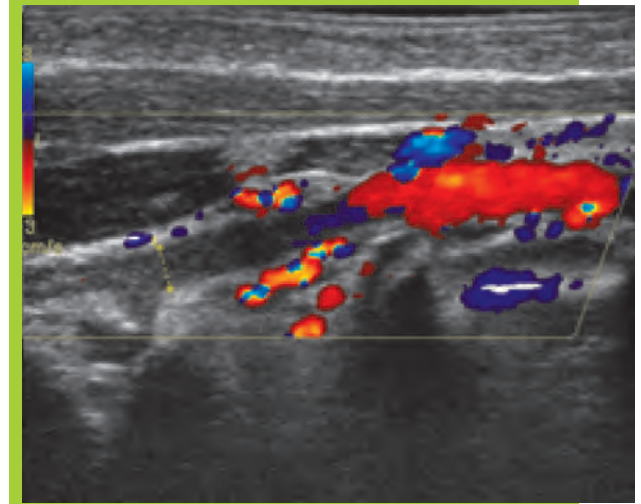


Gyermekgyógyászat

tudományos és továbbképzési szaklap

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGÁNAK ORSZÁGOS FOLYÓIRATA



8
kreditpont

- Inhalációs antibiotikumok cystás fibrosisban
- Pulmonalis hypertensio gyermekkorban
- Genotípus-fenotípus Angelman-szindrómában
- Anyatejes táplálás segítése a PIC-ben
- Kawasaki-szindróma és kardiológia
- Arc-csók: Oláh Éva

Vitamin D₃ Fresenius®

1000 NE tabletta



- Pontosan, az ajánlásoknak megfelelően adható
- A tabletta könnyen bevehető, gyermekeknek is adható¹
- A GYEMSZI-OGYI által engedélyezett gyógyszer

Ára rendkívül kedvező:
**Napi terápiás költség,
adagolástól függően: 2–9 Ft.**

Vitamin D₃ Fresenius 1000 NE tabletta 30x

570 Ft

Bruttó
fogyasztói ár

256 Ft

Beteg térítési díja
normatív **55%**
támogatás esetén

171 Ft

Beteg térítési díja in-
dikációhoz* kötött **70%**
támogatás esetén

Vitamin D₃ Fresenius 1000 NE tabletta 90x

728 Ft

Bruttó
fogyasztói ár

328 Ft

Beteg térítési díja
normatív **55%**
támogatás esetén

218 Ft

Beteg térítési díja in-
dikációhoz* kötött **70%**
támogatás esetén

* Eü. 70%-os támogatási kategória. Eü. 9/a1 pont. 2014. 03. 01.

**Gazdaságos
90x-es kiszerelés!**



Rövidített alkalmazási előírás. Felírás előtt kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

Vitamin D₃ Fresenius 1000 NE tabletta

Rövidített alkalmazási előírás. Felírás előtt, kérjük olvassa teljes alkalmazási előírást!

Összetétel: 1000 NE kolekalciferol (D₃-vitamin) tablettánként. **Terápiás javallatok:** D-vitamin-hiányos állapotok megelőzése és kezelése. Osteomalacia felnőtteknél, időskori osteomalaciával együttjáró osteoporosis adjuváns kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** Adagolás: D-vitaminhiány megelőzésére: Adagolás gyermekeknek 3 éves kortól, serdülőknek, felnőtteknek októbertől áprilisig kétnaponta 1 tabletta (500 NE/ napnak megfelelő adag). Csecsemők és kisgyermekek esetében a D-vitamin adagolása olajos csepp formában biztonságosabb, ezért a Vitamin D₃ Fresenius 1000 NE tabletta adása gyermekeknek 3 éves kortól javasolt. Napfényen keveset tartózkodó, nem megfelelően táplálkozó, idős betegeknek naponta 1 tabletta. Terhesség, szoptatás alatt kétnaponta 1 tabletta (500 NE/napnak megfelelő adag). Osteoporosis kiegészítő kezelésére: Naponta 1 tabletta. Más javallat esetén az adagot a hiányállapot súlyossága szerint egyedileg kell meghatározni. Nagy dózisok alkalmazása esetén plazma kalcium koncentráció ellenőrzése szükséges a hypercalcaemia elkerülésére. Az alkalmazás módja: A tablettát egy kávéskanál vízbe celszerű tenni, és miután szétesett, közvetlenül étkezés előtt kell bevenni. Gyermekek esetében a szétesett tablettát az étel olyan kis részében kell elkeverni, amelyet a gyermek egészen biztosan elfogyaszt. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy segédanyagával szembeni túlérzékenység. Hypercalcaemia és/vagy hypercalciuria. D hypervitaminosis. Kalciumtartalmú vese kövek, veseelégtelenség. Renalis osteodystrophia hyperphosphataemiával együtt. **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:** Fresenius Kabi Hungary Kft. OGYI-T-2088/01(30x), OGYI-T-2088/02 (90x). Bruttó fogy. árak: OEP honlap 2014.09.01. **Lezárva: 2014.09.30.**

Fresenius Kabi Hungary Kft.
1025 Budapest, Szépvölgyi u. 6. III. em.
Tel: 06 1 336 2900, Fax: 06 1 336 2901;
Honlap: www.fresenius-kabi.hu
E-mail: info@fresenius-kabi.hu
Rendelésfelvétel: 06 1 250 8350



**FRESENIUS
KABI**

Övjük az életét

Gyermekegyógyászat

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

„A beteg ember soha nem fog megelégedni a gépi
kezeléssel. ..., mert a beteg ember idegektől átszótt,
érzelmekkel, félelemmel és szorongással tele egyéniség,
a világmindenség egyszeri csodája.”
(Hankiss János, idézi Oláh Éva)

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
Cserháti Andre
Decsi Tamás
Ertl Tibor
Fekete György
Fekete Miklós

Füzesi Kristóf
Gyurkovits Kálmán
Ilyés István
Kajtár Pál
Karmazsin László
Kovács Julianna
Kovács Zoltán
László Aranka
Machay Tamás
Madácsy László

Maródi László
Mészner Zsófia
Nagy Kálmán
Oláh Éva
Oroszlán György
Orvos Hajnalka
Péter Ferenc
Pintér András
Pintér Sándor
Reusz György

Schuler Dezső
Simon Gábor
Soltész Gyula
Sólyom Enikő
Sólyom János
Sulyok Endre
Szabó András
Szabó László
Szatmári András
Szőnyi László

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

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László
Bene Ruzsena
Dérfalvi 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
derfalvi.beata@med.semmelweis-univ.hu
dezsofi.antal@med.semmelweis-univ.hu
kodoju@gmail.com
eva.erhardt@aok.pte.hu
andras.farkas@aok.pte.hu
fog.andras@gmail.com
halaszszita@gmail.com
harangi.ferenc@tmkorhaz.hu
katalin.hollody@aok.pte.hu
kalman.mihaly@upcmail.hu
g.katona@t-online.hu
katona.marta@med.u-szeged.hu
kis.eva@med.semmeiweis-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
Vetrő Ágnes

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

A LAPOT ALAPÍTOTTA:
GEGESI KISS PÁL (1950)

 **Simmelweis Kiadó**
www.semmelweiskiado.hu

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

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

Telefon: 210-4403
Fax: 210-0914

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

www.semmelweiskiado.hu

Felelős kiadó: a Semmelweis Kiadó igazgatója

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

Grafika: Ángyán Gergő

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

Nyomta és kötötte: Mester Nyomda

Megjelenés: évente 6 alkalommal,
3000 példányban.

Terjesztés: A lapot a Magyar
Gyermekegyógyászati Társaság tagjai
a társasági tagdíj fejében (5000 Ft,
nyugdíjasoknak 1500 Ft) ingyenesen,
címlista alapján, postai úton
megkapják. Előfizetési díj másoknak:
8200 Ft/év + postaköltség.
Megrendelhető a kiadónál.

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

CÍMLAPKÉP: Szabó Éva és munkatársai: Veleszületett felső végtagi artériás thrombosis (lásd 375. oldal) című cikkéből.
A jobb kéz 2-5. ujjai lividek, a csuklón hámhiány (bal kép) és
a jobb a. axillaris thrombosis körülötte collateraliságakkal (jobb kép)

IN MEMORIAM

55 évesen elment Dr. Szabó Emese 367

In memoriam Dr. Tóth József (1925–2014) 368

„ARC-CSÓK”

Oláh Éva professzor asszonnyal beszélget
Veres Gábor 370

KÉP-ZÉS

Növekedés és nemi érés késésének ritka oka 1-es típusú diabeteses gyermekben

Felszeghy Enikő dr., Nagy Andrea dr. 373

Growth retardation and delayed puberty in a type 1 diabetic child

Veleszületett felső végtagi artériás thrombosis

Szabó Éva dr., Pásztor Gyula dr.,
Tálosi Gyula dr. 375

Congenital upper limb thrombosis

GENETIKAI SAROK

Az egy pontos nukleotid-polimorfizmusok vizsgálati módszerei

Komlósi Katalin dr., Czakó Márta dr.,
Bánfalvi Zsolt dr., Duga Balázs dr.,
Kövesdi Erzsébet dr., Melegh Béla dr. 377

Methods for the determination of single nucleotide polymorphisms

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK

Gyermekgyógyászati röntgenvizsgálatok – új lehetőségek

Várkonyi Ildikó dr. 380

Pediatric radiography – new dimensions

TERÁPIÁS AJÁNLÁS

Hiánypótló gyógyszer az ADHD kezelésére 383

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az anyatejes táplálás segítése a Perinatális Intenzív Centrumban

Szalontai Mónika, Bodrogi Eszter dr.,
Nádor Csaba dr. 385

Promoting breast feeding at the NICU

Genotípus-fenotípus összefüggések vizsgálata három Angelman-szindrómás betegnél

Szabó Tímea Margit dr., Szakszon Katalin dr.,
P. Szabó Gabriella dr., Balogh Erzsébet dr.,
Ujfalusi Anikó dr., Bessenyei Beáta,
Bálint Bálint László dr., Pólkiska Szilárd dr.,
Oláh Éva dr. 391

Analysis of genotype-phenotype correlations of three patients with Angelman syndrome

A Kawasaki-szindróma és kardiológiai vonatkozásai osztályunkon három éves időtartam alatt

Berzicza Eszter dr., Simon Gábor dr. jr.,
Simon Gábor dr. 399

Kawasaki syndrome and its cardiological consequences based on three years observations at our department

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Cystás fibrosisos betegek kezelésében használható inhalációs antibiotikumok (tobramycin - colomycin) hatékonysági vizsgálatainak elemzése
Sólyom Enikő dr.¹, Bede Olga dr.² 404

Effects of aerosolised antibiotics (tobramycin and colomycin) in the patients with cystic fibrosis

Probiotikumok alkalmazása akut gastroenteritisben

Kovács Márta dr. 411

Use of probiotics for management of acute gastroenteritis

Proteaszómához társult autoinflammatoros betegségek

Tiszlavicz Lilla Györgyi dr., Mogyorósi Lilla dr.,
Nagy Dóra dr., Sinkó Mária dr., Tajti Zsanett dr.,
Bede Olga dr. 415

Proteasome-associated autoinflammatory diseases

A rejtőzködő betegség: pulmonalis hypertensio gyermekkorban

Katona Márta dr., Rácz Katalin dr. 421

A hiding disease: pulmonary hypertension in children

ESETISMERTETÉS

Laphámsejtes carcinoma 10 éves elhízott gyermekben

Harangi Ferenc dr., Világos Eszter dr.,
Fathi Khaled dr., Cifra János dr., Rippl Ilona dr.,
Tóth Gergely dr. 427

Squamous cell carcinoma in a 10-year-old obese child

LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGNEK

Dr. Maródi László professzor „Splenomagalia és Gaucher-kór” címen közölt levelére

Dicső Ferenc dr. 430

TOVÁBBKÉPZÉS mint kongresszusi beszámoló

Beszámoló az ESPGHAN Hepatológia Nyári Iskolájáról – az emelkedett transzaminázszint helyes értelmezése

Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr. 431

Report of the ESPGHAN Hepatology Summer School - correct assessment of elevated transaminases

TALLÓZÓ

Ízreceptorok a bélben?

Müller Katalin dr. 376

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis

Dérfalvi Beáta dr. 390

Az alacsony FODMAP tartalmú diéta csökkenti az IBS tüneteit

Orova Fanni 398

A diétás intervenciók hatásossága az eosinophil oesophagitis hisztológiai remissziójának indukálására

Kovács Márta dr. 420

55 évesen elment Dr. Szabó Emese

Betegség vitte el. Ez különösen szomorú egy orvos esetén, hiszen egész munkás életében a betegségek ellen küzdött. Gyermekgyógyász maradt akkor is, amikor már Rehabilitációs szakorvosként a Gyermekrehabilitációs osztályt vezette. Bár nem kellett volna, de ügyeletvezetői feladatokat vállalt a Gyermek Egészségügyi Központban. Az orvosi szobában aludt, hogy közel legyen a betegekhez, s nem a kicsit távolabbi osztályvezetői szobájában. Az orvoslást nagyon meg akarta tanulni. Egyetemistaként figyelmes, szorgalmas, alapos volt. Fiatal gyermekgyógyász szakorvosként falusi vegyes praxisban éjszakai ügyeletet vállalt, és így felnőtteket is ellátott. Igaz ebben anyagi megfontolások is szerepet játszottak. Valahogy nem voltak „túlfizetve” a fiatal gyermekgyógyászok. De ezzel a munkájával is nagyon meg volt elégedve az ügyeletért felelős háziorvos.

Városi lány volt. Miskolcon született. A Földes Ferenc Gimnáziumban érettségizett. Orvosi diplomát a Debreceni Orvostudományi Egyetemen 1986-ban szerzett. A Borsod Abaúj Zemplén Megyei Kórházban kezdett dolgozni. 1990-ben csecsemő- és gyermekgyógyász, 1994-ben mozgásszervi rehabilitációs szakvizsgát szerzett. Érdeklődött a szociálpédiátriai, az akupunktúra, a lézertérápia iránt és ilyen végzettségeket is szerzett. Szinte mindig tanult, képezte magát.

A rehabilitáció oly mértékben keltette fel érdeklődését, hogy ennek szentelte életét. A hátrányos helyzetű, fogyatékos gyermekek állapota, szociális, társadalmi megkülönböztetése egyértelművé tette számára, hogy tenni kell valamit, hogy az európai gyermekekhez hasonlóan, ők is egyenlő eséllyel élhessenek a társadalomban. A „GYERE” Gyermekrehabilitációs Alapítvány munkájába alapítása, 1991 óta bekapcsolódott. Kezdetben, mint a Gyermekrehabilitációs Osztály orvosa, majd 2003-tól osztályvezető főorvosként. Az Alapítvány kuratóriumi elnöke 2002-től. A sérült fogyatékos gyermekek számára megszervezték a jelesebb ünnepeket, a Fogyatékkal Élő Emberek Világnapja alkalmából ajándékozással egybekötött műsort rendszeresen rendeztek. A rehabilitációt végző csapattagok és külső segítők együttműködésével eljuttatták a gyermekeket színházba, bábszínházba, kirándulásra. 16 évvel ezelőtt első ízben megszervezte számukra a balatoni táborozást. Céljuk az integráció elősegítése, a kulturális és természeti értékekkel való megismerkedés, mozgásterápia, sport lehetőségének biztosítása, az önellátás tanítása volt.



A pozitív fogadtatás és a látványos eredmények miatt minden évben megszervezték a nyári táborokat. Rehabilitációs munkája során szoros együttműködött a 10-es számú Petőfi Sándor Általános Iskola Kórházi Tagozatának pedagógusai, biztosítva a tartós kórházi kezelésre szoruló gyermekek tanulmányainak folytatását.

A fogyatékos gyermekek szeretetét aktív segítségét a rehabilitáció fontosságát igyekezett továbbadni tanítványainak, védőnő-, gyógytornász-hallgatóknak, szakorvosjelölteknek.

Munkáiról több publikáció jelent meg és csaknem 100 tudományos hazai és nemzetközi előadást tartott.

Ugyanakkor csendes nő volt. Dolgozott, tette a feladatát. Gyógyított tanított és tudományos munkát is végzett. 2002-től az MTA Miskolci Akadémia Bizottság rehabilitációs munkabizottságának titkára volt.

A gyerekekért, a megyéért végzett kiemelkedő munkája elismeréseként *Megyei Prima Primiissima 2011-es különdíjasa* volt.

Pár hónapja nem gondoltuk, hogy már búcsúznunk kell tőle. Nagyon hiányzik a miskolciaknak, és szerte az országban nekünk is, akik hosszabb-rövidebb ideig együtt tanulhattunk, dolgozhattunk vele. Hiányzik – az elkötelezett, felelősségteljes jelenléte, az alázatos munkája, ahogy másokat elfogadott, és ahogy csendesesen jelen volt köztünk. Nagyon hiányzik Dr. Szabó Emese főorvosnő.

Szabó László és Velkey György

In memoriam Dr. Tóth József (1925–2014)

Dr. Tóth József nyugalmazott osztályvezető főorvos, a Heim Pál Gyermekkorház urológiai sebészeti osztályának alapító és egyben első osztályvezető főorvosa 2014. április 17-én, életének 90. évében elhunyt. Azon generáció orvos-egyénségeinek – mint Altorjai István, Dénes János, Pilaszanovich Imre, Rácz Dániel – utolsó életben lévő tagja volt, akik hatalmas tudásuk, klasszikus alapokkal bíró, széles műveltségük, szakmai iránymutató képességük révén meghatározó szerepet tölthettek be a hazai gyermeksebészetben. Tóth József nevéhez fűződik a magyarországi gyermekurologiai ellátás megalapítása: az Ő tevékenysége következtében vált lehetővé hazánkban az urológiai betegségben szenvedő gyermekek gyógyítása, illetve Ő volt az, aki elsőként végezte, igen nagy számban a sokszor életeket mentő műtéteket.

1925. február 21-én Pozsonyban született. Iskoláskorú volt, mikor családjával áttelepültek Magyarországra. Fiatalemberként a háború borzalmait is megtapasztalta: visszaemlékezéseiben beszélt a Gyergyói havasokban a lövészárokból töltött nehéz időkről, és arról, hogy 1945-ben Budafokon a „malenkij robotra” összeállított menetből édesapja lélekjelenléte és furfangja mentette ki.

Miért lett gyermekurologus? Kalandos ívű szakmai pályát futott be addig, majd egy ígéretes, felfelé ívelő felnőtt urológusi karrieréről mondott le a beteg gyermekek kedvéért.

1950. márciusában szerzett általános orvosi diplomát a Pázmány Péter Tudományegyetemen. Pályáját a Szent János Kórházban kezdte fiatal urológusként, majd mikor 1951-ben katonai szolgálatra bevonult a Honvéd Kórház urológiai osztályára, a hadsereg a kötelező időn túl még évekig nem engedte el, mindenáron hivatásos katonatiszti állományba akarták venni. Öt év után sikerült újra civilé válnia, Babics Antal professzor segítségével 1956-ban került az Urológiai Klinikára. Az 1960-as években tudatosult benne, hogy a gyermekek urológiai ellátása nem megoldott. Sok gyermek meghalt azokban az időkben a fel nem ismert urológiai betegsége miatt, holott műtéttel megmenthetők lettek volna. Magára vállalta ezt a feladatot, és ettől kezdve munkája megkettőződött: felnőtt urológusi munkája mellett járta sorban a fővárosi gyermekkorházakat, és sokszor estébe-éjszakába nyúlóan végezte a gyermekek műtéteit. Annyi munkája lett, hogy választania kellett a felnőtt- és a gyermekellátás között, és ez utóbbit választotta. 1972-ben került a Heim Pál Gyermekkorházba, ahol a semmiből kellett létrehozni egy osztályt. A kezdeti években annyi beteget kellett ellátniuk, hogy még a folyosón, az orvosi szobában is beteg-



ágyak voltak. Mivel egyedül Ő értett az urológiához, minden munkátársat ő képezett ki feladatára. Nemcsak egy osztályt hozott létre, hanem egy orvosi szakágat honosított meg Magyarországon. Hazai tankönyvek hiányában, a külföldről nehezen beszerezhető nyugat-európai, amerikai kézikönyveket bújtta, angol és német nyelven folyamatosan képezte magát.

Bámulatos volt egyaránt diagnosztikus készsége és operatóri munkája is: sokszor a legbonyolultabbnak tűnő diagnosztikai kérdést, melyet esetleg napokon át vitattak más kollégák, percek alatt megoldotta. Tet-

te mindezt azokban az időkben, amikor nem volt még lehetőség ultrahangvizsgálat, CT vagy MR végzésére. Ha azonban a megoldás nem ment ilyen bravúrosan, éjszakába nyúlóan töprengett a lehetséges ok eredetéről, soha sem fogadott el kézenfekvő „félmegoldásokat”. Mindig maximalista volt: nem tűrte a legkisebb pontatlanságokat sem, és bár hihetetlen mennyiségű munkát vállalt magára, a kimerítő munkanap végén is ugyanazzal az összpontosítással foglalkozott a felvetődő gondokkal, mint az egész nap során. Gyakran mondta: „Úgy operáld a gyereket, hogy még 100 év múlva is szüksége lehet a veséjére!”.

Sok időt szánt a konzíliumokra: szobája előtt sorban várakoztak a különböző gyermekkorházakból érkezett kollégák, hónuk alatt a betegek paksamétaival, hogy a gyermekek betegségét kórismézzze, a további kezeléssel döntsön. A konzíliumok során nemcsak gyermekurologiát, hanem általános műveltséget is kaptunk Tőle, mert a beszélgetések alatt szóba jött a történelem, a művészet, a földrajz, a mitológia, a nyelvészet és számos más téma, melyekről szívesen, lebilincselően tudott beszélni. Egyedülálló szaktudása és képességei miatt évtizedeken át volt a magyar gyermekurologia vezető

személyisége. Vezetésével Közép-Európa egyik legeredményesebben működő és Európa-szerte elismert gyermekurologiai centruma alakult ki a Heim Pál Gyermekkorházban. Mint Pozsonyból az anyaországba költözött család tagja, mélyen átérzte a kisebbségi sorban élő magyarság gondjait, és szaktudásával is segítségükre kívánt lenni. Számtalan gyermeket operált és gyógyított meg a Felvidékről, Kárpátaljáról, Erdélyből. Műtéteivel kiváló eredményeket ért el – az általa megmentett életek ma már egy kisebb város lakosságát tennék ki.

Nemcsak művelte, hanem gazdagította is a gyermekurologiát: új műtéti eljárást dolgozott ki a kitágult húgyvezeték húgyhólyagba beszájztatására. Ez a műtét az úgynevezett *Tóth József-féle uretero-neoimplantatio*. Ezzel a műtéti módszerrel, mely károsodott, megvastagodott falú húgyhólyag esetén is eredményesen alkalmazható, igen sok beteget gyógyított meg, sokuknak ezzel az életét mentette meg. A műtét sokak számára elkerülhetővé tette, hogy a hasfal bőrére kivarrt húgyvezetékkel kelljen élniük, hiszen az általa kidolgozott műtét kiküszöböli az ureterocutaneostomia szükségességét. Az eljárás nemzetközi elismerést váltott ki, és ezt a műtétet azóta is számos gyermek betegben végezték tanítványai.

A tudományosan alá nem támasztott, de „korszerűnek”, „modernnek” beállított új eljárásokat józan kritikával fogadta. Sok gyermeket mentett meg felesleges és kockázatos orvosi beavatkozásoktól azaz, hogy felemelte szavát ezek ellen. Például a monoszimptomás benignus haematuria esetén tiltakozott a vesebiopsia indokoltsága ellen, ugyanígy a vizelettenyésztés esetén „kötelező” hólyag-szűrőcsapolásos mintavétel ellen. Ma már ezeket általában nem végzik, de abban az időben komoly harcokat kellett vívnia ilyen és sok más ügy miatt. 1986-ban jelent meg tollából az első magyar nyelvű gyermekurologiai kézikönyv „Gyermekurologia

az alapellátásban” címmel. Munkásságát számos kitüntetéssel, díjjal ismerték el (Illyés emlékérem, Markusovszki-díj, Kós Aurél emlékérem, „A gyermekért” emlékérem, Heim Pál emlékérem, ESPU Honorary Membership, a Magyar Köztársasági Érdemrend lovagkeresztje).

A tanítás, a tudás átadása szívügye volt. Nemcsak közvetlen munkatársai, hanem bárki, aki szakmai kapcsolatba került vele – orvos, rezidens, szakorvos, műtősnő tanúsíthatja, hogy szenvedélyesen és önzetlenül tanított, például műtét alatt, műtétek között, ebéd közben: szinten mindig. Oktatói tevékenységével iskolát teremtett. Számos kolléga, főorvos, egyetemi orvos jött osztályára továbbképzés céljából, ki néhány hétig, mások néhány hónapig, de volt, aki 1-2 éven át is nála dolgozott, hogy minél többet tanulhasson tőle.

Nyugdíjba vonulását követő két évtizedben is változatlan elkötelezettséggel és energiával támogatta és munkájával segítette azt a két osztályt, ahol korábban is tevékenykedett: a Madarász utcai Gyermekkorház sebészeti osztályát és saját egykori osztályát. Jócskán elmúlt 80 éves, amikor még mindig szívesen asszisztált műtéteknél, annak ellenére, hogy messze lakott, egy órát kellett utaznia a kórházig. Felbecsülhetetlen értékű tanácsaival a nap minden órájában készségesen segített, bármikor hívhattuk telefonon, és az élet igazolta, hogy érdemes volt hallgatni Őrá. Élő, napi kapcsolatban állt velünk, szinte az utolsó napokig. Szellemi frissességét végig megőrizte, halála előtt 3 nappal tudtunk konzultálni két beteg gyermek ügyében.

Fájó veszteség, hogy ez volt az utolsó beszélgetés, az utolsó szakmai tanács. Sokáig lehetünk büszkéek arra, hogy ilyen tanítómesterünk volt, akit szakmailag, emberileg példaképnek tekinthetünk.

Merksz Miklós dr.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Merksz Miklós

Gyermekurologia

„Gyermekurologusnak lenni örömteli feladat: betegeink túlnyomó többségében a teljes gyógyulást el tudjuk érni” – áll a könyv előszavában. Az elmúlt két évtized vívmányai a gyermekurologiai diagnosztika, terápia és gondozás területén is jelentős újításokat hoztak. Ezeknek köszönhetően, a gyermeket ma már egyre kevésbé terhelő módokon, egyre rövidebb kórházi tartózkodással és egyre eredményesebben lehet gyógyítani.



Semmelweis Kiadó

1089 Budapest, Nagyváradi tér 4.

www.semmelweiskiado.hu

„ARC-CSÓK”

Oláh Éva professzor asszonnyal beszélget Veres Gábor

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

Tisztelt Professzor Asszony! Kedves Éva! 1992–2007 között a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Gyermekklinika igazgatója volt. Az 1973-ban létrehozott Citogenetikai Laboratórium megszervezője és vezetője. Az önéletrajzi írásokban nagyon gazdag pályafutás tűnik fel. Hogyan emlékszik vissza a kezdetekre?

Negyvenhat évvel ezelőtt, 1968. októberében kerültem a Gyermekklinikára. Lelkesen kezdtem el a munkát, bár az ügyeletek az akkor már meglévő két kisfiam és szintén sokat ügyelő traumatológus férjem elfoglaltsága miatt komoly szervezést igényeltek. Mindig azt csináltam, amit szeretek. Gyermeket gyógyítani – néha az elszomorító kudarc



cok ellenére is – csodálatos dolog. Ők őszinték, hálásak, s a szeretetre szeretettel, ragaszkodással válaszolnak. Öröm segíteni, hogy testileg, lelkileg egészséges felnőtté váljanak. A csecsemő- és gyermekgyógyászati szakvizsga megszerzését követően Kövér Béla professzor irányította figyelmemet a genetika felé. Jó érzéssel ismerte fel a '70-es évek első felében, hogy a gyermekorvosi diagnosztika elképzelhetetlen citogenetika nélkül. A módszer elsajátítása céljából a MTA Szegedi Biológiai Központ Genetikai Intézetébe, onnan a szegedi Belgyógyászati Klinika Citogenetikai Laboratóriumába kerültem, amit az akkor svédországi tanulmányútról éppen hazaérkezett Fleischmann Tamás adjunktus vezetett. Itt tanultam meg a kromoszómavizsgálat alapjait. Hazatérve egy, a Patológiai Intézetből kölcsönkapott mikroszkóppal, egy fél laboratóriumi asztalon, egyedül, de nagy lelkesedéssel kezdtem el a kromoszómavizsgálatokat. Így kezdődött az ez évben 41 éves genetikai munkacsoportom története.

Ki volt a tanítómestere? Mi volt az a mondat, az a gesztus, ami még most is Önben él és segített abban, hogy jó orvos legyen?

Az elmúlt évtizedekre visszagondolva úgy érzem, nagyon szerencsés vagyok, mert több nagyszerű emberrel találkoztam, akikre, mint tanítómestereimre emlékezhetek. Mindenekelőtt a családi háttér volt megha-



tározó számomra. Csodálatos gyermekkorom volt: a háborúban elvesztett édesapám helyett református lelkész nagyapám, pedagógus édesanyám, a szeretettel gondoskodó nagymama s a család orvos tagjai olyan szellemi háttérrel és légkört jelentettek, ami a tanulás és tudás iránti vágyat, a mindig jobbra, tökéletesebbre törek-

vést, a szép beszéd fontosságát, a zene szeretetét és a segíteni akarás szándékát erősítették bennem.

Szerencsés vagyok azért is, mert az egyetemen olyan tanárain, professzoraim voltak, mint Endes Pongrácz, Krompecher István, Went István, Jenei Endre és talán mindenekelőtt Fonet Béla professzor, a kiváló belgyógyász. Ők nem csupán tanítottak, hanem neveltek is bennünket. Nem lehet elfelejteni, ahogy Fonet professzor leült a beteg mellé, ahogy rátette a kezét a beteg karjára, ahogy a szemükbe nézett a legnehezebb pillanatokban is. Példája, tudása és emberi nagysága olyan hatással volt rám, hogy egész pályámon elkísért, életre szóló mércét és motivációt jelentett.

A Gyermekklinikán Kövér Béla professzor volt a legfőbb tanítómesterem. Csodálatraméltó diagnosztus volt, aki széleskörű, naprakész irodalmi tájékozottságát azonnal hasznosítani tudta a betegágy mellett, s aki mindig kész volt szakmai javaslatával segítséget nyújtani a megoldhatatlannak látszó esetekben. A ge-



netikában a szegedi *Fleischmann Tamást* tartom tanítómesteremnek. Szigorú, nehezen megközelíthető ember volt, de amikor szakmai elkötelezettségéről meggyőzve sikerült a bizalmába férkőznöm, igazi bárárra leltem benne. Ő volt az, aki figyelmemet a malignus vérképzőszervi betegségek, a leukaemiák felé irányította akkor, amikor még csak a Ph kromoszóma diagnosztikus jelentősége volt általánosan elfogadva az irodalomban. Kemény szigorral, objektív kritikával követte a munkámat, támogatására a következő évtizedekben mindig számíthattam.

Mennyiben ért egyet abban, hogy valaki előbb PhD iskolát végez, és aztán indul neki a gyakorlati orvoslásnak?

Nem vagyunk egyformák. Vannak hallgatók, akik érett kutatókat meghazudtoló érzékkel és kutatói rátermettséggel képesek komoly, előremutató tudományos kérdéseket megfogalmazni, kísérleteket megtervezni és azokat kivitelezni. Rendszerint már a hallgatói évek alatt fontos tudományos eredményeket érnek el, így munkájukat veszteség lenne abbahagyni. Ők rendszerint azok, akik a kutatás iránt elkötelezettek, s legtöbbször nem is kívánnak klinikusként dolgozni. Mások – s magamat is közéjük sorolom – vonzódnak a betegágyhoz, szükségük van a napi kihívásokra, fontos számukra a beteg problémájának megoldása, a diagnózison töprengés izgalma, s a sikeres gyógyítás öröme. Az ilyen hallgató legyen klinikus. Az igazi klinikusban a lelkiismeretesen végzett gyógyító munka maga fogja felkelteni a tudományos munka iránti igényt, többnyire a betegágy mellett felmerülő problémák hátterének, a patogenezisnek a jobb megismerése, a pontosabb diagnosztika és az eredményesebb terápia érdekében. Azt, hogy a majdan klinikusnak készülő orvos előbb szerezzen PhD-t, majd aztán kezdje el a klinikusi munkát több szempontból zsákutcának tartom: egyrészt a kutatás éveit elveszti a klinikummal való kapcsolatot, s rendszerint nehéz visszatalálni a laboratóriumból a klinikai munkához, másrészt minősítéssel a zsebében már sokkal nehezebb elviselnie a gyakornoki évek izgalmaival, az ügyletek sokszor nehéz pillanataival, amelyek szükségesek ahhoz, hogy jó orvossá váljunk. S ha az elkezdett kutató munkát is folytatni kívánja, a klinikai munkával való összeegyeztetés jelenthet nehézséget. Mindkét érv frusztrálhatta tehát a fiatal kollégát. Bátran mondom ezt, hiszen hajdan én is válaszütem előtt álltam: folytassam-e a hallgatóként végzett kísérletes munkát az Élettani Intézetben, ahová végzésemkor meghívtak, vagy kitartsak az álmod mellett, s klinikus, gyermekgyógyász legyek. Jól döntöttem.

Pályája során országos és nemzetközi hírnévre leginkább a citogenetika, onkológia révén tett szert. Mit emelne ki a témával kapcsolatban egy fiatal pályakezdő számára, ami talán nem annyira köztudott vagy éppen újdonság („hot topic”)?

A genetikában az utóbbi évtizedben óriási fejlődésnek lehettünk tanúi és részesei a molekuláris genetikai módszerek elérhetősége, az orvosbiológiai ismeretek gyarapodása, a technológiai innováció és a bioinformatikai háttér öröndetes bővülése eredményeképpen. Az új ismeretek megváltoztatták a humán genom szerkezetére, jellemzőire, a genetikai betegségek hátterére vonatkozó ismereteinket. Ismertté vált például, hogy a humán genomnak csupán 1,2–1,4%-a képvisel kódoló régiót; hogy a genom 52%-a dinamikus, változó elem; a variabilitást a kópiaszám-variációk (CNV-k) és az egy nukleotidos polimorfizmusok (SNP-k) képviselik, amelyek betegségekkel vagy betegségekre hajlamosító állapotokkal lehetnek összefüggésben. Ugyanakkor tudjuk, hogy a genetikai kód megvalósulását, a gének kifejeződését epigenetikai mechanizmusok: a DNS metiláció/demetiláció, hisztonmodifikáció és a mikroRNS-ek befolyásolják. A keletkező fehérjék szerkezetét és funkcióját pedig további reakciók módosíthatják. Az említett mechanizmusok igazoltan összefüggnek környezeti hatásokkal: táplálkozással, testmozgással, környezeti ártalmakkal. Mindez újabb területeket nyit meg a kutatás számára, és várhatóan új lehetőségeket teremt a genetikai betegségek diagnosztikájában, patogenezisük megismerésében és ezáltal a terápia és a megelőzés számára. Fiatal kollégáink előtt izgalmas kutatási területek állnak: a CNV-k és SNP-k betegségekkel való összefüggésének tanulmányozása, a különböző epigenetikai mechanizmusok és azok kapcsolatának tisztázása, befolyásolásuk lehetőségeinek feltárása, s nem utolsósorban a szervezetünkben élő 10^{15} -en mikrobióta, a mikrobiom szerepének tanulmányozása. Irigylésre méltó széles spektruma ez a tanulmányozandó kérdéseknek. Biztosan komoly felfedezéseket fognak tenni, amelyek előreviszik a tudományt és az orvoslást egyaránt.

Ha 5 híres embert meghívhatna egy beszélgetésre, kik lennének azok és miért?

Ezen a lehetőségen még soha nem gondolkodtam. Az már eszembe jutott, milyen is lenne egy-egy általam messziről csodált és tisztelt tudós, művész vagy egykori professzorom közelről, professzortársként megismerve. Kíváncsi lennék arra, hogyan vélekedne egy egykor tisztelt professzorom napjaink egyetemi életéről, a gyógyítás mai lehetőségeiről. Mit szólna például *Darwin*, ha megismerné az általa leírt természetes szelekció őt igazoló genetikai hátterét; esetleg *Mendel*, ha megtudná, hogy másfél évszázaddal később a modern genetika az általa 1865-ben leírt és kortársai által meg nem értett törvényekre épít, s azokat a genetika alapszabálysabályának tekinti.

Ha nem lehetett volna orvos, akkor mi lett volna?

Amennyire visszaemlékszem, mindig orvos és ezen belül mindig gyermekorvos akartam lenni. Bármikor felmerült a kérdés, hogy milyen hivatást válasszak, a



válaszom mindig ez volt: gyermekorvos. Azt hiszem, ösztönösen úgy éreztem, hogy a gyermek szeretete – ami egy nő esetében természetes – és a segíteni akarás ebben hivatásban találkozik leginkább. S ha mégsem? Mi is lettem volna? A tanáraim számos pálya felé próbálták irányítani, hiszen szinte egyformán szerettem a matematikát és az irodalmat, a fizikát és a nyelveket, nem beszélve a zenéről. Mindez azonban nem térített el eredeti álmomtól. Ma már hobbiként próbálom pótolni mindazt, amiről hivatásként le kellett mondanom, olvasással, színházi előadásokkal és koncertekkel.

Hosszú és értékes orvosi pályája során milyen tanulságos esetet, tévedést látott, amiből a fiatalok okulhatnak?

Egy orvosi pálya során számos beteggel találkozunk. Nincs két egyforma eset. Vannak könnyen felismerhető, gyakori betegségek és sokszor elgondolkodtató, nehezebben tisztázható diagnózisok. Ezeket a diagnosztikus utakat minden orvosnak magának kell bejárnia: olyan saját élményanyagot gyűjtenie, amiből – mint egy hátizsákból – szükség esetén meríthet. Ahhoz azonban, hogy hiteles, használható tapasztalatokat gyűjthessünk, fontos, hogy ne higgyük tévedhetetlennek magunkat: az orvosi hivatás alázatát követel. Tudjuk újragondolni a már megoldottnak hitt kérdéseket, legyünk nyitottak mások véleményére. Még valami, amit gyakran elmondok a tanítványaimnak is: a tévedésünket csak akkor tudjuk beismerni és korrigálni, ha megfelelő kapcsolatban vagyunk a beteggel. Fontosnak tartom, hogy megnyerjük a beteg bizalmát. Tekintsük egyenrangú partnernek, olyan embernek, aki akkor éppen a segítségünkre szorul. Szánjunk időt a meghallgatásukra, s a fizikális vizsgálatra, *Hankiss János* írja egyik könyvében, amiről napjainkban, a képalakítók és műszeres beavatkozások korában különösen nem szabad elfelejtkeznünk, hogy „a beteg ember

soha nem fog megelégedni a gépi kezeléssel. ...mert a beteg ember idegektől átszőtt, érzelmekkel, félelemmel és szorongással tele egyéniség, a világmindenség egyszeri csodája”. Bármennyire rohannunk kell, bármennyire kevés az időnk, azt a keveset, azt a néhány percet úgy kell eltöltenünk, hogy a beteg érezze, hogy figyelünk Rá, hogy számunkra most Ő a legfontosabb. Ha mindezt szem előtt tartjuk, talán a tévedéseink száma is csökkenni fog.

Ha egy gondolatban meg kellene fogalmazni, hogy mit üzen a jelen és jövő orvosainak, akkor mi lenne ez? Mi az Ön arc-csók üzenete?

Mindig szoros és talán azt is mondhatom, hogy baráti kapcsolatban voltam a fiatalokkal, hallgatóimmal. Ebben nagy segítséget jelentett, hogy saját orvos fiaim egyetemi éve alatt a szokásosnál is jobban megismerhettem őket. Találkozunk a tantermi előadásokon, a betegágy mellett, a laboratóriumi munka során. Értékes, tehetséges, a világ s a tudomány problémáira nyitott emberek. Élményt jelent számomra a fiatal kollégákkal és hallgatókkal végzett közös munka, a konferenciákra való felkészülés, az előadások izgalma, a sikerük öröme. Ha ilyenek maradnak: tiszták, őszinték és nyitottak a világ dolgaira, sikeres jövő áll előttük. Mégis azt üzenem nekik, ne egyéni karrierre, hanem harmonikus közös munkára, minél jobb eredményre törekedjenek; tiszteljék és segítsék egymást. Hadd emlékeztessenek *Kölcsey* általam gyakran idézett szavaira: „Egyedül a legnagyobb erő sem tehet mindent, mondhatnám, nem tehet sokat: egyesített erőknél pedig a lehetetlennek látszó is gyakran lehetséges.” Ez az én üzenetem a jövő orvosainak.

Tisztelt Professzor Asszony! Kedves Éva! Köszönjük a beszélgetést, az útravaló gondolatokat! Jó egészséget, szerencsét és munkakedvet kívánunk a továbbiakban!

Oláh Éva (1943–)

Tanulmányok: Orvosegyetem (1968). **Szakképzettség:** gyermekorvos 1972, humángenetikus 1980, klinikai genetikus 2008. **Tudományos fokozat:** orvostudomány kandidátusa (1981), orvostudomány doktora (1991). **Szakmai pályafutás, megbízatások:** DOTE, Gyermekklinika igazgatója (1992–2007), Gyermekklinika Genetikai laboratóriumának és munkacsoportjának alapítója és vezetője (1973–2007), Klinikai Genetikai Központ szakmai igazgatója (2007–2013); Magyar Gyermekorvosok Társasága elnöke (1995–99), Magyar Humángenetikai Társaság elnöke (2001–2004), MTA Köztisztviselői tag (1999–2005), Egészségügyi Szakmai Kollégium Klinikai Genetikai Tagozat elnöke (2001–), MTA DAB Klinikai genetikai és ritka betegségek munkabizottság alapító társelnöke (2011–), Országos Koraszülöttmentő Közalapítvány elnöke (2000–2008), European Pediatric Association alelnöke (2000–2007), International Pediatric Association európai régiót képviselő vezetőségi tag (2007–2010), Medical Aspect of Mental Handicap – European Association elnökségi tag (1995–2008), Orvosi Hetilap Szerkesztőségi Bizottság tag (1998–). **Tanulmányutak:** John F. Kennedy Intézet Kromoszómalaboratórium, Glostrup, Dánia (1979–80), National Institute of Health, National Cancer Institute, Lymphoma Laboratory, Fogarty ösztöndíj (1992). **Kutatási területek:** akut és krónikus leukémiák genetikai jellemzői és klinikai jelentőségük; genotípus-fenotípus összefüggések többszörös veleszületett rendellenességekben; infertilitáshoz vezető genetikai eltérések **Publikációk:** Referált folyóiratban megjelent in extenso közlemények: 164, IF: 120.7, független citációk: 500, Hirsch index: 14; 4 könyv, 68 könyvfejezet. **Szakmai elismerések:** Felsőoktatási Érdemérem (1968), „Sub auspiciis Rei Publicae Popularis” – kitüntetéses orvostudományi diploma (1968); „Kiváló Munkáért” díj (1986), „Pro Universitate” (1995, DOTE), MTA „Pro Scientia” oktatói oklevél (1993, 1995); Széchenyi Professzori ösztöndíj (1997–2000), Schöpf-Merei Ágoston-díj (MGY, 1999), „Az év oktatója” cím (2001, 2002, 2006), Magyar Felsőoktatásért Érdemérem (2001); „Debrecen MJV „Pro Urbe” díja (2002); DE OEC Kiváló Oktatója (2003), Orvosi Hetilap Markusovszky-díja (2002); Markusovszky Lajos Emlékérem (2004); Went István-díj (DE OEC, 2005); Semmelweis-díj (Eü. Min., 2005); Apáczai Csere János-díj (Okt. Min., 2007); Bocskai-díj (HB. Megyei Önkormányzat, 2007); Debreceni Egyetemért Emlékplakett (2007); Kulin Emlékérem (2010), Pedagógus Szolgálati Emlékérem (2013), Hajdú-Bihar M. Príma Díj (2013), Tankó Béla-díj (2013), MHGT Életmű Díja (2014).

Növekedés és nemi érés késésének ritka oka 1-es típusú diabeteses gyermekben

Growth retardation and delayed puberty in a type 1 diabetic child

Felszeghy Enikő dr., Nagy Andrea dr.

DEKK Gyermekklinika

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 32

E-posta: felszeghy.eniko@med.unideb.hu

Esetismertetés

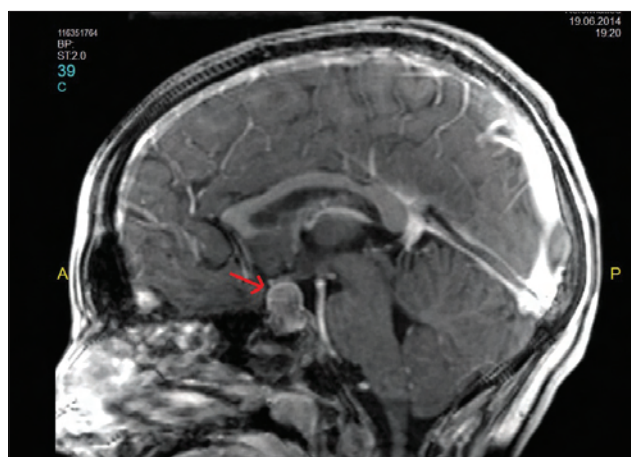
B.M., 14 éves fiúgyermek felvételekor anamnézisében kóros nem szerepelt. Családi anamnézise krónikus kórképekre negatív. Első felvételét megelőzően kb. 2 héttel észlelték fokozott folyadékfogyasztását, amit a nyári melegnek tulajdonítottak. Felvétele napján nehezen volt ébreszthető, légzése felületes és gyors, keringése kompenzált volt. OMSZ szállította klinikánkra, diabetes mellitus gyanújával. Érkezésekor a szomnolens gyermek vérgázértékei súlyos ketoacidosisra jeleztek (pH 7,0, pCO₂ 24 Hgmm, BE -23,3 mmol/l, HCO₃ 5,7 mmol/l), vércukorszintje 38 mmol/l volt. A diabeteses ketoacidosis protokollnak megfelelően vénás inzulin, folyadék-, kálium- és bikarbonátpótlás indult. Az alkalmazott terápia mellett állapota fokozatosan javult, ketoacidosis megszűnt, vércukorszintjei normalizálódtak.

Kiegészítő vizsgálatok során az 1-es típusú diabetesre jellemző csökkent C peptid (131,3 pmol/l) és magas HbA1c (11%) volt mérhető, magas vérzsírértékekkel (triglicerid 7,4 mmol/l, koleszterin 8,9 mmol/l). ICA (gyengén pozitív) és GAD (58 U/ml) szintjei emelkedettek voltak. Társuló autoimmun betegséget (Hashimoto-thyreoiditis, coeliakia) kimutatni nem lehetett.

A második ápolási napon subcutan konzervatív inzulin kezelésre tudunk áttérni, háromszori kristályos és egyszeri „bedtime” NPH inzulin adásával. Diétáját – életkorának és testtömegének megfelelően – 220 gramm szénhidráttartalmú egész napi étkezésre határoztuk meg. Emellett állapota stabilizálódott, testtömege 43,5 kg és testmagassága 143,2 cm volt, ami az életkorának megfelelő 3 percentilis alatt 5 cm-rel bizonyult. Fizikális státusából még praepubertas genitáliái emelendők ki. A kontrollok során – „a mézeshetekre” jellemző reziduális inzulintermelésnek megfelelően – a diéta betartása mellett átmenetileg napi kétszeri premix inzulin adására lehetett áttérni, majd 3 hónap alatt az inzulin adását fel lehetett függeszteni. A 3. hónapi kontroll során mért HbA1c értéke normalizálódott, az otthon mért fiziológiás vércukor-

szintekkel korrelálva (5,5%). Testmagassága azonban változatlan volt, növekedést nem észleltünk (3 hónap alatt +0,3 cm). 3 hónappal később HbA1c értéke – inzulinkezelés nélkül – minimális emelkedést mutatott (6,2%), de vércukorszintjei továbbra is élettani tartományban mozogtak, emellett azonban testmagasság-növekedést nem észleltünk (Tm: 143,7 cm). A növekedés, valamint a serdülés elmaradása miatt kiegészítő vizsgálatok történtek. Csontkora retardáltnak bizonyult (Greulich–Pyle szerint – 0,5 év). Alacsony inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1= 71,8 µg/l) és tesztoszteron szintet (T <0,087 nmol/l) lehetett mérni. Annak ellenére, hogy ismert, 1-es típusú diabetes mellitus miatt diétát tartó gyermekről volt szó, „androgén priming”-ot követő dinamikus növekedéshormontesztek elvégzése mellett döntöttünk.

Andriol testocaps 10 napos adását követően T szintje emelkedett (0,278 nmol/l), így glukagon és inzulin-teszt elvégzésére került sor. Az inzulin-teszt során megfelelő vércukorszint-csökkenést követően (0 perces minta 5,4 mmol/l, 30 perces minta 1,4 mmol/l) a növekedési hormon csúcsértéke nem érte el a 0,5 µg/l-t, ami a glukagon-tesztben is hasonló volt. Az eredmények ismeretében sella-MRI-felvétel készült, amelyen – tünetszegénység ellenére – a sellát és a suprasellaris ciszternát egy 12×7×16 mm kiterjedésű, T1 súlyozott felvételeken natívan is magas jelintenzitású, kontrasztanyag adását követően halmozást nem mutató, sűrű bennékű cysta töltötte ki. A képlet az infundi-



1. ábra: T1 súlyozott kontrasztanyag felvétel: a kontrasztanyag adását követően halmozást nem mutató, sűrű bennékű cysta. A képlet az infundibulumot a középvonaltól balra és előre felé helyezi, a chiasmát megemeli, és a n. opticusokat széttolja. Rathke-tasak cystájának felel meg



bulumot a középvonaltól balra és előrefelé helyezte, a chiasmát megemelte, és a nervus opticusokat is széttolta. MRI alapján Rathke-tasak cystájának felelt meg.

A térfoglaló jelleg miatt idegsebészeti konzílium történt, ami során az elváltozás operatív eltávolítása mellett döntöttek, amire – a krónikus állapot miatt – a következő hónapban kerül sor.

Időközben, ambuláns kontrollon, a HbA1c emelkedése (8,1%) azt jelezte, hogy a diéta nem elegendő, így ismételt kétszeri premix inzulin adására került sor, a diabetes mellitus diagnózisát követően 9 hónappal. E kezelés mellett vércukorszintjei rendeződtek.

Összefoglalás

Az eset egyediségét a komplex probléma adja. Az 1-es típusú diabeteses, növekedési elmaradást mutató fiúgyermek serdülése is késett, ami felvetette a nemi érés és növekedés konstitucionális késésének lehetőségét, a szénhidrát-anyagcsere zavarának növekedési hormon-temelésre gyakorolt negatív hatása mellett. A továbbiakban a pre- és posztoperatív szakasz komplex terápiája jelent kihívást a gondozóknak, hiszen az ismert és kezelt 1-es típusú diabetes mellett a hypopituitarismusból adódó nagyobb hypoglykaemia veszély, valamint posztoperatív a diabetes insipidus, a nemi érés késése, a növekedés elmaradása és a pajzsmirigy, va-

lamint mellékvesekéreg működésének kiesése hormonszubsztitúciót tesz szükségessé, de ezek az eltérések a jövő feladatait képezik.

A nemzetközi irodalomban – különösen gyermekkorban – nagyon kevés, hasonló (1-es típusú diabeteses betegben, súlyos hypoglykaemia hátterében diagnosztizált hypopituitarismus) esetismertetést lehetett találni.

Diabetes mellitusos gyermekben nemi érés és növekedésbeni elmaradás esetén a diabetes növekedésre gyakorolt negatív hatásán kívül mindenképpen gondolni kell egyéb etiológiára is. Esetünkben a gyermeknek súlyos hypoglykaemiája nem volt, mivel a remissziós időszakban, inzulinkezelés nélkül jó szénhidrát-anyagcsere helyzet volt fenntartható, azonban itt is felmerül, hogy az inzulinigény ilyen mértékű csökkenése a hypopituitarismus jele is lehetett. Hypopituitaer állapot – a hypoglykaemia ellen ható kontrareguláris hormonok (növekedési hormon, cortisol) kiesése miatt – 1-es típusú diabeteses beteg esetén életet veszélyeztető helyzetet is okozhat.

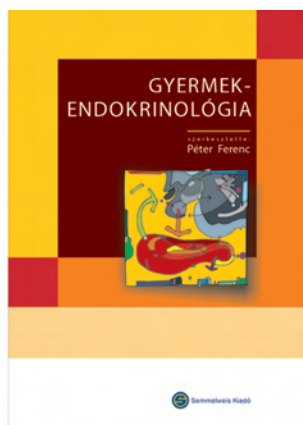
Köszönetnyilvánítás. A kézirat elkészítését támogatta a TÁMOP-4.2.2. A-11/1/KONV-2012-0045 sz. pályázat. A projekt címe: „Vaszkuláris és kardiális kutatóhálózat: Az ér- és a kardiovaszkuláris betegségek patomechanizmusai, diagnosztikai, farmakológiai befolyásolhatóságuk az alap kutatás szintjén”.

Irodalom

1. Lebl J, et al: Severe hypoglycemia and reduction of insulin requirement in a girl with insulin-dependent diabetes mellitus: first sign of a craniopharyngioma. J Pediatr Endocrinol Metab. 1999; 12(5): 695-7.
2. Hardy KJ, et al: A treatable cause of recurrent severe hypoglycaemia. Diabetes Care 1994; 17(7): 722-4.
3. Laidler P, et al: Diabetes mellitus and hypopituitarism. Forescience Sci Int 1984; 18(2):169-74.

Útravaló tudnivaló

- A szerzők esete jól példázza, hogy egy jól kezelhető kórkép mellett más patomechanizmus is állhat a háttérben, ha a kezelt gyermek állapota nem a vártak megfelelően változik.
- Késői nemi érés és növekedésbeni elmaradás esetén még 1-es típusú diabeteses betegben is keresni kell más etiológiát.
- Nem megmagyarázható inzulinigény csökkenése, halmozódó hypoglykaemiás rosszullétek esetén 1-es típusú diabetesben a kontrareguláris hormonszekréció kiesésére feltétlenül gondolni kell, aminek egyik oka hypopituitarismus lehet.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Péter Ferenc

Gyermekeendokrinológia

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, Nagyvárad tér 4.
www.semmelweiskiado.hu

Veleszületett felső végtagi artériás thrombosis

Congenital upper limb thrombosis

Szabó Éva dr.¹, Pásztor Gyula dr.²,
Tálosi Gyula dr.¹

¹SZTE, Gyermekgyógyászati Klinika és
Gyermekegészségügyi Központ Neonatális
Intenzív Centrum, Szeged

²Diagnoscan Magyarország Kft, Szeged

Az édesanya harmadik, zavartalan terhességéből a 37. gesztációs héten 3420 g-mal, jó Apgar-státuszban per vias naturales világra jött újszülöttnél jobb oldali plexus brachialis laesióra és keringészavarra utaló tünetek jelentkeztek rögtön a megszületésekor. A jobb kéz 2-5. ujjainak distalis ujjpercein livid elszíneződés (1. ábra), valamint a jobb csuklón egy ujjbegynyi bulla látszott, amiből hamarosan hámfosztott terület keletkezett.

A fél naposan elvégzett Doppler-ultrahangvizsgálat a jobb a. subclavia és a. axillaris átmenetben krónikus thrombosit írt le (2. ábra) kis collateralisokkal, és ennek megfelelően az a. radialis és a. ulnaris áramlása poststenoticus jellegű volt. Antikoaguláns és perifériás keringést serkentő (pentoxifillin és prosztaglandin-E1) kezelés mellett a tünetek fokozatosan csökkentek. A jobb kéz ujjainak elszíneződése 2 nap után halványodott, a 7. napra megszűnt. A kar aktív mozgása 6 nap után tért vissza. A kezelés megkezdését követő napon kétoldali mellékvesevérzésre derült fény, ezért a nemzetközi ajánlásban szereplő dózisban (2×1,5 mg/ttkg enoxaparin) elkezdett antikoaguláns kezelést 3 nap után csökkentett (1×1,5 mg/ttkg) adaggal

folytattuk a csecsemő 2 hónapos koráig. Emellett a mellékvesevérzés nem nőtt, illetve folyamatos javulás után 2 hónapos korra felszívódott. A jobb a. subclavia thrombosis pedig fokozatos rekanalizálódás után a 6 hetes kontrollnál már alig látszott. Thrombophilia irányában végzett vizsgálataink thrombosisra hajlamosító tényezőt nem igazoltak. Az elváltozások kialakulásának patomechanizmusa nem tisztázott, de a thrombosis ultrahangos megjelenéséből kiindulva intrauterin indult folyamatot feltételezünk, ami a végtagmozgás elmaradását is okozhatta. Egyértelmű szülési sérülés az adott végtagon nem igazolódott – bár mellékleletként egy ellenoldali kulcscsonttörést is találtunk. A funkció viszonylag gyors visszatérése a plexus brachialis sérülése ellen szól.

A spontán jelentkező artériás thrombosis újszülöttkorban extrém ritka. Irodalmi adatok szerint kb. 40 000 élve születésből 1 esetben fordul elő artériás thrombosis, ami 90%-ban artériás kanüllel függ össze.

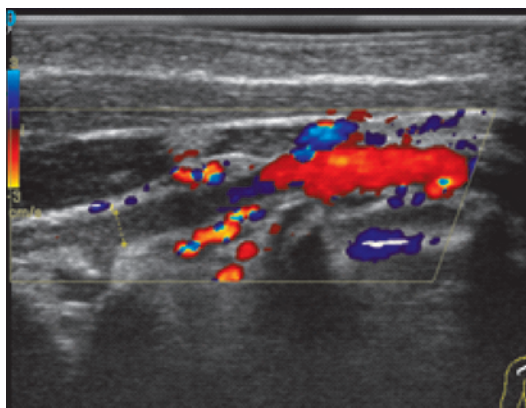
Az eddig közölt esetek többségében valamilyen thrombophilia állt a kórkép hátterében. Ezért ez irányú vizsgálatok ilyen esetekben mindenképpen szükségesek (1).

A Chestben megjelent legutóbbi antithromboticus kezelési javaslat a végtagot veszélyeztető artériás thrombosisok esetében intravénás nem frakcionált heparint vagy akár thrombolysist, illetve sebészi intervenciót javasol (2), de mivel betegünknel a már kialakult collateraliskeringés révén a végtag vérellátása elfogadható volt, ezért a kevesebb mellékhatással fenyegető kis molekulású heparin

(LMWH) adása mellett döntöttünk. Az egyidejűleg jelentkező mellékvesevérzés tovább színezte a képet és a terápiás adag csökkentéséhez vezetett. Tehát az ilyen ritka esetekben a kezelést egyénre szabottan, a tünetek súlyosságának és a beteg állapotának megfelelően érdemes elbírálni.



1. ábra: A jobb kéz 2-5. ujjai lividek, a csuklón hámfhiány



2. ábra: A jobb a. axillaris thrombosisa körülötte collateraliságakkal



Irodalom

1. Abdelrazeq S, Alkhateeb A, Saleh H és mtsai. Intrauterin upper limb ischemia: an unusual presentation of fetal thrombophilia – a case report and review of the literature. Case Reports in Pediatrics 2013; 2013: 670258.
2. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg N és mtsai. 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:e737S–e801S.

Útravaló–tudnivaló

- Az alapos fizikális vizsgálat továbbra sem nélkülözhető.
- A végtagi keringészavarok esetén fontos a gyors diagnózis és a megfelelő, a beteg állapotához és az elváltozás súlyosságához igazított kezelés mielőbbi elindítása.

TALLÓZÓ

Ízreceptorok a bélben?

Taste receptors of the gut: emerging roles in health and disease

Depoortere, I. Gut 2014; 63:(1)179-190.

Müller Katalin dr.

A különböző ízeket különböző ízreceptorok érzékelik a nyelvünkön. A savanyú és az sós ízek érzékelését ioncsatorna típusú receptorok biztosítják. Az keserű, az édes és az umami ízekért G-fehérjéhez kapcsolt receptorok (protein coupled receptors, GPCRs) felelősek. Az édes íz receptorához a glükóz és más poliszaharidok mellett aminosavak, peptidek is kapcsolódhatnak (Taste receptors: TASR1-TAS13). Az ötödik íz, az umami, melynek receptora a táplálékban található glutamátot köti meg. Továbbá léteznek olyan ízreceptorok (TASR), melyek a hosszú szénláncú zsírsavakat vagy a kalciumot észlelik az ízreceptorok sejteken.

Az érzékelésben részt vevő receptorok a tápcsatorna distalis szakaszain is megtalálhatók, és feltehetően az elfogyasztott táplálék összetételének érzékelésében vesznek részt. A gyomor és a vékonybél enterokromaffin sejtjein többféle érzékelő receptort mutattak ki. Ezek a sejtek termelik a béltraktus motilitásáért és a jóllakottság-éhségérzet kialakításában részt vevő bélhormonokat (leptin, kolecisztokinin, VIP, motilin).

Ennek klinikai jelentőség mutatja az a vizsgálat, melyben megfigyelték, hogy funkcionális dyspepsiában szenvedőknél a magas zsírtartalmú ételek az étkezést követően nagyobb mértékben fokozzák a hányingert, az epigastriális fájdalmat, míg a magas szénhidráttartalmú ételek kevésbé. A tünetek jól korreláltak a szérumban kolecisztokinin-tartalommal. Elképzelhető, hogy a zsírsavakat kötő receptorokon keresztül az endokrin sejtek által kiválasztott hormonok változása okozza a zsíros ételek fogyasztását követő panaszokat.

Összefoglalva a béltraktus enterokromaffin sejtjeiben is vannak érzékelő receptorok, feltehetően a tápanyag-összetétel érzékelésében játszanak szerepet. Ezzel magyarázható, hogy egyes hormonok koncentrációja függ az elfogyasztott tápanyagok szénhidrát- vagy zsírtartalmától.



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

Hajdú Júlia:

Perinatalis kardiológiai diagnosztika és terápia

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



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



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

Megvásárolható
könyvesboltjainkban vagy
megrendelhető honlapunkról.

Az egy pontos nukleotid-polimorfizmusok vizsgálati módszerei

Methods for the determination of single nucleotide polymorphisms

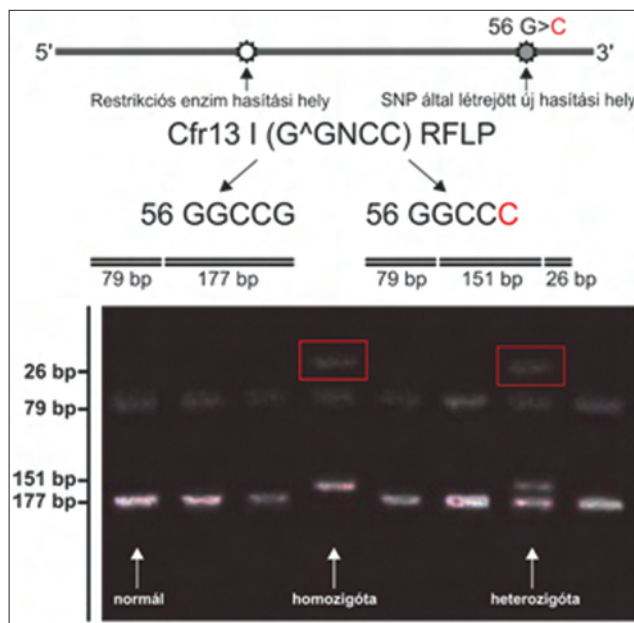
**Komlósi Katalin dr., Czakó Márta dr.,
Bánfai Zsolt dr., Duga Balázs dr.,
Kövesdi Erzsébet dr., Melegh Béla dr.**

Orvosi Genetikai Intézet és Szentágotthai János Kutatóközpont, Klinikai Központ, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

E-posta: komlosi.katalin@pte.hu

A *Genetikai sarok* korábbi rovataiban többek között a humán genom kópiaszám-eltéréseinek vizsgálómódszerei (1, 2), az egy gént és exont érintő átrendeződések észlelésére alkalmas PCR-alapú vizsgálatok (3) és a szekvenálás módszertana (4) kerültek részletes bemutatásra.

Jelen összefoglaló célja az egy nukleotidot érintő változások vizsgálati módszereinek bemutatása. A humán genetikai variáció az egy nukleotidot érintő változástól a teljes kromoszómaszakaszokat érintő kópiaszám-variációig terjed. Míg az előbbi detektálására alkalmas egy pár száz bázispár méretű polimeráz-láncreakciós termék szekvenálása, az utóbbi csak molekuláris citogenetikai módszerrel (pl. CGH–komparatív genomikus hibridizáció) mutatható ki. Az egy pontos polimorfizmus (SNP – single nucleotide polymorphism) alatt az egy bázispárt érintő változást értjük, melyek számszerűleg messze a leggyakoribb variációtípust képezik a humán genomban. Nagyon kevés az egy adott népességre, etnikumra specifikus SNP, bár az egyes SNP-k allélfrekvenciái különbözőek lehetnek az eltérő népegekben, jelezve, hogy a humán evolúció korai stádiumából eredhetnek. Egy adott személy átlagosan 3 millió SNP-ben tér el a referenciaszekvenciától (5), azaz ezek a variánsok egy adott nukleotidpozícióban több mint egy variációban fordulhatnak elő az adott populációban. Az SNP-ket publikus dbSNP adatbázisban (6) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>) rendszerezik, mindegyik egy hozzárendelt *rs* számmal (reference SNP) rendelkezik, eddig mintegy 50 millió SNP került azonosításra. A legtöbb esetben egy SNP-nek két allélja (alternatív formája) fordul elő egy adott nukleotidpozícióban. Az SNP-k előfordulhatnak kódoló és nem-kódoló szakaszokban, a kódoló szakaszokban egyaránt járhatnak aminosav-cserével (nem-szinonim variációk) vagy anélkül (szinonim variációk). Regulatorikus SNP eseté-

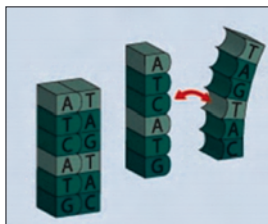


1. ábra:

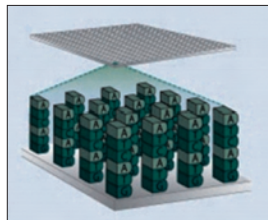
A restrikciós fragmenthossz polimorfizmus (Restriction Fragment Length Polymorphism; RFLP) technikát SNP-k detektálására használják. A RFLP technika azon alapszik, hogy a DNS-ben létrejött pontmutációk a nukleinsavakat láncon belül hasítani képes (restrikciós endonukleáz) enzimek számára új felismerőhelyeket hozhatnak létre, vagy meglévő felismerőhelyeket szüntethetnek meg. Ezáltal a PCR-rai felszaporozott DNS szakaszt meghatározott restrikciós enzimekkel hasítva különböző hosszúságú fragmentek jönnek létre SNP jelenléte mellett, illetve annak hiányában. Ezeket a fragmenteket gélelektroforézis alkalmazásával detektálni lehet. A fragmentek száma és mérete ad információt arról, hogy a vizsgált DNS-szakaszban található-e SNP, illetve mely SNP található.

Az ábra a vizsgált szakasz 56-os pozíciójában (cDNS alapján) található guanin-citozin cserét jelentő SNP detektálásának módját mutatja be. A vizsgált SNP hiányában a szakaszt a Cfr13 I nevű restrikciós enzim két, 79 és 177 bázispár hosszú szakaszra vágja. Ha az SNP megtalálható a DNS szakaszban, az SNP egy új Cfr13 I felismerőhelyet (G^AGNCC – az 'N' helyén a négy közül bármelyik bázis szerepelhet) hoz létre, amelynek hatására az enzim a vizsgált szakaszt három, 79, 151 és 26 bázispár hosszú szakaszra szeleteli fel. A vágás során létrejött két, illetve három fragment – amely normál genotípust, illetve az SNP homozigóta előfordulását jelzi – jól elkülönül a gélelektroforézis során. Amennyiben az SNP heterozigóta formában fordul elő a vizsgált DNS szakaszon – tehát az egyik szülőtől az SNP-re nézve normál DNS-t, a másik szülőtől az SNP-t tartalmazó DNS-t örökölt a vizsgált személy –, így a gélelektroforézisen minden lehetséges fragment azonosítható.

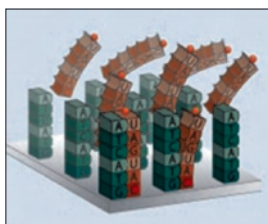
ben egy nem-kódoló régióban elhelyezkedő SNP befolyással lehet a génexpresszióra, de a kódoló régióban azonosítható szinonim SNP-k is megváltoztathatják a tRNS-kötést, a splicing mechanizmust vagy az mRNS stabilitását. Néhány polimor-



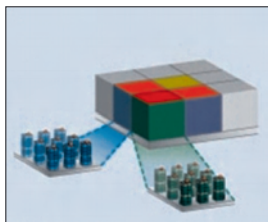
a) A microarray technika a nukleinsavak azon alapvető tulajdonságát használja ki, hogy egyetlen hibás bázisbeépülés képes megakadályozni a DNS-szakl párosodását, egymáshoz való kapcsolódását.



b) Egy microarray akár több mint 1 millió „lyukat” is tartalmazhat. Egyetlen ilyen „lyuk” nagysága egyötöde egy hajszál vastagságának, és egy meghatározott, rövid, egyszálú DNS-szekvencia több kópiáját (tízes nagyságrendű) tartalmazza. Ezek a DNS szekvenciák (próbák) egy adott DNS szakasz komplementereiként funkcionálnak, az SNP array esetében egy bizonyos SNP próbájaként szolgálnak.



c) A sejtekből izolált, PCR során felszorzott, és feldarabolt DNS-t fluoreszcens festék(ek)kel jelölik, majd a microarrayt átmossák vele. Az ezt követő inkubáció során a fragmentek a megfelelő, velük komplementer próbákhoz kapcsolódnak.



d) A microarrayt egy erre szolgáló készülék, a microarray scanner segítségével olvassák be, amelynek során egy bizonyos hullámhosszú fényrel megvilágítják, a lyukankénti fluoreszcens intenzitások a lyukak próbáihoz kapcsolódott minták mennyiségével arányosak. Megfelelő kiértékelő rendszer segítségével meg lehet határozni, hogy a minta a vizsgáltak közül mely SNP-ket tartalmazza.

2. ábra: Az SNP microarray (Az ábra az alábbi cikk alapján lett módosítva: <http://www.economist.com/node/8312232>, Case history: New chips on the block, The Economist, 2006. december 2.)

fizmus esetében komplexebb variációk fordulnak elő: egy SNP-nek 3 allélja is lehet, illetve két SNP egymás közelében is lehet. A kapcsoltan öröklődő SNP-k esetében haplocsoportról beszélünk. Az SNP-k igen kis része nem báziscsere, hanem inszerciós/ deléciós polimorfizmus. Az esetek egy részében az SNP egy olyan nukleotidot érint, mely egy restrikciós endonukleáz (néhány bázispár méretű, specifikus szekvenciaszakaszt felismerő, DNS-t hasító enzim) felismerési szekvenciájának része, így egy adott SNP egy restrikciós helyet szüntethet meg vagy hozhat létre.

A fenti jelenség az alapja az SNP-k egyik legegyszerűbb vizsgálati módszerének, a polimeráz-láncreakciót követő restrikciós fragment hossz polimorfizmus (RFLP) vizsgálatnak (1. ábra). Az SNP-k hagyományos vizsgálati módszerének alapja a DNS in vitro felszorzósításán alapuló polimeráz láncreakció (PCR), mely során akár egyetlen DNS-molekula is elegendő ahhoz, hogy a célzott DNS-szakaszt ciklikus hőreakciók során (ún. thermal cycler eszközben) szelektíven több millió kópiaszámban felerősítsük. A felerősített DNS-sza-

kasban található SNP-k allélvariációi vagy restrikciós enzim hasítási helyet hoznak létre, vagy szüntethet meg, emiatt az amplifikált termék restrikciós emésztése különböző hosszúságú DNS-fragmentumokat eredményez. A termékek mérete alapján lehet következtetni a kiindulási DNS-mintánk SNP allélvariációjára.

A PCR bevezetése után rohamosan fejlődtek az újabb és újabb alkalmazások. Bár az RFLP egy gyors és költséghatékony vizsgálati eljárás, számos esetben sokkal hatékonyabb a direkt DNS-szekvenálás alkalmazása (4) pl. olyan esetben, amikor egy viszonylag rövidebb DNS-szakaszban (300–500 bázispár) számos SNP szimultán meghatározása a cél. A valós idejű PCR a hagyományos PCR és a fotométer készülék kombinációján alapszik, lényege, hogy minden egyes amplifikálási ciklus után a keletkezett PCR-termékek minősége és mennyisége meghatározható, azaz egy lépésben válik lehetővé a kiindulási DNS-szekvencia megsokszorozása és folyamatos kimutatása. Az olvadási görbe analízis ad lehetőséget a keletkezett termékek azonosítására, s így a kiindulási minta SNP tartalmára lehet következtetni a minta további laboratóriumi feldolgozása (restrikciós emésztése vagy szekvenálása) nélkül.

A genomban található számos SNP szimultán analízisére az array alapú módszerek terjedtek el (7). Az SNP array egy olyan DNS microarray vizsgálat, mely a vizsgált egyének teljes genomszintű polimorfizmusainak detektálására alkalmas. A vizsgálat alapelemei a kópiaszám-variációk kimutatására alkalmas kromoszóma microarray vizsgálathoz hasonlóak, a vizsgálat lépéseit a 2. ábra szemlélteti. Az SNP array talán két legfontosabb felhasználási területe a betegségek iránti fogékonyság tanulmányozása és az egyes egyénekre célzottan tervezett gyógyszerek hatásának mérése. Az SNP-re alapozott kapcsoltsági elemzés lehet az alapja az egyes betegségekre való hajlam megállapításának, ugyanis adott SNP mintázatok összefüggésbe hozhatók egyes komplex öröklődésű kórképek előfordulásával (8). Emellett az SNP arrayből is szerkeszthető egy virtuális kariotípus, ha minden egyes SNP kópiaszámát meghatározzuk és kromoszómális sorrendet állítunk fel. A fentiek mellett a daganatok szomatikus génmutációinak feltérképezésében is alkalmazást nyert az SNP array.



Irodalom

1. Haltrich I. Hagyományos és modern technikák a citogenetikai diagnózis szolgálatában. *Gyermekegyógyászat* 2013; 64:59.
2. Pikó H, Karcagi V: Komparatív genomiális hibridizálás (CGH) *Gyermekegyógyászat* 2014; 65:16-17.
3. Jávorszky E, Tory K: Heterozigóta deléciók/duplikációk kimutatása PCR-alapú technikákkal. *Gyermekegyógyászat* 2013; 64:59.
4. Balogh I, Bálint BL: DNS szekvenálás a gén és a genom szintjén. *Gyermekegyógyászat* 2013; 3: 110-111.
5. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Gibbs RA, Hurles ME, McVean GA: A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature*. 2010; 467:1061-73.
6. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001; 29: 308-311. Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125122>
7. Sheils, O., Finn, S. and O'Leary J. Nucleic acid microarray: an overview. *Current Diagnostic Pathology*. 2003; 9:155-158.
8. Sellick GS, Longman C, Tolmie J, Newbury-Ecob R, Geenhalgh L, Hughes S, Whiteford M, Garrett C, Houlston RS. Genome-wide linkage searches for Mendelian disease loci can be efficiently conducted using high-density SNP genotyping arrays. *Nucleic Acids Research*. 32(20):e164.

Útravaló tudnivaló

- Egyes célzott SNP-k vagy haplocsoportok vizsgálatában a PCR alapú módszerek még mindig létjogosultsággal bírnak.
- Ugyanakkor az array alapú SNP vizsgálati módszerek széleskörű felhasználása a komplex betegségek, a farmakogenomika, az onkogenetika és a populációgenetika terén, a módszer robbanásszerű elterjedését vetíti előre.

Tesztkérdések

1. Az alábbi állítás igaz az SNP-re:

- a) több gént érintő kópiaszám-variáció
- b) csak a gyógyszerekre adott eltérő választ jelzik az egyes emberek között
- c) a népségek között nagyobb az eltérés az SNP-k terén, mint két ember között
- d) az egy nukleotidot érintő báziscserét vagy deléció/inszeriót jelenti

2. Az SNP array az alábbiak kimutatására alkalmas, kivéve:

- a) tumorokban a heterozigotáság elvesztésére
- b) népségek közötti variációk feltérképezésére
- c) exon szintű géndeléció kimutatására
- d) komplex betegségek hajlamosító eltéréseinek vizsgálatára

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!

Társaságunk Honoris Causa tagja a British Medical Association új elnöke

A British Medical Association ez évi júniusi ülésén a következő 3 évre *Sir Al Aynsley-Green* gyermekgyógyász professzort választotta elnökének.

A gyermekendokrinológus Aynsley-Green professzor, aki elsősorban a gyermekkori hypoglykaemiával kapcsolatos megfigyeléseivel vált világhíróvá, évtizedek óta szoros kapcsolatban áll a hazai gyermekgyógyászattal, elsősorban a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikájával. 1988-ban A Magyar Gyermekorvosok Társasága tiszteletbeli tagjává választotta. 1991 és 1993 között az egyik első magyarországi TEMPUS program koordinátora volt, amelynek keretében számos orvostanhallgató és fiatal gyermekgyógyász kapott lehetőséget angliai tanulmányútra. 1998-tól a PTE honoris causa doktora.

A Londoni Egyetem Great Ormond Street Gyermekklinikájának emeritus professzoraként 2001-2005 között az Brit Egészségügyi Minisztériumban a gyermekegészségügy igazgatója volt, majd 2005-től 5 évig elsőként töltötte be Anglia gyermekombudsmanjának (Children's Commissioner) tisztségét. Szolgálatáért 2006-ban II. Erzsébet királynőtől lovagi címet kapott.

Kapcsolata a hazai gyermekorvosokkal továbbra is aktív. Legutóbb 2012-ben ő tartotta a Pécsi Gyermekklinika által rendezett országos gyermekendokrinológiai kongresszus megnyitó referátumát.

Dr. Soltész Gyula, emeritus professzor, Gyermekklinika





Gyermekegyógyászati röntgenvizsgálatok – új lehetőségek

Pediatric radiography – new dimensions

Várkonyi Ildikó dr.

Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekegyógyászati Klinika (Igazgató: Dr. Szabó Attila)

1083 Budapest, Bókay János u. 53.

E-posta: varildiko@yahoo.com

A gyermekegyógyászati képalkotó diagnosztikában az első helyen még mindig a röntgenvizsgálatok szerepelnek. Ennek két fajtája az ún. **radiográfia** (a röntgenfelvétel készítése) és az átvilágítás vagy **fluoroszkópia**. Bármilyen röntgenvizsgálatról legyen is szó, a legfontosabb a gyermekek sugárvédelme, amit az ALARA-elv (as low as reasonably achievable) alkalmazásával tudunk megvalósítani. Ebben a klinikusnak van elsődleges szerepe a megfelelő, a lehetőségek szerint kis sugárterhelésű vagy sugárterheléssel egyáltalán nem járó vizsgálatok indikálásával. Vannak olyan területek, ahol a röntgenvizsgálat nem váltható ki (pl. mellkasi diagnosztika, csontok vizsgálata), sőt, helytelen gyakorlat a hagyományos vizsgálatok kihagyásával egyenesen pl. MRI-t kérni.

A röntgenkészülékek újabb generációi mind technikai, mind sugárvédelmi szempontból hatalmas előnyöket rejtenek magukban. A hagyományos, filmalapú röntgenfelvételeket egyre több helyen váltják fel a digitális készülékek. A digitális radiográfiának két alapvető típusa van: az ún. **CR (computed radiography)** és az ún. **DR (direct digital radiography)**. Az előbbi fotostimuláció alapján működő foszforlemezekkel dolgozik. A kazettára emlékeztető foszforlemez a lézerkiolvasóban ki kell olvasni, azaz az ún. látens képből látható képet kell készíteni, ez kb. 30-40 másodpercet vesz igénybe. Ettől alapvetően eltérő a DR készülékek működése, ahol a detektorra, azaz az ún. flat panelre készített röntgenképet a képernyőn azonnal látni lehet, mint egy digitális fényképezőgépen. Az elkészült digitális képet ezután a PACS rendszeren (Picture Archiving and Communication System) lehet megtekinteni.

Az átvilágításban nem újdonság a modern gépekben már meglévő, ún. **pulzált fluoroszkópia**, ami azt jelenti, hogy a sugárzás nem folyamatos, hanem olyan kis „csomagokban” érkezik, mely a vizsgálat diagnosztikus értékét nem, de a beteg sugárterhelését jelentősen csökkenti.

A digitális röntgenberendezések egy része már kombinált, azaz egyben felvételező és átvilágító

berendezés is. Ez növeli a készülék kihasználhatóságát, ami a gyermekradiológiában egyre csökkenő átvilágítási igények mellett hasznos. A készülék helyigénye is kisebb, mint két külön berendezésé. Ezekben a készülékekben a flat panel vagy be van építve, vagy pedig mobil detektor formájában – mint egy nagyobb, de súlyosabb kazettát – a helyiségen belül mozgatni is lehet, például felvételi állványba helyezni.

A **PACS rendszerek** használata forradalmi újítás a radiológiában. Valamennyi modalitásból (röntgen, ultrahang, CT, MR, angiográfia, de akár az izotópvizsgálatokból is) származó digitális kép egy helyen, filmentesen tárolható, megtekinthető, a korábbi vizsgálatokkal összevethető. Újdonság a gyermekradiológiában még korlátozottan alkalmazott **teleradiológia**, ami lehetővé teszi a vizsgálatok távleletezését, távkonzíliumot, oktatást – akár távolabbi intézmények között is. Ennek technikai, jogi, adatvédelmi vonatkozásai ezen cikk terjedelmén túlmutatnak.

A digitális felvételek képileg bármilyen módon manipulálhatók, pl. kontrasztosíthatók, fényességük növelhető stb. Mivel a digitális rendszer maga is szabályozza a röntgencsőből kilépő sugárzás mennyiségét, illetve a kép utólagosan (post processing) korrigálható, alig van rontott felvétel. Ez nagymértékben csökkenti a gyermekek sugárterhelését. Természetesen az elmozdulásból, elfordulásból adódó rontott felvételeket változatlanul meg kell ismételni.

A nemzetközi gyermekradiológus társadalom a klinikusokkal együttműködve nyilvános honlapot is létrehozva akciót indított a gyermekek sugárterhelésének csökkentése érdekében, „**Image gently**” – azaz „Képalkotás gyengéden” címmel. Az összpopulációt tekintve a legnagyobb sugárterhelés még mindig a CT-vizsgálatokból származik, de irodalmi adatok szerint minden képalkotó vizsgálatot együtt véve a röntgenfelvételek teszik ki a vizsgálatok 74%-át, azaz a gyermekek leggyakrabban röntgenvizsgálatoknak vannak kitéve. A digitális röntgenezés technikai lehetőségei buktatókat is rejtene. Míg a hagyományos „filmes” felvételek esetében az alul- vagy túlexponálás ténye azonnal látható volt a rontott filmen, a digitális felvételeken ez kompenzálható. Az alulexponált képek túl „zajosak”, ezeket szokták inkább megismételni. Ezzel szemben a túlexponált (és természetesen feleslegesen nagy sugárterheléssel járó) felvételek a szem számára „szépek”, kevésbé zajosak, így észre sem

vesszük, ha túl magas dózissal készültek. A felvételek utólag is leblendézhetők, azaz „büntetlenül” lehet rajta a felvételen a vizsgált régió kívüli testrész is. Mindezek ismeretében nem lehet eléggé hangsúlyozni a képzett, gyermekradiológiában jártas asszisztensek szerepét kis betegeink sugárterhelésének kordában tartásában. Változatlanul fontos a gonadvédelem, a gyermekek megfelelő rögzítése a felvételekhez és a megfelelő technika, gyermekekre adaptált felvételi értékek alkalmazása. A gyermekradiológiában alkalmazott jódos kontrasztanyagok közül gyakorlatilag már csak az alacsony ozmolalitású vagy izoozmolalitású vegyületek vannak forgalomban. A vénás kontrasztanya-

gos vizsgálatok (elsősorban az intravénás urográfia) elavultak, kiszorultak a vizsgálati palettáról. Változatlanul fontos azonban, hogy minden, kontrasztanyag adásával történő, dinamikus röntgenvizsgálat (nyelés, passage, irrigoscopia stb.) csakis szemellenőrzés mellett, átvilágítás alatt történjék. A gyermekek sugárvédelme az élet során összegződő, kumulatív dózisok káros hatása és a gyermekek sokkal nagyobb sugárérzékenysége miatt is rendkívül fontos, amihez a klinikus a megfelelő indikációval, a radiológus a megfelelő képpalkotó módszer kiválasztásával, az asszisztensek, radiográfusok gyermekekre adaptált felvételi technikával járulhatnak hozzá.

Irodalom

1. Willis CE, Slovis TL. The ALARA concept in pediatric CR and DR: dose reduction in pediatric radiographic exams – a white paper conference executive summary. *Pediatr Radiol* 2004; 34 (suppl 3):S162-164.
2. Don S. Pediatric digital radiography summit overview: state of confusion. *Pediatr Radiol* 2011; 41(5):567-572.
3. Don S, Goske MJ, John S, Whiting B, Willis CE: Image Gently pediatric digital radiography summit: executive summary. *Pediatr Radiol* 2011; 41(5):562-565.
4. Teleradiológia, a Radiológiai Szakmai Kollégium hivatalos határozata (2009). www.radiologia.hu

Útravaló tudnivaló

- A digitális radiográfia két típusa, a foszforlemez (CR) és a direkt digitális (flat paneles, DR) technika a képpalkotás minőségét, és a további feldolgozás lehetőségét kiszélesítette, de csak a technika megfelelő alkalmazásával jár a sugárterhelés csökkenésével.
- A PACS- rendszerek a képek feldolgozását, tárolását filmmentesen teszik lehetővé.
- Az „Image Gently”- kampány a gyermekek sugárterhelését kívánja világszerte csökkenteni.

Tesztkérdések

1. A CR és DR képpalkotás

- a) a digitális röntgentechnika két formája, egyformán gyorsak
- b) detektora a CR esetében foszforlemez, a DR esetében flat panel
- c) nem filmmentes, a képeket filmre nyomtatjuk ki
- d) a digitális utólagos képkorrekció lehetősége miatt mindig dóziscsökkenéssel jár
- e) a DR esetében nincs szükség PACS-ra, mert primeren digitális

2. A PACS (Picture Archiving and Communication System)

- a) a digitális képek előhívására használatos
- b) csak a röntgenképek feldolgozására, tárolására alkalmas, ultrahangképek nem tárolhatók
- c) segítségével bármilyen digitális modalitás képei archiválhatók, összehasonlíthatók
- d) a hagyományos röntgenfilmek is tárolhatók benne
- e) a teleradiológiának nem feltétele

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



A Semmelweis Kiadó könyvajánlata:

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 betegeikkel.



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

Megvásárolható
könyvesboltjainkban vagy
megrendelhető honlapunkról.

- az ADHD kezelésére első vonalban, OEP támogatással¹ rendelhető
- 24 órás hatású²
- nem pszichostimuláns gyógyszer³

* A Törzskönyvezési Hatóságokkal egyeztetett szakorvosi útmutató a cardiovascularis kockázatok felméréséhez és ellenőrzéséhez a Strattera alkalmazása kapcsán, valamint az ellenőrző listák a Strattera felírása/adagolása vagy beadása előtt elvégzendő feladatokról és a cardiovascularis kockázatok nyomon követéséhez a Lilly Hungária Kft. Medinfo részlegén keresztül elérhetők, és ezeket kérésére elküldjük Önnek.

Lilly



Hiánypótló gyógyszer az ADHD kezelésére

2014-től már OEP támogatással is első terápiais választásként (2) írható az ADHD kezelésének fontos gyógyszere, a Lilly atomoxetin hatóanyagú készítménye, a Strattera. Ez az első, a betegség kezelésére szolgáló olyan törzskönyvezett gyógyszer, amely 24 órán keresztül hatékonyan és folyamatosan csökkenti mind a figyelemhiány, mind a hiperaktivitás/impulzivitás tüneteit és nem okoz abúzust (1, 4, 5, 6). Az eddig alkalmazott terápiaiktól több vonatkozásban eltérő hatásmechanizmusú (10), a klinikai hatás kialakulásában és fenntartásában más profilt mutató készítmény befogadásával egy olyan hiánypótló eszközzel színesedett a terápiais paletta, amellyel javulnak a betegek kezelési esélyei. Az ADHD kezelése komplex és személyre szabott, így fontos, hogy a gyermekpszichiáterek számára a kezelési terv összeállításakor valamennyi terápiais lehetőség elérhető legyen, mind a gyógyszeres, mind a nem gyógyszeres eszközöket illetően.

Az ADHD (attention deficit or/and hyperactivity disorder; figyelemhiányos/hiperaktivitás zavar) az egyik leggyakrabban diagnosztizált pszichiátriai zavar gyermekkorban, fő jellegzetességei a figyelemzavar, a hiperaktivitás és az impulzivitás. Magyarországon jelenleg a 6-18 éves korosztályban 70 ezerre tehető az ADHD-s gyermekek száma. A betegség magas előfordulási gyakoriságának köszönhetően, idén szeptembertől csaknem minden általános- és középiskolai osztályban lehet legalább egy ADHD-s tanuló. Közülük szakorvosi becslés alapján közel 50 ezer gyermek nem részesül megfelelő egészségügyi ellátásban, azaz az ADHD-s betegkör majd háromnegyede nem kap megfelelő kezelést. A tényleges szakorvosi kezelésben résztvevő gyermekek száma a hazai gyermekpszichiáterek becslése alapján csak 5 ezer főre tehető (3). Éppen ezért kiemelt jelentőségű a betegség korai felismerése.

Strattera

Az atomoxetin egy szelektív noradrenalin visszavétel gátló szer, nem pszichostimuláns és nem amfeta-min származék, nincs közvetlen hatása a szerotonin- vagy a dopamin transzporterekre (1). Csak minimálisan kötődik más noradrenalin receptorokhoz vagy más neurotransmitter transzporterekhez (10), illetve receptorokhoz. A vizsgálatok tanúsága szerint az atomoxetin azokban az esetekben is hatékony lehet, amikor a pszichostimuláns kezelés kontraindikáltnak bizonyult (11). Az ADHD gyógyszeres kezelésében áttörést jelentő szelektív noradrenalin visszavétel gátló atomoxetin hatékonysága 84 országban igazolódott az ADHD diagnózisú gyermekek kezelésében. Az atomoxetinre jellemző, hogy hatását nem prompt, a tablettát bevétele után azonnal fejti ki, hanem néhány hét elteltével folyamatosan alakul ki a tüneti javulás (9). Napi egyszeri adagolással

szignifikánsan és a nap folyamán tartósan csökkenti mind a figyelemhiány, mind a hiperaktivitás/impulzivitás tüneteit, 24 órás folyamatos tünetenyhítést biztosítva (4, 5, 6). A folyamatos hatékonyság nemcsak az esti időszakig, hanem a kora reggeli órákig is kitart.

A Strattera egyik legfontosabb előnye, hogy alkalmazható azon betegek esetében is, akiknél a stimuláns kezelés nem választható (egyes komorbid állapotok, nem megfelelő hatás, avagy mellékhatás a pszichostimulánsra, fokozott abúzus veszély) (11), valamint az olyan gyermekek számára is adható, akiknek szülei elutasítják a stimuláns gyógyszereket. A gyógyszer mellékhatás profilja is kedvező (1), a 10%-nál gyakrabban előforduló mellékhatások a fejfájás, hasi fájdalom, étvágy csökkenése, hányinger, hányás, aluszékonyság, vérnyomás emelkedés és szívfrekvencia emelkedés.

Biztonságosság – klinikai vizsgálatok

A Strattera hatásosságát és biztonságosságát mintegy 300 tudományos közleményben erősítették meg, több mint 5 ezer klinikai vizsgálatokba bevont beteg gyermek terápiais eredményei alapján. Ezzel a készítménnyel a gyermekpszichiátriában az egyik legkiterjedtebben tanulmányozott gyógyszer. Rövid távú hatásosságát hat randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált 6-9 hetes vizsgálat során állapították meg. A kiindulási állapotból a vizsgálat befejeztéig figyelték a betegség jeleit és tüneteit a Strattera-val és a placebóval kezelt betegek csoportjában. Az atomoxetin mind a hat vizsgálatban statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette az ADHD jeleit és tüneteit, mint a placebo (1). Ezen felül az atomoxetin hatásosságát a kezelésre adott válasz fenntartásában egy több mint 400 gyermek és serdülőkorú bevonásával végzett, egy évig tartó, placebo-kontrollált vizsgálat mutatta ki. Az egy év során visszaesett betegek aránya 18,7%



és 31,4% volt (atomoxetin, illetve placebo esetén). Egyéves atomoxetin-kezelést követően azok a betegek, akiknél az atomoxetin adását további 6 hónapig folytatták, kisebb valószínűséggel estek vissza, illetve a tünetek részleges visszatérését kisebb arányban tapasztalták, mint azok a betegek, akiknél az aktív kezelést abbahagyták és placebóra tértek át (2% illetve 12%) (7). Gyermekeknél és serdülőknél hosszú távú kezelés során időszakosan értékelni kell a terápia hatásosságát. A tünetkontrollon túl a tanárok és a szülők megítélése szerint statisztikailag szignifikánsan jobban csökkentette az ADHD tüneteinek súlyosságát, mint a placebo.

A gyógyszer a komplex terápia fontos pillére

Az ADHD speciális bánásmódot igénylő állapot, így kezelése teammunkában képzelhető el, melynek a gyermekpszichiáter mellett tagja a mentálhigiénés szakember, a pszichológusok, legfontosabb szereplője pedig természetesen az érintett gyermek és életének szereplői.

Az ADHD sikeres kezelésének kulcsa tehát a komplex terápia, melynek a gyógyszer csak egyik pillérét képezi (8). A hatóanyaggal a gyermekpszichiáter akkor érheti el az optimális eredményt, ha egyszerre több szempont alapján építi fel a gyermek fejlődését támogató kezelési protokollt. Placebo-kontrollos vizsgálat bizonyította, hogy az ADHD-ban pszichoedukáció mellé adott Strattera kezelés mellett a tréning módszerek eredményesége is jelentősen jobb volt (8) (12).

Egy sikeresen megvalósított, komplex terápia hozzájárul a szocializációs és beilleszkedési problémák javulásához, vagy akár megszüntetéséhez. A megfelelően kezelt ADHD-ban érintett gyermeknek javul a tanulmányi előmenetele és hosszú távon megoldhatóvá válik társadalmi integrációja. A családban pedig lecsökkenhet, vagy akár meg is szűnhet az az erőteljes pszichés és anyagi teher, amit a nem, vagy nem megfelelően kezelt betegség okozhat. Ilyen például a betegségre jellemző agresszív viselkedés, vagy a dühkitörések. A család anyagi helyzetét pedig rontja, hogy a jelentős felügyeleti igény miatt az egyik családtag részlegesen, vagy teljes egészében kieshet a munkából, a beteg pedig felnőttkorban is tartósan keresőképtelenné válhat. Mindez a veszteség nemzetgazdasági szinten is számottevő összeg, amely egy hazai kutatás eredményei alapján évente eléri a 33 milliárd forintot. A betegség okozta többletkiadások a családi költségvetésben is markánsan megjelennek: a családok által az ADHD-s gyermek kezelésére, fejlesztésére fordított költség éves szinten akár 9 milliárd forintot is lehet (3).

HUSTR00051 Dokumentum

lezárásának dátuma: 2014.09.18.

A Lilly Hungária Kft. támogatásával készült cikk.

Lilly Hungária Kft. 1075 Budapest, Madách I. u. 13-14. www.lilly.hu

Irodalom

1. Strattera Alkalmazási előírás 2014. 01.20.
2. OEP: Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre. 2014.08.01. www.oep.hu/gyogyszer
3. Dankó Dávid et al. Lépéskényszer ADHD társadalmi-gazdasági problémák és lehetséges kezelésük, www.uni-corvinus.hu (2011)
4. Kelsey DK, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behaviour: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004; 114(1):e1-e8
5. Banaschewski T, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Dec; 15(8):476-95
6. Michelson D, et al. Once daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1896-1901.
7. Kratochvil CJ, et al. Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Aug; 45(8):919-27.
8. Waxmonsky JG, et al. Effects of atomoxetine with and without behavior therapy on the school and home functioning of children with attention-deficit hyperactivity disorder *J Clin Psych*. 2010; 71: 1535-51.
9. Bushe CJ. Systematic review of atomoxetine data in childhood and adolescent attention-deficit hyperactivity disorder 2009-2011: Focus on clinical efficacy and safety *Journal of Psychopharmacology* 2013; Epub: 1-8.
10. Bymaster FP, et al. Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat: A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:699-711.
11. Prasad S, et al. Switching from Neurostimulant Therapy to Atomoxetine in Children and Adolescent with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, *Pediatric Drugs* 2008; 10(1):39-47.
12. Svanborg P, et al. Efficacy and safety of atomoxetine as add-on to psychoeducation in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder - A randomized, double-blind, placebo-controlled study in stimulant-naïve Swedish children and adolescents in: *European Child & Adolescent Psychiatry* (2009) Vol. 18, No. 4.



Az anyatejes táplálás segítése a Perinatális Intenzív Centrumban

Szalontai Mónika¹, Bodrogi Eszter dr.², Nádor Csaba dr.²

¹ szoptatási tanácsadó (IBCLC) (Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály és PIC, Budapest (Igazgató: Szabó István))

² neonatológus (Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály és PIC, Budapest (Igazgató: Szabó István))

LEVELEZÉSI CÍM:

Nádor Csaba dr.

1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.

E-posta: nadordr@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az elmúlt évtizedekben jelentős változás történt a koraszülöttek enteralis táplálásában. Míg az 1950-es években a per os táplálék csupán 6%-a volt anyatej, a 90-es évek végére már 50% lett ez az arány. A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Perinatális Intenzív Centrumában (PIC) 2012 óta az 1500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttek közel 100%-a kizárólag anyatejet és donor női tejet kap. Mindez egy tudatos, projektszerű átalakítási folyamat eredménye, melynek része a progresszív enteralis táplálás felépítése, a korai kézi fejés megkezdése, a koraszülött hatékony szopásának támogatása.

KULCSSZAVAK PIC, anyatej, donor női tej, fejés

Bevezetés: történelem, vizsgálat célja, jelentősége, hipotézisek

A koraszülöttek táplálék- és folyadékigényét számos tényező befolyásolja, leginkább a gestációs kortól és a társuló elváltozásoktól függ.

A 37. gestációs hét előtt világra jött újszülöttek táplálására vonatkozóan jelentős változás történt az elmúlt évtizedekben. Az 1950-es években a koraszülött elfogyasztott táplálékának csupán 6%-a volt anyatej. Helyette 5%-os cukoroldatot, csökkentett zsírtartalmú tejet, táp-cukoroldatot és tehéntej alapú tápszert adtak (1). Az 1990-es években a nyelési próbát még mindig pipettával és 5% glukóz oldattal kezdték. Ha volt kolosztrum, akkor 1-1 ml-t adtak az első naptól kezdve. A parenteralis táplálás minimum 1 hétig tartott (2-4). Átlagosan a 3-5. naptól kezdték meg az enteralis táplálást 5% glukózzal, izotóniás dextrózzal vagy desztillált vízzel hígított humán tejjel. A koraszülött legmegfelelőbb táplálékának a tápszert tartották. Ha elegendő anyatej állt rendelkezésre, akkor azt dúsítással adták a koraszülöttnak, amíg el nem érte a 2500 grammot (5). A debreceni munkacsoport tagjai már azt javasolták, hogy az első hét végére el lehet érni, hogy a per os táplálás 50%-a anyatej legyen (6).

Ma már tudjuk, hogy legjobb kolosztrummal kezdeni az enteralis táplálást. Ha nem áll rendelkezésre elegendő anyatej, akkor donor humán tejet kell választani a tápszerek helyett, mert ezzel hasonlóan jó eredményeket lehet elérni, mint az anyatejjel

(7-10). Humán tej adásakor a laktózáktívitas megnő, a savó és kazein aránya miatt gyorsabb a gyomorürülés, kevesebb a reziduum, a bél átteresztőképessége csökken, ezáltal kevesebb a fertőzés. A humán tejjel táplált koraszülöttek jobban tolerálják a per os táplálást és hamarabb térnek át a teljes enteralis táplálásra (9).

A korán kezdett, minimális, de ütemesen emelt adagú táplálással (ún. progresszív enteralis táplálás) lehet a legeredményesebben eljutni a teljes enteralis tápláláshoz (9). Az anyatej/donor tej akkor fejti ki legjobban a jótékony hatását, ha minimum 50 ml/ttkg/nap az elfogyasztott mennyiség belőle (11). Ha az első 14 napon az enteralis táplálás 50%-ban anyatej vagy női tej, akkor 6-szor ritkábban fordul elő a nekrotizáló enterocolitis (NEC).

A kizárólag csak fejőgépet használó anyáknak kevesebb a tejük, hiába fejnek rendszeresen (12). A legjobb módszer, ha a kolosztrumot kézi fejéssel (Marmet-módszer) nyerjük ki. Ha nő a mennyiség, akkor kézi és gépi fejést kell váltakozva alkalmazni kb. a 20. napig. Ezután lesz hatásos a HOP (Hands On Pumping = gépi fejés alatt az emlő ütemes nyomása kézzel), amivel csökkenteni lehet a fejési időt és növelni a tejjel. Kiemelt fontosságú az első fejés ideje (lehetőleg a szülést követő 6 órán belül), a fejések gyakorisága és tartalma, valamint a fejések közt eltelt idő hossza (13).

A koraszülötteknek széles spektrumú szopási magatartása lehet, mely a 36. hét körül szilárdul meg. Ha az édesanyának eddig sikerül fenntartani a tej-



termelést és a koraszülött a pótlásokat alternatív módszerekkel kapja meg, akkor jó esélyük van a kizárólagos szoptatás fenntartására a WHO és az MGYT által javasolt 6 hónapos életkorig.

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Perinatális Intenzív Centrumának ellátási protokolljait 2010-től kezdve projektszerűen átalakítottuk. A jobb eredmények elérését számos változtatás (bátya) segítette. A legfontosabbak:

- korai, progresszív anyatejes táplálás,
- infekciókontroll, kézhigiéné,
- evidenciákra alapuló gyógyszerelés,
- családbarátság,
- kenguru-módszer (KMC),
- fejlődéstámogató gondoskodás (developmental care).

Tanulmányunkban retrospektív módon felmértük, hogy történt-e változás az összehasonlított két időszakban (2009/2010 és 2012/2013) a következő mutatók tekintetében: ápolási napok száma, mortalitás, NEC aránya, anyatejes táplálás kezdete, per os táplálás kezdete, parenteralis táplálás hossza, anyatejes/vegyes/tápszeres hazabocsájtás aránya és az első szoptatás időpontja.

Hipotéziseink:

- az ápolási napok száma csökkent,
- az anyatejes táplálás kezdete korábban megtörtént,
- első táplálék az anyatej volt,
- parenteralis táplálás ideje lerövidült,
- megnőtt a teljes anyatejes táplálással hazabocsájtottak aránya,
- az első szoptatás korábbi életnapokon kezdődött 2012/13-as évben a 2009/10-es évhez képest.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunkat olyan koraszülöttek körében végeztük, akik 1500 grammnál kevesebb súllyal születtek kórházunkban, vagy a progresszív ellátás keretében osztályunkra szállították őket. 2009. január 1 és 2010. március 31. között és 2012. január 1 és 2013. március 31. között haza- vagy elbocsájtott/meghalt koraszülöttek adatait vetettük össze. A korábbi időszakban 334 koraszülöttet láttunk el, a később-

biben 313-at. Közülük 98 (29,3%), illetve 87 (27,7%) volt 1500 gramm alatti születési súlyú.

A minták gestációs heteinek tekintetében elég nagy volt a szórás, de általánosan elmondható, hogy mindkét időszakban a 27-30. gestációs hétre születettek voltak a legnagyobb arányban (116-an a 185 koraszülöttből).

Adatfelvételi módszernek a vizsgált időszakokban készült kórlapok és ápolási dokumentációk, valamint az OGYEI gondozása alatt álló „Jelentés a Neonatális Intenzív Centrumokban ápolat újszülöttekről” adatbázis átnézését választottuk.

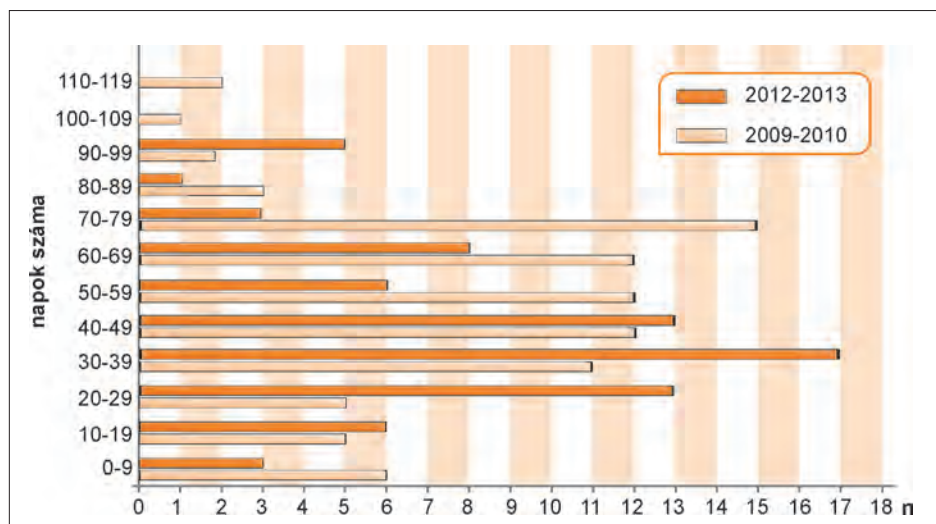
Témakifejtés, eredmények

Az ápolási napok száma és annak megoszlása az 1. ábrán látható. 2009–2010-ben a leghosszabb ápolási időnk 116 nap volt, a legtöbben (15 fő) 70–79 napos ápolási idő elteltével távoztak osztályunkról, míg 2012–2013-ben a leghosszabb 95 nap volt, és a legtöbben (17-en) 30–39 napos ápolási időt töltöttek nálunk. A korábbi időszakban az átlagos ápolási napok száma 52,3, a vizsgálat későbbi periódusában 40,2 nap volt.

2009–2010-ben 98 1500 gramm alatti születési súlyú koraszülöttből 11 halt meg (11,2%). Ez az arány a 2012–2013-as periódusban 9,1% volt (87 ápolatból 8-at veszítettünk el).

A NEC incidenciája már 2009-ben sem volt magas osztályunkon. Az első vizsgált időszakban 98 főből 5-nél (5,1%) alakult ki NEC, a későbbi időszakban 87 koraszülöttből 4-nél (4,5%). Egyik intervallumban sem volt a halál oka a kórházunkban kezelték-nél a nekrotizáló enterocolitis.

2009–2010-ben 15-en a kórházban tartózkodása alatt nem kaptak anyatejet (5-nél a korai elhalálozás miatt a per os táplálást sem kezdtük meg). A későbbi időszakban csupán 2 fő nem kapott anyate-



1. ábra: Ápolási napok száma az elszállítottak nélkül



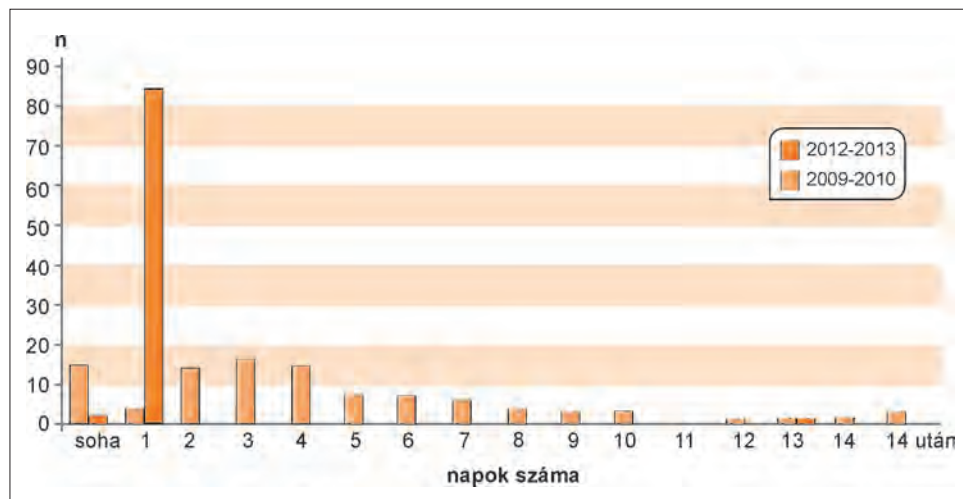
jet, egyikük pár órásan, 23 hetesen halt meg, a másik koraszülöttnak méhen belül kialakult bélperforációja volt és elszállították osztályunkról. 2009–2010- ben az első életnapon csak 4-en (4,1%) kaptak anyatejet, míg 2012–2013-ban 84-en (96,6%)!

Az 2. ábrán látható, hogy 2012–2013-ban 1 koraszülött csak a 13. életnapon kapott először anyatejet, ő egy hozzánk beszállított beteg volt, előtte nem részesült anyatejes táplálásban.

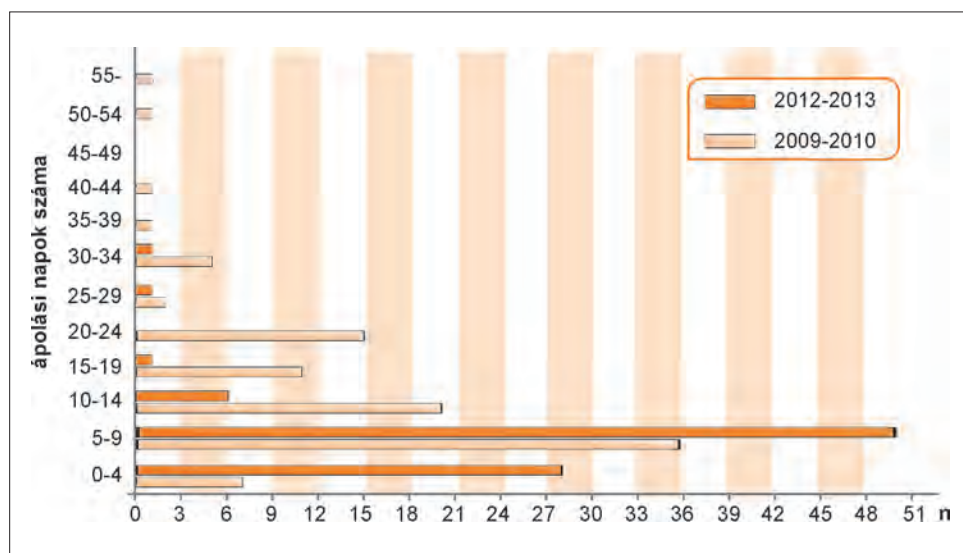
A vizsgálat során kiderült, hogy mindkét periódusban 5–9 napig kapott a legtöbb koraszülött parenteralis táplálást (2009/10: 36 fő (36,7%), 2012/13: 50 fő (57,5%). A korábbi időszakban azonban még magas arányt képviselt a 10–14. napig (20,4%) és a 20–24. napig (15,3%) tartó parenteralis táplálás. 2012/2013-ban viszont az 1500 gramm alatti koraszülöttek 32,2%-a csupán 0–4 napig kapott infúziót. Ebben a periódusban tehát a gyermekek közel 90%-a nem részesült parenteralis táplálásban a 9. életnapot követően (3. ábra).

A 2009–2010-es időszakban tápszerrel bocsájtottunk haza 37 (42%), vegyes táplálékkal (tápszer és anyatej) 32 (36,4%) és anyatejjel 19 (21,6%) koraszülöttet. Ezzel szemben a későbbi intervallumban tápszerrel mentek haza 4-en (5,1%), vegyessel 18-an (23,1%) és anyatejjel 56-an (71,8%) (4. ábra).

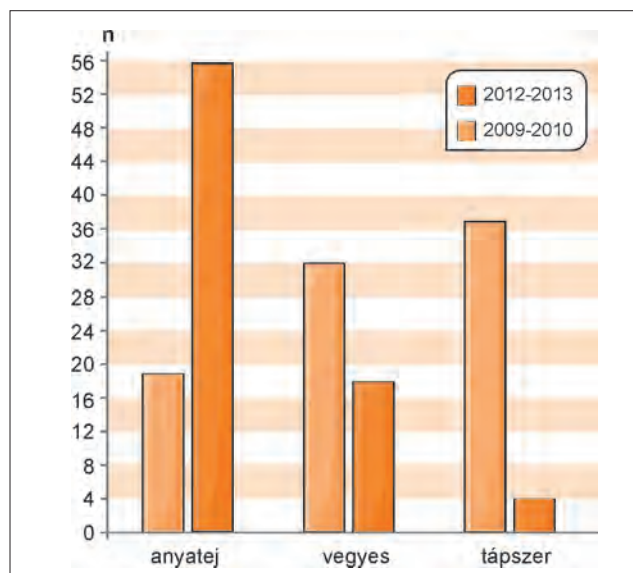
Az első szoptatás időpontjait a 5. ábrán mutatjuk be. A korábbi idő-intervallumban nagy arányban (43,9%), a későbbiben jelentősen kevesebben (26,4%) voltak azok a koraszülöttek, akik soha nem kerültek mellre. A 2009/2010-es időszakban a legtöbben a 42. napon túl szoptak először (16 koraszülött (16,35%)) 2012–2013-ban a 24. életnapig 39 koraszülöttnél (44,8%) megtörtént az első szoptatás.



2. ábra: Anyatejjel való találkozás első napja



3. ábra: Parenteralis táplálás hossza



4. ábra: Elbocsájtáskor mivel táplálkozott



Megbeszélés, következtetések

Az első hipotézisünk az volt, hogy az ápolási napok száma csökkent a 2012/13-as évben a 2009/10-es évhez képest. A kutatás értékelése után láthatóvá vált, hogy mind az átlagosan itt töltött ápolási napok száma (52,3-ról 40,2-re), mind a leghosszabb ápolási napok száma (116-ról 95-re) tekintében csökkenés látható. 2012–2013-ban a gyermekek zöme 30–39 napot töltött nálunk, ez a száma a korábbi időben 70–79 nap volt.

A második felvetés alapján az anyatejes táplálás kezdete korábban megtörtént a 2012–2013-as években. 2009–2010-ben az első napon 4 fő (4,1%) kapott anyatejet, míg 2012–2013-ban 84 fő (96,6%).

A következő hipotézis szerint a koraszülöttek első tápláléka az anyatej volt a 2012–2013-as intervallumban. 2012–2013-ban 84 főnek (96,6%) az első per os tápláléka az anyatej volt, ez a 2009–2010-es évben 28 főre volt csak igaz (28,6%).

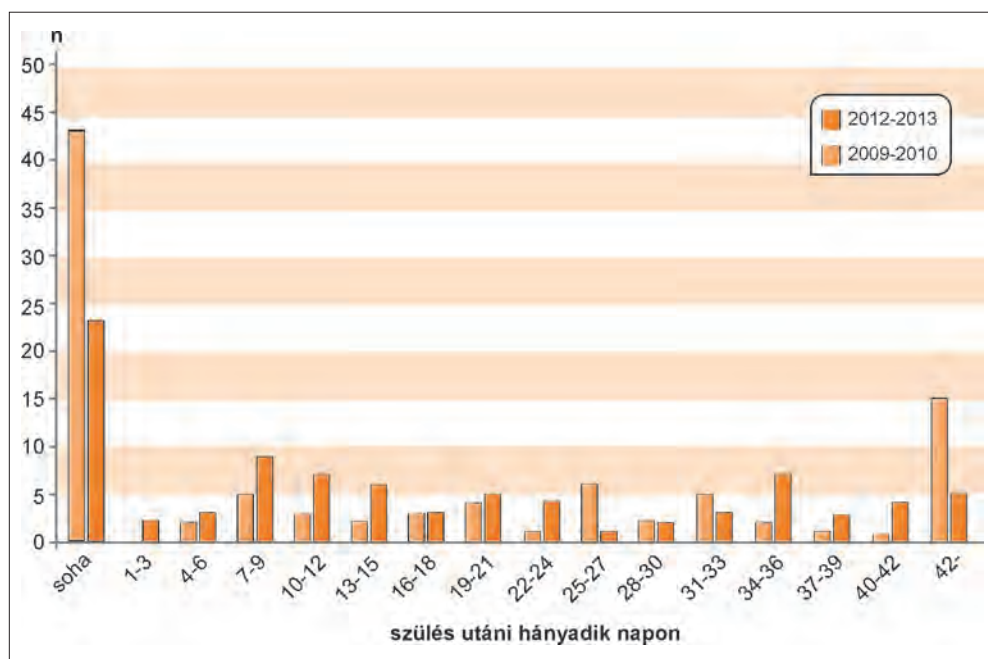
A negyedik felvetés az volt, hogy a parenteralis táplálás ideje rövidebb lett a későbbi intervallumban. Az infúziós táplálás hossza 2009–2010-ben 14,4 nap volt, a későbbi időszakban ez 6,1 napra csökkent.

Ötödik hipotézisünk szerint a 2012–2013-as intervallumban megnőtt az anyatejjel hazabocsájtottak aránya a korábbihoz képest. A 2009–2010-es évben 19 fő (21,6%) ment haza kizárólag anyatejjel a 98-ból. Ezzel szemben a későbbi intervallumban 56 fő (71,8%) távozott anyatejjel a 87-ből.

Az utolsó felvetés szerint az első szoptatás korábbi életnapokon kezdődik a 2012–2013-as évben. A későbbi intervallumban volt olyan baba, aki már az első napon szopott mérhető, de a legtöbben a 7–9. napon szoptak először. A 2009–2010-es évben a legkorábban szopó baba a 4–6. napon szopott és legtöbben a 42. napon túl szoptak először.

Ajánlás

Az anyatejes táplálás – koraszülött intenzív ellátásban történő – sikeres támogatásának legfontosabb lépéseit részletesebben bemutatjuk:



5. ábra: Első szoptatás időpontja

Valamennyi koraszülöttünk megszületése után 2 órával anyatejet kap. Ezt úgy érzük el, hogy a megszületés után 2 órán belül kézi fejest végzünk még a szülőszobán. Az így kapott kolosztrumot kapja meg az újszülött első táplálékként, az anyánál pedig segíti a tejtermelés beindulását. A tejtermelés fenntartását támogató lépéseink közé tartozik, hogy már a szülés napján megtanítjuk az édesanyának a kézzel fejest. Ezt követően egy fejési naplóban vezeti azt, hogy a nap folyamán mikor, mennyi időt és mennyit fejt. Napközben, amíg a koraszülött 2 óránként eszik, addig 2 óránként javasolt fejnie az édesanyának. Akkor térhet át 3 óránkénti fejésre, ha a baba is 3 óránként eszik. Hasznos éjszaka is legalább egy alkalommal fejni, mert ez emeli a prolaktinszintet. Bármennyit fejnek, azt érdemes eljuttatniuk az intenzív osztályra, hogy nővéreink oda tudják adni a koraszülöttnak. Ha a lefejt tej nem éri el a kívánt mennyiséget, akkor donor női tejjel vagy speciálisan koraszülöttek részére gyártott tápszerrel egészítjük ki az adagot. Donor női tej adásánál fontosak a potenciális fertőzések elkerülése céljából végzett szűrővizsgálatok. A donort a HIV-, hepatitis-B és -C, Treponema-vizsgálatokon kívül célszerű CMV irányában is vizsgálni (PCR). A donor női tejek szűrőpróbaszerű bakteriológiai leoltását is rendszeresen elvégezzük.

Az első napokban kézzel történő fejest javasolunk, mert ezzel könnyebben és nagyobb mennyiségben fejhető a kolosztrum. Ezután érdemes a fejőgépet és a kézi fejest váltogatni, majd pár nap után kombinálni (HOP-módszer). A fejes hossza 30 perc legyen, a következők szerint: 7-7, 5-5, 3-3 perc. A mellek váltogatásával több tejleadó reflexet ki



tudnak váltani az édesanyák. A fejés hossza a HOP-nál és a szimultán fejés esetében lehet 15-20 perc, mert ezek erősebb ingert jelentenek.

A fejési napló gyakori átnézésével korrigálni lehet a fejések számát, hosszát, illetve a tejmennyiség változását. Ez nagy segítség az anyáknak is, akik láthatják leírva is, hogyan gyarapodott a tejük. Miután az enteralis táplálás elérte a 120 ml/kg napi mennyiséget, akkor a parenteralis táplálással leállunk és áttérünk a kizárólagos anyatejes táplálásra. A fejéseknél célként tűzzük ki, hogy az anyának mindig több teje legyen, mint aktuálisan a gyermeke elfogyaszt. Másik fő célunk, hogy 14. napra érje el a napi 750 ml-t, mert ez jó prognózis arra, hogy hosszabb ideig fenn tudja tartani a tejtermelést.

Az 1500 gramm alatti születési súlyú koraszülötteknél az anyatej dúsítására (fortifikálás) van szükség a fokozott fehérje és egyéb tápanyag igény miatt. Osztályunkon az anyatej összetevőinek szintjét mérő műszerünkkel pontosan meg tudjuk hatá-

rozni az alkotóelemek arányát. Az anyatej fehérje-, szénhidrát-, zsír- és energiatartalom eredményeinek birtokában lehet döntést hozni az egyes alkotóelemek pótlási szükségletéről. Egyelőre csak a fehérje tartalom kiegészítését végezzük rendszeresen BMF (breast milk fortifier) adásával. A PIC-ben jelenleg is zajlik egy adatgyűjtés a különböző édesanyáktól származó, különböző időpontokban vizsgált női tejek jellemző adatairól. Ennek segítségével további ajánlást készülünk megfogalmazni az egyes koraszülöttek táplálása során alkalmazott, egyénre szabott (individualizált) fehérje, lipid és szénhidrát fortifikálásról.

2012 óta valamennyi koraszülöttünk kenguruzik, gyakran már az első életnaptól. A kenguru-módszer jó hatással van az anyatej termelődés fokozására, fenntartására. Az édesanyák gyakran tapasztalják, hogy a kenguruzás után nagyobb mennyiségű anyatejet tudnak fejni.

Summary

Promoting breast feeding at the NICU

Szalontai M, et al. Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest, Neonatal Unit

Over the past decades enteral feeding of premature babies has gone through a considerable change. Back in the 1950-s only 6% of their feeds consisted of breast milk- by the late 90-s this increased to about 50%. At the NICU, Medical Centre, Hungarian Defence Forces almost 100% of very premature babies are fed mothers and/or donor breast milk only. This is a result of a structured reform process, that amongst other things consists of progressive enteral feeding, early hand expression, and effective support of the breastfeeding of the premature baby.

KEYWORDS PIC, breast milk, donor breast milk, expressing

Irodalom

1. Surányi Gy. A koraszülött, Budapest, Medicina, 1957, 170-183.
2. Büky B. Intenzív ellátás. In: Véghelyi P, Kerpel-Fronius Ö. (szerk.) Az újszülött. Budapest, Akadémiai Kiadó, 1986, 1205-1225.
3. Wohlmut G. Koraszülöttek. In: Véghelyi P, Kerpel-Fronius Ö. (szerk.) Az újszülött. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1986, 455-514.
4. Kizel J. Neonatológia, Medicina, Budapest, 1987, 72-72. és 208-217.
5. Queisser-Luft, H. Stopfkuchen: Koraszülöttek és érett újszülöttek táplálása. In: Neonatológia- Gyógyítás és ápolás, Golden Book Kiadó, Budapest, 1998, 236-251.
6. Balla Gy. Extrém kis súlyú újszülöttek In: Papp Z, Görbe É, Hajdú J, Váradi V. (szerk.) Perinatológus párbeszéd, Golden Book Kiadó, Budapest, 2001, 220-228.
7. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. Lancet 1990; 336:1519-1523.
8. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, et al. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Journal of Perinatology 2007; 27:428-433.
9. Sisk PM, Lovelady ChA, Gruber KJ, et al. Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh <1250 grams. Pediatrics 2008; 121:1528-1533.
10. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau Ch. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics 1999; 103:1150-1157.
11. Schanler RJ. Mother's own milk, donor human milk and preterm formula in the feeding of extremely premature infants. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2007; 45:S175-S177
12. Morton J, Hall JY, Wong RJ, et al. Combining hand techniques with electric pumping increases milk production in mothers of preterm infants. Journal of Perinatology 2009; 29:757-764.
13. Kathleen, Sequential and simultaneous breast pumping: a comparison. Int. J. Nurs. Stud. 1990; 27:(3)157-265.

Útravaló-tudnivaló

- A koraszülöttek első tápláléka anyatej vagy donor női tej legyen.
- A koraszülés után minél hamarabb, lehetőleg 2 órán belül kezdjük meg a kézi fejést.
- A korai, progresszív enteralis táplálással csökkenthető a parenteralis táplálással töltött napok száma.



Tesztkérdések

1. Melyik fejési mód a leghatékonyabb a kolosztrum kinyerésére?

- Szimultán fejés
- Kézi fejtőgéppel történő fejés
- HOP
- Marmet-módszer
- Kórházi géppel történő fejés

2. Miért jó anyatejjel/donor női tejjel táplálni a koraszülötteket?

- Laktózáktívítás megnő
- Kevesebb a residuum
- A bél átteresztő képessége csökken
- Gyorsabb a gyomor ürülése
- Mindegyik válasz helyes

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

TALLÓZÓ

Szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis

2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications.

Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowitz NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK; American College of Rheumatology. Arthritis Rheum. 2013 Oct;65(10):2499-512. doi: 10.1002/art.38092.

Dérfalvi Beáta dr.

A szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (SoJIA) a JIA esetek 10%-át teszi ki és a következőképpen definiáljuk: 16 éves kor alatt induló, egy vagy több ízület legalább 6 héten át fennálló gyulladása, ami legalább két hétig, azon belül minimum 3 egymást követő napon jelentkező lázzal jár, és egy vagy több következő tünet társul hozzá: kiütés, lymphadenopathia, hepato/splenomegalia, serositis. A SoJIA-t arthralgia, arthritis késedelme, hiánya esetén néha igen nehéz diagnosztizálni. Az elnevezés (és a jelenlegi diagnosztikai kritériumrendszer) is szerencsétlen, mivel van arthritis nélküli alformája is. (A SoJIA-t újabban az autoinflammatorikus betegségekhez soroljuk.) Az Amerikai Reumatológiai Társaság legújabb kezelési javaslata kiválóan rávilágít a SoJIA sokszínűségére, ugyanis három fő klinikai fenotípus alapján adja meg az első 2-4 heti kezdeti, illetve a fenntartó kezelés irányelveit. A következő altípusokat különbözteti el:

- Aktív szisztémás gyulladással és változó mértékű sinovitisszel jelentkező SoJIA.
- Aktív szisztémás gyulladás nélküli, de aktív sinovitisszel zajló SoJIA.
- Makrofágaktivációs szindróma (MAS) képében jelentkező SoJIA.

A szerzők több lépcsőben állították össze, majd vizsgálták a kezelési algoritmusokat. A legújabb irodalmi adatok és saját gyakorlatuk alapján, először 11 nagy tapasztalatú gyermekreumatológus ajánlást tett az algoritmusra, majd 12 tőlük független elismert, világszerte sok éve gyermekreumatológusként dolgozó szakember rangsorolta az algoritmusokat. A 2011-es ajánlást modernizálták aszerint, hogy mikor javasolt a biológiai és nem-biológiai DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) gyógyszerek bevezetése, cseréje és kombinációja, valamint hol a helye az új IL1- és IL6-gátló terápiáknak.

A kezelési ajánlás hazai használhatóságát korlátozza az a tény, hogy Magyarországon a törzskönyvezett szerek repertoárja lényegesen szűkebb, azaz jelenleg itthon NSAID, glukokortikoid, methotrexat, valamint a biológiai terápiák közül a tocilizumab és canakinumab szerek között válogathatunk. A cikkben leírt terápiás gondolatmenet azonban jól követhető és még így is további javaslatot adhat a legnehezebben kezelhető betegeknél alternatív, „off label” szerek kiválasztására.

Fő következtetések:

- A klinikai megfigyeléseink szerint lényegesen elkülönülő szisztémás JIA alcsoportokat különböző séma szerint javasolják kezelni.
- A korai agresszív gyulladáscsökkentésben a biológiai terápiás szereknek kiemelt szerepe van.



Genotípus-fenotípus összefüggések vizsgálata három Angelman-szindrómás betegnél

**Szabó Tímea Margit dr.¹, Szakszon Katalin dr.¹, P. Szabó Gabriella dr.¹,
Balogh Erzsébet dr.¹, Ujfalusi Anikó dr.¹, Bessenyei Beáta¹,
Bálint Bálint László dr.², Pólska Szilárd dr.², Oláh Éva dr.¹**

¹DEOEC, Gyermekgyógyászati Intézet, Klinikai Genetikai Központ (Igazgató: Balla György dr.)

²DEOEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Klinikai Genomikai és Személyreszabott Orvoslási Központ (Igazgató: Fésüs László dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Szabó Tímea Margit dr.

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

E-posta: szabotimeamargit@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az Angelman-szindróma az idegrendszer fejlődési zavarával járó rendellenesség. Hátterében a 15q11-q13 kromoszóma régióban található gének expresszióváltozása áll, melyhez a kritikus régió deléciója, apai uniparentális diszómia, az imprinting mintázat megváltozása, és az UBE3A gén mutációja vezethet. A deléciós formákban két fő csoport különböztethető meg. Munkánk során a DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet Klinikai Genetikai Központjában diagnosztizált hat Angelman-szindrómás beteg közül háromnál a töréspontok és a genotípus-fenotípus összefüggés tanulmányozása céljából a hagyományos kromoszómaanalízist és FISH-vizsgálatot array CGH-módszerrel egészítettük ki. Eredményeink megerősítették azt a megfigyelést, miszerint minél rövidebb a deletált régió, annál enyhébbek a klinikai tünetek.

KULCSSZAVAK Angelman-szindróma, mikrodélécio, 15q11.2-q13 kromoszómarégió, genotípus-fenotípus összefüggés, array CGH

Bevezetés

Az Angelman-szindróma (AS) a ritka genetikai betegségek csoportjába tartozó mikrodélécio szindróma. Incidenciája 1:12 000 (1). Súlyos fejlődési rendellenesség, melynek legjellegzetesebb tünete az úgynevezett „happy puppet” jelenség vagyis a gyakori, ok nélküli nevetés. Ehhez súlyos kognitív zavarok, hiányzó vagy súlyosan limitált beszéd-készség társul. A neurológiai eltérések közül fontos megemlíteni az ataxiát, a jellegzetes EEG-elváltozásokkal (trifázisos delta-aktivitás, melynek maximuma a frontális régióban detektálható) járó görcsöket és alvászavart. Jellemző az agresszivitással nem járó hiperaktivitás, valamint a rövid ideig fenntartható figyelem. Mindezeket morfológiai eltérések kísérik: micro- és brachycephalia, macrostomia, maxillaris hypoplasia, prognathia, a fogak közötti széles rések, iris és choroidális hipopigmentáció. Az érintettek a meleget nehezen viselik, a vízhez kórosan vonzódnak. A tünetek hátterében a 15q11-q13 kromoszómarégióban található anyai imprinted gének funkciójának elvesztése áll. Az azonos régió apai imprinted génjeinek elvesztése Prader-Willi-szindrómához (PWS) vezet, melynek fő tünetei: a generalizált újszülöttkori hypotonia, szopási képtelenség, a pszichomotoros fejlődés elmaradása, alacsony termet, hyperphagia, obesitas, piciny kezek és lábak, hypogonadismus, mentális

retardáció, érzelmi kitörésekre való fokozott hajlam. Ez a két szindróma vezetett a genomikus imprinting jelenségének, azaz annak felismeréséhez, hogy egyes gének expressziója azok anyai vagy apai eredetétől függően különböző (2). Az AS és PWS kialakulásáért felelős eltérő módon expresszálódó géneket az 1. ábra szemlélteti.

Az AS-hoz vezető genetikai mechanizmus többféle lehet: a 15q11.2-q13 kritikus régió deléciója (60–75%), apai uniparentális diszómia (patUPD; 2–5%), az imprinting mintázat megváltozása (2–5%), illetve az anyai allélen expresszálódó UBE3A génben bekövetkező mutáció (10%). Az UBE3A gén az E3 ubiquitin-ligáz kódolja, mely a legtöbb szövetben anyai és apai ágon egyaránt expresszálódik, a neuronok túlnyomó többségében azonban kizárólag anyai expressziója igazolható (3). Az esetek 5–26%-ában a kialakulás mechanizmusa a jelenlegi módszerekkel nem azonosítható (4).

A 15q11-q13 régió meiotikusan instabil, citogenetikai átrendeződésekre különösen fogékony kromoszóma szakasz. Ilyen átrendeződések az AS és PWS deléciói, duplikációk és triplikációk, marker kromoszómák kialakulása, inverziók, kiegyensúlyozott és kiegyensúlyozatlan transzlokációk. A deléció okozta PWS/AS betegek 95%-a a töréspontok alapján két fő csoportba sorolható (5-7). Az 1-es csoportba (Class I) sorolt esetekben a proxi-



malis töréspont a BP1 (breakpoint), a distalis a BP3, míg a 2-es csoportba (Class II) tartozóknál a proximalis töréspont a BP2, a distalis a BP3 töréspont. Az említett típusos törésponton kívül még két distalis töréspont fordulhat elő, a BP4 és BP5 (8) (1. ábra). Irodalmi adatok szerint az eltérő törésponttal járó esetek eltérő fenotípussal járnak. Minél hosszabb a deletált régió, annál súlyosabbak a klinikai tünetek (8, 9). Ezek a megfigyelések lehetőséget biztosítanak arra, hogy megismerjük az érintett gének funkcióját. Azok a betegek, akiknél a szindróma kialakulásának hátterében UPD áll, enyhébb tüneteket mutatnak, mint a deléciós esetek. E betegek fizikai fejlődése jobb, mint deléciós társaiké, testmagasságuk gyakrabban meghaladja a 75 percentilis értéket, nem vagy csak ritkábban görcsölnek, ataxiájuk enyhébb és kognitív készségeik jobbak (10-13). Hipopigmentáció gyakoribb a deléciós betegeknél, mivel a pigmentációért felelős gének nem imprinted gének. Azokban az esetekben, ahol a tünetek hátterében az imprinting mintázat megváltozása áll, kisebb valószínűséggel alakul ki microcephalia, hipopigmentáció vagy görcsök. Ezen betegek fizikális és motoros fejlődése jobb, és kommunikációs készségük is kevésbé károsodott, mint a deléciós gyermekeké. Az elhízás azonban ebben a csoportban gyakoribb. Az UBE3A gén mutációjával járó esetek fenotípusos eltérései súlyosság tekintetében a deléciós és az UPD-s esetek közé tehetők. E betegekben gyakori a microcephalia és gyakran jelentkeznek görcsök, de hipopigmen-

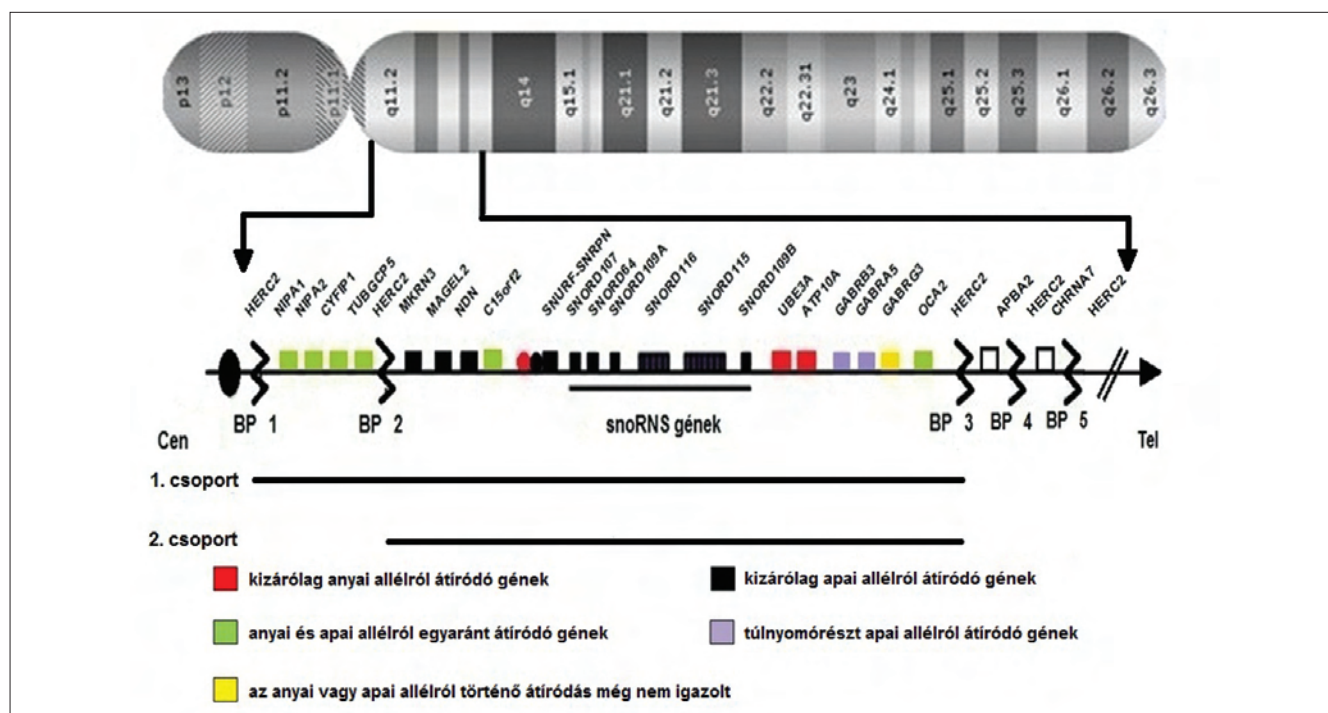
táció nem fordul elő. Motoros és kommunikációs készségeik jobbak, mint deléciós társaiké. Az életkor előrehaladtával ebben a csoportban is gyakori az elhízás (14).

Közleményünkben három Angelman-szindrómás beteg genetikai vizsgálati eredményeit és genotípus-fenotípus összefüggéseit elemezzük. A klinikai kép alapján felmerült diagnózis megerősítése fluoreszcensz in situ hibridizációval (FISH) történt a DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet Klinikai Genetikai Központ Regionális Genetikai Laboratóriumában. A kórkép hátterében mindhárom esetben mikrodeléció állt. A pontos töréspont meghatározására array alapú komparatív genomikus hibridizációt (array CGH) alkalmaztunk.

Betegek és módszerek

Betegek

A DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet Klinikai Genetikai Központjában 2006 és 2011 között hat Angelman-szindrómás esetet diagnosztizáltunk. Közülük három leány esetében a genetikai eltérés további elemzésére került sor. A legfiatalabb gyermek a diagnózis felállításának időpontjában 15 hónapos, a másik kettő 3, illetve 4 éves volt. A genotípus-fenotípus összefüggések tanulmányozása során a következő paramétereket vizsgáltuk: életkor a diagnózis idején, gesztációs idő, születési súly, a



1. ábra: Az ábrán a 15q11-q13 kromoszóma régió látható, ahol az anyai, illetve apai allélokról átiródó géneket különböző színek jelölik. 1. csoport: azon esetek, ahol a proximalis töréspont a BP1, distalis pedig a BP3. 2. csoport: azon esetek, ahol a proximalis töréspont a BP2, distalis pedig a BP3 (Forrás: ChaS, Kim S-J et al. Eur J Hum Genet 2011; 1-8; Burnside RD et al. Hum Genet (2011); 130:517-528.)



szülés módja, komplikációk szülés közben, táplálkozási problémák, hypotonia, a mozgás-, beszéd-, szellemi és testi fejlődés alakulása, indokolatlan nevetés, „boldog” viselkedés. Értékeltek a gyermekek diszmorfiás jeleit. Emellett rögzítésre kerültek az elhízás, bábszerű testtartás, scoliosis, ízületek kontraktúrája, mozgás beszűkülése, kerekesszék használata, intenciós tremor, ataxia, hiperkinezis,

epilepszia, hiperaktivitás, rövid ideig fenntartható figyelem, ingerlékenység, alvási problémák, csökkent alvási igény, túlzott hőérékenység, vízhez való vonzódás, betegségekre való fogékonyság, valamint szív- és érrendszeri betegségek. Az észlelt klinikai tüneteket a genotípussal összevetve az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat: A betegek klinikai jellemzői

	1. beteg (BP2-BP3)	2. beteg (BP1-BP3)	3. beteg (BP1-BP3)
Életkor a diagnózis felállításakor	3 év	15 hónap	4 év
Terhességi hét születéskor	38.	40.	39.
Születési súly (gramm)	2200	2800	3200
Szülés módja, komplikációk	sectio caesarea (oka: magzati bradycardia)	sectio caesarea (oka: kar előesés)	per vias naturales
Táplálkozási problémák (mikor?)	csecsemőkortól	nincs adat	–
Hypotonia (mikor?)	születéstől kezdve	7 hónapos kortól	1 éves kortól
Fejlődés elmaradása a) mozgásfejlődés b) beszédfejlődés c) szellemi fejlődés d) testi fejlődés (testsúly, testmagasság, percentilisek)	megkésett ciklizál (jelbeszédet tanul) megkésett testtömeg: 3-5 percentilis testmagasság: 25-50 percentilis	megkésett gagyog megkésett nincs adat	megkésett gagyog megkésett testtömeg: 25-50 percentilis testmagasság: 10-25 percentilis
Indokolatlan nevetés (tapsolással)	+	+	+
Microcephalia	+	+	+
Macrostomia	–	–	–
Maxillahypoplasia	–	–	–
Prognathia	–	–	–
Bábszerű testtartás	+	nincs adat	+
Ataxia	+	nincs adat	+
Epilepszia	utolsó roham: 3 évesen, azóta gyógyszer mellett tünetmentes	–	utolsó roham: 1 évesen, azóta gyógyszer mellett tünetmentes
Boldog viselkedés	+	nincs adat	–
Hiperaktivitás (agresszió?)	+	+	+
Rövid ideig fenntartható figyelem	+	+	+
Ingerlékenység	–	nincs adat	–
Alvási problémák	+	+	–
Csökkent alvási igény	+	+	–
Túlzott hőérékenység	–	nincs adat	+
Vízhez való vonzódás	+	nincs adat	+
Scoliosis	–	–	–
Betegségekre való fogékonyság	–	–	–
Iris- és chorioidea-hipopigmentáció	–	–	–
Ízületek kontraktúrája	–	–	–



	1. beteg (BP2-BP3)	2. beteg (BP1-BP3)	3. beteg (BP1-BP3)
Mozgás beszűkülése	–	+	+
Strabizmus	–	+	+
Koponyadeformitás	+	–	–
Hipertelorizmus	+	–	+
Epicanthus	+	–	–
Intenciós tremor	+	–	–
Szív- és érrendszeri betegségek	–	+	–
Ujjak fejlődési rendellenessége	–	II-III-IV. lábujjak között parciális syndactylia	V. ujj clinodactylia
Mélyen ülő fülek	+	–	–
Fogfejlődési rendellenességek	carieses fogazat	–	–
Hiperkinezis	csak mozgás közben	+	+

Citogenetikai vizsgálat

Vizsgálati mintaként Na-heparinnal alvadásgátolt vért használtunk. A fitohemagglutininval stimulált perifériás vér 72 órás tenyésztését követően a kromoszómapreparálás az irodalomban leírt módszer szerint történt. A G-sávozással festett metafázisú sejtek értékeléséhez Lucia Karyo képanalizáló szoftvert használtunk. A kariotípus leírása az ISCN 2009 szerint történt.

Fluoreszcenz *in situ* hibridizáció

A FISH vizsgálatához a kromoszómapreparálás során nyert sejtszuspenziót használtuk. A lókuszt-specifikus FISH próba, Prader–Willi/Angelman-régióra specifikus LSI SNRPN Spectrum Orange/LSI PML Spectrum Orange/CEP 15 Spectrum Green (32-190027) (Abbot Molecular Inc.) alkalmazása során a gyártó által megadott protokollt alkalmaztuk. A minták vizsgálatához fluoreszcenz Zeiss Axioplan 2 mikroszkópot, a képek értékeléséhez ISIS software-t használtunk. Minden esetben 15 metafázist analizáltunk.

Array CGH

A vizsgálatához szükséges DNS-t perifériás leukocyttákból nyertük standard eljárással. Az array CGH kísérletre Affymetrix CytoScan® 750K Array-t használtunk, az adatok elemzését az Affymetrix kromoszóma analízis szoftver (Chromosome Analysis Suite; ChAS) segítségével végeztük. A DNS-minták jelölése és hibridizációja a DE OEC Klinikai Genomikai és Személyre Szabott Orvoslási Központban történt.

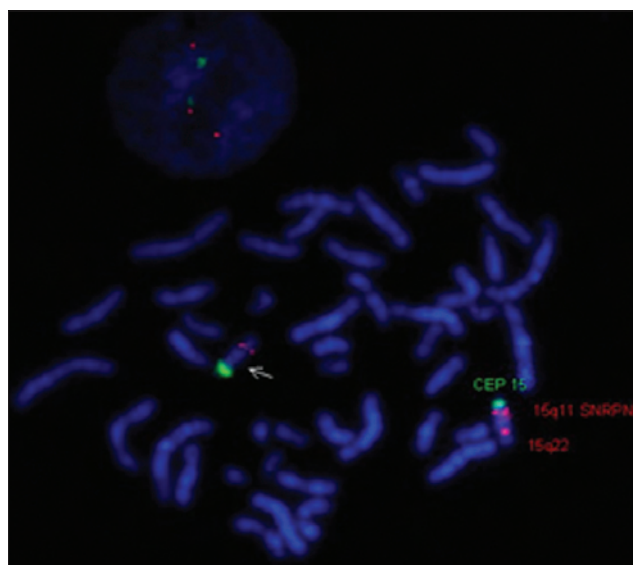
Eredmények

A kromoszómaanalízis minden esetben normál kariotípust igazolt (46,XX).

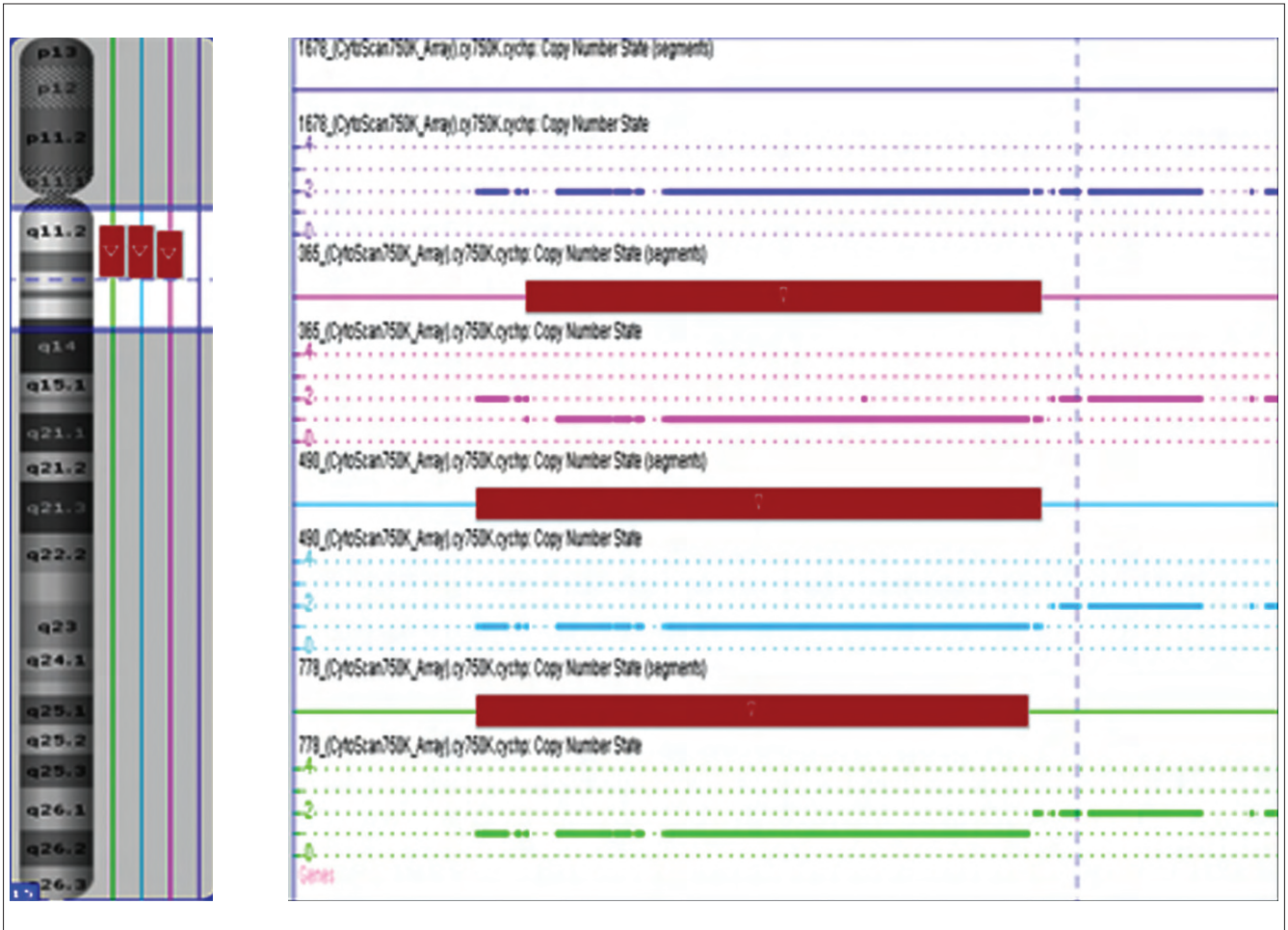
A FISH vizsgálat során mind a három esetben az egyik 15-ös kromoszómán az SNRPN génspecifikus szignál hiányát, a 15q11-q13 régió delécióját mutattuk ki, megerősítve az Angelman-szindróma diagnózisát (2. ábra).

Az array CGH-vizsgálattal a három betegnél eltérő töréspontokat láttunk (3. ábra).

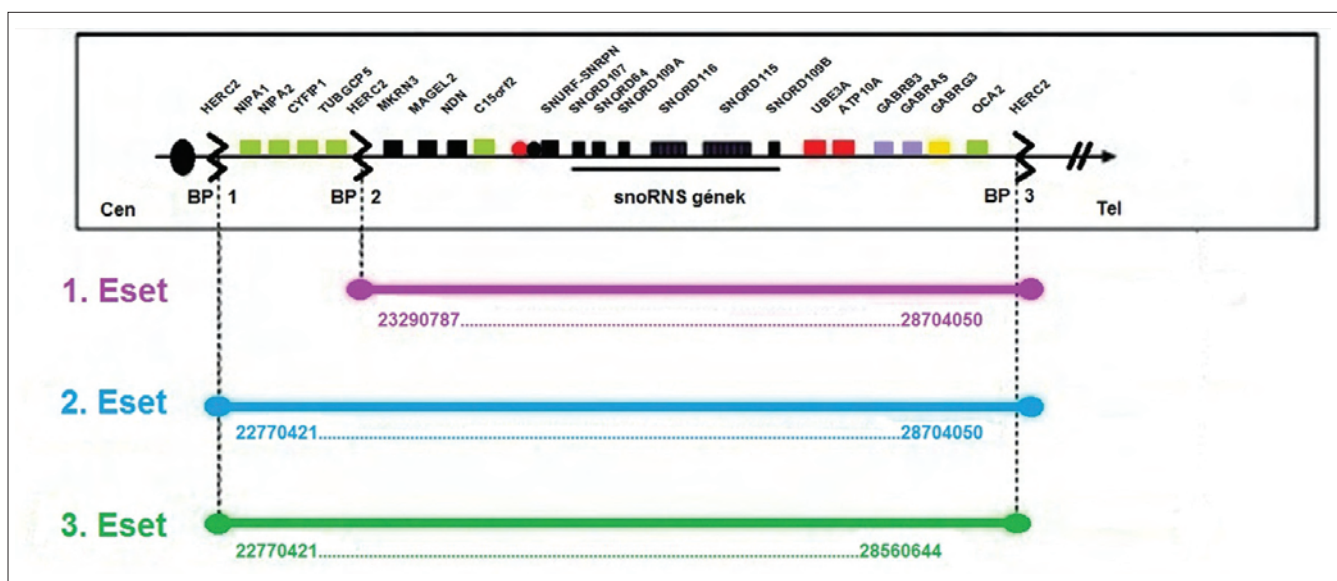
A 4. ábrán a pontos töréspontokat és a régióba lokalizálódó géneket mutatjuk be. A három beteg közül kettőben (2. és 3. eset) a proximalis töréspont



2. ábra: A betegek lókuszt-specifikus próbával végzett FISH vizsgálatának metafázisú képe (LSI SNRPN Spectrum Orange/LSI PML Spectrum Orange/CEP15 Spectrum Green, Abbot Mol. Inc.) A vizsgált metafázisok mindegyikében hiányzik az egyik 15-ös kromoszómáról az SNRP génre specifikus szignál, ami a 15q11-q13 régió deléciójára utal.



3. ábra: Az ábra bal oldalán a 15-ös kromoszóma, illetve az egyes betegeknek deletált régiók láthatók. A jobb oldalon a hiányzó területeket részletesebben ábrázoltuk, így a deletált területek méretbeli és lokalizációs különbsége jobban megítélhető. (Affymetrix Chromosome Analysis Suite, ChAS)



4. ábra: A három Angelman-szindrómás betegnél igazolt eltérő töréspontok és a deletált régiókba lokalizálódó gének (Forrás: Kim S-J et al. Eur J Hum Genet 2011; 1-8., Burnside RD, et al. Hum Genet (2011); 130:517–528.)



az irodalomból ismert BP1, egyben (1. eset) a BP2. A distalis töréspont a 3-as esetben a szintén típusosnak tekinthető BP3 töréspont, míg az 1-es, 2-es esetekben a distalis töréspont ettől distalisabban helyezkedik el.

A BP1 proximális törésponttal jellemezhető 2-es és 3-as esetekben a klinikai tünetek súlyosabbnak bizonyultak, mint a BP2 törésponttal járó 1-es esetben. Az utóbbi beteg fenotípusos jegyei voltak a legenyhébbek. Beszéd- és mozgásfejlődése a másik két beteghez viszonyítva kevésbé volt elmaradott, motoros fejlődése megelőzi két társa motoros fejlődését. Figyelme az életkor előrehaladtával egyre hosszabb időre felkelthető. Ezek az eredmények is alátámasztják azokat a megfigyeléseket, miszerint a BP1-BP2 régióba lokalizálódó gének (*NIPA1*, *NIPA2*, *CYF1P1*, *GCP5*) szerepet játszhatnak a beszédfejlődés elmaradásának meghatározásában. Irodalmi adatok szerint az 1-es csoportba tartozó betegek artikulációja kevésbé fejlett, motoros fejlődésük lassabb, mint a 2-es csoportba tartozóké. Emellett a gesztusokkal való kommunikációra való képességük is kevésbé fejlett, így érthető, hogy az 1-es számú beteg éppen a jelbeszédet tanulja, míg a másik két beteg erre nem képes. Az irodalomban közöltek olyan esetet, amikor egy spasztikus paraplégiában szenvedő betegben kimutatták a *NIPA1* gén mutációját, abból azonban, hogy a PWS és AS betegeknel ez a tünet nem jelentkezik, arra következtethetünk, hogy a *NIPA1* gén haploinsufficienciájának nincs köze a spasztikus paraplégia kialakulásához (2,15).

Megbeszélés

A mindennapi klinikai gyakorlatban rendszerint megelégszünk a diagnózis igazolásával. A deletált szegment pontos méretének és az érintett gének funkciójának megismeréséhez, ezáltal az észlelt és várható tünetekkel való összefüggés tisztázásához azonban további molekuláris módszerek alkalmazása szükséges. A delécio FISH módszerrel történő igazolását követően elvégzett array CGH alkalmas a kiegyensúlyozatlan kópiaszám variációk, mikrodélécio/mikroduplikációk pontos méretének meghatározására. Egyidejűleg több lókuszt vizsgálhatunk, mint a FISH és érzékenysége sokkal nagyobb, mint a nagy felbontású karyotipizálásé, így egyes közlemények szerint költségkímélőbb eljárásnak tekinthető (16). Jelentősége a mentális retardációval járó kórképek vizsgálatában felbecsülhetetlen (17-19). Jelentős szerepet játszik az Angelman- és Prader-Willi-szindrómás betegek kivizsgálásában. Információt kapunk a delécio következményeiről, az érintett, a látott és várható tüneteket okozó felelős gének funkciójáról (20).

A vizsgált három beteg esetében az Angelman-szindróma kialakulásához a 15q11-q13 régió (anyai allél) mikrodélécioja vezetett. A töréspontok megegyeznek az irodalomban közölt leggyakoribb töréspontokkal (4-9). E szerint az általunk vizsgált betegek az Angelman-szindróma 1-es és 2-es csoportjába (Class I, Class II) tartoznak.

A három beteg mindegyike az Angelman-szindróma típusos tüneteit mutatta. A fizikális vizsgálatok során a 2-es csoportba (BP2-BP3) tartozó 1-es számú beteg tünetei bizonyultak a legenyhébbeknek. Beszéd- és mozgásfejlődése ugyan elmaradt a normál populációhoz képest, a másik két beteghez viszonyítva azonban elmaradása jóval enyhébbnek tűnt és a gyermek jobban fejleszthetőnek bizonyult. Így míg az 1-es csoportba (BP1-BP3) tartozó betegek (2-es, 3-as számú) gagyognak, addig a 2-es csoportba tartozó (1-es számú) beteg ciklizál, jelenleg jelbeszédet tanul, amire a másik két beteg jelentős fokú mentális retardációja miatt nem képes. Járása a fejlesztésnek köszönhetően alig ataxiás, a tárgyakért pontosan nyúl, figyelme, bár nem az egészséges kortársainak megfelelő mértékben, de egyre hosszabb időre felkelthető. Motoros fejlődése megelőzi az 1-es csoportba tartozó két beteg fejlettségi szintjét.

Megfigyeléseink alátámasztják azt a tényt, miszerint a BP1 proximális törésponttal bíró betegek klinikai tünetei súlyosabbak, mint a BP2 töréspontot hordozóké (2, 4, 8, 9, 21, 22). Egyes közlemények szerint a két csoport között nincs lényeges fenotípusbeli különbség. Ezek az ellentmondó megfigyelések az alacsony esetszámmal és azzal magyarázhatók, hogy a szerzők által vizsgált szempontok különböztek (23, 24). A fenotípusos különbség hátterében a BP1-BP2 töréspont közötti régióba lokalizálódó gének meghatározó szerepe állhat. Ezek: a *NIPA1*, *NIPA2*, *CYF1P1*, *GCP5*, amelyek valószínűleg szerepet játszanak a beszédfejlődésben, a megkésett motoros és szellemi fejlődésben is (4). További feladat a feltételezett felelős gének által kódolt fehérjék meglétének vagy hiányának igazolása Western-blot módszerrel, hogy az érintett gének szerepét a klinikai tünetekben észlelt különbségek kialakításában pontosabban tanulmányozni tudjuk.

Az ismételten észlelt töréspontok alapján – az irodalomban közölt adatokkal összhangban – megállapíthatjuk, hogy a különböző betegekben centromerikus és telomerikus töréspont-klaszterek figyelhetők meg, amelyek delécio-ra hajlamos szekvenciák meglétére utalhatnak. Ezek a töréspontok alacsony kópiaszámú ismétlődő szekvenciákhoz kötődnek, amelyek szomszédos kópiákkal való kóros rekombinációja eredményezi a több száz vagy több ezer kilobázis méretű delécio-t. Ez a szekvenciafüggő mechanizmus érvényesül számos folyamatos géndelécio-s, vagyis mikrodélécio-s



szindrómában, amelyek ennek alapján genomikus rendellenességeknek tekinthetők.

A pontos töréspont, illetve a deletált szakaszban elhelyezkedő gének ismeretében tanulmányozhatók a delécio méretének különbségéből adódó feno-

típus-eltérések, sőt egyes később megjelenő klinikai tünetek előre jelezhetők. A pontos töréspont-analízisben nagy segítséget nyújt az array CGH, mely a jövőben a genetikai vizsgálatok egyik fontos alappillére lehet.

Summary

Analysis of genotype-phenotype correlations of three patients with Angelman syndrome

Tímea Margit Szabó dr.¹, Katalin Szakszon dr.¹, Gabriella P. Szabó dr.¹, Erzsébet Balogh dr.¹, Anikó Ujfalusi dr.¹, Beáta Bessenyei¹, Bálint László Bálint dr.², Szilárd Póliszka dr.², Éva Oláh dr.¹; University of Debrecen, Medical and Health Science Centre ¹Department of Pediatrics, Clinical Genetic Center, ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Centre for Clinical Genomics and Personalized Medicine

Angelman syndrome is a disorder associated with the impairment of nervous system's development. It is caused by the change in expression of the genes in chromosome region 15q11-q13, the underlying mechanisms can be deletion in the critical region, uniparental disomy of the paternal allele, alteration in the imprinting pattern, and mutation in gene UBE3A. Within the deletion group, two main types can be differentiated. In six patients, diagnosed with Angelman syndrome in DEOEC, Institute of Pediatrics, Centre for Clinical Genetics, we have performed traditional G-banding and FISH examination, augmented with array CGH, in order to examine breakpoints and phenotype-genotype correlations. Our results confirmed the observation, as the shorter the deleted region is, the milder the clinical symptoms are.

KEYWORDS Angelman syndrome, microdeletion, chromosome region 15q11.2-q13, genotype-phenotype correlations, array CGH

Irodalom

1. Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, et al. Autism in Angelman syndrome: a population based study. *Pediatr Neurol* 1996; 14(2):131-136.
2. Valera MC, Kok Fernando, Otto PA, et al. Phenotypic variability in Angelman syndrome: comparison among different deletion classes and between deletion and OPD subjects. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:987-992.
3. Mabb AM, Judson MC, Zylka MJ, et al. Angelman Syndrome: Insights into Genomic Imprinting and Neurodevelopmental Phenotypes. *Trends Neurosci* 2011; 36(6): 293-303.
4. Orphanet-Angelman syndrome Summary
5. Christian SL, Robinson WPP, Huang B, et al. Molecular characterization of two proximal deletion breakpoint regions in both Prader-Willi and Angelman syndrome patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57:40-48.
6. Christian SL, Fantes JA, Mewborn SK, et al. Large genomic duplicons map to sites of instability in the Prader-Willi/Angelman syndrome chromosome region (15q11-q13). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 10252-1037.
7. Amos-Landgraf JM, Ji Y, Gottlieb W, et al. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal breakpoints. *Am J Hum Genet* 1999; 65:370-386.
8. Kim S-J, Miller JL, Kuipers PJ, et al. Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2011; 1-8.
9. Burnside RD, Pasion R, Mikhail FM, et al. Microdeletion/microduplication of proximal 15q11.2 between BP1 and BP2: a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and language delay. *Hum Genet* (2011); 130:517-528.
10. Bottani A, Robinson WPP, DeLozier-Blanchet CD, et al. Angelman Syndrome due to paternal uniparental disomy of chromosome 15: a milder phenotype? *Am J Med Genet* 1994; 51:35-40.
11. Gillissen-Kaesbach G, Albrecht B, Passarge E, et al. Further patient with Angelman syndrome due to paternal disomy of chromosome 15 and a milder phenotype. *Am J Med Genet* 1995; 56:328-329.
12. Smith A, Marks R, Haan E, et al. Clinical features in four patients with Angelman syndrome resulting from paternal uniparental disomy. *J Med Genet* 1997; 34:426-429.
13. Fridman C, Varela MC, Kok F, et al. Paternal UPD: further genetic and clinical studies in four Angelman syndrome patients. *Am J Med Genet* 2000b; 92:322-327.
14. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 2001; 38:834-845.
15. Rainier S, Chai JH, Tokarz D, et al. NIPA1 gene mutations cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia (SPG6). *Am J Hum Genet* 2003; 73:898-925.
16. Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 2008; 124:1-17.
17. Menten B, Maas N, Thienpont B, et al. Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: a new series of 140 patients and review of published reports. *J Med Genet* 2006; 43:425-433.
18. Shaffer LG, Bejjani BA. Medical applications of array CGH and the transformation of clinical cytogenetics. *Cytogenet Genome Res* 2006; 115:303-309.
19. Stankiewicz P, Beaudt AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin AGenet Dev* 2007; 17:182-92.
20. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, et al. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number microarrays intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormal-



- ities. Genet Med 2011; 13(7): 676-79.
21. Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, et al. The identification of microdeletion syndromes and other chromosome abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007; 145:335-345.
22. Butler MG, Bittel DC, Kibiryeva N, et al. Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal uniparental disomy. Pediatrics 2004; 113:565-573.
23. Dykens EM, Roof E. Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. J Child Psychol Psychiatry 2008; 49:1001-1008.
24. Milner KM, Craig EE, Thompson RJ, et al. Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioral features by genetic subtype. J Child Psychol Psychiatry 2005; 46:1089-1096.

Útravaló-tudnivaló

- A mikrodeléciós szindrómák csoportjába tartozó Angelman-szindróma az idegrendszer fejlődési zavarával járó fejlődési rendellenesség, melynek tünetei szerteágazóak lehetnek; a leggyakoribbak az indokolatlan nevetés, megkésett motoros és szellemi fejlődés.
- Kialakulásának leggyakoribb oka a 15q11.2-q13 kromoszóma régió deléciója.
- Minél hosszabb kromoszómaszakasz deletálódik, annál súlyosabbak a genotípusban észlelhető elváltozások.

Tesztkérdések

1. Mely genetikai mechanizmusok vezethetnek Angelman-szindróma kialakulásához, kivéve? (egy téves)

- apai uniparentális diszómia
- imprinting mintázat megváltozása
- UBE3A gén mutációja
- az érintett kromoszóma régió deléciója (anyai)
- anyai uniparentális diszómia

2. Mely töréspontok (BP) közötti gének expressziójának megváltozása okozza az Angelman-szindróma 2-es típusát?

- BP1-BP3
- BP1-BP4
- BP2-BP4
- BP1-BP5
- BP2-BP3

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

TALLÓZÓ

Az alacsony FODMAP tartalmú diéta csökkenti az IBS tüneteit

A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome

Emma P. Halmos és mtsai. Gastroenterology 2014; 146:67-75.

Orova Fanni

A tanulmány célja a különböző FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) tartalmú diéták hatásainak vizsgálata irritabilis bél szindrómás (IBS) betegekben. A betegeket (n=30), illetve egészséges kontrollokat (n=8) randomizáltan csoportokba osztották annak alapján, hogy elsőként 21 napig ala-

csony (0,5 g/adag) vagy magas FODMAP-at tartalmazó (min. 1 FODMAP/adag), tipikus ausztrál étrendet tartottak. Ezután egy 21 napos „pihenő” szakasz következett, melyben a vizsgált személyek a szokásos ételeiket ették, majd áttértek a másik alternatív diétára. A betegeket nem tájékoztatták arról, éppen mely diétát kapják. Az IBS-ben szenvedőkben már az első hét végén megfigyelhető volt a diéta hatása a hagyományos étrendjükhöz képest: az alacsony FODMAP tartalmú diéta idején a tünetek több mint a felére csökkentek, míg a tipikus ausztrál étrend esetén a tünetek szignifikánsan emelkedtek. Az egészséges kontrollokban nem figyeltek meg változást.

A vizsgálataik alapján a kutatócsoport javasolja az alacsony FODMAP tartalmú diéta alkalmazását az IBS-ben szenvedő betegek elsődleges kezelésében.

A Kawasaki-szindróma és kardiológiai vonatkozásai osztályunkon hároméves időtartam alatt

Berzicza Eszter dr.¹, Simon Gábor dr. jr.², Simon Gábor dr.¹

¹ Újszülött- Csecsemő és Gyermeosztály, Fejér Megyei Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár (Főigazgató: Csernavölgyi István dr.)

² Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Gyermekszív Központ, Budapest (Orvos Igazgató: Szatmári András dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Simon Gábor dr.

8000 Székesfehérvár, Seregélyesi út 3.

E-posta: gsimon@mail.fmkorhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A Kawasaki-szindróma ritka betegség, az utóbbi években azonban a nemzetközi szakirodalommal összecsengően a szerzők is a prevalencia növekedését észlelték. A korai diagnózis felállítása a szerteágazó, nem specifikus tünetek miatt nehéz. A kórkép felismerését a klinikai tünetek, a laboratóriumi és az echokardiográfiás vizsgálat eredményei együttesen segítik. A szerzők 2011-2013 között osztályukon kezelt tizenegy beteg kórtörténetén keresztül a szindróma típusos és inkomplett formáiról, kiemelten a cardialis szövődményekről számolnak be. A betegek életkori megoszlása az irodalmi ritkaságnak számító 3 hónapos kortól 9 éves korig terjedt. Cardialis szövődmény 6 betegnél alakult ki: 1 esetben coronariatágulatot és gyöngyszerű aneurysmákat, 3 esetben coronariatágulatot, 1 betegnél többszörös és giant aneurysmákat, 1 betegnél pedig coronariaelváltozás nélküli pericarditist igazoltak. A szív érintettsége a 6 beteg közül 5-nél teljesen regrediált, 1 beteg még nem tünetmentes, de keringése egyensúlyban van. Rendkívül fontos a kórkép időben történő felismerése, mert a korai, adekvát terápiával a súlyos szövődmények kialakulása 5%-ra csökkenthető.

KULCSSZAVAK vasculitis, cardialis szövődmények, intravénás immunglobulin

Bevezetés

A Kawasaki-szindróma etiológiájáról az a legvalószínűbb feltételezés, hogy egy vagy több, még nem azonosított fertőző ágens genetikailag fogékony egyénekben intenzív gyulladásos válaszreakciót indukál (1). A betegség nemi eloszlására fiú túlsúly jellemző. A téli-tavaszi szezonban gyakrabban fordul elő (2). Az immunvasculitisek csoportjába tartozó kórkép, a Henoch-Schönlein-purpura után a gyermekkor második leggyakoribb vasculitis formája. A koszorúér-szövődmény háttérében az érfal összes rétegét érintő gyulladás áll, mely az ér nagyfokú károsodásához és dilatációjához vezet (3).

Leggyakrabban a 18–24 hónapos kisdetek érintettek, az 1 évnél fiatalabb illetve 5 évnél idősebb gyermekek körében ritkán fordul elő, 3 hónapos korban kivételesen ritka. A koszorúerek érintettsége az 1 év alattiaknál gyakoribb (1, 4, 5).

A diagnózis megállapítása a fő klinikai kritériumok felismerésén és a laboratóriumi eredményeken nyugszik, nehézsége abban rejlik, hogy a tünetek nem specifikusak, és néha nem szimultán jelentkeznek. A minimum 5 napig tartó lázas állapot mellett az 5 fő tünetből 4, illetve ha coronaria artériát érintő eltérést is találunk, 4-nél kevesebb megléte is a Kawasaki-szindróma mellett szól. Fő klinikai tünetek: bilaterális nemszuppuratív conjunctivitis,

elsősorban a nyaki nyirokcsomók 1,5 cm-t meghaladó megnagyobbodása, polimorf, hólyag- és pörkmentes bőrkiütés, a szájnyálkahártyát és ajkakát érintő gyulladás (oropharyngealis erythema, repedezett, száraz ajkak, málnanyelv), végül a végtagokon jelentkező elváltozások (a kezdeti szakban erythema és oedema, a később az ujjak hámlása). Gyakori a koszorúerek tágulata, aneurysmája, emellett pericarditis, myocarditis, valvularis regurgitatio és pancarditis is előfordulhat. Legsúlyosabb esetben billentyűstenosis, thrombosis, myocardialis infarctus is része lehet a szövődményeknek (6, 7).

Kísérő tünetként irritabilitás, aszeptikus meningitis, több ízületet érintő arthritis, illetve arthralgia, gastroenteritis, hepaticus diszfunkció, *hydrops cholecystae*, otitis, uveitis léphet fel (1, 8).

A laboratóriumi eredmények közül emelkedett a C-reaktív protein és/vagy gyorsult a vörösvérsejtsüllyedés, csökkent albuminszint. Normochrom anaemia jelenik meg, majd a megbetegedés 2. hetében emelkedni kezd a thrombocytaszám, ami a 3. héten folytatódik és átlag 700 000/mm³ nagyságot ér el, leukocytosis, steril pyuria és emelkedett szérum alanin-aminotranszferáz-érték is gyakran megfigyelhető (2, 8). A liquor vizsgálata során pleocytosist (lymphocyta predominancia) észlelhetünk (1, 2).



A coronariaszövődmények kimutatásában és a betegség nyomonkövetésében az echokardiográfia nyújt segítséget. A hangsúly a bal coronaria fő-törzs, a ramus descendens anterior és ramus circumflexa, továbbá a jobb koszorúér és a hátsó le-szálló ágak vizsgálatán van, melyeken kezdetben dilatáció, egy vagy akár több aneurysma, továbbá a későbbiekben stenosis, illetve thrombus jelenlétét kell kutatni (2). A coronarialumen dilatációja a betegség 10. napjára a betegek 50%-ában mutatható ki. Gyakran figyelhető meg pericardialis folyadék-gyülem, illetve a myocardium csökkent kontraktilitása is, ezek azonban nem specifikus jelek.

A differenciáldiagnózis szempontjából számos megbetegedés jöhet szóba: mononucleosis infectiosa, toxikus shock szindróma, vírusfertőzések, juvenilis rheumatoid arthritis, skarlát, leptospirosis és gyógyszerallergia. A tipikus klinikai tünetek közül többet, de nem a standart diagnosztikus kritériumoknak megfelelő számút mutató eseteket *in-komplett* Kawasaki-szindrómának nevezzük, ez a forma rendszerint 6 hónapnál fiatalabbaknál fordul elő. Az inkomplett formába tartozó betegeknel gyakoribbak a cardialis szövődmények (2, 5, 9).

A szindróma leírása óta több mint 40 év telt el, mely során jelentős haladás történt a betegség kezelését illetően. Az intravénás immunglobulin készítményt (IVIG) 2 g/ttkg dózisban, egyszeri, 10–12 óra alatt beadott infúzióban kapják a betegek. Hatását a citokintermelés szuppresszióján, a citokin-receptorok blokkolásán és az antitestszintézis gátlásán keresztül fejt ki. A terápia fontos része az acetilszalicilsav, melynek ajánlott dózisa az akut fázisban 80–100 mg/ttkg (ekkor a gyulladáscsökkentő hatása érvényesül), négy részre osztva, majd a láz és gyulladás lecsengése után 3–5 mg/ttkg a céldózis (ekkor a thrombocytaaggregáció-gátlás kerül előtérbe) (10, 11). A nagy dózisú aspirin terápiát a láztalanodást követően még 48–72 óráig vagy a betegség fennállásának 14. napjáig adjuk. Az alacsony dózisú acetilszalicililsav kezelés a coronarialézió kimutathatóságáig, illetve coronariaérintettség nélküli esetekben a gyulladást jelző laborparaméterek normalizálódásáig (6–8 hét) alkalmazandó. Mérsékelt súlyos coronaria érintettség esetén (szűkület, aneurysma) hosszú távú thrombocytaaggregáció gátló terápia és antikoaguláns kezelés is indokolt. Ilyenkor az akut kórkép lezajlása után 6–12 hónappal coronariaangiográfia elvégzése, majd kétévenként echokardiográfias kontrollvizsgálat javasolt. A legsúlyosabb csoportba a koszorúér-obstrukcióval járó esetek tartoznak, akiknél az alkalmazott kezelést béta-blokkoló adásával kell kiegészíteni (6, 7). A tünetek függvényében ilyenkor műtéti megoldás, pl. bypass is szóba jöhet.

Az immunglobulin terápiára nem vagy rosszul reagáló betegek további kezelésére második adag IVIG, kortikoszteroid, tumornekrózis faktor, al-

fa-blokkoló, citotoxikus szerek (cyclophosphamid, cyclosporin-A vagy methotrexat) adásával, tripszin-inhibitor ulinastatinnal és plazmaferézissel történtek próbálkozások. Evidencia ezek hatékonyságára nincs, de számos pozitív kimenetelű példát említ a szakirodalom (2, 10, 11). Legújabb biológiai terápia alkalmazásáról jelent meg közlemény (13).

Esetismertetés

A 2011–2013-ban kórházunkban kezelt 11 betegünk közül 10-nél a fő klinikai kritériumok közül legalább 4 teljesült. A 3 hónapos csecsemő esetében csak 3 klinikai tünet jelent meg, de a kardiológiai szövődmény alapján őt az inkomplett Kawasaki-szindróma csoportba soroltuk. Betegeink osztályos felvételüket megelőzően tonsillitis, conjunctivitis, enteritis, urosepsis, parotitis, otitis, rhinitis, skarlát, mononucleosis infectiosa és exsiccatio diagnózisokkal álltak kezelés alatt, és kivétel nélkül mindannyian antibiotikus terápiában is részesültek. Hét esetben a perzisztáló láz vagy a kialakuló bőrlenéségek miatt antibiotikum-váltás is történt. Kísérő tünetek tekintetében szerteágazó egyedi megjelenést láttunk: hasi panaszok, enteritis, máj-érintettség, otitis media, pericarditis, keratoconjunctivitis, arthritis, irritabilitás, aszeptikus meningitis. A laborleleteket az 1. táblázat mutatja.

Öt betegünknel cardialis eltérés nem alakult ki, koszorúér-érintettség 5 páciensünknel fordult elő, egy esetben pedig pericarditist igazoltunk a koszorúerek elváltozása nélkül. Két esetben a bal coronaria, egy esetben a jobb coronaria proximalis tárgulatát találtuk, mely eltérések a későbbiekben megszűntek. Két súlyos coronariaszövődményt diagnosztizáltunk a két legfiatalabb betegünknel: az 1 éves fiú echokardiográfias képe a bal oldali coronarián gyöngysorszerű aneurysmákat, a jobb koszorúéren tárgulatot mutatott. A 3 hónapos csecsemő esetében kétoldali coronariaérintettséget találtunk giant aneurysmákkal, coronariastenosis-sal és pericarditisszel.

A diagnózis felállítását követően minden beteg 2 g/ttkg IVIG kezelésben részesült. Az akut szakban 100 mg/ttkg dózisú acetilszalicilsavat kezdtünk, gyomorvédelem céljából protonpompagátlót alkalmaztunk. Az IVIG kezelést két esetben – a 2 éves lány és a 3 hónapos fiú gyermeknél – ismételtük meg. A 3 hónapos csecsemő terápiáját kortikoszteroiddal egészítettük ki, 14 napig nagy dózisú szalicilátot is kapott.

Öt páciensünk – akiknél szívet érintő komplikáció nem jelentkezett – a kontrollvizsgálatok alkalmával is panasz- és tünetmentesnek bizonyult. A három, enyhébb lefolyású coronariaelváltozással járó esetben az 1., illetve a 2. héten, továbbá a 10. hónapban szűnt meg a koszorúér tárgulata. Az 1 éves fiúnál a koszorúér-elváltozás 10 hónap múlva



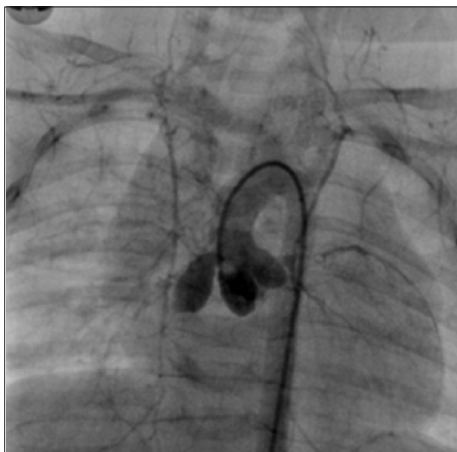
is kimutatható volt, de az eltérés nem progrediált. A 18 hónapos ellenőrzés során a dilatált szakaszok méretében regresszió volt megfigyelhető.

A 3 hónapos fiú csecsemő nyomkövetése során az akut szak tünetei után rövid idővel mindkét oldali koszorúéren jelentős aneurysmaszerű tárgulatok alakultak ki. Tekintettel a jobb arteria coronari-

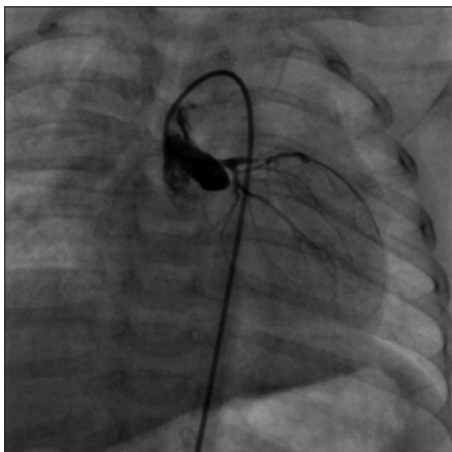
án ultrahanggal látható „giant” aneurysmára, valamint a bal arteria coronaria feltételezett szűkületére, a gyermek 6 hónapos életkorában az eltérések pontos tisztázására diagnosztikus szívkatéteres vizsgálat történt (1. ábra). A jobb koszorúéren az eredést követően egy 18×8,5 mm nagyságú, kontrasztanyagot tartó, lassú ürülésű aneurysma ábrá-

1. táblázat: Laboratóriumi leletek összefoglalása

Beteg kora, neve	Kórházi felvételt megelőző diagnózis	Láz fennállása felvételtől	Laboratóriumi eltérések	Kísérő tünetek	Arteria coronaria érintettsége	Kardiológiai kimenetel	IVIG adása a láz megjelenését követően
3 hó, fiú	enteritis, urosepsis	7 napja	CRP↑, leukocytosis, thrombocytosis, hypalbuminaemia, hypoproteinaemia, anaemia, hyponatremia, hyperkaleamia	enteritis, irritabilitás, asepticus meningitis	coronaria-aneurysma lu., giant aneurysma, pericarditis	regrediáló coronaria-elváltozások	13. és 17. napokon
1 év, fiú	enteritis, tonsillitis, conjunctivitis	6 napja	CRP↑, thrombocytosis, anaemia	enteritis	gyöngysor-szerű coronaria-aneurysma l.s., coronaria-tágulat l.d.	regrediáló coronaria-elváltozások	11. napon
2 év, leány	parotitis, conjunctivitis	11 napja	CRP↑, leukocytosis, thrombocytosis, steril pyuria		bal coronaria proximalis szakaszának tágulata	szanálódott a megbetegedést követő 10. hónapban	11. és 14. napokon
2,5 év, leány	tonsillitis	4 napja	CRP↑, thrombocytosis, steril pyuria, We↑, transzaminázok↑	arthritis, arthralgia, hepatomegalia	coronariák eltérés nélkül	coronariák eltérés nélkül	14. napon
2,5 év, fiú	skarlát, conjunctivitis	7 napja	CRP↑, minimális thrombocytosis, hypoproteinaemia, anaemia, transzaminázok ↑		coronariák eltérés nélkül	coronariák eltérés nélkül	7. napon
3 év, leány	otitis, exsiccatio	5 napja	CRP↑, thrombocytosis, hypalbuminaemia, We↑, transzaminázok ↑		coronariák eltérés nélkül	coronariák eltérés nélkül	8. napon
3,5 év, leány	rhinitis acuta, conjunctivitis	5 napja	CRP↑, steril pyuria, We↑	otitis media seromucosa	coronariák eltérés nélkül	coronariák eltérés nélkül	6. napon
9 év, fiú	enteritis, exsiccatio, conjunctivitis	2 napja	CRP↑, anaemia, transzaminázok ↑		bal coronaria proximalis szakaszának tágulata	szanálódott a megbetegedést követő 2. héten	6. napon
2,5 év, leány	ismétlődő felső légúti hurut, pneumonia	5 napja	CRP↑, leukocytosis, thrombocytosis, hypalbuminaemia	pneumonia	coronariák eltérés nélkül, pericarditis	coronariák eltérés nélkül	8. napon
1 év, fiú	lymphadenitis colli, enteritis	nincs pontos adat	CRP↑, thrombocytosis, anaemia	enteritis	coronariák eltérés nélkül	coronariák eltérés nélkül	felvételét követő 3. napon
2 év, fiú	tonsillitis, conjunctivitis, mononucleosis infectiosa	10 napja	CRP↑, leukocytosis, thrombocytosis, anaemia	enteritis, hepatosplenomegalia	jobb coronaria proximalis szakaszának minimális tágulata	szanálódott a megbetegedést követő 7. napon	15. napon



1. ábra: „Giant” aneurysma a jobb arteria coronarián



2. ábra: Szubtotális occlusio, és egyenetlen érkontúr a bal arteria coronarián

zolódott. A bal coronarián az arteria circumflexa és a ramus anterior descendens (LAD) oszlásánál tágulat, míg a LAD eredését követően szubtotális occlusio volt kimutatható (2. ábra).

Az ilyen súlyosságú cardialis eltéréssel szövődött Kawasaki-betegség ebben az életkorban irodalmi ritkaságnak számít. 3 hónapos életkorban hasonló szövődményt ismertető esetleírást nem találtunk. Mivel az elváltozások klinikai tüneteket nem okoztak, EKG-eltéréssel sem jártak, és a gyermek myocardiumfunkciója jó volt, műtéti teendő nem jött szóba. Thrombusképződés megakadályozása céljából thrombocytaaggregáció-gátló acetilszalicilsav és antikoagulációs acenocumarol terápia került beállításra. A kezelés mellett a gyermek jelenleg is panaszmentes. A folyamat ultrahangos követése során az elváltozások regressziója látható. A következő időkben ismételt angiográfiát, illetve a funkcionális eltérések tisztázására izotóp- szcintigráfiát tervezünk. Tekintettel a gyermek életkorából adódó coronariaméretekre, a szívsebészeti, illetve intervenciós szívkatéteres beavatkozás sikeres kivitelezhetősége kérdéses, és kockázata igen jelentős lenne.

Megbeszélés

A 11 regisztrált eset során a nemi eloszlás tekintetében ugyan fiútöbbséget találtunk, de nem kiemelkedően: 6 fiú és 5 leány betegünk volt a vizsgált 3 évben. A kórkép előfordulásában szezonaritást nem tudtunk megállapítani, 5 betegünk érkezett a téli-tavaszi, 2 betegünk a nyári, 4 pedig az őszi időszakban.

Az életkor szerinti eloszlás alapján a páciensek többsége 1-5 év közötti korcsoportba sorolható. 2 gyermek volt a diagnózis felállításakor idősebb, mint 5 év és egy betegünk volt csecsemőkorú. Azt a megállapítást, hogy az egy év alattiakban gyakoribb és súlyosabb a coronaria anomáliával járó kórkép, két esetünk, a 3 hónapos és az 1 éves betegünk is igazolja.

A 11-ből 10 gyermeknél legalább 4 fő kritérium teljesült, így eseteik komplettnek tekinthetők, míg a 3 hónapos csecsemőnél nem észleltünk nyaki lymphadenopathiát, illetve szájüregi elváltozást, ugyanakkor súlyos coronariaeltérés társult hozzá, így az inkomplett Kawasaki-szindróma diagnózist kapta. Megfigyeltük, hogy kísérő tünetként többeknél enteritis is jelentkezett. Ez megfelel a nemzetközi tanulmányokban leírtaknak, miszerint a hasi panaszok gyakori társu-

ló jelenségek (2, 12). Egyéni esetekben a máj érintettsége, a középfül gyulladása, keratoconjunctivitis, arthritis, irritabilitás és aszeptikus meningitis is szerepelt a gyermekek kórtörténeteiben. Laboratóriumi paraméterek közül kivétel nélkül minden betegnél a CRP-érték emelkedését, 9 esetben a szubakut szakaszban thrombocytosist, továbbá több, mint a betegek felénél (6 fő) anaemiát és 4-4 főnél leukocytosist, illetve az aminoszterázok emelkedettségét észleltük.

A láz kezdetétől a kórházi felvételig eltelt idő átlaga 6,2 nap (2–11), a felvételtől az IVIG kezelés elkezddéséig átlag 4 nap (1-10) volt. 3 esetben haladta meg a 10 napot a láz jelentkezése és a terápia elkezddése közötti időszak, köztük volt az inkomplett forma, melynek diagnózisához nagyban hozzájárult az echokardiográfiás vizsgálat. Azon gyermekek, akik a láz jelentkezését követően 10 napon belül megkapták az IVIG terápiát, utána láztalanodtak, illetve a kezdeti coronariaszövődményük később szanálódott. IVIG kezelés ismétlésére a lázas állapot perzisztálása miatt 2 betegnél, szteroid adására 1 betegnél szorultunk, ezt követően láztalanok lettek. A hosszú távú acetilszalicilsav kezelés mellett a 3 hónapos csecsemő esetében szükség volt antikoaguláns beállítására is.

Következtetés

Szerzők az osztályukon kezelt betegek kórtörténetén keresztül felhívják a figyelmet arra, hogy a differenciáldiagnosztikai nehézségek ellenére a tünetek helyes, együttes értelmezése a Kawasaki-szindróma komplett és inkomplett formáiban is korai felismeréshez vezethet, ami a mielőbbi, hatékony terápia kulcsa. A korai diagnózis és adekvát terápia gyors megkezdése kivédheti a súlyos, elsősorban cardialis szövődményeket. Igen fiatal életkorban is gondoljunk rá! Az időben megkezdett adekvát kezelés és kardiológiai nyomonkövetés még súlyos szövődmények esetén is reményt kelthetnek kedvező kimenetelre.



Summary

Kawasaki syndrome and its cardiological consequences based on three years observations at our department

Berzicza E et al; „Szent György” University Teaching Hospital of County Fejér

Kawasaki syndrome is a rare illness, but recently the authors have observed an increase of its prevalence which is in correspondence with the international literature. Early diagnosis is difficult due to the various, non-specific symptoms. Clinical symptoms together with laboratory tests and echocardiograph however are more specific. The authors present the different types of the syndrome (i.e. the typical and incomplete forms) focusing on the relevant cardiac complications using case studies of 11 patients who were treated at their department between 2011 and 2013. Patients' age varied between 3 months and 9 years. Cardiac complications developed in 6 patients: one patient had coronary dilatation and pearl aneurysms, three patients had coronary dilatation, one patient had multiple giant aneurysms, and one patient had pericarditis without coronary anomaly. Following treatment, the cardiac complications completely regressed in five patients, while one patient remains with symptoms but with stable circulation. Timely diagnosis is very important because with early treatment the prevalence of cardiac symptoms can be reduced to as low as 5%.

KEYWORDS vasculitis, cardiac complications, intravenous immunoglobulin

Irodalom

1. Eleftheriou D, Lewin M, Shigadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. In: Arch Dis Child. 2013; 0:1-10.
2. Newburger JW, Takahashi M., Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee of Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. In: Pediatrics. 2004; 114(6):1708-1733.
3. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. In: Clin Exp Immunol. 2011 May; 164 Suppl 1:20-2.
4. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. In: J Epidemiol. 2012 Mar 5; 22(2):79-85.
5. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. Int J Pediatr. Published online Oct 27, 2013; 645391.
6. Robin G, Pharm D. Kawasaki Disease: A Review. J Pediatr Health Care. 2011; 25:379-387.
7. McLellan MC, Baker AL. At the heart of the fever: Kawasaki disease. Am J Nurs. 2011 Jun; 111(6):57-63.
8. Ho-Chang K, Kuender D. Yang, Wei-Chiao C, Luo-Ping G, Kai-Sheng H. Kawasaki Disease: An Update on Diagnosis and Treatment. Pediatrics & Neonatology, Volume 53, Issue 1, Pages 4-11
9. Vijayan AP, Dinesh KB, Nath KR. Coronary artery dilatation in Incomplete Kawasaki disease. In: Indian Pediatr. 2009 Jul; 46(7): 607-9.
10. Dominguez SR, Anderson MS. Advances in the treatment of Kawasaki disease. Curr Opin Pediatr. 2013 Feb; 25(1):103-9.
11. Scheinfeld NS, Jones EL et al. Kawasaki Disease. Treatment & Management, Medscape, 2014 Jan
12. Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. Journal of Pediatrics. 2009; 154(4):592-595.
13. Kaori Sonoda, MD, Masaaki Maori, MD, Tatsunori Hokosaki, MD et al. Infliximab Plus Plasma Exchange Rescue Therapy in Kawasaki Disease. Journal of Pediatrics. 2014;164 (5): 1128-1133.

Útavaló–tudnivaló

- Az 5 napot meghaladó lázas állapot esetén érdemes a meglévő eltéréseket tünetegyüttesként újraértékelni.
- Amennyiben kétoldali steril conjunctivitis, polimorf exanthema, nyaki lymphadenopathia, oropharyngealis elváltozás, illetve végtagi erythema/duzzanat a betegség kezdete óta fennálltak, Kawasaki-szindróma alapos gyanúja merül fel és az IVIG terápia elkezdése indokolt.
- Fontos ilyen esetekben kardiológiai konzílium kérése is a gyakori cardialis, elsősorban coronaria-eltérések igazolására, illetve kizárására.

Tesztkérdések

1. Coronariaobstrukció nélküli, súlyos, nagy vagy több szakaszt érintő szövődmények tartós kezelése:

- a) alacsony dózisu szalicilát
- b) nagy dózisu szalicilát
- c) alacsony dózisu szalicilát + antikoaguláns
- d) nagy dózisu szalicilát + antikoaguláns
- e) antikoaguláns + béta-blokkoló

2. A Kawasaki-szindróma súlyosabb formáira az alábbi életkorban számíthatunk:

- a) 1 éves kor alatt
- b) 1-5 éves kor között
- c) 5 évesnél idősebbek esetén
- d) serdülőkorban
- e) az életkortól független

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

Cystás fibrosisos betegek kezelésében használható inhalációs antibiotikumok (tobramycin - colomycin) hatékonysági vizsgálatainak elemzése

Sólyom Enikő dr.¹, Bede Olga dr.²

¹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei és Oktató Kórház, Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc (Igazgató: Nagy Kálmán dr.)

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Sólyom Enikő dr.

Miskolc, Csermely utca 63.

E-posta: eniko.solyom@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS A szerzők az irodalom alapján elemzik két inhalációs antibiotikum (tobramycin és colomycin) hatékonyságát és biztonságosságát. 2002 óta használatosak hazánkban a cystás fibrosisban szenvedő betegek első *Pseudomonas aeruginosa* infekciójának eradikálására, a krónikus fertőzés prevenciójára, megjelenése esetén szuppressziójára. A gyógyszerek jól illeszkedtek a lépésről-lépésre korszerűsödő hazai gyakorlatba, és jelentős szerepet játszottak az elmúlt évtizedben a betegek életminőségének és élettartalmának javulásában.

KULCSSZAVAK cystás fibrosis, inhalációs antibiotikum-kezelés, krónikus *Pseudomonas aeruginosa*-infekció, tobramycin inhalációs oldat, colomycin

Bevezetés

A cystás fibrosis (CF) a transzmembrán regulátor protein gén autoszomális recesszív módon öröklődő defektusa. A bőr, a légutak, a gastrointestinalis traktus, a pancreas és a hepatobiliaris rendszer epitheliumában károsodik a folyadék- és elektrolit-transzport. A gént expresszáló szervekben funkcióromlás, majd obstruktív, cystás, kötőszövetes átalakulás jön létre. A kórképet első leírói fatális, súlyos zsírvesztéssel és pancreasdestrukcióval jellemezték. A felszívódási zavar korszerűbb kezelése módosította a kórlefutást. Napjainkban a morbiditás és mortalitás okaként legjelentősebb szereppel a tüdő krónikus *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infekciója bír. Sarkalatos kérdés annak megelőzése, az első infekció eradikálása, a krónikussá váló fertőzés visszaszorítása, az akut exacerbációk megoldása. A szakértők keresik a komplex terápiába illeszthető optimális antibiotikum-kezelés formáit. A vélemények egybehangzóak. Ha krónikus antibiotikum-kezelés szükséges az inhalációval adható készítmények előnyt élveznek a szisztémásan al-

kalmazásokkal szemben. Szisztémás hatástól, toxicitástól nem kell tartani, a gyógyszer a legmagasabb koncentrációt a célszervben, a légutakban éri el, így alacsonyabb dózis mellett is hatékonyabb, mint az orális vagy intravénás alkalmazás.

A tüdőérintettséget a ciklikus AMP által szabályozott sejtmembránban lévő kloridion-csatornát blokkoló vagy káros működését előidéző CFTR génmutáció okozza. A károsodott klorid- és vízszekréció következtében a légúti váladék viszkózusabb. Sérül a mucociliaris clearance. A tüdőben már korai életkorban krónikus endobronchialis gyulladás alakul ki, és progresszív légúti obstrukcióval, oxigéncherét akadályozó fibrotikus elfajulással kell számolni. A környezet kedvező a baktériumok betelepődése számára. A légúti váladékból számos kórokozó tenyészthető ki: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, ritkábban *Burkholderia cepacia* (e két utóbbi infekció krónikussá válása rövidebb élettartammal jár). Mások: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Mycobacterium* speciesek, *Aspergillus fumigatus* és egyéb

Rövidítések:

CF cystás fibrosis
TIS tobramycin inhalációs solutio
C colomycin

AET antibiotikum eradikációs terápia
PA *Pseudomonas aeruginosa*
CFTR cystás fibrosis transzmembrán regulátor protein

rhDNáz rekombináns humán dezoxiribonukleáz



anaerobok. CF-ben a legjelentősebb patogenitását a PA. Az utóbbi évtizedekben számos prognózist javító eljárást dolgoztak ki az infekció kezelésére. Az USA-ban 1969-től 2005-ig a medián túlélés 14 évről 36,5 évre emelkedett. Az inhalációs antibiotikum-kezelés a medián túlélést tovább javította. Európában is hasonlóak az eredmények (1).

A légúti tünetek kezelése az irányelvek betartásával, de az egyén állapotának figyelembe vételével történhet. Mogayzel és mtsai a 2007-es ajánlás kialakítása során 6898 közleményt néztek át, 57-et vontak be a konszenzusba, míg a jelenlegi 2013-as új irányelvek során 137 cikkből 84-et. Mértékadó tanulmányok alapján különösen gyermekkorban hangsúlyozzák az egyénre szabott kezelést (2), az *evidenciaszintek* figyelembevételével (1. táblázat).

1. táblázat: Evidenciaszintek, ajánlási fokozatok

Evidenciaszint	Jellemzők
A (Ia, Ib)	Legalább egy randomizált, kontrollált vizsgálatra alapozott. Jó minőségű, következetes megállapítás
B (IIa, IIb, III)	Alapja jól szervezett klinikai vizsgálat. Nincs randomizált tanulmány
C (IV)	Szakértői bizottsági vélemény, vagy jelentés, vagy elismert szakember klinikai tapasztalatán alapul. Nincs jó minőségű kontrollálható vizsgálat
D	Bizonytalan (klinikai tapasztalat, eset tanulmány)

A CF-es tüdő és a *Pseudomonas* kapcsolata különleges. A felnőtt CF-es betegek jelentős, 70–80%-a PA-val fertőzött. A beteg életminőségét és hosszú távú túlélését meghatározza a nem, az első infekció idején az életkor, a PA fertőzés 12 héten belüli igazolása, a sikeres antibiotikum eradikációs terápia (AET), krónikussá válás esetén a fertőzés eredményes visszaszorítása. Krónikus PA-infekció során romlik a tápláltsági státusz, hanyatlanak a légzésfunkciós értékek, gyakoribbak az akut exacerbációk, nő a hospitalizációs és iv. antibiotikum-kezelés iránti igény, emelkedik az iskolából/munkából kiesett napok száma. Progresszió mutatható ki képalkotó vizsgálatokkal is (3). E tények igazolását jelenti, hogy a medián túlélés a PA-mentes betegek körében 50, míg a krónikusan fertőzöttek között 30 év.

A PA eredendően ellenálló az antibiotikumokkal szemben. A külső membránján a legtöbb gyógyszer nem tud áthatolni. Nagy genommal rendelkezik, sok génje van, antibiotikum-rezisztenciát tud kialakítani. Mikrokolóniát, biofilmet képez. A biofilm egy poliszacharid-alginát, mely biztosítja a

növekedést. A biofilmben inaktív enzimek (pl. béta-laktamáz) akkumulálódnak, a belsejében alacsony az oxigénkoncentráció, a tápanyag korlátozottan áll rendelkezésre, a baktériumok szaporodása lassul, az antibiotikummal szembeni fogékonyságuk csökken. A gyulladásban részt vevő sejtek reaktív oxigénmetabolitokat, proinflammatoros citokineket termelnek, szövetkárosító enzimeket szabadítanak fel (4). A biofilm nem egységes, szerkezete heterogén, metabolikusan aktív és inaktív rétegei vannak (5).

A *Pseudomonas*-infekció fokozatai

1. Az *első fertőzés* többnyire a környezetből kerül a szervezetbe. A kórokozó invariábilis, nem mukoid, motilis, anti-*Pseudomonas* antibiotikummal érzékenységet mutat. Mutációs rátája nagy. A CF-es tüdőszövet speciális viszonyai között az eredeti baktériumkolóniák helyét rövid időn belül egy genetikailag alkalmazkodóbb mukoid baktérium veszi át. Emiatt fontos az első infekció azonnali igazolása, mielőbbi hatékony kezelése (6, 7).
2. Krónikus PA-infekció jelzi, hogy az eradikáció korábban sikertelen volt, kialakult a biofilmet képző makrokolónia, melyet alkotó törzsek hypermutábilisek, és könnyen válnak rezisztenssé az anti-*Pseudomonas* gyógyszerekkel szemben (8). A krónikus PA-infekcióban szenvedő beteg évente elveszti a légzésfunkciós értékeinek 2%-át (9).
3. A krónikus PA-infekciót akut epizódok (exacerbációk) is jellemzik. Következményük romló légzésfunkció, szöveti remodelling és destrukció (2. táblázat).

2. táblázat: A betegek aktuális infekciótól függő állapota

Infekció formája	Jellemzők
Akut PA-infekció	A kórokozó kimutatható és akut infekcióra utaló tünetek is észlelhetők
Intermittáló PA-infekció	12 hónapos időszakot tekintve a köpetek kevesebb, mint 50%-a PA-pozitív
Krónikus PA-infekció	12 hónapos időszakot tekintve a köpetek több mint 50%-a PA-pozitív és PA antitest titer emelkedés is észlelhető
Kolonizáció	PA jelen van a légutakban, de akut gyulladás jelei aktuálisan nincsenek
PA-mentes	12 hónapon át a tenyésztések negatívak, de korábban már volt a betegnek infekciója
Sikeresen eradikált állapot	Antibiotikum-kezelés után több tenyésztés negatív
Soha nem volt még PA infekciója	



Az antibiotikum-kezelés a betegség több stádiumában is szükséges. Elsődleges és legfontosabb célja a non-mukoid törzs azonnali eradikációja. Megvalósítására több lehetőség adott (orális, intravénás, inhalációs, mono- és többes terápiák, otthoni vagy kórházi kezelések). Az egyszerre adott különböző antibiotikumok (pl. ciprofloxacin orálisan és colistin inhalálva) eredményessége, biofilm megelőző hatása annak köszönhető, hogy eltérő metabolikus fázisú baktériumokra hatnak (1, 10, 11). Az újabban javasolt tobramycin-colistin váltott inhalációs kezelés fölénye egyéb kezelésekkel szemben hasonló okokkal magyarázható (6). Két fontos tanulmány az *ELITE* (12) és az *EPIC* (13) szerint a tobramycin inhalációs solutio (TIS) önmagában vagy orális ciprofloxaccinnal kombinálva ugyanolyan hatékonyságú. Az orális, az inhalált és az intravénás terápia összehasonlítása során, az iv. kezelés az inflammáció csökkentésében volt leginkább hatékony (14). Az első PA-infekciót e kombinációk több mint 80%-ban eradikálják. Az akut exacerbációk alatt szisztémás antibiotikum-kezelés javasolt. Az egyidejű inhalációs kezelés jótékony hatásával kapcsolatban nincs evidencia. A kitenyésztett baktérium rezisztenciája nem mindig irányadó (15). Célszerű a klinikumra is alapozni a kezelést, amelyet addig folytatunk, amíg az akut tünetek megoldódnak és a légzésfunkciós értékek visszatérnek a bázisértékre! Ideje legalább két-három hét!

Az antibiotikum-kezelések mellett annak hatékonyságát javító kiegészítő kezelések nélkülözhetetlenek. Folyamatos antiinflammációs kezelés: makrolidok (16), a purulens légúti váladék oldása, kiürítésének segítése bronchodilatátorok (**B evidencia**), mukolitikumok (rhDNáz), clearance-javítók: hipertóniás só inhalálása: rövid távon **A-evidencia**, hosszabb távon: **B-evidencia**, fizioterápia (17).

Az inhalációs antibiotikum-kezelés CF-ban a tüdővel kapcsolt tünetek esetében igen hatékony. 1981-ben porlasztott carbenicillint és gentamycint, 1987-ben porlasztott colistint, majd 1999-ben porlasztott tobramycint vezettek be. Az antibiotikum-inhalációs kezelés 1999 óta ajánlások alapján része a CF-terápiának (1, 18, 19). 2003-tól új gyógyszerformák kerültek forgalomba. Napjainkban az USA-ban és Európa egyes részein oldatok és száraz porkészítmények állnak rendelkezésre speciális, adott készítményre ajánlott porlasztókkal: tobramycin, colistimethate sodium, aztreonam lysine, liposomal ciprofloxacin, liposomal amikacin, aerosol MP 376 (levofloxacin).

Aminoglikozidok

Irreverzibilisen kötődnek a 30S bakteriális riboszómához, gátolják a proteinszintézist. Hatékonyak a

Gram-negatív baktériumokra, a *Staphylococcus*, *Enterococcus* de nem a *Burkholderia cepacia* complexre és a *Stenotrophomonas maltophilia*ra. Bár az antibiotikum-felvétel a sejtfalba energiafüggő és anaerob környezetben sérülhet (20), a tobramycin naponta 2 x 300 mg mennyiségben 28 napos ciklusokban alkalmazva, 28 napos szünet után ismételt ciklusokkal, szignifikánsan javítja a légzésfunkciókat, csökkenti a köpet PA-denzitását (21 [**IIb evidencia**], 22) és a parenterális antibiotikum-szükségletet, valamint a hospitalizációs igényt (21 [**IIb evidencia**]). Két, nem kontrollált, nyílt vizsgálat igazolta, hogy 3 hónap alatt jelentős százalékbán eradikálja a PA-infekciót (23 [**IIb evidencia**], 7 [**IIb evidencia**]). Az eradikáció során csökkent a légutakban a neutrophilek száma, csökkent a gyulladás mértéke. Jól tolerálható, toxicitást a kontrollhoz képest nem észleltek, mérsékelt tinnitus kivételével (24 [**A evidencia**]). Bronchusconstrictio előfordulhat, amely előzetes béta-agonista inhalációval megelőzhető (25 [**IIb evidencia**], 26 [**IIb evidencia**]).

Gyógyszerformák

A TIS Tobi (300 mg/5ml) néven van regisztrálva. Inhalációra javasolt készülék a PARI LC Plus™ (flow ráta 4–6 l/perc).

Bramitob (300 mg/4 ml) inhalálható a PARI LC Plus™ és a PARI Turbó Boy™ kompresszoros készülékkel. Koncentráltabb készítmény, így az inhalációs idő rövidebb (27).

A tobramycin harmadik kifejlesztett változata a TOBI Podhaler TIP™. Ajánlott dózis 2 x 112 mg/nap. Hazánkban még nem törzskönyvezték. Mellékhatása a köhögés.

Polymyxin-csoport

Ebbe tartozik a ciklikus polipeptid antibiotikum, a colistimetate sodium (Colomycin, Promixin). Kationos természete révén károsítja a sejtmembránt, a Gram-negatív baktériumokkal szemben baktericid hatású. Bár több mint 20 éve használt cystás fibrosisban, kontrollált tanulmány kevés van a hatékonyságáról. Az első ezzel kapcsolatos közlés 40 beteg kezelése alapján megállapította, hogy a tüdővel kapcsolatban protektív és csökkenti a klinikai tüneteket (28 [**IIb evidencia**]). A ciprofloxacinnal kombinálva 24 hónapos kezelés 80%-ban eradikálta a PA infekciót (29 [**IIb evidencia**]). 2006, 2007-ben a TSI-vel hasonlították össze. A TSI jobb volt a légzésfunkciós értékek javításában, és mindkét készítmény csökkentette a köpetben a PA denzitását (29 [**IIb evidencia**], 30 [**IIb evidencia**]).

Colobreathe DPI néven van por formájú változata, amely a 3. fázisú klinikai tanulmány szerint a TIS-hez hasonló effektivitású (13).



Aztreonam-lysine (AZLI)

Porlasztásra alkalmas monobactam. 2010 óta használják a 6 évesnél idősebb CF-es betegek PA-infekciójának eradikálására, naponta 3 x 75 mg mennyiségben. Hatékony, biztonságos. A krónikus infekciót is karbantartja. TIS-hez hasonlítva, nagyobb hatásfokkal javítja a légzésfunkciós értékeket, jobb súlygyarapodást értek el és kevesebb exacerbációt regisztráltak. A rezisztencia rátája még nem ismert. Hazánkban nincs törzskönyvezve.

Liposzomális amikacin (ARIKACE)

Kifejlesztés alatt áll. Aminoglikozid antibiotikum, penetrál a nyákdugóba és a PA-biofilmbe. Hatékony dózis 560 mg/nap, alteráló 28 napos kezeléssel.

Inhalációs kezelés gyermekkorban

Az inhalációs antibiotikumok hatékonyságát 2012-ben a Toscanai Konszenzus Konferencia hasonlított össze a kezelés optimalizálása érdekében (1). Megállapításai: az első PA-infekciót a betegek egy része (10–50%) képes leküzdeni. Máskor az infekció vissza-vissza tér, majd állandósul, a jelenlétet antitesttiter-emelkedés is jelzi. A krónikus infekció prolongált gyulladásal társul, következményes tüdőszövet károsodással, romló légzésfunkciókkal.

A sikeresen eradikáltak légzésfunkciós értékei lehetnek ugyan olyan jók, mint azoké, akik még soha nem fertőződtek. Ez magyarázza a szoros nyomon követés, gyors, hatékony eradikálás jelentőségét (31).

Az inhalációs kezelés gyermekkorban a leghatékonyabb, hiszen még reverzibilisek az elváltozások a tüdőben. Használhatjuk az első PA-infekció eradikálására és krónikus infekció tartós kezelésére. Az antibiotikum-inhaláció előnyeit és hátrányait a 3. táblázat mutatja be.

A kezelés hatékonyságának ellenőrzésére a tanulmányokban javasolt ún. „végpontok” vizsgálata hasznos a klinikus számára is (4. táblázat).

Van-e profilaktikus kezelés az első PA-infekció ellen?

A kérdés felmerül, mivel a PA-infekció észrevétlenül is kifejlődhet. *Tramper* (32) vizsgálata szerint 3 éven át tartó profilaktikus colistin- és ciprofloxacinn-kezelés nem redukálja a PA-infekciók számát, a kontroll csoporthoz képest. Így jelenleg nem ajánlható e megoldás.

Az első PA-infekció idejének kitolásában alternatív stratégia lehet majd az avian anti-*Pseudomonas* IgY antitest (33).

Lehet-e az egyes terápiák között sorrendet felállítani? Egyértelmően nem. Gyermekkorban mégis az inhalációban adott kezelés részesítendő előnyben, a kevesebb szisztémás hatás miatt. Kétségtelen,

3. táblázat: Az inhalációs kezelés előnyei, és hátrányai

Előnyök	Hátrányok
■ A célszervben magas koncentráció érhető el ■ A szisztémás hatás elhanyagolható ■ A hatás gyorsan érvényesül ■ A célszerv előtt nincs gyógyszer inaktiváció	■ A gyógyszer-koncentráció a célszervben nem teljesen ismert ■ Az egyes tüdőterületekben a koncentráció nem egyforma ■ A tüdő-gyógyszer interakció nem teljesen ismert ■ A bejutás eszköz és légzéstechnika függő ■ Betanítást igényel ■ Időigényes ■ Környezet szennyezéssel kell számolni

4. táblázat: Optimális súlypontok az antibiotikum inhalációs kezelés tesztelésében

Kívánatos	Lehetséges
■ Optimális FEV1% fenntartása ■ Akut exacerbációk számának csökkentése ■ Köpet/légúti váladék rendszeres és gyakori tenyésztése (negatívvá válása) ■ Optimális FEV 25–75% fenntartása ■ Tápláltsági státusz felmérése ■ Tüdő HRCT-vel nyomonkövetés	■ Költség/hatékonyság elemzése ■ Fizikai terhelhetőség javítása ■ Infekciók gyakoriságának követése (iskolából, munkából kiesett napok száma) ■ Tüdő inflammációs markereinek vizsgálata (nincs CF-re jellemző marker) ■ Az antibiotikum MIC-értékének ismerete

FEV1%: Forszírozott kilégzési volumen%, HRCT: High resolution CT, MIC: minimális inhibitoros koncentráció



hogy az első PA-infekció eradikálása sokszor egyéb alkalmazások bevetését is igényli. A sikertelen eradikáció oka nem minden aspektusában tisztázott. Döntő az azonnali kezelés, de számítanak a gazdaszervezet adottságai és a környezeti faktorok is. Számolni kell akár gyors reinfekció lehetőségével is. Az eradikáció sikeresnek mondható, ha a tenyésztések ismételten negatívak legalább egy éven át, a szerológiai tesztekkel együtt. Ajánlott figyelembe venni a orrmelléküregek állapotát is (**D evidencia**). Emelkedő antitest titer a krónikus infekció kialakulásának a veszélyét jelzi.

Hogyan határozzuk meg a készítmény prioritását?

Az egyes készítmények sorrendjének meghatározása nehéz. Ma már vannak összehasonlításra alkalmas, evidenciákat megállapító közlemények, különösen az újabban fejlesztett antibiotikumok vonatkozásában. Az egyes közlemények eredményeinek az összehasonlíthatóság érdekében számos tényezőben kell megegyezniük. Nehéz az újakat, korábbi évtizedekben végzett vizsgálatokkal hasonlítani. Közös kell, hogy legyen a gyógyszerforma, az inhalátor típusa, a toxicitás ellenőrzése, a végponton végzett vizsgálat (pl FEV1% pred.), a rendkívüli események regisztrálása, a vérkémiiai vizsgálatok minősége, a statisztikai analízis, a mikrobiológiai vizsgálatok gyakorisága, minősége, csíraszám, a PA érzékenysége az alkalmazott készítményre, a gyógyszer szintek ellenőrzése. Fontos az additív kezelések megegyezése. A klinikai evidenciák mellett a várható potenciális haszon, és a betegek tapasztalata, az esetleges gyógyszer interakciók is figyelembe veendőek.

A tobramycin és a colomycin hatékonysága jelenleg **A típusú evidencia** (2). A mai inhalációs gyakorlatban az intermittáló tobramycin, vagy a folyamatosan alkalmazott colomycin javasolható, hatástalanság esetén a két forma rotációban adható (31). Romló légzésfunkciók, gyakoribb exacerbációk esetén egyéni döntés szükséges a rendelkezésre álló kezelési formák kombinációjának használatával. Az, hogy az inhalációnál előnyösebb az inhalációs és a vénás kezelés kombinálása, csak **D típusú evidencia**.

Az inhalációs antibiotikum-kezelés jelentősége

Kivédhető a PA-infekció krónikussá válása (**B evidencia**), egyénileg döntendő azonban el az, hogy milyen formában, milyen készítményt alkalmazunk, monoterápiában vagy kombinációban. Cystás fibrosisban a leggyakoribb morbiditási és mortalitási tényező a krónikus légúti infekció és következményes gyulladás. A légutakban többféle kórokozó található, de a mukoid típusú PA kolonizációja jelenti a legnagyobb veszélyt. Egyes irodalmi adat szerint 18 éves korukra a betegek 80%-a PA-val infektálódott (34, 35). Az antibiotikum-terápia célkeresztjében ez a kórokozó áll. A Pseudomonas-ellenes inhalációs antibiotikumokkal magas koncentráció érhető el a légutakban, csökkenthetőek a szisztémás ab kezelés esetleges mellékhatásai. A légúti nyálkahártyán át a polymyxin és aminoglikozid típusú antibiotikumok alig szívódnak fel. Az oto-, nefro- és neurotoxicitás rizikója minimális. Időben alkalmazva a kezelést sikerrel segítik az eradikációt, visszaszorítják a krónikus infekciót. A kórlefolyás során mind a colomycinnek, mind a tobramycin 2 egyforma hatású formájának megvan az alkalmazási indikációja (35). Az alteráló kezelés csökkenti az antibiotikum-rezisztencia kialakulásának a veszélyét. A kezelésben a kifejlesztés alatt álló új készítményekre szükség van, tekintettel a PA törzs gyors rezisztenssé válására. Bár számos mérvadó ajánlás ismert, mind egyik hangsúlyozza, evidenciák alapján – egyénre szabottan – az adott helyzetben várhatóan leghatékonyabb kezelést válasszuk. Megfelelő dózisban, inhalációban, per os vagy intravénásan, akut exacerbáció esetén akár többszörös kombinációkat alkalmazunk minimálisan 2-3 hétig. Krónikus infekció mederben tartására on/off ciklusban vagy folyamatosan alkalmazott inhalációs készítmények adása javasolt. Esetenként szükség lehet két inhalációs antibiotikum (colistin, tobramycin) váltott, tartós alkalmazására is, mely kombináció hatékony a biofilm oldásában (5). Végleges sémák nincsenek, de gazdag tapasztalat és a korszerű, előzetes vizsgálatokkal bizonyított evidenciák alapján rendelkezésre állnak megfelelő ajánlások. A két, hazánkban alkalmazható készítmény kombinációban is hatékony, de már nem minden esetben.

Summary

Effects of aerosolised antibiotics (tobramycin and colomycin) in the patients with cystic fibrosis

E. Solyom¹, O. Bede².

¹Velkey László Child Welfare Center, Borsod County Hospital, Miskolc, Hungary, ²Paediatric Department of the University of Szeged, Medical Faculty, Szeged, Hungary

Authors discuss the efficacy and safety of two new aerosolised antibiotics (tobramycin and colomycin). They have been used in Hungary from 2002 for eradication, prophylaxis, and suppression of Pseudomonas aeruginosa infections in



patients with cystic fibrosis (CF). These drugs fit in the gradually up-dated management of CF in Hungary. The treatment has played a major role in the increasing median survival of CF patients in the last decades.

KEYWORDS cystic fibrosis, inhaled antibiotic treatment, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, tobramycin and colomycin inhaled solutions

Irodalom

- Döring G, Hříby N. Consensus study group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3(2):67-91.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Care Med* 2013; 187(7):680-689.
- Sólyom E, Fehér A, Horváth Á, et al. Az antibiotikum alkalmazásának jelentősége cystás fibrosisban, különös tekintettel az inhalált készítményekre. *Tüdőgyógyászat* 2011; 1:26-32.
- Kádár L, Bede O. A colistin helye az antibiotikus palettán. *Tüdőgyógyászat* 2012; 2:1-10.
- Valerius NH, Koch C, Hříby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338(8769):725-726.
- Herrmann G, Yang L, Wu H, et al. Colistin-tobramycin combination are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *JID* 2010; 202(10):1585-1592.
- Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, et al. Duration of treatment effect after tobramycin solution for inhalation in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(7):610-623.
- Hogardt M, Hoboth C, Schmoltd T, et al. Stage-specific adaptation of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* isolates during chronic pulmonary infection in patient with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2007; 195(1):70-80.
- Cystic Fibrosis Foundation. Cystic fibrosis foundation patient registry. 2005 annual data report. Bethesda Cystic fibrosis foundation. 2006.
- Hříby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibrosis* 2005; 4(suppl 2):49-54.
- Pamp SJ, Gjermansen M, Johansen HK, et al. Tolerance to the antimicrobial peptide colistin in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms is linked to metabolically active cells, and depends on the pmr and mexAB-oprM genes. *Mol Microbiol* 2008; 68:223-240.
- Ratjen F, Munck A, Kho P, et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. The ELITE Trial. *Thorax* 2010; 65(4):286-291.
- Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165(9):867-868.
- Noah TL, Ivins SS, Adobe KA, et al. Inhaled versus systemic antibiotics and airway inflammation in children with cystic fibrosis and *Pseudomonas*. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(3):281-290.
- Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(6):442-447.
- Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(13): 1749-1756.
- Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354(3):229-240.
- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358):681-689.
- Heijerman H, Westerman E, Conway S, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8(5):295-315.
- Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tension and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses. *Clin Infect Dis* 1992; 14(3):720-740.
- Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121(1):55-63.
- Murphy TD, Anbar RD, Lester IA, et al. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(4): 314-320.
- Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358(9286): 983-984.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1):23-30.
- Nikolaizik WH, Trociewicz K, Ratjen F. Bronchial reactions to the inhalation of high dose tobramycin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20(1):122-126.
- Althman GA, Alsaadi MM, Ho BL, et al. Evaluation of bronchial constriction in children with cystic fibrosis after inhaling two different preparations of tobramycin. *Chest* 2002; 122(3):930-934.
- Chuchalin A, Csiszér E, Gyurkovits K, et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Paediatr Drugs* 2007; 9(Suppl1):21-31.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19(6):831-838.
- Frederiksen B, Koch C, Hříby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23(5):330-335.
- Adeboyeke D, Scott S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5(4):261-263.
- Schuster A, Haliburn C, Döring G, et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68(4):344-350.
- Döring G, Flume P, Heijerman H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11(6):461-479.
- Nilsson E, Larsson A, Olesen HV, et al. Good effect of IgY againsts *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(9):892-899.
- Tramper-Stranders GA, van der Ent CK, Molin S, et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates. *Clin Microbiol Infect* 2011; 18(6):567-574.
- Mazurek H, Chiron R, Kucerova T, et al. Long-term efficacy and safety of aerosolized tobramycin 300mg/4ml in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2014 Jan 24. doi:10.1002/ppul.22989.



Útravaló–tudnivaló

- A CF kezelése során elsődleges feladat a krónikus Pseudomonas-infekció kialakulásának megelőzése.
- Sikertelenség esetén a hosszú távú antibiotikum-kezelés nélkülözhetetlen az eradikálásban, krónikus infekció során annak visszaszorításában.
- Legcélszerűbb választás napjainkban az inhalációs antibiotikum adása, szükség esetén orális vagy intravénás készítményekkel kiegészítve.

Tesztkérdések

1. Jelölje az első választandó kezelést CF-es beteg első PA infekciójában.

- orális ciprofloxacin
- periodikusan alkalmazott, célzott intravénás antibiotikum-kezelés
- porlasztott hipertóniás sóoldat
- inhalációs antibiotikum tartós alkalmazása
- intenzívebb fizioterápia

2. Mi a krónikus PA infekció legnagyobb veszélye CF-ben?

- hanyatló légzésfunkció
- késleltetett pubertás
- alacsony termet
- diabetes kialakulása
- véres köpetürítés

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



Milumil

Milumil termékek a **koraszülöttek** biztonságos növekedéséhez és fejlődéséhez



Koraszülött tápszer

Egyénre szabott
táplálás biztosítása



Fehérje-kiegészítő



Anyatej-dúsító



Probiotikumok alkalmazása akut gastroenteritisben

Kovács Márta dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmacsoport, Győr
(Igazgató: Tamás László János dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kovács Márta dr.

9024 Győr Vasvári Pál u. 2-4.

E-posta: kovacmarti@freemail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS Jelen közleményben az ESPGHAN ajánlás alapján kerül ismertetésre a probiotikumok evidencián alapuló alkalmazhatósága a korábban egészséges csecsemők és gyermekek akut gastroenteritisének (AGE) kezelésében. A folyadékpótlás mellett a következő probiotikumok alkalmazása javasolt a gyermekkori AGE terápiájában: *Lactobacillus rhamosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 és hővel inaktivált *Lactobacillus acidophilus* LB. Nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték ajánlás felállításához más törzsek, illetve törzskombinációk vonatkozásában.

KULCSSZAVAK gastroenteritis, hasmenés, gyermekkor, probiotikum

Az Európai Gyermekgastroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság (ESPGHAN) definíciója szerint az akut gastroenteritis (AGE) a széklet konzisztenciájának csökkenését (laza vagy folyékony) és/vagy a székletürítés gyakoriságának fokozódását (legalább 3 széklet 24 óra alatt) jelenti, melyet láz vagy hányás kísérhet. Az akut hasmenés típusosan 7 napnál rövidebb ideig áll fenn, de akár 14 napig is elhúzódhat. Európában a becslések szerint átlagosan 0,5–2 akut hasmenéses epizód fordul elő évente a 3 évesnél fiatalabb gyermekek körében. A rehidráció kulcsfontosságú a kezelésben, melyet – amilyen gyorsan lehetséges – el kell kezdeni. A folyadékpótlás mellett specifikus gyógyszeres kezelés (racekadotril, diosmectit és probiotikumok, illetve bakteriális eredet bizonyos esetekben antimikrobás szerek) alkalmazása hatékony lehet a terápiában (1, 2).

A probiotikumokról evidenciaszinten igazolódott, hogy csökkenthetik a tünetek időtartamát és intenzitását. A probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, amelyek megfelelő dózisban alkalmazva jótékony hatást fejthetnek ki az emberi szervezetben (3). Jelen közlemény célja a probiotikumok alkalmazhatóságának evidencián alapuló ismertetése a korábban egészséges csecsemők és gyermekek akut hasmenésének kezelésében a legújabb, 2014-es ESPGHAN-irányelv alapján (4). Az ESPGHAN-állásfoglalás nem tér ki a speciális rizikócsoportba tartozó esetekre, pl. a krónikus betegségben vagy immundeficienciában szenvedő gyermekekre.

A probiotikumokról általában

Számos metaanalízis vizsgálta a probiotikumok hatását az AGE kezelésében. A Cochrane áttekintés 63 randomizált kontrollált tanulmány (RCT) eredményei (n=8014) alapján értékelte a probiotikumok hatásosságát az akut infekciózus hasmenés kezelésében (5). Az eredmények szerint a probiotikumok átlagosan 1 nappal csökkentették a hasmenés időtartamát és a 4 napnál hosszabb ideig tartó hasmenés kockázatát is csökkentették. A vizsgálatok többségét (56 RCT) csecsemők és fiatal gyermekek körében végezték. A tanulmányok többsége csak 1, míg 17 közlemény 2-8 probiotikum hatásosságát értékelte. A 3 leggyakrabban vizsgált probiotikum a *Lactobacillus* GG (LGG), a *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) és a tejsavtermelő *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) SF68 voltak. Általánosságban elmondható, hogy az evidenciák minőségét alacsonynak találták. Az eredmények értékelhetőségét több tényező is gyengítette, többek között a módszertani korlátok (nem megfelelő randomizáció, kontroll csoport hiánya), a hasmenés és annak időtartamának nem egységes definíciója, valamint a primer és szekunder végpontban észlehető különbségek.

Pozitív ajánlással rendelkező probiotikumok

Lactobacillus GG

A Cochrane eredmények alapján az LGG alkalmazása csökkentette a hasmenés időtartamát, a 2. na-



pon észlelhető átlagos székletszámot, és a 4 napon túl is fennálló hasmenés kockázatát (5). A legújabb szisztematikus áttekintés azon tanulmányokra fókuszált, amelyekben az LGG-t gyermekek akut hasmenésének kezelésére használták (6). Tizenöt RCT összesen 2963 beteg adatait értékelte. Az LGG nem volt hatással a széklet mennyiségére a kontrollcsoporttal összehasonlítva, viszont szignifikánsan csökkentette a hasmenés időtartamát a placeboval kezelt valamint a nem kezelt betegekhez képest. Az $LGG \geq 10^{10}$ kolónia formáló egység (CFU) napi adagban alkalmazva hatékonyabbnak bizonyult, mint $<10^{10}$ CFU napi dózis használata esetén. Összegezve megállapítható, hogy az LGG csökkentette a hasmenés időtartamát. Nagyobb adagok alkalmazása esetén ($\geq 10^{10}$ CFU/napi) pedig szignifikáns mértékben lerövidült a gyógyulási idő.

Saccharomyces boulardii

Egy, 9 RCT eredményein alapuló metaanalízis megállapította, hogy a *S. boulardii* a hasmenés időtartamát körülbelül 1 nappal csökkentette az egyébként egészséges csecsemők és gyermekek esetén (7). A Cochrane adatok pedig azt igazolták, hogy a *S. boulardii* alkalmazásával csökkenhet a 4 napnál hosszabb ideig tartó hasmenés kockázata (5). Végezetül, a legújabb irodalmi összefoglalóban 13 RCT eredményeit összegezték európai illetve nem európai (Argentína, Bolívia, Kuba, India, Mexico, Mianmar, Pakisztán) országokból. Ezen vizsgálatokban a *S. boulardii* napi dózisa 250 és 750 mg között változott. A *S. boulardii* szignifikánsan csökkentette mind a hasmenés időtartamát, mind annak a valószínűségét, hogy a hasmenés még a 3. napon is fennáll a placebo és a nem intervenciós csoporttal összevetve. A kórházi ellátást igénylő gyermekeknél a *S. boulardii* használata csökkentette a kórházi kezelés időtartamát (8).

***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (és az eredeti ATCC 55730 törzs)**

Mivel a *L. reuteri* ATCC 5730 törzs rezisztencia tulajdonságokat hordoz a tetracyclinnel és lincomycinnel szemben, ezt új törzzsel (*L. reuteri* DSM 17938) helyettesítették, amelynél nem áll fenn a rezisztencia (9). A kutatások alapján a két törzs (ATCC 55730 és DSM 17938) között bioekvivalencia tételezhető fel. Az *L. reuteri* DSM 17938 és ATCC 55730 hatásosságát egy 2014-ben publikált szisztematikus összefoglalóban értékelték. Két RCT (n=196) a *L. reuteri* DSM 17938 és 3 RCT (n=156) a *L. reuteri* ATCC 55730 hatásosságát vizsgálta 3-60 hónapos életkorú kórházi kezelést igénylő gyermekek körében (10). A *L. reuteri* DSM 17938 szignifikánsan csökkentette a hasmenés időtartamát és növelte annak az esélyét, hogy a be-

teg a 3. npra meggyógyul a nem kezelt és a placebo csoporttal összehasonlítva. Hasonló eredményeket kaptak az eredeti *L. reuteri* ATCC 55730 törzzsel kapcsolatban. A kutatási adatok azt mutatják, hogy a *L. reuteri* DSM 17938 hasonló az eredeti *L. reuteri* ATCC 55730 törzshöz, és hatékony lehet a gyermekkori akut hasmenés kezelésében. Az eredmények kórházban kezelt gyermekekre vonatkoznak. A járóbeteg-ellátás, illetve az országspecifikus költséghatékonyság elemzés vonatkozásában további adatok szükségesek.

Hővel előlt *Lactobacillus acidophilus* LB

A hővel előlt *L. acidophilus* LB hatásosságát 1 szisztematikus irodalmi áttekintés értékelte. A négy RCT összesen 305, 1-48 hónapos korú gyermek adatait elemezte, akiket kórházban vagy járóbeteg ellátás során részesítettek kezelésben (11). A *L. acidophilus* LB adagolása különböző volt az egyes tanulmányokban: napi 5×10^{10} CFU 48 órán túl, 8×10^{10} CFU 3 napon túl, illetve 9×10^{10} CFU maximum 4,5 napig alkalmazva. Egy vizsgálatot Európában (Franciaország), 3 vizsgálatot pedig Európán kívül végeztek (Ecuador, Peru, Thaiföld). Egyik tanulmány sem értékelte a *L. acidophilus* LB hatását a széklet mennyiségének vonatkozásában. A 3 kórházban kezelt gyermekek körében végzett RCT (n=224) azt mutatta, hogy a *L. acidophilus* LB szignifikánsan csökkentette a hasmenés időtartamát a placebo csoporttal összehasonlítva. A járóbeteg-ellátásban részesülő betegek körében végzett felmérésben nem tapasztalták a hasmenés időtartamának csökkenését. Mindkét csoportban (*L. acidophilus* LB kezelés vs. placebo) hasonló volt annak az esélye, hogy a hasmenés a 3. npra megszűnik, azonban a *L. acidophilus* LB alkalmazása növelte annak a valószínűségét, hogy a beteg a 4. npra meggyógyul. A szerzők megállapították, hogy korlátozott számú evidencia áll rendelkezésre az LB vonatkozásában gyermekek hasmenésének kezelésében.

Specifikus ajánlás

1. A rehidrációs terápia mellett a következő probiotikumok alkalmazása mérlegelendő gyermekek akut hasmenésének kezelésében: LGG, *S. boulardii*, *L. reuteri* DSM 17938 és hővel inaktivált *L. acidophilus* LB. A különböző probiotikus törzsekre vonatkozó evidencia minősége és az ajánlás erőssége táblázatban került összefoglalásra (1. táblázat).
2. Az *E. faecium* SF68 alkalmazása nem javasolt gyermekek akut hasmenésének kezelésében, mivel ez a törzs a vancomycin-rezisztencia gén hordozója lehet (12).



1. táblázat: A probiotikumok evidenciaalapú alkalmazhatósága a gyermekkori akut gastroenteritis kezelésében

Probiotikum	Az evidencia minősége	Ajánlás erőssége	Dózis
Pozitív ajánlással rendelkező probiotikumok			
<i>Lactobacillus</i> GG	alacsony	erős	$\geq 10^{10}$ CFU/nap (általában 5-7 nap)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	alacsony	erős	250–750 mg/nap (általában 5-7 napig)
<i>L. reuteri</i> DSC 17938	nagyon alacsony	gyenge	1×10^8 – 4×10^8 CFU/nap (általában 5-7 napig)
<i>L. acidophilus</i> LB (hő-inaktivált)	nagyon alacsony	gyenge	5×10^{10} CFU/nap >48 óra – 9×10^{10} CFU/nap $\leq 4,5$ nap
Negatív ajánlással rendelkező probiotikumok			
<i>Enterococcus faecium</i> (SF 68)	alacsony	erős	biztonságossági prob- léma (vancomycin- rezisztencia gének hordozója lehet)
Probiotikumok ajánlás nélkül			
	Az evidencia minősége	Az ajánlás hiányának az oka	
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	nem alkalmazható	hiányzó adatok	
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	nagyon alacsony	módszertani problémák	
<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i>	nagyon alacsony	nem történt törzs-specifikáció	
<i>Bacillus clausii</i> (strains O/C84, N/R84, T84, SIN84) <i>B. lactis</i> Bb12 és <i>S. thermophilus</i> TH4	nagyon alacsony	csak 1 RCT alapján	
<i>L. acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	mérsékelt		
<i>L. helveticus</i> R0052 és <i>L. rhamnosus</i> R0011	nagyon alacsony		
<i>L. paracasei</i> ST 11	mérsékelt		
<i>L. delbrueckii</i> var <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, LMG-P 17500)	nagyon alacsony	csak 1 RCT alapján, nem történt törzs specifikáció	
<i>Bacillus mesentericus</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i>	nagyon alacsony		
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. boulardii</i>	mérsékelt		

Összefoglalás

1. Az akut gastroenteritis kezelésének alapelve a folyadékpótlás, melyet – amilyen gyorsan csak lehetséges – el kell kezdeni.
2. A probiotikumok – a folyadékpótlás mellett kiegészítő kezelésként alkalmazva – körülbelül 1 nappal csökkentik a hasmenés időtartamát.
3. A probiotikumok hatásai törzsspecifikusak, így az egyes törzsek hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatos klinikai adatok csak az adott törzsre érvényesek.
4. Egy probiotikum biztonságossága és klinikai hatása nem extrapolálható egy másik probiotikumra.

5. Az evidencia hiánya bizonyos probiotikumok hatásosságának vonatkozásában nem jelenti azt, hogy a jövőben végzett kutatások nem igazolhatják majd egészségre előnyös hatásait.
6. Az ESPGHAN ajánlása szerint olyan probiotikumot kell választanunk, amelynek hatásosságát jól kivitelezett randomizált kontrollált vizsgálatok bizonyítják, továbbá a gyártó szabályozott minőség-ellenőrzést biztosít.
7. Az, hogy egy adott probiotikus törzs hatásos egy adott dózisban és egy adott specifikus klinikai szituációban, nem bizonyítja az egészségre jó-tékony hatást alacsonyabb dózisban vagy más klinikai szituációban.



Summary

Use of probiotics for management of acute gastroenteritis

Márta Kovács; Petz Aladár County and Teaching Hospital, Győr

This paper provides evidence-based recommendation of ESPGHAN for the use of probiotics in the treatment of acute gastroenteritis (AGE) in previously healthy infants and children. The use of the following probiotics may be considered as an adjunct to rehydration therapy in the management of children with AGE: Lactobacillus rhamosus GG, Saccharomyces boulardii, Lactobacillus reuteri DSM 17938, and heat-inactivated Lactobacillus acidophilus LB. There is insufficient evidence to make a recommendation regarding other strains or combinations of strains.

KEYWORDS gastroenteritis, diarrhoea, childhood, probiotics

Irodalom

- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59:132-152.
- Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, et al. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37:289-303.
- Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut 2013; 62:787-96.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58:531-9.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010CD003048.
- Szajewska H, Skórka A, Ruszczynski M, et al. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38:467-76.
- Szajewska H, Skórka A. Saccharomyces boulardii for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:955-63.
- Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, et al. Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for acute infectious diarrhea. Expert Opin Biol Ther 2012; 12:395-410.
- Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance plasmids from Lactobacillus reuteri ATCC 55 730 and characterization of the resulting daughter strain, L reuteri DSM 17 938. Appl Environ Microbiol 2008; 74:6032-40.
- Szajewska H, Urbanska M, Chmielewska A, et al. Meta-analysis: Lactobacillus reuteri strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. Benef Microbes 2014; 5:285-93.
- Szajewska H, Ruszczynski M, Kolacek S. Meta-analysis shows limited for using Lactobacillus acidophilus LB to treat acute gastroenteritis in children. Acta Paediatr 2014; 103:249-55.
- Lund B, Edlund C. Probiotic Enterococcus faecium strain is a possible recipient of the vanA gene cluster. Clin Infect Dis 2001; 32:1384-5.

Útavaló–tudnivaló

- A következő probiotikumok alkalmazása javasolható gyermekek akut hasmenésének kezelésében: LGG, S. boulardii, L. reuteri DSM 17938 és hővel inaktivált L. acidophilus LB.
- Ezen probiotikumok – a folyadékpótlás mellett kiegészítő kezelésként alkalmazva – körülbelül 1 nappal csökkenhetik a hasmenés időtartamát és a 4 napnál hosszabb ideig tartó hasmenés kockázatát.
- Egy probiotikum hatásossága nem extrapolálható egy másik probiotikumra.

Tesztkérdések

1. Mely gyógyszerek adása javasolt gyermekek akut hasmenése esetén az ESPGHAN ajánlás alapján?

- antihisztaminok
- lipáz
- bizmut-szubszalicilát
- probiotikumok
- loperamid

2. Mely probiotikumok adása javasolt gyermekek akut gastroenteritise esetén?

- Lactobacillus paracasei
- Bifidobacterium longum
- Bacillus clausii
- Lactobacillus plantarum
- Lactobacillus reuteri DSM 17938

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



Proteaszómához társult autoinflammatoros betegségek

Tiszlavicz Lilla Györgyi dr., Mogyorósi Lilla dr., Nagy Dóra dr., Sinkó Mária dr., Tajti Zsanett dr., Bede Olga dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermek Egészségügyi Központ, Szeged (Igazgató: Túri Sándor dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Tiszlavicz Lilla Györgyi dr.

6720 Szeged, Korányi fasor 14-15.

E-posta: tiszlaviczlilla@yahoo.com

ÖSSZEFOGLALÁS Az autoinflammatoros betegségek egy új csoportját a proteaszómához társult betegségek alkotják. A proteaszóma a sejten belüli legnagyobb kapacitású fehérjebontó rendszer, melynek genetikai hibája négy kórkép kialakulásáért felelős. Ezek közé tartozik: 1. CANDLE betegség, amely az angol leíró diagnózisból kirakott betűszó (*chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated temperatures*), amire a krónikus atípusos neutrophil dermatitis, lipodystrophia és láz jellemző, 2. Nakajo-Nishimura szindróma, 3. JMP szindróma (*joint contractures, muscle atrophy, panniculitis induced lipodystrophy*), ízületi kontraktúrával, izomatropfiával és panniculitis indukálta lipodystrophiával jár, 4. JASL szindróma (*japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy*) Japánban előforduló, lipodystrophiával társuló autoinflammatoros betegség.

KULCSSZAVAK autoinflammatoros betegség, proteaszóma, CANDLE-, JASL-, NNS, JMP- szindrómák

Bevezetés

A proteaszóma a sejten belüli legnagyobb kapacitású fehérjebontó rendszer, az ubikvitinmediált fehérje degradáció helyszíne. Az ubikvitinmediált fehérjedegradáció felfedezéséért, 2004-ben kémiai Nobel-díjat kapott Aaron Ciechanover, Avram Hershko és Irwin Rose. A proteaszóma az intracellulárisan károsodott, előregedett vagy a hibás felépítésű proteineket bontja. Legfontosabb alegysége a 4 heptamer gyűrűből álló, 700 kDa nagyságú 20S proteaszóma-mag, ami hengeres képződményként egy központi pórust vesz körül. A középső két gyűrűnél zajlik a proteolízis. A proteaszóma maghoz egy vagy két 19S szabályozó alegység csatlakozik. Intracellulárisan a fehérjék lebontása úgy történik, hogy a lebontandó fehérjék ubikvitinnel kötődnek és így jutnak el a proteaszómához. A szabályozó alegység a proteaszóma kapuja, amely a poliubikvitinált fehérjét felismeri és a proteolitikus folyamat számára hozzáférhetővé teszi (kitekeri és az ubikvitint leválasztja). A proteolízis során képződő oligopeptideket a citoplazma peptidázok bontják tovább (1).

Az immunproteaszóma módosított 20S alegységből áll. Három, citokin (IFN γ) által indukálható fehérjét tartalmaz. Jellemzősége, hogy a 19S helyett 11S regulációs alegység található benne, illetve ezek az immunproteaszómák az endoplazmás retikulum külső felszínéhez kapcsolódnak. Az

immunproteaszómák immun- és nem-immun-folyamatokat befolyásolnak. Az immunfeladatokhoz tartozik az antigénprezentáció, a T-sejt-proliferáció és citokintermelés szabályozása. Kiemelendő, hogy a β 1i-, β 2i-, β 5i-alegységeknek a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC-1) peptid ligandjainak előállításában, így a citotoxikus T-lymphocyták stimulálásában van szerepük. Nem-immun-funkció az oxidatív stressz elleni védekezés, a fehérjeaggregáció megelőzése, a tumor-sejt-növekedés befolyásolása és az izomremodelling. A haemopoeticus sejtekben nagyobb expresszivitást figyeltek meg. A mechanizmus ismerete újabb betegségek kórereditét tárta fel (1).

Patomechanizmus

A proteaszóma β 5i-alegységét kódoló proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) gén homozigóta mutációja a felelős a proteaszóma hiányos működéséért. A hiányos működése miatt az ubikvitinált és oxidált fehérjék felhalmozódnak. A felhalmozódás miatt a p38 MAP-kináz hiperaktivációja, illetve az interleukin-6 és az interferon- γ indukáló proteín-10 (IP-10) túlprodukciója alakul ki, és ez vezet a sejtek elpusztulásához, apoptózisához. A sejtet ért stressz, ami lehet például fertőzés vagy sugárzás, interferonválaszt indít el, valamint reaktív oxigén szabad gyökök, oxidált fehérjék képződéséhez ve-

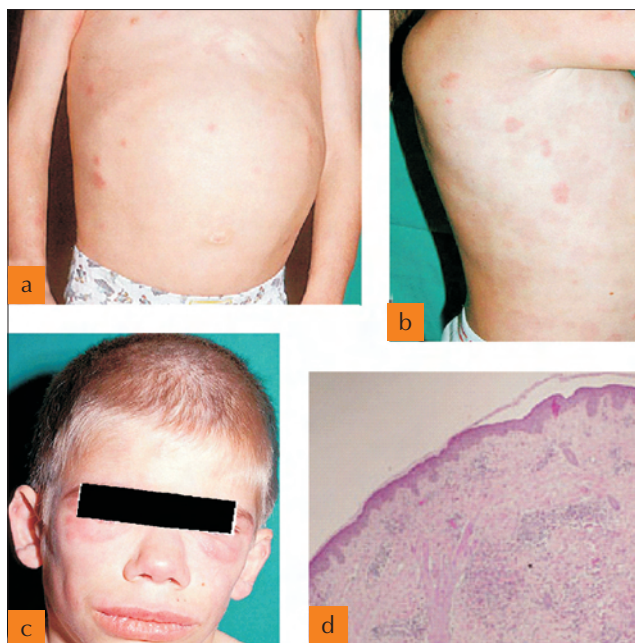
zet. A károsodott fehérje felhalmozódásra érzékenyebb sejtek közé az izom- és zsírsejtek tartoznak, ez magyarázza a jellegzetes tüneteket. Az IP-10 egy kemoattraktáns is, ami felelős a bőr sejt infiltrációjáért. A betegség fellángolása egy újabb, sejtet érintő stresszhatás miatt alakul ki. Oki terápia tehát az IFN-szignál blokkolása lenne (1, 4, 5).

CANDLE- (chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome) szindróma

A CANDLE-szindróma az angol leíró diagnózis rövidítése, ami krónikus, atípusos neutrophil dermatosissal, lipodystrophiával és lázzal jár. Nagyon ritka autoinflammatoros betegség. Az irodalomban körülbelül 60 esetről számoltak be eddig. Autoszomális recesszíven öröklődő betegség, láz, bőrléziók és egyéb gyulladásos belszervi eltérések jellemzik. Néhány eset bemutatásával érzékeltetnénk a nem könnyű diagnosztikus utat és a terápiás próbálkozásokat.

1. eset

8 éves fiú, akinél 1 hónapos korától lázat és bőrelváltozásokat észleltek. Általában naponta, reggelente jelentkező, 38,5 °C-nál magasabb láza volt, ami nemszteroid gyulladásgátlóra (NSAID) csak enyhén mérséklődött. Főként az arcán és a törzsén 1–5 cm-es gyűrűs, erythemaszerű, oedemás plakkok voltak láthatók, melyek purpurássá váltak, és néhány hét alatt hiperpigmentációval gyógyultak.



1. ábra: CANDLE szindróma jellegzetességei: elődomborodó has, plakkos bőrtünetek, vastag ajak, periorbitalis erythema, arcon zsírszövetcsökkenés, szövettanilag myeloid infiltrációnak imponáló kép (2, 3)

Ezenkívül a végtagokon, az interphalangealis ízületek felett is előfordultak. Minimális mozgásbeszűkülést és enyhe deformitást okoztak, de ízületi gyulladás nem volt. Hetente új bőrléziók jelentek meg, nyáron a tünetek enyhe fellángolása volt megfigyelhető. Állandó tünet volt a perzisztáló ajak- és szemhéjduzzanat, illetve az áll zsírszövetének csökkenése, visszatérő chondritis, progresszív fül- és ornyereg-deformitás. Visszatérő conjunctivitis és nodularis episcleritis szerepelt még az anamnézisében. Egy-egy alkalommal nem fertőzőes epididymitis és myositis, illetve háromszor aszeptikus meningitis miatt feküdt kórházban. 13 évesen testsúly és testmagasság percentilis értéke 10% alatti volt. Lipodystrophia volt megfigyelhető az arcon és a felső végtagokon. Jellegzetes volt a státusában az elődomborodó has (1a ábra), enyhe hepatosplenomegalia, generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodás. Intelligenciája és neurológiai fejlődése normális volt (2).

Laboratóriumi eredményeiből kiemelendő a hypochrom anaemia, emelkedett fehérvérsejt-, thrombocytaszám, gyorsult süllýedés, emelkedett CRP és intermittálóan enyhén magasabb májfunkciós értékek. Röntgenképe nem vagy csak minimális interphalangealis ízületi gyulladás volt észlelhető, a csontok ép szerkezetűek voltak. Ismételt bőrbiopsiák történtek, melyek perivascularis, interstitialis infiltrációt mutattak a dermis papillaris és reticularis rétegében, de subcutan zsírszövetet és septumokat nem érintett. A sejtek döntően mononukleáris sejtek voltak, olyan látszatot keltettek, mint az atípusos myeloid sejt vonal okozta infiltráció. Nagy mitotikus aktivitás mellett érett neutrophil, eosinophil sejtek, lymphocyták is előfordultak. Vasculitis nem volt, de néhány helyen endothelium duzzadtá vált. Az epidermis ép volt. Az immunhisztokémia myeloid vonalra jellemző elváltozásokat igazolt a CD3- és CD45R0-pozitív T-lymphocyták mellett. A csontvelő és nyirokcsomó reaktív elváltozást mutatott a biopsia során. Az agyi CT-vizsgálat bazális ganglion meszesedést írt le. Az ismert láz szindrómákra (MEFV, TRAPS, CINCA) jellemző genetikai eltérés nem volt kimutatható. Az alkalmazott kezelések igazán sikert nem hoztak, terápiás próbálkozások történtek NSAID-val, colchicinnel (2 mg/die), dapsonnal (100 mg/die) eredménytelenül, a prednisolonra (1 mg/kg/die) enyhe javulás mutatkozott, a methotrexat (10 mg/m²/hét) a láz és a bőrtünetek részleges javulását hozta. Az etanercept (0,4 mg/kg/hét) hatására a bőrtünetek exacerbációja következett be (2).

2. eset

10 éves leány, akinél 6 hónapos kora óta jelentkezték tünetek. Reggelente testhője 38,5 °C feletti volt, főként a törzsén jelentkezték visszatérő, anularis,



1. táblázat: A bemutatott négy CANDLE-szindrómás eset jellegzetességeinek összefoglalása (2)

	E1	E2	E3	E4
Tünetek				
korai kezdet	+	+	+	+
visszatérő láz	+	+	+	+
gyűrűszerű, lila plakkok	+	+	+	+
állandó lila szemhéjduzzanat	+	+	+	
perioralis oedema	+	+		
fül-, orr chondritis	+			
alacsony testsúly	+	+	+	+
alacsony testmagasság	+	+	+	+
lipodystrophia	+	+	+	+
elődomborodó has	+		+	
acanthosis nigricans / hirsutismus			+	
lymphadenomegalia	+			
hepatomegalia	+		+	+
splenomegalia	+		+	
ízületi fájdalom	+	+	+	
conjunctivitis / episcleritis nodularis	+	+		
epididymitis	+			
aszeptikus meningitis	+		+	
parotitis			+	
interstitialis tüdőbetegség			+	
nephritis			+	
otitis			+	
Leletek				
We, CRP-emelkedés	+	+	+	
hypochrom anaemia	+	+	+	+
thrombocytosis	+			+
GOT, GPT emelkedés	+	+	+	+
triglyceridaemia			+	+
bazális ganglionmeszesedés		+		

Rövidítések: E: eset, We: süllyedés, CRP: C-reaktív protein, GOT: aszpartát-aminotranszferáz, GPT: alanin-aminotranszferáz

felhányt szélű, erythemás plakkok, amelyek echymosist hátrahagyva gyógyultak. Az új és régi léziók együtt voltak jelen, krónikus bőrruptiót okozva. Jellegzetes volt az állandó, duzzadt, lilás szemhéja, vastag ajka és arcán a csökkent zsírszövet. Terápiaként alkalmazott NSAID és PUVA (psoralen és UV-A) eredménytelen volt, a prednisolon (1 mg/

kg/die) részleges, a methotrexat (0,3 mg/kg/hét) mérsékelt hatást mutatott (2).

3. és 4. eset

Az első két esethez hasonló tüneteket mutató testvérpár.

Mind a négy eset klinikai és laboratóriumi jellegzetességeit foglalja össze az 1. táblázat.

Összefoglalva, a CANDLE-szindrómában a tünetek újszülöttkortól fennállnak, de mindenképpen 1 éves kor előtt kezdődnek. Általában naponta jelentkezik, visszatérően, a NSAID-ra nem reagáló láz. Bőrön purpurás bőrkiütések vagy plakkok alakulnak ki (1b ábra). Jellegzetes, egyedi arcvonást kölcsönöznek a vastagabb ajkak, duzzadt lilásvörös szemhéjak és az arcot érintő zsírszövet csökkenése (1c ábra). Alacsony testmagasság és testsúly, a fejlődés késése figyelhető meg. Laboratóriumi értékekben krónikus vérszegénység, emelkedett májenzim-, akut fázis protein szintek, gyorsult süllyedés szerepel. Felkeltheti a gyanút a csecsemő periorbitalis oedemája, duzzadt ujjak vagy lábujjak jelenléte, hepatomegalia, csökkent izomtömeg és testzsír. Előfordul még kötőhártya-gyulladás, nodularis episcleritis, ízületi fájdalom arthritis nélkül, fül-, orr-chondritis, aszeptikus meningitis, szisztémás gyulladás, hypertrichosis, acanthosis nigricans, alopecia areata. Későbbi életkorban szívritmuszavar, dilatált szívizom alakul ki. Szövettanilag a dermisben interstitialis és perivascularis infiltráció látható, amelyet érett és éretlen neutrophilok, éretlen myeloid prekurzorok, aktivált macrophagok alkotnak vasculitis jelenléte nélkül (1d ábra). Autoszomális recesszív öröklődésű betegség, a proteaszómák alkotóit kódoló *PSMB8* génmutációk legtöbb esetben kimutathatóak. Az IFN-szignál regulációs zavara okozza a gyulladásos választ, hiszen a β -alegység $INF\gamma$ -t indukál. Nagy dózisú szteroidra reagálnak egyes tünetek (láz, bőrtünet, ízületi fájdalom), de leépítésére rebound hatás alakul ki. Methotrexattal kombinálva a szteroid dózisa csökkenthető. A $TNF\alpha$ inhibitor hatása részleges, olykor fellángolást okoz. Az anti-IL1 terápia nem segít a szteroidleépítésben. Az IL6 blokkolásra az anaemia és az akut fázis fehérvérjék normalizálódna, de bőrtünetekre hatástalan. A progresszív lipodystrophiára nem hat az immunszuppresszió. Biológiai terápiaként a tofacitinib (JAK-kináz inhibitor) jöhet szóba, ami IFN-szignál gátlásán át hat (2-4).

NNS (Nakajo-Nishimura syndrome)

Leíró szinonímák: „secondary hypertrophic osteoperiostosis with pernio”, „a syndrome with nodular



erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation”, „hereditary lipomuscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hypergammaglobulinemia”.

Nakajo 1939-ben és Nishimura 1950-ben írta le ezt a szindrómát. A közölt több mint 20 eset Japánból származik. Jelenleg 10 beteg él. Fiatal csecsemőkorban kezdődik pernioszerű bőrelváltozással és periodikus lázzal. Noduláris erythemaszerű exanthemák és a felső testfélen (arcon, felső végtagokon) általában progresszív lipomuscularis atrophia alakul ki. Jellemző a vékony arc, a hosszú, „bunkós” ujj, és az ízületi kontraktúra (2. ábra). Myositis, hepatosplenomegalia, bazális ganglionok meszesedése kíséri. Állandósultan emelkedett CRP, gyorsult süllýedés mellett hypergammaglobulinaemia mutatható ki. Autoantitestek nincsenek a betegség kezdetén, de titeremelkedés progressziót jelezhet (5, 6).

Szövettanilag fokális mononukleáris sejtinfiltráció látható vasculopathiával (5).

Autoszomális recesszív módon öröklődik. A proteaszóma $\beta 5i$ -alegységét kódoló *PSMB8* gén homozigóta mutációja (G201V mutáció) miatt a β -lemez szerkezete megváltozik, így csökken a proteaszóma aktivitása, és az ubikvitinált és oxidált fehérjék akkumulációja következik be. Heterozigóta formában azonban a kismértékű proteaszóma peptidáz aktivitás miatt nincs klinikai tünet. Érdekes összehasonlítás, hogy NNS-ben a proteaszóma $\beta 5i$ alegységét kódoló *PSMB8* G201V mutációja kimotripszin-, tripszin-, és kaspázszerű aktivitás csökkenést okoz és normál INF γ -szinttel jár. Míg JMP-ben a *PSMB8* T75M mutációja csak kimotripszin-szerű aktivitás csökkenést okoz, de az INF γ -szint emelkedett.



2. ábra: Nakajo–Nishimura-szindróma jellegzetességei: noduláris erythemaszerű exanthemák, vékony arc, hosszú, „bunkós” ujj és ízületi kontraktúra, pernio (5)

Terápiájában *per os* szteroid segíthet. Halálókként légzési és szívelégtelenség szerepel (5, 6).

JMP (joint contractures, muscle atrophy, panniculitis induced lipodystrophy)

Az NNS felnőttkori formája. Az irodalomban portugál és mexikói eseteket közöltek. Jellemző a sclerodermás bőr, az erythemás léziók, a generalizált vagy parciális lipomuscularis atrophia, az alacsony termet és a hepatosplenomegalia. Kiemelkedő a többi kórformában alig előforduló ízületi kontraktúra és a csak erre a betegségre jellemző görcsrohamok megjelenése. Nem kíséri láz és gyorsult süllýedés. Laboratóriumi leletek közül a microcytaer anaemia, hypergammaglobulinaemia a jelentős elváltozás (5, 6).

JASL (japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy)

Japánban, vérrokon házasságokban fordul elő ez a betegség. Korábban Nakajo-szindrómaszerű betegségnak nevezték. Általában 1 hónapos és 3 éves kor között jelentkezik a visszatérő magas láz ($>40^{\circ}\text{C}$) és testszerte a noduláris erythema. A magas láz háttérben infekció nem igazolható. Izomgyengeség, kézdeformitások és 6–12 éves korra kialakuló arcra, ujjakra és felső végtagok disztális részére lokalizálódó részleges lipodystrophia jellemzi (3. ábra). Bőrbioopsia a dermis masszív neutrophil és lymphocita infiltrációját mutatja. Laboratóriumi leletekben jelentősen emelkedett CRP-, IgG-, és IgA-szintek szerepelnek, autoantitestek (ANA, dsDNS, SS-A, SS-B és Jo-1) nem mutathatók ki (7).



3. ábra: JASL jellegzetességei: nodularis erythema, ujjdeformitás, lipodystrophia



A betegség hátterében a *PSMB8* homozigóta missense mutációja (G197V) szerepel, aminek a gyulladásban és a zsírsejt-differenciálódásban van fontos szerepe. JASL-betegségben a B-sejtekben megnövekszik a p38 foszforilációja, így az IL6-termelés. Azonban a p38-inhibitor alkalmazása nem teljesen szünteti meg a fokozott IL6-szintézist, ami arra utalhat, hogy van egy p38-tól független út is.

A kortikoszteroidok (10–15 mg/nap) a nodularis erythemát, a magas lázat és az akut fázis proteinekét csökkentik, de nem gátolják a lipodystrophia progresszióját, mivel a szteroidok nem hatnak a zsírsejt differenciálódás zavarára. A halál légzőszervi vagy szív problémák miatt következik be (7).

Összefoglalás

A bemutatott négy ritka, proteaszó-mához társult autoinflammatoros kórkép hátterében mutációk állnak. Attól függően, hogy hol van a mutáció pontos helye, változik a klinikai kép. A zsírsejtek érzékenyebbek ezen változásokra, ezért mind a négy kórképben kifejezett a lipodystrophia. Az NNS- és JASL-betegség csak Japánban fordult elő, míg a CANDLE- és a JMP-szindrómákat több országban is megfigyelték. A JASL-kór vérrokon szülők gyermekeiben fordul elő. A JMP-szindróma ki-

2. táblázat: Proteaszó-mához társult négy autoinflammatoros betegség jellegzetességei (6, 7)

	CANDLE	NNS	JMP	JASL
Nemzetiség	Spanyolország Izrael USA	Japán	Portugália Mexikó	Japán
Mutáció (PSMB8)	T75M C175X nem mutatható ki	G201V	T75M	G197V
Vérrokonosság	–	–/+	–	+
láz kezdete	1 hó–1 év	3 hó–8 év	–	1 hó–3 év
Pernio	–/ 1 hó?	2 hó–5 év	–	–
Parciális lipodystrophia	+	+ /+++	++	+
Kontraktúra	–	–/+++	+++	–
Izomerőcsökkenés	–	–/+	+	+
Microcytaer anaemia	+	–/+	++	–/+
Hepato-splenomegalia	+	–/+	+	–/+
Görcsroham	–	–	+	–

–: a tünet hiánya, +, ++, +++: a tünet erőssége

vételével csecsemő-kisdad kortól vannak tünetek. Lipodystrophia mindegyikben jelen van, illetve a visszatérő láz, bőrtünetek jellegzetesek. Az ízületi kontraktúra, görcsrohamok és a láz hiánya JMP-re jellemzőek, de JMP nem fordul elő gyermekkorban. A négy kórkép jellegzetességeit foglalja össze a 2. táblázat.

Summary

Proteasome-associated autoinflammatory diseases

Tiszlavicz LGy, et al, Department of Paediatrics, University of Szeged, Faculty of Medicine, Szeged

The proteasome-associated diseases form a new group of autoinflammatory diseases. The proteasome has the highest capacity in the intracellular protein degradation. The genetic disorders of the proteasome causes four distinct syndromes such as 1. CANDLE syndrome which is a chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy and elevated body temperature, 2. Nakajo-Nishimura syndrome, 3. JMP syndrome, characterised by joint contractures, muscle atrophy, panniculitis induced lipodystrophy and 4. JASL syndrome (Japanese autoinflammatory syndrome with lipodystrophy).

KEYWORDS autoinflammatory disease, proteasome, CANDLE-, JASL-, NNS, JMP-syndromes

Irodalom

- Mandl J, Machovich R. Orvosi patobiokémia Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2007.
- Torrelo A, Patel S, Colmenero I, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010; 62(3):489-495.
- Ramot Y, Czarnowicki T, Maly A, et al. Chronic Atypical Neutrophilic Dermatoses with Lipodystrophy and Elevated Temperature Syndrome: A Case Report. *Pediatric Dermatology* 2011; 28(5):538–541.
- Liu Y, Ramot Y, Torrelo A, et al. Mutations in Proteasome Subunit beta Type 8 Cause Chronic Atypical Neutrophilic Dermatoses With Lipodystrophy and Elevated Temperature With Evidence of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 64(3):895-907.



5. Arima K, Kinoshita A, Mishima H, et al. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the auto-inflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. PNAS 2011; 108(36):14914-14919.
6. Kanazawa N. Rare hereditary auto-inflammatory disorders: Towards an understanding of critical in vivo inflammatory pathways. J Dermatol Sci 2012; 66(3):183-9.
7. Kitamura A, Maekawa Y, Uehara H, et al. A mutation in the immuno-proteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. J Clin Invest 2011; 121(10):4150-4160.

Útravaló–tudnivaló

- Az autoinflammatoros betegségek egy új csoportját a proteaszómához társult betegségek alkotják.
- A proteaszóma a sejten belüli legnagyobb kapacitású fehérjebontó rendszer, melynek genetikai hibája négy kórkép (CANDLE, NNS, JMP, JASL) kialakulásáért felelős.
- A visszatérő láz mellett jelentkező purpurák/plakkok, a vastagabb ajkak, a duzzadt lilásvörös szemhéjak és az arcot érintő zsírszövet csökkenése esetén gondoljunk CANDLE szindrómára.

Tesztkérdések

1. Mi nem jellemző CANDLE szindrómára?

- a) naponta jelentkező, NSAID-ra nem reagáló láz
- b) ízületi kontraktúra
- c) purpurás plakkok
- d) vastagabb ajkak, duzzadt lilásvörös szemhéj, arcon zsírszövet-csökkenés
- e) krónikus anaemia

2. Melyik betegségre jellemző a pernioszerű bőrelváltozás?

- a) NBL
- b) CANDLE
- c) NNS
- d) JASL
- e) MBL

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

Tallózó

A diétás intervenciók hatásossága az eosinophil oesophagitis hisztológiai remissziójának indukálására: szisztematikus összefoglaló és metaanalízis

Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis

Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al: Gastroenterology. 2014 Jun;146(7):1639-48. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.006.

Kovács Márta dr.

Az eosinophil oesophagitis (EoE) krónikus, immunmediált betegség, melyet a nyelőcső-diszfunkció klinikai tünetei és az eosinophil túlsúlyú hisztológiai gyulladás jellemez. Becsült előfordulási gyakorisága 40–56,7 eset/100 000 lakos Észak-Amerikában és Európában. A gyógyszeres kezelés mellett hatékony gyógymód az eliminációs diéta.

Az EoE-ben szenvedő betegek kezelésében különböző diétás intervenciókat alkalmaznak. Ezen szisztematikus irodalmi összefoglaló a különböző diétás interven-

ciók hatásosságát értékelte a hisztológiai remisszió indukálásában (gyulladásos sejtek csökkenése, <15 eosinophil sejt/látótér) EoE-ben szenvedő gyermek és felnőtt betegekben. A kezelésben aminosav alapú tápszert, az allergiateszt eredményén alapuló direkt étel eliminációt valamint empirikusan 6 féle étel eliminálását (Six-Food Elimination Diet, SPED: tehéntejfehérje, szója, tojás, búza, földimogyoró/dió, tenger gyümölcsei) alkalmazták. Összesen 1317 EoE-ben szenvedő beteg (1128 gyermek és 189 felnőtt) folytatott különböző diétás kezelést. Az elementális diéta az esetek 90,8%-ában, a SPED 72,1%-ban és az allergiateszt eredményén alapuló direkt ételelimináció az esetek 45,5%-ában bizonyult hatásosnak. A kiegészítő stratégiákat (tehéntejfehérje elimináció, gluténmentes diéta és 4 féle étel eliminációja: tehéntejfehérje, tojás, szója, búza) szintén kiértékeltek. Ezek 68,6, 58,7 illetve 53,4%-ban eredményeztek hisztológiai remissziót. A felnőttek és a gyermekek vonatkozásában nem volt szignifikáns a különbség a hisztológiai remisszió arányában a diétás intervenciókat követően (az összes diétás intervenció vonatkozásában: 67,2% vs. 63,3%). A diétás intervenciók hatásosnak bizonyultak a hisztológiai remisszió elérésében az EoE-ben szenvedő betegekben. A leghatásosabb az elementális diéta és SPED volt, mely a betegek 90,8 illetve 72,1%-ában eredményezett hisztológiai remissziót.



A rejtőzködő betegség: pulmonalis hypertensio gyermekkorban

Katona Márta dr., Rácz Katalin dr.

Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum, Szegedi Tudományegyetem
(Igazgató: Dr. Bereczki Csaba)

LEVELEZÉSI CÍM:

Katona Márta dr.

6720 Szeged Korányi fasor 14-15.

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

ÖSSZEFOGLALÁS A pulmonalis hypertensio nagyon ritkán előforduló betegség, de gyermekkorban is számolni kell vele. Ha a diagnózis felállítása késedelmes, akkor az egyébként is rossz prognózis tovább romlik. Bizonytalan eredetű fáradékonyság, collapsus esetén gyermekkardiológiai vizsgálatra kell irányítani a beteget. Az endotelin antagonistá terápia új perspektívát nyitott a pulmonalis hypertensióban szenvedő betegek életkilátásaiban, az életminőség javul, és a hirtelen halál is megelőzhető.

KULCSSZAVAK pulmonalis hypertensio, collapsus, endotelin, szelektív pulmonalis vazodilatátor

Bevezetés

Gyermekekben a *pulmonalis artériás hypertensio* (PAH), amelynek irreverzibilis formája az ún. *Eisenmenger-szindróma*, elsősorban a bal-jobb shunttel járó congenitalis vitiumok (CV) következtében alakul ki. Az elmúlt években a PAH incidenciája csökkent, amely főként annak köszönhető, hogy a teljes korrekciós szívműtétet egyre fiatalabb életkorban végzik el (9). A pulmonalis hypertensio ritka, de igen súlyos, rendkívül rossz prognózisú formája a gyermekekben is előforduló *idiopathiás pulmonalis artériás hypertensio* (IPAH). Néhány évtizeddel ezelőtt az IPAH prognózisa rosszabbnak számított, mint a malignus hematoonkológiai betegségeké: a korábban alkalmazott terápia mellett ugyanis az átlagos túlélés mindössze 2,8 év volt. Az IPAH etiológiája nem teljesen tisztázott, patomechanizmusa komplex: a tüdőarteriolák vazokonstriktiója, a vascularis simaizomzat proliferációja, kötőszöveti rostok felgyülemkedése az érfalban, a légúti infekciók kapcsán felszabaduló és a vascularis simaizom működését befolyásoló citoki-

nek, valamint egyéb, még kevésbé ismert genetikai tényezők is szerepet játszanak az IPAH kialakulásában (15, 18). Egyre több adat szól amellett, hogy a pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) emelkedésében az endotelin a vezető patogén mediátor, amely a tüdőerekben az ún. remodelling kialakulását eredményezi (4). A betegekben progresszív jobbszívfél-elégtelenség alakul ki, és ez vezet korai halálukhoz.

Ha az átlagos kisvérköri nyomás (mPAP) nyugalomban meghaladja a 25 Hgmm-t – a definíció sze-

1. táblázat: A pulmonalis hypertensio etiológiai tényezői

Artériás pulmonalis hypertensio	- Bal-jobb shunttel járó congenitalis vitiumok - Balszívfél-kiáramlási obstrukcióval járó congenitalis vitiumok - Kevert shunttel járó congenitalis vitium - Idiopathiás (IPAH) - Familiáris - Újszülöttkori perzisztáló pulmonalis hypertensio
Vénás pulmonalis hypertensio	- Balszívfél-beáramlási obstrukció - Systemopulmonalis shunt - Hypoxiás eredetű - Súlyos cyanosissal járó komplex congenitalis vitium
Pulmonalis betegség	- Bronchopulmonalis dysplasia - Mucoviscidosis - Primer pulmonalis hypertensio - Autoimmun betegség (vasculitis) - Krónikus tüdőbetegség - Tüdőembolisatio (ventriculoatrialis shunt)
Egyéb	- Portalis hypertensio - Kollagénbetegségek - Infekció (ARDS, HIV) - Gyógyszerek (anorexiagének)



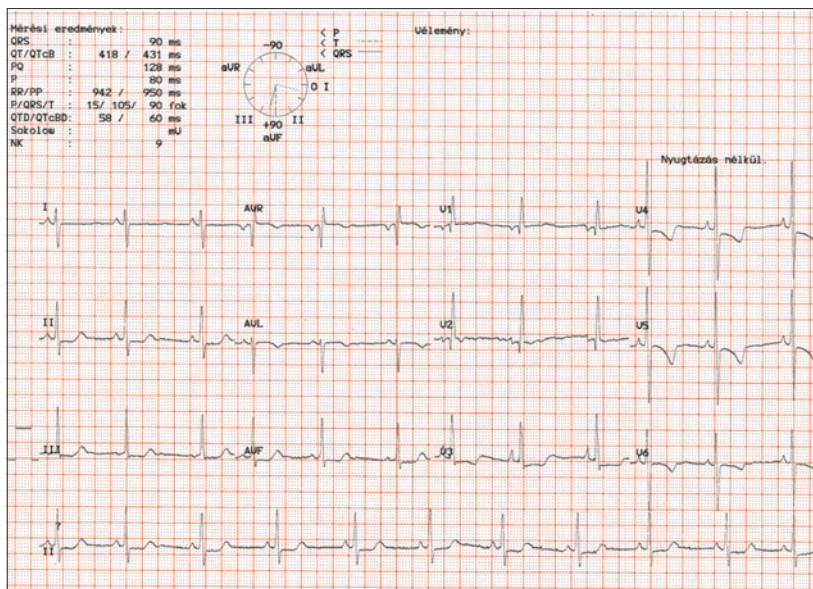
rint – pulmonalis hypertenzióról beszélünk. PAH előfordulhat pulmonalis betegségekben, illetve bizonyos autoimmun kórképekben is (1. táblázat), a fiú/leány arány: 1:1,7. A tünetek fokozatosan alakulnak ki, kezdetben nem jellegzetesek, sok egyéb betegségben is előfordulhatnak. Terhelésre jelentkező fáradékonyság, köhécseles, collapsus, systolés szívzörej a pulmonalis és tricuspidalis billentyűk felett, ékelt II. szívhang, intenzív praecordialis pulzáció, palpitatio, jobbszívfél-elégtelenség, hepatomegalia, arrhythmia és nemritkán hirtelen halál (2. táblázat) (1, 3, 11). A diagnózis felállításában a gondosan felvett anamnézis, az alapos fizikális és radiológiai vizsgálat mellett nagy jelentősége van a Doppler-echokardiográfiának, azonban a betegek az invazív hemodinamikai vizsgálatot sem kerülhetik el. Jobbszívfél-katéterezéssel meg kell mérni a kisvérköri nyomást, ki kell számítani a PVR-t, és el kell végezni az ún. vazoreaktivitási tesztet is (az arteria pulmonalis nyomás, illetve a PVR mérése inhalációs nitrogén-monoxid (NO) adása előtt, és 10 perccel a belélegeztetés után), amellyel megállapítható, hogy a beteg kisvérköri nyomása, illetve a PVR csökken (responder) vagy változatlan marad (non-responder) NO-belélegeztetésre (14). A PAH és az IPAH kezelésében a néhány éve bevezetett endotelin antagonisták szelektív pulmonalis vazodilatátor (Bosentan) gyökeres változást eredményezett, lényegesen javult mind a betegek életminősége, mind pedig a betegség prognózisa (2, 5, 10, 16).

2. táblázat: A pulmonalis hypertensio vizsgálómódszerei

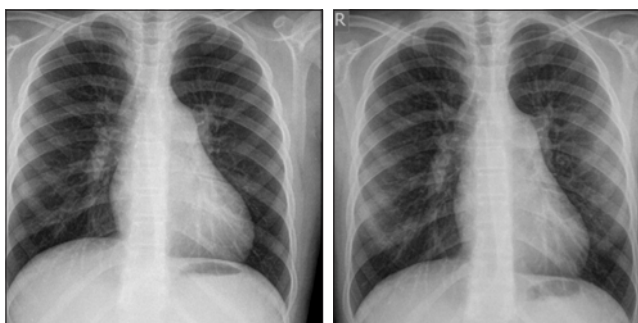
Fizikális vizsgálat
Sav-bázis, pO ₂
Oxigénszaturáció
Mellkasröntgen
EKG
Doppler-echokardiográfia
Vérnyomásmérés
6 perces sétateszt
Laboratóriumi vizsgálatok (autoimmun panel, BNP stb.)
Szívkatéterezés
■ kisvérköri nyomásmérés
■ vazoreaktivitási teszt
■ angiokardiográfia
Mellkasi CT
MRI
Biopsia (szív, tüdő)
Kórszövettani vizsgálat
Tüdőszcintigráfia
Genetikai vizsgálat

Esetismertetés

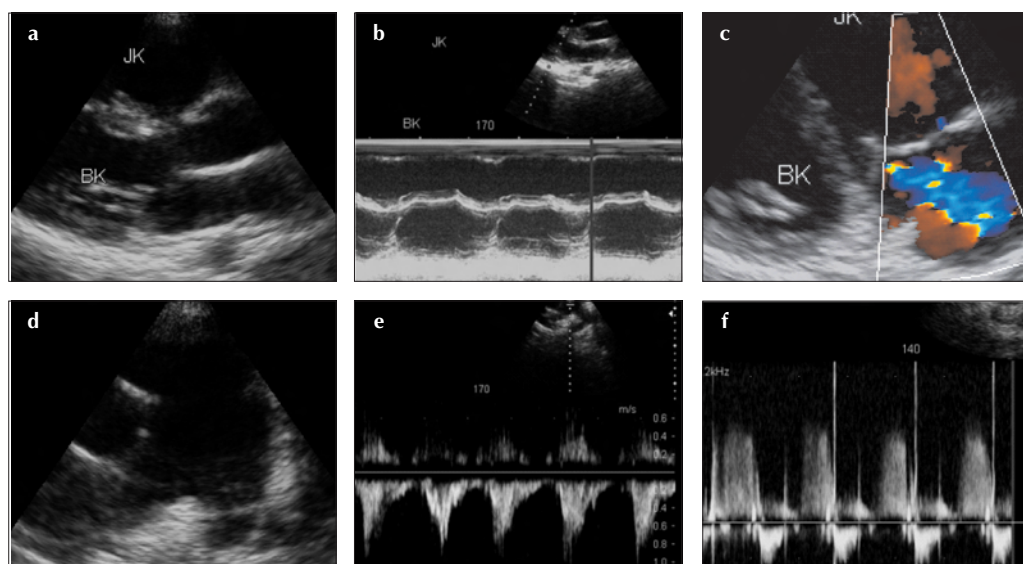
Klinikánkra egy 9,5 éves leányt utaltak gyermek-kardiológiai vizsgálat céljából, akinek anamnézisében ismételten előforduló collapsus és terhelésre jelentkező fáradékonyság szerepelt. Panaszai 1 évvel korábban kezdődtek, asztalitenisz-edzésen rosszul lett, szédülni kezdett, enyhe hányingere volt, majd eszméletvesztés alakult ki, amely vizes borogatásra szűnt. Ezt követően neurológiai vizsgálat, EEG és szemészeti vizsgálat történt, amely negatív volt. A laboratóriumi vizsgálatokban sem mutatkozott kóros eltérés. Panaszainak hátterében akkor vegetatív dystoniát vélelmeztek. Következő collapsusa néhány hónap múlva jelentkezett, egy rövid futás után. Akkor ezt annak tulajdonították, hogy a sportolás előtt nem evett és ivott semmit. Néhány hét múlva újabb collapsus történt, reggel, ébredés után. Előző este láza volt, amely reggelre elmúlt. Ezen tünetek mellett egyre fokozódó fáradékonyságról panaszkodott, amely jellemzően terheléskor jelentkezett, és a terhelés megszűnte után fokozatosan enyhült. A családi anamnézisben egy hypertoniás nagymama és egy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő nagypapa szerepelt. Felvételekor a fizikális vizsgálat során a mellkasfalán intenzív praecordialis pulzáció volt tapintható, a szív felett a bal parasternalis II-III. bordaközben 2/6-os systolés ejekciós zörej és a pulmonalis felett a bal 2. bordaközben ékelt szívhang volt hallható. Az EKG-n jobb deviatio, inkomplett jobbszár-blokk, jobb pitvari terhelés és jobbkamra-hypertrophia volt látható, mérsékelt repolarizációs zavarral (1. ábra), ami ebben az életkorban kórosnak tekintendő. A mellkasfelvételen a pulmonalis ív elődomborodása volt látható, és a tüdő érrajzatában centropereferiális discrepantia látszódott (2. ábra). A Doppler-echocardiographiás vizsgálat kifejezett jobb kamrai terhelést, megnagyobbodott jobb kamrát, széles arteria pulmonalist, kóros pulmonalis áramlási görbét és holosystolés tricuspidalis insufficienciát igazolt (3. ábra). Az interventricularis septum mozgása kóros volt, systolában a bal kamra felé bedomborodott (ún. D jel). A tricuspidalis billentyű mozgása kóros volt (tricuspid annular plane excursion – TAPSE – csökkent). Pulzatilis Dopplerrel az arteria pulmonalisban kóros systolés időintervallumok voltak mérhetőek. Folyamatos hullámú Dopplerrel a holosystolés tricuspidalis insufficiencia mértékéből számított kisvérköri nyomás kb. 90 Hgmm-nek felelt meg. Bal-jobb shunttal járó, illetve egyéb CV kizárható volt, illetve egyéb organikus kardiológiai betegség sem volt kimutatható. Sem pulmonalis parenchymabetegség, sem pedig autoimmun betegség nem volt igazolható (ANA, ANCA negatív, C3 és C4 normális). Pulmonalis hypertensio diagnózisa került felállításra (NYHA II-III. stádium),



1. ábra: Az EKG-n jobb deviatio, inkomplett jobbszár-blokk, jobbkamra-hypertrophia és repolarizációs zavar látható



2. ábra: Bal oldali kép: S.N. mellkasfelvétele a diagnózis felállításakor. Prominens pulmonalis ív, mérsékelt cardiomegalia. Jobb oldali kép: mellkasfelvétel 1 évvel a bosentan bevezetése után. Prominens pulmonalis ív változatlan, cardiomegalia kissé csökkent



3. ábra: Doppler-echokardiográfiás vizsgálat pulmonalis hypertenziót igazolt: jobbkamra-hypertrophia (a, b), holosystolés tricuspidalis insufficiencia (c), széles arteria pulmonalis (d), kóros arteria pulmonalis áramlási görbe (e), pulmonalis insufficiencia (f)

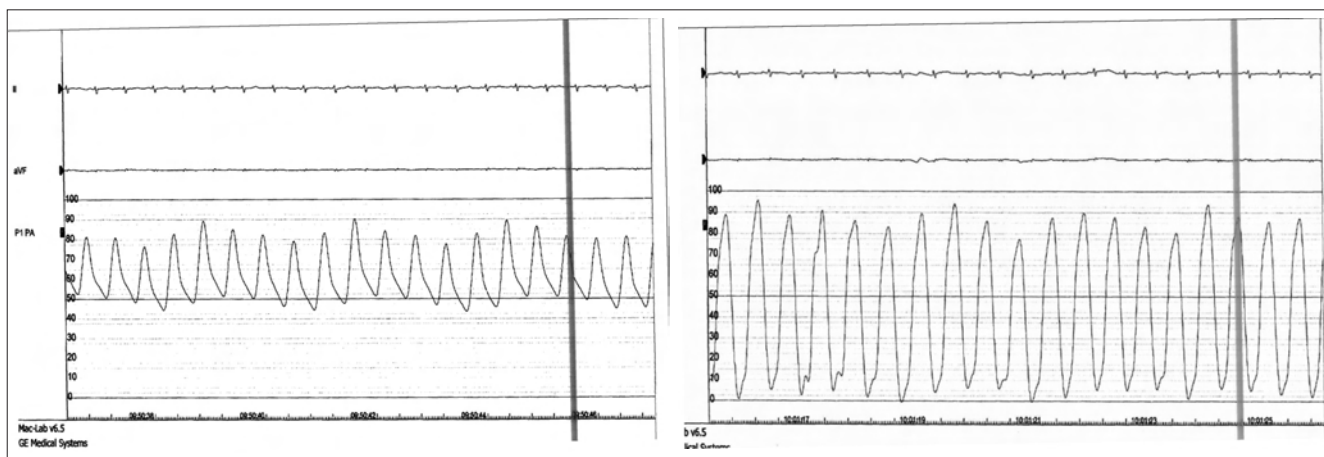
ezért per os diuretikum és kalcium-antagonista kezelést indítottunk, és rövid határidőn belül szívkatéteres vizsgálatra előjegyeztük.

Panaszai már néhány héttel az alkalmazott furosemid és felodipine kezelés elkezdése után valamelyest mérséklődtek. A hemodinamikai vizsgálat során jelentősen emelkedett szisztémás kisvérköri nyomás volt igazolható, 90–100 Hgmm (4. ábra). Elvégeztük a vazoreaktivitási tesztet, az NO-belélegeztetés előtt és után mért kisvérköri nyomásértékek változása alapján a beteg respondernek bizonyult, ezért folytattuk a kezelést kalciumantagonistával és a diuretikummal. Az OEP és GYEMSZI engedély beszerzése után endotelinantagonista *bosentan* kezelést indítottunk (Tracleer 2-szer 62,5 mg), amelyet a beteg kezdettől fogva jól tolerált, mellékhatást nem észleltünk. Havonta tör-

tént vérvétel, ellenőriztük a májfunkcióját és véréképét, amelyben kóros eltérést nem észleltünk. Kb. 1/2 évvel a terápia bevezetése után panaszai jelentősen csökkentek, erőnléte javult, ájulás nem fordult elő, a 6 perces sétateszt során lényegesen nagyobb távolságot tudott megtenni, és fáradékony-sága csökkent. Egy évvel a bosentan kezelés elindítása után állapota a WHO besorolás alapján NYHA I. stádiumnak felelt meg. Ájulás azóta nem fordult elő, a megerőltető fizikai terhelést kerüli. A szülő figyelmét nyomatékosan felhívtuk, hogy gyermekének korai és megfelelő egészségügyi felvilágosítás szükséges egy esetleges nem kívánt terhesség megelőzése érdekében, ugyanis a gyógyszer szedése mellett szigorúan kontraindikált a graviditas. Fogamzó-korban lévő leányoknál, nőknél rendszeresen kell terhességi tesztet végezni.

Megbeszélés

Betegünk esetében a diagnózis felállításában kb. 1 éves késlekedés történt, mivel kezdetben a panaszait vegetatív dystóniának véleményezték. Ennek oka részben az, hogy az IPAH



4. ábra: Szívkatéteres vizsgálat során regisztrált nyomásgörbe: pulmonalis hypertensio. Arteria pulmonalis nyomás 90/50 Hgmm, jobb kamra-nyomás 90/0-10 Hgmm

előfordulása rendkívül ritka, részben pedig az, hogy a tünetek nem specifikusak. Levonva a tanulságot az ismertett esetünkből, terhelésre bekövetkező collapsus gyermekkorban is minden esetben gyermekkardiológiai vizsgálatot indokol. Az EKG-n ki kell zárni esetleges hosszú QT szindróma fennállását, illetve Doppler-echokardiográfiás vizsgálatot kell végezni, amellyel a congenitalis vitium kizárható (balszívél-obstrukció, bal-jobb shunttel járó CV) és a pulmonalis hypertensio felismerhető (6, 7, 13, 17). A betegek életmódjára vonatkozó tanácsok nagyon fontosak nemcsak a szülők, hanem a házi-gyermekorvosok és a tanárok részére is. A hirtelen halál megelőzése céljából nyomtatékosan fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a gyermek nem vehet részt élsportban, nem végezhet megerőltető fizikai terhelést és nem szabad futnia. A légúti infekciók fokozott veszélyt jelentenek a pulmonalis hypertensióban szenvedő gyermekek számára, bármilyen eredetűek azok, ezért, ha lehetséges, vakcináció javasolt számukra prevenció céljából.

Bár az IPAH rendkívül ritka betegség, előfordulásával gyermekkorban is számolni kell. Ismétlődő ájulások, terhelésre jelentkező fáradékonyság esetén gondoljunk rá. A diagnózis felállítása elhúzódhat, mert a nem specifikus tünetek kezdetben más irányba, gyakrabban előforduló betegségekre, állapokra terelhetik a figyelmet. Ha a collapsus hátterében neurológiai betegség nem igazolható, és a beteg fáradékonyságról panaszodik, kardiológiai kivizsgálás indokolt. Minél később derül ki az emelkedett kisvérköri nyomás, annál előrehaladottabb a folyamat, és annál kevésbé várható, hogy a progressziót farmakológiai úton sikerül megállítani, illetve a hirtelen halált elkerülni.

A kisvérköri nyomás mérésére a Doppler-echokardiográfiás vizsgálat megfelelő módszer, de a PVR pontos meghatározására és a vazoreaktivitás megítélésére a szívkatéteres vizsgálat nem mellőz-

hető. A kardiológiai vizsgálat során szembetűnő az EKG-n látható jobbszívél-terhelés, jobbkamra-hypertrophia, jobb pitvari terhelés (13), a mellkasfelvételen a prominens arteria pulmonalis, valamint az ultrahanggal igazolt holosystolés tricuspidalis insufficiencia, Dopplerrel a Bernoulli-elv alapján ebből számított emelkedett kisvérköri nyomás, amelynek hátterében CV nem igazolható, csökkent a TAPSE (3. táblázat) (17).

3. táblázat: Doppler-echokardiográfiás eltérések pulmonalis hypertensióban

2D/ECHO	- Jobbkamra-hypertrophia - Jobb kamra diastolés terhelés - Jobb pitvari megnagyobbodás - Széles, kitágult arteria pulmonalis - TAPSE kóros
CW Doppler	- Artériás kisvérköri nyomás - tricuspidalis insufficiencia jet + jobb pitvari nyomás - Pulmonalis insufficiencia - Diastolés kisvérköri nyomás
Pulzatilis Doppler	Systolés és diastolés időintervallumok

Az IPAH kezelésében a vízajtó, illetve kalcium-antagonista szerek lényeges javulást nem eredményeztek, míg az újabban alkalmazott szelektív pulmonalis vazodilatátorok új perspektívát nyitottak a korábban rendkívül rossz prognózisú betegség életkilátásaiban (2, 8, 10). Az orális kettős ET_A/ET_B receptor antagonistá bosentan kedvező hatása PAH-ban és IPAH-ban szenvedő betegek esetében abban áll, hogy javítja a csökkent terhelhetőséget, javítja a klinikai állapot besorolást (NYHA osztályozás), javítja a hemodinamikát és késlelteti a klinikai állapotromlást, jelentősen javítja a túlélést, és megelőzhető, illetve késleltethető az esetleges szív-tüdő transzplantáció (2, 5, 12).



A bosentan bevezetésével oki terápiát tudunk alkalmazni, amelynek indikációját kizárólag gyermekkardiológiai centrumban lehet felállítani. Az IPAH bosentan kezelése 12 éves kor feletti gyermekekben engedélyezett, 12 éves kor alatt kizárólag erre a célra beszerzett engedély alapján, minden esetben előzetes hemodinamikai vizsgálat után.

Irodalmi adatok, és saját tapasztalataink alapján is a bosentan biztonságos gyógyszer, de kizárólag csak nagyon szigorú indikáció alapján és rendszeres ellenőrzés mellett adható. A májfunkció szoros kontrollja indokolt, mert tartósan alkalmazva SGOT, SGPT emelkedést okozhat. Potenciális mellékhatásai között előfordulhat perifériás oedema, hypotensio, emelkedett aminoszteráz, fáradékonyság, csökkent oxigénszaturáció, homályos látás, szédülés, súlygyarapodás és az embrionális életben teratogenitás is. Megfelelő ellenőrzés esetén azonban az egészséget károsító mellékhatások megelőzhetők és a betegek életminősége jelentősen javul (5, 7, 8).

Az endotelin antagonistá terápia ellenére is bekövetkezhet állapotromlás, ilyen esetekben további lehetőség a foszfodiészteráz-5-gátló kezelés (Sildenafil), ill. prosztaciklinanalógok subcutan, illetve iv. alkalmazása (Trepostinil). További progresszió esetén sebészeti beavatkozások, pitvari sövényen septectomia, szív-tüdő, illetve tüdőtranszplantáció jöhetnek szóba (4. táblázat) (12, 19).

4. táblázat: A pulmonalis hypertensio kezelése csecsemő- és gyermekkorban

Endotelinreceptor-antagonista (bosentan)
Foszfodiészteráz-5-gátló (Sildenafil)
Diuretikum (inhalatív is)
Kalciumantagonista (nifedipin, felodipin)
ACE-gátló (enalapril, captopril)
Alfa-blokkoló (Hydralazin, Hibernal)
Nitritek (Nitrolingual, Nitroprussid-Na stb.)
Prosztanoidok (Epoprostenol, Trepostinil)
Phlebotomia (Hb >180 g/l)
Antikoaguláns
Thrombocytáaggregáció-gátlás
Atrioseptostomia
Thromboendarterectomia
Szív-tüdő transzplantáció
Génterápia
Angiogenesisgátlás (VEGF-inhibitor)
Elasztázgátlás (monocrotaline)

Summary

A hiding disease: pulmonary hypertension in children

Márta Katona, Katalin Rácz; Department of Pediatrics, University of Szeged, Hungary

The incidence of pulmonary hypertension is very low, but it occurs in childhood as well. If there is a delay in establishing the diagnosis, the originally poor prognosis could deteriorate further. In case of breathlessness and collapse of unknown origin, the child should be sent for pediatric cardiologic examination. The introduction of the endothelin-antagonist therapy has resulted in new perspectives in the outcome of patients suffering from pulmonary hypertension, the quality of life is improving and sudden cardiac death can be prevented.

KEYWORDS pulmonary hypertension, fainting, endothelin, selective pulmonary vasodilator

Irodalom

1. Barst RJ: Diagnosis and treatment of pulmonary artery hypertension. Curr Opin Pediatr, 1996; 8(5):512-519.
2. Barst RJ, Ivy D, Dingesmanse J, et al: Pharmacokinetics, safety and efficacy of Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther, 2003, 73:372-82.
3. Bartz P, Berger S: Pulmonary hypertension. In: Echocardiography in Pediatric and Adult Congenital Heart Disease, Eds: Eiden, B.W. et al., Lippincott, Philadelphia, 2010, pp. 368-374.
4. Beghetti M, Black SM, Fineman JR: Endothelin-1 in Congenital Heart Disease. Pediatr Res 2005, 57:16R-20R.
5. Beghetti M: Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Curr Vasc Pharmacol, 2009, 7(2):225-33 (Review).
6. Fasnacht MS, et al: The Swiss registry for pulmonary hypertension: the pediatric experience. Swiss Med Wkly 2007, 137:510.
7. Galié N, et al: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension .
8. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2004, 25(24):2243-2278.
8. Hawkins A, Tulloh, R: Treatment of pediatric pulmonary hypertension. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5:509-524.
9. Heinrich F: Pulmonalis hypertonia és obstructív tüdőmegbetegedések. In: Szívűtött gyermekek és fiatalok, Eds: Schmaltz AA et al. Golden Book Kiadó, Budapest, 1997, pp. 53-60.



10. Ivy DD, et al: Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. Am J Cardiol, 2010, 106(9):1332-8.
11. Ivy DD, et al: Pediatric pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2013; 62(25S):D117-26.
12. Kirkby S, Hayes D Jr.: Pediatric lung transplantation: indications and outcomes. J Thorac Dis, 2014; 6(8):1024-31.
13. Lau KC, et al: Utility of electrocardiogram in the assessment and monitoring of pulmonary hypertension (idiopathic or secondary to pulmonary developmental abnormalities) in patients < 18 years of age. Am J Cardiol, 2014; 114(2): 294-9.
14. Limshuwan A, Khowsathit, P: Assessment of pulmonary vaso-reactivity in children with pulmonary hypertension. Curr Opin Pediatr, 2009; 21(5):594-9.
15. Rabinovitch M: Pathophysiology of Pulmonary Hypertension. In: Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, Eds: Allen HD, et al. Lippincott, Philadelphia, 2008, pp. 1322.
16. Rosenzweig EB, et al: Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2005, 46(4): 697-704.
17. Snider R, Serwer GA: Methods Obtaining Quantitative Information From the Echocardiographic Examination Quantitative Doppler Echocardiography. In: Echocardiography in Pediatric Heart Disease, Eds: Snider, R. et al, Mosby, St. Louis, 1990), pp. 98-108.
18. Tulloh R: Etiology, diagnosis, and pharmacologic treatment of pediatric pulmonary hypertension. Paediatr Drugs, 2009; 11(2):115-28.
19. Yang Si, et al: Effects of inhaled iloprost on congenital heart disease with Eisenmenger syndrome. Pediatr Cardiol, 2012; 33(5):744-8.

Útravaló–tudnivaló

- Terhelésre bekövetkező fáradékonyság, collapsus esetén kérjünk kardiológiai vizsgálatot, mert a tünetek hátterében pulmonalis hypertensio is állhat.
- Doppler-echokardiográfiával nemcsak igazolható/kizárható strukturális szívbetegség fennállása, hanem a kisvérköri nyomás is meghatározható.
- További kivizsgálás céljából gyermekkardiológiai centrumba kell utalni a beteget, ahol hemodinamiai vizsgálat alapján szelektív pulmonalis vazodilatátor terápia indikálható, amely a prognózist jelentősen javítja.

Tesztkérdések

1. A pulmonalis hypertenzióra jellemző tünetek, kivéve:

- a) Fáradékonyság
- b) Collapsus
- c) Anaemia
- d) Ékelt II. szívhang a pulmonalis felett
- e) Jobbszívfél-elégtelenség

2. Az alábbi szerek közül melyik szelektív pulmonalis vazodilatátor?

- a) Sildenafil
- b) Bosentan
- c) Felodipin
- d) Nitrolingual
- e) Hydralazin

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!

Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft. felkérésére írt közlemény.



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

Laphámsejtes carcinoma 10 éves elhízott gyermekben

**Harangi Ferenc dr.¹, Világos Eszter dr.¹, Fathi Khaled dr.¹,
Cifra János dr.², Rippl Ilona dr.¹, Tóth Gergely dr.¹**

¹ Tolna Megyei Balassa János Kórház, Gyermekosztály (Igazgató: Muth Lajos dr.)

² Tolna Megyei Balassa János Kórház, Patológiai Osztály (Igazgató: Muth Lajos dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Harangi Ferenc dr.

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

E-posta: harangi.ferenc@tmkormhaz.hu

ÖSSZEFOGLALÁS A laphámsejtes carcinoma (LSK) az epidermis malignus tumora, mely csak ritkán fordul elő gyermekben. Általában napnak kitett bőrterületen, trauma, égés vagy krónikus gyulladás okozta károsodás következtében, valamilyen predisponáló tényező vagy megbetegedés talaján fejlődik ki (xeroderma pigmentosum, dystrophiás típusú epidermolysis bullosa, humán papillomavírus infekció – különösen immunszupprimált, szervtranszplantáción, kemo-terápián, radioterápián átesett egyénben). A LSK 2-3 hónap alatt alakult ki a 10 éves elhízott gyermek nyakán, akinél az évek óta észlelhető acanthosis nigricans (AN) mellett, a malignus tumoral egy időben jelentős hyperinsulinaemiát is kimutattak. A tumor műtéti eltávolítása után, szénhidrát-szegény diéta mellett, fokozatos testsúly és inzulinszint csökkenést, valamint az AN-ra jellemző hiperpigmentáció mérséklődését észlelték. A bemutatott elhízott beteg esete kapcsán felvethető és mérlegelhető, a gyermekkorban ritkaságnak számító LSK kialakulásában az inzulin vagy az inzulin-szerű növekedési faktor és más mediátorok (epidermalis növekedési faktor receptor vagy fibroblastnövekedési faktor receptor) epidermalis sejt propagációt kiváltó szerepe.

Kulcsszavak: laphámsejtes carcinoma, elhízás, acanthosis nigricans, hyperinsulinaemia

A non-melanomás bőrrák (a bazálsejtes és a laphámsejtes carcinoma) incidenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat, Ausztráliában diagnosztizálják a legnagyobb gyakorisággal, általában az 50 évesnél idősebbek körében (1). Christenson és mtsai (2) a 40 évnél fiatalabb korosztályban is a bazálsejtes és a laphámsejtes carcinoma (LSK) incidenciájának szignifikánsan emelkedő tendenciáját figyelték meg. Gyermekkori előfordulása nagyon ritka, elsősorban bizonyos predispozíció kapcsán (xeroderma pigmentosum, albinizmus, immunszupprimált állapot stb.) alakul ki, de predisponáló tényező nélküli esetekről is beszámoltak (3-7). Általában napnak kitett területen (fej, nyak, ajak, fül, kéz, hát, alkar), károsított bőrfelületen jelentkezik. Prognózisa nagyon változó, ritkán képez metastasist, a legtöbb esetben a tumor komplett műtéti eltávolítása képezi a terápia lényegét (8).

Esetismertetésünkben 10 éves elhízott, acanthosis nigricans (AN) jellegzetes tüneteivel rendelkező gyermeket mutatunk be, akit a nyakának bal oldalán relatíve gyorsan növekvő tumor eltávolítása céljából vettünk fel az osztályunkra. Kivizsgálása során a LSK mellett hyperinsulinaemiával járó 2-es típusú diabetest is diagnosztizáltunk, melynek predisponáló szerepe felmerülhet a LSK kialakulásában.

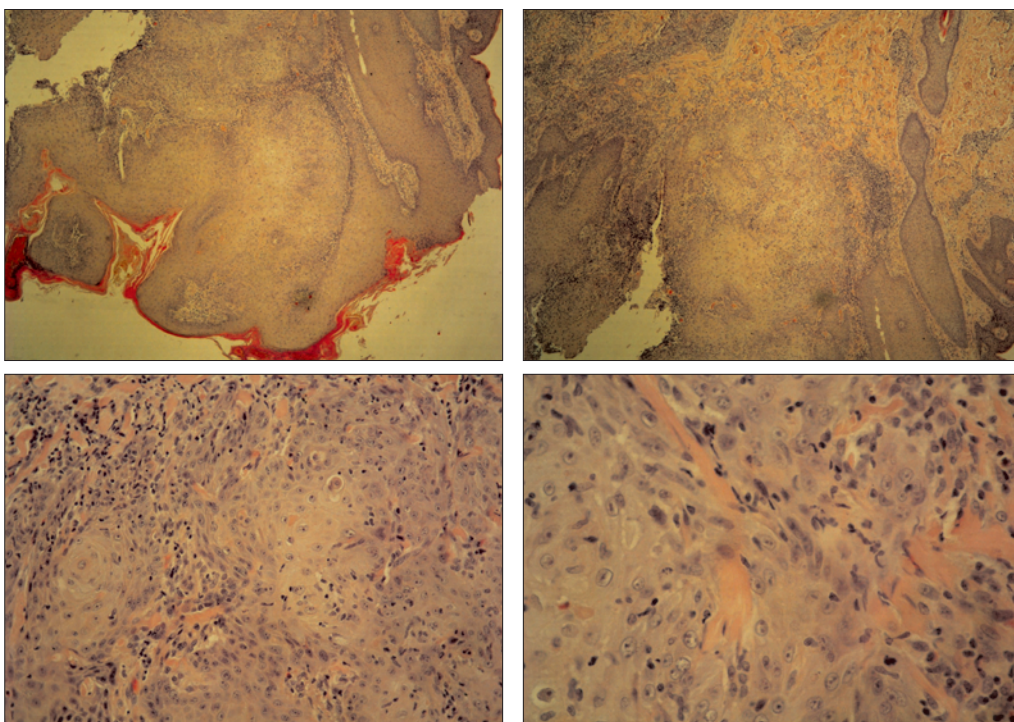
Esetismertetés

A 10 éves fiúgyermek anamnézisében születése óta fennálló bőrszárazság, 2, illetve 3 éves korban elvégzett adenectomia, illetve tonsillektomia, 6 éves korban fejfájás kivizsgálása során negatív eredményt adó kontrasztanyagot koponya CT szerepel. Elhízása és az AN-ra jellemző hajlami hiperpigmentáció és hónalji acrochordonok 6-10 éves kor között, fokozatosan alakultak ki, mely miatt orvoshoz nem vitték. A nyak bal oldalán, az AN által is érintett bőrterületen relatíve gyorsan növekedő, 2-3 hónap alatt 1 cm nagyságot elérő, verrucosus felszínű tumor műtéti eltávolítása céljából jelentkeztek gyermek-bőrgyógyászati szakrendelésünkön (1. ábra). Mellékesen beszámoltak arról is, hogy a legutóbbi egy hónapban ismételt időszakos fejfájás, gyakori vizeletürítés, néhány alkalommal éjszakai enuresis jelentkezett. Családi anamnézise negatív.

A prepubertás gyermek felvételtkor mért testsúlya 59,2 kg, testmagassága 155 cm, BMI: 31,1 kg/m², RR: 110/60 Hgmm, pulzus: 82/min volt. Hasi UH, szemészeti és kardiológiai vizsgálata negatív, csontkora életkorának megfelelő volt. A laboratóriumi vizsgálatok során vércép, ionok, máj- és vese-funkció, zsírok, immunglobulinok, TSH, kortizol, tesztoszteron-, éhgyomri vércukorszint normális



1. ábra: Elhízott gyermek acanthosis nigricansra jellemző hajlathi hiperpigmentációval, acrochordokkal, a nyak bal oldalán a verrucosus felszínű malignus tumorról



2. ábra: A laphámsejtes carcinoma szövettani képe különböző nagyítások mellett: squamoid fészkekből felépülő, dysplasticus sejtekből álló infiltratív daganat, a környezetben masszív, krónikus lobosodással

volt, a kifejezetten emelkedett éhgyomri inzulin-szint: 222,8 $\mu\text{IU/l}$ (norm: 3,2–16,3 $\mu\text{IU/l}$) mellett, HOMA-index: 4,66. (HbA1c meghatározás technikai okok miatt nem történt). Orális glükóztolerancia: éhgyomri vércukor: 4,7 mmol/l, 15 perc: 8,4 mmol/l, 30 perc: 12,8 mmol/l, 60 perc: 14,2 mmol/l, 90 perc: 16,0 mmol/l, 120 perc: 16,4 mmol/l, 150 perc: 15,1 mmol/l értéket mutatott.

Megbeszélés

A gyermekkorban csak ritkán előforduló LSK általában valamilyen krónikus gyulladásal járó dermatosisban észlelhető (xeroderma pigmentosum, dystrophiás típusú epidermolysis bullosa, humán papillomavírus-infekció – különösen immunszup-

A gyermeksebész lokális anesztéziában „in toto” eltávolította a tumort. A szövettani vizsgálat laphámsejtes carcinomát igazolt: squamoid fészkekből felépülő, dysplasticus sejtekből álló infiltratív daganat, a környezetben masszív krónikus lobosodás (2. ábra). A kimetszés az épbén történt. A gyermekonkológus konziliáris az elvégzett terápiás beavatkozással egyetértett, a továbbiakban a gyermek rendszeres (3 havonkénti) bőrgyógyászati ellenőrzését javasolta.

A kontrollvizsgálatok során szénhidrátszegény diéta (reggeli: 40 g, tízórai: 15 g, ebéd: 60 g, uzsonna: 15 g, vacsora: 60 g szénhidrát) mellett 3 hónap alatt 4 kg-os testsúly csökkenést, normális éhgyomri vércukor (4,3 mmol/l) és HbA1c (5,7 %) értéket, csökkenő tendenciát mutató inzulinszintet (84 $\mu\text{IU/l}$), a hajlathi pigmentáció mérséklődését rögzítettük. Az eltávolított tumor helye reakciómentes, enyhén keloidos műtéti heggel.



primált, szervtranszplantáción, kemoterápián, radioterápián átesett egyénben). Az LSK provokáló tényezői között tartják számon az UV és az ionizáló sugárzást, a kémiai karcinogéneket, a humán papillomavírus-infekciót és az immunszuppressziót. Az UV sugárzás DNS-károsodást okoz pirimidin dimérek létrehozásával, genetikai mutáció kialakulásával. Számos egyéb genetikai abnormalitás, intracelluláris jelátviteli zavar, az epidermalis növekedési faktor receptor (EGFR) és a ciklooxigenáz játszik szerepet az LSK kifejlődésében (8, 9).

Betegünkben a tumor napnak kitett területen, a nyakon fejlődött, ahol az AN tünetei is észlelhetők voltak, az inzulinrezisztencia következtében kifejezett hyperinsulinaemiával, 2-es típusú diabetezzel. Számos közleményben olvashattuk az elmúlt évtizedben, hogy az elhízás AN és acro-

chordon kialakulásával járhat együtt, melynek hátterében inzulinrezisztencia, következményes hyperinsulinaemia húzódik meg, emiatt több szerző is hangsúlyozza, hogy „az AN az inzulinrezisztencia fizikális vizsgálattal észlelhető markerének tekinthető” (9-16). AN-ban az inzulin vagy az inzulin-szerű növekedési faktor az epidermalis sejtek propagációját idézi elő, kivételesen az epithelialis sejtes carcinoma kialakulását is indukálhatja (9). Betegünk bemutatásával arra szeretnénk volna felhívni a figyelmet, hogy az egyre növekvő incidenciájú LSK kivételesen gyermekkorban is előfordulhat; valamint, hogy az ugyancsak növekvő gyakoriságú gyermekkori elhízás, és az annak következményeként megjelenő hyperinsulinaemia és AN kedvező alapot teremthet LSK kialakulásához.

Summary

Squamous cell carcinoma in a 10-year-old obese child

Harangi F et al. Balassa Janos Hospital of Tolna County, Department of Pediatrics

Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant tumor of the epidermis rarely seen in children. Generally it is developed in skin that has been injured by sunlight, trauma, thermal burn, or chronic inflammation. Children who develop SCC often have an underlying predisposing condition including xeroderma pigmentosum, dystrophic epidermolysis bullosa, human papillomavirus infection – especially in the immunocompromised host, or a history of organ transplantation, chemotherapy with immunosuppression, or radiation therapy. The SCC was developed on the neck of a 10-year-old obese child with acanthosis nigricans (AN) and hyperinsulinemia. After complete excision of the malignant tumor and dietary changes, the child's skin hyperpigmentation, weight and fasting insulin level were reduced. In the obese child with AN and hyperinsulinemia the factor is probably insulin or an insulin-like growth factor (with other proposed mediators: epidermal growth factor receptor or fibroblast growth factor receptor) that incites the epidermal cell propagation and the development of SCC.

KEYWORDS squamous cell carcinoma, obesity, acanthosis nigricans, hyperinsulinemia

Irodalom

1. Staples MP, Elwood M, Burton RC, et al: Non-melanoma skin cancer in australia: the 2002 national survey and trends since. 1985. Med J Aust 2006;184:6-10.
2. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM ET AL: Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. JAMA 2005; 294:681-690.
3. Chow CW, Tabrizi SN, Tiedemann K, Waters KD: Squamous cell carcinomas in children and young adults: a new wave of a vary rare tumor? J Ped Surg 2007; 42: 2035-2039.
4. Kotwal A, Watt D: Cutaneous squamous cell carcinoma in a child. J Plastic, Reconstr Aesthetic Surg 2009; 62:194-195.
5. Petrov I, Gantcheva M, Miteva L, et al: Lower lip squamous cell carcinoma in disabling pansclerotic morphea of childhood. Pediatr Dermatol 2009; 26:59-61.
6. Belhadjali H, Moussa A, Yahia S, et al: simultaneous occurrence of two squamous cell carcinomas within a nevus sebaceus of jadassohn in an 11-year-old girl. Pediatr Dermatol 2009; 26:236-237.
7. Rodgers W, Ancliff P, Ponting CP, et al: Squamous cell carcinoma in a child with clericusio-type poikiloderma with neutropenia. Br J Dermatol 2013; 168:665-666.
8. Poller AS, Mancini AJ: Hurwitz's clinical pediatric dermatology. 4th ed Elsevier Saunders, Edinburgh 2011;pp199.
9. Yosipovitch G, Devore A, Dawn A: Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. J Am Acad Dermatol 2007; 56:901-916.
10. Mirmirani P, Carpenter DM: Skin disorders associated with obesity in children and adolescents: a Population-Based Study. Pediatr Dermatol 2014;31:183-190.
11. Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, et al: Acanthosis nigricans: a common finding in overweight youth. pediatr dermatol 2007; 24:601-606.
12. Brickman WJ, Huang J, Silverman BL, Metzger BE: Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. J Pediatr 2010; 156:87-92.
13. Ilyés I, Felszeghy E, Oláh A: Az acanthosis nigricans és az inzulinrezisztencia összefüggése gyermekkori elhízásban. Diabetol Hung 2002; 10:197-200.
14. Hermanns-Le T, Scheen A, Piérard GE: Acanthosis nigricans associated with insulin resistance. Am J Clin Dermatol 2004;5:199-2003.
15. Guran T, Turan S, Akcay T, Bereket A: Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. J Paediatr Child Health 2008; 44:338-341.
16. Yamazaki H, Ito S, Yoshida H: Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese japanese children. Pediatr Int 2003; 45:701-705.



Útravaló–tudnivaló

- Az epidermalis laphámsejtes carcinoma csak kivételesen fordul elő gyermekkorban, általában napnak kitett bőrterületen, valamilyen predisponáló tényező vagy megbetegedés talaján fejlődhet ki.
- Minden epidermalis tumor gyanúja esetén bőrbioopsia és szövettani vizsgálat végzése szükséges.
- Az acanthosis nigricans az inzulinrezisztencia fizikális vizsgálatnál észlelhető markerének tekinthető.

Tesztkérdések

1. Melyik dermatosis kapcsán nem szokott laphámsejtes carcinoma kialakulni?

- xeroderma pigmentosum
- dystrophiás típusú epidermolysis bullosa
- toxikus epidermonekrolisis (Lyell-szindróma)
- immunszupprimált egyénben humán papillomavírus-fertőzés

2. Acanthosis nigricans és acrochordon kialakulásával járhat

- krónikus bakteriális vagy vírusos fertőzés
- 1-es típusú diabetes mellitus
- obesitas, inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia
- tartós lokális szteroidterápia

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

LEVÉL A SZERKESZTŐSÉGNEK*

Dicső Ferenc dr.

Szabolcs-Szatmár-Bereg-Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Gyermekosztály, Nyíregyháza

A Gyermekgyógyászat 2014; 65. évfolyam 5. számának 325. oldalán Dr. Maródi László professzor „Splenomalia és Gaucher-kór” címen közölte levelét.

A levélben megfogalmazott megállapítással, mely szerint egy gyermeknél későn, 11 éves korban történt a Gaucher-megbetegedés kórismézése, egyetértünk: diagnosztikus késlekedésről van szó. A rövid esetleírásból és a betegség bemutatásából levont következtetések azonban számunkra elhamarkodottnak, sőt megalapozatlannak tűnnek és nem tükrözik hűen a valódi történéseket.

Maródi doktor levelében a Gyermekgyógyászat 2014; 65. évfolyam 3. számának 217. oldalán megjelent - a Magyar Gyermekorvosok Társasága 2014 évi Jubileumi Nagygyűlésén poszter formájában bemutatott - összefoglalóból, szövegkörnyezetéből kiemelve megállapítja, hogy „a nyíregyházi kórház gyermekorvosai *diagnosztikus splenectomia* mellett döntöttek egy 4 éves kora óta progresszív splenomegalia miatt vizsgált betegnél”. Valójában a következő történt: a beteg 4 éves korában észleltük először, majd hosszú időn keresztül ellenőrzése más intézményben történt. Betöltött 10 éves korában került ismét osztályunk szakembereihez. A poszter bemutatáskor is hangsúlyozott, a gyermek napi életvitelét megnehezítő, általános állapotát jelentősen rontó *extrém splenomegalia okozta kifejezett hasi panaszok és hyperspleniás tünetcsoport* miatt döntöttünk a splenecto-

mia mellett, amelyre a szükséges immunizációt követően került sor (Pneumococcus, Meningococcus, Haemophilus influenzae). Ezzel párhuzamosan történt a Gaucher-kór diagnosztizálására szolgáló szövettani, enzim és genetikai vizsgálat, melyek a béta-glukocerebrozidáz-defektus igazolásával a felvetett diagnózist alátámasztották.

A szóban forgó leánynál – egy másik fiú beteggel együtt – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztálya engedélyével a diagnózis megerősítését követően elkezdjük és azóta rendszeresen végezzük az enzimpótló kezelést.

Maródi dr. levelében „közkórház” kifejezést használ, ami azt sugallhatja, hogy az egy alacsonyabb szintű, (az elittel szemben) a köznép ellátására szolgáló, korlátozott kezelési lehetőséggel rendelkező egészségügyi intézmény. Ezzel szemben a Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház Gyermekosztálya III. szintű szakmai progresszivitási szinttel rendelkező megyei gyermekellátó központ, széles szakmai profillal, megfelelő szakember gárdával, diagnosztikus háttérrel és műszerezettséggel, ami alapot jelent a korszerű szakmai színvonalú diagnosztikus és terápiás beavatkozások biztosításához. Mindezek mellett köszönettel tartozunk Maródi doktornak, aki levelének közzétételével ismét felhívja a figyelmet arra – az MGYT Nagygyűlésén általunk is hangsúlyozott megállapításra –, hogy izolált splenomegalia esetén gondoljunk Gaucher-kórra és ne késlekedjünk elvégezni az egyszerű, mindenki számára elérhető enzim meghatározást és a genetikai diagnosztikai vizsgálatokat.

* A szerkesztőség a maga részéről befejezettnek tekinti ezt a témakört.



Beszámoló az ESPGHAN Hepatológia Nyári Iskolájáról – az emelkedett transzaminázszint helyes értelmezése

Report of the ESPGHAN Hepatology Summer School - correct assessment of elevated transaminases

Szeretnénk javasolni a kollégáknak, hogyha részt vesznek egy-egy kongresszuson, akkor továbbképzési szándékkal, informatív közleményként – az alábbi íráshoz hasonlóan – foglalják össze az adott rendezvény legfontosabb gondolatait. Az alábbi összefoglaló az ESPGHAN (2014 májusa) Vietri sul Mare-ben tartott Hepatológiai Nyári Iskolájában tartott egyik előadás fontos „útravaló-tudnivalóját” tartalmazza, természetesen a teljesség igénye nélkül.

Szabó Dolóresz dr., Dezsőfi Antal dr.

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

Idén májusban ismét megrendezésre került az *Európai Gyermekgasztroenterológiai, Táplálkozási és Hepatológiai Társaság* (ESPGHAN) *Hepatológia Tagozatának* és Prof. Pietro Vajro szervezésében a **Hepatológia Nyári Iskola**. Az intenzív hepatológiai kurzusnak Vietri sul Mare, egy kedves olasz település adott otthont, ami Salerno szomszédságában található Dél-Olaszország Campania régiójában. A továbbképzés főbb témáit a cholestasis, vírusos hepatitisz, májelégtelenség, májtranszplantáció, progresszív és metabolikus májbetegségek, nem alkoholos zsírmáj témakörei adták.

A májbetegségek idejében történő felismerésében, illetve a betegek gondozásában nagy feladat hárul az általános gyermekgyógyászokra, háziorvosokra is. Az egyik, általános orvosok számára leghasznosabb előadás az *emelkedett transzaminázszint helyes értékeléséről és a diagnosztikus tesztek sokasága között való megfelelő elhelyezéséről* szóló előadás volt. Valerio Nobili prezentációjában útmutatást kaptunk arra vonatkozóan, hogyan kell eljárunk ilyen esetekben. A laboratóriumi paraméterek helyes értékelésének alapját képezi, hogy tudjuk az adott biomarkerrel mit mérünk.

A transzaminázok (AST: aszpartát-aminotranszferáz/GOT; ALT: alanin-aminotranszferáz/GPT) citoszolikus enzimek, az ALT tekinthető hepatocytaspecifikusnak, míg az AST megtalálható a szívizom, vázizom sejtjeiben, de az agyban, pancreasban, tüdőben, vörösvértestekben is. Indikátorai lehetnek a májsejtkárosodásnak, azonban fontos hangsúlyozni, hogy szintjük nem korrelál minden esetben a májsejtlézió súlyosságával (egy cirrhosisban szenvedő betegnél gyakran látunk normáltartományban lévő transzaminázértékeket), illetve akár szív- vagy a vázizomrendszert érintő

megbetegedésekben is emelkedett szintet detektálhatunk.

Az AST és ALT normálértékének definiálása nem könnyű feladat. Számos faktor befolyásolhatja a mért értéket, ilyen például a magas BMI, ami akár 40–50%-kal növelheti az eredményt, az erős fizikai megterhelés, valamint a marker egymást követő naponkénti ingadozása is (10%). Az életkor önmagában befolyásoló tényező lehet, hiszen csecsemőkorban lányoknál 55 IU/l, míg fiúknál 60 IU/l tekinthető az ALT-szint normál felső értékének, míg 18 hónapos kor feletti gyermekekben 35 IU/l, illetve 40 IU/l.

Amennyiben emelkedett transzaminázértékekkel találkozunk, minden esetben szükséges ennek ellenőrző vizsgálata. Azokban az esetekben, amikor az emelkedett májenzimértékek mellett a gyermek tünet- és panaszmentes, elegendő az AST, ALT, GGT (gamma-glutamil-transzferáz), CPK (kreatin-foszfokináz) szérumszint meghatározása, mely már segítséget nyújthat annak eldöntésében, hogy az emelkedett májenzimszintek háttérében hepatocellularis károsodás vagy cholestaticus ok állhat-e. Emelkedett CPK-szint esetén muscularis, illetve egyéb szisztémás okok felderítése is szükséges lehet. Erős fizikai terhelés alatt álló gyermeknél az ismétlődő szérumvizsgálat előtt javasolt egy hétig a fizikai aktivitás szüneteltetése. Amennyiben az ismételt laboratóriumi tesztek is tartósan emelkedett, a normálérték kétszeresét meghaladó transzaminázértékeket igazolnak, érdemes hepatológus segítségét kérni a további kivizsgáláshoz tünetmentes esetben is.

Emelkedett májenzimértékeket számos kórképben láthatunk (1. táblázat). Nemcsak a közvetlenül a májat érintő betegségek merülnek fel az etiológiai tényezők között, hanem akár a lakosság körülbelül 1%-át érintő lisztérzékenység is állhat az emelkedett májenzimértékek háttérében.

A tartósan és ismételten emelkedett májenzimszintek detektálásakor a részletes kivizsgálás részeként – a hetero-, autoanamnézis felvétel és a fizikális vizsgálat mellett – első lépésként lehetőség szerint

1. táblázat: Az aszimptomatikus emelkedett transzaminázértékek leggyakoribb okai

Hepaticus okok	Extrahepaticus okok
■ obesitas (nem alkoholos zsírmáj /steatohepatitis) ■ vírusfertőzések: HBV, HCV, CMV, EBV, HSV, VZV, HEV, HDV, toxoplasmosis, Q-láz stb. ■ autoimmun hepatitis ■ toxikus májkárosodás ■ Wilson-kór ■ alfa1-antitripszin-deficiencia	■ Duchenne/Becker izomdystrophia ■ egyéb myopathiák ■ pajzsmirigybetegségek ■ coeliakia ■ hemolízissel járó megbetegedések ■ macro-AST

CMV: cytomegalovírus; EBV: Epstein-Barr-vírus; HSV: herpes simplex vírus, VZV: varicella-zoster vírus; HEV: hepatitis-E-vírus; HDV: hepatitis-D-vírus; HBV: hepatitis-B-vírus, HCV: hepatitis-C-vírus

a hepatotoxikus gyógyszerek felfüggesztése (pl. methotrexat, valproátsav), illetve kiterjesztett laboratóriumi tesztek és hasi ultrahangvizsgálat elvégzése javasolt (vérkép, AST, ALT, GGT, CPK, direkt és indirekt szérumbilirubin, albumin, alvadási paraméterek: protrombinidő, INR). További specifikus vizsgálatok válhatnak szükségessé virális okok (hepatitis-B-, hepatitis-C-, Epstein-Barr-, cytomegalovírus szerológia), autoimmun hepatitis (ANA: antinukleáris antitest, SMA: simaizom elleni antitest, LKM: máj-vese mikroszomális antitest stb.), Wilson-kór, coeliakia, endokrin betegségek, cystás fibrosis, alfa1-antitripszin-deficiencia tisztázására. Mindezek mellett nem szabad megfeledkezni az anyagcsere- és genetikai betegségek lehetőségéről sem.

Összegezve tehát a fenti ismereteket, az emelkedett transzaminázszint perzisztáló fennállása esetén kivizsgálást igényel. Fontos szem előtt tartani, hogy az AST, ALT a hepatocytakárosodás indikátorai lehetnek, azonban nem minden esetben korlálnak a hepatopathia fokával. A transzaminázok nem alkalmasak a szintetikus funkció megítélésére, annak felmérésére leginkább az albuminszint, illetve az alvadási paraméterek mérése szolgál. Az Olaszországban eltöltött néhány nap alatt számos új ismeretre tettünk szert, a meglévő tudásunkat biztosabb alapokra helyeztük. Bátran mondhatom, hogy egy igen magas színvonalú, értékes Nyári Iskolát tudhatunk magunk mögött. Külön öröm, hogy a következő, két év múlva esedékes továbbképzésnek hazánk adhat otthont.



„A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata” biztosan sikeres könyv lesz, mert a pediátria és neonatológia legfrissebb kórélettani ismeretei és a betegágy melletti gyakorlati munkához szükséges tudásanyag egyaránt megtalálható benne. Nagy haszonnal fogják olvasni azok a fiatal kollégák, akik a gyermekintenzív terápiás szakképesítés megszerzésére készülnek, és bármely más szakterület orvosai is friss, pontos ismereteket meríthetnek belőle. „Haben sue fata libri” vagyis a könyveknek megvan a maguk sorsa. Legyen e kiváló, „újszülött” műnek a jövője a folyamatos olvasói figyelem és – a majdani kiadásokkal – a rendszeres megújulás.



baby
CEUMED[®]
SKINCARE

CEUMED BABY LIPO

Tápláló és hidratáló kezelés, száraz és nagyon száraz bőrre.

- ◆ **mindennapos használata** biztosítja a száraz, érzékeny bőr megfelelő hidratáltságát
- ◆ a benne lévő lipidek ellátják a bőrt a hiányzó zsírokkal
- ◆ a benne lévő magas koncentrációjú glicerin hatékonyan hidratálja a bőrt
- ◆ érzékeny bőrre tesztelt és hatása klinikailag igazolt*

*WACHALL, B., HAMMES, S. INFECTOPHARM ARZNEIMITTEL UND CONSILIUM GmbH HEPPENHEIM, GERMANY 2009: Prospective, randomised, double-blind, intra-individual comparative study with Neuroderm Moisturising Cream and Neuroderm Moisturising Cream Lipo vs anionic hydrophilic cream SF in patients with atopic dermatitis



www.ceumedbaby.hu

INFORMÁCIÓ

CEUMED Kft. 1138 Budapest, Margitsziget Grand H. IV/6.
Tel.: +36 1 237 0005 | Fax: +36 1 237 0006
E-mail: info@ceumed.eu | www.ceumed.eu

**Szeress
Okosan**
by Ceumed

 /szeressokosan

