inflammatory bowel diseases [2219-2840 (Electronic)]
- Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [1876-4479 (Electronic)]
- Kellermayer R, Nagy-Szakal D, Harris RA, et al. Serial fecal microbiota transplantation alters mucosal gene expression in pediatric ulcerative colitis [1572-0241 (Electronic)]



Útravaló tudnivaló

- Az SzT egy potenciálisan alkalmas módszer lehet gyermek- és felnőttkorban egyaránt, súlyos, terápia rezisztens, rekuráló *Clostridium difficile* fertőzés kezelésére. SzT-t követően a gyógyulási arány közel 92%.
- IBD-ben gyakoribb és súlyosabb a *Clostridium difficile* infekció (prevalencia: UC: 3,7%, CD: 1,1%, átlag populáció: 0,45%)
- Közepes-súlyos IBD-ben is hatékony a SzT (kb. 40–50%), de a hosszú távú eredmények nem olyan jók, mint *Clostridium difficile* infekció esetén.

Tesztkérdések

1. Milyen módon nem lehet kivitelezni SzT-t?

- a) per os
- b) nasogastricus szondán keresztül
- c) nasojejunalis szondán keresztül
- d) kolonoszkóppal
- e) egyik sem

2. Mikor indokolt leginkább az SzT alkalmazása?

- a) fulmináns colitisben
- b) rekuráló colitisben
- c) enyhe colitisben
- d) fulmináns és rekuráló colitisben

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

ANNO 1896

A gyermeknevelésről 120 éve. Részlet egy naplóból

„... Minden rossznak szülő oka az unalom. A ki unatkozik az bármely társasághoz is szívesen csatlakozik, könnyen rávehetni bármire, ezért szükséges már jó előre a nevelésnél arra figyelni, hogy a gyermek önmagát tudja elfoglalni, s magában se unatkozzék. Ezt a célt azonban csak úgy érhetjük el, ha magunk járunk elől jó példával, ha minden időnket hasznosan és jól töltjük el, s a munka nem kedvetlenít el. Erre kell már kis korban törekedni a gyermek nevelésénél, akkor nem lesz oly sok életunt fiatal-öreg s nem lesznek már 30-éves korukban megöszülve, összeaszva. ...”

Bánffyhungad, 1896. szeptember 9-én.

Hantz Gyula

(Megjegyzés: Ma is aktuális – különös tekintettel a drogprevencióra!)

Kiegészítés. A fenti sorok írója Julius Hantz néven született 1875-ben Kolozsvárt. Az érettségi után három éves kiképzés végén okleveles polgári és felső leány iskolai tanár diplomát kapott. A naplójegyzetek írásakor, tanári munkájának első hetében a Hantz Gyula nevet használta, majd 1903-ban mint Hantos Gyula kérte meg a Kolozsvárt élő Krompecher Hermin tanárnő kezét. Ők voltak anyai nagyszüleim.

Sólyom János



Szokatlan hajeltérések Rapp-Hodgkin-szindrómában

**Szalai Zsuzsanna dr.¹, Veres Klára dr.¹, Nagy Nikolett dr.²,
Széll Márta dr.², Kemény Lajos dr.³**

¹ Heim Pál Gyermekkorház, Bőrgyógyászati Osztály (Osztályvezető: Szalai Zsuzsanna dr., főigazgató: Nagy Anikó dr.)

² Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged (Intézetvezető: Széll Márta dr.)

³ Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged (Intézetvezető: Kemény Lajos dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szalai Zsuzsanna dr.

1089 Budapest, Üllői u. 86. Hungary

E-posta: suni@t-online.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Bevezetés. A Rapp-Hodgkin-szindróma (RHS) ritka, ectodermalis dysplasia (ED) szindrómák csoportjába tartozó, autoszomális domináns öröklődésű genetikai betegség. Hátterében a p63-as gén mutációi állnak, melyek ectodermalis szerveket érintő fejlődési rendellenességeket okoznak.

Esetismertetés. Alopeciával, arci hypoplasiával, ajak- és szájpadasadékkal, fogeltérésekkel, hypotrichosissal, körömdystrophiával, hypohidrosissal, és mentális retardációval társuló Rapp-Hodgkin-szindrómás leány esetében a szindrómát genetikai vizsgálat igazolta. Változatos hajeltérései mellett különösen szokatlan tünetként jelent meg varicella infekció utáni progresszív hajvisszanövése, melynek hátterében az infekció immunmódosító szerepe állhat.

Következtetés. Az eset tanulsága a ritka genetikai szindróma diagnosztizálásán túl az alopecia kialakulásának hátterében álló immunológiai folyamatok követése.

KULCSSZAVAK Rapp-Hodgkin-szindróma, ectodermalis dysplasia, p63 gén, varicellavírus, alopecia

Bevezetés

A Rapp-Hodgkin-szindróma (RHS) ritka, autoszomális domináns öröklődésű betegség, mely az ectodermalis dysplasia szindrómák (ED) közé tartozik (1-4). A Rapp-Hodgkin-szindróma minimum két ectodermalis eredetű szervet érint, ide tartozik a bőr, haj, fogak, körmök, izzadság mirigyek és a végtagok. A RHS-es betegek arcformája jellegzetes: enyhén elődomborodó homlok, benyomott orrgyök, szájpada- vagy ajakhasadék, hypoplasiás maxilla, microstomia és deformált fülek gyakran láthatóak (1-5). Az anhidrosis vagy hypohidrosis, hypodontia, kúp vagy szögletes alakú fogak, kifejezett caries, hipoplasztikus zománc miatt fehér vagy sárga fogelszíneződések is gyakoriak. A körmök kicsik, vékonyak és dystrophiások lehetnek. A bőr általában száraz, durva tapintatú, az extensor felszíneken megvastagodott. Külső- és belsőfül-elterések (2, 6), szemérintettség és urogenitalis malformációk (4-6) is gyakran előfordulnak.

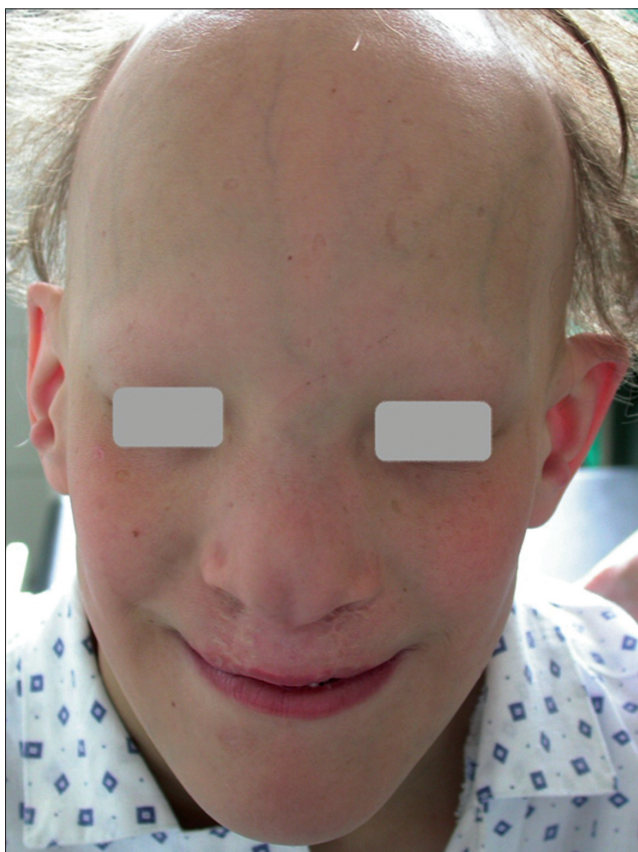
Száraz, vékony, durva tapintatú, lassan növekvő haj, illetve alopecia gyakori jelenség (1, 4, 5, 7), de az irodalmi adatok varicellafertőzés utáni hajvisszanövésről eddig nem számoltak be.

Esetismertetés

A jelenleg 19 éves lány egészséges, nem vérrokon szülőtől, 33. gestációs héten veszélyeztetett terhességből magzati retardáció és placentainsufficiencia miatti szülésindítás után, vaginális úton 1900 grammal született. Szájpada- és ajakhasadékot már ekkor észleltek. Cardiorespiratoricus adaptációja eseménytelenül zajlott, de élete első hónapjaiban többször került kórházba felső légúti infekciók, illetve pneumonia miatt. Fejlődése a későbbiekben is meglassult volt.

A Heim Pál Kórház ambulanciáján először 2 éves korában jelentkezett. Enyhe alopeciája már ekkor észlelhető volt, mely pár év alatt alopecia totalisig progrediált. 4,5 éves korában bárányméretű lett, mely a szokottnál kiterjedtebb formában jelentkezett. A varicella fertőzést később szerológiai vizsgálat is alátámasztotta. Antivirális terápiában nem részesült, tüneti kezelés mellett 1,5 hét alatt fejlődtek vissza bőrtünetei. Kután vagy extrakután szövődmény nem maradt vissza, de generalizáltan hajvisszanövést lehetett megfigyelni.

5 évvel később a haja rugalmatlanná és a korábbiánál még szárazabbá vált, majd a frontális és parietális régióban ismét hullani kezdett a haja (1. és 2. ábra). Ekkor a trichogramon 50% anagén, néhány



1. ábra: Alopecia, magas homlok, hypertelorismus, lapos orr, vékony felső ajak, ajakhasadék rekonstrukciós műtétek gyógyult hegei 10 éves korában



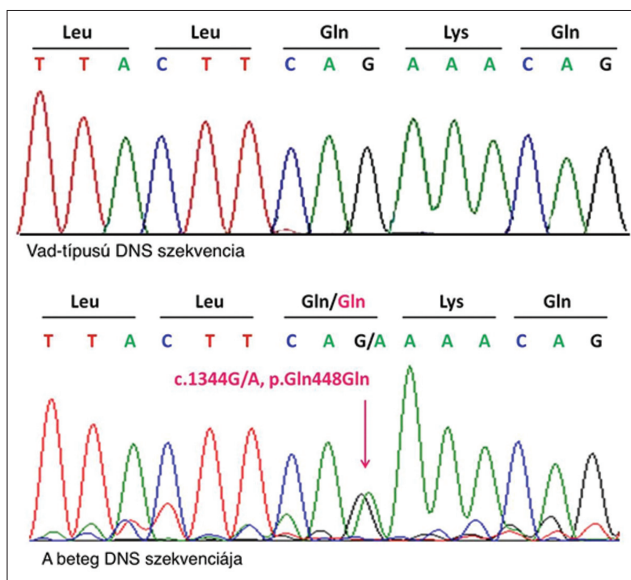
2. ábra: Enyhe alopecia 10 éves korában

telogén és számos dystrophiás hajhagyma volt látható. Ez autoimmun eredet lehetőségét vetette fel, de az autoimmun tesztpanel eredménye negatív lett. Pajzsmirigyhormon-értékek, izzadtság-teszt és a szérumszén szint is normáltartományon belül volt, ezért csak lokális kortikoszteroid-kezelést kapott, mely mellett ismét részleges hajvisszanövés volt megfigyelhető.

19 évesen fizikális vizsgálattal asteniás testalkatot, magas homlokot, hypertelorismust, epicanthust, lapos orrot, vékony felső ajkat, fogszabálya-



3. ábra: alopecia, magas homlok, hipertelorismus, lapos orr, vékony felső ajak, ajakhasadék rekonstrukciós műtétek gyógyult hegei 19 éves korában



4. ábra: Kontroll és a beteg DNS-szekvenciája

zóval rögzített hiányos fogazatot, nyitott lágyszájpadot, bilaterális ajakhasadék- és palatoschisis-rekonstrukciós műtétek gyógyult hegeit lehetett látni (3. ábra). A fejtetőn enyhe alopecia mellett gyulladást vagy hegeket nem lehetett megfigyelni. Kiemelendő továbbá, hogy szempillája, szemöldöke, axillaris szőrzete hiányzott, genitálisan is gyébrebb



szőrzete volt. Ujjai rövidek, végpercei kiszélesedtek, körmei dystrophiásak. Szemészeti és hallásvizsgálattal eltérés nem volt, hypohidrosisa születése óta ismert volt.

A genetikai vizsgálat során a p63 génen a 10. exonban aminosav változással nem járó c.1344G/A p.Glu448Glu heterozigóta mutáció volt kimutatható, mely a felvetett klinikai diagnózist alátámasztotta (4. ábra).

Megbeszélés

Az RHS-t először 1969-ben Rapp és Hodgkin írta le (8), az ectodermalis dysplasia szindrómákhoz tartozó, több mint 200 kórkép egyike (9). Ectodermalis dysplasia 10 000 főből 7 újszülöttet érint (5). Az RHS genetikai betegség, amit a p63 gén mutációi okoznak. Esetünkben a genetikai vizsgálat a p63 gén 10. exonjában (c.1344G/A, p.Gln448Gln) misszensz mutációt igazolt, ami alátámasztotta a klinikailag felállított diagnózist.

A p63 génhez kapcsolódó betegségek általában autoszomális domináns öröklődési hajlamot mutatnak (2-4, 7). Ezek a mutációk vagy domináns negatív, vagy funkcióvesztéses mutációk (10). A p63 a p53-hoz hasonlóan, transzkripciós faktor, de a p53-mal ellentétben, ritkán fordul elő tumorokban (3). A p63 nevű fehérjét kódolja, amely a sejtdifferenciálódás és a végtagok, a bőr, a koponya és az arc fejlődésében fontos szerepet játszik (2, 7, 10). RHS-s betegeknek a bőr, haj, fogak, körmök, izzadásmirigyek és végtagok közül legalább 2 érintett. Ezek közül a hajeltérések a leggyakoribbak, tipikus a száraz, durva tapintatú, vékony, lassan növekvő haj, az alopecia és a hajas fejbőrt érintő dermatitis (1, 4, 5, 7). Bár fénymikroszkóppal nincs RHS-ra specifikus eltérés (5), trichorrhexis nodosa, vékony hajkeresztmetszet és hipopigmentáció gyakori. Általában ritka, rövid szempillák, mindkét oldalon hiányzó szemöldök és hiányzó vagy gyér testszőrzet figyelhető meg. A genitális szőrzet normális is lehet (7).

Summary

Unexpected hair changes in Rapp-Hodgkin Syndrome

Zsuzsanna Szalai et al. Heim Pál Children's Hospital, Department of Dermatology

Introduction. Rapp-Hodgkin Syndrome (RHS) is a rare autosomal-dominant disorder, belonging to the group of ectodermal dysplasia syndromes (ED). Rapp-Hodgkin syndrome is caused by mutations in TP63 gene and characterized by developmental abnormalities of ectodermal structures.

Case series. We report a case of a 19-year-old girl with Rapp-Hodgkin syndrome presented with alopecia, mid-facial-hypoplasia, cheilognatopalatoschisis, dental abnormalities, hypotrichosis, nail dystrophy, hypohidrosis and mental retardation. Her alopecia became apparent within the first years, followed by progressive hair regrowth after the resolution of varicella skin lesions.

Conclusions. Our case reveals the importance of further studies to investigate the casual association between varicella virus and alopecia in genetic disorders.

KEYWORDS Rapp-Hodgkin-syndrome, ectodermal dysplasia, p63 gen, varicellavírus, alopecia

RHS-ban totális alopeciáig progrediáló hajhullásról számos publikáció olvasható (1, 4, 5, 7), de a jelenlegi irodalomban ebben a genetikai betegségben varicellainfekció utáni hajvisszanövésről beszámoló nem ismert.

A varicella vagy más néven bárányhimlő rendkívül fertőző, spontán gyógyuló betegség, amelyet a varicella zoster vírus (VZV) primer infekciója okoz. Általában gyermekkorban jelentkezik viszkető, erythemás papulák és hólyagok formájában, gyakran lázzal kísértén. A VZV a spinalis és cranialis ganglionokban perzisztál, majd később reaktiválódva herpes zoster formájában jelentkezhet.

A bárányhimlő során megjelenő hólyagokat az epidermalis keratinocytákban végbemenő aktív vírusreplikáció okozza. A replikáció a pilosebaceus egység infundibularis keratinocytáiban is végbemegy, mely időnként VZV-folliculitist okoz (11). Az alopecia areata (AA) kialakulásának hátterében a lehetséges vírusreplikációt többször vizsgálták: CMV, EBV és HSV esetében a vírusok osztódása sem trigger faktorként, sem az immunválasz reaktivátoraként nem volt igazolható (12). Ezzel szemben a legtöbb kutatás szerint a HIV, hepatitis-B-, -C-vírusok önmagukban vagy az anti-retrovirális terápiával együtt is beindíthatnak alopeciához vezető immunreakciókat (13, 14). Bár a hajhullás és a vírusok közötti összefüggést többen kutatták, varicellainfekció utáni hajvisszanövésről egyelőre nincsen esetismertetés.

Következtetések

A varicellafertőzés után hajvisszanövés, majd néhány évvel később ismételt jelentkező hajhullás érdekes és elgondolkodtató jelenség. Ezen események pontos patomechanizmusa máig nem tisztázott. RHS-ban a különböző haját érintő eltérések jól ismertek, további esetismertetések segítik a folyamat pontos feltérképezését.

Irodalom

1. Yuka A, Alan DI. Ectodermal Dysplasias. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology 2011; 127:1-127.104.
2. van Straten C, Butow KW. Gene p63: In ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting, ankyloblepharon-ectodermal dysplasia, Rapp-Hodgkin Syndrome. Ann Maxillofac Surg 2013; 3:58-61.
3. Kim G, Shin H. Rapp-Hodgkin syndrome. Dermatol Online J 2004; 10:23-23.
4. Park SW, Yong SL, Martinka M, et al. Rapp-Hodgkin syndrome: a review of the aspects of hair and hair color. J Am Acad Dermatol 2005; 53:729-735.
5. Hirano SA, Mason AR, Salkey K, Williams JV, Pariser DM. Light microscopic hair shaft analysis in ectodermal dysplasia syndromes. Pediatr Dermatol 2012; 29:414-420.
6. K. O'Donnell BP, James WD. Rapp-Hodgkin ectodermal dysplasia, JAAD 1992; 27:323-326.
7. Serra V, Castori M, Terrinoni A. Functional Characterization of a Novel TP63 Mutation in a Family With Overlapping Features of Rapp-Hodgkin/AEC/ADULT Syndromes. Am J Med Genet 2011; 155:3104-3109.
8. Rapp RS, Hodgkin WE. Anhidrotic ectodermal dysplasia: autosomal dominant inheritance with palate and lip anomalies. J Med Genet 1968; 5:269-272.
9. Svendsen MT, Henningsen E, Hertz JM, et al. A Retrospective Study of Clinical and Mutational Findings in 45 Danish Families with Ectodermal Dysplasia. Acta Derm Venereol 2014; 94:531-533.
10. Rinne T, Clements SE, Lamme E, et al. A novel translation re-initiation mechanism for the p63 gene revealed by amino-terminal truncating mutations in Rapp-Hodgkin/Hay-Wells-like syndromes. Hum Mol Genet 2008; 17:1968-1977.
11. Hayderi LE, Nikkels-Tassoudji N, Nikkels AF. Hair loss after varicella zoster virus infection. Case Rep Dermatol 2013; 5:43-47.
12. Offidani A, Amerio P, Bernardini ML, et al. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. J Cutan Med Surg 2000; 4:63-65.
13. Woods EA, Foisy MM. Antiretroviral-related alopecia in HIV-infected patients: a review of the literature. Ann Pharmacother 2014; 48:1187-1193.
14. Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. Autoimmunity 2005; 38:295-301.

Útravaló tudnivaló

- A Rapp–Hodgkin-szindróma (RHS) az ectodermalis dysplasia szindrómákhoz (ED) tartozó, több mint 200 kórkép egyike.
- A RHS ritka, a p63-as gén mutációi által okozott, autoszomális domináns öröklődésű betegség.
- A RHS minimum két ectodermalis eredetű (bőr, haj, fogak, körmök, izzadságmirigyek és a végtagok) szervet érint.

Tesztkérdések

1. Az alábbiak közül általában mi nem érintett Rapp–Hodgkin-szindrómában (RHS)?

- a) köröm
- b) haj
- c) fogak
- d) végtagok
- e) gyomor

2. A RHS melyik csoportba sorolható az alábbiak közül? veleszületett anyagcserezavarok

- a) ectodermalis dysplasiák (ED)
- b) endokrin betegségek
- c) mitokondriális betegségek
- d) gyulladásos bélbetegségek (IBD)

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Tulassay Tivadar, Szabó Attila:

Gyermekegyógyászati sürgősségi protokollok 2.

Egy évvel ezelőtt a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikáján dolgozó, ott megforduló rezidensek és szakorvosjelöltek számára kívántunk segítséget nyújtani a klinikán ellátott betegek sürgősségi kezeléséhez. A kiadványt azonban legnagyobb örömünkre a háziorvos kollégák, más intézményekben dolgozó gyermekorvosok és a medikusok is érdeklődve fogadták.

Megvásárolható könyvesboltjainkban
vagy megrendelhető honlapunkról.



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

Perlrott Csaba Vilmos Szentendrén

Bizonyára sokan jártak már Szentendrén a MűvészetMalomban, ahol az állandó kiállítások mellett időszakos tárlatokat is bemutatnak. Idén nyáron szeptember 6-áig *Perlrott Csaba Vilmos* életmű kiállítása látható itt. Ezt a megemlékezést indokoltta teszi, hogy ebben az évben a művész születésének 135., halálának hatvanadik évfordulóját ünnepeljük. *Perlrott Csaba Vilmos* a XX. századi magyar festészet egyik legjelentősebb alkotója. A festő életének utolsó két évtizede szorosan kötődik Szentendréhez. Jelentős kiállítása utoljára 1952-ben volt, annak ellenére, hogy művészetét a szakmai berkek és a nagyközönség is elismeri. Képei sok tízmillió forint értékben cserélnek gazdát a hazai aukciókon. *Perlrott Csaba Vilmos* életművéről ez az első ilyen méretű és jelentőségű tárlat, melyhez tanulmányokkal és a bemutatott művek leírásával katalógus is készült. Éppen ezért mindenkinek javasoljuk, hogy egy nyári, szentendrei kirándulást kössék össze a MűvészetMalom és a tárlat megtekintésével.

Veres Gábor

A szentendrei fűrészmalom XIX. század végi épülete Magyarország egyik legérdekesebb, legkülönlegesebb kiállítóhelye. Az intézmény 1999 júniusában nyílt meg, *Korniss Dezső* és *Deim Pál* festőművészek ötlete alapján. Az alapítók célja az volt, hogy a XX. századi szentendrei művészet időszakos kiállításokon történő bemutatása mellett egy modern művészeti központot is létrehozzanak itt. A négy egységből álló MűvészetMalmot Szentendre városán belüli elhelyezkedése, az épület hangulata, ér-

tékes kiállításai és több mint egy évtizedes múltja alkalmassá teszi arra, hogy akár egy szentendrei kiállítás kötelező látogatási célpontja legyen.

Párizs és Nagybánya

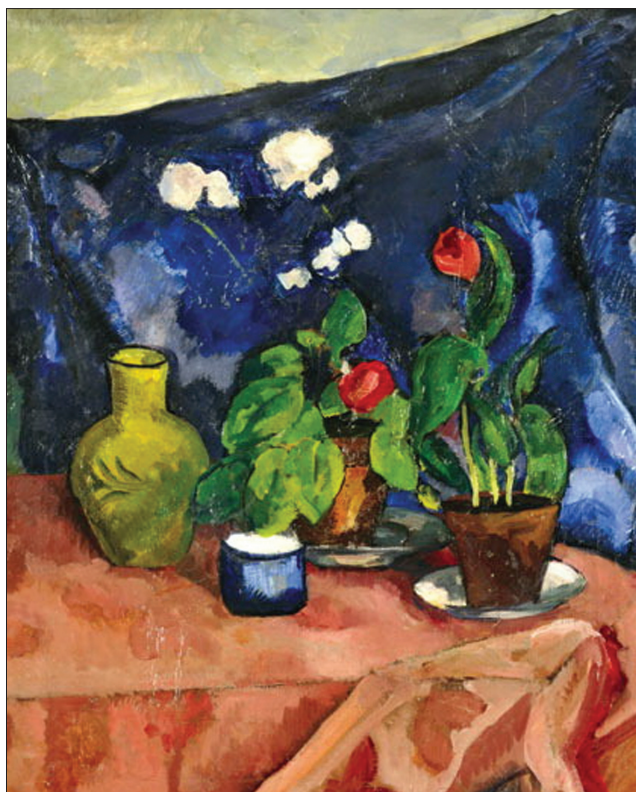
A Békéscsabán született *Perlrott Csaba Vilmos* nagyon termékeny festőművész volt, fogékony az új irányzatokra. Kiváló iskolákat járt végig, és nagyszerű mesterei voltak. 1903-tól *Kosztai József* tanácsára a nagybányai művésztelepen festett, ahol *Iványi-Grünwald Béla* vette a szárnyai alá. Három évvel később elnyert egy párizsi ösztöndíjat, így a teleket Párizsban, a nyarakat pedig Nagybányán töltötte. *Perlrott Csaba Vilmos* magyar Vadak egyik legmarkánsabb képviselője volt. Párizsban beiratkozott a Julian Akadémiára, majd *Henri Matisse* tanítványa lett. Nagy hatással volt rá *Paul Cézanne* és *Paul Gauguin* festészete, valamint a német expresszionisták, továbbá a régiók közül *El Greco* spanyol festő. Művészetének kiemelt állomása, hogy 1907-től már kiállított Párizsban, az Őszi Szalonban és a Függetlenek Szalonjában, majd ezt követően Európa más nagyvárosaiban is. Nem sok magyar festőnek adatott meg, hogy egyéni kiállítása legyen Párizsban, neki igen: 1908-ban, 1909-ben és 1912-ben.

Kecskemét és Szentendre

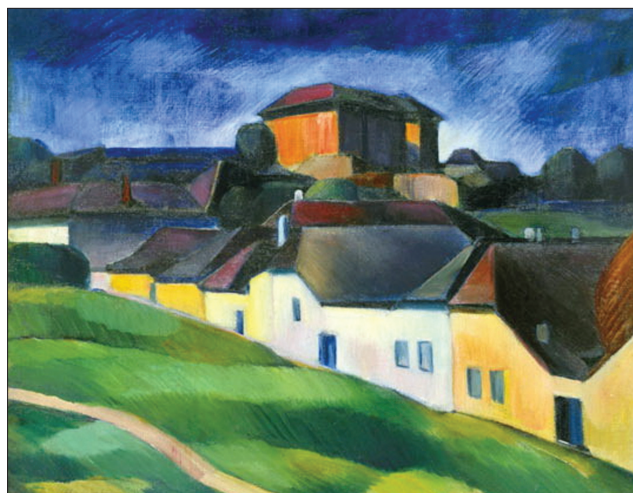
Perlrott 1910-ben *Iványi Grünwald Bélával* megalapították a kecskeméti művésztelepet, ahol több nyáron át dolgozott. Az első világháború után Németországban, majd Párizsban élt. 1924-ben csatlakozott a KUT-hoz, s velük állított ki. Ezt követő 10 évben legtöbbször Nagybányán és Szentendrén festett, majd 1949-ben felvételt nyert a Szentendrei



Perlrott Csaba Vilmos: Nők szabadban 1910 körül



Perlrott Csaba Vilmos: Csendélet virágokkal és vázával



Perlrott Csaba Vilmos: Tabáni színes házak

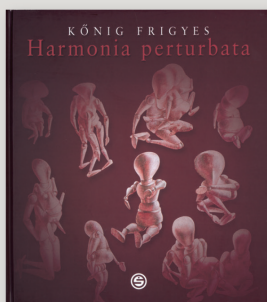
Festők Társaságába, ahol haláláig, 1955-ig dolgozott.

Összefoglalva művészetét, az új stílusok iránti fogékonyság (kubizmus, fauvizmus) ötvöződött a tradíciók iránti tisztelettel (Ferenczy Károly, Koszta József). Ebből kifejlődött dekoratív expresszionizmus mellán emelte a legkiemelkedőbb magyar festőművészek közé.

A SEMMELWEIS KIADÓ MŰVÉSZETI KIADVÁNYAI



König Frigyes
Arcrekonstrukció – Facial Reconstruction



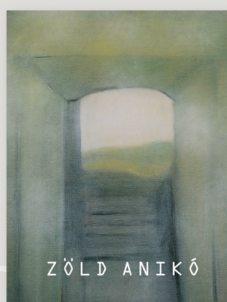
König Frigyes
Harmonia perturbata



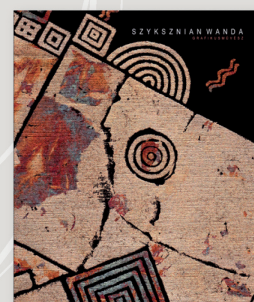
Ligeti Antal



Kürti Emese
Művészet mint kutatás



Zöld Anikó



Szyksznian Wanda

www.semmelweiskiado.hu/konyvek/muveszeti_kiadvanyok_121/